

### 3.5 Cervix uteri

Das Zervixkarzinom ist der zweithäufigste bösartige Tumor der Frau in der Welt [Par97]. In Deutschland steht es an sechster Stelle (nach Brust- und Darmkrebs, Tumoren der Atmungsorgane und der Gebärmutter, sowie Magenkrebs) [RKI]. Das mittlere Erkrankungsalter der Patientinnen im TRM (ab 1988 mit Wohnsitz in der Region) mit einem Zervixkarzinom beträgt 54,1 Jahre. 80% erkranken im Alter zwischen 34 und 79 Jahren. Für die Stadt München wurde 1996/97 eine rohe Inzidenz von 12,4/100.000 Frauen ermittelt, die wegen der noch nicht ausreichenden Kooperation die Realität um etwa 10% unterschätzt (Tab. 6b). Die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen wird in Deutschland auf 5800 geschätzt [RKI]. Das sind 3,3% aller weiblichen Krebserkrankungen. Der Anteil an der tumorbedingten Mortalität beträgt 1,9% (Tab. 26). Für die folgenden Erläuterungen zu den klinischen Daten des TRM sind auch die Anmerkungen zu den Auswertungsprinzipien im Anhang zu beachten.

In den Tab. 66, 67 sind ausgewählte klinische Kenngrößen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium und vom Alter zusammengestellt. In beiden Tabellen wird der starke Bezug des Stadiums zum Alter mit den entsprechenden therapeutischen Konsequenzen deutlich. Die pN0- und pNpos-Befunde innerhalb der pT-Kategorie diskriminieren sehr stark. Die pNX-Befundung läßt an der Überlebensrate die prognostische Zusammensetzung aus den beiden Untergruppen erkennen (Tab. 68, 69). Darüber hinaus dürfte die starke Dominanz der FIGO-Stadienklassifikation zu Lasten einer differenzierten TNM-Angabe mit einer Unterfassung des Lymphknotenstatus einhergehen.

Das FIGO-Stadium mit sechs Klassen (Ia bis IV) stellt zwar eine prognostisch relevante Trennung der Primärbefunde dar. Abb. 69 zeigt aber auch im Vergleich mit der Abb. 70, daß die Zusammenfassung der positiven Lymphknotenbefunde zu FIGO III mit einem erheblichen Verlust an Präzision der Prognose verbunden ist. Da nach wie vor der Lymphknotenstatus wohl der wichtigste Prognosefaktor ist, erlaubt eine Stadienklassifikation nach dem TNM-System (Abb. 70) genauere prognostische Schätzungen als die FIGO-Einteilung (Abb. 69). Ein pT2N0M0 Befund hat eine vergleichbare Prognose wie ein pT1N+M0 Befund. Beide sind prognostisch wesentlich günstiger als alle pT3-Befunde.

Die Adenokarzinome der Zervix zeigen zwar eine etwas günstigere Stadienverteilung als die Plattenepithelkarzinome, im Vergleich zum Korpuskarzinom ist aber die Stadienverteilung insgesamt ungünstiger. Ansonsten haben Histologie und Grading keine zu den anderen Tumoren vergleichbare prognostische Relevanz. Insgesamt sind beide Histologietypen im Gesamtüberleben vergleichbar. Stadienspezifisch zeigen im Stadium II und III die Plattenepithelkarzinome jedoch die günstigere Prognose (Abb. 71).

Bemerkenswert ist die Betrachtung der stadienspezifischen Behandlungsergebnisse. Abb. 73 zeigt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Stadium und von den Behandlungsmodalitäten für das Gesamtkollektiv. V.a. in den Stadien Ib und IIa, IIb zeigt sich ein besseres Überleben für die nur operativ behandelten Patientinnen im Vergleich zur zusätzlichen Strahlentherapie. Die absteigende Rangfolge (Operation, Operation mit Bestrahlung, alleinige Bestrahlung) bleibt in allen Stadien auch bei der Berücksichtigung des Alters im relativen Survival bestehen.

Welche säkularen Veränderungen der Therapien und des Überlebens zeigen sich beim Zervixkarzinom? Wie bei allen gynäkologischen Tumoren hat auch beim Zervixkarzinom die alleinige Operation zugenommen mit einer entsprechenden Abnahme der alleinigen Strahlentherapie (Abb. 74). Dabei ist keine Altersabhängigkeit erkennbar, denn in allen

Altersgruppen ist eine Zunahme der durchgeführten Operationen zu beobachten. Eine starke Abhängigkeit ergibt sich jedoch zu den günstigeren Stadien. Der zusätzliche Einsatz einer Chemotherapie begann eigentlich erst ab dem Jahr 1988 und zunächst v.a. in den höheren Stadien. Eine Verbesserung der Überlebensrate bei der Kombination einer Strahlentherapie mit Cisplatin konnte im Stadium IIb, III und IV erst kürzlich nachgewiesen werden [Rose P.G. et al., N Engl J Med 1999; 340:1144-53]. Anwendungshäufigkeit, Chemotherapieschema und Survival-Effekt sind in Zukunft zu verfolgen und sollten die schnelle Umsetzung einer innovativen Therapie belegen.

Seit 1988 zeigt sich eine signifikante Verbesserung des 5- und 10-Jahres Überlebens (relatives 5-Jahres Überleben vor und ab 1988: 57,4% und 64,1%, relative 10-Jahres Überleben vor und ab 1988: 49,9% und 60,5%) (Abb. 31a-b). Da stadienspezifisch jedoch nur ein geringer Überlebensvorteil zu erkennen ist (Abb. 75), muß notwendigerweise die Verbesserung des Gesamtüberlebens neben einem Therapiewechsel zusätzlich auf eine Stadienverschiebung zurückzuführen sein.

