

MANUAL

Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge

Zervixkarzinom

4. Auflage 2020



Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten der
Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

in Zusammenarbeit mit dem

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER



Zervixkarzinom

MANUAL

Tumorzentrum München

an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

Endokrine Tumoren

Ernährung in der Onkologie

Gastrointestinale Tumoren

Hirntumoren und spinale Tumoren

Kopf-Hals-Malignome

Knochentumoren und Weichteilsarkome

Leukämien, myelodysplastische Syndrome und
myeloproliferative Neoplasien

Maligne Lymphome

Maligne Melanome

Maligne Ovarialtumoren

Malignome des Corpus uteri

Mammakarzinome

Multipl. Myelom

Psychoonkologie

Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Urogenitale Tumoren

Vulvakarzinom



W. Zuckschwerdt Verlag
München

MANUAL

Zervixkarzinom

Bandherausgeber:

Prof. Dr. med. Julia Gallwas
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Campus Innenstadt
Maistraße 11 - 80337 München

Prof. Dr. Martin Kolben
Praxis für Frauengesundheit und WolfartKlinik
Bahnhofstraße 9 und Waldstraße 7, 82166 Gräfelfing

4. Auflage 2020

Herausgeber:

Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 44005-22 38
Telefax (089) 44005-47 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



W. Zuckschwerdt Verlag
München

Im Internet sind auf der Seite

<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>

folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

Endokrine Tumoren

Ernährung in der Onkologie

Gastrointestinale Tumoren

Hirntumoren und spinale Tumoren

Knochentumoren und Weichteilsarkome

Kopf-Hals-Malignome

Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien

Maligne Lymphome

Maligne Melanome

Maligne Ovarialtumoren

Malignome des Corpus uteri

Mammakarzinome

Multiples Myelom

Psychoonkologie

Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Urogenitale Tumoren

Vulvakarzinom

Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:

<https://www.krebsinfo.de>

Impressum

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliografische Daten sind unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-86371-309-6

© 2020 W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München

Alle Rechte vorbehalten. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Umschlagabbildung:

Mikroskopische Darstellung abnormaler Zellen. Pap-Abstrich für Frau. Medical background concept.

© Komsan Loonprom – www.shutterstock.com

Wichtiger Hinweis:

Autoren und Verlag haben große Sorgfalt darauf verwandt, dass dieses Buch dem Wissensstand bei seiner Fertigstellung entspricht. Für diagnostische oder therapeutische Empfehlungen sowie Angaben zu Dosierungen und Applikationsformen kann dennoch keine Gewähr übernommen werden. Die Nutzer dieses Buches haben Indikatio-

nen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sowie zur Wahl des Vorgehens für jeden Einzelfall selbst abzuwägen. Sie sind zu sorgfältiger Prüfung von Herstellerinformationen (z.B. Beipackzettel) und zur Konsultation von Spezialisten angehalten. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr. Autoren und Verlag bitten alle Nutzer, ihnen auffällende Ungenauigkeiten mitzuteilen. Eine Haftung der Autoren, des Verlages oder ihrer Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Sollte diese Publikation Links auf Websites Dritter enthalten, übernehmen wir für deren Inhalte keine Haftung, da wir uns diese nicht zu eigen machen, sondern lediglich auf deren Stand zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung verweisen.

Warenzeichen werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Druck und Bindung:
grafik + druck GmbH München
Printed in Germany

Dieses Buch ist auch als E-Book erhältlich.

Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns, Ihnen eine neue Auflage des Tumormanuals „Zervixkarzinom“ an die Hand geben zu können.

Wir hoffen, dass dieses Buch einen Beitrag dazu leisten wird, relevantes Wissen zur Epidemiologie, Pathologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms zum Nachschlagen und als Entscheidungshilfe verfügbar zu machen. Sämtliche Kapitel wurden sorgfältig überarbeitet und auf den neuesten wissenschaftlichen Stand gebracht. Berücksichtigung fanden nicht nur Originalpublikationen sondern auch Präsentationen auf großen internationalen Kongressen.

Wir hoffen, mit diesem Band Ihr Interesse an diesem so interessanten wie vielschichtigen Thema wecken zu können.

München im Januar 2020

Die Herausgeber

Inhalt

Epidemiologie

<i>M. Rottmann, G. Schubert-Fritschle, J. Engel</i>	1
Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)	2
Kooperation mit dem Tumorregister München (TRM) und Zugang über Internet	8

Krankheitsentstehung, Risikofaktoren, primäre Prävention

<i>T. Starrach, C. Dannecker, B. Löhrs</i>	14
Risikofaktoren	14
Impfung	15

TNM und FIGO Klassifikation der Tumoren der Zervix

<i>D. Mayr, E. Schmoeckel</i>	17
-------------------------------------	----

Histopathologie

<i>D. Mayr, E. Schmoeckel</i>	20
Vorläuferläsionen des Zervixkarzinoms	20
Tumortypisierung/Klassifikation	20
p16-Immunhistochemie	21
Stadieneinteilung	21
Definition TNM-relevanter Parameter	21
Empfehlung zur makroskopischen und histologischen Aufarbeitung	22
Biopsie	22
Konisation	22
Hysterektomie- und Trachelektomiepräparate	23
Lymphadenektomie	23
Sentinel-Lymphknoten	23
Anhang 1: WHO-Klassifikation der Tumoren der Zervix (2014)	25
Anhang 2: TNM und FIGO Klassifikation der Tumoren der Zervix	27

Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie

<i>T. Starrach, B. Löhrs</i>	30
Organisiertes Krebsfrüherkennungsprogramm – Änderungen der Vorsorge	30
Einladungsschreiben	30
Altersabhängige Screeningintervalle	30
Zytologie	31
Abklärungsalgorithmus des G-BA auffälliger Befunde aus dem Primärscreening	31
Verschiedene Nomenklaturen der Zervixdysplasie	31
Dünnschichtzytologie (FBC)	31
HPV-Test	31
Indikationen zum HPV-Test	31
Primäres Screening	32
Therapiekontrolle	34
Biomarker	34
Kolposkopie	35

Behandlung der zervikalen intraepithelialen Neoplasien

<i>D.-M. Burgmann, Th. Blankenstein</i>	37
Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)	37
Adenokarzinoma in situ	38
Konisation nicht im Gesunden	39
CIN/AIS in der Schwangerschaft	39
Immunsuppression	40
Impfung nach CIN	40

Diagnostik des invasiven Zervixkarzinoms

<i>V. Pfahler, C. Höß,</i>	43
Überblick	43
Diagnostik des Primarius	43
Klinische Untersuchung	43
Ultraschall	43
Endoskopie	44
MRT des Beckens	44
Diagnostik der lokoregionären Lymphknoten	45
Diagnostik der Fernmetastasen	45
Exkurs PET-MRT	45

Operative Therapie des Zervixkarzinoms

<i>M. Kolben, C. Anthuber, I. Bauerfeind, A. Burges, D. Dian</i>	48
Vorgehen	48
Vaginale Spiegeleinstellung	48
Perioperative Thrombose- sowie Antibiotikaprophylaxe	48
Operative Zugangswege	48
Beurteilung der Operabilität und gegebenenfalls der Radikalität des Eingriffs	48
Radikale Hysterektomie	48
Fertilitätserhaltende Operation	49
Lymphonodektomie	50
Sentinel-Lymphonodektomie	50
Peritonealisierung und Drainage des OP-Gebiets	51
Operationsablauf	51
Laparoskopie	52
Stadienadaptierte Therapie	53
FIGO-Stadium IA1	53
FIGO-Stadium IA2	53
FIGO-Stadium IB1 und IB2	53
FIGO-Stadium IIA	54
FIGO-Stadium IIB	54
FIGO-Stadium IIIA/B	55
FIGO-Stadium IVA	55
FIGO-Stadium IVB	55
Vorgehen nach primärer Radio(chemo)therapie	55
Zervixkarzinom in der Schwangerschaft	55

Chemotherapie des Zervixkarzinoms und zielgerichtete Therapie mit Bevacizumab

<i>J. Gallwas, V. Aivazova-Fuchs, F. Oduncu, A. Burges</i>	59
Neoadjuvante Chemotherapie	59
Adjuvante Chemotherapie	60
Lokalrezidiv	60
Metastasierung, Palliativsituation	60
Zielgerichtete Therapie	61
Immuntherapie/Checkpointinhibition	61
Palliative systemische Therapie	61

Strahlentherapie und Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms

<i>H. Lindner, M. Panzer, P. Schaffer, L. Schüttrumpf, H. Sommer</i>	63
Primäre Radiochemotherapie	63
Diagnostik vor primärer Strahlentherapie	63
Indikation in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium (Version 2018)	64
Stadienabhängige Dosierungskonzepte bezüglich (HDR- oder PDR-) Brachytherapie und perkutane Strahlentherapie	65
Stadium IA	65
Stadium IB bis IIIC1	65
Stadium IIIC2	65
Stadium IVA	65
Ergebnisse der primären Strahlentherapie von Zervixkarzinomen	66
Technik und Durchführung der Radiochemotherapie in der definitiven Situation	66
Einflussgrößen auf den Behandlungserfolg primärer Radiochemotherapie	68
Tumorzellen/Primärtumorzellen/Anämie	68
Gesamtbehandlungszeit/Fallzahl pro Institution	69
Adjuvante = postoperative Radiochemotherapie	69
Diagnostik vor postoperativer Strahlentherapie	69
Brachytherapie in der adjuvanten Situation	70
Simultane Chemotherapie in der adjuvanten Situation	70
Technik und Durchführung der Radiochemotherapie in der adjuvanten Situation	70
Nebenwirkungen der Strahlentherapie	70
Akute Nebenwirkungen	71
Spätfolgen	71

Besondere Situationen

<i>B. Löhns, P. Schaffer, T. Starrach</i>	76
Akzidentelles Zervixkarzinom im Rahmen einer einfachen Hysterektomie	77
Neuroendokrines Zervixkarzinom	76

Lokoregionäre Rezidive und Metastasierung

<i>I. Himsl, V. Aivazova-Fuchs, H. Lindner, C. Höß, Trillsch, M. Panzer</i>	77
Zentrales Zervixkarzinomrezidiv	77
Beckenwandrezidiv	77
Metastasierung	77
Epidemiologie	77
Histologie	78
Diagnostik des Zervixkarzinomrezidivs	78
Therapie des Zervixkarzinomrezidivs	78
Operation bei zentralem Rezidiv	79
Zentrales Rezidiv ohne vorherige Strahlentherapie	79
Zentrales Rezidiv mit vorheriger Strahlentherapie	80
Beckenwandrezidiv bei Patientinnen mit und ohne Vorbestrahlung	80
Chemotherapie	81
Therapie in der metastasierten Situation	81
Paraaortales Lymphknotenrezidiv	81
FERNMETASTASEN	82

Komplementäre und alternative Medizin

<i>V. Aivazova-Fuchs, H. Sommer</i>	86
Bedeutung komplementärmedizinischer Methoden	86
Wechselwirkungen und Sicherheit von komplementären Therapiemaßnahmen	86
Mikronährstoffmangel und Folgen	86
Versorgung mit Mikronährstoffen bei Krebspatienten	87
Vitamin D	87
Selen	88
Hyperthermie	89

Nachsorge

<i>H. Sommer, V. Aivazova-Fuchs, C. Anthuber</i>	92
Medizinische Nachsorge	93
Zwischenanamnese	93
Genitalbereich	94
Nachsorge nach Strahlentherapie	96
Informationsdefizite	97
Selbsthilfegruppen und Nachsorgekalender	97
Rehabilitation	98
Sexualität	98

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe	100
---	------------

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München	104
---	------------

Epidemiologie

M. Rottmann, G. Schubert-Fritschle, J. Engel

Epidemiologische Kenngrößen: nationale und internationale Daten

Das Zervixkarzinom ist weltweit der vierthäufigste bösartige Tumor der Frau (nach den Diagnosen Brust, Darm und Lunge) mit über 500.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Die WHO berichtet eine altersstandardisierte Inzidenz von 13,1 (Weltstandard) und eine Mortalität von 6,9 (Weltstandard) pro 100.000 Frauen für das Jahr 2018. Bezüglich der Inzidenz und somit auch der Mortalität sind allerdings die sogenannten „less developed countries“ deutlich stärker betroffen als die sogenannten „more developed countries“ (GLOBOCAN, 2018). Tabelle 1 gibt einen Überblick über Inzidenz und Mortalität im internationalen Vergleich entsprechend den Schätzungen der WHO (GLOBOCAN,

2018). Anhand der altersstandardisierten Raten (ASR), die einen direkten Vergleich zwischen den einzelnen Ländern ermöglichen, sind die deutlichen Unterschiede zwischen den verschiedenen Regionen erkennbar.

Da in Deutschland gegenwärtig noch keine vollständige und flächendeckende Krebsregistrierung existiert, können Krebsinzidenzen auf nationaler Ebene bislang nur geschätzt werden. Die aktuellsten Schätzungen liegen derzeit für das Jahr 2014 vor. Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) und das Robert Koch-Institut (RKI) geben 4.540 Neuerkrankungsfälle und 1.506 durch ein Zervixkarzinom bedingte Sterbefälle an. In Deutschland hat das Zervixkarzinom eine vergleichsweise geringe Inzidenz und steht mit 2,0 % an zwölfter Stelle der häufigsten

Tabelle 1 Rohe und altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität im internationalen Vergleich.

Region ^a	Inzidenz		Mortalität	
	C53 (roh)	C53 (ASR)	C53 (roh)	C53 (ASR)
Welt	15,1	13,1	8,2	6,9
Afrika	18,5	27,6	12,7	20,0
Asien	14,2	11,9	7,6	6,2
Lateinamerika	17,0	14,6	8,6	7,1
Nordamerika	8,4	6,4	3,2	1,9
Europa	15,9	11,2	6,7	3,8
Deutschland	11,0	7,5	4,8	2,2

Absolute und relative Häufigkeiten von Inzidenz und Mortalität sind bei unterschiedlicher Bevölkerungszahl und Bevölkerungsaufbau der einzelnen Länder bzw. Kontinente nicht vergleichbar. Um Vergleichbarkeit zu erreichen, werden die Raten daher in altersstandardisierte Raten umgerechnet und beziehen sich somit auf 100 000 Personen einer zugrunde liegenden Standardbevölkerung (z. B. die standardisierte Weltbevölkerung mit einem im Vergleich zu Deutschland höheren Anteil an Personen in den jüngeren Altersgruppen).

^a(GLOBOCAN 2018).

ASR: Age-Standardised Rate (hier Weltstandard).

Tabelle 2 Epidemiologische Basiszahlen

Inzidenz	D (RKI) ^a	TRM ^b
Jährliche Neuerkrankungen	4540	262
Anteil an allen weiblichen Krebserkrankungen	2,0 %	2,2 %
Rohe Inzidenz	11,0	10,9
Inzidenz (ASR Europa)	9,2	9,2
Inzidenz (ASR Welt)	7,3	7,3
Mittleres Erkrankungsalter (Median)	53	51
Mortalität	D (RKI) ^a	TRM ^b
Jährliche Sterbefälle	1506	105
Anteil an allen weiblichen krebsbedingten Sterbefällen	1,5 %	2,4 %
Rohe Mortalität	3,7	4,4
Mortalitätsrate (ASR Europa)	2,4	2,9
Mortalitätsrate (ASR Welt)	1,8	2,1
Mittleres Sterbealter (Median)	65	68
Überleben	D (RKI) ^a	TRM ^b
Overall Survival fünf/zehn Jahre (%)	65/58	68/61
Relative Survival fünf/zehn Jahre (%)	69/65	70/65

Die rohe Inzidenz gibt die Anzahl von Neuerkrankungen an, die in einem Jahr pro 100 000 Frauen auftreten. Das relative Überleben (Relative Survival) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben und berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben/Overall Survival) und erwartetem Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung. Kollektiv: Inzidenz/Mortalität RKI/TRM: 2014, Anteil: RKI 2014, TRM 2007–2016, Survival: RKI: 2013/2014, TRM: 1998–2016.

^aRKI: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Robert Koch-Institut, 2017), ^b(Tumorregister München [TRM] 2019).

D: Deutschland, ASR: Age Standardised Rate (siehe Erläuterung in Tabelle 1).

Tumorklassifikationen bei der Frau (Robert Koch-Institut 2017). Weitere Parameter sind der Tabelle 2 zu entnehmen (Robert Koch-Institut 2017, Tumorregister München [TRM] 2019).

Die Erkrankungsraten für das Zervixkarzinom weisen in Deutschland bis Anfang der 2000er-Jahre einen rückläufigen Trend auf. Seit Beginn der 2000er-Jahre ist die Inzidenz annähernd konstant (Tumorregister München [TRM], 2019; Robert Koch-Institut [RKI] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [GEKID], 2006) mit leicht rückläufigen Erkrankungszahlen seit etwa 2010. Auch die Mortalität ist seit den 1970er-Jahren bis Mitte der 2000er-Jahre kontinuierlich gesunken und seitdem weitgehend konstant (Robert Koch-Institut [RKI] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [GEKID] 2017, 2015 2006).

Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Das Einzugsgebiet des TRM wurde seit seiner Gründung im Jahre 1978 immer wieder vergrößert. Ausgehend von den beiden Universitätskliniken und dem Stadtgebiet München wurde die Dokumentation kontinuierlich auf die umliegenden Landkreise ausgedehnt. Seit 1998 ist eine weitgehend vollzählige bevölkerungsbezogene Erfassung der Patientinnen in einer Region mit mittlerweile insgesamt 4,9 Mio. Einwohnern erreicht und anerkannt (Tumorregister München [TRM] 2019).

In Abbildung 1 wird das Erkrankungsrisiko (nur invasive Tumoren) durch die altersspezifischen Inzidenzraten beschrieben. Von der altersspezifischen Inzidenz (rote Linie) ist die ebenfalls dargestellte Altersverteilung (rote Balken) zu unterscheiden, wie sie der Kliniker im Versorgungsalltag

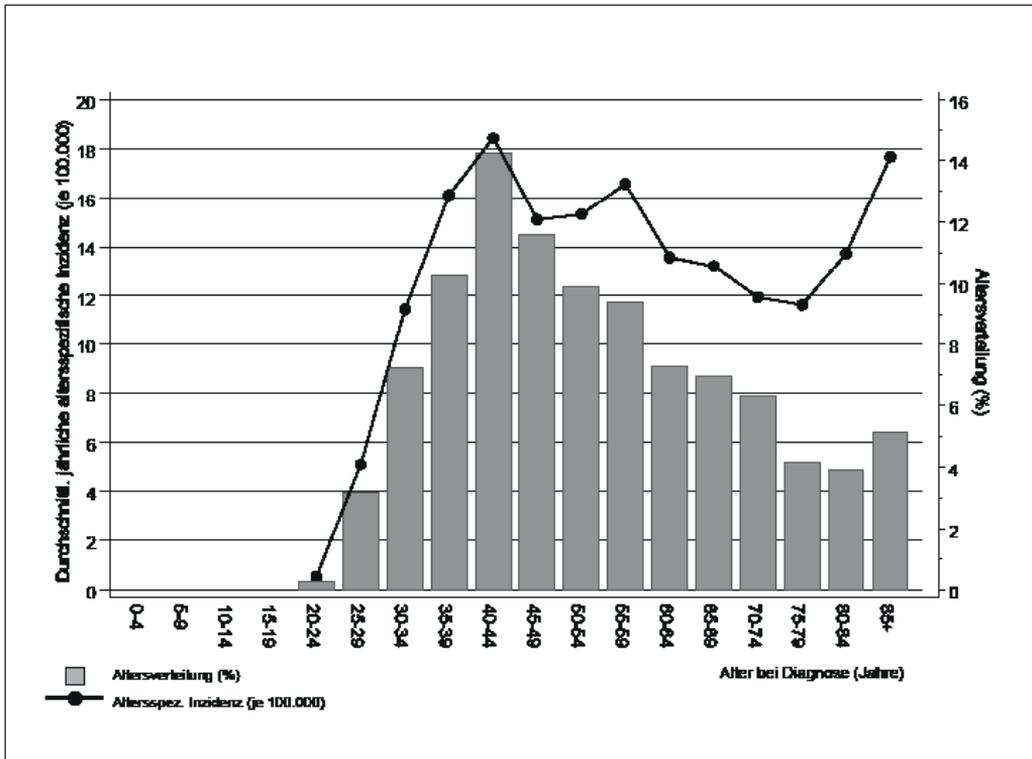


Abbildung 1 Altersklassen und altersspezifische Inzidenzen (invasive Karzinome inkl. DCO-Fälle, 2007–2016, n = 2484).

wahrnimmt. Sie ergibt sich aus dem Erkrankungsrisiko und der Anzahl der im jeweiligen Altersintervall lebenden Frauen. Erkennbar ist ein Anstieg der altersspezifischen Inzidenz (und auch des prozentualen Anteils) mit dem Alter bis zur Gruppe der 40- bis 44-Jährigen. In den höheren Altersgruppen sinkt die Inzidenz dann wieder, um erst ab einem Alter von 75 bzw. 80 Jahren wieder deutlich anzusteigen.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Prognosefaktoren Nodalstatus, Alter und Histologie in Abhängigkeit vom Stadium. Die Angabe zum Stadium wurde aus einer Kombination von pT, cT und M erstellt.

Über die Hälfte aller Zervixkarzinome werden im Stadium IA (18,0 %) oder IB (35,4 %) diagnostiziert. 15,5 % der Patientinnen besitzen jedoch bereits Fernmetastasen. Etwa 30 % aller Patientinnen weisen bei Diagnose befallene Lymphknoten (N+) auf. Dies ist allerdings vor allem auf metastasierte Patientinnen zurückzuführen, die zu 72,2 % nodalpositiv sind. Mit steigendem Stadium geht auch eine

Erhöhung des vergleichsweise sehr niedrigen mittleren Alters von 52,2 bzw. 50,0 Jahre (Mittelwert bzw. Median) bei Diagnose einher. Fast 75 % der Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome, nur etwa 20 % sind Adenokarzinome, ein deutlich niedrigerer Anteil adenosquamöse Karzinome.

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Prognosefaktoren Nodalstatus, Grading, Lymphinvasion, Veneninvasion, Perineuralscheideninfiltrat und Resttumor in Abhängigkeit von pT für operierte Patientinnen. Insgesamt zeigt sich mit höherem pT auch ein höherer Anteil an Patientinnen mit Lymphknotenbefall, histologischem Grading G3, positiver Lymph- bzw. Veneninvasion sowie Perineuralscheideninfiltrat. In pT1A1 und pT1A2 finden sich weder ein Lymphknotenbefall (siehe auch Tabelle 5), noch eine Veneninvasion oder ein Perineuralscheideninfiltrat. Auch werden in pT1A1 und pT1A2 alle Patientinnen tumorfrei operiert, während dies in pT2B bei 13,5 % der operierten Patientinnen bereits nicht möglich ist.

Tabelle 3 Nodalstatus, Alter und Histologie in Abhängigkeit vom Stadium (2012–2016, n = 1022).

Stadium	n	%	N+	Alter		Histologie		
				Mittelw.	Median	Platte	Adeno	Sonst.
IA1 M0	169	16,5	0	40,4	37,9	86,4	13,0	0,6
IA2 M0	25	2,5	0	48,5	46,4	80,0	20,0	0,0
IB1 M0	298	29,2	14,1	47,7	45,8	68,5	25,2	6,4
IB2 M0	63	6,2	25,4	52,0	49,6	65,1	27,0	7,9
IIA M0	50	4,9	38,0	58,3	56,2	68,0	24,0	8,0
IIB M0	149	14,6	43,0	58,3	59,2	73,2	20,1	6,7
III/IV M0	110	10,8	46,4	62,6	63,2	88,2	8,2	3,6
M1	158	15,5	72,2	58,8	58,6	69,0	22,2	8,9
Gesamt	1022	100	29,9	52,2	50,0	74,4	20,1	5,6

Die Angabe zum Stadium wurde aus einer Kombination von pT, cT und M erstellt. Bei 76 Patientinnen (6,9 %) lagen weder pT noch cT vor. Die Angabe zu N wurde aus einer Kombination von pN und cN erstellt.

