

Aus der Universitätsfrauenklinik  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Risikofaktoren für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom**

**D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Dennis Ricardo Luft  
aus München  
Magdeburg, 2025

## **Dokumentationsblatt**

### **Bibliographische Beschreibung:**

Luft, Dennis Ricardo:

Risikofaktoren für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom. - 2025 - 61 Bl., 8 Abb., 11 Tab., 2 Anl.

### **Kurzreferat:**

Das Zervixkarzinom ist die weltweit vierthäufigste maligne Erkrankung der Frau. Das Vorhandensein von Ovarialmetastasen ist mit einer deutlich ungünstigeren Prognose verbunden, weshalb bei der operativen Behandlung oft eine beidseitige prophylaktische Entfernung der Eierstöcke erfolgt. Die Identifizierung von Risikofaktoren für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom ist daher von besonderer Bedeutung, um die präoperative Notwendigkeit einer beidseitigen Ovarektomie besser einschätzen zu können. In der vorliegenden Studie wurden anhand von Daten des Tumorregisters Sachsen-Anhalts Risikofaktoren für das Vorliegen von Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom untersucht. Zusätzlich führten wir auch eine separate Analyse für den histologischen Subtyp Adenokarzinom durch. Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 706 Patientinnen mit einem primären Zervixkarzinom, bei denen sowohl eine Hysterektomie als auch eine (beidseitige) Ovarektomie im Zeitraum zwischen 2000 bis 2022 durchgeführt wurde. Unsere Ergebnisse zeigen eine statistisch signifikante Zunahme des Auftretens von Ovarialmetastasen sowohl beim Zervixkarzinom generell als auch spezifisch beim Subtyp Adenokarzinom in Korrelation mit steigendem FIGO-Stadium. Darüber hinaus identifizierten wir den Subtyp Adenokarzinom selbst als eigenständigen Risikofaktor für das Vorhandensein von Ovarialmetastasen.

**Schlüsselwörter:** Zervixkarzinom, Ovarialmetastasen, operative Therapie, Risikofaktoren, Subtyp Adenokarzinom

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	i
Tabellenverzeichnis.....	iii
Abbildungsverzeichnis .....	iv
1. Einführung.....	- 1 -
1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Zervixkarzinoms.....	- 1 -
1.2 Prävention und Diagnostik .....	- 2 -
1.3 Histologie und Stadieneinteilung .....	- 4 -
1.4. Klinik.....	- 6 -
1.5. Therapie des Zervixkarzinoms .....	- 7 -
1.5.1. Operative Therapie.....	- 7 -
1.5.2 Radiochemotherapie, Strahlentherapie und Chemotherapie .....	- 10 -
1.5.2.1 Strahlentherapie.....	- 10 -
1.5.2.2. Chemotherapie .....	- 10 -
1.6. Management von Ovarialmetasen beim Zervixkarzinom .....	- 11 -
1.7. Zielsetzung der Arbeit – Fragestellung .....	- 13 -
2. Material und Methoden .....	- 14 -
2.1. Einverständniserklärung.....	- 14 -
2.2. Informationsquellen und Patientenkollektiv .....	- 14 -
2.3. Dokumentation und Datenverarbeitung .....	- 15 -
2.4. Datensatzstruktur.....	- 16 -
2.5. Statistische Analyse.....	- 16 -
2.5.1. Univariate Analyse .....	- 16 -
2.5.2. Multivariate logistische Regression nach Multipler Imputation .....	- 18 -
3. Ergebnisse .....	- 19 -
3.1. Verteilung der Operationen über die Jahre.....	- 19 -
3.2. Alter zum Zeitpunkt der Operation .....	- 19 -
3.3. Histologischer Tumortyp.....	- 21 -
3.4. FIGO-Stadium .....	- 21 -
3.5. Tumorgrading.....	- 23 -
3.6. Ovarialmetastasen .....	- 24 -
3.6.1. Vorkommen von Ovarialmetastasen in Abhängigkeit der Histologie.....	- 24 -
3.6.2. Vorkommen von Ovarialmetastasen in Abhängigkeit des Erkrankungsstadium .....	- 25 -

3.7. Lymphknotenbefall des Zervixkarzinoms .....	- 26 -
3.8. Lymphgefäßinvasion des Zervixkarzinoms .....	- 26 -
3.9. Veneninvasion des Zervixkarzinoms .....	- 27 -
3.10. Resektionsstatus .....	- 28 -
3.11. Risikofaktoranalyse für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom inklusiver gesonderter Betrachtung des histologischen Subtyps Adenokarzinom .....	- 29 -
4. Diskussion .....	- 34 -
4.1. Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse.....	- 34 -
4.2. Wissenschaftliche Einordnung .....	- 35 -
4.3. Klinische Implikation.....	- 39 -
4.4. Einschränkungen der Studie.....	- 41 -
5. Zusammenfassung .....	- 42 -
6. Literaturverzeichnis.....	- 43 -
7. Danksagung .....	- 48 -
8. Ehrenerklärung .....	- 49 -
9. Lebenslauf .....	- 50 -
10. Anhang .....	- 51 -

## **Abkürzungsverzeichnis**

bzw. = beziehungsweise

CA 125 = Cancer-Antigen 125

CEA = Carcinoembryonales Antigen

CI = Konfidenzintervall (engl. Confidence Interval)

CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie

CIS = Carcinoma in situ

et al. = et alii

FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

G = Grading

HPV = Humanes Papillomavirus

IMRT = Intensitätsmodulierte Bestrahlung

L-Status = Lymphgefäßstatus

N-Status = Nodalstatus

NSE = Neuronenspezifische Enolase

OP = Operation

OR = Odds Ratio

OS = Overall survival

Pap-Test = Test nach Papanicolaou

pRB = Retinoblastom-Protein

PFS = Progression-free survival

RR = Relatives Risiko

R-Status = Resektionsstatus

SCC = Squamous Cell Carcinoma Antigen

STIKO = Ständige Impfkommission

TNM = tumor, node, metastasis

V-Status = Venengefäßstatus

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der FIGO-Stadien (2009) nach Beckmann M: S3-Leitlinie Zervixkarzinom - Kurzfassung. <a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-033OL">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-033OL</a> , zuletzt geprüft am: 09.01.2023.....	- 5 -
Tabelle 2: Klassifikation nach Piver-Ruthledge et al. 1974 gemäß Beckmann M: S3-Leitlinie Zervixkarzinom - Kurzfassung. <a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-033OL">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-033OL</a> , zuletzt geprüft am: 09.01.2023.....	- 8 -
Tabelle 3: Histologischer Tumortyp (n=706).....	- 21 -
Tabelle 4: Verteilung der FIGO-Stadien (n=706) .....	- 22 -
Tabelle 5: Tumorgrading (n=645).....	- 24 -
Tabelle 6: Vorkommen von Ovarialmetastasen in Abhängigkeit von der Histologie des Zervixkarzinoms (n=706).....	- 25 -
Tabelle 7: Vorkommen von Ovarialmetastasen in Abhängigkeit des FIGO-Stadiums .....	- 25 -
Tabelle 8: Resektionsstatus (n=652) .....	- 28 -
Tabelle 9: Univariate Risikofaktoranalyse für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom (n=706) .....	- 29 -
Tabelle 10: Univariate Risikofaktoranalyse für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom vom Subtyp Adenokarzinom (n=201) .....	- 31 -
Tabelle 11: Risikofaktoranalyse für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom nach multivariater logistischer Regression (n=706) .....	- 32 -

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Flowchart .....	- 15 -
Abbildung 2: Kodierung der Histologie in IBM SPSS Statistics .....	- 17 -
Abbildung 3: Anzahl der Operationen zwischen den Jahren 2000 und 2022 (n=706) .....	- 19 -
Abbildung 4: Altersverteilung aller Patientinnen (n=706).....	- 20 -
Abbildung 5: Altersverteilung beim Adenokarzinom (n=201) .....	- 20 -
Abbildung 6: Lymphknotenbefall des Zervixkarzinoms (n=632).....	- 26 -
Abbildung 7: Lymphgefäßinvasion des Zervixkarzinoms (n=506) .....	- 27 -
Abbildung 8: Veneninvasion des Zervixkarzinoms (n=485) .....	- 28 -

## 1. Einführung

### 1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Zervixkarzinoms

Das Zervixkarzinom, auch Gebärmutterhalskrebs genannt, ist der weltweit vierthäufigste Tumor bei Frauen. Insgesamt macht dieser jährlich etwa 6,5% aller bösartigen Neuerkrankungen im weiblichen Geschlecht aus. [1] In einigen Entwicklungsländern, vor allem im südlichen Teil Afrikas, ist das Zervixkarzinom sogar die häufigste maligne Erkrankung bei Frauen. In den Industriekulturen hingegen, so auch in Deutschland, ist die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten durch die verbesserte Frühdiagnostik im Rahmen von Screening- und Vorsorgeprogrammen zurückgegangen. [2] So lag die Inzidenz in Deutschland 1975 noch bei 35 Frauen pro 100 000 Einwohnerinnen. [3] Im Jahr 2019 lag diese nach Angaben Zentrums für Krebsregisterdaten nur noch bei 9,2 Frauen pro 100 000 Einwohnerinnen. [4] Dennoch erkrankten allein im Jahr 2019 in Deutschland ungefähr 4.575 Frauen am Zervixkarzinom und 1.597 Frauen starben auch daran. Die Patientinnen haben ein mittleres Erkrankungsalter von 55 Jahren und liegen damit deutlich unter dem Durchschnitt verglichen mit dem Erkrankungsalter aller Krebserkrankungen insgesamt (69 Jahre). [4, 5] Als Hauptursache des Zervixkarzinoms gelten Infektionen mit sexuell übertragenen humanen Papillomaviren (HPV) mit onkogenem Potential. [6] Anhand dieses onkogenen Potentials werden die humanen Papillomaviren in verschiedene Klassen eingeteilt: Hierbei unterscheidet man die High-Risk-Typen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 81) mit einem erhöhten Risiko für eine Karzinomentstehung von den Low-Risk-Typen (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81), mit einem hingegen geringeren Risiko für eine Karzinomentstehung. [7] Letztere, insbesondere die HPV-Typen 6 und 11, verursachen typischerweise gutartige Veränderungen im Genitalbereich. [3] Allerdings lassen sich insgesamt über 200 HPV-Typen anhand ihres Genoms unterscheiden, von denen viele keine Rolle bei der Entstehung maligner Entartungen spielen, sondern lediglich gutartige Veränderungen wie Warzen an Händen, Füßen und im anogenitalen Bereich verursachen. Diese werden von den Patientinnen meist nur aus kosmetischer Sicht als störend empfunden und verschwinden in der Regel innerhalb von 5 Jahren wieder von selbst. [8, 9] Oft verlaufen HPV-Infektionen auch asymptomatisch und verschwinden in 70% der Fälle innerhalb eines Jahres und in 91% der Fälle innerhalb von zwei Jahren gänzlich von allein. [10] Die für die Entstehung des Gebärmutterhalskrebses am bedeutsamsten HPV-Typen sind HPV-Typ 16 (in ca. 80% aller Fälle nachweisbar) und HPV-Typ 18 (in ca. 5% aller Fälle nachweisbar). [3] Im Falle einer andauernden Infektion mit diesen Viren kann es zur Integration der Virus-DNA

in das Genom der Epithelzellen im Bereich der Zervix kommen. Es folgt die Expression der viralen Onkoproteine E6 und E7, welche wiederum die Tumorsuppressorproteine p53 und pRB (inaktivieren, wodurch es zur malignen Entartung der infizierten Zellen kommen kann [11]. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung des Gebärmutterhalskrebses sind eine frühe Kohabitarche, Promiskuität, eine frühere Infektion mit Gonokokken, mangelnde Hygiene im Genitalbereich, niedriger sozio-ökonomischer Status, eine HIV-Infektion des Partners, Rauchen und die Einnahme östrogenbetonter Ovulationshemmer. [3] Besonders immunsupprimierte Patientinnen, beispielsweise mit einer HIV-Infektion, sind häufiger aufgrund ihrer geschwächten Abwehr mit mehreren verschiedenen Typen an humanen Papillomaviren infiziert. [12] Außerdem gibt es bestimmte erbliche Faktoren, welche eventuell das Risiko der Entstehung eines Zervixkarzinoms, erhöhen. [4]

## **1.2 Prävention und Diagnostik**

Zur Vorbeugung des Zervixkarzinoms sind sowohl die Primärprävention als auch die Sekundärprävention von großer Bedeutung. Allerdings steht die Sekundärprävention, also die Früherkennung von HPV-Infektionen und Präkanzerosen, im Vordergrund. [13] Diese ist von besonderer Bedeutung, weil die meisten Frauen wenig bis gar keine Symptome verspüren, bis Krankheit fortgeschritten ist. [14] In Deutschland ist daher gemäß dem gesetzlichen Früherkennungsprogramm für Frauen im Alter zwischen 20 und 34 Jahren jährlich sowohl eine gynäkologische Untersuchung als auch ein zytologischer Abstrich vom Gebärmutterhals (PAP-Abstrich) vorgesehen. Ab dem 35. Lebensjahr besteht zusätzlich das Angebot, sich neben der jährlichen gynäkologischen Untersuchung alle drei Jahre zusammen mit dem PAP-Abstrich auf eine HPV-Infektion testen zu lassen. [4] Zudem ist eine Impfung gegen humane Papillomaviren möglich und wurde in Deutschland durch die STIKO erstmals 2007 für Mädchen ab dem 9. Lebensjahr empfohlen. Erst seit 2018 empfiehlt die STIKO die Impfung sowohl Jungen als auch Mädchen im Alter zwischen 9 und 14 Jahren. Die Impfung sollte vor Aufnahme des Geschlechtsverkehrs geschehen. Um eine Immunisierung zu erreichen ist eine zweifache Gabe des Impfstoffes nötig, diese sollte in einem Abstand von mindestens fünf Monaten erfolgen. Wenn allerdings die erste Impfung erst nach dem 15. Lebensjahr erfolgte, ist eine zusätzliche dritte Impfung notwendig. [15] Über die Prophylaxe der Erkrankung hinaus dient die Impfung auch als therapeutische Maßnahme. [13] Derzeit sind drei Impfstoffe in Deutschland zugelassen: Der bivalente Impfstoff Cervarix®, welcher sich gegen die High-Risk Typen 16 und 18 richtet, der tetravalente Impfstoff Gardasil® gegen die Typen 6, 11, 16 und 18, sowie dessen

Nachfolger Gardasil 9®. Letzterer ist ein nonvalenter Impfstoff zum Schutz vor den Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58. [16] In Sachsen-Anhalt sind die Impfquoten gegen HPV im bundesweiten Vergleich sehr hoch. Nach Angaben des Landesamts für Verbraucherschutz sind dort im Schuljahr 2019/2020 bereits 41,2% aller Sechstklässlerinnen vollständig geimpft worden. Im Jahr 2019 erreichte Sachsen-Anhalt laut Angaben des Robert Koch-Instituts eine Impfquote von 66,9% bei den 15-jährigen und von 71,3% bei den 18-jährigen und liegt damit an Spitzenposition im Vergleich mit allen anderen Bundesländern. Auch bei den Jungen liegt die Impfquote gegen HPV bei den 15-jährigen mit 10% im Vergleich sehr weit vorne und an zweiter Stelle hinter Mecklenburg-Vorpommern. [17] Weil die Impfung aber keinen absoluten Schutz gegen die Entstehung eines Zervixkarzinoms gewährleisten kann, bleiben Früherkennungsuntersuchungen (Spiegeleinstellung und Abstrichzytologie) als präventive Maßnahme unverzichtbar. [6] Bei den im Screeningprogramm vorgesehenem Abstrich der Zervix nach Papanicolaou erfolgt die Diagnosestellung entsprechend der Münchener Nomenklatur III aus dem Jahr 2014. Anhand der Morphologie der angefärbten Zellen im Abstrich wird das Ergebnis einem histopathologischen Befund zugordnet, durch welchen das weitere Procedere entschieden werden kann. [18] Bei geringgradigen Veränderungen ist die zytologische Diagnostik relativ fehleranfällig, weshalb es empfehlenswert ist diese durch eine Kolposkopie zu ergänzen. Hierbei wird die Portio mit einer 3-5 %-igen Essigsäurelösung und einer Lugol-Iod-Lösung unter Sicht betupft. Eine charakteristische Weißfärbung (essigweißes Epithel) gilt als abnömer Befund und ist verdächtig für das Vorliegen eines dysplastischen Epithels. Bei der Schiller-Iodprobe färben sich die Epithelzellen der Zervix gemäß ihres Glykogengehaltes unterschiedlich an. Diese unterschiedliche Anfärbung (Mosaik oder Punktierung) kann ebenfalls Hinweis auf das Vorliegen eines dysplastischen Epithels sein. [6] Nach der zytologischen Diagnostik sowie der Kolposkopie geschieht die Sicherung der Verdachtsdiagnose durch invasive Maßnahmen wie der Konisation, der Zervixabrasio und/oder der gezielten Probeentnahme. Hierbei sind aber auch die individuellen Gegebenheiten der Patientinnen dringend zu beachten: Beispielsweise sollte gerade bei jüngeren Frauen mit späterem Kinderwunsch im Falle einer Konsiation ein möglichst kleiner Konus zur Prophylaxe einer Zervixinsuffizienz gewählt werden. Anhand der histologischen Beurteilung des Materials durch einen Pathologen kann dann die weitere Therapie entschieden werden. [19]