Eine solche säkulare Entwicklung kann gezeigt werden. Die Stadienverteilung hat sich in den letzten über 20 Jahren deutlich verändert. Tab. 76 (hier ebenfalls bezogen auf die Region) zeigt die Verteilung der FIGO-Stadien in den vier Zeitperioden: Einer deutlichen Zunahme der Stadien Ia und Ib steht der Rückgang in den Stadien IIa und v.a. IIb gegenüber. Stadium IV zeigt eher wieder eine leichte Zunahme (um 3,4%). Diese Beobachtung könnte trotz der geringen Erfassungsrate des TRM in den 80er Jahren eine Begründung für den weiteren Rückgang der altersstandardisierten Mortalität des Zervixkarzinoms sein (Abb. 27). Wie beim Korpuskarzinom sind auch beim Zervixkarzinom die rekrutierten Patientinnen in allen Stadien etwas älter. Der Altersmittelwert ist im Stadium Ia um 2,9 Jahre, im Stadium Ib um 3 Jahre, im Stadium IIa um 1 Jahr, IIb um 0,7 Jahre, im Stadium III um 1,1 Jahre und im Stadium IV um 3,6 Jahre angestiegen. Im Unterschied z.B. zum Mammakarzinom sind vom TRM aus Kapazitätsgründen bisher nahezu keine in situ Karzinome erhoben worden. Trotzdem legen die aufbereiteten Daten zur säkularen Änderung der Befunde und der Mortalität (s. Abb. 27, 29) die Frage nach der Sinnhaftigkeit der seit 30 Jahren bestehenden Empfehlung zur jährlichen Früherkennungsuntersuchung nahe, insbesondere wenn man die Altersverteilung der Patientinnen, welche eine gynäkologischen Früherkennung wahrnehmen, beachtet. Mit drei Jahresabständen wird eine nahezu vergleichbare Wirksamkeit erzielt. Zusätzlich bestätigt die Altersverteilung der FIGO-Stadien (Tab. 66 und 67) die Notwendigkeit einer höheren Inanspruchnahme der Früherkennungsuntersuchung im fortgeschrittenen Alter.

Auch beim Zervixkarzinom zeigt die alleinige Bestrahlung eine ungünstigere Prognose innerhalb der FIGO-Stadien im Vergleich zu den operierten Kollektiven. Die Rangfolge Operation, Operation und Bestrahlung, alleinige Bestrahlung wird in der multivariaten Analyse bestätigt, so daß die Verbesserungen im Overall Survival neben dem Stadienshift auch auf die Zunahme des operierten Anteils zurückzuführen ist. Im Vergleich zum Ovarialtumor (s. Tab. 43) zeigt sich beim Zervixkarzinom für die Überlebenszeit ab Diagnose der progredienten Patientinnen ebenso eine Abhängigkeit vom FIGO-Stadium, aber keine wesentliche Abhängigkeit von Alter, Grading oder Histologie. Erfreulich für die betroffenen Frauen und die Öffentlichkeit ist, daß wie beim Korpuskarzinom auch beim Zervixkarzinom die Kliniken der Region für ihre Patientinnen vergleichbare Langzeitergebnisse vorlegen können (Abb. 80).

FIGO-Stadium (n=1070)	%	Alter		Grading			Therapie			
		Mittelwert	Anteil	G1	G2	G3-4	OP	OP +Rad.	Rad.	Chemo. (+/-Rad.)
		Jahre	≥65 Jahre	%	%	%	%	%	%	%
Ia	13.1	44.5	10.0	39.2	44.3	16.5	96.4	1.5	1.5	0.7
Ib	29.5	48.5	16.1	14.8	56.0	29.2	73.2	16.0	7.7	3.2
IIa	5.3	58.9	45.6	11.5	44.2	44.2	39.3	26.8	30.4	3.6
IIb	12.6	61.0	45.9	6.8	60.8	32.5	20.0	23.7	52.6	3.7
III	30.6	55.9	30.2	9.8	53.7	36.5	17.1	30.5	41.3	11.1
IV	8.8	62.9	44.7	5.7	42.9	51.4	14.3	20.8	45.5	19.5
Gesamt/ Durchschnitt	100.0	54.1	27.5	13.4	53.2	33.4	46.0	20.4	27.0	6.6

Tab. 66: Verteilung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

Die Daten geben einen Überblick über klinische Charakteristika für das Zervixkarzinom ohne Sarkome zu Patientinnen mit Wohnort in der Region und einem Diagnosedatum ab 1988. Der Zeitbezug 1988 wurde u.a. wegen der Vergleichbarkeit zu Tumoren des Ovars und des Korpus gewählt und wegen des beginnenden Einsatzes der Chemotherapie in den höheren Stadien ab diesem Zeitpunkt. Stadienangaben waren für 93,2% der Patientinnen verfügbar, differenzierte Angaben für die Substadien in 90,1%. Im Gegensatz zum Korpuskarzinom ist beim Zervixkarzinom die Altersabhängigkeit der Stadienverteilung deutlich. Im FIGO-Stadium Ia und Ib sind die Patientinnen wesentlich jünger. Trotz der Abhängigkeit des Gradings vom FIGO-Stadium zeigt der histologische Differenzierungsgrad aufgrund des hohen Plattenepithelkarzinomanteils beim Zervixkarzinom wenig prognostische Bedeutung (s. Abb. 71 und 72).