Mittelw.: Mittelwert, Platte: Plattenepithelkarzinom, Adeno: Adenokarzinom, Sonst.: Sonstiges.

Tabelle 4 Prognosefaktoren in Abhängigkeit von pT (nur operierte Patientinnen, 2012–2016, n = 608).

pT	n	%	pN+, %	G3, %	L1, %	V1, %	Pn, %	R1, %
1A1 M0	95	15,6	0,0	26,4	6,3	0	0	0
1A2 M0	24	4,0	0,0	41,7	16,7	0	0	0
1B1 M0	280	46,1	11,8	45,4	31,4	4,6	2,1	1,8
1B2 M0	45	7,4	15,6	47,7	44,4	13,3	2,2	6,8
2A M0	32	5,3	34,4	59,4	40,6	12,5	6,3	11,1
2B M0	94	15,5	42,6	47,3	54,3	23,4	20,2	13,5
3/4 M0	8	1,3	37,5	75,0	87,5	12,5	12,5	57,1
M1	30	4,9	43,3	77,8	43,3	23,3	13,3	27,8
Gesamt	608	100	17,6	45,4	33,2	8,7	5,4	5,5

Bei 36 Patientinnen (5,6 %) lagen keine Angaben zu pT bzw. M vor. Bei neun Patientinnen lag keine Angabe zum Grading vor (1,5 %). Bei 29 Patientinnen lag keine Angabe zu R0/R1 vor (4,8 %).

Tabelle 5 zeigt die Verteilung des Lymphknoten- und Metastasenbefalls bei operierten pT1-Patientinnen. In pT1A1 und pT1A2 lässt sich weder pelviner noch paraaortaler Lymphknotenbefall finden. In pT1B2 besitzen dagegen 16,7 % der Patientinnen pelvinen Lymphknotenbefall, 6,3 % der Patientinnen sind bereits metastasiert (M1). Insgesamt besitzen in pT1 9,4 % der operierten Patientinnen pelvinen, 0,7 % paraaortalen Lymphknotenbefall.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Therapieverfahren in Abhängigkeit vom Stadium. Die Angabe zum Stadium wurde aus einer Kombination von pT und cT in Kombination mit pN, cN und M erstellt.

Insgesamt werden 66,1 % der Patientinnen operiert, 21,6 % erhalten eine primäre Radiochemotherapie. Stadienspezifisch gibt es deutliche Unterschiede. Während in den Stadien IA und IB der Großteil der Patientinnen ausschließlich operiert wird oder eine Konisation erhält, erhöht sich mit höherem Stadium auch der Anteil der Patientinnen, die eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten. Ab Stadium IIA lässt sich auch der häufigere Einsatz der Radiochemotherapie als primäre Therapie erkennen.

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Lymphknoten-OP in Abhängigkeit vom Stadium. Die Angabe zum Stadium wurde aus einer Kombination von pT und cT in Kombination mit pN, cN und M erstellt.

Tabelle 5 Lymphknoten- und Metastasenbefall in Abhängigkeit von pT^a (nur operierte Patientinnen, 2012–2016, n = 449).

pT			davon	davon	davon Met	davon	davon	davon
	n	%	pN0/pNX M0, %	Lk pelvin, %	gesamt, %	Lk para- aortal, %	Met Lunge, %	Met Leber, %
1A1	95	21,2	100	0	0	0	0	0
1A2	24	5,4	100	0	0	0	0	0
1B1	282	62,8	87,6	12,1	0,7	0,4	0	0,4
1B2	48	10,7	79,2	16,7	6,3	4,2	2,1	0
Gesamt	449	100	90,0	9,4	1,1	0,7	0,2	0,2

^aMehrfachnennungen sind möglich, die Angaben nach pT-Stadium summieren sich somit nicht auf 100 %.

Lk: Lymphknoten, Met: Metastase.

Tabelle 6 Therapieverfahren in Abhängigkeit vom Stadium (2012–2016, n = 1031).

Stadium			Konisation,	OP		RCT,	Sonst.,
	n	%	%	Gesamt,%	davon mit RCT, %	%	%
IA1 N0	169	16,4	42,2	57,8	0	0	0
IA2 N0	25	2,4	4,0	96,0	0	0	0
IB1 N0	256	24,8	2,4	97,2	12,6	0,4	0
IB2 N0	47	4,6	0,0	84,8	43,6	13,0	2,2
IIA N0	31	3,0	0,0	75,0	42,9	25,0	0
IIB N0	85	8,2	0,0	72,5	56,9	26,3	1,3
III/IV N0	59	5,7	0,0	31,1	85,7	60,0	8,9
N+	201	19,5	0,0	55,6	75,0	40,6	3,7
M1	158	15,3	0,8	23,8	60,0	54,8	20,6
Gesamt	1031	100	8,2	66,1	31,3	21,6	4,1

Die Angabe zum Stadium wurde aus einer Kombination von pT, cT, pN, cN und M erstellt. Bei 67 Patientinnen (6,1 %) lagen weder Angaben zu pTNM, noch zu cTNM vor. Bei 74 Patientinnen (7,2 %) lag keine Angabe zur Therapie vor. Die Kategorie ‚Sonstiges‘ beinhaltet unter anderem Chemotherapie, fehlende Angabe oder die Ablehnung jeglicher Therapie durch die Patientin.

RCT: Radiochemotherapie, Sonst.: Sonstiges.

Im Stadium IA2 erhalten 60 % aller Patientinnen eine ausschließlich pelvine Lymphonodektomie, bei 8,0 % der Patientinnen wird eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (LAD) vorgenommen. Dieser Anteil steigt auf 40,4 % im Stadium IB2. In der Gruppe der Patientinnen mit Lymphknotenbefall (N+) erhalten 30,9 % der Patientinnen keine Lymphonodektomie, der Lymphknotenbefall wurde in dieser Gruppe ausschließlich klinisch diagnostiziert. Der Anteil an M1-Patientinnen mit Lymphonodektomie bezieht sich auf Patientinnen, die eine diagnostische Lymphonodektomie erhalten haben oder bei denen eine Entfernung der befallenen paraaortalen Lymphknoten (M1) vorgenommen wurde.

Die folgenden Survivalanalysen beruhen auf den Erhebungen des TRM zu Patientinnen mit einem Zervixkarzinom als Ersttumor.

In Abbildung 2 sind Survivalkurven für das beobachtete bzw. Gesamtüberleben (Overall Survival), das relative (\approx tumorspezifische) und das erwartete Überleben für zwei verschiedene Zeiträume dargestellt. Das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben, der sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben berechnet. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bezüglich Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölke-

Tabelle 7 Lymphknoten-OP in Abhängigkeit vom Stadium (2012–2016, n = 1031).

Stadium	n	%	Keine LAD, %	Sentinel, %	Pelvin, %	Pelvin + paraaort., %	Selektiv, %	Sonst./ o.n.A., %
IA1 N0	169	16,4	91,1	4,1	2,4	1,2	0,6	0,6
IA2 N0	25	2,4	20,0	4,0	60,0	8,0	0	8,0
IB1 N0	256	24,8	8,6	12,9	48,4	24,2	1,2	4,7
IB2 N0	47	4,6	19,2	2,1	27,7	40,4	6,4	4,3
IIA N0	31	3,0	29,0	6,5	35,5	22,6	0	6,5
IIB N0	85	8,2	28,2	4,7	22,4	32,9	7,1	4,7
III/IV	59	5,7	79,7	0	3,4	10,2	6,8	0
N+	201	19,5	30,9	2,0	13,4	44,3	4,0	5,5
M1	158	15,3	65,8	0	2,5	17,7	8,2	5,7
Gesamt	1031	100	42,3	5,0	21,2	23,6	3,7	4,2

Die Angabe zum Stadium wurde aus einer Kombination von pT, cT, pN, cN und M erstellt. Bei 67 Patientinnen (6,1 %) lagen weder Angaben zu pTNM, noch zu cTNM vor. Lymphknoten-OP mit weniger als zehn entfernten Lymphknoten finden sich in der Kategorie ‚selektiv‘.

LAD: Lymphonodektomie, Sonst.: Sonstiges.

rung. Relative Überlebensraten über 100 % deuten an, dass das Überleben der Patientinnen in diesem Kollektiv besser ist als das Überleben der Normalbevölkerung.

Aus der Grafik geht hervor, dass in den letzten Jahren wenig Veränderung in den gesamten und relativen Überlebensraten erreicht werden konnte. Betrug die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate im Zeitraum 1998–2006 67,3 % (relativ: 69,9 %), so stieg sie im Zeitraum 2007–2016 leicht auf 69,4 % (relativ 71,5 %). Die beobachteten und relativen Überlebensraten beim Zervixkarzinom sind fast identisch: Der Großteil der Patientinnen verstirbt demnach, bedingt durch das im Vergleich zu den meisten anderen Krebsentitäten niedrige mittlere Alter bei Diagnose, am Zervixkarzinom und nicht an einer anderen Todesursache.

Die folgenden Survivalkurven zeigen das Überleben von Patientinnen mit der Diagnose eines Zervixkarzinoms von 2007–2016.

Abbildung 3 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Stadium. Die Angabe zum Stadium wurde aus einer Kombination von pT, cT und M erstellt. Der Großteil der Patientinnen wird im Stadium IB1 diagnostiziert mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 88,6 %. Bei Patientinnen, die im Stadium IA1 diagnostiziert werden, ist die Prognose

mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 98,9 % sehr gut. Auffällig ist der ähnliche Kurvenverlauf der IB2- und IIA-Tumoren, die sich nach etwa vier Jahren kreuzen.

Die 5-Jahres-Überlebensraten für die jeweiligen Stadien lauten:

IA1 98,9 %, IA2 96,1 %, IB1 88,6 %, IB2 72,8 %, IIA 71,1 %, IIB 61,1 %, III/IV 37,5 %, M1 16,7 %.

Einer der wichtigsten Prognosefaktoren beim Zervixkarzinom ist der Lymphknotenstatus (Abbildung 4). Im Stadium pT1A, in dem kein Lymphknotenbefall vorliegt, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 99,4 %. Während bei negativem Lymphknotenstatus (pN0) die 5-Jahres-Überlebensrate in pT1B 87,9 % beträgt, werden bei Befall der regionären Lymphknoten (pN+) nur noch Überlebensraten von 79,0 % erreicht. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patientinnen ist demnach knapp besser als die Prognose von Patientinnen in pT2 N0, die nach fünf Jahren eine Überlebensrate von 76,7 % aufweisen.

Abbildung 5 zeigt die Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der Histologie. Das deutlich häufiger diagnostizierte Plattenepithelkarzinom zeigt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 70,3 % eine ähnliche Prognose wie das Adenokarzinom mit

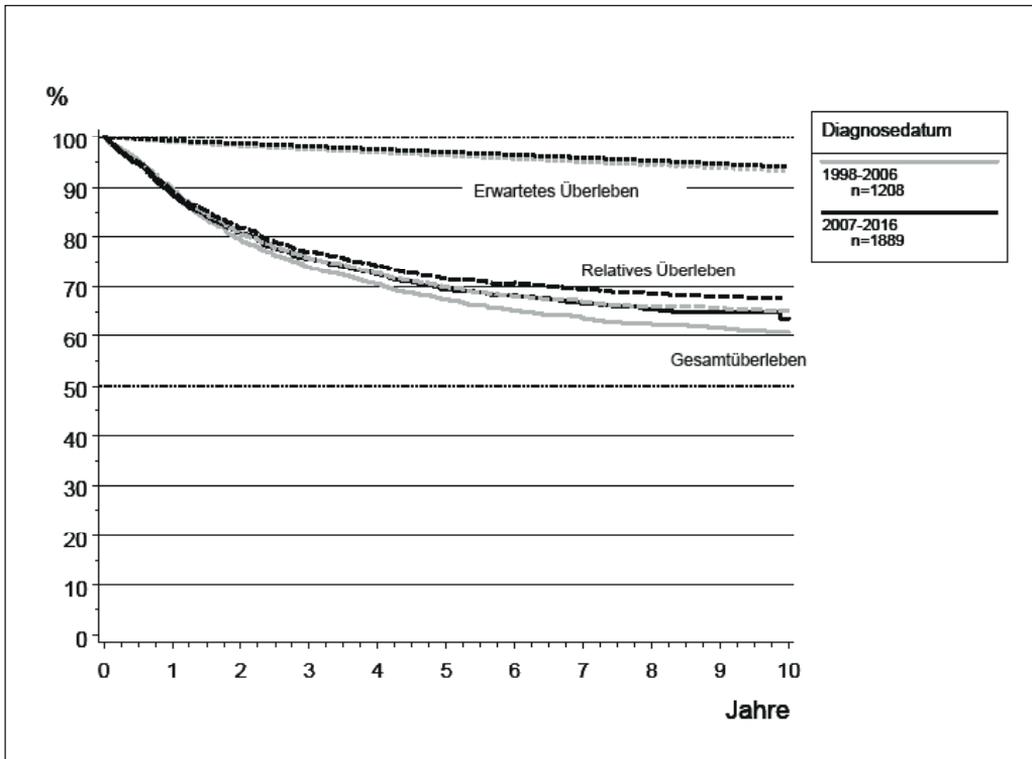


Abbildung 2 Gesamtüberleben, relatives und erwartetes Überleben in zwei Zeitabschnitten (n=3097).

70,5 %. Für Patientinnen mit einem adenosquamösen Karzinom zeigt sich mit 60,9 % eine deutlich schlechtere 5-Jahres-Prognose.

Abbildung 6 zeigt das Überleben für operierte Patientinnen in Abhängigkeit vom Grading. Das 5-Jahres-Überleben beträgt bei G1-Tumoren 91,4 %, bei G2-Tumoren 86,4 % und bei G3-Tumoren 74,3 %.

Abbildung 7 zeigt das Überleben für operierte Patientinnen in Abhängigkeit von der Lymphgefäßinvasion. Das 5-Jahres-Überleben beträgt bei L0-Tumoren 86,1 %, bei L1-Tumoren 70,3 %.

Die Zeit bis zur 1. Progression (TTP) in Abhängigkeit vom Progressionstyp geht aus Abbildung 8 hervor. Die Kurven zeigen die kumulative Inzidenz bis zur Progression und berücksichtigen den Tod als konkurrierendes Ereignis. In dem primär nichtmetastasierten (M0-)Kollektiv beträgt die kumulative 5-Jahres-Inzidenz für das Auftreten einer Progression (lokoregionäres Rezidiv, Metastase oder unspezifische Progression) 21,3 %. Betrachtet man

nur die Zeit bis zum lokoregionären Rezidiv, ergeben sich 10,1 %, bis zur Fernmetastase (einschließlich paraaortaler Lymphknoten) 13,4 %. Nach zehn Jahren ist die kumulative Inzidenz nicht deutlich höher und beträgt 22,7 % (Progression), 11,2 % (lokoregionäres Rezidiv) bzw. 14,5 % (Metastase).

Deutliche Unterschiede in der kumulativen Inzidenz bis zum Auftreten einer Progression ergeben sich bei der stadienspezifischen Betrachtung (Abbildung 9a–c). Während die kumulative 5-Jahres-Inzidenz bis zur Progression (lokoregionäres Rezidiv, Metastase, unspezifische Progression) bei nicht primär metastasierten Patientinnen im Stadium IA nur 1,5 % beträgt, steigt diese mit höherem Stadium auf 17,3 % in IB, 27,0 % in IIA, 36,4 % in IIB und 46,7 % im Stadium III/IV (Abbildung 9a). Ähnliche Unterschiede ergeben sich bei der Betrachtung der Zeit bis zur Metastase (Abbildung 9b). So beträgt die kumulative 5-Jahres-Inzidenz für das Auftreten einer Metastase 1,0 % im Stadium IA und 26,6 % im Stadium III/IV. Bei der Zeit bis zum lokoregionären

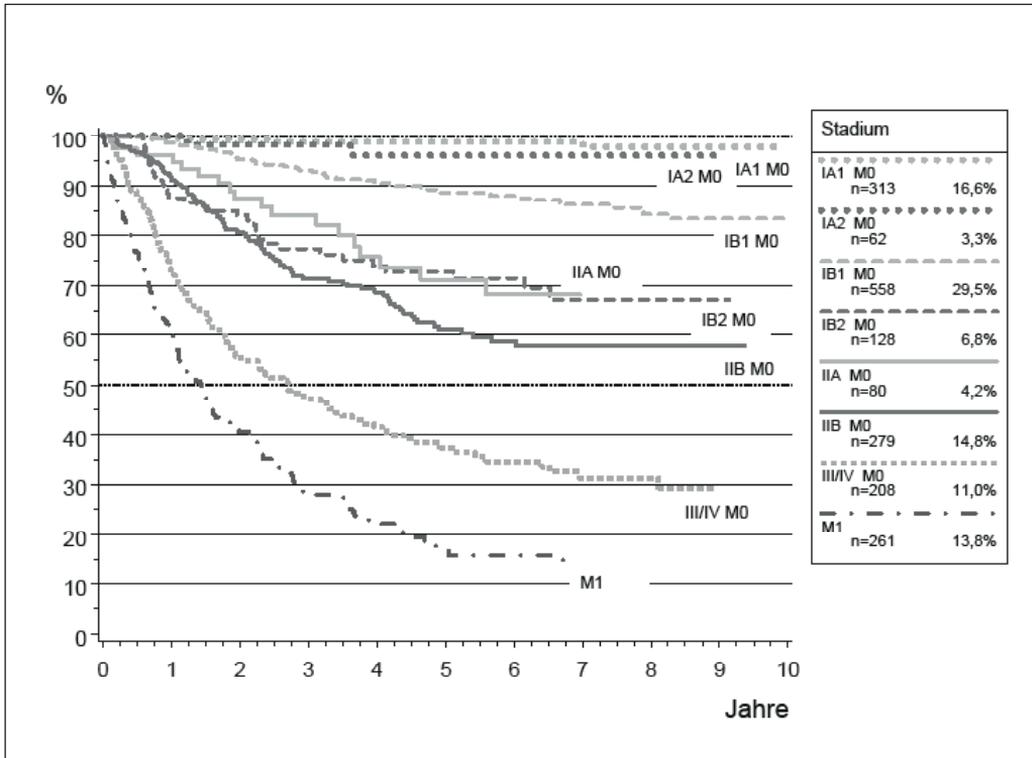


Abbildung 3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Stadium (2007–2016, n = 1889).

Rezidiv (Abbildung 9c) ergeben sich kumulative 5-Jahres-Inzidenzen von 1,0 % im Stadium IA, 11,3 % im Stadium IB und 17,2 % im Stadium II. Patientinnen im Stadium III/IV zeigen hingegen eine niedrigere kumulative Inzidenz (10,2 %). Dies ist wohl bedingt durch die Tatsache, dass (trotz der Berücksichtigung des Tods als konkurrierendes Ereignis in der Berechnung der kumulativen Inzidenz) die geringe Überlebenschancen der Patientinnen im Stadium III/IV mit 5-Jahres-Überlebensraten von nur 37,5 % die Wahrscheinlichkeit, ein lokoregionäres Rezidiv zu bekommen, verringert.

Kooperation mit dem Tumorregister München (TRM) und Zugang über Internet

- Onkologische Dokumentationsbögen Tumorregister München, Dokumentationsbögen können (per Telefon, Fax oder Post) bezogen werden unter:
Dokumentationsstelle des TRM, IBE/Klinikum Großhadern,

Marchioninstraße 15, 81377 München
Tel.: 089 4400-74756 oder 089 4400-77750
Fax.: 089 4400-74753

E-Mail: tumor@ibe.med.uni-muenchen.de

- Nachsorgekalender können bezogen werden bei:
Bayerische Landesärztekammer
Mühlbauerstraße 16, 81677 München
Tel.: 089 4147209
- Unter der Internetadresse www.tumorregister-muenchen.de [letzter Zugriff: 08.11.2019] sind Daten zur Inzidenz und Mortalität sowie tumorspezifische Auswertungen mit Basisstatistiken, Survivalanalysen und speziellen Auswertungen auch online verfügbar. Des Weiteren finden sich hier Informationen über das Tumorregister München sowie die Jahresberichte des TRM.
- Für die geschlossene Benutzergruppe der am Tumorregister München mitwirkenden Versorgungsträger (Kliniken und Ärzte) besteht ein passwortgeschützter Online-Zugang zu ausführlichen epidemiologischen und klinikspezifischen Auswertungen (siehe Klinik-/Arzt-Impressum).

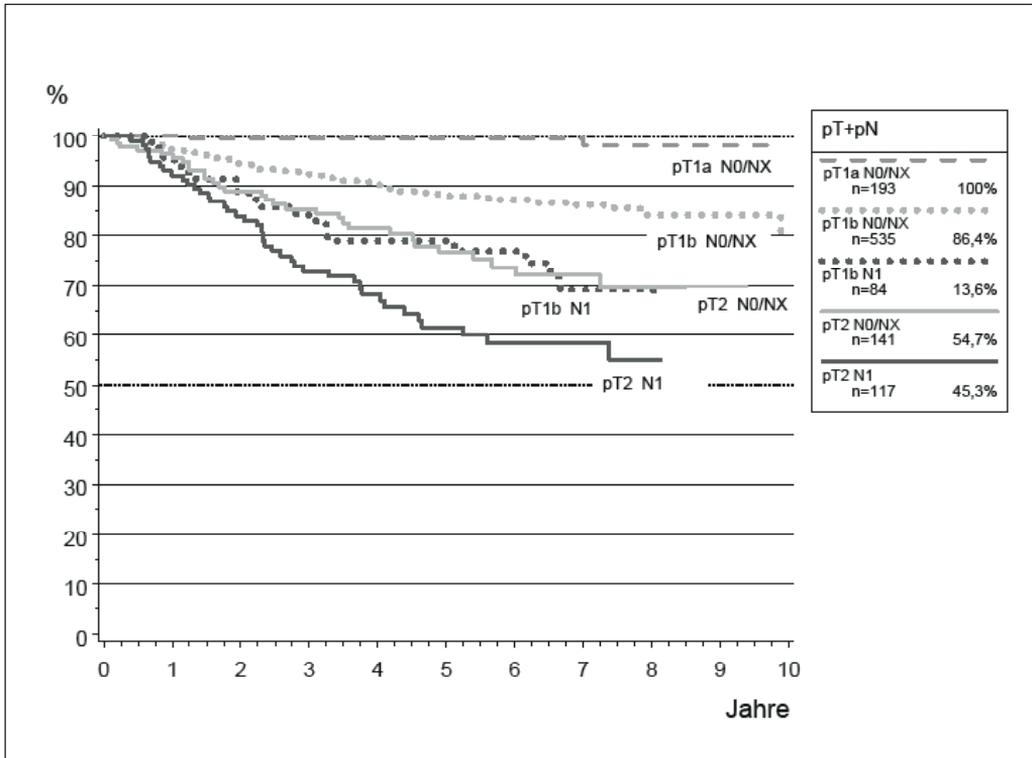


Abbildung 4 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus bei pT1 und pT2 (operierte Patientinnen, 2007–2016, n = 1070).