### 1.3 Histologie und Stadieneinteilung

Der Vorläufer des invasiven Zervixkarzinoms ist die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) mit einem Altersgipfel bei 28 Jahren. Diese wird gemäß ihren zytomorphologischen Eigenschaften im Abstrich nach Papanicolaou und ihrer histologischen Atypien anhand des Biopsiebefundes nach der CIN-Klassifikation eingeteilt. Man unterscheidet demnach drei verschiedene Stadien bei den zervikalen intraepithelialen Neoplasien, aufsteigend nach dem Grad an Dysplasie, welche jeweils eine unterschiedliche therapeutische Konsequenz mit sich ziehen. [3] Die mildeste Form CIN1 entspricht einer leichten Dysplasie, welche von der mittleren Form CIN 2, einer mäßigen Dysplasie, gefolgt wird. Die schwerwiegendsten Formen der Dysplasie werden in CIN 3 und CIS eingeteilt, wobei letzteres bereits ein Carcinoma in situ beschreibt. Allerdings wird CIN 3 wie CIS gewertet und vice versa. [20] Es wird angenommen, dass Dysplasien zwar spontan rückbildungsfähig sind, diese Wahrscheinlichkeit aber mit der Schwere der Dysplasie abnimmt. Hingegen steigt die Wahrscheinlichkeit zur Progression zum invasiven Zervixkarzinom bei höhergradigen Dysplasien. Dieses entsteht durch den Durchbruch der Basalmembran, als Folge der stark erhöhten Zellzahl im dysplastischen Epithel. [3] Es existieren unterschiedliche Häufigkeitsangaben bezüglich der verschiedenen histologischen Subtypen des Zervixkarzinoms. Als am häufigsten gilt das Plattenepithelkarzinom, welches in etwa 90% der Fälle beschrieben wird und sich wiederum in das verhorrende, nicht verhorrende, verruköse und papillomatöse Plattenepithelkarzinom unterscheiden lässt. In 5-15% der Fälle handelt es sich um adenosquamöse Karzinome (Mischformen), welches verhältnismäßig eher jüngere Frauen betrifft und früher metastasiert. Weitere 7-27% entsprechen dem histologischen Subtyp Adenokarzinom. [6] Die prätherapeutische Stadieneinteilung des histologisch gesicherten Zervixkarzinoms erfolgt klinisch-diagnostisch nach der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO). Laut aktuellen Leitlinienempfehlungen wird hierzu die FIGO-Klassifikation aus dem Jahr 2009 verwendet. Obwohl im Jahr 2018 eine neue FIGO-Klassifikation veröffentlicht wurde, wird empfohlen, diese noch nicht zu verwenden. Grund dafür ist die fehlende Studienlage bezüglich des Outcomes der Patientinnen. [20] Die FIGO-Klassifikation wird oft neben der TNM-Einteilung, in welcher noch näherer Bezug auf die befallenen Lymphknoten genommen wird, verwendet. Auf Grundlage des klinisch bestimmten FIGO-Stadiums und den individuellen Gegebenheiten der Patientin wird dann die Therapie der Wahl bestimmt. [3]

*Tabelle 1: Übersicht der FIGO-Stadien (2009) nach Beckmann M: S3-Leitlinie Zervixkarzinom - Kurzfassung. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-033OL>, zuletzt geprüft am: 09.01.2023.*

<b>FIGO-Stadien (2009)</b>	<b>Definition</b>
I	Tumor begrenzt auf Zervix
IA	invasives Karzinom ausschliesslich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe und einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger
IA1	Stromainvasion von $\leq$ 3,0 mm in die Tiefe und $\leq$ 7 mm horizontaler Ausbreitung
IA2	Stromainvasion von $>$ 3,0 mm, aber nicht mehr $\leq$ 5,0 mm mit einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger
IB	(makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion $>$ T1a2 / IA2
IB1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $\leq$ 4,0 cm in größter Ausdehnung
IB2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $>$ 4,0 cm in größter Ausdehnung
II	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums
IIA1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion $\leq$ 4,0 cm in größter Ausdehnung
IIA2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
IIB	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand

III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
IVA	Tumor infiltriert Blase oder Rektum und/oder breitet sich über das kleine Becken hinaus aus
IVB	Fernmetastasen, einschließlich Metastasen in para-aortalen Lymphknoten

Während der histologische Befund entscheidend für die Diagnose des Zervixkarzinoms ist, spielen Tumormarker jedoch eine untergeordnete Rolle und werden lediglich zur Verlaufskontrolle beobachtet. Tumormarker weisen in diesem Kontext Schwächen bezüglich ihrer Spezifität auf. Gemäß aktuellen Leitlinien wird eine Bestimmung der Tumormarker beim Gebärmutterhalskrebs nur dann empfohlen, wenn diese bereits, während der Primärdiagnostik im erhöhten Bereich lagen. Die Bestimmung des SCC (Squamous Cell Carcinoma Antigen) im Serum kann als Marker für das Plattenepithelkarzinom dienen, das CEA (Carcinoembryonales Antigen) sowie CA 125 (Cancer-Antigen 125) als Marker beim Adenokarzinom. [20] Bei einem neuroendokrinen Tumor der Zervix kann die NSE (Neuronenspezifische Enolase) erhöht sein. [21] Einer Studie aus dem Jahr 2010 zu Folge haben beispielsweise die Tumormarker SCC und CA 125 wenig Nutzen in der Früherkennung der Erkrankung, können dafür aber als Indikator für einen bereits fortgeschrittenen Verlauf und Einschätzung der Prognose dienen. [22]

#### 1.4. Klinik

Frühstadien des Zervixkarzinoms sowie gutartige Veränderungen sind meist noch symptomlos, weshalb diese in der Regel per Zufallsbefund identifiziert werden. Beim fortgeschrittenen Karzinom hingegen kommt es in 90% der Fälle zur klinischen Manifestation: Als Kardinalsymptom gelten abnorme Blutungen. Diese tritt in Form einer Schmier- oder Zwischenblutung, postkoital oder in Form einer klimakterischen oder postmenopausalen

Blutung auf. Zudem entstehen bei 10-15% der Patientinnen Kontaktblutungen in der Folge von mechanischer Belastung der Portiooberfläche, zum Beispiel während des Geschlechtsverkehrs. Wenn die Tumormasse bereits nekrotische Areale aufweist, kann dies zu einem blutigen und übelriechenden Scheidenauslfuss führen. Schmerzen sind nur dann ein typisches Symptom, wenn der Tumor bereits benachbarte Strukturen infiltriert hat. Kennzeichnend für eine bereits fortgeschrittene Erkrankung ist die symptomatische Trias von lumbosakralen Schmerzen, Lymphödemen des Beines und eine einseitige Obstruktion des Uterus. [23]

## **1.5. Therapie des Zervixkarzinoms**

Die Therapie des Zervixkarzinoms erfolgt stets unter Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten der Patientin. Dabei sollen Allgemeinzustand, Lebenssituation, Stadium der Erkrankung, Menopausenstatus und potenzieller Kinderwunsch im Rahmen der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Die primäre Therapie des Zervixkarzinoms kann operativ erfolgen, gegebenenfalls aber auch kombiniert mit einer Strahlen- und/oder Chemotherapie. Nur bei inoperablen Befunden kommt eine isolierte Radio- und/oder Chemotherapie zum Einsatz. Gemäß den aktuellen Leitlinien ist eine unimodale Therapiestrategie zu bevorzugen. [20]

### **1.5.1. Operative Therapie**

Besonders in den weniger fortgeschrittenen Stadien (FIGO I-II B) ist die Operation in der Regel die bevorzugte Therapie. Zur Vorbereitung auf die operative Entfernung des Tumors erfolgt zunächst immer ein exaktes Staging und eine Bildgebung, gegebenenfalls mit einem Urogramm zur Darstellung der ableitenden Harnwege. [6] Ausschlaggebend für das Ausmaß der Operation ist das Stadium der Krebserkrankung: Tumore, die sehr früh erkannt werden und auch dementsprechend kleiner sind, können in der Regel durch die Konisation mittels Skalpells, Laser oder elektrische Schlinge von der Zervix entfernt werden. Falls eine Konisation nicht ausreichend ist, um das erkrankte Gewebe zu entfernen, wird gegebenenfalls die (radikale) Trachelektomie in Betracht gezogen. [20, 24] Beides sind fertilitätserhaltende Verfahren und somit Optionen für Patientinnen, bei welchen noch ein späterer Kinderwunsch besteht und sich die Krankheit in einem frühen Stadium befindet (FIGO IA1-IB1). Allerdings ist in dieser Gruppe an Patientinnen sowohl das Risiko für eine Fehl- oder Frühgeburt als auch das Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung durch die Schwächung des Gebärmutterhalses erhöht. [25] Bei Zervixkarzinomen, die erst in weiter fortgeschrittenen Stadien entdeckt werden, ist es

operativ meist nur noch möglich das Tumorgewebe mittels (radikaler) Hysterektomie zu entfernen. [20] Die Einteilung der radikalen Hysterektomie erfolgt nach Ausmaß der Resektion in fünf Stadien nach Piver-Ruthledge et al. 1974. [26]

*Tabelle 2: Klassifikation nach Piver-Ruthledge et al. 1974 gemäß Beckmann M: S3-Leitlinie Zervixkarzinom - Kurzfassung. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-033OL>, zuletzt geprüft am: 09.01.2023.*

Piver I	extrafasziale Hysterektomie (keine nennenswerte Mobilisierung der Ureteren)
Piver II	(modifiziert-radikale Hysterektomie): Absetzen der A. uterina an der Überkreuzung des Ureters. Absetzen der Ligg. uterosacralia und cardinalia auf halben Weg zum Kreuzbein bzw. zur Beckenwand. Resektion des oberen Vaginaldrittels. Präparation der Ureteren ohne Herauslösen aus dem Lig. pubovesicale. Letztlich handelt es sich um eine extrafasziale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien medial der Ureteren.
Piver III	(„klassische“ radikale Hysterektomie: Absetzen der A. uterina am Ursprung (A. iliaca interna o. A. vesicalis sup.). Absetzen der Ligg. uterosacralia und cardinalia nahe an ihren Ursprüngen (Os sacrum, Beckenwand). Resektion des oberen Vaginaldrittels (bis Vaginalhälften). Präparation der Ureteren bis zur Einmündung in die Blase unter Schonung eines kleinen lateralnen Anteils des Lig. pubovesicale.
Piver IV	(erweiterte radikale Hysterektomie): Wie Piver III, jedoch mit kompletter Herauslösung der Ureteren aus dem Lig. pubovesicale, Resektion der A. vesicalis superior, Resektion von bis zu $\frac{3}{4}$ der Vagina.
Piver V	Resektion von Teilen der Blase und des distalen Ureters mit Ureterneuimplantation

Von der Methodik her kann diese offen chirurgisch mittels Laparotomie, vaginal oder minimalinvasiv durchgeführt werden. [20] Bei den minimalinvasiven Verfahren (einfach

laparoskopisch oder Roboter-assistiert) ist die Rate postoperativer Komplikationen (Wundinfektion, Beckeninfektion, Beckenabszess, Lymphödem, Darmverschluss, Lungenembolie und Harnwegsinfektion) niedriger als bei einer offenen Operation. Allerdings sind sowohl Risiko für intraoperative Komplikationen (Zystotomie, Darmverletzung, subkutanes Emphysem und postoperative Fistelkomplikationen) als auch Operationsdauer erhöht. [27] Bei größeren gynäkologischen Eingriffen werden sowohl Uterus als auch weitere Strukturen wie die Parametrien, der obere Teil der Vagina, pelvine Lymphknoten und die Adnexen entfernt. Das Ausmaß der Operation hängt vom Stadium des Zervixkarzinoms und dem individuellen Risikoprofil der Patientin ab. Die Wertheim-Meigs-Operation ist in diesen Zusammenhang ein häufig genutztes Operationsverfahren. [20, 24] Dieses hat ihren Ursprung vor über 125 Jahren bei dem österreichischen Gynäkologen Ernst Wertheim (1864-1920), welcher bereits im Jahr 1898 die erste radikale abdominale Hysterektomie zur Behandlung des Zervixkarzinoms durchführte. Dieses Verfahren wurde von dem amerikanischen Arzt Joe Vincent Meigs (1892-1963) weiterentwickelt und verfeinert. [28] Bei einem begründeten Verdacht auf das Vorliegen Ovarialmetastasen ist die Indikation zur zusätzlichen Adnexitomie gegeben. [20] Ein weiteres operatives Verfahren stellt die vordere und/oder hintere Exenteration da, welche im Fall von Fisteln, Kloakenbildung oder auch bei Tumorrezidiven indiziert sein kann. Diese beinhalten die Entfernung von Blase, Rektum, Parametrium und Uterus. Wenn erforderlich, kann auch eine Neoblase und/oder ein künstlicher Darmausgang angelegt werden. Liegt ein Zervixkarzinom in gravide (mit einer Inzidenz von 7/100.000 Schwangerschaften) vor, muss das operative Vorgehen den besonderen Umständen angepasst werden. In diesem Fall kann in den FIGO-Stadien IA1 und IA2 bis zur 20. SSW noch eine Konisation durchgeführt werden. Nach der 20. SSW sollte in diesen Stadien allerdings die 37. SSW abgewartet, dann entbunden und danach erst der Tumor entfernt werden. Bei einem höheren Stadium sollte bei Frauen, welche sich noch vor der 20. SSW befinden, die Notwendigkeit eines Schwangerschaftsabbruchs erwogen werden, um gegebenenfalls die Radikaloperation nach Wertheim-Meigs durchzuführen. Erfolgt die Diagnosestellung erst danach, wird die Lebensfähigkeit des Kindes zunächst abgewartet (34. SSW. mit Lungenreifeinduktion). Die Entbindung und radikale Wertheim-Meigs Operation geschehen dann in einem Eingriff. [24]

## **1.5.2 Radiochemotherapie, Strahlentherapie und Chemotherapie**

Von großer Bedeutung ist die Kombination der Strahlentherapie mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie, also die Radiochemotherapie, da sie sich günstig auf die Überlebenschancen auswirken kann. Während in den Frühstadien ohne zusätzliche Risikofaktoren zwar ein chirurgischer Ansatz im Vordergrund steht, sollte die Radiochemotherapie in Betracht gezogen werden, wenn eine Operation allein aus onkologischer Sicht nicht ausreichend ist. [29]

### **1.5.2.1 Strahlentherapie**

Die Strahlentherapie beim Zervixkarzinom kann sowohl als primäre Behandlungsmethode angewendet werden, unter dem Belassen der Gebärmutter, als auch postoperativ als adjuvante Therapie, wenn bestimmte Risikofaktoren gegeben sind. Zu diesen zählen die Invasion in die Lymph- und/oder Venenengefäße, die tiefe Stromainvasion und eine Tumorgröße ab 4 cm bei gesicherten Lymphknotenmetastasen. Es gibt drei Komponenten bei der primären Strahlentherapie des Zervixkarzinoms: die perkutane Radiotherapie, die Brachytherapie und die parallele Chemotherapie. Erstere, welches das kleine Becken bis hin zur Beckenwand umfasst, erfolgt als Intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT) in 20-25 Einzelsitzungen bei einer Dosis von 45 Gray. Zeitgleich zur perkutanen Strahlentherapie werden Patientinnen über 5-6 Wochen hinweg einmal wöchentlich per Brachytherapie behandelt. Die gängigste Vorgehensweise, die parallele Chemotherapie (Radiochemotherapie), wird meist zu Beginn der Behandlung durchgeführt. Hierfür wird Cisplatin als Radiosensitiver verwendet. [20, 24, 30] In den frühen Stadien bis einschließlich FIGO-Stadium IIA und teilweise auch IIB wird in der Regel primär keine Radiotherapie, sondern eine Operation durchgeführt. In den fortgeschrittenen Stadien (FIGO III und IV) wird hingegen meistens die Bestrahlung eingesetzt. Dabei liegt die Heilungschance im FIGO-Stadium III bei 35%. [20, 24]