Alter (n=1188)	%	FIGO-Stadium						Therapie			
		Ia	Ib	IIa	IIb	III	IV	OP	OP +Rad.	Rad.	Chemo. (+/-OP +/-Rad.)
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
≤40	27.2	23.5	37.7	4.2	6.2	26.0	2.4	70.1	17.9	3.1	8.8
41–54	29.7	13.5	35.9	4.8	10.2	27.5	8.1	51.3	22.3	16.8	9.6
55–64	14.3	8.5	23.5	2.0	13.7	40.5	11.8	36.9	24.4	33.1	5.6
≥65	28.8	4.8	17.4	8.8	21.1	33.7	14.3	19.7	17.4	62.3	0.7

Tab. 67: Verteilung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit vom Alter

Lymphknotenstatus	%	pT-Kategorie					
		Ia	Ib	IIa	IIb	III	IV
	%	%	%	%	%	%	%
pN0	61.0	64.7	73.2	59.3	38.4	29.2	14.3
pNX	13.5	34.6	7.6	3.4	6.8	29.2	28.6
pNpos.	25.5	0.7	19.2	37.3	54.9	41.7	57.1
Gesamt/ Durchschnitt	100.0	18.8	48.8	8.1	18.3	3.3	2.9

Tab. 68: Verteilung des Lymphknotenstatus in Abhängigkeit von der pT-Kategorie

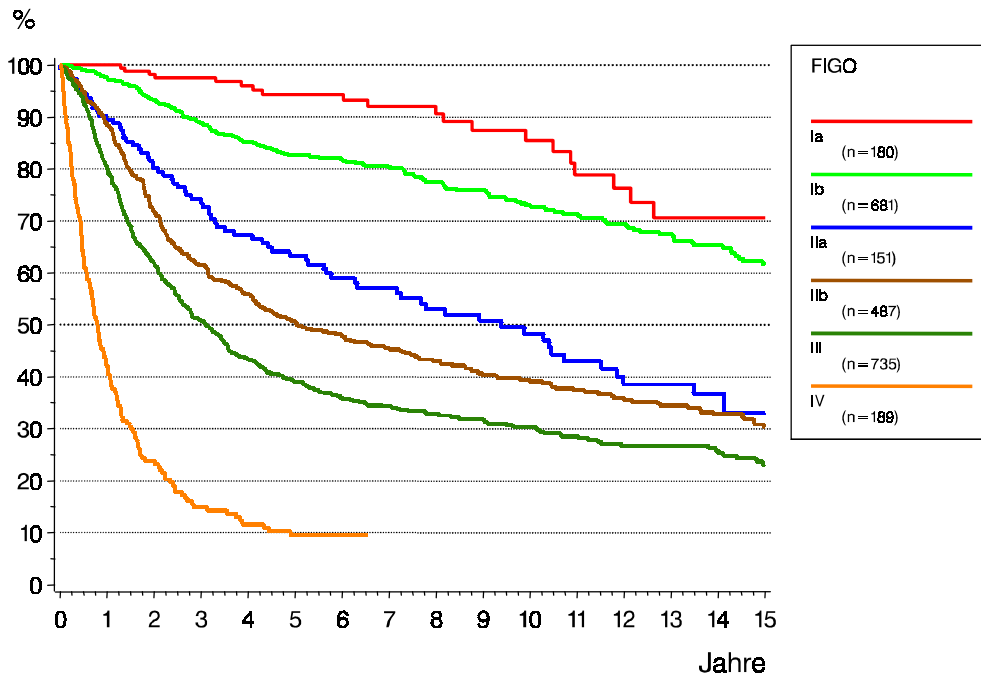


Abb. 69: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

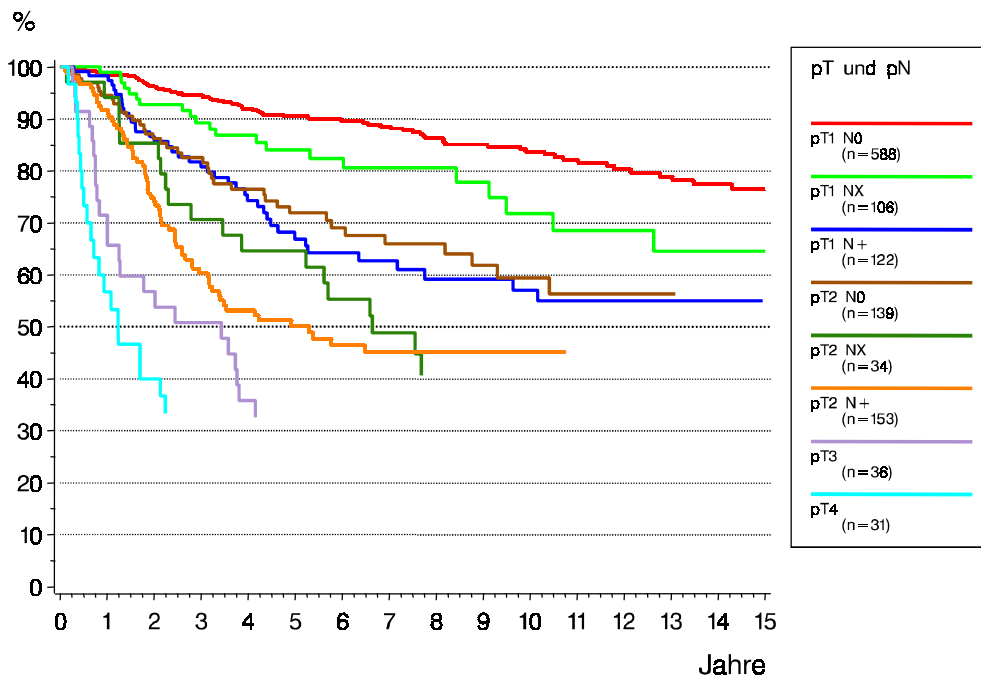


Abb. 70: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der pT-Kategorie und Lymphknotenstatus