Zusammenfassung

- Das Zervixkarzinom ist weltweit die vierthäufigste Tumorerkrankung der Frau, Inzidenz und Mortalität sind in Deutschland mit 7,5/100.000 bzw. 2,2/100.000 vergleichsweise niedrig.
- Im zeitlichen Verlauf zeigen sich in Deutschland sowohl bei Inzidenz und Mortalität, wie auch in den Überlebensraten, nur geringfügige Änderungen über die Jahre.
- Verglichen mit anderen gynäkologischen Krebserkrankungen ist das mittlere Erkrankungsalter von 51 Jahren bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom sehr niedrig.
- Die wichtigsten Prognosefaktoren beim Zervixkarzinom sind nach wie vor die Tumorgroße und der Nodalstatus.
- Über die Hälfte aller Zervixkarzinome (54,3 %) werden im Stadium IA und IB diagnostiziert.
- In pT1A finden sich weder regionärer Lymphknotenbefall, noch Fernmetastasen, in pT1B1 findet sich zu 0,4 %, in 1B2 zu 4,2 % paraaortaler Lymphknotenbefall.
- Beim Stadium ergeben sich 5-Jahres-Gesamtüberlebensunterschiede von 98,9 % in Stadium 1A1, 61,6 % in IIB und nur noch 16,7 % bei Patientinnen mit Fernmetastasierung.

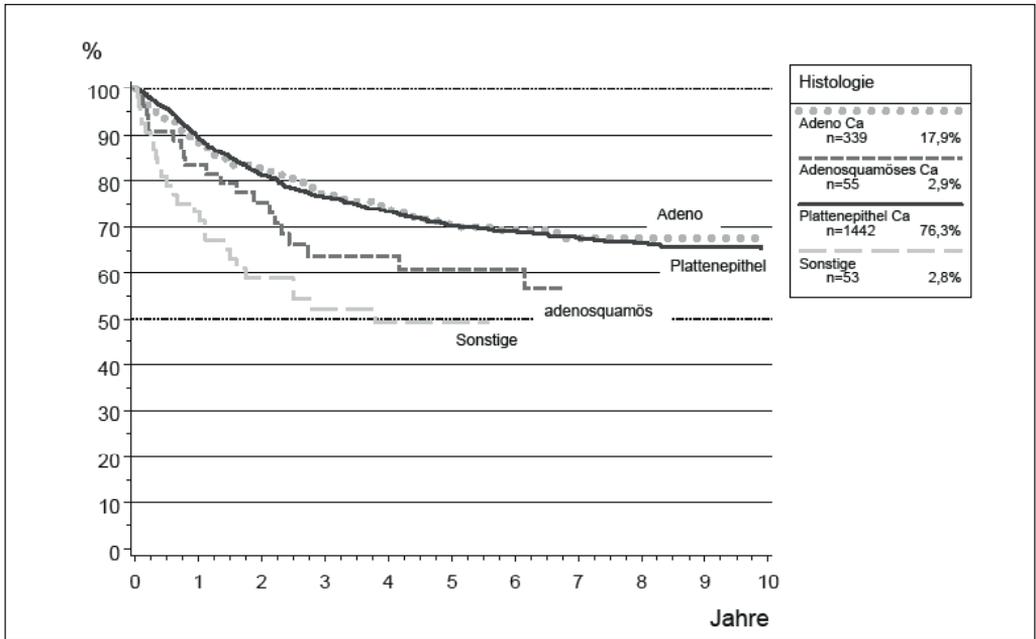


Abbildung 5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Histologie (2007–2016, n = 1889)

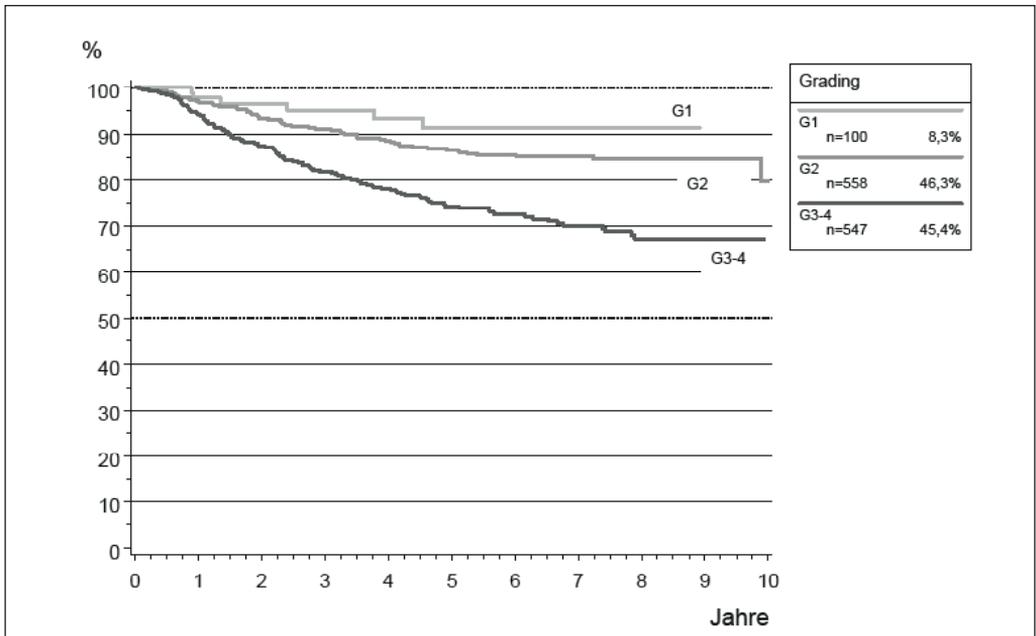


Abbildung 6 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Grading (operierte Patientinnen, 2007–2016, n = 1205).

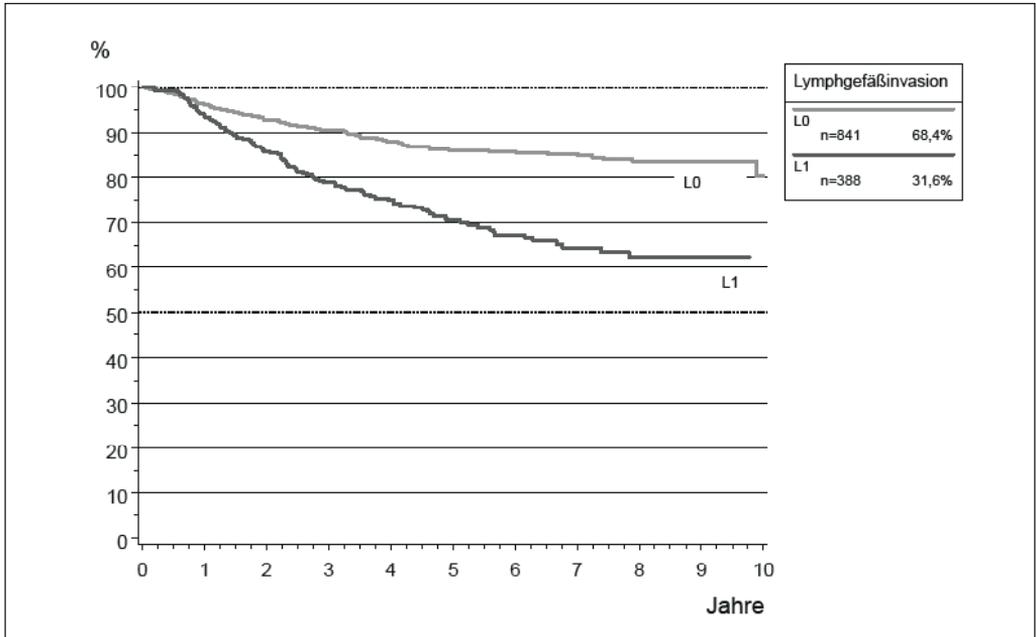


Abbildung 7 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lymphgefäßinvasion (operierte Patientinnen, 2007–2016, n = 1229).

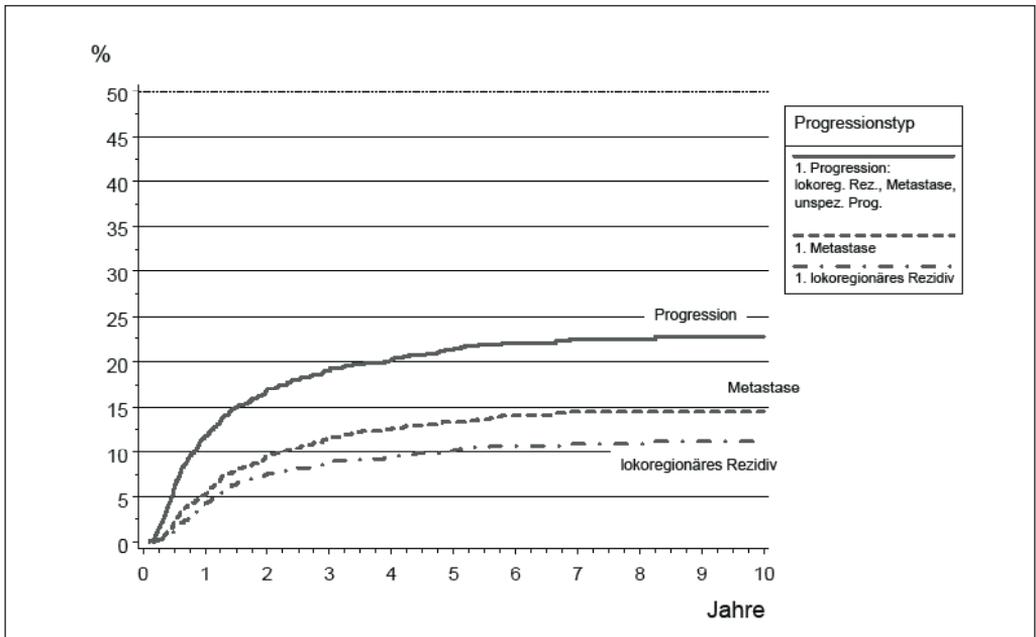


Abbildung 8 Zeit bis Progression (TTP; CI) nach Progressionsart (primär M0, 2007–2016, n = 1629).

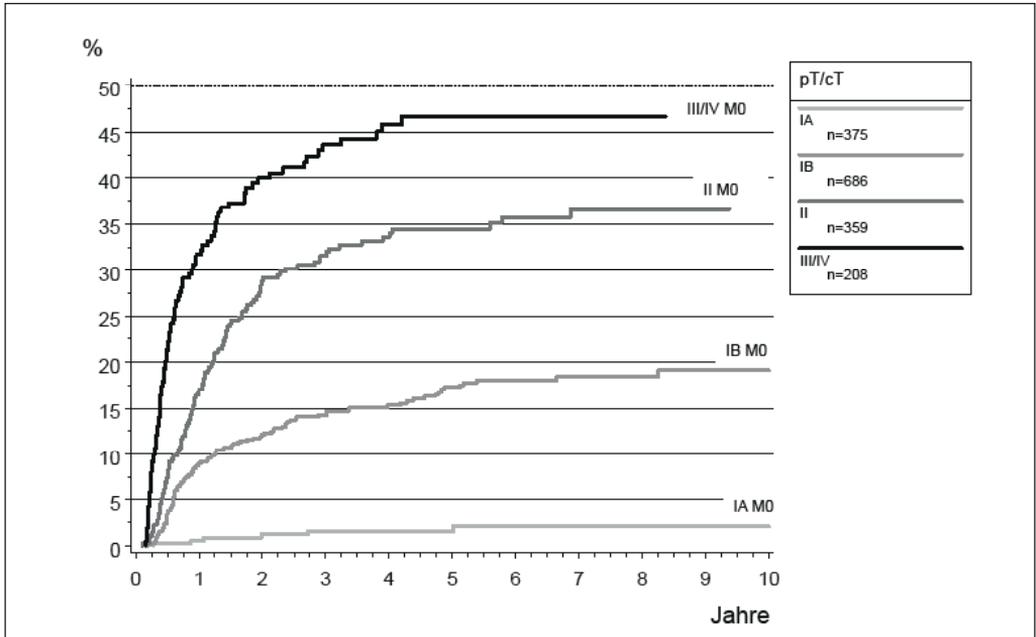


Abbildung 9a Zeit bis Progression (TTP, CI) in Abhängigkeit vom Stadium (primär M0, 2007–2016, n = 1628).

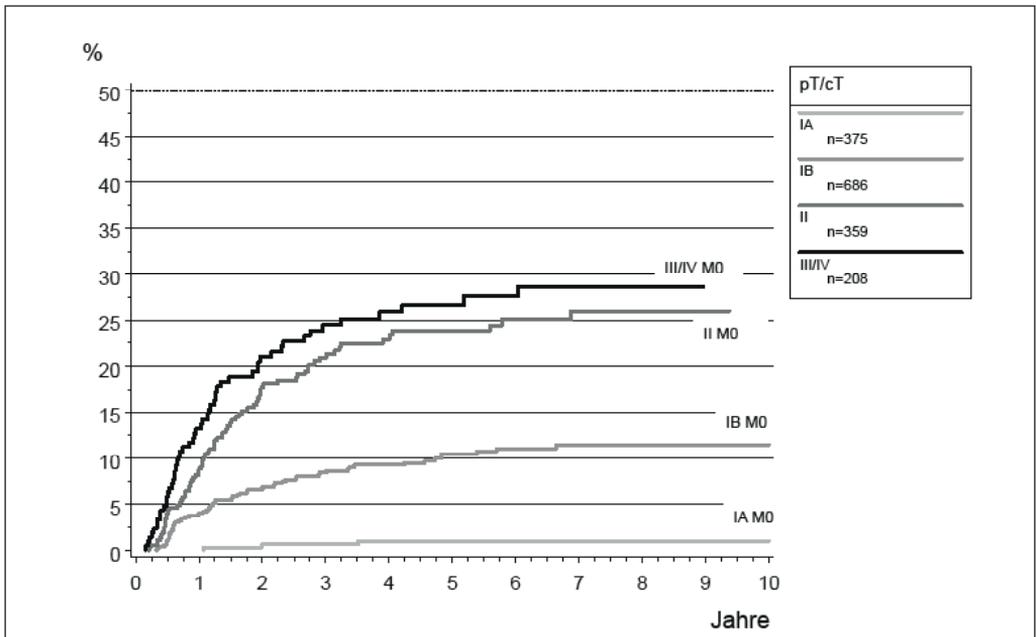


Abbildung 9b Zeit bis Metastase (TTP, CI) in Abhängigkeit vom Stadium (primär M0, 2007–2016, n = 1628).

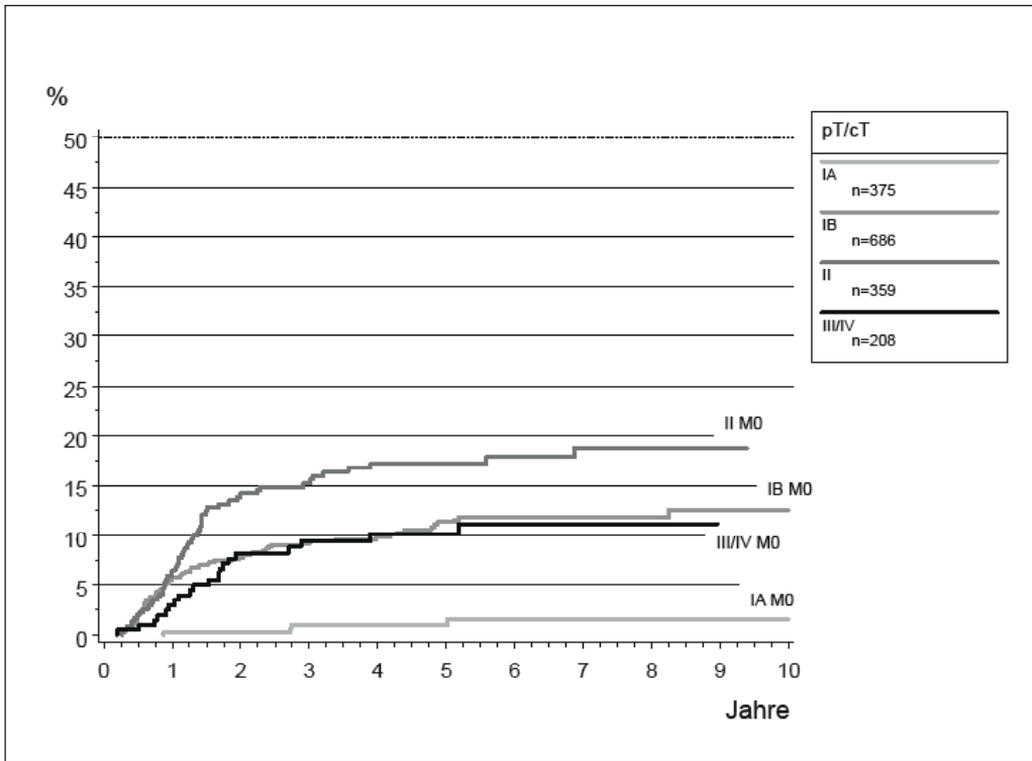


Abbildung 9c Zeit bis zum lokoregionären Rezidiv (TTP, CI) in Abhängigkeit vom Stadium (primär M0, 2007–2016, n = 1628).

Literatur

GLOBOCAN 2018. Cancer Today - Cancer Incidence and Mortality. International Agency for Research on Cancer (Hrsg.). <http://globocan.iarc.fr> [letzter Zugriff: 11.06.2019]

Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (Hrsg.) (2006) Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 5. überarbeitete und aktualisierte Auflage, Saarbrücken.

Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (Hrsg.) (2015) Krebs in Deutschland

2011/2012. Häufigkeiten und Trends. 10. Auflage, Berlin.

Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (Hrsg.) (2017) Krebs in Deutschland 2013/2014. Häufigkeiten und Trends. 11. Auflage, Berlin.

Tumorregister München (TRM) (2019) www.tumorregister-muenchen.de bzw. www.tumorregister-muenchen.de/area.php [letzter Zugriff: 11.06.2019]

Krankheitsentstehung, Risikofaktoren, primäre Prävention

T. Starrach, C. Dannecker, B. Löhrs

Eine persistierende genitale Infektion durch humane Papillomviren aus der sog. High-risk-Gruppe ist die entscheidende Voraussetzung für die Entstehung der beiden häufigsten Typen eines Zervixkarzinoms (Plattenepithel- und Adenokarzinom) und seiner Vorstufen (CIN und ACIS). Tatsächlich lassen sich bei 99,7 % dieser Zervixkarzinome HP-Viren nachweisen (Walboomers et al. 1999). Die Übertragung erfolgt in der Regel sexuell. Die meisten HPV-Infektionen sind selbstlimitierend, 80–90 % heilen innerhalb von 1–2 Jahren aus (Koshiol et al. 2006). Das gilt auch für Infektionen, die bereits zu zytologischen Auffälligkeiten geführt haben. Im Falle einer Persistenz kann es zur Progression von zervikalen intraepithelialen Neoplasien bis hin zu einem invasiven Karzinom kommen, die Zeit von der Erstinfektion bis zur Entstehung eines Karzinoms beträgt durchschnittlich etwa 15 Jahre.

Das humane Papillomvirus ist ein DNA-Virus mit etwa 7900 Basenpaaren. Derzeit sind mehr als 176 verschiedene Typen bekannt, von denen 40 den Genitalbereich infizieren können. Je nach Risikopotenzial für das Verursachen eines Zervixkarzinoms wird zwischen Low-risk- (verantwortlich beispielsweise für gutartige Condylome) und High-risk-Typen unterschieden. Entsprechend der IARC-Klassifikation von 2012 werden 12 HPV-Typen als Klasse-1-karzinogen angesehen: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (IARC 2012). Die Typen 16 und 18 sind für ca. 70 % aller Zervixkarzinome verantwortlich (Munoz et al. 2003).

Das HPV-Genom kodiert sieben early (E) proteins (Genregulation, Zellzyklustransformation) und zwei late (L) proteins (für die Virushülle). Für die maligne Transformation (Immortalisierung) sind die Proteine E6 und E7 von größter Bedeutung.

Risikofaktoren

Aufgrund der engen Assoziation der Pathogenese eines Zervixkarzinoms zur persistierenden HPV-Infektion sind die epidemiologisch bekannten Risikofaktoren solche, die mit einer Erhöhung des Risikos für eine HPV-Infektion einhergehen können: frühe Kohabitarche, multiple Sexualpartner, Status nach anderen genitalen Infektionen (z. B. Chlamydien, Herpes genitalis), Status nach vulvären oder vaginalen Präkanzerosen (VIN, VaIN), Immunsuppression (z. B. HIV-Infektion) (Frumovitz 2016). In der wissenschaftlichen Literatur finden sich zudem Zusammenhänge zu Rauchen, früherer Parität (Alter bei erster Entbindung unter 20 Jahren), Multiparität (> 3 Entbindungen) und niedrigem sozioökonomischem Status. Dass eine Zirkumzision bei Männern einen für Frauen protektiven Effekt hat, ist seit vielen Jahren bekannt. Tatsächlich ist die Prävalenz für HPV bei beschnittenen Männern niedriger als bei unbeschnittenen. Orale Kontrazeptiva (KOC) sind mit einem erhöhtem Risiko der Entstehung eines Zervixkarzinoms assoziiert (RR 1,9 [95%-KI 1,69–2,13] bei ≥ 5 -jähriger Anwendung), wobei das Risiko nach Absetzen der Pille langsam abnimmt, um nach zehn Jahren wieder das von Frauen zu erreichen, die niemals ein orales Kontrazeptivum eingenommen haben (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby et al. 2007). Der Grund, weshalb KOC zu einer Erhöhung des Risikos für ein Zervixkarzinom führen, ist nicht geklärt, vermutlich basiert der Effekt der Pille jedoch auf einem indirekten Einfluss auf die Persistenz des HPV (Vaccarella et al. 2006). Ob genetische Faktoren bei der Entstehung eines Zervixkarzinoms eine Rolle spielen, ist nicht geklärt.

Impfung

Durch die seit 2006 in Deutschland erhältliche HPV-Impfung lassen sich die Infektion des Zervixepithels und anderer Plattenepithelien, die Entwicklung von Krebsvorstufen bis hin zum invasiven Karzinom und – im Falle des Vier- und Neunfachimpfstoffs – auch die Entwicklung von Condylomata acuminata verhindern.

Für die HPV-Impfung liegt für Mädchen und seit 2018 auch für Jungen eine Empfehlung der ständigen Impfkommission (STIKO) vor (Robert Koch-Institut 2019, Abbildung 1). Im Alter von 9–14 Jahren sollen zwei Impfungen im Abstand von mindestens fünf Monaten erfolgen. Wenn die erste HPV-Impfung im Alter von 15 Jahren oder älter verabreicht wird, sind insgesamt drei Impfungen notwendig. Eine Nachholimpfung sollte bis zum Alter von 17 Jahren erfolgen und möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr vollständig (d.h. mit drei bzw. zwei Dosen) abgeschlossen sein.

HPV-geimpfte Frauen sollten weiterhin an den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen entsprechend der Richtlinie teilnehmen, da die gegenwärtigen Impfstoffe nicht alle onkogenen HPV-Infektionen verhindern können.

Seit 2016 ist neben den vorbestehenden Impfstoffen Gardasil® (HPV 6/11/16/18, seit 2017 nicht mehr erhältlich) und Cervarix® (HPV 16/18) ein nonavalenter Impfstoff (Gardasil 9®) verfügbar, der zusätzlich zu HPV 6/11/16/18 die Typen 31/33/45/52/58 abdeckt (Joura et al. 2015) und ebenfalls für ein 2-Dosen-Impfschema bei Personen im Alter von 9–14 Jahren zugelassen ist.

Diese fünf zusätzlichen HPV-Typen werden für weitere 15–20 % aller Zervixkarzinome verantwortlich gemacht (Serrano et al. 2012). Mit der

Markteinführung des neunvalenten HPV-Impfstoffs ergab sich keine Änderung der bestehenden STIKO-Impfempfehlung. Beide verfügbaren HPV-Impfstoffe (Cervarix®, Gardasil 9®) können verwendet werden, um das Impfziel der Reduktion der Krankheitslast durch ein Zervixkarzinom und dessen Vorstufen zu erreichen.