### **1.5.2.2. Chemotherapie**

In den letzten Jahren hat sich die Anwendung der Chemotherapie beim Zervixkarzinom zunehmend verbreitet, insbesondere zur Verkleinerung von nicht primär operablen Befunden (wie Stadien um FIGO IIB mit massiver Infiltration in die Parametrien oder FIGO Stadium IIIB). Im Rahmen einer neoadjuvanten Chemotherapie ermöglicht erst diese in vielen Fällen die Durchführung einer Operation nach Wertheims-Meigs. Ein gebräuchliches Behandlungsprotokoll beinhaltet die Kombination von Ifosfamid, Cisplatin und Taxol in vierwöchigen Intervallen. In der Regel werden 3 bis 4 Zyklen verabreicht, bis ein deutlicher

Rückgang des Tumors beobachtet wird. Alternativ kann bei inoperablem oder metastasiertem Zervixkarzinom auch Cisplatin in Kombination mit dem Topoisomerase-I-Inhibitor Topotecan eingesetzt werden. [20, 30] Zwar führt die Chemotherapie in einigen Fällen zur Verbesserung der Prognose für Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom, deutlich weniger allerdings in Fällen mit Lymphknotenbefall, rezidivierender Erkrankung und Metastasen. [31]

## **1.6. Management von Ovarialmetasen beim Zervixkarzinom**

Die Entstehung von Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom ist durch einen komplexen Mechanismus gekennzeichnet und kann auf drei verschiedenen Wegen erfolgen: über die Tubae uterinae, den hämatologischen Weg oder das lymphatische System. Unter diesen gilt jedoch eine Metastasierung über den lymphatischen Weg zweifellos als am wahrscheinlichsten. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass zwischen den Ovarien und dem Beckenboden zahlreiche lymphatische Bahnen und Lymphknoten in Kommunikation und Verbindung zueinanderstehen. So kann bei einer Infiltration des Beckenbodens mit Tumormasse über einen retrograden Fluss oder eine kollaterale Zirkulation Metastasen in die Ovarien gelangen. [32, 33] Diese haben einen erheblichen Einfluss auf die Behandlung des Zervixkarzinoms aufgrund dessen ungünstigen Prognose und erfordern einen aggressiveren Behandlungsansatz. [34] Beim operativen Vorgehen stellt daher bereits der Verdacht auf Ovarialmetastasen eine Indikation zur zusätzlichen beidseitigen Adnexektomie dar. Allerdings gestaltet es sich als äußerst schwierig, dieses Risiko präoperativ tatsächlich abzuschätzen. Daher ist die Identifikation von Risikofaktoren, welche mit einem erhöhten Auftreten von Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom assoziiert sind, derzeitiger Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Es ist wichtig zu betonen, dass Metastasen in den Ovarien bei dieser Erkrankung nur selten auftreten (2,5-5% bei Adenokarzinomen und weniger als 1% bei Plattenepithelkarzinomen) und es deswegen ratsam ist, die Indikation zur Adnexektomie immer sorgfältig zu überprüfen und gegebenenfalls darauf zu verzichten. [35-37] Auch insgesamt sind chirurgische Ansätze unter Konservierung der Ovarien von gynäkologischen Krebserkrankungen, wie auch dem Zervixkarzinom, mit akzeptablen Raten des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens verbunden und weniger lebensverändernd als radikalere chirurgische Ansätze. [38] Nichtsdestotrotz wird nach wie vor im Rahmen der operativen Therapie, insbesondere bei Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung, häufig sowohl eine Hysterektomie als auch eine (beidseitige) Adnexektomie, aufgrund des bestehenden Restrisikos von Ovarialmetastasen, durchgeführt. Die Entfernung der Eierstöcke hat jedoch erhebliche

Auswirkungen auf die langfristige Lebensqualität der Patientinnen aufgrund dessen wichtigen Rolle im Hormonhaushalt. Dies hat die verminderte Ausschüttung von Östrogen zur Folge, welche sowohl mit psychischen Symptomen als auch mit einem erhöhten Risiko für Osteoporose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert ist. [39–42] Bei Patientinnen, bei denen postoperativ keine Metastasen in den Ovarien bestätigt werden, erweist sich die durchgeführte Adnexitomie im Nachhinein als nicht zwingend erforderlich und es hätte auf diesen Eingriff verzichtet werden können. Daher kommt der Identifizierung von Risikofaktoren für Ovarialmetastasen eine entscheidende Bedeutung zu. Diese Identifikation ermöglicht es, fundierte Entscheidungen zu treffen hinsichtlich der Notwendigkeit einer Adnexitomie im Rahmen der operativen Therapie des Zervixkarzinoms. Ein umfassendes Verständnis der Risikofaktoren trägt somit dazu bei, eine optimale Behandlungsstrategie für die jeweilige Patientin zu entwickeln.

## **1.7. Zielsetzung der Arbeit – Fragestellung**

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung potenzieller Risikofaktoren für das Vorliegen von Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom. Zu diesem Zweck untersuchen wir die Daten von primär operierten Patientinnen mit der Diagnose Zervixkarzinom, bei welchen sowohl eine Hysterektomie als auch eine (beidseitige) Ovarektomie durchgeführt wurde. Die untersuchten Daten erstrecken sich über den Zeitraum von 2000 bis 2022 und stammen aus dem Tumorregister Sachsen-Anhalt. Anhand der postoperativen Ergebnisse prüfen wir, ob tatsächlich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Ovarialmetastasen und anderen Merkmalen in unserem Patientenkollektiv besteht, um diese als potenzielle Risikofaktoren zu identifizieren. Hierbei differenzieren wir auch in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Zervixkarzinoms, da insbesondere beim Adenokarzinom eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Ovarialmetastasen besteht im Vergleich zu anderen Subtypen wie beispielsweise dem Plattenepithelkarzinom.

Die Identifikation von Risikofaktoren für Ovarialmetastasen ist entscheidend, um fundierte Entscheidungen über die Notwendigkeit einer Adnexektomie bei der operativen Behandlung des Zervixkarzinoms zu treffen. Angesichts dessen ist diese Thematik derzeit ein zentraler Bestandteil der wissenschaftlichen Diskussion. Unsere Studie zielt darauf ab, einen Beitrag zu dieser Debatte zu leisten und dazu beizutragen, das Management von Patientinnen mit Zervixkarzinom hinsichtlich des Risikos für Ovarialmetastasen zu verbessern.

## **2. Material und Methoden**

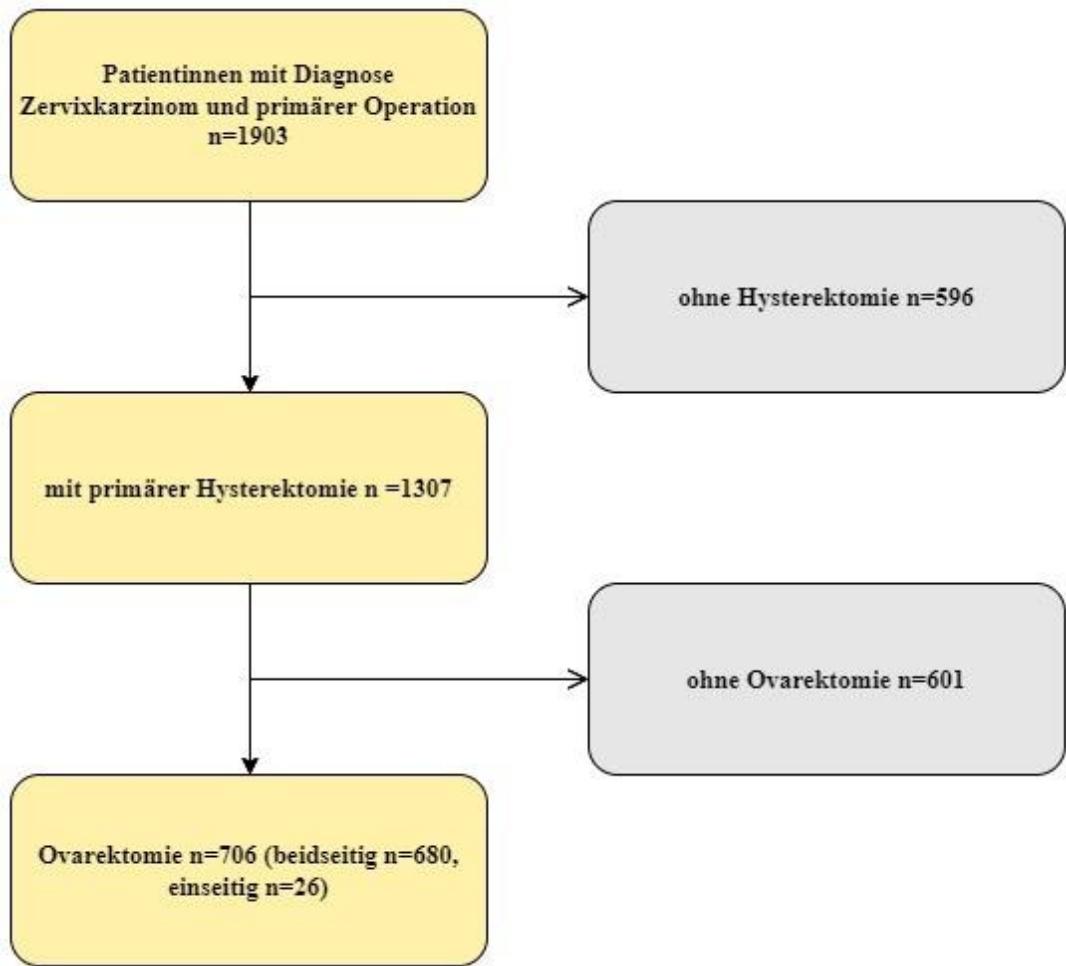
Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie von 706 Patientinnen mit der Diagnose Zervixkarzinom, die zwischen Januar 2000 und Juni 2022 in Sachsen-Anhalt ärztlich versorgt wurden.

### **2.1. Einverständniserklärung**

Vor der Operation erfolgte eine ausführliche Aufklärung aller Patientinnen. Jede Patientin stimmte der Übertragung ihrer Daten in das Tumorregister von Sachsen-Anhalt durch eine schriftliche Einverständniserklärung zu. Außerdem erhielten wir eine separate Zustimmung für unsere Analyse von der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität in Magdeburg. Diese ist als Anhang an diese Arbeit beigefügt.

### **2.2. Informationsquellen und Patientenkollektiv**

Als Grundlage dienten uns die Daten aus dem Tumorregister Sachsen-Anhalt, welche aus einem Zeitraum von über 22 Jahren von Januar 2000 bis einschließlich Juni 2022, stammen. Alle Daten lagen uns in anonymisierter Form vor. Insgesamt wurden 1903 Patientinnen, welche primär operiert worden sind, einzeln untersucht. Eine weitere Berücksichtigung in dieser Studie fanden danach jene Patientinnen, welche sowohl eine primäre Hysterektomie als auch eine Ovarektomie erhalten haben. Daher wurden 596 Patientinnen ausgeschlossen, weil diese keine primäre Hysterektomie erhalten haben und weitere 601 Patientinnen ausgeschlossen, weil bei diesen keine Ovarektomie durchgeführt wurde. Insgesamt wurde also bei 1307 Patientinnen eine primäre Hysterektomie durchgeführt, von denen in 706 Fällen ebenfalls die Ovarien operativ entfernt worden sind. Innerhalb dieser Gruppe wurde bei 680 Patientinnen eine beidseitige und bei 26 Patientinnen eine einseitige Ovarektomie durchgeführt. Daher verblieben schließlich 706 Patientinnen, welche sämtliche erforderlichen Kriterien für unsere statistische Analyse erfüllten, darunter die Diagnose Zervixkarzinom sowie die primäre Hysterektomie und (beidseitige) Ovarektomie, und somit in diese Studie aufgenommen wurden.



*Abbildung 1: Flowchart*

Alle berücksichtigten Patientinnen sind in Sachsen-Anhalt aufgrund eines Zervixkarzinoms ärztlich versorgt und stationär aufgenommen worden. Aufgrund der Anonymisierung der Daten liegen uns keine präzisen Informationen darüber vor, wie viele Fälle in den einzelnen Krankenhäusern dokumentiert wurden. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass diese Informationen keinen Einfluss auf unsere Studie haben.

### **2.3. Dokumentation und Datenverarbeitung**

Alle Patientinnen wurden postoperativ-pathologisch gemäß der FIGO-Klassifikation (Fédération Internationale d'Obstétrique 2009) oder der TNM-Klassifikation (Union for International Cancer Control) eingeteilt. Für einen besseren Vergleich haben wir uns bei der Datensammlung für die FIGO-Klassifikation aus dem Jahr 2009 entschieden und Patientinnen, die anhand der TNM-Klassifikation eingeteilt wurden, dem entsprechenden FIGO-Stadium zugeordnet. Die histologische Einteilung erfolgte postoperativ nach den Kriterien der World Health Organisation International Classification of Tumours. Die anonymisierten Daten der

Patientinnen aus dem Tumorregister Sachsen-Anhalt wurden zunächst in einer Excel-Datei (Microsoft® Excel® für Microsoft 365 MSO (16.0.14131.20278) 32-Bit) gesammelt und danach in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 28.0.0.0 (IBM Corporation, New York, N.Y., USA) übertragen. Aus den oben genannten Daten konnte somit ein für IBM SPSS Statistics kompatibler Rohdatensatz generiert werden, welcher als Grundlage für die statistische Auswertung fungierte. Mithilfe einer zielgerichteten Abfrage der Software konnten die Ergebnisse sowohl in numerischer als auch grafischer Form dargestellt und darüber hinaus einer statistischen Analyse unterzogen werden.

## **2.4. Datensatzstruktur**

Hauptzielsetzung dieser Studie war es, signifikante Risikofaktoren für das Vorhandensein von Metastasen in den Ovarien beim primär operierten Zervixkarzinom, anhand der Daten der Patientinnen aus dem Tumorregister, zu identifizieren. Obwohl unser Datensatz größtenteils vollständig war, fehlten uns für bestimmte Fragestellungen bei einigen Patientinnen Informationen, die jedoch bei anderen Patientinnen vorhanden waren. Deshalb mussten wir verschiedene Datensätze ansetzen, welche gezielt nur jene Patientinnen berücksichtigen, bei denen auch jeweils der für die spezifische Abfrage benötigte Parameter vorhanden war. Letztendlich kamen so noch elf weitere angepasste Datensätze hinzu, welche aus Subgruppen aus dem Patientenkollektiv des ursprünglichen Datensatzes bestehen.