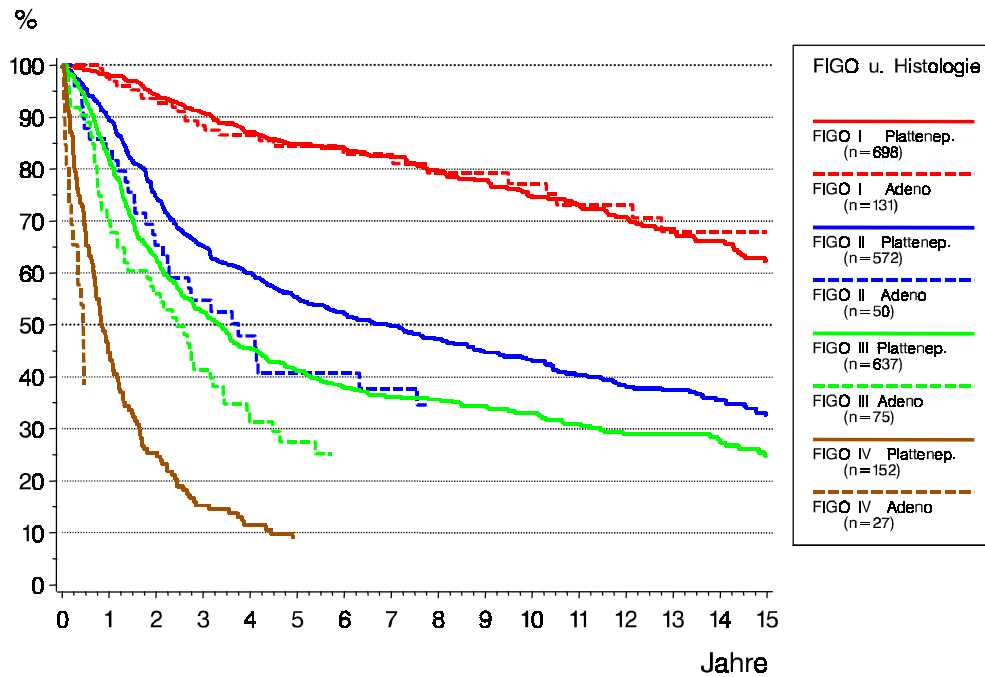


Abb. 71: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium für Plattenepithel- und Adenokarzinome

Von den invasiven Karzinomen sind 81,3% Plattenepithelkarzinome, 13,4% Adenokarzinome und 5,3% sonstige Karzinome. Über die Hälfte aller Adenokarzinome finden sich im FIGO-Stadium I (Ia 5% und Ib 50%), hingegen sind nur 38,7% der Plattenepithelkarzinome im Stadium I (Ia 11,6% und Ib 27,1%) diagnostiziert.

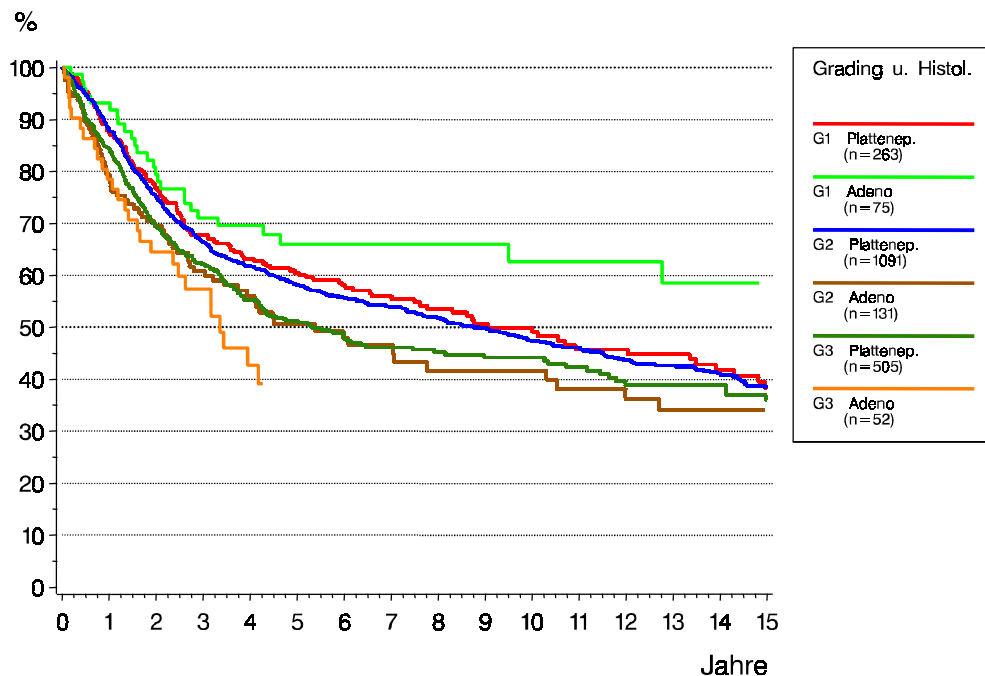


Abb. 72: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Grading für Plattenepithel- und Adenokarzinome