Ein annähernd 100%iger Impfschutz vor der Entwicklung von durch HPV 16 oder HPV 18 verursachten CIN wurde bei Frauen festgestellt, die zum Zeitpunkt der vollständigen Immunisierung negativ für die HPV-Impfgenotypen waren (Garland et al. 2007). Ein teilweiser Impfschutz von 44 % wurde bereits nach Gabe von mindestens einer Impfdosis an Frauen ohne Berücksichtigung des HPV-Status beobachtet. Nach der Kohabitarche sinkt die zu erwartende Effektivität der Impfung, daher ist es eine Einzelfallentscheidung, ob nach Aufnahme der sexuellen Aktivität noch eine Impfung erfolgen soll. Eine HPV-Testung zur Entscheidungsfindung vor einer Impfung wird gegenwärtig aufgrund mangelnder praktischer Konsequenzen nicht empfohlen.

Die übereinstimmende Einschätzung der die HPV-Impfung zulassenden und empfehlenden Stellen ist, dass alle bisher verfügbaren HPV-Impfstoffe ein hervorragendes Sicherheitsprofil und eine geringe Nebenwirkungsrate aufweisen. Beschrieben sind milde bis mittelschwere impftypische Reaktionen, die vorübergehend (< 3 Tage) sind. Diese umfassen lokale Nebenwirkungen an der Einstichstelle, wie Schmerz, Rötung und Schwellung, sowie systemische Symptome wie Fieber, Kopfschmerz und Übelkeit (Gee et al. 2011, FUTURE II Study Group 2007).

Trotzdem ist die Bereitschaft, sich impfen zu lassen, unter Mädchen nach wie vor nur mäßig ausgeprägt. Im Jahr 2015 waren laut RKI nur 31,3 % der 15-jährigen und 44,6 % der 17-jährigen Mädchen vollständig geimpft (Robert Koch-Institut 2018).

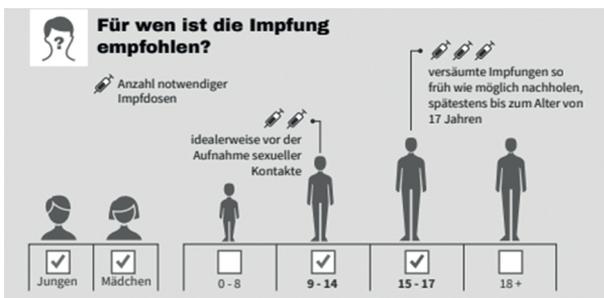


Abbildung 1 STIKO-Impfempfehlung aus dem „Faktenblatt zur HPV-Impfung“ (Robert Koch-Institut 2019).

Literatur

- Frumovitz M (2016) Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestation and diagnosis. In: Goff B, Dizon DS, eds. *UpToDate*: Wolters Kluwer
- FUTURE II Study Group (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 356(19):1915–27
- Garland, S.M., M. Hernandez-Avila, C.M. Wheeler, et al (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 356(19):1928–43.
- Gee J, Naleway A, Shui I, et al (2011) Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 29(21907257):8279–84.
- IARC (2012) A Review of Human Carcinogens - Biological Agents, in *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 255–313
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al (2007) Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 370:1609–21
- Joura E, Giuliano O, Iversen C, et al (2015) A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 372: 711–23
- Koshiol JE, Schroeder JC, Jamieson DJ, et al (2006) Time to clearance of human papillomavirus infection by type and human immunodeficiency virus serostatus. *International journal of cancer* 119:1623–9
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348:518–27
- Robert Koch-Institut. Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance – Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland, *Epid.Bull* 2018;(1):1-18
- Robert Koch-Institut, available at www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/HPV/HPV.html, Stand 07/2019
- Serrano B, Alemany L, Tous S, et al (2012) Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer* 7(1): 38
- Vaccarella S, Herrero R, Dai M, et al (2006) Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 15(11):2148–53
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology* 189:12-9.

TNM und FIGO Klassifikation der Tumoren der Zervix

D. Mayr, E. Schmoeckel

Die hier vorliegende Klassifikation richtet sich nach der aktuellen, 8. Auflage der TNM-Klassifikation sowie der WHO- und FIGO-Klassifikation aus dem Jahr 2014 (Tabelle 1).

N-Klassifikation der regionären Lymphknoten (pelvin):

- NX = regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen

Die regionären Lymphknoten sind die parazervikalen, parametranen und hypogastrischen Lymphknoten (Lymphknoten an Aa. iliacae internae, Obturatorlymphknoten), ferner die Lymphknoten an den Aa. iliacae communes und externae sowie die prä-sakralen, die lateralen sakralen und paraaortalen Lymphknoten.

M-Klassifikation der Fernmetastasen:

- pMx/pM0: wird nicht vergeben (nur nach Autopsie)

- pM1: Fernmetastasen histologisch gesichert. Eingeschlossen sind Metastasen in inguinalen Lymphknoten und intraperitoneale Metastasen. Nicht eingeschlossen sind Metastasen in der Vagina, der Serosa des Beckens und den Adnexen.
- Fakultativ:
 - Blutgefäßeinbruch (V):
 - VX = Blutgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
 - V0 = keine Blutgefäßinvasion
 - V1 = Blutgefäßinvasion nachgewiesen
 - Lymphgefäßeinbruch (L):
 - LX = Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
 - L0 = keine Lymphgefäßinvasion
 - L1 = Lymphgefäßinvasion nachgewiesen
 - Einbruch in die Nervenscheiden (Pn):
 - PnX = perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden
 - Pn0 = keine perineurale Invasion
 - Pn1 = perineurale Invasion nachgewiesen

Die den TNM-Kategorien entsprechenden UICC-Stadien sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1 WHO- und FIGO-Klassifikation aus dem Jahr 2014

TNM	FIGO	
Tx	–	Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
T0	–	Kein Anhalt für einen Tumor
Tis	–	Präinvasives Karzinom
T1	I	Tumor auf die Zervix beschränkt, Ausdehnung auf den Korpus wird nicht berücksichtigt
T1a	IA	Ausschließlich mikroskopisch diagnostiziertes Karzinom mit maximaler Stromainvasion von 5 mm, gemessen ab der Epithelbasis, und horizontale Ausbreitung von 7 mm oder weniger
T1a1	IA1	Maximale Stromainvasion von 3 mm oder weniger und horizontale Ausbreitung von 7 mm oder weniger
T1a2	IA2	Maximaler Stromainvasion von mehr als 3 mm aber nicht mehr als 5 mm und horizontale Ausbreitung von 7 mm oder weniger
T1b	IB	Klinisch sichtbarer Tumor mit Beschränkung auf die Zervix oder mikroskopisch größer als T1a
T1b1	IB1	Klinisch sichtbarer Tumor von 4,0 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1b2	IB2	Klinisch sichtbarer Tumor von mehr als 4,0 cm im größten Durchmesser
T2	II	Tumor wächst über den Uterus hinaus, aber nicht bis zur Beckenwand oder bis zum unteren Drittel der Vagina
T2a	IIA	Tumor ohne Infiltration der Parametrien
T2a1	IIA1	Klinisch sichtbarer Tumor von 4,0 cm oder weniger im größten Durchmesser
T2a2	IIA2	Klinisch sichtbarer Tumor von mehr als 4,0 cm im größten Durchmesser
T2b	IIB	Tumor mit Infiltration der Parametrien
T3	III	Tumor erstreckt sich bis zur Beckenwand und/oder infiltriert das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht eine Hydronephrose oder eine stumme Niere
T3a	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina
T3b	IIIB	Tumor erstreckt sich bis zur Beckenwand und/oder verursacht eine Hydronephrose oder eine stumme Niere
T4	IV	Tumor infiltriert die Schleimhaut der Harnblase und/oder des Rektums oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens

Tabelle 2 UICC-Stadien und entsprechende TNM-Kategorien

UICC	TNM
0	Tis N0 M0
IA	T1a N0 M0
IA1	T1a1 N0 M0
IA2	T1a2 N0 M0
IB	T1b N0 M0
IB1	T1b1 N0 M0
IB2	T1b2 N0 M0
II	T2 N0 M0
IIA	T2a N0 M0
IIA1	T2a1 N0 M0
IIA2	T2a2 N0 M0
IIB	T2b N0 M0
III	T3 N0 M0
IIIA	T3a N0 M0
IIIB	T1, T2, T3a N1 M0, T3B jedes N M0
IVA	T4 jedes N M0
IVB	Jedes T jedes N M1

Histopathologie

D. Mayr, E. Schmoeckel

Vorläuferläsionen des Zervixkarzinoms

Präkanzeröse Vorläuferläsionen des Zervixkarzinoms beinhalten die plattenepithelial differenzierten Vorläufer, die low-grade squamöse intraepitheliale Läsion (= LSIL) und die high-grade squamöse intraepitheliale Läsion (= HSIL) sowie den glandulär differenzierten Vorläufer, das Adenokarzinoma in situ (AIS).

Die dreistufige Einteilung plattenepithelialer intraepithelialer Neoplasien der Cervix uteri (CIN1-3) wurde in der seit 2014 gültigen Ausgabe der WHO-Klassifikation von Tumoren des weiblichen Reproduktionstrakts durch eine zweistufige Einteilung ersetzt. Dabei entspricht die LSIL der zervikalen intraepithelialen Dysplasie (CIN) Grad 1, die HSIL der CIN Grad 2 und CIN 3 (Kurman et al. 2014), siehe Tabelle 1. Aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Vorgehensweisen bei einer CIN 2 und CIN 3 sollten jedoch in der Befunddokumentation beide Nomenklaturen genannt werden. Am Konisat/Exzidat und am Hysterektomiepräparat sollten zusätzlich die Lokalisation (endo-, ektozervikal) und Ausdehnung der Läsion (Angaben im Uhrzeigersinn; z. B. 2 Uhr bis 6 Uhr) angegeben werden. Obligat sind genaue Angaben zum Status der Resektionsränder (frei, befallen; [CAP College of American Pathologists 2013, Darragh et al. 2013, Horn et al. 2007, Lawrence 2001]), wobei dezidiert

zum ektozervikalen, endozervikalen sowie ggf. zum lateralen Rand (Weichgewebsresektionsrand des zervikalen Stromas) Stellung genommen werden soll, möglichst mit Angabe des metrischen Abstands zum Resektionsrand.

Das AIS, auch high-grade intraepitheliale zervikale glanduläre Neoplasie (HG-CGIN) genannt, zeigt, wie auch die squamösen Neoplasien, eine hohe Assoziation zu einer HPV-Infektion (üblicherweise HPV 16 und 18). Das AIS beinhaltet verschiedene histomorphologische Subtypen wie auch das invasive Adenokarzinom (endozervikal, intestinal, tubar, gastrisch, endometrioid oder mesonephrisch sowie den sog. [SMILE stratifizierte muzinproduzierende intraepitheliale Läsion]).

Tumortypisierung/Klassifikation

Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms erfolgt nach der aktuellen WHO-Klassifikation (siehe Anhang 1).

Die Mehrheit der invasiven Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome (ca. 80 %) und Adenokarzinome (ca. 5–20 %) (Kurman et al. 2014). Nahezu alle Plattenepithelkarzinome weisen eine HPV-Assoziation auf, ebenso der gewöhnliche Typ (usual type) des Adenokarzinoms. Hingegen zeigen die muzinösen Karzinome vom gastralen Typ meist

Tabelle 1 Vergleich der alten und aktuellen Klassifikationen von plattenepithelialen Vorläuferläsionen.

Zervikale intraepitheliale Neoplasie nach WHO 2003	CIN 1	CIN 2	CIN 3
Aktuelle WHO 2014	Low-grade squamöse intraepitheliale Läsion (LSIL)	High-grade squamöse intraepitheliale Läsion (HSIL)	

keine und die vom intestinalen und siegelringzelligen Typ häufig keine HPV-Assoziation. Ebenso keine HPV-Assoziation besteht beim mesonephrischen Typ, bei älteren Patientinnen mit einem serösen Typ und meist beim klarzelligen Typ.

Andere Tumorentitäten sind insgesamt selten. Prognostisch ungünstige Tumortypen sind insbesondere das neuroendokrine (groß- oder kleinzellige) und die klarzelligen bzw. serösen Karzinome. Die WHO-Klassifikation unterscheidet neuroendokrine Tumoren (low-grade) und neuroendokrine Karzinome (high-grade).

Ein Viertel bis ein Drittel aller neuroendokrinen Karzinome (high-grade) hat eine nicht-neuroendokrine Komponente (Horn et al. 2006). Aufgrund der extrem schlechten Prognose (Cohen et al. 2010, Lee et al. 2010) und eventuell resultierender Therapiemodifikationen beim Nachweis einer neuroendokrinen Differenzierung sollte diese mit Angabe des Prozentsatzes des neuroendokrinen Anteils am Gesamtumor im Pathologiebericht explizit ausgewiesen werden (Chan et al. 2003, Horn et al. 2006, Schmidt 2005).

p16-Immunhistochemie

Der cyclinabhängige Kinaseinhibitor p16 ist ein Protein, das in der Zellzyklusregulation eine wichtige Rolle spielt. Die HPV-Onkogene E6 und E7 führen zur erhöhten Zellproliferation und auch zur erhöhten p16-Expression, die immunhistochemisch nachweisbar ist. Somit kann der hoch sensitive und spezifische immunhistochemische Nachweis dieses Proteins bei der Diagnostik an sich und insbesondere bei der Unterscheidung zwischen Low- und High-risk-HPV-Läsionen sowie zwischen reaktiven und neoplastischen Veränderungen sehr hilfreich sein. Eine obligate p16-Testung ist nicht indiziert (siehe Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms, Version 2017, www.leitlinienprogramm-onkologie.de [letzter Zugriff: 11.11.2019]).

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der letzten Auflage der TNM-Klassifikation (TNM und UICC; siehe Anhang 2). Die Angabe des FIGO-Stadiums ist optional.

Das mikroinvasive Karzinom (pT1a) ist eine ausschließlich histologische Diagnose. Dabei definiert das Stadium pT1a1 einen Tumor mit einer Stromainvasion von ≤ 3 mm und einer horizontalen Ausdehnung von ≤ 7 mm. Das Stadium pT1a2 beinhaltet Tumoren mit einer Stromainvasion von > 3 bis ≤ 5 mm und einer horizontalen Ausdehnung von ≤ 7 mm (Kurman et al. 2014, Wittekind 2010). Bei einem plattenepithelialen mikroinvasiven Karzinom wird die Stromainvasion gemessen von der Basis der zugrunde liegenden entweder oberflächlich lokalisierten oder in endozervikale Drüsen einwachsenden CIN-3-Läsion (Nucci und Crum 2007). Beim mikroinvasiven Adenokarzinom wird die Stromainvasion von der Basis der zugrunde liegenden Drüse des Adenocarcinoma in situ (AIS) gemessen.

Definition TNM-relevanter Parameter

Obligate Angabe der bekannten TMN-relevanten Parametern. Weiterhin sollte zusätzlich zu den folgenden Einflussfaktoren Lymph-, Blutgefäß- sowie Perineuralscheideninvasion Stellung bezogen werden (CAP College of American Pathologists 2013, Horn et al. 2007, Lawrence 2001).

Eine Lymphgefäßinfiltration (L-Kategorie) beinhaltet den Nachweis von einzeln oder in Gruppen liegenden Tumorzellen innerhalb von Spalträumen, die eindeutig von (Lymph-)Endothelien ausgekleidet sind (L1; [Wittekind et al. 2012]). Das TNM-Komitee hat festgelegt, dass beim Nachweis von Tumorzellen innerhalb von Spalträumen ohne eindeutige Endothelauskleidung der Befund als L0 (keine Lymphgefäßinfiltration) zu klassifizieren ist (Wittekind et al. 2012), da es sich zumeist um schrumpfungsbedingte Fixationsartefakte handelt. Der routinemäßige Einsatz der Immunhistochemie zum Nachweis von Lymphendothelien (z.B. D2-40) ist außerhalb von Studien nicht indiziert.

Die Invasion in Venen (V-Kategorie) ist in der TNM-Klassifikation definiert als der Nachweis von Tumorzellen innerhalb des Venenlumens und/oder der Nachweis von Tumorzellen, die die Venenwand infiltrieren (Wittekind et al. 2012).

Die Perineuralscheideninfiltration (Pn) ist definiert als der Nachweis von Tumorzellen in den perineuralen Spalträumen unabhängig von der Ausdehnung

der Tumorzellen innerhalb der Spalträume und unabhängig davon, ob der Nerv selbst infiltriert ist oder nicht (Dunn et al. 2009, Liebig et al. 2009).

Empfehlung zur makroskopischen und histologischen Aufarbeitung

Optimale Ergebnisse werden erreicht, indem der Operateur ausreichend klinische Daten übermittelt, die Orientierbarkeit (ggf. Faden- oder Farbmarkierungen) ermöglicht sowie das Präparat unversehrt übersendet und der untersuchende Pathologe das Präparat unter Berücksichtigung der klinischen Daten systematisch und gründlich aufarbeitet (Horn et al. 2007, Horn und Klostermann 2011). Damit wird auch eine spätere ev. nötige gezielte Nachoperation ermöglicht. Die Fixierung erfolgt in 4 % Formalin über 8 h.

Der Befunderstellung ist die WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung (Kurman et al. 2014) und die aktuelle pTNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung (Wittekind 2010) sowie zur R-Klassifikation die aktuelle UICC-Klassifikation zugrunde zu legen.

Der Befundbericht zum invasiven Karzinom (Konisation/Exzidat, Trachelektomie, Hysterektomie) sollte folgende Parameter beinhalten:

- histologischer Typ nach WHO,
- Grading,
- Staging (pTNM und FIGO),
- Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V-Status),
- Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status),
- max. Invasionstiefe,
- max. Größenausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2 und dreidimensionale Tumorgöße in cm ab pT1b,
- R-Klassifikation (UICC): minimaler Abstand zum vaginalen Rand, minimaler Abstand zum lateralen (parazervikalen, parametranen) Rand und bei Vorliegen einer Konisation auch der minimaler Abstand zum endozervialen Rand.

Der makroskopische Befundbericht muss zur Größe, Beschaffenheit, Unversehrtheit und Orientierbarkeit des Präparats (Zervixanteil, ggf. Parametrien, Scheidenmanschette und Adnexe) Stellung

nehmen (CAP College of American Pathologists 2013). Die Größe des Exzidats/Resektats soll dreidimensional metrisch angegeben werden (Kristensen et al. 1999). Ist makroskopisch bereits ein Tumor abgrenzbar, ist die Tumorage, -größe (in drei Dimensionen), -beschaffenheit (z.B. polypös, ulzeriert), die maximale Invasionstiefe in Beziehung zur Zervixwand, ggf. Befall von Vagina, Corpus, Parametrien und Abstand zu den vaginalen, parazervikalen und parametrialen Resektionsrändern anzugeben. Die Messung des Abstands zu den jeweiligen Resektionsrändern erfolgt von der Stelle der tiefsten Tumordinfiltration bis zum operativen Resektionsrand. Die Messung der Infiltrationstiefe erfolgt vom Niveau der Zervixschleimhaut bis zum tiefsten Punkt der Tumordinfiltration. Eine tiefe Stromainfiltration ist als die Invasion des Zervixkarzinoms bis in das äußere Drittel des zervikalen Stromas (> 66 %) (Kodama et al. 2011, Zaino et al. 1992) definiert.

Im Nachfolgenden werden spezielle Anforderungen an die Aufarbeitung der jeweiligen Präparate beschrieben:

Biopsie

Das Biopsat muss in Stufen geschnitten werden (Darragh et al. 2013). In der Regel sind mindestens drei Stufenschnitte in einem Abstand von ca. 200 µm ausreichend.

Der Befundbericht sollte zum Nachweis und zum Grad einer intraepithelialen Neoplasie sowie zu virusassoziierten Veränderungen, die sich am HE-Schnitt nachweisen lassen, und einer eventuellen Invasion Stellung nehmen. Bei Nachweis einer Invasion muss zusätzlich zur Lymph-, Blutgefäß- bzw. Perineuralscheideninvasion Stellung bezogen werden (CAP College of American Pathologists 2013, Horn et al. 2007, Lawrence 2001). Soweit am Biopsat beurteilbar soll im Falle eines invasiven Karzinoms eine maximale Tiefeninfiltration angegeben werden.

Konisation

Voraussetzung für eine standardisierte morphologische Aufarbeitung dieser Exzidate ist die Übersendung eines intakten und markierten Präparates

(üblicherweise Fadenmarkierung bei 12 Uhr (Horn et al. 2007, Horn und Klostermann 2011]).

Das Konisat/Exzidat muss vollständig aufgearbeitet werden (CAP College of American Pathologists 2013, Horn et al. 2007), wobei die segmentale Aufarbeitungstechnik mit nach Quadranten getrennter Einbettung favorisiert wird (Horn et al. 2007). Von jedem Paraffinblock sollen Stufenschnitte angefertigt werden (Horn et al. 2007). In der Regel sind mindestens drei Stufenschnitte in einem Abstand von ca. 200 µm ausreichend.

Im histologischen Befundbericht vermerkt sein soll die Art der Läsion, deren Lokalisation (endo-, ektozervikal) und deren Ausdehnung (Angaben im Uhrzeigersinn; z. B. zwei Uhr bis 6 Uhr). Zweckmäßig kann die Angabe der Ausdehnung der Präkanzerose in mm sein (Kristensen et al. 1999). Beim Nachweis einer Invasion muss die Angabe der maximalen Größenausdehnung erfolgen und zur Lymph-, Blutgefäß- sowie Perineuralscheideninvasion Stellung bezogen werden (CAP College of American Pathologists 2013, Horn et al. 2007). Obligat sind genaue Angaben zum Status der Resektionsränder (frei, befallen; [CAP College of American Pathologists 2013, Darragh et al. 2013, Horn et al. 2007]), wobei dezidiert zum vaginalen (ektozervikalen), endozervikalen sowie bei Vorliegen eines invasiven Karzinoms, zum lateralen Rand (Resektionsrand des zervikalen Stromas) Stellung genommen werden sollte, möglichst mit Angabe des metrischen Abstands zum Resektionsrand.

Hysterektomie- und Trachelektomiepräparate

Das Trachelektomiepräparat sollte vollständig aufgearbeitet werden (CAP College of American Pathologists 2013) wobei die segmentale Aufarbeitungstechnik mit nach Quadranten getrennter Einbettung favorisiert wird (Horn et al. 2007).

Bei Hysterektomiepräparaten erfolgt zusätzlich die makroskopische Beschreibung von Adnexen, Parametrien, Portio, Endometrium, Myometrium inklusive Cavumsondenlänge und Endo- und Myometriumbreite.

Bei vorangegangener Konisation der Transformationszone und Vorliegen des Befunds sollten die Tumorgößen aus dem Konisationspräparat und dem Hysterektomie- bzw. Trachelektomiepräparat

zur Kalkulierung der endgültigen Tumorgöße zusammengeführt werden.

Lymphadenektomie

Bei Lymphadenektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Zervixkarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden. Lymphknoten mit einem Durchmesser > 0,3 cm sollen entlang ihrer Längsachse halbiert werden.

Anforderungen an den histologischen Befundbericht bei Lymphadenektomien sind (Horn et al. 2005, Lawrence 2001):

- Angabe der Zahl der entfernten/untersuchten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation
- Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten/untersuchten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (z.B. 4/12 Nil. communicantes sinister)
- Angabe der größten Ausdehnung der größten Lymphknotenmetastase
- Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruchs der Lymphknotenmetastase

Entsprechend der UICC- und TNM-Klassifikation sind Mikrometastasen definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von $\geq 0,2$ mm, aber nicht $> 2,0$ mm. Die prognostische bzw. therapeutische Bedeutung isolierter Tumorzellen ist bisher unklar, ebenso der molekularbiologische Nachweis von HPV-DNA in pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknoten.