## **2.5. Statistische Analyse**

### **2.5.1. Univariate Analyse**

Mithilfe der statistischen Auswertung wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Ovarialmetastasen bei dem Zervixkarzinom und verschiedenen klinischen und pathologischen Faktoren besteht. Als potenzielle Risikofaktoren wurden das FIGO-Stadium, der histologische Subtyp, das Tumorgrading, das Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Operation sowie Lymphknotenbefall, Lymphgefäßinvasion und Veneninvasion des Tumors berücksichtigt. In die jeweilige Analyse wurden nur Patientinnen einbezogen, für die vollständige Daten zum betreffenden Merkmal vorlagen. Es handelte sich somit um eine univariate Analyse, bei der jeder Risikofaktor einzeln in Bezug auf das Auftreten von Ovarialmetastasen untersucht wurde. Zur Prüfung eines möglichen Zusammenhangs wurde für jeden Faktor ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 (Alpha-Level) verwendet. Die jeweilige Nullhypothese lautete, dass kein statistisch

signifikanter Zusammenhang zwischen dem untersuchten Merkmal und dem Auftreten von Ovarialmetastasen besteht. Die Ablehnung der Nullhypothese erfolgte bei einem p-Wert kleiner als 0,05. Für eine bessere Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse wurde zusätzlich für jeden Faktor das relative Risiko mit einem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall berechnet. Um dies zu ermöglichen, wurden einzelne Variablen dichotomisiert. Dies erfolgte auf Grundlage der klinischen Relevanz sowie zur strukturierten Gegenüberstellung potenziell risikobehafteter und weniger risikobehafteter Gruppen. Die FIGO-Stadien I–III wurden zusammengefasst und dem Stadium IV gegenübergestellt. Analog wurde auch für das Tumorgrading (G1–2 vs. G3–4) und die Histologie (Adenokarzinom vs. andere Subtypen) eine Gruppierung vorgenommen. Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation wurde unabhängig von einer erkennbaren Risikoverteilung in  $\leq 40$  Jahre und  $> 40$  Jahre unterteilt, um eine einheitliche Auswertung und Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu ermöglichen. Da es sich beim Lymphknotenbefall, der Lymphgefäßinvasion und der Veneninvasion des Zervixkarzinoms jeweils um binäre Variablen handelte, war hier keine weitere Gruppierung erforderlich. Für die Berechnung des relativen Risikos und 95%-Konfidenzintervall wurden ausschließlich diese dichotomisierten Gruppen verwendet, während die p-Wert-Berechnungen auf den ursprünglichen, nicht zusammengefassten Kategorien basierten, sofern mehrere Ausprägungen vorlagen. In der Analyse wurde die Histologie als numerische Variable kodiert. Für den Chi-Quadrat-Test wurden alle Subtypen (Code 0, 1, 2, 3, 4, 5) berücksichtigt; für die Berechnung von RR und 95 %-Konfidenzintervall erfolgte eine Dichotomisierung mit Gegenüberstellung vom Adenokarzinom (Code 1) gegenüber den übrigen Subtypen (Codes 0, 2–5).

Wertbeschriftungen:	
Wert	Beschriftung
0	others
1	Adenokarzinom
2	neuroendokrines Karzinom
3	Basaloides Plattenepithelkarzinom
4	Plattenepithelkarzinom
5	Haferzell-Karzinom

Abbildung 2: Kodierung der Histologie in IBM SPSS Statistics

Zusätzlich zur statistischen Analyse der Gesamtpopulation ( $n = 706$ ) wurde eine separate Auswertung für die Subgruppe der Patientinnen mit Adenokarzinom ( $n = 201$ ) durchgeführt, die methodisch analog zur Analyse der Gesamtpopulation erfolgte.

## 2.5.2. Multivariate logistische Regression nach Multipler Imputation

Über die univariate Analyse hinaus führten wir zusätzlich eine multivariate logistische Regressionsanalyse durch, um den unabhängigen Einfluss der einzelnen potenziellen Risikofaktoren für das Auftreten von Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom zu untersuchen. Ziel war es, potenzielle Störfaktoren zu kontrollieren und die Aussagekraft der Ergebnisse über einfache Korrelationen hinaus zu erhöhen. Weil in unseren Daten vereinzelt fehlende Werte bei einzelnen Variablen vorlagen, wurde vor Durchführung der multivariaten Analyse eine multiple Imputation nach dem Fully Conditional Specification (FCS)-Verfahren vorgenommen. Dieses Verfahren erlaubt eine realistische Schätzung der fehlenden Werte auf Basis der vorhandenen Daten, ohne vollständige Fälle aus der Analyse ausschließen zu müssen. Dadurch wurde verhindert, dass Patientinnen mit einzelnen fehlenden Angaben komplett aus der Analyse herausfallen. In das Regressionsmodell wurden die gleichen Risikofaktoren wie bereits in der univariaten Analyse aufgenommen: FIGO-Stadium, histologischer Subtyp, Tumorgrading, Alter (dichotomisiert in  $\leq 40$  Jahre vs.  $> 40$  Jahre), sowie der Lymphknotenbefall, Lymphgefäß- und Veneninvasion (jeweils dichotom). Die Auswertung erfolgte als binäre logistische Regression mit multipler Imputation ( $m = 5$  Datensätze). Als Signifikanzniveau wurde auch in dieser Analyse ein Wert von 0,05 festgelegt. Entsprechend wurde die Nullhypothese eines nicht signifikanten Zusammenhangs bei p-Werten unterhalb dieses Schwellenwerts verworfen. Zur besseren Einschätzung der Relevanz einzelner Risikofaktoren wurden für jede Variable die Odds Ratio sowie das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Die Darstellung als Odds Ratio (anstelle des relativen Risikos) ergibt sich aus der zugrunde liegenden logistischen Regressionsmethode.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Verteilung der Operationen über die Jahre

Alle Patientinnen wurden im Zeitraum Januar 2000 bis einschließlich Juni 2022 operiert. Dadurch erklärt sich die niedrige Anzahl für das Jahr 2022, weil keine Daten über die Anzahl der Patientinnen mit diesem Eingriff für Monate Juli bis Dezember vorliegen. Im Folgenden wird die Verteilung aller Patientinnen (n=706) über den gesamten Zeitraum, bei welchen die primäre Hysterektomie und eine (beidseitigen) Ovarektomie durchgeführt wurde, anschaulich dargestellt.

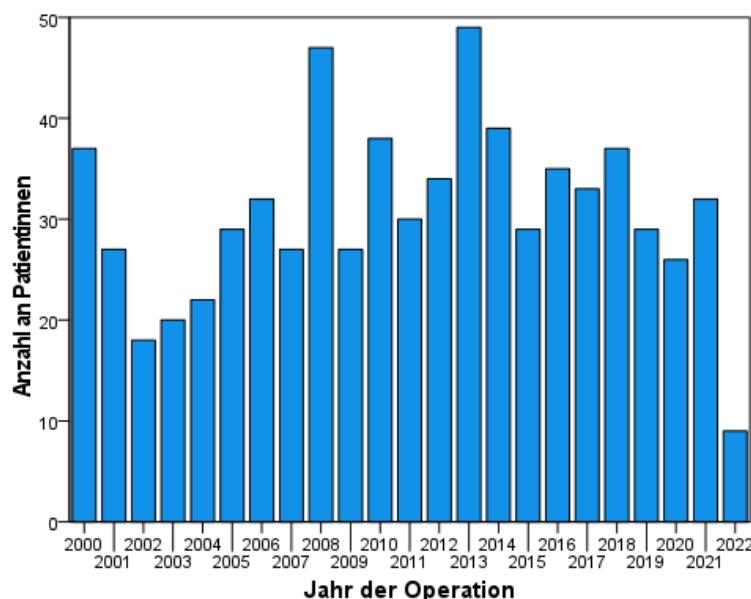


Abbildung 3: Anzahl der Operationen zwischen den Jahren 2000 und 2022 (n=706)

#### 3.2. Alter zum Zeitpunkt der Operation

Das mittlere Alter aller Patientinnen (n=706) zum Zeitpunkt der primären Hysterektomie lag bei 53,53 Jahren. Die jüngste Patientin war am Tag der Operation 24 und die älteste 89 Jahre alt. Insgesamt waren 123 Patientinnen (17,4%) 40 Jahre oder jünger und 583 Patientinnen (82,6%) über 40 Jahre am Tag der Operation alt. In der Subgruppe der Patientinnen, mit einem Adenokarzinom der Zervix (n=201), lag das mittlere Alter bei 53,07 Jahren und somit knapp unter dem des gesamten Patientenkollektives. Die jüngste unter diesen Patientinnen war am Tag der Operation 24 und die älteste 85 Jahre alt. Insgesamt waren 43 der Patientinnen mit einem Adenokarzinom (21,4%) 40 Jahre oder jünger und 158 dergleichen (78,6%) über 40 Jahre zum Zeitpunkt der Operation alt. Zur Veranschaulichung sind im Folgenden sowohl die

Altersverteilung aller Patientinnen mit einem Zervixkarzinom als auch die der Patientinnen mit einem Adenokarzinom der Zervix graphisch dargestellt.

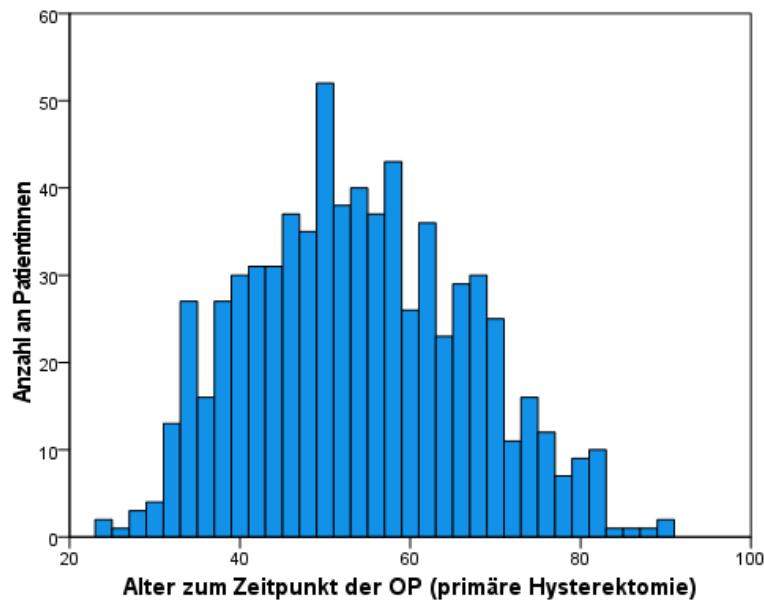


Abbildung 4: Altersverteilung aller Patientinnen (n=706)

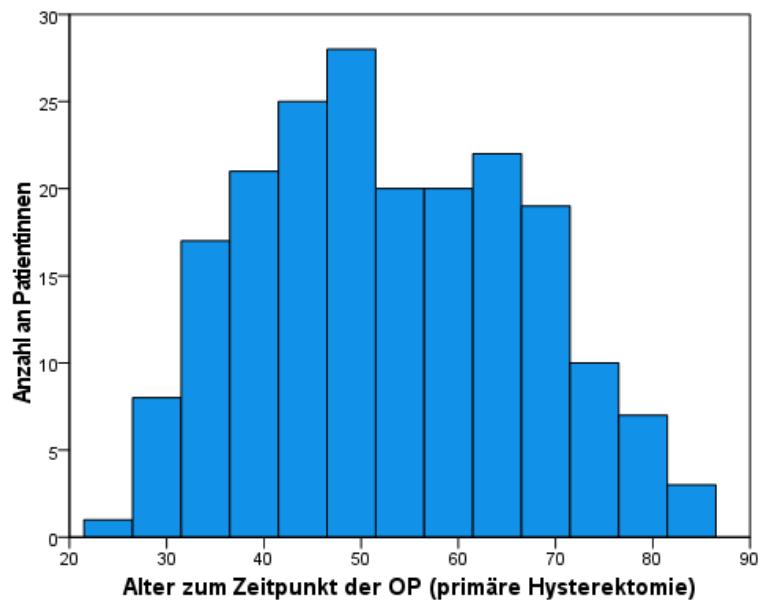


Abbildung 5: Altersverteilung beim Adenokarzinom (n=201)

### 3.3. Histologischer Tumortyp

In der postoperativen Histologie hatten 69,5% der eingeschlossenen Patientinnen ein Plattenepithelkarzinom (n=491) und 28,5% ein Adenokarzinom der Zervix (n=201). Bei fünf weiteren Patientinnen fand man ein basaloides Plattenepithelkarzinom (0,7%). Drei Patientinnen hatten ein neuroendokrines Karzinom (0,4%) und eine Patientin ein Haferzell-Karzinom (0,1%). In fünf weiteren Fällen gab es sehr seltene oder unklar dokumentierte histologische Befunde, welche wir unter der Bezeichnung Andere (0,7%) aufgeführt haben.

*Tabelle 3: Histologischer Tumortyp (n=706)*

Histologie	Anzahl (%)
Plattenepithelkarzinom	491 (69,5%)
Adenokarzinom	201 (28,5%)
basaloides Plattenepithelkarzinom	5 (0,7%)
neuroendokrines Karzinom	3 (0,4%)
Haferzell-Karzinom	1 (0,1%)
Andere	5 (0,7%)

### 3.4. FIGO-Stadium

Das Tumorstadium der Erkrankung wurde bei den Patientinnen mittels des postoperativen Staging bestimmt und gemäß der FIGO-Klassifikation eingeteilt. Am häufigsten war das FIGO-Stadium IB1 mit 237 Patientinnen (33,6%) vorgekommen. In zehn Fällen (1,4%) ist das Tumorstadium nicht dokumentiert worden.

Tabelle 4: Verteilung der FIGO-Stadien (n=706)

Hauptstadium Anzahl (%)	Unterstadium Anzahl (%)	Genaue Unterteilung Anzahl (%)
I 468 (66,3%)	I, nicht näher definiert 5 (0,7%)	-
	IA 102 (14,4%)	IA, nicht näher definiert 21 (3,0%)
		IA1 56 (7,9%)
		IA2 25 (3,5%)
	IB 361 (51,1%)	IB, nicht näher definiert 61 (8,6%)
		IB1 237 (33,6%)
		IB2 63 (8,9%)
II 160 (22,7%)	II, nicht näher definiert 4 (0,6%)	-
	IIA 50 (7,1%)	IIA, nicht näher definiert 30 (4,2%)
		IIA1 9 (1,3%)
		IIA2 11 (1,6%)
	IIB 106 (15,0%)	-

III 29 (4,1%)	III, nicht näher definiert 1 (0,1%)	-
	IIIA 4 (0,6%)	-
	IIIB 24 (3,4%)	-
IV 39 (5,5%)	IVA 10 (1,4%)	-
	IVB 29 (4,1%)	-
unklar 10 (1,4%)	-	-

### 3.5. Tumorgrading

Insgesamt lagen uns die Ergebnisse des Tumorgradings bei 645 aller primär operierten Patientinnen mit einem Zervixkarzinom vor. Für die Patientinnen mit einem Adenokarzinom lagen uns die Daten in 183 Fällen und für die Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom in 450 Fällen vor. Die Einteilung erfolgte in die Kategorien G1 (Gute/hohe Differenzierung mit hoher Übereinstimmung mit dem Ursprungsgewebe), G2 (Mäßige Differenzierung), G3 (Schlechte/niedrige Differenzierung) und G4 (Undifferenziertes Gewebe). In allen drei Gruppen war G2 der am häufigsten festgestellte Differenzierungsgrad des Tumors, mit 338 Patientinnen (52,4%) der Gesamtpopulation, 92 Patientinnen (50,3%) aus der Subgruppe Adenokarzinom und 245 Patientinnen (44,4%) der Subgruppe Plattenepithelkarzinom. Die folgende Tabelle stellt das Tumorgrading des Zervixkarzinoms für die Gesamtpopulation und für die zwei häufigsten histologischen Subtypen Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom dar.

Tabelle 5: Tumorgrading (n=645)

Grad	Gesamtpopulation Anzahl (%) (n=645)	Adenokarzinom Anzahl (%) (n=183)	Plattenepithelkarzinom Anzahl (%) (n=450)
G1	54 (8,4%)	32 (17,5%)	22 (4,9%)
G2	338 (52,4%)	92 (50,3%)	245 (44,4%)
G3	252 (39,1%)	59 (32,2%)	182 (40,4)
G4	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,2%)

### 3.6. Ovarialmetastasen

#### 3.6.1. Vorkommen von Ovarialmetastasen in Abhängigkeit der Histologie

In der histologischen Untersuchung der Ovarien wurden bei 8 Patientinnen Metastasen festgestellt. Bei sieben dieser Patientinnen gingen diese von einem Adenokarzinom und bei einer Patientin von einem Plattenepithelkarzinom der Zervix aus. Insgesamt lag also die Rate für ovarielle Metastasen unter allen Patientinnen (n=706) mit einem primär operierten Zervixkarzinom bei 1,1%, bei denen mit einem Adenokarzinom (n=201) bei 3,5% und denen mit einem Plattenepithelkarzinom (n=491) bei 0,2%. Im Folgenden ist die Verteilung der primär operierten Patientinnen (Hysterektomie + (beidseitige) Ovarektomie) in Bezug auf das Vorkommen von Ovarialmetastasen in Abhängigkeit der Histologie des Zervixkarzinoms dargestellt. Weil in den wenigen Fällen (n=14) mit anderen histologischen Subtypen keine Ovarialmetastasen postoperativ nachgewiesen werden konnten, sind diese in der nachfolgenden Tabelle nicht aufgelistet.