Im Unterschied zu den Tumoren des Ovars und des Korpus hat das Grading insgesamt beim Zervixkarzinom fast keine prognostische Bedeutung. Die 15-Jahres Überlebensraten ohne Berücksichtigung der Histologie (nicht dargestellt) unterscheiden sich zwischen G1 und G3 nur um ca. 6%. Für die Adenokarzinome ist das Grading zwar ein prognostischer Faktor, diese machen aber mit 13,4% nur einen geringen Anteil der Zervixkarzinome aus.

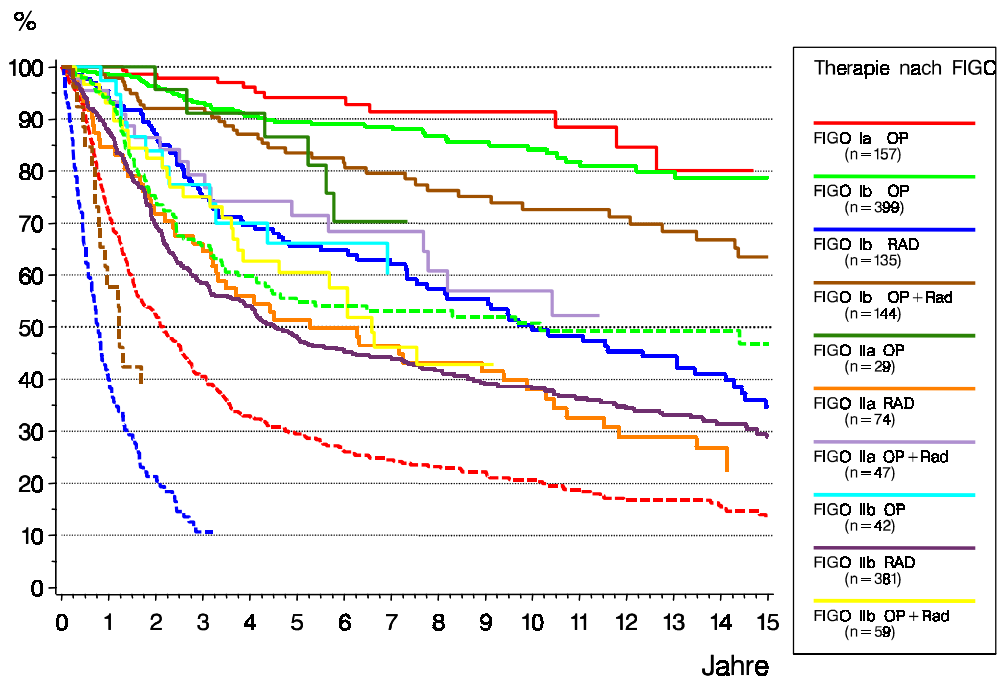


Abb. 73: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Stadium und Behandlungsmodalitäten

In den Stadien Ib und IIa, IIb zeigt sich ein besseres Überleben für die nur operativ behandelten Patientinnen im Vergleich zur zusätzlichen Strahlentherapie. Die absteigende Rangfolge (Operation, Operation und Bestrahlung, alleinige Bestrahlung) bleibt in allen Stadien auch bei Berücksichtigung des Alters im relativen Survival bestehen. Die gestrichelten Kurven (in der Beschriftung nicht aufgeführt) zeigen die FIGO-Stadien III (grün: OP + Rad, n=196 und rot: Rad, n=418) und IV (braun: OP + Rad, n=26 und blau: Rad, n=118). Auch hier zeigen sich im relativen Survival die gleichen Rangfolgen.