Sentinel-Lymphknoten

Zur histopathologischen Untersuchung von Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom gibt es derzeit kein einheitliches Protokoll (Rasty et al. 2009).

Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom sollten vollständig eingebettet und in Stufenschnitten untersucht werden. Dabei ist es sinnvoll, diesen/diese entlang seiner/ihrer Längsachse in ca. 0,2 cm breite Scheiben zu lamellieren und einzubetten (Euscher et al. 2008, Roy et al. 2011). Von den Par-

affinblöckchen sollten mindestens drei Stufenschnitte jeweils in einem Abstand von ca. 200 µm angefertigt und HE-gefärbt werden. Im Fall einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung erfolgt die makroskopische Aufarbeitung wie beschrieben. Von den Gefrierblöcken sollten drei Stufenschnitte angefertigt werden. Lassen sich in den HE-gefärbten Schnittpräparaten keine Tumorzellen nachweisen, ist ein sog. Ultrastaging, eine immunhistochemische Untersuchung mit einem Panzytokeratinantikörper, sinnvoll (Euscher et al. 2008, Rasty et al. 2009, Roy et al. 2011).

Literatur

- CAP College of American Pathologists (2013) Available from: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/Cervix_13protocol_3210.pdf
- Chan JK, Loizzi V, Burger RA, et al (2003) Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 97(3):568-74
- Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, et al (2010) Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *American journal of obstetrics and gynecology*. 203(4):347 e1-6
- Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al (2013) The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 32(1):76-115
- Dunn M, Morgan MB, Beer TW (2009) Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 35(2):214-21
- Euscher ED, Malpica A, Atkinson EN, et al (2008) Ultrastaging improves detection of metastases in sentinel lymph nodes of uterine cervix squamous cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 32(9):1336-43
- Horn LC, Eimenkel J, Hockel M, et al (2007) [Pathoanatomical preparation and reporting for dysplasias and cancers of the cervix uteri: cervical biopsy, conization, radical hysterectomy and exenteration]. *Der Pathologe* 28(4):249-60
- Horn LC, Eimenkel J, Hockel M, et al (2005) [Recommendations for the handling and oncologic pathology report of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease in gynecologic malignancies]. *Der Pathologe* 26(4):266-72
- Horn LC, Hentschel B, Bilek K, et al (2006) Mixed small cell carcinomas of the uterine cervix: prognostic impact of focal neuroendocrine differentiation but not of Ki-67 labeling index. *Annals of diagnostic pathology* 10(3):140-3
- Horn LC, Klostermann K (2011) [Precancerous lesions of the uterine cervix: morphology and molecular pathology]. *Der Pathologe* 32 Suppl 2:242-54
- Kodama J, Kusumoto T, Nakamura K, et al (2011) Factors associated with parametrial involvement in stage IB1 cervical cancer and identification of patients suitable for less radical surgery. *Gynecologic oncology* 122(3):491-4
- Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, et al (1999) Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecologic oncology* 74(2):245-51
- Kurman RJ, M.L. Carcangiu, and C.S. Herrington, eds. (2014) WHO Classification of Tumours of the Female Genital Tract. IARC Press: Lyon: 169-204
- Lawrence WD (2001) Association of Directors of A, Surgical P. ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 439(5):601-3
- Lee SW, Nam JH, Kim DY, et al (2010) Unfavorable prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a retrospective matched case-control study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 20(3):411-6
- Liebig C, Ayala G, Wilks JA, et al (2009) Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* 115(15):3379-91
- Nucci MR, Crum CP (2007) Redefining early cervical neoplasia: recent progress. *Advances in anatomic pathology* 14(1):1-10
- Rasty G, Hauspy J, Bandarchi B, et al (2009) Assessment of sentinel lymph node in cervical cancer: review of literature. *Journal of clinical pathology* 62(12):1062-5
- Roy M, Bouchard-Fortier G, Popa I, et al (2011) Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix. *Gynecologic oncology* 122(2):269-74
- Schmidt D, Horn LC, Kommos F (2005) [Neuroendocrine carcinomas of the cervix]. *Der Pathologe* 26(4):262-5
- Wittekind C, et al. (2012) TNM Supplement. A Commentary on Uniform Use. London: WileyBlackwell
- Wittekind CaHM (2010) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. . Weinheim: Wiley-VCH Verlag
- Zaino RJ, Ward S, Delgado G, et al. (1992) Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 69(7):1750-8.

Anhang 1: WHO-Klassifikation der Tumoren der Zervix (2014)

Epitheliale Tumoren
Squamöse (Plattenepitheliale) Tumoren und Vorläuferläsionen
Squamöse intraepitheliale Läsion
– Low-grade squamöse intraepitheliale Läsion
– High-grade squamöse intraepitheliale Läsion
Plattenepithelkarzinom, NOS
– Verhornend
– Nichtverhornend
– Papillär
– Basaloid
– Warzenartig
– Verrukös
– Squamotransitional
– Lymphoepitheliomatös
Benigne plattenepitheliale Läsionen
– Plattenepithelmetaplasie
– Condyloma acuminatum
– Plattenepithelpapillom
– Transitionalzellmetaplasie
Glanduläre Tumoren und Vorläuferläsionen
Nichtinvasives Adenokarzinom (in situ)
Adenokarzinom
– Endozervikales Adenokarzinom, gewöhnlicher Typ
– Muzinöses Karzinom, NOS
– Gastraler Typ
– Intestinaler Typ
– Siegelringzellkarzinom
– Villoglanduläres Karzinom
– Endometrioides Karzinom
– Klarzelliges Karzinom
– Seröses Karzinom
– Mesonephrisches Karzinom
– Adenokarzinom gemischt mit neuroendokrinem Karzinom
Benigne glanduläre Tumoren und tumorartige Läsionen
Endozervikaler Polyp
Müllersches Papillom
Nabothsche Zyste
Tunnelcluster

Anhang 1: Fortsetzung

Epitheliale Tumoren
Mikroglanduläre Hyperplasie
Endometriose
u.a.
Andere epitheliale Tumoren
Adenosquamöses Karzinom
Adenoidbasales Karzinom
Adenoidzystisches Karzinom
Undifferenziertes Karzinom
Neuroendokrine Tumoren
Low-grade neuroendokriner Tumor
– Karzinoid
– Atypisches Karzinoid
High-grade neuroendokrine Karzinome
– Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom
– Großzelliges neuroendokrines Karzinom
Mesenchymale Tumoren
Benigne
– Leiomyom
– Rhabdomyom
Maligne
– Leiomyosarkom
– Rhabdomyosarkom
– Alveoläres Weichteilsarkom
– Angiosarkom
– Maligner peripherer Nervenscheidentumor
– Andere Sarkome
Gemische epitheliale-mesenchymale Tumoren
Adenomyom
Adenosarkom
Karziniosarkom
Melanozytäre Tumoren
Blauer Nävus
Malignes Melanom
Keimzelltumoren
Dottersacktumor
Lymphome und Myelome

Anhang 2: TNM und FIGO Klassifikation der Tumoren der Zervix

Die hier vorliegende Klassifikation richtet sich nach der aktuellen, 8. Auflage der TNM-Klassifikation sowie der WHO- und FIGO-Klassifikation 2014.

TNM	FIGO	
Tx		Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
T0		Kein Anhalt für einen Tumor
Tis		Präinvasives Karzinom
T1	I	Tumor auf die Zervix beschränkt, Ausdehnung auf den Korpus wird nicht berücksichtigt
T1a	IA	Ausschließlich mikroskopisch diagnostiziertes Karzinom mit maximaler Stromainvasion von 5 mm, gemessen ab der Epithelbasis und horizontale Ausbreitung von 7 mm oder weniger
T1a1	IA1	Maximale Stromainvasion von 3 mm oder weniger und horizontale Ausbreitung von 7 mm oder weniger
T1a2	IA2	Maximaler Stromainvasion von mehr als 3 mm aber nicht mehr als 5 mm und horizontale Ausbreitung von 7 mm oder weniger
T1b	IB	Klinisch sichtbarer Tumor mit Beschränkung auf die Zervix oder mikroskopisch größer als T1a
T1b1	IB1	Klinisch sichtbarer Tumor von 4,0 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1b2	IB2	Klinisch sichtbarer Tumor von mehr als 4,0 cm im größten Durchmesser
T2	II	Tumor wächst über den Uterus hinaus, aber nicht bis zur Beckenwand oder bis zum unteren Drittel der Vagina
T2a	IIA	Tumor ohne Infiltration der Parametrien
T2a1	IIA1	Klinisch sichtbarer Tumor von 4,0 cm oder weniger im größten Durchmesser
T2a2	IIA2	Klinisch sichtbarer Tumor von mehr als 4,0 cm im größten Durchmesser
T2b	IIB	Tumor mit Infiltration der Parametrien
T3	III	Tumor erstreckt sich bis zur Beckenwand und/oder infiltriert das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht eine Hydronephrose oder eine stumme Niere
T3a	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina
T3b	IIIB	Tumor erstreckt sich bis zur Beckenwand und/oder verursacht eine Hydronephrose oder eine stumme Niere
T4	IV	Tumor infiltriert die Schleimhaut der Harnblase und/oder des Rektums oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens

*Anhang 2: Fortsetzung***N-Klassifikation der regionären Lymphknoten (pelvin):**

NX = regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen

Die regionären Lymphknoten sind die parazervikalen, parametranen und hypogastrischen Lymphknoten (Lymphknoten an Aa. iliacae internae, Obturatorlymphknoten), ferner die Lymphknoten an den Aa. iliacae communes und externae sowie die präsakralen, die lateralen sakralen und paraaortalen Lymphknoten

M-Klassifikation der Fernmetastasen:

pMx/pM0 wird nicht vergeben (nur nach Autopsie)

pM1 = Fernmetastasen histologisch gesichert (eingeschlossen Metastasen in inguinalen Lymphknoten und intraperitoneale Metastasen). Nicht eingeschlossen sind Metastasen in der Vagina, der Serosa des Beckens und den Adnexen.

Fakultativ:**Blutgefäßeinbruch (V):**

VX = Blutgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden

V0 = keine Blutgefäßinvasion

V1 = Blutgefäßinvasion nachgewiesen

Lymphgefäßeinbruch (L):

LX = Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden

L0 = keine Lymphgefäßinvasion

L1 = Lymphgefäßinvasion nachgewiesen

Einbruch in die Nervenscheiden (Pn):

PnX = perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden

Pn0 = keine perineurale Invasion

Pn1 = perineurale Invasion nachgewiesen

Die dem UICC-Stadium entsprechende TNM-Kategorien

UICC

TNM

0

Tis N0 M0

Anhang 2: Fortsetzung

IA	T1a N0 M0
IA1	T1a1 N0 M0
IA2	T1a2 N0 M0
IB	T1b N0 M0
IB1	T1b1 N0 M0
IB2	T1b2 N0 M0
II	T2 N0 M0
IIA	T2a N0 M0
IIA1	T2a1 N0 M0
IIA2	T2a2 N0 M0
IIB	T2b N0 M0
III	T3 N0 M0
IIIA	T3a N0 M0
IIIB	T1, T2, T3a N1 M0, T3B jedes N M0
IVA	T4 jedes N M0
IVB	Jedes T jedes N M1

Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie

T.Starrach, B.Löhrrs

Organisiertes Krebsfrüherkennungsprogramm – Änderungen der Vorsorge

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im November 2018 ein organisiertes Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms mit voraussetzungsreichem Programmstart ab Januar 2020 beschlossen. Die ersten Informationsschreiben zur Teilnahme werden von den Krankenkassen ebenfalls ab dem 1. Januar 2020 versendet. Vorgesehen ist weiterhin, dass die nun beschlossenen Screeninginhalte einschließlich der Zeitabstände und Altersgrenzen nach einer mindestens sechsjährigen Beurteilungsphase überprüft werden.

Einladungsschreiben

Gesetzlich krankenversicherte Frauen im Alter von 20–65 Jahren werden zukünftig persönlich und regelmäßig über die Möglichkeit zur Teilnahme am Krebsfrüherkennungsprogramm informiert. Sie erhalten von ihrer Krankenkasse alle fünf Jahre ein Anschreiben mit näheren Erläuterungen zum Programm sowie zum Nutzen und den Risiken der angebotenen Untersuchungen.

Die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen können von den Frauen auch unabhängig von den Anschreiben der Krankenkassen und über das 65. Lebensjahr hinaus in Anspruch genommen werden.

Altersabhängige Screeningintervalle

Frauen zwischen 20 und 34 Jahren können – wie bislang – einmal jährlich eine zytologische Untersuchung mittels Pap-Test wahrnehmen. Je nach Ergebnis können sich weitere Untersuchungen anschließen: zytologische Kontrolle, HPV-Test oder Kolposkopie.

Frauen ab einem Alter von 35 Jahren wird – statt der derzeitigen jährlichen zytologischen Untersuchung – zukünftig alle drei Jahre eine Kotestung, bestehend aus Pap-Abstrich und HPV-Test, angeboten (Tabelle 1). Je nach Ergebnis können sich auch hier weitere Untersuchungen anschließen: weitere Kotestung oder Kolposkopie (Gemeinsamer Bundesausschuss; <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/774/> [letzter Zugriff 11.11.2019]).

Die jährliche klinische Untersuchung zur Früherkennung von Krebserkrankungen des Genitales und der Brust bei Frauen bleibt unverändert erhalten.

Eine obere Altersgrenze wird unter Berücksichtigung der Daten des Monitorings nach einer Übergangsphase beraten.

Das Vorgehen zur Abklärung auffälliger Screeningbefunde (inkl. Differenzialkolposkopie) ist in weiteren Ausführungen in der Krebsfrüherkennungsrichtlinie geregelt (<https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/774/> [letzter Zugriff 11.11.2019]) und hier in Tabelle 3 und Tabelle 4 (siehe dort) zusammengefasst.

Tabelle 1 Geplante Screeningstrategie nach G-BA-Beschluss.

Alter der Patientinnen (Jahre)	20–34	≥ 35
Früherkennungsmaßnahme	Jährliche Zytologie (Pap-Test)	Kotestung (Zytologie und HPV-Test) alle drei Jahre

Zytologie

Die Krebsfrüherkennungsuntersuchung ist seit dem Jahr 1971 in Deutschland Bestandteil des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenkassen (1991 auf die neuen Bundesländer ausgedehnt). Es handelte sich bisher um ein rein zytologiebasiertes, opportunistisches Screening.

In einer Metaanalyse wurde die Gesamtsensitivität des einmaligen Pap-Tests auf 51 % (95%-KI: 0,37–0,66) und die Gesamtspezifität auf 98 % (95%-KI: 0,98–0,99) berechnet (McCrary und Matchar 1999). Der häufigste Grund falsch-negativer Zervixabstriche ergibt sich aus Abstrichentnahmefehlern mit Nichterfassen suspekter Areale (Endozervikalzellen!) sowie Fehlern bei Ausstrich und Fixierung des Abstrichs (zirka 65 % aller falsch negativen Abstriche) (Mitchell et al. 1990). In einem Drittel der Fälle liegen technisch oder zytologisch bedingte Fehler bei der Auffindung oder Interpretation suspekter Zellen vor. Ein weiterer Grund für eine verspätete Diagnose zervikaler Neoplasien ergibt sich aus der inadäquaten Teilnahme an der Früherkennungsuntersuchung.

Der zytologische Befund wird in Deutschland nach der Münchner Nomenklatur III für gynäkologische Zytodiagnostik (gültig seit Juli 2014) eingeteilt (Griesser et al. 2013). International finden sich die WHO-Klassifikation und die nordamerikanische Bethesda-Nomenklatur. Dabei lässt sich die Münchner Nomenklatur III gut in die internationale Nomenklatur übersetzen (Tabelle 2).

Abklärungsalgorithmus des G-BA auffälliger Befunde aus dem Primärscreening

Die Abklärung auffälliger Befunde aus dem Primärscreening ist in der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennung vom G-BA geregelt (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungsrichtlinie und eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme; Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3597/2018-11-22_oKFE-RL_Zervixkarzinom_BAnz.pdf. Letzter Zugriff: 11.11.2019; Tabelle 3, Tabelle 4). In medizinisch begründeten Ausnahmefällen kann von den vorgegebenen Abklärungsalgorithmen abgewichen werden.

Verschiedene Nomenklaturen der Zervixdysplasie

In der seit 2014 gültigen, überarbeiteten Ausgabe der WHO-Klassifikation von Tumoren des weiblichen Genitaltrakts wurde die dreistufige Einteilung plattenepithelialer intraepithelialer Neoplasien der Cervix (CIN 1–3) durch die zweistufige Einteilung in Low-grade- und High-grade-Läsionen ersetzt (Tabelle 5). Dies erfolgte in Anlehnung an das im englischen Sprachraum etablierte Bethesda-System. Allerdings wurde ausdrücklich auf die Option der weiteren Verwendung der CIN-Terminologie (in Parenthese oder Kommentar) hingewiesen (WHO Classification of Tumours of the Female Genital Tract).

Dünnschichtzytologie (FBC)

Derzeit besitzen zwei flüssigkeitsgestützte Verfahren eine FDA-Zulassung: ThinPrep™ (Firma Cytyc) und Sure Path (Firma Tripath). Es konnte bisher nicht belegt werden, dass sich die konventionelle Zytologie von der Dünnschichtzytologie bezüglich der Testgenauigkeit für CIN 2+ unterscheidet. Die Vorteile der FBC liegen in der Möglichkeit, an der konservierten Flüssigkeit simultan oder erst nach Vorliegen eines auffälligen zytologischen Befunds (Reflex-HPV-Test) einen HPV-Test durchführen zu können, sowie in der kürzeren Befundungszeit durch den Zytologen. Die Nachteile werden in den höheren Kosten ohne bessere Effektivität gesehen (Arbyn et al. 2008, Vesco et al. 2011). Daher gilt die konventionelle Zytologie in der aktuellen Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses weiterhin als Goldstandard.

HPV-Test

Indikationen zum HPV-Test

Ein HPV-Test wird in folgenden Szenarien angewendet: im primären Screening bei Frauen ab 35 Jahren, sekundär als Triage-Methode zur Abklärung unklarer zytologischer Befunde (Pap II-g/-p, Pap IID1, Pap III-g/-e/-x/-p) und zur Kontrolle nach Therapie einer CIN (sechs Monate und 12 Monate nach CIN-Therapie).

Tabelle 2 Münchner Nomenklatur III mit Korrelation zum Bethesda-System

Gruppe	Definition	Bethesda-System ^a
0	Unzureichendes Material	Unsatisfactory for evaluation
I	Unauffällige und unverdächtige Befunde	NILM
II-a	Unauffällige Befunde bei auffälliger Anamnese	
II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert	
II-p	Plattenepithelzellen mit geringergradigen Kernveränderungen als bei CIN 1	ASC-US
II-g	Zervikale Drüsenzellen mit Anomalien, die über das Spektrum reaktiver Veränderungen hinausreichen	AGC endocervical NOS
II-e	Endometriumzellen bei Frauen > 40. Lebensjahr in der 2. Zyklus-hälfte	Endometrial cells
III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde	
III-p	CIN 2/CIN 3/Plattenepithelkarzinom nicht auszuschließen	ASC-H
III-g	Ausgeprägte Atypien des Drüsenepithels, AIS/invasives Adenokarzinom nicht auszuschließen	AGC endocervical favor neoplastic
III-e	Abnorme endometriale Zellen (insbesondere postmenopausal)	AGC endometrial
III-x	Zweifelhafte Drüsenzellen ungewissen Ursprungs	AGC favor neoplastic
IIID	Dysplasiebefunde mit größerer Regressionsneigung	
IIID1	Zellbild einer leichten Dysplasie analog CIN 1	LSIL
IIID2	Zellbild einer mäßigen Dysplasie analog CIN 2	HSIL
IV	Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms	
IVa-p	Zellbild einer schweren Dysplasie/eines CIS analog CIN 3	HSIL
IVa-g	Zellbild eines AIS	AIS
IVb-p	Zellbild einer CIN 3, Invasion nicht auszuschließen	HSIL with features suspicious for invasion
IVb-g	Zellbild eines AIS, Invasion nicht auszuschließen	AIS with features suspicious for invasion
V	Malignome	
V-p	Plattenepithelkarzinom	Squamous cell carcinoma
V-g	Endozervikales Adenokarzinom	Endocervical adenocarcinoma
V-e	Endometriales Adenokarzinom	Endometrial adenocarcinoma
V-x	Andere Malignome, auch unklaren Ursprungs	Other malignant neoplasms

^aASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance, AGC endocervical NOS: atypical glandular endocervical cells not otherwise specified; ASC-H: atypical squamous cells of undetermined significance cannot exclude HSIL; AGC endocervical favor neoplastic: atypical glandular endocervical cells favor neoplastic; AGC endometrial: Atypical glandular endometrial cells; AGC favor neoplastic: atypical glandular cells favor neoplastic; LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion; AIS: Adenocarcinoma in situ

Primäres Screening

Der Einsatz des HPV-Tests im primären Screening wurde in zahlreichen internationalen Studien mit

sehr großen Teilnehmerzahlen untersucht (Vesco et al. 2011, Wright et al. 2015, Katki et al. 2011, Anttila et al. 2010, Ronco et al. 2014). Dabei ergibt sich übereinstimmend in Bezug auf die Detektionsrate

Tabelle 3 Abklärungsdiagnostik, gültig für das jährliche Screening < 35 Jahre (aktueller G-BA-Beschluss)

Gruppe	
0	Abstrichwiederholung innerhalb von drei Monaten
I	Primärscreening
II-a	Primärscreening bzw. weitere differenzialdiagnostische Abklärung je nach Risikokonstellation der Patientin
II-p, II-g, IIID1	<p>20–29 Jahre Zytologie in sechs bis 12 Monaten Kolposkopie, wenn Persistenz > 24 Monate oder Progredienz</p> <p>30–35 Jahre HPV-Test in sechs bis 12 Monaten – wenn HPV negativ: Primärscreening – wenn HPV positiv: Kolposkopie innerhalb drei Monate</p>
III-p, III-g, IIID2	Kolposkopie innerhalb von drei Monaten
IVa-p/-g, IVb-p/-g, V-p, V-g	Unverzögliche Kolposkopie
II-e, III-e, III-x, V-e, V-x	Vorgehen nach klinischen Gesichtspunkten, Zyklusanamnese, Vaginalsonographie etc.

Tabelle 4 Abklärungsdiagnostik, gültig für die Kotestung (Zytologie und HPV) > 35 Jahre (aktueller G-BA-Beschluss).

Gruppe	HPV-Test	
0	Nicht verwertbar	Screeningwiederholung innerhalb von drei Monaten
I	negativ	Primärscreening, die Patientin muss nicht informiert werden
I	positiv	Zytologie und HPV-Test nach 12 Monaten – unauffällig: Primärscreening – mindestens II-p oder HPV positiv: Kolposkopie innerhalb von drei Monaten
II-a	negativ	Primärscreening bzw. weitere differenzialdiagnostische Abklärung je nach Risikokonstellation der Patientin
II-p II-g	negativ	Primärscreening
IIID1	negativ	Zytologie und HPV-Test nach 12 Monaten – unauffällig: Primärscreening – mindestens II-p oder HPV-positiv: Kolposkopie innerhalb von drei Monaten
II-p, II-g, IIID1	positiv	Kolposkopie innerhalb von drei Monaten
III-p, III-g, IIID2	positiv oder negativ	Kolposkopie innerhalb von drei Monaten
IVa-p/-g, IVb-p/-g, V-p, V-g	positiv oder negativ	Unverzögliche Kolposkopie
II-e, III-e, III-x, V-e, V-x		Vorgehen nach klinischen Gesichtspunkten, Zyklusanamnese, Vaginalsonographie etc.