*Tabelle 6: Vorkommen von Ovarialmetastasen in Abhängigkeit von der Histologie des Zervixkarzinoms (n=706)*

Ovarialmetastasen	Gesamtpopulation Anzahl (%) (n=706)	Adenokarzinom Anzahl (%) (n=201)	Plattenepithelkarzinom Anzahl (%) (n=491)
Metastasen in Ovarien +	8 (1,1%)	7 (3,5%)	1 (0,2%)
Metastasen in Ovarien +	698 (98,9%)	194 (96,5%)	490 (99,8%)

### **3.6.2. Vorkommen von Ovarialmetastasen in Abhängigkeit des Erkrankungsstadium**

Von den insgesamt acht Patientinnen mit Ovarialmetastasen im untersuchten Kollektiv (n = 706) entfiel jeweils eine Patientin auf das FIGO-Stadium IB1 und IVA, während sechs Patientinnen dem Stadium IVB zugeordnet waren. Das Auftreten von Ovarialmetastasen konzentrierte sich somit überwiegend auf fortgeschrittene Krankheitsstadien. Besonders auffällig war der Anteil im Stadium IVB, das nur von 29 Patientinnen vertreten wurde, aber drei Viertel aller Fälle mit Ovarialmetastasen umfasste.

*Tabelle 7: Vorkommen von Ovarialmetastasen in Abhängigkeit des FIGO-Stadiums*

FIGO-Stadium	Anzahl Patientinnen (gesamt)	mit Ovarialmetastasen Anzahl (%)
IB1	237	1 (0,4)
IVA	10	1 (10,0)
IVB	29	6 (20,7)

### 3.7. Lymphknotenbefall des Zervixkarzinoms

In 632 Fällen aller Patientinnen, in 180 derer mit einem Adenokarzinom und 440 derer mit einem Plattenepithelkarzinom lag uns die postoperativ-pathologisch bestimmte Information zum Status des Lymphknotenbefalls des Zervixkarzinoms vor. In der histologischen Untersuchung konnte unter allen Patientinnen bei 145 (22,9%) ein Befall mit Tumorzellen der benachbarten Lymphknoten nachgewiesen werden (N1). Unter den Patientinnen mit einem Adenokarzinom war dies bei 38 Patientinnen (21,1%) und unter derer mit einem Plattenepithelkarzinom bei 102 Patientinnen (23,2%) der Fall. Insgesamt waren bei 487 Patientinnen (77,1%) die benachbarten Lymphknoten frei von jeglichem Befall des Tumors (N0). Im Folgenden ist die Verteilung der primär operierten Patientinnen (Hysterektomie + (beidseitige) Ovarektomie) in Bezug auf den Lymphknotenbefall des Zervixkarzinoms und dem histologischen Subtyp als Säulendiagramm dargestellt.

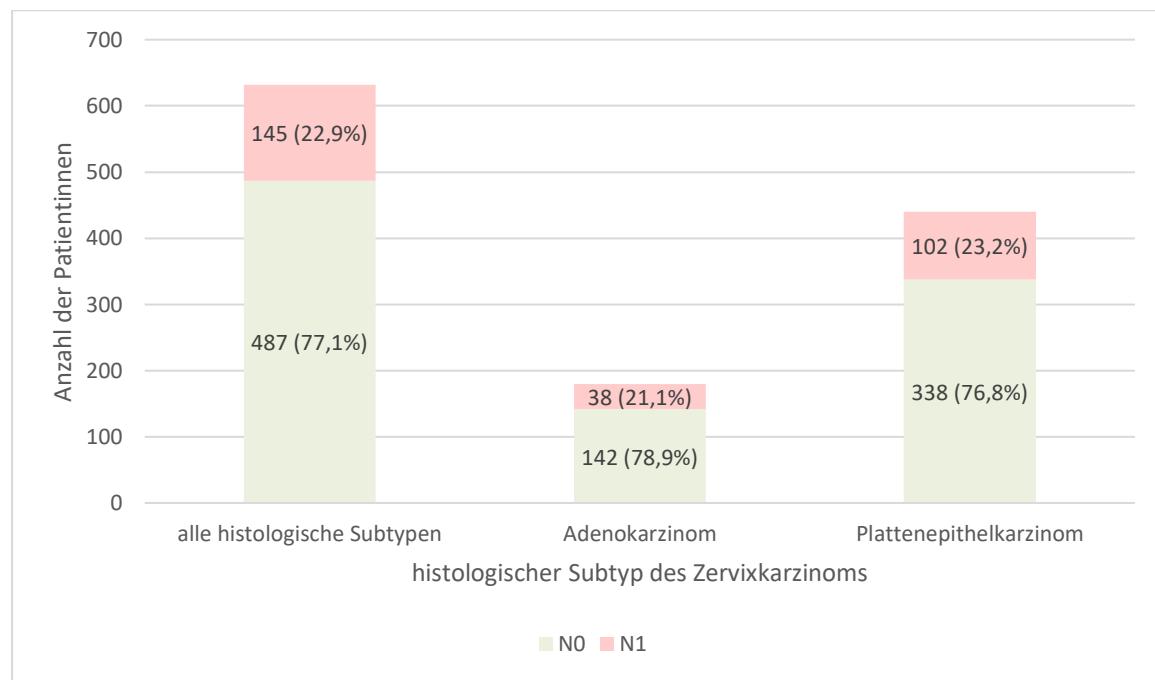


Abbildung 6: Lymphknotenbefall des Zervixkarzinoms (n=632)

### 3.8. Lymphgefäßinvasion des Zervixkarzinoms

In 506 Fällen aller Patientinnen, in 149 derer mit einem Adenokarzinom und 346 derer mit einem Plattenepithelkarzinom lag uns die postoperativ-pathologisch bestimmte Information zum Status der Lymphgefäßinvasion des Zervixkarzinoms vor. In der histologischen Untersuchung konnte unter allen Patientinnen bei 269 (53,2%) eine Invasion von Tumorzellen in die umliegenden Lymphgefäße nachgewiesen werden (L1). Unter den Patientinnen mit

einem Adenokarzinom war dies bei 68 Patientinnen (45,6%) und unter derer mit einem Plattenepithelkarzinom bei 194 Patientinnen (56,1%) der Fall. Insgesamt waren bei 237 Patientinnen (46,8%) die umliegenden Lymphgefäße frei von jeglichem Befall des Tumors (L0). Im Folgenden ist die Verteilung der primär operierten Patientinnen (Hysterektomie + (beidseitige) Ovarektomie) in Bezug auf die Lymphgefäßinvasion des Zervixkarzinoms und dem histologischen Subtyp als Säulendiagramm dargestellt.

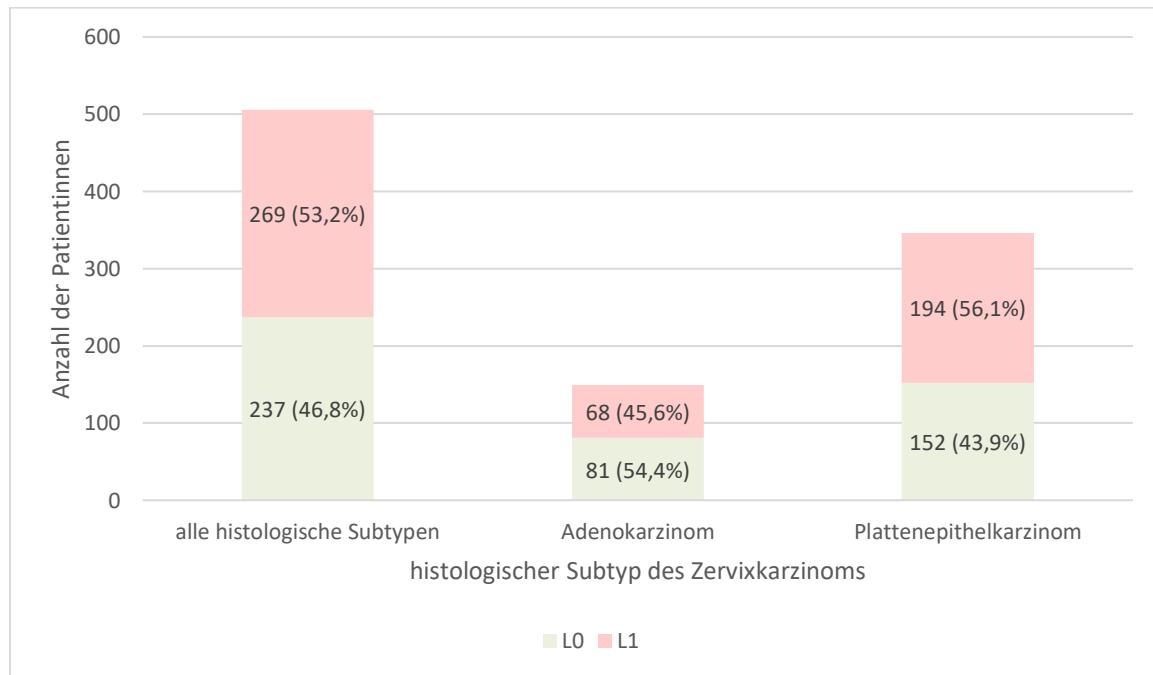


Abbildung 7: Lymphgefäßinvasion des Zervixkarzinoms (n=506)

### 3.9. Veneninvasion des Zervixkarzinoms

In 485 Fällen aller Patientinnen, in 141 derer mit einem Adenokarzinom und 333 derer mit einem Plattenepithelkarzinom lag uns die postoperativ-pathologisch bestimmte Information zum Status der Veneninvasion des Zervixkarzinoms vor. In der histologischen Untersuchung konnte unter allen Patientinnen bei 89 (18,4%) eine Invasion von Tumorzellen in die umliegenden Venenengefäße nachgewiesen werden (V1). Unter den Patientinnen mit einem Adenokarzinom war dies bei 22 Patientinnen (15,6%) und unter derer mit einem Plattenepithelkarzinom bei 66 Patientinnen (19,8%) der Fall. Insgesamt waren bei 396 Patientinnen (81,6%) die umliegenden venösen Gefäße frei von jeglichem Befall des Tumors (V0). Im Folgenden ist die Verteilung der primär operierten Patientinnen (Hysterektomie + (beidseitige) Ovarektomie) in Bezug auf die Veneninvasion des Zervixkarzinoms und dem histologischen Subtyp als Säulendiagramm dargestellt.

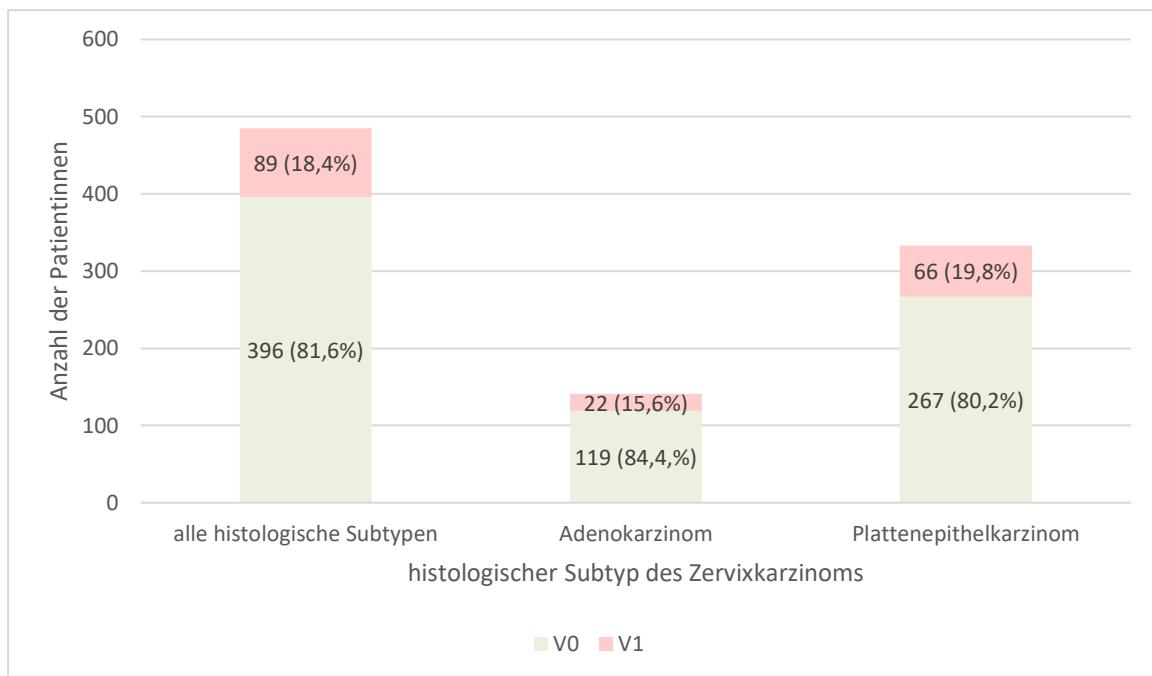


Abbildung 8: Veneninvasion des Zervixkarzinoms (n=485)

### 3.10. Resektionsstatus

In 652 von allen Fällen lag uns der postoperativ-pathologisch bestimmte Resektionsstatus vor. Die Einteilung erfolgte in R0 (Resektion des Gewebes im Gesunden), R1 (postoperativ mikroskopisch sichtbaren Tumorgewebe), R2 (postoperativ makroskopisch sichtbares Tumorgewebe) sowie RX (Vorhandensein eines Residualtumors nicht eindeutig beurteilbar). Die folgende Tabelle stellt den Resektionsstatus des Zervixkarzinoms für die Gesamtpopulation und für die zwei häufigsten histologischen Subtypen Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom dar.

Tabelle 8: Resektionsstatus (n=652)

R-Status	Gesamtpopulation Anzahl (%) (n=652)	Adenokarzinom	Plattenepithelkarzinom
		Anzahl (%) (n=188)	Anzahl (%) (n=450)
R0	563 (86,3%)	169 (89,9%)	383 (85,1%)
R1	75 (11,5%)	13 (6,9%)	60 (13,3%)
R2	5 (0,8%)	1 (0,5%)	4 (0,9%)

RX	9 (1,4%)	5 (2,7%)	3 (0,7%)
----	----------	----------	----------

### 3.11. Risikofaktoranalyse für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom inklusiver gesonderter Betrachtung des histologischen Subtyps Adenokarzinom

Für alle berücksichtigten potenziellen Risikofaktoren führten wir zunächst die univariate Analyse durch. Der p-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt. Zur besseren Einordnung der Ergebnisse wurden zusätzlich das relative Risiko sowie das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Eine Übersicht der Ergebnisse für alle 706 Patientinnen zeigt die nachfolgende Tabelle.

*Tabelle 9: Univariate Risikofaktoranalyse für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom (n=706)*

Zervixkarzinom (n=706)	Anzahl Ovarialmetasen (% innerhalb der Gruppe)	p-Wert	RR	95% CI
FIGO (n=696)				
I-III (n=657)	1 (0,15%)	<0,001	117,9	[17,14-613,09]
IV (n=39)	7 (17,95%)			
Histologie (n=706)				
Adenokarzinom (n=201)	7 (3,48%)	0,017	17,59	[2,23-75,57]
Andere histologi- sche Subtypen (n=505)	1 (0,20%)			
Grading (n=645)				
G1-G2 (n=392)	5 (1,27%)	0,494	3,23	[0,39-14,62]
G3-G4 (n=253)	1 (0,40%)			

Alter (n=706)			0,570	1,58	[0,42-7,99]
≤40 (n=123)	2 (1,63%)				
>40 (n=583)	6 (1,03%)				
N-Status (n=632)			0,208	1,89	[0,56-11,53]
N0 (n=487)	4 (0,82%)				
N1 (n=145)	3 (2,07%)				
L-Status (n=506)			0,758	1,32	[0,22-8,00]
L0 (n=237)	2 (0,84%)				
L1 (n=269)	3 (1,12%)				
V-Status (n=485)			0,287	0,00	[0,02-8,12]
V0 (n=396)	5 (1,26%)				
V1 (n=89)	0 (0,0%)				

Gemäß unseren Ergebnissen wurden nur für die Faktoren FIGO-Stadium und Histologie des Tumors p-Werte ermittelt, die im signifikanten Bereich lagen und somit die Nullhypothese (kein Zusammenhang) verworfen wurde. Das relative Risiko für das Vorkommen von Ovarialmetastasen war sowohl bei Patientinnen im FIGO-Stadium IV im Vergleich zu den Stadien I–III als auch bei Adenokarzinom im Vergleich zu anderen histologischen Subtypen deutlich erhöht. Zudem lagen die 95 %-Konfidenzintervalle für beide Merkmale vollständig oberhalb des Werts 1 und stützen damit die Aussage eines signifikanten und relevanten Zusammenhangs. Für das Tumorgrading, das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation, sowie den Lymphknotenbefall, Lymphgefäßinvasion und Veneninvasion des Zervixkarzinoms konnte anhand der statistischen Auswertung kein Zusammenhang mit dem Auftreten von Ovarialmetastasen festgestellt werden. Eine separate Analyse für die Subgruppe mit Adenokarzinom wurde analog zur Gesamtpopulation durchgeführt. Die Ergebnisse sind der folgenden, entsprechend aufgebauten Tabelle zu entnehmen.