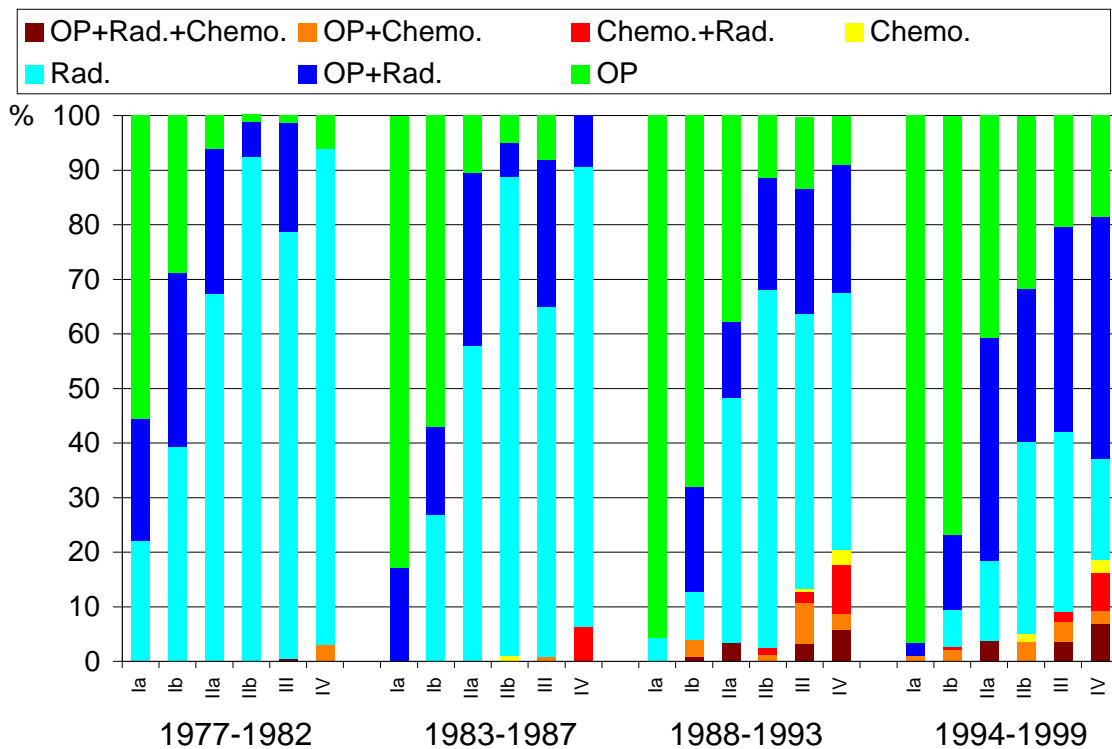


Abb. 74: Veränderung der Primärtherapie seit 1977 in vier Zeitabschnitten in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

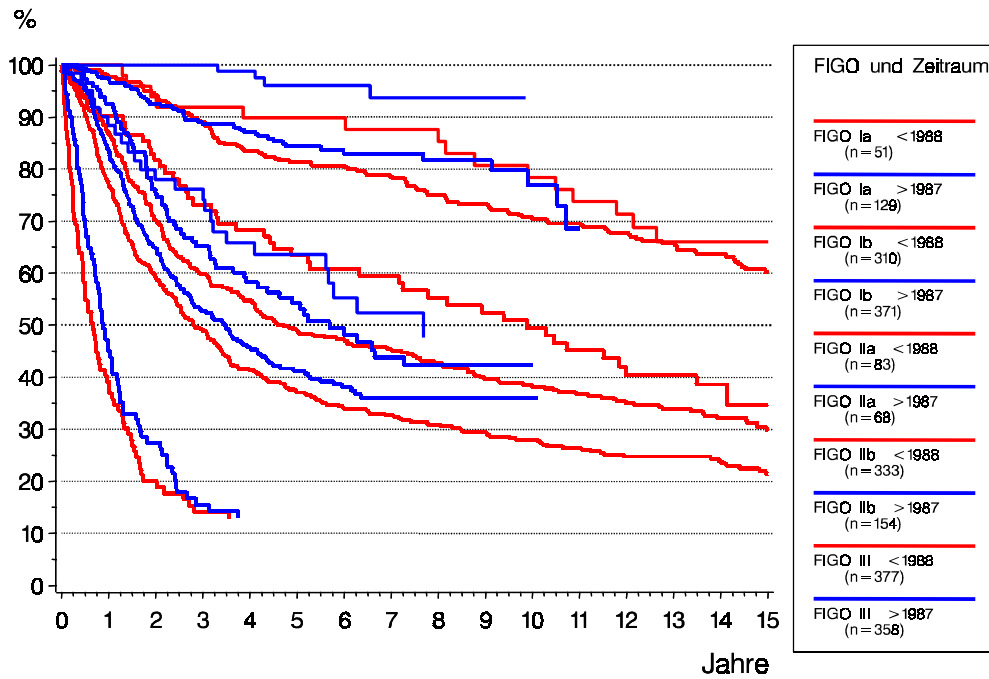
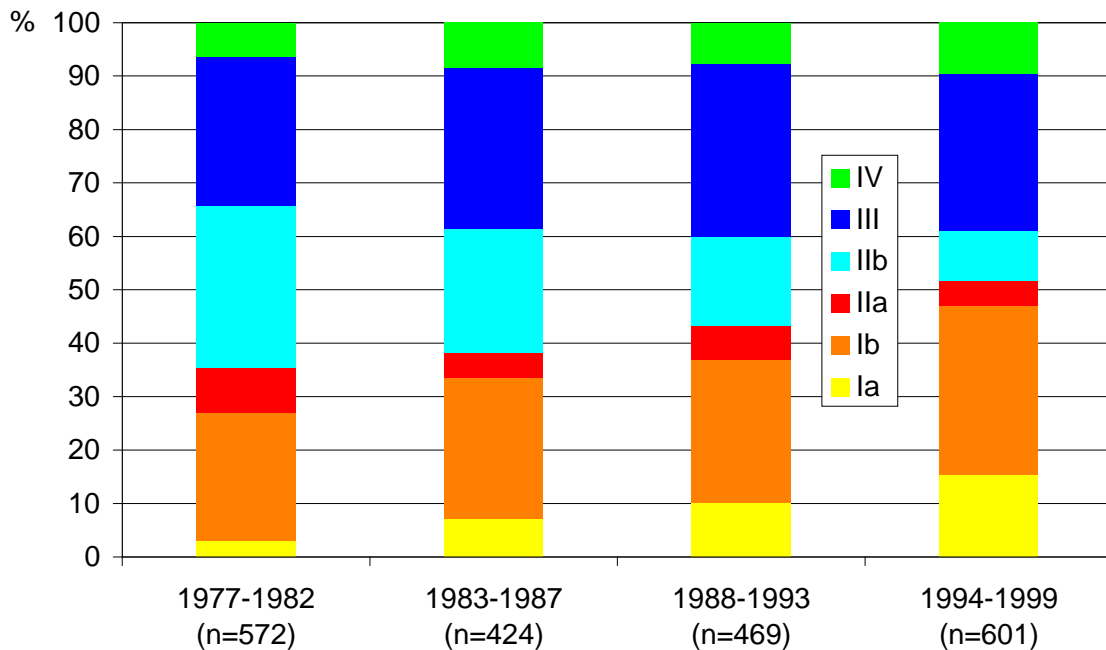