Tabelle 5 Nomenklaturen der Zervixdysplasie.

	WHO-Nomenklatur 2014 (Histologie)	III. Münchner Schema (Zytologie)	Bethesda-System (Zytologie/Histologie)
CIN 1	low-grade SIL ^a	Gruppe III D1	low-grade SIL ^a
CIN 2	high-grade SIL ^a	Gruppe III D2	high-grade SIL ^a
CIN 3	high-grade SIL ^a	Gruppe IVa-p	high-grade SIL ^a
AIS	AIS oder ACIS	Gruppe IVa-g	AIS

^aSIL: squamous intraepithelial lesion

von höhergradigen Dysplasien und invasivem Karzinom (CIN 2+, CIN 3 und CIN3+) eine bessere Sensitivität des HPV-Tests allein oder in Kombination mit Zytologie versus Zytologie allein. Die Sensitivität des HPV-Tests beträgt je nach Studie zwischen 90–98 %. Auch in Bezug auf den negativen Vorhersagewert ist der HPV-Test der Zytologie überlegen. Das Erkrankungsrisiko nach einem negativen HPV-Test ist daher sehr gering. Dem gegenüber stehen eine schlechtere Spezifität (91–94 %) und eine deutlich höhere Rate an falsch-positiven Befunden des HPV-Tests im Vergleich zur Zytologie (Mayrand et al. 2007). Der positive Vorhersagewert des HPV-Tests nimmt mit dem Lebensalter zu. Vor dem 30. Lebensjahr ist durch die hohe Anzahl transients HPV-Infektionen die Spezifität so gering, dass hier ein Einsatz der HPV-Testung im Primärscreening nicht zu empfehlen ist.

Therapiekontrolle

Die Therapie der CIN führt meist zu einer Elimination von HPV und stellt somit ein kausales Therapieverfahren dar. Die besondere Bedeutung eines negativen HPV-Tests nach einer CIN-Therapie liegt in dem hohen negativen Vorhersagewert: ein negativer HPV-Test nach CIN-Therapie schließt eine CIN-Persistenz bzw. ein Rezidiv mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Dies gilt auch im Status nach Non-in-sano-Resektion. Die Sensitivität des HPV-Nachweises hinsichtlich der Entdeckung einer persistierenden oder rezidivierenden CIN ist sehr hoch, die Kombination aus Zytologie und postoperativem HPV-Test führt zu einer Steigerung der Sicherheit. Eine Kontrolle (Zytologie und HPV) sechs und 12 Monate nach Therapie einer Zervixkarzinomvorstufe wird empfohlen.

Biomarker

Vor allem bei geringgradigen Veränderungen (Pap II-p, Pap IIID1, CIN 1 oder HPV-Nachweis bei unauffälliger Zytologie), deren Verlauf bisher nur durch serielle Untersuchungen beurteilt werden konnte, lässt sich möglicherweise mithilfe verschiedener Biomarker der klinische Verlauf abschätzen. Mittlerweile stehen zahlreiche Biomarker zur Verfügung, die wichtigsten sind im Folgenden ohne Anspruch auf Vollständigkeit aufgeführt:

- HPV-Genotypisierung: Die HPV-Genotypen 16 und 18 gehen mit einem erhöhten Progressionsrisiko einher.
- Immunzytochemischer Nachweis von p16^{INK4a}/Ki-67 (Dual-staining-Methode): Infolge der HPV-Infektion kommt es bei der Entstehung einer höhergradigen Dysplasie zu einer zellulären Überexpression des sogenannten Inhibitors der cyclinabhängigen Kinase 4, kurz p16^{INK4a}. Durch die Kombination mit dem Proliferationsmarker Ki67 wird eine deutlich höhere Spezifität für CIN 2+ erreicht.
- MCM2-/TOP2A-Immunzyto- und -Immunhistochemie: Marker für eine atypische Induktion der S-Phase des Zellzyklus in proliferierenden Zellen.
- HPV-mRNA-Tests: Die HPV-Proteine E6 und E7 werden in transformierenden Infektionen häufiger nachgewiesen als in transienten Infektionen, dadurch lassen sich klinisch relevante HPV-Infektionen möglicherweise leichter abgrenzen.
- Immunzytochemischer Nachweis des HPV-Hüllproteins L1: geringgradige Läsionen mit positivem L1 haben ein eher niedrigeres Progressionsrisiko als bei nicht nachweisbarem L1.

Derzeit liegen für alle untersuchten Biomarker keine ausreichenden longitudinalen Daten vor, sodass die Anwendung im primären Screening aktuell nicht empfohlen werden kann (Konsultationsfassung S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“). Die Biomarker können zur Triage eingesetzt werden entweder bei grenzwertigen, geringgradigen und unklaren zytologischen Läsionen (Pap II-p, Pap II-g, Pap IIID1, Pap III).

Kolposkopie

Die Kolposkopie dient der differenzialdiagnostischen Abklärung auffälliger zytologischer Abstriche oder persistierender HPV-Infektionen, der Verlaufskontrolle bei CIN (insbesondere auch während der Schwangerschaft) und der präoperativen Abklärung bei CIN oder bei Verdacht auf ein (mikro)invasives Zervixkarzinom (Tabelle 6). Als primäre Screeningmethode eignet sich die Kolposkopie aufgrund mäßiger Sensitivität und hoher falsch-positiver Befunde (10–30 %) nicht.

Tabelle 6 Kolposkopienomenklatur (IFCPC 2011).

Grundsätzliches		<ul style="list-style-type: none"> – adäquat/inadäquat: Begründung z. B.: Entzündung, Blutung, Narben – Zylinder-Plattenepithel-Grenze (ZPG) vollständig/teilweise/nicht einsehbar – Transformationszone (Typ 1, 2, 3)
Normale Befunde		<ul style="list-style-type: none"> – Originäres Plattenepithel (reif, atroph) – Zylinderepithel, Ektopie – Metaplastisches Plattenepithel (Ovula Nabothi, Drüsenausführungsgänge) – Deziduoese in der Schwangerschaft
Abnorme Befunde	Grundsätzliches	<ul style="list-style-type: none"> – Lokalisation der Läsion: innerhalb/außerhalb der TZ – Größe der Läsion: Anzahl der betroffenen Quadranten, Prozent der Zervix
	Grad 1 „minor changes“	<ul style="list-style-type: none"> – zartes essigweißes Epithel – zartes Mosaik, zarte Punktierung
	Grad 2 „major changes“	<ul style="list-style-type: none"> – Intensiv essigweißes Epithel – grobes Mosaik, grobe Punktierung – prominente Drüsenausführungsgänge – scharfe Grenzen – "inner border sign", "ridge sign" – rasche Essigsäurewirkung
	Nicht spezifisch	<ul style="list-style-type: none"> – Leukoplakie – Erosion – Lugol-Probe (Schiller-Probe)
Verdacht auf Invasion		<ul style="list-style-type: none"> – atypische Gefäße – zusätzliche Befunde: auf Berührung blutende Gefäße, unregelmäßige Oberfläche, exophytische Läsion, Nekrose, Ulkus, Tumor
Verschiedene Befunde		<ul style="list-style-type: none"> – kongenitale Transformationszone (KTZ), kongenitale Anomalie – Kondylome (Papillome) – Endometriose – Polypen (ektozervikal, endozervikal) – Entzündung – Stenose – postoperative Veränderungen (vernarbte Portio, Scheidenblindsack)

Die Indikation zur Kolposkopie wird durch die Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennung vom G-BA klar festgelegt (siehe Tabelle 3 und 4) und umfasst gemäß der aktuellen Beschlusses des G-BA folgende Leistungen:

- a) Nativbeurteilung der Vagina, Ekto- und Endozervix mit einem Kolposkop,
- b) Prüfung der vollständigen Einsehbarkeit der Epithelgrenze zwischen Zylinder- und Plattenepithel,
- c) Funktionsproben obligat mit Essigsäure und fakultativ mit Jodlösung
- d) Soweit medizinisch indiziert, sollen bei einer Transformationszone Typ 1 und Typ 2 kolposkopisch gesteuerte Biopsien aus der/den schwerstgradigen Läsionen und bei einer Transformationszone Typ 3 eine endozervikale Kürettage durchgeführt werden.
- e) Die Klassifikation und Dokumentation der Befunde, die sich an der internationalen Kolposkopienomenklatur Rio 2011 orientiert und mindestens eine Skizze der klinisch relevanten Befunde umfasst.
- f) Befundmitteilung und Beratung der Patientin
- g) Befundmitteilung an die Ärztin oder den Arzt, der die Abklärungskolposkopie veranlasst hat, sowie an die zuständige Zytologin oder den zuständigen Zytologen.

Durch die präoperative Kolposkopie mit gezielter Biopsie kann der Anteil unnötiger Konisationen mit negativer Histologie um 10–20 % reduziert werden, was angesichts des steigenden Anteils jüngerer Frauen mit CIN wünschenswert ist (McCrary und Matchar 1999, Mitchell et al. 1990). Die Kenntnis von Schweregrad, genauer Lokalisation und Größe der verdächtigen Bezirke erlaubt in sachverständiger Hand die Anwendung sämtlicher, auch destruierender Therapiemöglichkeiten. Eine Konisation sollte unter kolposkopischer Sicht durchgeführt werden.

Bei Diagnose einer hochgradigen Dysplasie ist zum Ausschluss einer zusätzlichen VAIN, VIN oder AIN die Inspektion von Vagina, Vulva, Anal- und Perianalregion sinnvoll.

Literatur

- Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, et al (2010) Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 340:c1804
- Arbyn M, et al (2008) Liquid compared with conventional cervical cytology. A systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 111(1) 167-177
- Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie und eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3597/2018-11-22_oKFE-RL_Zervixkarzinom_BAnz.pdf
- Gemeinsamer Bundesausschuss; <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/774/>
- Griesser H, et al (2013) Münchner Nomenklatur III. *Frauenarzt* 2013;54:1042-8.
- Katki HA, et al (2011) Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 12:663-72
- Konsultationsfassung S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom_Praevention/LL_Pr%C3%A4vention_des_Zervixkarzinoms_Langversion_1.0.pdf. Letzter Zugriff: 11.11.2019
- Mayrand MH, et al (2007) Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* 357(16):1579-1588
- McCrary D, Matchar D (1999) Evaluation of cervical cytology — systematic review. www.ahrq.gov Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ)
- Mitchell H, et al (1990) Cervical cancers diagnosed after negative results on cervical cytology: perspective in the 1980s. *BMJ* 300: 1622—1626
- Ronco G, et al (2014). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*;383:524-32
- Vesco KK, et al (2011) Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the U.S. preventive service task force. Evidence synthesis No.86.AHRQ Publication No.11-05156-EF-1. Rockville, MD:Agency for Healthcare Research and Quality
- Wright TC, et al (2015) Primary cervical cancer screening with human papilloma virus: End of study results from the ATHENA-Study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 136:189-197
- WHO Classification of Tumours of the Female Genital Tract (2014) In: Kurman RJ, Carcangiu ML, C.S. H, eds.: IARC Press, Lyon 169-206.

Behandlung der zervikalen intraepithelialen Neoplasien

D.-M. Burgmann, Th. Blankenstein

Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)

Die Therapieoptionen einer plattenepithelialen zervikalen intraepithelialen Neoplasie reichen von einem beobachtenden Kontrollieren über lokal destruierende Methoden (Laservaporisation, Kryotherapie, Kauterisation) oder exzidierende Verfahren (Messer-, Schlingen- oder Laserkonisation) bis hin zur Hysterektomie. Generell sollte bei bestehender CIN kolposkopisch auch eine anale intraepitheliale Neoplasie (AIN) ausgeschlossen werden, ggf. auch durch eine Proktoskopie.

Generell ist im Falle eines operativen Vorgehens die Exzision einer reinen Destruktion vorzuziehen, da nur hierdurch die komplette histologische Aufarbeitung des Präparats möglich ist.

Für lokal destruierende Methoden gelten deswegen gemäß der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL 2017) folgende Voraussetzungen:

- vollständig beurteilbare Transformationszone (T-Zone Typ 1);
- kein Anhalt für Veränderungen des Drüsenepithels;
- kein Anhalt für ein invasives Geschehen;
- keine Diskrepanz zwischen zytologischem, kolposkopischem und histologischem Befund;
- Lebensalter unter 50 Jahren.

Zudem wird für lokal destruierende Methoden eine Destruktionstiefe von 4,8 mm gefordert (Abdul-Karim et al. 1982), da sich eine CIN auch in glanduläre Krypten erstrecken kann, sodass der vermeintliche Vorteil eines gewebsschonenderen Vorgehens hiermit zumindest fraglich erscheint.

Bei den Exzisionsverfahren sind Elektroschlingenkonisation und Laserexzision die Methoden der Wahl. Hierbei soll der dysplastische Befund unter kolposkopischer Kontrolle vollständig entfernt werden, wobei durch Anwendung von Lugol-Jodlösung das unauffällige Vaginalepithel von der Läsion unterschieden werden kann. Im Wissen um den Zusammenhang zwischen Resektatgröße und Zervixinsuffizienz in der Schwangerschaft sollte bei Frauen mit bestehendem Kinderwunsch ein möglichst kleines Resektat unter vollständiger Entfernung des dysplastischen Areals genommen werden. Ob die alleinige Entfernung der kolposkopisch sichtbaren Läsion ausreicht oder die gesamte Transformationszone mit entfernt werden muss, ist bisher noch unklar. Eine Studie mit 100 Patientinnen zeigt vielversprechende Daten hinsichtlich der onkologischen Sicherheit bei reduzierter Exzision (Kolben et al. 2019).

Zwischen den einzelnen Operationstechniken ergeben sich nur wenige signifikante Unterschiede; so schneidet die Laserkonisation sowohl was die postoperative kolposkopische Beurteilbarkeit als auch was die Rate an postoperativen Zervixstenosen betrifft im Vergleich zur Messerkonisation besser ab (Martin-Hirsch et al. 2013).

Ein beobachtendes Vorgehen empfiehlt sich für histologisch gesicherte Läsionen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für Spontanremission, bei denen die Möglichkeit einer guten kolposkopischen Kontrolle aller Läsionen inklusive der Perianalregion besteht. Für eine CIN 1 werden spontane Abheilungen von ca. 90 % innerhalb von zwei bis drei Jahren beschrieben (Schlecht et al. 2003, Moscicki et al. 2004), sodass hier zunächst eine Reevaluation nach sechs Monaten erfolgen sollte

(S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“). Nach einer Persistenz über zwei Jahre kommen sowohl eine chirurgische Therapie als auch ein weiteres Beobachten infrage (Massad et al. 2013).

Eine histologisch gesicherte CIN 2 ohne glanduläre Komponente kann bei kolposkopisch vollständig beurteilbarer Plattenepithel-/Drüsenepithelgrenze bis zu zwei Jahre kontrolliert werden, anschließend wird im Falle einer Persistenz die chirurgische Entfernung mit histologischer Untersuchung empfohlen (Massad et al. 2013). Die zweijährige Kontrolle wird hierbei insbesondere für Frauen unter 24 Jahren empfohlen (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“). Bei nicht vollständig beurteilbarer Kolposkopie oder Diskrepanz zwischen Zytologie, Histologie oder Kolposkopie wird ein Exzisionsverfahren empfohlen. Möglicherweise könnte eingedenk der noch immer nur geringen Progressionswahrscheinlichkeit einer CIN 2 zu einer CIN 3 von 20 % und zu einer Malignität von 5 % (Tainio et al. 2018) Frauen mit Kinderwunsch unter engmaschigen, gegebenenfalls durch mit wiederholten knipsbiopsischen Sicherungen verbundenen Kontrollen ein längeres Beobachten ermöglicht werden. Bei post- oder perimenopausalen Patientinnen oder Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung ist die Indikation zur Konisation auch bei Persistenz von CIN 1 bis CIN 2 oder kontrollbedürftigen Zytologiebefunden großzügiger zu stellen, um engmaschige, für die Patientin ggf. belastende Kontrollen zu vermeiden.

Eine CIN 3 schreitet in ca. 20 % der Fälle zu einer Malignität fort (Tainio et al. 2018, Kolstad und Klem 1976), sodass nach histologischer Sicherung die operative Sanierung erfolgen soll. Eine Indikation zur Hysterektomie aufgrund einer CIN sollte nur bei Zusatzindikationen gestellt werden, da die Hysterektomie im Vergleich zur Konisation eine deutlich höhere Morbidität aufweist. Zudem kann auch bei einer Hysterektomie eine HPV-Negativierung nicht garantiert werden.

Medikamentöse Therapieansätze mit z. B. Interferonen, Retinoiden, Immunmodulatoren (de Witte et al. 2015) oder photodynamische Therapien mit Hexaminolevulinat (Hillemanns et al. 2014) sind bisher noch Inhalt von Studien und stellen derzeit keine Alternative zu den etablierten Methoden dar.

Adenokarzinoma in situ

Das Adenokarzinoma in situ (AIS) (auch als *high-grade cervikale glanduläre intraepitheliale Neoplasie* = *HG-CGIN* bezeichnet) ist die seltenere Form der zervikalen Neoplasien und ist die einzige Vorstufe des zervikalen Adenokarzinoms. Es bedarf etwa fünf Jahre vom ersten Auftreten eines AIS bis zum invasiven Karzinom (Lee und Flynn 2000, Plaxe und Saltzstein 1999, Shin et al. 2000). In den USA und Europa zeigt sich in den letzten Jahren ein abnehmender Trend der Plattenepithelkarzinome der Zervix, aber ein Anstieg des Adenokarzinoms und des AIS (Adegoke et al. 2012, Bray et al. 2005, Bray et al. 2005). Dies lässt sich vor allem mit einer steigenden Inzidenz für das Adenokarzinom und AIS bei jungen Frauen erklären (Wang et al. 2004).

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose eines AIS beträgt 36,9 Jahre (Salani et al. 2009). Die Risiken für ein AIS sind analog dem Adenokarzinom besonders die HPV-Infektion (vor allem HPV 16 und 18), wobei auch die zeitliche Länge der Infektion eine Rolle spielt (Bulk et al. 2006, Dahlström et al. 2010).

In 10–15 % der Patientinnen tritt das AIS multifokal auf und ist häufig hoch endozervikal lokalisiert (Krivak et al. 2001, Bertrand et al. 1987), was die Diagnostik, Therapie und Überwachbarkeit erschwert. Da das AIS eine histologische Diagnose ist und sich auch kolposkopisch nicht von anderen zervikalen Läsionen unterscheidet, zeigen die Patientinnen klinisch meist keine Auffälligkeiten.

Bei auffälliger Zytologie ist eine gezielte gynäkologische Untersuchung mit Spiegeleinstellung und Inspektion der Zervix indiziert, die sich jedoch bei AIS meist unauffällig präsentiert. Dem folgt eine kolposkopische Untersuchung mit histologischer Sicherung, die mittels Biopsie unter kolposkopischer Sicht, ggf. ergänzt durch eine Endozervixkürettage (ECC) erfolgen sollte (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“). Eine ECC ist insbesondere bei allen zytologischen Abnormalitäten mit glandulärer Komponente empfohlen. Sollten dabei Biopsie und ECC unauffällig ausfallen, ist eine weiterführende Diagnostik mittels Konisation, ggf. mit endometrialer Strichkürettage indiziert.

Wird in der Biopsie ein AIS nachgewiesen, ist eine Konisation indiziert. Diese dient nicht nur als therapeutische Maßnahme, sondern auch, um das Aus-

maß des AIS einschätzen sowie auch ein invasives Adenokarzinom ausschließen zu können. Diese sollte mit einer ECC kombiniert werden, um zusätzliche Sicherheit zu erhalten (bei negativem Ergebnis) oder auf die Notwendigkeit einer weiteren Exzision hinzuweisen (bei positivem Ergebnis). Auch bei negativem Ergebnis im Konus (nach positivem Nachweis in der Biopsie) sind die Patientinnen entsprechend der Diagnose AIS weiter zu behandeln respektive nachzusorgen. Sollte sich nebenbefundlich eine plattenepitheliale Neoplasie im Konus/der Biopsie zeigen, was laut einer Metaanalyse aus 33 Studien in 55 % der Fälle auftritt (Shin et al. 2000, Salani et al. 2009 Andersen und Nielsen 2002), ist diese entsprechend zu behandeln.

Aufgrund der schwierigen Diagnosestellung (multifokales Auftreten, hoch endozervikaler Sitz) und fehlender kolposkopischer Überwachbarkeit, ist die empfohlene Therapie die Hysterektomie. Sollte dies z. B. zugunsten des Fertilitätsverlusts nicht realisierbar sein, kann alternativ eine Konisation mit engmaschiger Observanz durchgeführt werden. In diesem Falle muss eine strenge Aufklärung über die erschwerte Überwachbarkeit sowie das hohe Risiko eines Rezidivs oder Auftretens eines Adenokarzinoms erfolgen. Bei randbildendem AIS kann eine Rekonisation durchgeführt werden. Sollte diese erneut keine R0-Resektion ergeben, kann zugunsten des Fertilitätsverlusts als letzte Option die einfache Trachelektomie durchgeführt werden, ggf. mit einer prophylaktischen Cerclage vor oder während der Schwangerschaft (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“).

Eine Metaanalyse aus 33 Studien, bei der 607 Patientinnen aufgrund AIS eine Konisation erhalten hatten, zeigte bezüglich des Rezidivrisikos folgende Daten: Es wurde bei 93 Patientinnen eine Rekonisation durchgeführt, bei 499 Patientinnen eine Hysterektomie. Nach randbildender Konisation lag die Rezidivrate für ein AIS bei 52,8 % (180/251), ein Adenokarzinom wurde bei 6,3 % festgestellt. Waren im Ersteingriff die Schmittränder frei, wurde im Zweiteingriff bei 20,3 % (54/266) der Patientinnen noch ein AIS festgestellt (Salani et al. 2009). Die Daten unterstreichen das hohe Rezidiv- und Progressrisiko vor allem bei Patientinnen mit randbildendem AIS nach Konisation.

In der Nachsorge des AIS nach Hysterektomie oder Konisation ist eine kolposkopische, zytologische

und HPV-Kontrolle alle sechs Monate für zwei Jahre empfohlen. Bei unauffälligen Befunden kann auf eine jährliche Nachsorge übergegangen werden. Sollte ein Rezidiv eines AIS oder eine HSIL auftreten, ist eine erneute Konisation bzw. eine Hysterektomie indiziert (Massad et al. 2013, Partridge et al. 2010, Partridge et al. 2008).

Spätestens nach Abschluss der Familienplanung sollte bei Patientinnen mit AIS eine Hysterektomie als definitive Therapie durchgeführt werden (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“).

Konisation nicht im Gesunden

Patientinnen mit positiven Absetzungsrandern haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Dysplasieresiduum, dennoch findet sich dieses in lediglich knapp 20 % der Fälle (Ghaem-Maghani et al. 2007). Deswegen wird zunächst eine zytologische und HPV-basierte Kontrolle sechs Monate postoperativ empfohlen. Zeigt sich hierbei eine CIN 1, ist im weiteren Verlauf nur in 0–5 % der Fälle mit einem Rezidiv zu rechnen. Sollte sich hierbei eine Persistenz einer CIN 2 oder CIN 3 zeigen, erfolgt eine Rekonisation. Eine Hysterektomie kann erwogen werden, falls eine erneute Exzision technisch schwer durchzuführen ist oder Zusatzindikationen vorliegen (Colposcopy and programme management Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. 2010).

Generell soll nach Therapie einer CIN nach 6, 12 und 24 Monaten eine Zytologiekontrolle mit HPV-Test erfolgen (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“, wobei ein negativer HPV-Test den validesten negativen Prädiktor für eine erneute Dysplasie darstellt (Jain et al. 2001).