*Tabelle 10: Univariate Risikofaktoranalyse für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom vom Subtyp Adenokarzinom (n=201)*

Zervixkarzinom (n=706)	Anzahl Ovarialmetasen (% innerhalb der Gruppe)	p-Wert	RR	95% CI
FIGO I-III (n=187)	1 (0,54%)	<0,001	93,5	[17,87-865,23]
IV (n=12)	6 (50,0%)			
Grading G1-G2 (n=124)	4 (3,23%)	0,360	1,90	[0,22-9,49]
G3-G4 (n=59)	1 (1,69%)			
Alter ≤40 (n=43)	1 (2,33%)	0,641	1,63	[0,20-7,36]
>40 (n=158)	6 (3,80%)			
N-Status N0 (n=142)	4 (2,82%)	0,456	1,87	[0,43-10,32]
N1 (n=38)	2 (5,26%)			
L-Status L0 (n=81)	2 (2,47%)	0,859	1,19	[0,20-7,11]
L1 (n=68)	2 (2,94%)			
V-Status V0 (n=119)	4 (3,36%)	0,383	0,00	[0,03-10,97]
V1 (n=22)	0 (0,0%)			

Ausschließlich für den Faktor FIGO-Stadium ergab sich in der Subgruppe Adenokarzinom ein p-Wert im signifikanten Bereich, der die Nullhypothese (kein Zusammenhang) verwarf. Auch hier war relative Risiko für das Vorkommen von Ovarialmetastasen bei Patientinnen im FIGO-Stadium IV im Vergleich zu den Stadien I–III deutlich erhöht. Das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall oberhalb des Werts 1 unterstützt zudem die Aussage eines signifikanten und relevanten Zusammenhangs. Bei allen anderen untersuchten Merkmalen konnte durch unsere statistische Analyse kein Zusammenhang mit dem Auftreten von Ovarialmetastasen festgestellt werden. Zur Überprüfung der Unabhängigkeit einzelner Einflussfaktoren führten wir anschließend eine multivariate logistische Regressionsanalyse für die Gesamtpopulation durch. Zur besseren Einordnung der Ergebnisse wurden zusätzlich die Odds Ratio sowie das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Eine Übersicht der Ergebnisse für alle 706 Patientinnen zeigt die nachfolgende Tabelle.

*Tabelle 11: Risikofaktorenanalyse für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom nach multivariater logistischer Regression (n=706)*

Prädiktor	p-Wert	OR	95% CI
FIGO (IV vs. I-III)	< 0,001	19,89	4,12 – 96,01
Histologie (Adenokarzinom vs. Andere histologische Subtypen)	0,013	3,23	1,32 – 4,48
Grading (G1-G2 vs. G3-G4)	nicht interpretierbar	instabil	nicht berechenbar
Alter (>40 vs. ≤40)	0,032	0,012	0,000 – 0,68
N-Status (N1 vs. N0)	> 0,2	nicht signifikant	-
L-Status (L1 vs. L0)	> 0,3	nicht signifikant	-

V-Status (V1 vs. V0)	nicht interpretierbar	instabil	nicht berechenbar
----------------------	-----------------------	----------	-------------------

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse konnten das FIGO-Stadium sowie der histologische Subtyp des Tumors als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Ovarialmetastasen identifiziert werden. Auch das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation zeigte einen signifikanten Zusammenhang, wobei Patientinnen im Alter von  $\leq 40$  Jahren ein erhöhtes Risiko aufwiesen. Aufgrund der unerwarteten Richtung dieses Effekts sollte das Ergebnis jedoch mit Zurückhaltung interpretiert werden. Die untersuchten Merkmale Lymphknotenbefall und Lymphgefäßinvasion zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Ovarialmetastasen. Für die Prädiktoren Tumorgrading und Veneninvasion hingegen konnte aufgrund sehr geringer Fallzahlen und fehlender Ereignisse in einzelnen Gruppen kein stabiles Regressionsmodell berechnet werden, sodass diese Variablen in der multivariaten Analyse nicht zuverlässig ausgewertet werden konnten. Das Modell war insgesamt statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) und erklärte gemäß dem Nagelkerke- $R^2$ -Wert 64,4 % der Varianz im Auftreten von Ovarialmetastasen.

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Zielsetzung dieser Studie war es, Risikofaktoren für das Vorliegen von Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom zum Zeitpunkt der Operation zu ermitteln. Hierfür wurde das Zervixkarzinom im Allgemeinen und der histologische Subtyp Adenokarzinom isoliert betrachtet. Insgesamt ergab sich für Patientinnen, welche einem höheren FIGO-Stadium zugeordnet wurden, insbesondere ab Stadium IV, ein erhöhtes Risiko, dass Metastasen bereits in die Ovarien gestreut waren. So war das Risiko für Ovarialmetastasen im FIGO-Stadium IV im Vergleich zu den Stadien I–III nahezu um das 20-Fache erhöht (OR = 19,89), was in der multivariaten Analyse für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war ( $p < 0,001$ ). Dieser Befund bestätigt den in der univariaten Analyse beobachteten Zusammenhang, bei der ein deutlich erhöhtes relatives Risiko im signifikanten Bereich festgestellt wurde ( $p < 0,001$ ). Ebenso konnte in der univariaten Analyse das FIGO-Stadium IV als Risikofaktor für das Vorliegen von Ovarialmetastasen innerhalb der histologischen Subgruppe Adenokarzinom nachgewiesen werden. Des Weiteren war bei Patientinnen mit einem Adenokarzinom das Risiko für Ovarialmetastasen im Vergleich zu allen anderen histologischen Subtypen erhöht. Für Adenokarzinome ergab sich in der multivariaten Analyse eine Odds Ratio von 3,32, was einem etwa dreifach erhöhten Risiko im Vergleich zu Nicht-Adenokarzinomen entspricht und statistisch signifikant war ( $p = 0,013$ ). In der univariaten Analyse zeigte sich ein noch höheres relatives Risiko von nahezu 20, welches ebenfalls signifikant war ( $p = 0,017$ ). In unserem Patientenkollektiv konnten somit das FIGO-Stadium (ab Stadium IV) und der histologische Subtyp Adenokarzinom als unabhängige Risikofaktoren für Metastasen in den Ovarien zum Zeitpunkt der Operation identifiziert werden. Bezüglich des Alters der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation zeigte sich in der univariaten Analyse kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von Ovarialmetastasen. In der multivariaten Analyse war ein Alter von  $\leq 40$  Jahren signifikant mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Aufgrund der geringen Zahl an Patientinnen mit Ovarialmetastasen in dieser Altersgruppe und der biologisch nicht plausiblen Richtung des Effekts ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um einen Zufallsbefund ohne kausalen Zusammenhang handelt. Des Weiteren wurden Faktoren wie das Tumorgrading, der Lymphknotenbefall sowie die Lymphgefäß- und Veneninvasion des Tumors als potenzielle Risikofaktoren in Betracht gezogen. Allerdings konnte in unserer Studie – sowohl in der univariaten Analyse (für die Gesamtpopulation und spezifisch für die Subgruppe Adenokarzinom) als auch in der multivariaten Analyse der Gesamtpopulation – für

keinen dieser Faktoren ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von Ovarialmetastasen nachgewiesen werden. Im Umkehrschluss bedeutet dies jedoch nicht zwangsläufig, dass diese Merkmale als potenzielle Risikofaktoren ausgeschlossen werden müssen, sondern vielmehr, dass in unserer Studie sich kein signifikanter Zusammenhang zeigen ließ.

#### **4.2. Wissenschaftliche Einordnung**

Die Untersuchung möglicher Risikofaktoren für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom, insbesondere im Zusammenhang mit dem Adenokarzinom, ist ein aktuelles Forschungsthema. Als allgemein anerkannt gilt, dass dieses Risiko bei dem Adenokarzinom der Zervix im Vergleich zu allen anderen histologischen Subtypen erhöht ist. Üblicherweise wird zwischen den zwei häufigsten Subtypen, dem Adenokarzinom und dem Plattenepithelkarzinom, differenziert. So wird das Auftreten von Metastasen in den Ovarien beim Adenokarzinom zwischen 2,5-5%, beim Plattenepithelkarzinom jedoch mit unter 1 % angegeben. [35, 36] Diese Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen unserer Studie, da in unserem Patientenkollektiv beim Adenokarzinom in 3,5% (7 von 201) und beim Plattenepithelkarzinom in 0,02% (1 von 491) der Fälle Metastasen in den Ovarien postoperativ bestätigt wurden. Darüber hinaus wurde der histologische Subtyp Adenokarzinom bereits in mehreren Studien als unabhängiger Risikofaktor für das Vorhandensein von Ovarialmetastasen identifiziert. [43–47] Auch in unserer Analyse konnte dieser Zusammenhang beobachtet werden. Dabei ist es wichtig hervorzuheben, dass wir uns einer statistischen Methodik bedient haben, die mit der in früheren Arbeiten zu diesem Thema vergleichbar ist. So zeigte eine Studie aus Japan, ebenfalls unter Verwendung einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse, ein nahezu identisches Ergebnis: Für den histologischen Subtyp Adenokarzinom wurde dort ein p-Wert von 0,0014 ermittelt – im Vergleich zu einem p-Wert von 0,0013 in unserer Analyse. [44] Des Weiteren wurde in einer Studie aus China der histologische Subtyp als stärkster Risikofaktor für das Vorliegen von Ovarialmetastasen identifiziert, mit einem nahezu neunfach erhöhten Risiko gegenüber anderen histologischen Subtypen. [47] Im Vergleich dazu zeigte sich in unserer Analyse ein etwa dreifach erhöhtes Risiko, wodurch die Bedeutung des Adenokarzinoms als zentraler Risikofaktor in beiden Studien bestätigt wird. Unsere Ergebnisse stützen somit die bereits in der Literatur vertretene Annahme, dass das Adenokarzinom mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko in die Ovarien einhergeht. Bemerkenswert ist dabei, dass verschiedene Studien Patientinnen aus unterschiedlichen Ländern untersucht haben und dennoch zu

vergleichbaren Ergebnissen gelangten. Diese internationale Übereinstimmung legt nahe, dass der histologische Subtyp Adenokarzinom als Risikofaktor für Ovarialmetastasen weitgehend unabhängig von regionalen, genetischen oder epigenetischen Einflussfaktoren zu betrachten ist. Damit leistet unsere Untersuchung einen weiteren Beitrag zur internationalen Evidenzlage und bestätigt diese anhand einer Patientenkollektiv aus Sachsen-Anhalt. Des Weiteren wurde bereits vielfach in Studien eine signifikante Korrelation zwischen einem fortgeschritteneren FIGO-Stadium und einem erhöhten Risiko für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom beobachtet. In mehreren Arbeiten wurde das FIGO-Stadium dabei sogar als unabhängiger Risikofaktor identifiziert, teils bereits ab Stadium IIB. [35, 43, 48–50] Unsere Analyse ergab ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem FIGO-Stadium und dem Auftreten von Ovarialmetastasen. In unserem Kollektiv traten diese nahezu ausschließlich bei Patientinnen im FIGO-Stadium IVA oder IVB auf. Damit bestätigt unsere Studie nicht nur den in der Literatur beschriebenen Zusammenhang, sondern zeigt insbesondere, dass das Risiko für Ovarialmetastasen im FIGO-Stadium IV signifikant erhöht und in früheren Stadien deutlich seltener ist. Neben höheren Stadien gemäß der FIGO-Klassifikation und dem histologischen Subtyp, die zu den weitgehend anerkannten Risikofaktoren zählen, werden in aktuellen wissenschaftlichen Veröffentlichungen weitere Merkmale mit einem erhöhten Risiko für Ovarialmetastasen assoziiert. So beschreiben einige Studien, die das Adenokarzinom spezifisch untersuchten, ein erhöhtes Risiko in Verbindung mit der Infiltration des Tumors in die Vagina, das Corpus uteri, die Parametrien sowie bei tiefer Stromainvasion. [43, 47, 48, 51] Außerdem ist es naheliegend anzunehmen, dass ein Befall von Lymphknoten, Lymphgefäße und Venen Gefäße durch den Tumor mit einem erhöhten Risiko für Ovarialmetastasen einhergehen könnte. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen deutet auf eine fortgeschrittenere Erkrankung hin und macht somit ein solches Ereignis wahrscheinlicher. Darüber hinaus haben Tumorzellen, die in das Lymphgefäß- oder Venen Gefäßsystem eindringen eine höhere Wahrscheinlichkeit in andere Organe wie die Ovarien zu metastasieren. Obwohl unsere Studie dies nicht statistisch signifikant bestätigen konnte, wurde dies bereits in einigen anderen Veröffentlichungen beobachtet. [43, 44, 48, 52, 53] Ob ein tatsächlicher Zusammenhang vorliegt, ist dennoch aktueller Gegenstand der Diskussion und bedarf weitere Forschung in diesem Bereich. Das Gleiche trifft auf das Tumorgrading zu. Ein höheres Grading ist ein Hinweis auf eine aggressivere Tumobiologie und erhöht somit das Risiko für Ovarialmetastasen. [43, 47, 48, 54] Die Tatsache, dass in unserer Analyse für Merkmale wie Lymphknotenbefall, Lymph- und Venen Gefäßinvasion sowie das Tumorgrading kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von Ovarialmetastasen festgestellt werden

konnte, steht somit teilweise im Widerspruch zu den Ergebnissen früherer Studien. Eine naheliegende Erklärung hierfür liegt in der insgesamt sehr geringen Zahl an Patientinnen mit nachgewiesenen Ovarialmetastasen in unserem Kollektiv, was die statistische Aussagekraft unserer Analyse limitiert. Zudem könnten Unterschiede in der histopathologischen Bewertung einzelner Risikofaktoren zu abweichenden Ergebnissen führen. In Deutschland erfolgt die pathologische Beurteilung beim Zervixkarzinom gemäß der S3-Leitlinie auf standardisierter Grundlage, die eine einheitliche Dokumentation wesentlicher Merkmale vorsieht. Daher könnte eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse auch dadurch beeinflusst worden sein, dass in den internationalen Studien möglicherweise nicht exakt dieselben Definitionen oder Bewertungskriterien wie in unserer Analyse zur Anwendung kamen. Diese methodischen Unterschiede könnten erklären, warum sich einzelne potenzielle Risikofaktoren in unserer Kohorte nicht als statistisch signifikant darstellten. Des Weiteren beschreiben manche Autoren einen Zusammenhang zwischen steigendem Alter und einem erhöhten Auftreten von Ovarialmetastasen, wobei die zugrunde gelegte Altersgrenze je nach Studie unterschiedlich definiert ist. So legen manche Untersuchungen nahe, dass Frauen älter als 40 Jahre statistisch gesehen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Metastasen in den Eierstöcken im Rahmen ihrer Erkrankung aufweisen, im Vergleich zu jüngeren Frauen. [48, 54] In anderen Arbeiten hingegen wurde ein Alter über 45 Jahren als unabhängiger Risikofaktor für das Vorhandensein von Ovarialmetastasen identifiziert. [37, 49] Diese Beobachtungen stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen unserer multivariaten Analyse, in welcher ein Alter von  $\leq 40$  Jahren statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko assoziiert war. Dieses Resultat erscheint zunächst unerwartet und widerspricht der Mehrzahl der bisherigen Studien, die ein höheres Alter als Risikofaktor beschreiben. Eine mögliche Erklärung für diesen Befund könnten biologische Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patientinnen sein. Es wird angenommen, dass hormonelle Faktoren – insbesondere die bei jüngeren Frauen physiologisch höheren Östrogen- und Progesteronspiegel – die Entstehung und Ausbreitung von Metastasen begünstigen könnten. So konnte man feststellen, dass beim Magenkarzinom Ovarialmetastasen häufiger bei jüngeren, prämenopausalen Patientinnen auftraten – begünstigt durch die höhere Östrogenkonzentration, welche die Interaktion zwischen Tumorzellen und dem Ovarialstroma fördert. [55] Diese Beobachtung lässt eine mögliche Parallele zum Zervixkarzinom vermuten, auch wenn die zugrunde liegenden Mechanismen bislang nicht abschließend verstanden sind. Des Weiteren sind die Ovarien bei prämenopausalen Patientinnen physiologisch stärker durchblutet als postmenopausal. [56] Dadurch könnte eine hämatogene Metastasierung in die Ovarien bei jüngeren Patientinnen begünstigt sein. Allerdings handelt es sich hierbei um