Abb. 75: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Stadium und Behandlungszeitraum vor und ab 1988

In der Beschriftung sind aus Platzgründen die Patientenzahlen im Stadium VI (rot: vor 1988 n=93, blau: ab 1988 n=96) nicht aufgeführt. Der dargestellte historische Vergleich basiert auf gleichen Definitionen der Stadien, da außer geringer Modifikationen der Subklassifikation Ia1, Ia2 und Ib1, Ib2 die FIGO-Klassifikation des Zervixkarzinoms seit 1977 konstant geblieben ist. Stadienspezifisch betrachtet haben die Patientinnen, welche ab dem Jahr 1988 erkrankten, keinen signifikanten Überlebensvorteil.



Tab. 76: Verteilung der FIGO-Stadien in vier Zeitperioden

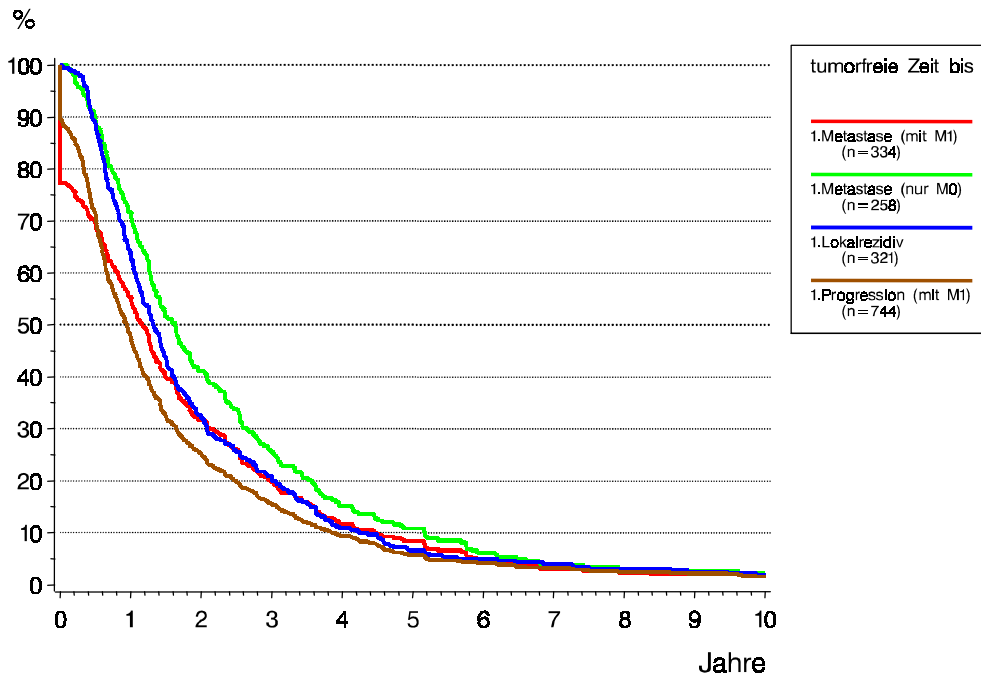


Abb. 77: Verteilung der tumorfreien Zeiten bis zu Beginn der Metastasierung, bis zum ersten Lokalrezidiv und bis zur ersten Progression

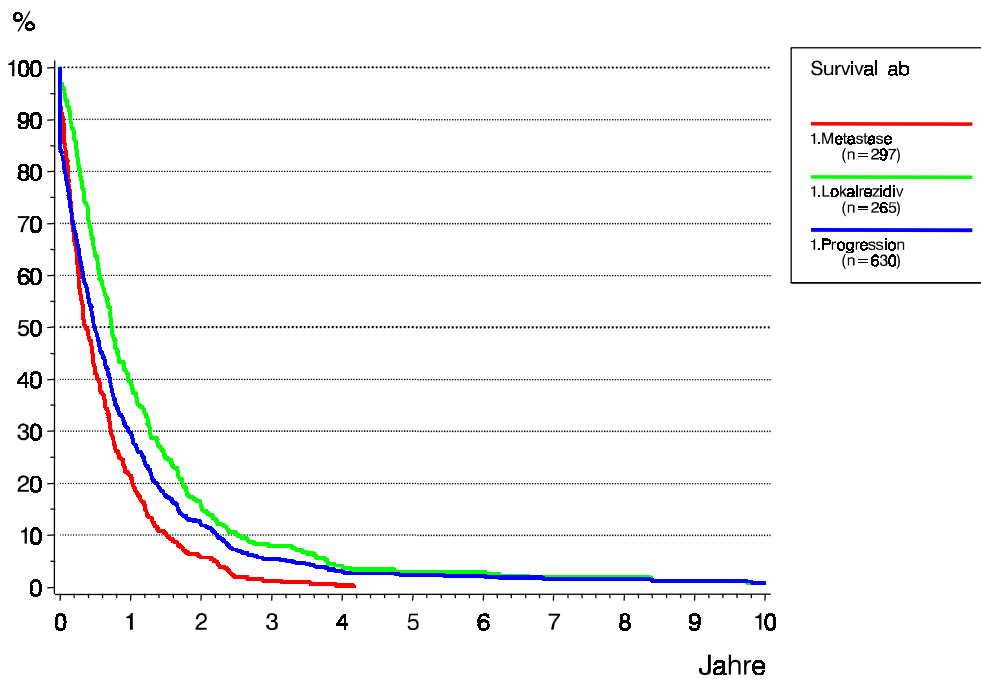


Abb. 78: Verteilung der Überlebenszeiten nach Auftreten einer Progression für Verstorbene