Auf das Vorgehen bei randbildendem AIS wurde bereits im Abschnitt „Therapie des AIS“ eingegangen.

CIN/AIS in der Schwangerschaft

Die Prävalenz einer CIN 2/3 (HSIL) in der Schwangerschaft beträgt 0,45 % (Bertini-Oliveira et al. 1982, Selleret und Mathevet 2008, Coppolillo et al. 2013). Da 48–70 % der zervikalen Dysplasien in der Schwangerschaft regressiv sind, ist das Risiko

für einen Progress zum Zervixkarzinom aus einer CIN 2/3 während der Schwangerschaft mit 0–0,4 % sehr gering (Coppolillo et al. 2013).

Die Indikation für eine kolposkopische Untersuchung in der Schwangerschaft ist dieselbe wie bei Nichtschwangeren Patientinnen (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“). Der zytologische Abstrich stellt die Standardmethode des Screenings dar, wobei die Sensitivität des Pap-Abstrichs während der Schwangerschaft für die Erkennung einer HSIL 70–84 % beträgt (Hunter et al. 2008). Bei auffälliger Zytologie sollte eine Kolposkopie erfolgen (Economos et al. 1993, Wright et al. 2007), die entsprechend der Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms in einer nach DKG-/AG-CPC-zertifizierten Dysplasiesprechstunde stattfinden sollte (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“). Eine Biopsie ist in der Schwangerschaft dann anzustreben, wenn ein (mikro)invasives Karzinom ausgeschlossen werden soll. Komplikationen wie Nachblutungen, Frühgeburtlichkeit und Blasensprung sind dabei sehr selten (Goncalves et al. 2009). Eine Endozervixkurettagung ist in der Schwangerschaft zu vermeiden (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“). Ergeben die Befunde (Zytologie, Kolposkopie, ggf. Histologie) eine niedriggradige Dysplasie (LSIL), ist während der Schwangerschaft keine weitere Diagnostik notwendig, da die Wahrscheinlichkeit für eine Regression sehr hoch (86%), für einen Progress sehr gering ist (Kaplan et al. 2004, Fader et al. 2010). Eine Reevaluation der Befunde sollte sechs bis acht Wochen postpartal erfolgen (Massad et al. 2013), wobei der Geburtsmodus durch das Vorliegen einer LSIL nicht beeinflusst ist.

Aufgrund des geringen Progressionsrisikos soll bei Vorliegen einer höhergradigen Dysplasie (HSIL) oder eines AIS keine operative Therapie erfolgen. Besteht der Verdacht auf Invasion aufgrund der Befundkonstellation aus Zytologie, Kolposkopie und ggf. bereits Histologie, ist eine Konisation indiziert. Hierbei treten häufige Komplikationen auf wie Blutung (5–10 %), Abort (25 %), Frühgeburtlichkeit (12 %) oder Infektion (2 %), wobei das Risiko für Blutung und Abort im 2. Trimester am geringsten ist (Martin-Hirsch et al. 2013, Goncalves et al. 2009). Ansonsten sind bei HSIL/AIS während der Schwangerschaft Kontrollen im Abstand von acht Wochen empfohlen (Massad et al. 2013, McIntyre-Seltman und Lesnock 2008). Bei Persistenz

der CIN 3/AIS sollte sich die operative Therapie sechs bis acht Wochen nach der Entbindung anschließen (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“). Bei der Diagnose eines Zervixkarzinoms sollte die Therapie analog der Leitlinie durchgeführt werden.

Immunsuppression

Eine zelluläre Immunsuppression im Rahmen einer HIV-Infektion geht mit einem erhöhten Risiko einer HPV-Persistenz sowie einem Progressionsrisiko einer anogenitalen Dysplasie einher (Dugue et al. 2013, Maiman 1998). Während sich bei immunsupprimierten Frauen nach Organtransplantationen oder mit Autoimmunerkrankungen im Vergleich zu gleichaltrigen immunkompetenten Frauen nur eine moderat erhöhte HPV-Prävalenz findet, sind mehr als 60 % aller HIV-Infizierten HPV-positiv (Nyitray et al. 2008). Eine kombinierte antiretrovirale Therapie (cART) scheint keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten anogenitaler Dysplasien zu haben (Kost et al. 2017). Deswegen werden regelmäßige Zytologiekontrollen im 6-monatlichen Rhythmus unter Zuhilfenahme der Kolposkopie empfohlen. Ein besonderes Augenmerk sollte auch auf die Perianalregion gelegt werden, wo ebenfalls zytologische Kontrollen entnommen werden sollten. Im Falle von Dysplasien besteht eine höhere Rezidivrate mit kürzeren dysplasiefreien Intervallen, weswegen bei nach Exzision randbildenden Dysplasien tendenziell eher zur sofortigen Rekonisation geraten wird.

Impfung nach CIN

Bezüglich einer HPV-Impfung nach Konisation liegen verschiedene Studien vor, die zeigen konnten, dass das Rezidivrisiko durch die Impfung (bivalent oder quadrivalent) für eine HSIL gesenkt wird. In einer retrospektiven, doppelblinden Analyse der FUTURE I und II Study Group sowie in der PATRICIA-Studie wurden bei Patientinnen zwischen 15 und 25 Jahren nach Konisation ein quadrivalenter (FUTURE-Studie) bzw. ein bivalenter (PATRICIA-Studie) HPV-Impfstoff verabreicht. Es konnte gezeigt werden, dass die geimpften Patientinnen gegenüber der Placebogruppe eine um 64 % geringere Inzidenz für das erneute Auftreten einer HSIL

hatten (Joura et al. 2012), in der PATRICIA-Studie wurde sogar eine Reduktion um 90 % bez. CIN 3 gezeigt (Lehtinen et al. 2012). In einer weiteren Studie mit 737 Patientinnen mit histologisch gesicherter HSIL untersuchte Kang et al. den Effekt der quadrivalenten HPV-Impfung nach loop electrosurgical excision procedure (Leep). Dabei wurden 360 Patientinnen eine Woche postoperativ sowie zwei und sechs Monaten später geimpft (Impfgruppe), die Gruppe der Nichtgeimpften wurde lediglich nachgesorgt. Im Follow-up wurde über einen Zeitraum von zwei Jahren in dreimonatigem Abstand, danach jährlich eine zytologische Kontrolle mittels Hybrid Capture Assay und HPV-Testung sowie eine ECC bei kolposkopischer Auffälligkeit und abnormer Zytologie vorgenommen. Die Rezidivrate einer HSIL war bei den nichtgeimpften (8,5 %) signifikant höher ($p < 0,05$) als in der Gruppe der geimpften Patientinnen (2,5 %) (Kang et al. 2013). Es kann also davon ausgegangen werden, dass Patientinnen durch eine HPV-Impfung nach operativer Sanierung einer HSIL einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu nichtgeimpften Patientinnen haben.

Da die STIKO bisher nur die Impfung für Mädchen und Jungen im Alter von 9–14 Jahren empfiehlt (Robert Koch-Institut 2018), werden die Kosten für eine postoperative HPV-Impfung bei Frauen außerhalb dieser Altersklasse in Deutschland bisher nicht standardmäßig von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet. Die Daten sollten daher individuell mit der Patientin diskutiert werden.

Literatur

- Abdul-Karim FW, Fu YS, Reagan JW, et al (1982) Morphometric study of intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. *Obstet Gynecol.* 60(2):210-4.
- Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B (2012) Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 21(10):1031-7.
- Andersen ES, Nielsen K (2002) Adenocarcinoma in situ of the cervix: a prospective study of conization as definitive treatment. *Gynecol Oncol.* 86(3):365-9.
- Bertini-Oliveira AM, Keppler MM, Luisi A, et al (1982) Comparative evaluation of abnormal cytology, colposcopy and histopathology in preclinical cervical malignancy during pregnancy. *Acta Cytol.* 26(5):636-44.
- Bertrand M, Lickrish GM, Colgan TJ (1987) The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma in situ: implications for treatment. *Am J Obstet Gynecol.*;157(1):21-5.
- Bray F, Carstensen B, Moller H, et al (2005) Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14(9):2191-9.
- Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW, et al (2006) Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer.* 94(1):171-5.
- Colposcopy and programme management Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. 2010.
- Coppolillo EF, HM DERV, Brizuela J, et al (2013) High-grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 92(3):293-7.
- Dahlström LA, Ylitalo N, Sundström K (2010) Prospective study of human papillomavirus and risk of cervical adenocarcinoma. *In J Cancer.* 127:1923.
- de Witte CJ, van de Sande AJ, van Beekhuizen HJ, et al (2015) Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: a review. *Gynecol Oncol.* 139(2):377-84.
- Dugue PA, Rebolj M, Garred P, et al (2013) Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 13(1):29-42.
- Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, et al (1993) Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol.* 81(6):915-8.
- Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, et al (2010) Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 203(2):113 e1-6.
- Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, et al (2007) Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 8(11):985-93.
- Goncalves CV, Duarte G, Costa JS, et al (2009). Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. *Sao Paulo Med J.* 127(6):359-65.
- Hillemanns P, Petry KU, Soergel P, et al (2014) Efficacy and safety of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Lasers Surg Med.* 46(6):456-61.
- Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS (2008) Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol.* 199(1):3-9.
- Jain S, Tseng CJ, Horng SG, et al (2001) Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol.* 82(1):177-80.
- Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris et al (2012) Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 344:e1401.
- Kang WD, Choi HS, Kim SM (2013) Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical

- excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol.* 130(2):264-8.
- Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, et al (2004) Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer.* 102(4):228-32.
- Kolben TM, Etzel LT, Bergauer F, et al (2019) A randomized trial comparing limited-excision conisation to Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ) in cervical dysplasia patients. *J Gynecol Oncol.* 30(3):e42.
- Kolstad P, Klem V (1976) Long-term followup of 1121 cases of carcinoma in situ. *Obstet Gynecol.* 48(2):125-9.
- Kost BP, Hofmann J, Stoellnberger S, et al (2017) Prevalence of human papillomavirus infection of the anal canal in women: A prospective analysis of high-risk populations. *Oncol Lett.* 13(4):2495-501.
- Krivak TC, Rose GS, McBroom JW, et al (2001) Cervical adenocarcinoma in situ: a systematic review of therapeutic options and predictors of persistent or recurrent disease. *Obstet Gynecol Surv.* 56(9):567-75.
- Lee KR, Flynn CE (2000) Early invasive adenocarcinoma of the cervix. *Cancer.* 89(5):1048-55.
- Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al (2012) Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 13(1):89-99.
- Maiman M (1998) Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *J Natl Cancer Inst Monogr.* (23):43-9.
- Martin-Hirsch PP, Paraskevaides E, Bryant A, et al (2013) Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* (12):CD001318.
- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. (2013) 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 17(5 Suppl 1):S1-S27.
- McIntyre-Seltman K, Lesnock JL (2008). Cervical cancer screening in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 35(4):645-58.
- Moscicki AB, Ellenberg JH, Crowley-Nowick P, et al (2004) Risk of high-grade squamous intraepithelial lesion in HIV-infected adolescents. *J Infect Dis.* 190(8):1413-21.S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ AWMF-Registernummer 015/027OL 2017.
- Nyitray A, Nielson CM, Harris RB, et al (2008) Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in heterosexual men. *J Infect Dis.* 197(12):1676-84.
- Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, et al (2010) Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw.* 8(12):1358-86.
- Partridge EE, Abu-Rustum N, Campos S, et al (2008) Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw.* 6(1):58-82.
- Plaxe SC, Saltzstein SL (1999) Estimation of the duration of the preclinical phase of cervical adenocarcinoma suggests that there is ample opportunity for screening. *Gynecol Oncol.* 75(1):55-61.
- Robert Koch-Institut (2018) Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut (RKI) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut – 2018/2019. *Epidemiologisches Bulletin.* (Nr. 34)
- Salani R, Puri I, Bristow RE (2009) Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol.* 200(2):182 e1-5.
- Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, et al. (2003) Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 95(17):1336-43.
- Selleret L, Mathevet P. (2008) [Precancerous cervical lesions during pregnancy: diagnostic and treatment]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 37 Suppl 1:S131-8.
- Shin CH, Schorge JO, Lee KR, et al (2000) Conservative management of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol.* 79(1):6-10.
- Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, et al (2000) The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol.* 78(2):97-105.
- Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al (2018) Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 360:k499.
- Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, et al (2004) Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer.* 100(5):1035-44.
- Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, et al (2007) 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis.* 11(4):223-39.

Diagnostik des invasiven Zervixkarzinoms

V. Pfahler, C. Höß

Überblick

In der Primärdiagnostik des Zervixkarzinoms stellt der vaginale Ultraschall nach wie vor die Methode der Wahl dar. Zum einen dient er der primären Einschätzung der lokalen Ausbreitung des Tumorbefalls und zum anderen zur Beurteilung einer möglichen Invasion in umgebende Strukturen. Durch die transvaginale Ultraschalluntersuchung kann eine erste klinische Klassifikation des Tumorstadiums erfolgen und Gewebe zur histologischen Sicherung und Aufarbeitung entnommen werden. Eine zielgerichtete klinische Untersuchung lässt eine Einteilung des Tumors in die FIGO-Stadien zu, die hilfreich für das weitere diagnostische Vorgehen ist. Der vaginale Ultraschall sollte immer mit einer Sonographie der Nieren ergänzt werden, um eine Hydronephrose auszuschließen. Eine weiterführende Schnittbildgebung ist auch in frühen Stadien empfehlenswert, jedoch nicht verpflichtend, wenn durch den vaginalen und renalen Ultraschall eine eindeutige Einstufung erfolgen kann. Bei Unsicherheiten in der sonographischen Beurteilung des Tumors sollte die Diagnostik um eine Schnittbildgebung ergänzt werden. Dies trifft auch bei Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Zervixkarzinom ab FIGO-Stadium IB1 zu.

Diagnostik des Primarius

Klinische Untersuchung

Die lokale Tumorausbreitung beim invasiven Zervixkarzinom ist – wie auch in allen weiteren Stadien – zunächst mittels gynäkologischer Untersuchung mithilfe der Spekuloskopie und der rektova-

ginalen Palpation einzuschätzen. Unter Umständen kann, falls nötig und stadienabhängig, dies auch in Narkose erfolgen. Diese klinischen Untersuchungen sind für die FIGO-Einteilung erforderlich. Ein Übergang auf die Vagina kann durch die Schiller-Jodprobe oder den Essigsäuretest besser sichtbar gemacht werden. Eine Kolposkopie ist bei unklarem lokalem Befund erforderlich.

Ultraschall

Der vaginale Ultraschall wird in der Regel direkt von dem behandelnden Gynäkologen durchgeführt und stellt ein kostengünstiges und ubiquitär verfügbares diagnostisches Mittel dar. Ergänzend oder alternativ kann ein transrektaler Ultraschall erfolgen, der sich in Fällen anbietet, in denen beispielsweise eine Blutung durch Kontakt der Sonde mit dem Tumor vermieden werden soll. Darüber hinaus kann es beim vaginalen Ultraschall durch Blutungen, Nekrosen oder den direkten Kontakt der Sonde zum Tumor zu Artefakten kommen. Die transrektale Sonographie kann in diesen Fällen ein besseres Bild der distalen Zervix bieten. Das Tumorgewebe von Adenokarzinomen ist im Ultraschall meist hypo- oder isoechogen, das von Plattenepithelkarzinomen meist hypoechogen. Die Sensitivität der vaginalen bzw. transrektalen Sonographie für Tumoren > 4 cm liegt bei 78 %. Eine tiefe Stromainfiltration (> zwei Drittel der Wand) wird in 88–91 % der Fälle erkannt und die Infiltration der Parametrien in 60–83 % (Testa et al. 2014, Palsdotir et al. 2015, Fischerova et al. 2008, Bipat et al. 2003, Epstein et al. 2013, Innocenti et al. 1992).

Eine Nierensonographie ist in allen Stadien angezeigt, um einen tumorbedingten Hamstau auszu-

schließen bzw. nachzuweisen. In Studien wurde gezeigt, dass eine Hydronephrose mit einer höheren Morbidität und einer schlechteren Prognose einhergeht, daher ist es wichtig, diese bereits bei der Primärdiagnose zu identifizieren (Patel et al. 2015). Ein klinisch vermutetes Tumorstadium FIGO I würde durch Detektion einer Hydronephrose zu einem Upstaging des eigentlichen Tumorausmaßes führen. Daher ist es obligat, in allen Stadien eine zusätzliche Nierensonographie durchzuführen, um die Fälle zu detektieren, in denen die primäre klinische Graduierung von der tatsächlichen abweicht (S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom). Bei auffälliger Nierensonographie sollte ein CT des Abdomens oder alternativ eine Urographie zur Lokalisation und genaueren Beurteilung der Ureterstenose angefertigt werden. Bei Verdacht auf eine Nierenfunktionsstörung sollte zudem eine seitengetrennte Abklärung der Nierenfunktion erfolgen.

Endoskopie

Zysto- und Rektoskopie als Routinemaßnahmen sind in der Regel nicht erforderlich. Die Indikation zu dieser endoskopischen Diagnostik sollte bei anamnestischen oder klinischen Zeichen einer Harnblasen- und/oder Darm- bzw. Rektumbeteiligung jedoch großzügig gestellt werden.

MRT des Beckens

Bei klinisch als operabel eingeschätzten Tumoren in frühen Stadien (< FIGO IB1) können ergänzende CT- oder MRT-Befunde einen Einfluss auf die Therapieplanung haben, sobald die klinische Einschätzung von der apparativ festgestellten Tumorausbreitung abweicht, und sind daher bei unklaren Befunden oder auffälligem Ultraschall indiziert.

Ein ergänzendes schnittbildgebendes Verfahren ist in allen Fällen angezeigt, in denen eine therapeutische Entscheidung (Operation oder Radiochemotherapie) vom Ergebnis einer solchen Untersuchung abhängig ist. Zu beachten ist hierbei, dass der Einsatz der Schnittbildgebung vom klinischen Tumorstadium und der klinischen Untersuchung abhängig ist (Tabelle 1).

Eine MRT des Beckens sollte mindestens zwei native T2-gewichtete Sequenzen beinhalten, wovon eine immer in sagittaler Schichtführung durchge-

führt und die zweite, in der Regel axial-oblique Schichtführung, senkrecht zum Zervixkanal gekippt werden sollte. Ergänzend kann eine koronar-oblique Kippung erfolgen. Außerdem sollte jede Untersuchung eine axiale native T1-gewichtete Sequenz von der Symphyse bis zum Nierenhilus enthalten, um pelvine oder abdominelle Lymphknoten detektieren zu können. Es empfiehlt sich außerdem, kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete fettgesättigte Sequenzen durchzuführen, im Idealfall im Rahmen einer Kontrastmitteldynamik. Bei der Dynamik wird nach einer initialen Nativaufnahme die arterielle Phase ca. 20–30 s nach intravenöser Applikation des Kontrastmittels und die venöse Phase ca. 50–60 s nach Injektion durchgeführt. Zusätzlich kann eine spätvenöse Phase ergänzt werden (ca. 2 min nach Injektion).

Das Zervixkarzinom zeigt in der arteriellen Phase ein frühes, starkes Enhancement und in den venösen Phasen ein rasches Washout. Falls eine spätvenöse Phase erfolgt, ist es empfehlenswert, diese in sagittaler Schichtführung durchzuführen.

Zur besseren Identifikation pathologischer Lymphknoten kann eine diffusionsgewichtete Sequenz ergänzend durchgeführt werden. Überwiegend auf den T2-gewichteten Sequenzen basierend zeigt die MRT des Beckens für die Detektion von Tumoren > 4 cm eine Sensitivität von 81 %, für die Infiltration des Stromas von 89 %, für die Infiltration der Parametrien von 40–74 % und für die Detektion von Lymphknotenmetastasen eine Sensitivität von 37–60 % (Testa et al. 2014, Bipat et al. 2003, Epstein et al. 2013, Lee et al. 2008, Selman et al. 2008, Hricak et al. 2007). Zusätzliche Diffusionssequenzen zeigen zur Detektion von Parametrieninfiltrationen eine Sensitivität von 81 % und von Lymphknotenmetastasen von 86 % (Shen et al. 2015, Park et al. 2014).

Unabhängig vom Tumorstadium ist bei klinisch unklarer Parametrieninfiltration oder fraglicher Beteiligung von Nachbarorganen eine MRT des Beckens sehr empfehlenswert. Kann in der MRT eine Blasen- bzw. Rektuminfiltration ausgeschlossen werden, kann auf eine Zystoskopie bzw. Rektoskopie verzichtet werden (Hricak et al. 1996). Die MRT ist insbesondere hinsichtlich einer möglichen Infiltration der Parametrien der klinischen Untersuchung überlegen bei einer hier berichteten Sensitivität von 52 % (Innocenti et al. 1992).

Die CT hat bezüglich der Ausdehnung des Lokalbefundes des Zervixkarzinoms im Rahmen der Primärdiagnose nur einen geringen Stellenwert, bei einer Sensitivität für eine Parametrieninfiltration von 14–55 % und für die Detektion von pelvinen Lymphknoten von 31–58 % (Bipat et al. 2003, Lee et al. 2008, Selman et al. 2008, Hricak et al. 2007). Dennoch sollte eine CT-Untersuchung des Beckens als Alternative bei Kontraindikationen gegen eine MRT durchgeführt werden.

Diagnostik der lokoregionären Lymphknoten

Die präoperative Erfassung pelviner Lymphknotenmetastasen durch MRT oder CT ist in frühen Stadien der Erkrankung nicht obligat, jedoch wird in den AWMF-S3-Leitlinien ab FIGO IB1 die MRT des Beckens und alternativ die CT des Beckens zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung empfohlen (Protokoll s.o.; S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom). Hierbei können die pelvinen Lymphknoten mitbeurteilt und etwaige Lymphknotenmetastasen identifiziert werden. Die CT und die MRT zeigen jedoch für die Erkennung von Lymphknotenmetastasen eine niedrige Sensitivität (s.o.; Bell und Pannu 2011). Ein Grund hierfür ist möglicherweise das Größenkriterium, das in diesen Modalitäten angewandt wird, um Lymphknotenmetastasen zu diagnostizieren; so können kleine, noch nicht über der Norm vergrößerte Lymphknotenmetastasen leicht übersehen werden. Die PET-CT hingegen hat eine hohe Sensitivität von 72–75 % für die Detektion von Lymphknotenmetastasen, insbesondere in der Unterscheidung zwischen diesen und einfachen hyperplastischen Lymphknoten, und sollte hier zum Einsatz kommen (Lee et al. 2008, Selman et al. 2008, Kang et al. 2010). Die berichteten Sensitivitäten in Abhängigkeit von der Größe befallener Lymphknoten bei Uterustumoren lagen bei 100 %, 67 % und 13 % respektive ≥ 10 mm, 5–9 mm und ≤ 4 mm (Kitajima et al. 2009). In der Regel wird als PET-Marker Fluorodeoxyglukose verwendet (F-18-FDG). Die PET-CT wird in fortgeschrittenen Stadien zur Erkennung von „bulky nodes“ vor einer Radiochemotherapie zur Entscheidung bezüglich einer eventuell sinnvollen operativen Entfernung eingesetzt. In allen oben genannten Modalitäten (MRT, CT, PET-CT) können dennoch Mikrometastasen übersehen werden, die dann wie-

derum während eines intraoperativen Stagings mittels Laparoskopie (oder Laparotomie) zu einem Upstaging der Gesamtkonstellation führen können.

Diagnostik der Fernmetastasen

Ab FIGO IB2 und/oder klinischer Symptomatik sowie bei besonderer Histologie des Tumors (z.B. bei neuroendokrinen Tumoren) sind Staginguntersuchungen, insbesondere mittels CT von Thorax und Abdomen, zum Ausschluss oder Nachweis von Fernmetastasen angezeigt.