theoretische Ansätze, die den beobachteten Zusammenhang allenfalls teilweise erklären können. Aufgrund der insgesamt geringen Zahl an Ovarialmetastasen in unserer Kohorte – insbesondere in der Altersgruppe  $\leq 40$  Jahre – ist davon auszugehen, dass es sich bei dem Ergebnis der multivariaten Analyse um ein zufallsbedingtes Ergebnis ohne belastbare kausale Aussagekraft handelt. Insgesamt ist für die wissenschaftliche Einordnung der Ergebnisse zudem die besondere Zusammensetzung der Studienpopulation zu berücksichtigen. In unserem Kollektiv wurde ein relevanter Teil der Patientinnen auch in fortgeschrittenen Tumorstadien operiert. Dieses Vorgehen ist im Vergleich zur leitliniengerechten Standardtherapie weniger verbreitet, kann jedoch unter bestimmten Voraussetzungen medizinisch sinnvoll und gerechtfertigt sein – etwa im Rahmen individueller Tumorkonstellationen, interdisziplinärer Therapieentscheidungen oder auf Wunsch der Patientin. Während einige Studien sich vorrangig auf frühe Krankheitsstadien fokussieren, bildet unser Patientenkollektiv auch fortgeschrittene Verläufe ab, was bei der Einordnung und dem Vergleich der Ergebnisse bedacht werden sollte, die Aussagekraft jedoch nicht grundsätzlich einschränkt. Außerdem erfolgte in 26 der 706 Fällen keine beidseitige, sondern lediglich eine einseitige Adnexitomie. Dies betraf jedoch nur einen kleinen Teil der Patientinnen und beruhte überwiegend auf vorbestehenden gynäkologischen Eingriffen, die unabhängig von der Diagnose Zervixkarzinom durchgeführt worden waren – etwa infolge einer Ovarialtorsion oder einer ektopen Schwangerschaft. Diese Besonderheiten wirken sich auf die Aussagekraft der Analyse nur in geringem Maße aus und beeinträchtigen die grundsätzliche Vergleichbarkeit mit anderen Studien nicht wesentlich. In der Gesamtschau bestätigen unsere Ergebnisse den histologischen Subtyp und FIGO-Stadium als unabhängige Risikofaktoren, welche auch in anderen Studien als relevant identifiziert wurden. Andere potenzielle Risikofaktoren, die unserer Analyse nicht statistisch bestätigen ließen, sollten deshalb nicht grundsätzlich verworfen werden. Die wissenschaftliche Evidenz legt nahe, dass diese Faktoren dennoch mit einem erhöhten Risiko für das Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom einhergehen.

### 4.3. Klinische Implikation

Entsprechend dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand und gestützt auf unsere eigenen Ergebnisse sind Metastasen in den Ovarien bei Patientinnen mit Zervixkarzinom als eher selten anzusehen. Dennoch stellt sich für jede Patientin die individuelle Frage, ob eine Entfernung der Ovarien in Betracht gezogen werden sollte oder nicht. In diesem Kontext sind zahlreiche Faktoren sorgfältig zu berücksichtigen, um einerseits das Risiko für Ovarialmetastasen zu minimieren und andererseits die Lebensqualität der Patientin nicht unnötig durch eine Entfernung der Ovarien zu beeinträchtigen. Daher spricht für die zusätzliche beidseitige Adnexitomie im Rahmen einer Hysterektomie die Abwendung potenziell gefährlicher Krankheitsverläufe, die durch Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom verursacht werden können. Zudem kann die Entfernung der Eierstöcke die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung und Nachsorge reduzieren. [37, 57] Allerdings hat die Entfernung der Eierstöcke vielfältige Auswirkungen, welche die Lebensqualität der Patientin beeinträchtigen. So steigt beispielsweise das Risiko für Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen. Grund dafür ist die resultierende Änderung im Hormonhaushalt, insbesondere die verminderte Ausschüttung von Östrogen. [39–42] Zudem können die hormonellen Veränderungen mit Symptomen wie Hitzewallungen, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen einhergehen. [58] Ebenso wird ein erhöhtes Risiko für die Entstehung kognitiver Beeinträchtigungen, Demenz und Parkinsonismus beobachtet. [41, 42] Eine Östrogentherapie kann einige, jedoch nicht alle dieser negativen Auswirkungen verhindern. [42] Ein weiterer Aspekt ist bei prämenopausalen Patientinnen mit Kinderwunsch der Erhalt der Fruchtbarkeit, welche durch die Entfernung der Ovarien verloren gehen würde. Die Argumente für und gegen ein die Ovarien konservierendes Verfahren unterstreichen das Dilemma der Thematik. Die Identifikation von Risikofaktoren für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom ist somit entscheidend für klinische Entscheidungsprozesse. Aufgrund des nachgewiesenen erhöhten Risikos in Abhängigkeit von der Histologie empfehlen wir, bei Patientinnen mit einem Adenokarzinom der Zervix die Indikation zur beidseitigen Adnexitomie großzügiger als bei Plattenepithelkarzinomen zu stellen. Ebenso sollte bei fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung gemäß der FIGO-Klassifikation die Indikation zur beidseitigen Adnexitomie sorgfältig geprüft werden – insbesondere ab FIGO-Stadium IV. Sowohl unsere eigenen Ergebnisse als auch die Datenlage aus der aktuellen Literatur zeigen, dass mit zunehmendem Krankheitsstadium das Risiko für Ovarialmetastasen steigt. Während in unserer Kohorte Ovarialmetastasen nahezu ausschließlich ab FIGO-Stadium IV auftraten,

wird in anderen Studien ein erhöhtes Risiko zum Teil bereits ab Stadium IIB beschrieben. Eine allgemeingültige Grenzziehung erscheint daher schwierig. Allerdings ist aufgrund der in unserer Analyse beobachteten hohen Rate an Ovarialmetastasen im Stadium IV – unter Berücksichtigung der individuellen klinischen Gesamtsituation – eine Adnexitomie in diesem Stadium aus onkologischer Sicht klar zu empfehlen. Die Entscheidung über den Erhalt oder die Entfernung der Adnexe sollte dennoch stets patientenorientiert erfolgen und Aspekte wie Alter, Komorbiditäten, Fertilitätswunsch und hormonelle Langzeitfolgen mit einbeziehen. Ein Alter von  $\leq 40$  Jahren wurde in unserer multivariaten Analyse als unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen von Ovarialmetastasen identifiziert. Aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Altersgruppe ist dieser Befund jedoch mit Vorsicht zu interpretieren. Für Patientinnen über dem 40. Lebensjahr erscheint die Durchführung einer Adnexitomie hingegen weiterhin als medizinisch sinnvoll und durch die bestehende Evidenzlage gut gestützt. In den aktuellen Leitlinien wird bereits empfohlen, bei postmenopausalen Patientinnen – also etwa ab dem 40. Lebensjahr – die beidseitige Adnexitomie frühzeitiger in Betracht zu ziehen als bei prämenopausalen. [20] Bei jüngeren Patientinnen mit Fertilitätswunsch und konserviertem Ovarialgewebe sollte jedoch eine engmaschige Nachsorge erfolgen. Hierbei kann eine regelmäßige sonographische Kontrolle der Ovarien mittels transvaginalem Ultraschall sinnvoll sein, ergänzt durch klinische Untersuchung und – bei Risikokonstellationen – weiterführende bildgebende Verfahren, um potenzielle Metastasen frühzeitig zu erkennen. Risikofaktoren wie Lymphknotenbefall, Lymph- und Venengefäßinvasion sowie das Tumorgrading zeigten in unserer Analyse zwar keine statistische Signifikanz, sollten in der klinischen Praxis jedoch weiterhin berücksichtigt werden. Gleichzeitig plädieren wir für weitere Forschung in diesem Bereich und die Untersuchung potenzieller weiterer Risikofaktoren, um eine fundiertere Grundlage für Entscheidungshilfen zu schaffen.

#### **4.4. Einschränkungen der Studie**

Unsere Studie wies Schwächen auf, welche auf die Verwendung der Daten aus dem Tumorregister Sachsen-Anhalt zurückzuführen sind. Die Qualität dieser kann im Nachhinein schwer beurteilt werden, was die Zuverlässigkeit der Studienergebnisse beeinträchtigt haben könnte. So verfügten wir für die Analyse der Faktoren FIGO-Stadium, Grading, Lymphknotenbefall, Lymphgefäß- und Veneninvasion des Tumors die erforderlichen Informationen jeweils nur für einen Teil des gesamten Patientenkollektivs. Aus diesem Grund arbeiteten wir bei der Auswertung dieser Faktoren in der univariaten Analyse mit jeweils modifizierten, gekürzten Datensätzen. Innerhalb dieser konnten nur Patientinnen berücksichtigt werden, bei welchen die benötigten Informationen zu diesen Faktoren vollständig vorlagen. Daher ist an dieser Stelle anzumerken, dass dies möglicherweise zu Verzerrungen in den Ergebnissen geführt haben oder die statistische Aussagekraft beeinträchtigt haben könnte. Zusätzlich erfolgte die multivariate Analyse nach Durchführung einer multiplen Imputation, um fehlende Werte möglichst vollständig zu berücksichtigen. Obwohl dieses Verfahren statistisch anerkannt ist, kann es durch die modellabhängige Schätzung der fehlenden Daten potenziell zu Unsicherheiten oder Verzerrungen in der Ergebnisinterpretation führen. Die Daten aller Patientinnen waren hingegen in vollständigem Umfang vorhanden, als wir die Korrelation mit Alter und histologischem Subtyp auswerteten. Insgesamt sind retrospektive Studien anfällig für Herausforderungen hinsichtlich der Datenqualität, darunter die Genauigkeit der Dokumentation, Vollständigkeit der Daten und mögliche Fehler oder Lücken. Für unsere Arbeit war die Unsicherheit in Bezug auf die Datenqualität ein zentrales Anliegen, das die Interpretation der Ergebnisse erschwerte. Außerdem wurden in unserer Studie keine Überlebensdaten wie Overall Survival oder Progression-Free Survival berücksichtigt. Der Grund hierfür liegt in der äußerst kleinen Subgruppe von Patientinnen mit Ovarialmetastasen (n=8), bei der statistisch belastbare Analysen nicht möglich gewesen wären. Eine solch geringe Fallzahl führt dazu, dass einzelne Ereignisse das Gesamtergebnis unverhältnismäßig stark beeinflussen und damit das Risiko für verzerrte Resultate erheblich steigt. Eine Analyse des progressionsfreien oder Gesamtüberlebens (PFS/OS) wurde daher bewusst nicht durchgeführt, weil die dafür relevante Subgruppe zu klein war und keine belastbaren Ergebnisse ermöglicht hätte.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden potenzielle Risikofaktoren beim Zervixkarzinom für das Vorliegen von Ovarialmetastasen zum Zeitpunkt der Hysterektomie untersucht. Hierfür wurden die Daten von insgesamt 706 Patientinnen mit der Diagnose Zervixkarzinom aus dem Tumorregister Sachsen-Anhalts herangezogen. Bei allen eingeschlossenen Patientinnen wurde im Zeitraum von 2000 bis 2022 eine kombinierte Hysterektomie und ein- oder beidseitigen Adnexektomie durchgeführt. Zudem wurde postoperativ der Ovarialstatus auf das Vorhandensein von Metastasen hin geprüft. Das Ziel unserer Studie war es mithilfe statistischer Analyse der Daten Risikofaktoren für das Vorliegen von Ovarialmetastasen zu bestimmen. In diesem Zusammenhang haben wir die Faktoren FIGO-Stadium, Tumorgrading, Alter, Lymphknotenbefall, Lymphgefäß- und Venengefäßinvasion des Tumors sowohl für das Zervixkarzinom im Allgemeinen als auch spezifisch für den Subtyp Adenokarzinom analysiert. Zusätzlich haben wir eine mögliche Korrelation von Ovarialmetastasen und dem histologischen Subtyp der Erkrankung untersucht.

Einen statistisch relevanten Zusammenhang für das Vorliegen von Ovarialmetastasen konnte in unserem Patientenkollektiv mit steigendem FIGO-Stadium für das Zervixkarzinom im Allgemeinen und auch spezifisch für das Adenokarzinom der Zervix nachgewiesen werden. Zudem konnten wir ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen von Ovarialmetastasen beim Adenokarzinom im Vergleich zu anderen histologischen Subtypen feststellen.

Unsere retrospektive Studie verdeutlicht, dass nachweisbare Faktoren existieren, anhand derer das Risiko für Ovarialmetastasen bei Patientinnen mit Zervixkarzinom abgeschätzt werden kann. Dies ermöglicht so eine präzisere Beurteilung der Notwendigkeit einer Adnexektomie. Wichtig zu betonen ist, dass diese Faktoren stets im Kontext des Gesamtbildes jeder Patientin und ihres individuellen Gesundheitszustands betrachtet werden sollten. Zudem stellen unsere Ergebnisse nur zu einem Teil der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion dar und sollten dementsprechend als solcher betrachtet werden. Darüber hinaus unterstreichen wir die Relevanz weiterer Forschungsbemühungen zur Erforschung von Risikofaktoren.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Cancer today. <https://gco.iarc.fr/today/home> (13.12.2022).
- [2] Gustafsson L, Pontén J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control*. 1997; 8: 755–763. <https://doi.org/10.1023/a:1018435522475>.
- [3] Breckwoldt M, Martius G. Gynäkologie und Geburtshilfe – 117 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 2008.
- [4] Krebs - Gebärmutterhalskrebs. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebärmutterhalskrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebärmutterhalskrebs_node.html) (13.12.2022).
- [5] Robert Koch-Institut. Epidemiologie und Früherkennung häufiger Krebserkrankungen in Deutschland. GBE Kompakt. 2012; 3: 1–11.
- [6] Kiechle M. Gynäkologie und Geburtshilfe – Mit über 237 Tabellen ; [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch]. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2011.
- [7] Vaisy A, Lotfinejad S, Zhian F. Risk of cancer with combined oral contraceptive use among Iranian women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15: 5517–5522. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.14.5517>.
- [8] Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16: 1–17. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.1-17.2003>.
- [9] zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians*. 1999; 111: 581–587. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1381.1999.99723.x>.
- [10] Krzowska-Firych J, Lucas G, Lucas C, Lucas N, Pietrzyk Ł. An overview of Human Papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. *J Infect Public Health*. 2019; 12: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.06.005>.
- [11] Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med*. 2020; 17: 864–878. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370>.
- [12] Houlihan CF, Larke NL, Watson-Jones D, Smith-McCune KK, Shibuski S, Gravitt PE, Smith JS, Kuhn L, Wang C, Hayes R. Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2012; 26: 2211–2222. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328358d908>.
- [13] Schneider A, Dürst M, Jochmus I, Gissmann L. Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Onkologe*. 1998; 4: 110–123. <https://doi.org/10.1007/s007610050182>.
- [14] Mishra GA, Pimple SA, Shastri SS. An overview of prevention and early detection of cervical cancers. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2011; 32: 125–132. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.92808>.
- [15] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Instituts Ausgabe 26.