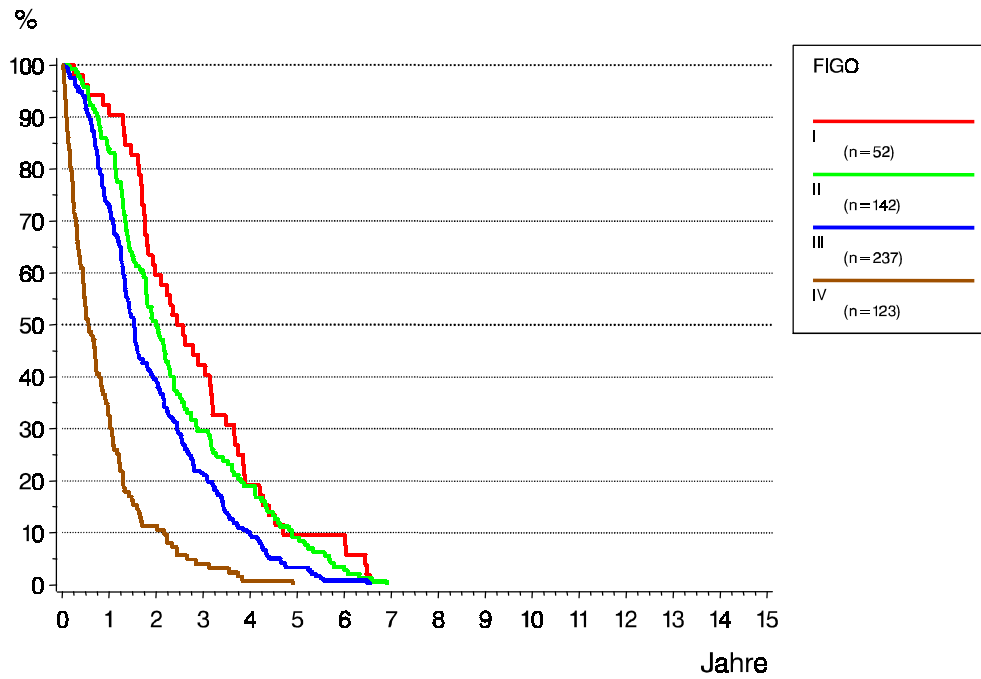


Abb. 79: Verteilung der Überlebenszeit für progrediente und verstorbene Patientinnen in Abhängigkeit vom Stadium

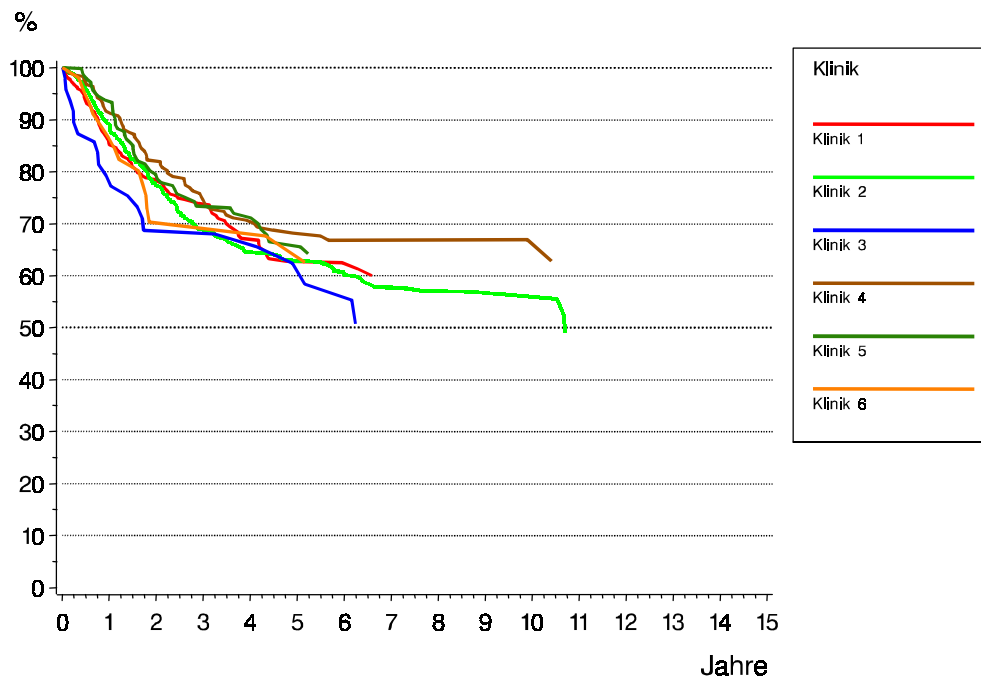


Abb. 80: Relatives Survival für 6 Klinikkohorten für Patientinnen mit einem Diagnosedatum ab 1988 (univariate Sicht).