- [16] Impfstoffe gegen HPV, humane Papillomaviren. <https://www.pei.de/DE/Arzneimittel/Impfstoffe/gebraermutterhalskrebs-hpv/hpv-node.html> (02.01.2023).
- [17] *Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt*. HPV-Impfquoten in Sachsen-Anhalt angestiegen. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/hpv?s=&p=1&n=1&nid=138174> (07.01.2023).
- [18] Deutsche Gesellschaft für Zytologie. <http://zytologie.org/muenchner-nomenklatur/> (05.01.2023).
- [19] *Axt-Fliedner R, Dormann A*. Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe. München: Elsevier; 2021.
- [20] *Beckmann M*. S3-Leitlinie Zervixkarzinom - Kurzfassung. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-033OL> (09.01.2023).
- [21] *Krebsforschungszentrum, Krebsinformationsdienst, Deutsches*. Diagnose Gebärmutterhalskrebs: Untersuchungen bei Krebsverdacht. Krebsinformationsdienst. 2021.
- [22] *Porika M, Vemunoori AK, Tippani R, Mohammad A, Bollam SR, Abbagani S*. Squamous cell carcinoma antigen and cancer antigen 125 in southern Indian cervical cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010; 11: 1745–1747.
- [23] *Weyerstahl T*. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme; 2013.
- [24] *Blohmer J-U, David M, Henrich W, Sehouli J*. Charité-Compendium Gynäkologie. Berlin- Boston: Walter de Gruyter; 2020.
- [25] *Šimják P, Cibula D, Pařízek A, Sláma J*. Management of pregnancy after fertility-sparing surgery for cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99: 830–838. <https://doi.org/10.1111/aogs.13917>.
- [26] *Piver MS, Rutledge F, Smith JP*. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 1974; 44: 265–272.
- [27] *Li Y, Kong Q, Wei H, Wang Y*. Comparison of the complications between minimally invasive surgery and open surgical treatments for early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16: e0253143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253143>.
- [28] *Dursun P, Gultekin M, Ayhan A*. The history of radical hysterectomy. *J Low Genit Tract Dis*. 2011; 15: 235–245. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e31820eb038>.
- [29] *Marnitz S, Waltar T, Herter J*. Radiochemotherapy des Zervixkarzinoms. *Onkologe*. 2020; 26: 606–615. <https://doi.org/10.1007/s00761-020-00758-x>.
- [30] *Goerke K, Valet A, Holtermann H, Raichle G, Dangl S*. Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. München: Urban & Fischer; 2014.
- [31] *Feng CH, Mell LK, Sharabi AB, McHale M, Mayadev JS*. Immunotherapy With Radiotherapy and Chemoradiotherapy for Cervical Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2020; 30: 273–280. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2020.05.003>.

- [32] *Sakuragi N, Takeda N, Hareyama H, Fujimoto T, Todo Y, Okamoto K, Takeda M, Wada Si, Yamamoto R, Fujimoto S.* A multivariate analysis of blood vessel and lymph vessel invasion as predictors of ovarian and lymph node metastases in patients with cervical carcinoma. *Cancer.* 2000; 88: 2578–2583.
- [33] *Kuria M, Gitau S, Warfa K.* Cervical cancer with bilateral ovarian metastases: case report and review of literature. *BJR Case Rep.* 2018; 4: 20180047. <https://doi.org/10.1259/bjrcr.20180047>.
- [34] *Deng K, Yang C, Tan Q, Song W, Lu M, Zhao W, Lou G, Li Z, Li K, Hou Y.* Sites of distant metastases and overall survival in ovarian cancer: A study of 1481 patients. *Gynecol Oncol.* 2018; 150: 460–465. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.06.022>.
- [35] *Hu J, Jiao X, Yang Z, Cui H, Guo H, Wu Y, Zhu L.* Should ovaries be removed or not in early-stage cervical adenocarcinoma: a multicenter retrospective study of 105 patients. *J Obstet Gynaecol.* 2017; 37: 1065–1069. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1323198>.
- [36] *Teoh D, Musa F, Salani R, Huh W, Jimenez E.* Diagnosis and Management of Adenocarcinoma in Situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations. *Obstet Gynecol.* 2020; 135: 869–878. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003761>.
- [37] *Touhami O, Plante M.* Should ovaries be removed or not in (early-stage) adenocarcinoma of the uterine cervix: a review. *Gynecol Oncol.* 2015; 136: 384–388. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.12.011>.
- [38] *Kohn JR, Katebi Kashi P, Acosta-Torres S, Beavis AL, Christianson MS.* Fertility-sparing Surgery for Patients with Cervical, Endometrial, and Ovarian Cancers. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021; 28: 392–402. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.12.027>.
- [39] *Bhavnani V, Clarke A.* Women awaiting hysterectomy: a qualitative study of issues involved in decisions about oophorectomy. *BJOG.* 2003; 110: 168–174.
- [40] *Finch A, Evans G, Narod SA.* BRCA carriers, prophylactic salpingo-oophorectomy and menopause: clinical management considerations and recommendations. *Womens Health (Lond).* 2012; 8: 543–555. <https://doi.org/10.2217/whe.12.41>.
- [41] *Parker WH, Feskanich D, Broder MS, Chang E, Shoupe D, Farquhar CM, Berek JS, Manson JE.* Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol.* 2013; 121: 709–716. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182864350>.
- [42] *Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA.* Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. *Menopause Int.* 2008; 14: 111–116. <https://doi.org/10.1258/mi.2008.008016>.
- [43] *Chen J, Wang R, Zhang B, Lin X, Wei J, Jia Y, Yin Y, Ye S, Zhu T, Chen G, Yuan Y, Lu W, Li K.* Safety of ovarian preservation in women with stage I and II cervical adenocarcinoma: a retrospective study and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215: 460.e1-460.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.023>.
- [44] *Yamamoto R, Okamoto K, Yukiharu T, Kaneuchi M, Negishi H, Sakuragi N, Fujimoto S.* A study of risk factors for ovarian metastases in stage Ib-IIIb cervical carcinoma and

- analysis of ovarian function after a transposition. *Gynecol Oncol*. 2001; 82: 312–316. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6277>.
- [45] *Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, Yamaguchi S, Kuzuya K, Nakanishi T, Suzuki M, Kita T, Iwasaka T, Terakawa N*. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2006; 101: 234–237. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.10.004>.
- [46] *Nakanishi T, Wakai K, Ishikawa H, Nawa A, Suzuki Y, Nakamura S, Kuzuya K*. A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2001; 82: 504–509. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6316>.
- [47] *Le Zhou, Sun C-T, Lin L, Xie Y, Huang Y, Li Q, Liu X*. Independent risk factors for ovarian metastases in stage IA-IIIB cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019; 98: 18–23. <https://doi.org/10.1111/aogs.13442>.
- [48] *Cheng H, Huo L, Zong L, Kong Y, Yang J, Xiang Y*. Oncological Outcomes and Safety of Ovarian Preservation for Early Stage Adenocarcinoma of Cervix: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2019; 9: 777. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00777>.
- [49] *Landoni F, Zanagnolo V, Lovato-Diaz L, Maneo A, Rossi R, Gadducci A, Cosio S, Maggino T, Sartori E, Tisi C, Zola P, Marocco F, Botteri E, Ravanelli K*. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): a multicenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17: 623–628. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00854.x>.
- [50] The incidence and risk factors for ovarian metastasis and overall survival with ovarian preservation for early-stage adenocarcinoma of the cervix-A meta-analysis. *EJGO*. 2022; 43: 56. <https://doi.org/10.31083/j.ejgo4301006>.
- [51] *Zhou J, Chen Y, Zhang P, Lou H*. Ovarian preservation in adenocarcinoma of the uterine cervix. *J Ovarian Res*. 2017; 10: 48. <https://doi.org/10.1186/s13048-017-0339-y>.
- [52] *Lu H, Li J, Wang L, Zhou H, Liu Y, Wang D, Lin Z*. Is Ovarian Preservation Feasible in Early-Stage Adenocarcinoma of the Cervix? *Med Sci Monit*. 2016; 22: 408–414. <https://doi.org/10.12659/msm.897291>.
- [53] *Lu H, Chen H, Liu Y, Wang D, Xu G, Lin Z*. Clinical analysis of ovarian metastasis in patients with Ib stage cervical adenocarcinoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016; 96: 203–206. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.03.011>.
- [54] *Fan Y, Wang M-Y, Mu Y, Mo S-P, Zheng A, Li J-K*. Ovarian metastasis in women with cervical carcinoma in stages IA to IIB: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99: e21146. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021146>.
- [55] *Hu S, Hu C, Xu J, Yu P, Yuan L, Li Z, Liang H, Zhang Y, Chen J, Wei Q, Zhang S, Yang L, Su D, Du Y, Xu Z, Bai F, Cheng X*. The estrogen response in fibroblasts promotes ovarian metastases of gastric cancer. *Nat Commun*. 2024; 15: 8447. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52615-9>.

- [56] *Kurjak A, Kupesic S.* Ovarian senescence and its significance on uterine and ovarian perfusion. *Fertil Steril.* 1995; 64: 532–537. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)57788-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)57788-7).
- [57] *Violette CJ, Mandelbaum RS, Bainvoll L, Joh S, Yessaian AA, Klar M, Paulson RJ, Roman LD, Matsuo K.* Trends and characteristics of ovarian conservation at hysterectomy for young women with cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022; 273: 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.04.012>.
- [58] *Shoupe D, Parker WH, Broder MS, Liu Z, Farquhar C, Berek JS.* Elective oophorectomy for benign gynecological disorders. *Menopause.* 2007; 14: 580–585. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31803c56a4>.

## **7. Danksagung**

Mein herzlichster Dank gilt allen, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben. Besonders möchte ich meinem Betreuer, Dr. med. Paolo Gennari, für seine kontinuierliche Unterstützung und wertvollen Ratschläge danken. Ebenso gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, die mir während meines gesamten Medizinstudiums stets zur Seite standen. Ihre Unterstützung und ihr unerschütterlicher Rückhalt haben es mir ermöglicht, mich voll und ganz auf mein Studium und diese Arbeit zu konzentrieren.

## **8. Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Risikofaktoren für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom**

im Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R., Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin

mit Unterstützung durch: **Prof. Dr. med. Atanas Ignatov**

**Dr. med. Paolo Gennari**

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 27.06.2025

Dennis Ricardo Luft

## 9. Lebenslauf

Name: Dennis Ricardo Luft  
Geburtsdatum-/ort: 18.09.1999 in München  
Anschrift: Hindenburgstraße 34, 89150 Laichingen  
Tel.: 0151 75027007  
E-Mail: [dennis.luft@gmx.net](mailto:dennis.luft@gmx.net)

### Bildungsweg

10/2024: Posterpräsentation auf dem 65. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. in Berlin  
Thema: Risikofaktoren für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom

2020 – 2024: Medizinstudium an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

2018 – 2020: Medizinstudium an der Universität Pécs

2016 – 2018: Wilhelmsgymnasium München

### Praktisches Jahr

- 11/2023 – 03/2024 Praktisches Jahr Innere Medizin an der Kanas University School of Medicine – Wichita  
Lehrkrankenhäuser: Wesley Medical Center und Ascension via Christ St. Francis
- 03/2024: Hämatologie und Onkologie – Cancer Center of Kansas –  
Mentoren: Dr. Jeremy M. Deutsch und Dr. Dennis F. Moore
  - 02/2024: Gastroenterologie und Hepatologie – KU Wichita Gastroenterology – Mentor: Dr. William J. Salyers
  - 01/2024: Kardiologie – Heartland Cardiology – Mentor: Dr. Wassim H. Shaheen
  - 11-12/2023: Nephrologie – Wichita Nephrology Group – Mentor: Dr. Wissam Saliba
- 03/2024 – 06/2024 Praktisches Jahr Chirurgie an der Universitätsklinik Ulm
- 03-04/2024: Viszeralchirurgie
  - 05-06/2024: Unfallchirurgie und Orthopädie
- 07/2024 – 10/2024 Praktisches Jahr Allgemeinmedizin bei Praxis Zwerger in Lonsee  
Betreuung durch Peter Zwerger (Praxisinhaber und Facharzt für Allgemeinmedizin)

Magdeburg, den 27.06.2025



## 10. Anhang

### UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.



Ethik-Kommission, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Leipziger Str. 44 Haus 28, 39120 Magdeburg

Herrn OA Dr. med. P. Gennari, Herrn D. Luft (Promovend)  
Univ.kl. für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin  
Universitätsklinikum A.Ö.R.  
Gerhard-Hauptmann-Str. 35  
39108 Magdeburg

Ethik-Kommission der  
Otto-von-Guericke-  
Universität an der  
Medizinischen Fakultät und  
am Universitätsklinikum  
Magdeburg A.Ö.R.

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth  
Vorsitzender

Dr. med. Norbert Beck  
Geschäftsführer

Telefon: +49 391 67-14314  
Telefax: +49 391 67-14354  
elektr. Fax: +49 391 67-290185  
eMail: ethikkommission@ovgu.de

18/24

#### Risikofaktoren für Ovarialmetastasen beim Zervixkarzinom

Sehr geehrter Herr OA Gennari, sehr geehrter Herr Luft,  
sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

***Die lokale Zuständigkeit der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg begründet sich aus dem § 25 a Hochschulmedizingesetz Sachsen-Anhalt (HMG LSA) i. d. a. F.***

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen.

Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfzartes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

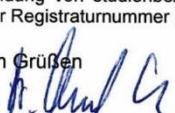
Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt. Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Hinsichtlich der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) werden folgende Hinweise gegeben: Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kurSORisch geprüft. Diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzauftragten.

Zudem wird darauf hingewiesen, dass eine Übermittlung von Daten an Dritte erst nach Prüfung und Freigabe des Übertragungsweges durch den Vorstandsbereich Informationssicherheit (V 2) und die Stabsstelle Recht, Datenschutz und Compliance (S 8) erfolgen darf.

Um die Übersendung von studienbezogenen Jahresberichten / Abschlussberichten / Publikationen wird unter Nennung unserer Registernummer gebeten.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. med. C. Huth  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

**Ethik-Kommission**  
der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät  
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.Ö.R.  
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth

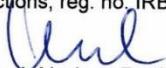
## Anlage zum Votum der Studie 18/24 vom 12.02.2024

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg:

Frau	
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Stefanie Bode-Böger, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Klinische Pharmakologin	
Frau	
Prof. Dr. phil. Eva Brinkschulte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Bereich Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin, Medizinethikerin
Herr	
Prof. Dr. rer. nat. Christoph Hoeschen	Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik, Institut für Medizintechnik, Physiker / Medizintechniker
Herr	
Prof. Dr. med. Christof Huth	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Herz- und Thoraxchirurg
Frau	
Prof. Dr. rer. nat. Claudia Kirch	Fakultät für Mathematik, Institut für Mathematische Stochastik, Mathematikerin
Frau	
Assessorin Ute Klanten	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Stabsstelle Recht, Juristin
Herr	
Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Mathematiker, Biometriker
Herr	
Dr. med. Werner Kuchheuser	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Rechtsmediziner
Herr	
Prof. Dr. med. Klaus Mohnike	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Pädiater
Herr	
Prof. Dr. med. Jens Schreiber	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Pneumologie, Internist

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg ist unter Beachtung entsprechender internationaler Richtlinien (ICH, GCP, MDR, CTR EU 536/2014) und nationaler Richtlinien (AMG, GCP-V, MPDG) tätig, nach Landesrecht (Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 25a, Verordnung über Ethik-Kommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - Ethik-Kom-VO LSA - i. d. akt. Fassung) legitimiert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 36 Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) und beim Office for Human Research Protections, reg. no. IRB00006099, Rockville, MD, U.S.A.

  
Dr. med. Norbert Beck  
Geschäftsführer der Ethik-Kommission



## CME-Fortbildungsbescheinigung

**65. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.**  
**vom 16.10.2024 bis 19.10.2024 in Berlin**

Frau / Herr / Divers Dennis Ricardo Luft

wohhaft in Laichingen

wird die Teilnahme an  
der unten aufgeführten Fortbildungsveranstaltung  
im Rahmen des

**65. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.**  
vom 16.10.2024 bis 19.10.2024 in Berlin bestätigt.

Es wurden durch die Teilnahme an Sitzungen folgende Fortbildungspunkte erworben:

Datum / Uhrzeit	Titel	Punkte	Kat.	VNR
18.10.2024 08:00-18:30 Uhr	Wissenschaftliches Programm	6	B	2761102024022823001
	<b>Gesamt:</b>	<b>6</b>		

Berlin, im Oktober 2024

Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt  
Präsidentin der DGGG e.V.

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer  
Kongresspräsident

Dr. Karin Schaudig  
Kongresspräsidentin

PD Dr. Dietmar Schlembach  
Kongresspräsident