10–50 % der Patientinnen mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen haben auch positive Skalenuslymphknoten (Burghardt 1993). Daher wird von den Leitlinien ein Ultraschall der Skalenuslymphknoten ab einem FIGO-Stadium IB2 empfohlen (Tabelle 1, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom). Eine Skalenusbiopsie ist nicht routinemäßig, sondern nur in Fällen mit klinisch oder sonographisch auffälligem Befund im Halsdreieck oder bei sonstigem Hinweis auf eine schon sehr fortgeschrittene Tumorerkrankung indiziert.

Auch ohne Kontrastmittel ist die CT des Thorax aussagekräftig genug, um Lungenmetastasen zu erkennen. Zur besseren Beurteilbarkeit von thorakalen Lymphknotenmetastasen ist jedoch eine Kontrastmittelgabe von Vorteil. Da CT-Staginguntersuchungen des Thorax in der Regel zusammen mit abdominellen CT-Staginguntersuchungen durchgeführt werden und hier Kontrastmittel im Normalfall appliziert wird, ist keine weitere Kontrastmittelgabe nötig.

Exkurs PET-MRT

Das PET-MRT ist eine neue Hybridbildgebung, bei der die Vorteile des hohen Weichteilkontrasts der MRT mit der Information des Metabolismus der Gewebe durch die PET-Komponente miteinander verbunden sind. Zusätzlich entfällt die Strahlenbelastung durch die PET-CT. Einige wenige Studien haben bereits den Wert der PET-MRT in der Diagnostik von Zervixkarzinomen untersucht. Eine dieser Studien zeigt bereits eine höhere Sensitivität der PET-MRT in der Detektion von Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen (Sarabhai et al. 2018).

Tabelle 1 Bildgebung des Zervixkarzinoms gemäß der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom.

Diagnostik des invasiven Zervixkarzinoms	
Methode	Stadium
Basisdiagnostik	
Vaginaler Ultraschall	Obligat in jedem Stadium
Nierenultraschall	Obligat in jedem Stadium
MRT Becken	Bei unklarem Ultraschallbefund bei FIGO < IB1, immer ab FIGO ≥ IB1
CT Becken	Als Alternative zur MRT des Beckens, falls diese technisch nicht möglich
CT Thorax/Abdomen	Immer ab FIGO IB2 zur Beurteilung der extrapelvinen Ausbreitung und Fernmetastasierung
Ergänzende Diagnostik	
Zytoskopie	Fakultativ bei V. a. Infiltration der Harnblase
Rektoskopie	Fakultativ bei V. a. Infiltration des Rektums
Urographie	Alternativ zur CT zur Abklärung eines sonographisch nachgewiesenen Harnstaus
Skalenusultraschall	Ab FIGO IB2
PET-CT/-MRT	In Ausnahmefällen bei Rezidiv oder Metastasierung

Literatur

- Bell, D.J. and H.K. Pannu (2011) Radiological assessment of gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 38(1): p. 45-68, vii.
- Bipat, S., et al (2003) Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 91(1): p. 59-66.
- Burghardt E (1993) Cervical cancer: Distant spread. In: Burghardt E, Webb MJ, Monaghan JM, Kindermann G (eds) *Surgical Gynecologic Oncology*. Thieme, Stuttgart New York, pp 212—216.
- Epstein, E., et al (2013) Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - a European multicenter trial. *Gynecol Oncol.* 128(3): p. 449-53.
- Fischerova, D., et al (2008) Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 18(4): p. 766-72.
- Hricak, H., et al (1996) Invasive cervical carcinoma: role of MR imaging in pretreatment work-up--cost minimization and diagnostic efficacy analysis. *Radiology.* 198(2): p. 403-9.
- Hricak, H., et al (2007) Early invasive cervical cancer: CT and MR imaging in preoperative evaluation - ACRIN/GOG comparative study of diagnostic performance and interobserver variability. *Radiology.* 245(2): p. 491-8.
- Innocenti, P., et al (1992) Staging of cervical cancer: reliability of transrectal US. *Radiology.* 185(1): p. 201-5.
- Kang, S., et al (2010) Diagnostic value of (18)F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a metaanalysis. *J Nucl Med.* 51(3): p. 360-7.
- Kitajima, K. et al (2009) Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *Eur Radiol.* 19(6): p. 1529-36.
- Lee, S.I., O.A. Catalano, and F. Dehdashti (2008) Evaluation of gynecologic cancer with MR imaging, 18F-FDG PET/CT, and PET/MR imaging. *J Nucl Med.* 2015. 56(3): p. 436-43.
- Park, J.J. et al (2014) Value of diffusion-weighted imaging in predicting parametrial invasion in stage IA2-IIA cervical cancer. *Eur Radiol.* 24(5): p. 1081-8.
- Palsdottir, K., et al (2015) Preoperative prediction of lymph node metastasis and deep stromal invasion in women with invasive cervical cancer: prospective multicenter study using 2D and 3D ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 45(4): p. 470-5.
- Patel, K., et al (2015) Hydronephrosis in patients with cervical cancer: an assessment of morbidity and survival. *Support Care Cancer.* 23(5): p. 1303-9.
- S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deut-

- sche Krebshilfe, AWMF): <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [letzter Zugriff: 11.11.2019]
- Sarabhai, T., et al (2018) Comparison of (18)F-FDG PET/MRI and MRI for pre-therapeutic tumor staging of patients with primary cancer of the uterine cervix. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 45(1): p. 67-76.
- Selman, T.J., et al (2008) Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 178(7): p. 855-62.
- Shen, G., et al (2015) Diagnostic performance of diffusion-weighted MRI for detection of pelvic metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 88(1052): p. 20150063.
- Testa, A.C., et al (2014) Imaging techniques for the evaluation of cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 28(5): p. 741-68.

Operative Therapie des Zervixkarzinoms

M. Kolben, C. Anthuber, I. Bauerfeind, A. Burges, D. Dian

Die alleinige Operation des Zervixkarzinoms ist in frühen Stadien der Erkrankung die Therapie der Wahl. Durch randomisierte Untersuchungen wurde belegt, dass Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko nach einer radikalen Operation des Zervixkarzinoms von einer adjuvanten Radiochemotherapie profitieren. Andererseits stellt die primäre Radiochemotherapie eine sehr effektive Behandlungsmaßnahme des Zervixkarzinoms dar. Aus diesem Grund wird sich künftig immer drängender die Frage stellen, ob bereits präoperativ eine Patientinnengruppe selektiert werden kann, bei der kein hohes Rezidivrisiko vorliegt (anzunehmender negativer Nodalstatus, keine Lymphangiosis und/oder Hämangiosis, hochdifferenziertes Adenokarzinom, hohe Wahrscheinlichkeit für eine R0-Resektion) und die somit durch eine operative Therapie allein ausreichend behandelt ist. Allerdings ist die Gleichwertigkeit von Radiochemotherapie und alleiniger operativer Behandlung bislang immer noch nicht durch prospektiv-randomisierte Studien belegt. Das Gleiche gilt für den Nachweis der Gleichwertigkeit von Radiochemotherapie und Operation mit adjuvanter Radiochemotherapie.

Vorgehen

Vaginale Spiegeleinstellung

Beurteilung der Tumorausdehnung im Bereich von Portio und Scheide, gegebenenfalls Schiller-Jodprobe zur Darstellung der Ausdehnung von nichtinvasiven Veränderungen und Fadenmarkierung der geplanten vaginalen Absetzungsstellen ca. 1 cm kaudal des jodnegativen Bezirks.

Perioperative Thrombose- sowie Antibiotikaprophylaxe

Operative Zugangswege

Zugang – je nach Erfahrung des Operateurs – über eine mediane Unterbauchlaparotomie oder laparoskopisch oder kombiniert (vaginal und laparoskopisch).

Beurteilung der Operabilität und gegebenenfalls der Radikalität des Eingriffs

Inspektion und Palpation der Abdominalhöhle, insbesondere Einschätzung der Tumorausdehnung mit Beurteilung der Parametrien sowie der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten, gegebenenfalls Entnahme entsprechender Biopsien mit Schnellschnittuntersuchung. Insbesondere zur Entscheidung über eine primär operative oder Radiochemotherapie wird zunehmend die Staginglaparotomie oder -laparoskopie eingesetzt (American College of Obstetricians and Gynecologists 2002, Beretta et al. 1994, Hertel et al. 2002, Vidaurreta et al. 1999).

Radikale Hysterektomie

Die Operation nach Wertheim beinhaltet die Entfernung von Uterus, Parametrien und oberem Scheidenanteil (mit ausreichendem Sicherheitsabstand) mit Parakolpium sowie bei postmenopausalen Frauen üblicherweise auch die Entfernung der Adnexe. Die Radikalität des Eingriffs richtet sich nach der Ausdehnung des Tumors.

Entsprechend der Klassifikation nach Piver (Piver et al. 1974) kann die Radikalität der Hysterektomie bei Zervixkarzinom in fünf Klassen eingeteilt werden:

- Piver I (OP nach TeLinde): komplette Entfernung der Cervix uteri nach Lateralisierung der Ureteren, ohne diese aus dem umgebenden Gewebe herauszupräparieren.
- Piver II (modifiziert-radikale Hysterektomie): Entfernung von parazervikalem Gewebe nach Herauspräparieren der Ureteren ohne Herauslösen aus dem Lig. pubovesicale; Resektion der Ligg. sacrouterina in der Mitte zwischen Uterus und Os sacrum. Die A. uterina wird medial des Ureters abgesetzt. Resektion des oberen Drittels der Vagina.
- Piver III (radikale Hysterektomie): Präparation des Ureters bis zur Einmündung in die Blase unter Schonung eines kleinen lateralen Anteils des Lig. pubovesicale; Resektion der Ligg. sacrouterina am Os sacrum; Resektion der oberen Hälfte der Vagina.
- Piver IV: komplettes Herauslösen des Ureters aus dem Lig. pubovesicale; Absetzen der A. vesicalis sup.; Resektion von drei Viertel der Vagina.
- Piver V: In der Regel angewendet bei zentralem Rezidiv mit Befall des distalen Ureters. Hierbei wird der befallene distale Ureteranteil reseziert und eine Neuplantation in die Blase vorgenommen.

Die Autoren sind der Meinung, dass die A. uterina stets an ihrem Abgang aus der A. iliaca interna abgesetzt werden sollte. Die Durchtrennung an einer anderen Stelle wird die Morbidität durch die Nähe zum Ureter erhöhen und stellt keinen Vorteil dar. Bei der Absetzung der Sacrouterinligamente ist die nervenschonende Operationsweise wichtiger als die Länge der Resektate. Die vaginale Absetzung sollte etwa 10 mm in sano erfolgen.

Beim Plattenepithelkarzinom bedarf die Adnexektomie in der Prämenopause einer speziellen Indikation. Beim Adenokarzinom ist zwar die Häufigkeit der ovariellen Metastasierung häufiger als beim Plattenepithelkarzinom, allerdings stellt der Ovarerhalt bei jungen Patientinnen (< 45 Jahre) bis zum Stadium Ib1, ohne Lymphknotenbefall, ohne tiefe Stromainvasion, ohne lymphovaskuläre Invasion und ohne Befall des Corpus nach unserer Meinung durchaus eine sichere Option dar (Touhami und Plante 2015). Die Tuben sollten im Rahmen einer Hysterektomie entsprechend der Stellungnahme der Kommission

Ovar zur prophylaktischen Salpingektomie mit entfernt werden (www.ago-online.de [letzer Zugriff: 12.11.2019]). Hinweise auf eine höhere Morbidität liegen nicht vor, die Rate an später notwendigen operativen Eingriffen erscheint deutlich geringer als bei Belassen der Tuben. Eine generelle Empfehlung der opportunistischen Salpingektomie zur Krebsprävention kann anhand wissenschaftlicher Daten derzeit nicht ausgesprochen werden. Bei der prämenopausalen Patientin verhindert die extrapelvine Fixierung der Ovarien (Clipmarkierung zur röntgenologischen Lokalisation) in 50 % der Fälle die Kastration bei eventuell erforderlicher postoperativer Bestrahlung (Ishii K et al. 2001, Morice et al. 2000).

Fertilitätserhaltende Operation

Die radikale Trachelektomie (Resektion der Zervix und des oberen Vaginalanteils sowie des parazervikalen und parakolpanen Gewebes) wurde im Jahr 1987 erstmals von Dargent beschrieben. Der Eingriff stellt eine Variante der klassischen Schauta-Operation dar und ermöglicht bei bestehendem Kinderwunsch den Uteruserhalt. Die Operation wird entweder als vaginale Trachelektomie oder kombiniert laparoskopisch und vaginal oder abdominal vorgenommen (Covens et al. 1999, Dargent 2001, Dargent et al. 2000 a, Lee et al. 2003, Martin et al. 1999, Rodriguez et al. 2001, Roy und Plante 1998, Roy und Plante 2000, Shepherd et al. 2001). Die Konzeptionsraten nach diesem Eingriff werden mit 40–70 % angegeben. Bei nachfolgenden Schwangerschaften wird in der Regel eine prophylaktische Cerclage empfohlen, dennoch werden zum Teil hohe Frühgeburtsraten (bis 60 %) berichtet (Ma et al. 2014). Bei Rezidivraten von 4–5 % stellt die radikale Trachelektomie bei Frühstadien des Zervixkarzinoms eine individuelle Therapie-maßnahme mit ausreichender onkologischer Sicherheit dar. Allerdings sollten folgende Kriterien erfüllt sein: Tumorgöße < 2 cm, keine Hämangiosis, keine ausgeprägte Lymphangiosis, Restzervixlänge \geq 1 cm, kein Lymphknotenbefall.

Bei allen Patientinnen mit Ovarerhalt sollten die Ovarien hoch in den Kolonrinnen fixiert und mit im röntgensichtbaren Clips markiert werden. So soll durch eine entsprechende Planung des Strahlenfelds die Mitbestrahlung der Ovarien verhindert werden. Angesichts der Tatsache, dass neuerdings auch nach einer Hysterektomie die Fortpflanzungs-

fähigkeit mithilfe einer Uterustransplantation ermöglicht wird (Johannesson et al. 2015, Tzakis 2015), sollte in speziellen Fällen neben den organerhaltenden Verfahren auch über andere Möglichkeiten der Fertilitätsverlustes aufgeklärt werden (Wolff und Dian 2012): Entsprechend dem Vorgehen bei einer In-vitro-Fertilisation (IVF) lassen sich durch eine ovarielle Stimulation und Follikelpunktion Oozyten gewinnen.

Diese können als unfertilisierte Oozyten oder bei Vorhandensein eines Partners und in Abhängigkeit von dessen andrologischem Befund durch eine IVF oder ICSI fertilisiert und im Pronukleus(Vorkern-)Stadium kryokonserviert werden. Dank neuer Stimulationsprotokolle ist eine Stimulierung unabhängig vom Zyklustag der Patientin jederzeit möglich, sodass der Zeitbedarf nur noch maximal zwei Wochen beträgt. Alternativ oder zusätzlich kann eine Kryokonservierung von Ovargewebe durchgeführt werden.

Die Entnahme und Kryokonservierung von Ovargewebe ist eine Technik, die kurzfristig vor einer zytotoxischen Therapie durchgeführt werden kann. Soll eine Konservierung von Ovargewebe erfolgen, wird entweder laparoskopisch das ganze Ovar entnommen oder es werden 50 % des Ovarikortex eines Ovars reseziert, präpariert und unter Verwendung von Kryoprotektiva konserviert. Das Netzwerk Fertiprotekt ermöglicht Frauen (und Männern) vor und nach einer Chemo- oder Strahlentherapie, sich nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen bezüglich der zur Verfügung stehenden Maßnahmen zum Schutz ihrer Fruchtbarkeit beraten zu lassen (www.fertiprotekt.de/ [letzter Zugriff: 12.1.2019]).

Lymphonodektomie

- Pelvin (Meigs): vollständige Entfernung des Lymphknotengewebes (auch dorsal der Gefäße) unter Einbeziehung der Lymphabflussgebiete um die Vasa iliaca communia, externa und interna sowie im Bereich der Obturatorgruben (bis zur Beckenwand, auch dorsal des N. obturatorius) und präsakral.
- Paraaortal: Die Entfernung des zusammenhängenden Lymphknotenfettgewebes erfolgt kranial meist bis zum Unterrand der V. renalis, bei der „eingeschränkt radikalen“ Lymphonodektomie bis zum Abgang der A. mesenterica inferior.

Sentinel-Lymphonodektomie

Das Konzept der Sentinel-Lymphonodektomie, das bei einigen Malignomen bereits etabliert ist, wird auch bei gynäkologischen Karzinomen evaluiert. Beim Zervixkarzinom wird sowohl mit Farbstoff (neuerdings auch mit dem fluoreszierenden Indocyaningrün, ICG) (Di Martino et al. 2017) als auch mit radioaktiven Substanzen markiert und der bzw. die Sentinel-Lymphknoten laparoskopisch und/oder im Rahmen einer abdominalen radikalen Hysterektomie entfernt (Altgassen et al. 2002, Dargent et al. 2000 a, Dargent et al. 2000 b, Kamprath et al. 2000, Levenback et al. 2002, Metcalf et al. 2000, O’Boyle et al. 2000, Verheijen et al. 2000). Die Lokalisation des/der Sentinel-Lymphknoten variiert erheblich.

Eine im Jahr 2015 veröffentlichte Metaanalyse (Tax et al. 2015) weist die zunehmende diagnostische Wertigkeit der Sentinel-Lymphonodektomie beim Zervixkarzinom nach. Der Metaanalyse lagen 47 Studien mit insgesamt 4130 Patientinnen zugrunde, davon 18 Studien mit 1275 Patientinnen, deren Sentinel-Lymphknoten einem Ultrastaging unterzogen wurden. In dem letztgenannten Kollektiv zeigte sich eine Sensitivität von 94 % bei einem negativen Vorhersagewert von 91–100 %. Bei Einhaltung zusätzlicher Einschlusskriterien für die Sentinel-Lymphonodektomie lag die Falsch-negativ-Rate bei 0,08 % (1/1257). Die zusätzlichen Kriterien beinhalteten folgende Voraussetzungen:

- Frühstadien (Stadium FIGO 1a2, 1b1, 1a);
- Primärtumorgröße < 40 mm;
- kein Anhalt für Lymphknotenbefall (im Rahmen der präoperativen Diagnostik oder der intraoperativen Exploration)
- beidseits negative Sentinel-Lymphknoten im Ultrastaging.

Da die Detektionsrate der Sentinel-Lymphknoten bei kombiniertem Einsatz von Farbstoff und radioaktiver Markierung deutlich höher ist als bei Verwendung einer Methode allein (97 % vs. 88 % mit radioaktiver Markierung allein vs. 84 % mit Blaufärbung allein), sollte stets der Kombination beider Detektionsmethoden der Vorzug gegeben werden (van de Lande et al. 2007).

Unter der Voraussetzung, dass die oben genannten Kriterien beachtet werden, erscheint der Einsatz der Sentinel-Lymphonodektomie beim Zervixkarzi-

nom in der Hand des mit der Methode vertrauten Operateurs aus onkologischer Sicht ausreichend sicher, sodass eine routinemäßige Anwendung dieses Verfahrens empfohlen werden kann.

Peritonealisierung und Drainage des OP-Gebiets

Sowohl die Peritonealisierung des Wundgebiets im kleinen Becken als auch die routinemäßige retroperitoneale Drainage sind entbehrlich. In prospektiv randomisierten Studien konnten keine Vorteile durch die Drainage erzielt werden (Morice et al. 2001, Srisomboon et al. 2002).

Die suprapubische Harnableitung erleichtert das Management der postoperativ (nach älteren Studien) in bis zu 80 % der Fälle (Ayhan et al. 1991, Burghardt et al. 1994) beobachteten Blasenentleerungsstörungen. Da diese bei nervenschonenden Techniken seltener sind (weniger als 40 %) (Laterza et al. 2015), kann bei dieser Operationsweise auf eine suprapubische Blasenableitung verzichtet werden.

Operationsablauf

In der Regel wird die Lymphonodektomie der Hysterektomie vorangestellt. Die Obturator-Lymphknoten werden von manchen Autoren ventral des N. obturatorius, von anderen radikal bis zum Beckenboden, zum Teil unter Mitresektion der V. und A. obturatoria, ausgeräumt (Burghardt et al. 1994). Ein „Sampling“ genügt nicht, da ein Befallsmuster der Lymphknoten nach Anordnung um die Gefäße nicht erkennbar ist und die Lymphknoten auch dann befallen sein können, wenn sie nicht vergrößert sind. Von der FIGO wurde im Jahr 1967 eine Mindestzahl von 20 entfernten Lymphknoten für die pelvine Lymphonodektomie gefordert (Ferraris et al. 1988), für die paraaortale Lymphonodektomie wird meist die Entfernung von mindestens 8–10 Lymphknoten als repräsentativ angesehen.

Die Radikalität der Resektion von Parametrien, Sakrouterinligamenten und parazervikalem/parakolpalem Gewebe hängt von der Tumorgöße und -ausdehnung ab. Bei tumorfreien Parametrien genügt in der Regel die Resektion von jeweils ca. 50 % des parametranen Gewebes und der Ligg. sacrouterina sowie des oberen Scheidendrittels, während bei deren Befall die Resektion bis zur Becken-

wand erfolgen sollte (Burghardt et al. 1994, Piver et al. 1974, Disaia 1987). Einige Autoren betrachten den intraoperativ mittels Schnellschnittuntersuchung erbrachten Nachweis von paraaortalen Lymphknotenmetastasen als Indikation zum Abbruch der Operation und bevorzugen in diesen Fällen die Radiochemotherapie (Averette et al. 1993, Renaud et al. 2000). Andere führen dennoch die radikale Operation inklusive kompletter pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie durch und weisen in retrospektiven Untersuchungen eine Prognoseverbesserung nach (Hacker et al. 1995, Kenter et al. 2000). Postoperativ ist über eine zusätzliche Radio(chemo)therapie zu entscheiden (Schmidt-Matthies und Bastert 1993, Burghardt 1990) (Kapitel „Strahlentherapie und Radiochemotherapie“ und „Chemotherapie des Zervixkarzinoms“). Die Diskussion um die therapeutische Wertigkeit der paraaortalen Lymphknotenentfernung ist nicht beendet. Während einige Operateure die Indikation zur paraaortalen Lymphonodektomie vom Nachweis positiver pelviner Lymphknoten abhängig machen, stellen andere bei ausgedehnten Stadien die paraaortale Lymphonodektomie der pelvinen voran. Einige Operateure begrenzen die Lymphonodektomie generell auf das Becken und bestrahlen bei positivem Nodalstatus die Paraaortalregion. Nach Burghardt ist die Strahlentherapie aber lediglich in der Lage, kleinere Metastasen zu eliminieren (Burghardt et al. 1994).

Die Projektgruppe schlägt folgendes Vorgehen vor:

Bei großen Tumoren (Stadium T1b2): Beginn der Operation mit der Resektion der kaudalen paraaortalen Lymphknoten. Falls diese im Schnellschnitt positiv sind, Abbruch der Operation und Einleitung einer Radiochemotherapie (Strahlenfeld pelvin und paraaortal). Falls die kaudalen paraaortalen Lymphknoten negativ sind: pelvine Lymphonodektomie. Falls auch die pelvinen Lymphknoten im Schnellschnitt negativ sind: radikale Hysterektomie. Falls die pelvinen Lymphknoten positiv sind: Abbruch der Operation und Einleitung einer Radiochemotherapie (Strahlenfeld pelvin).

Bei kleineren Tumoren (Stadium T1b1): Beginn der Lymphonodektomie pelvin. Falls die pelvinen Lymphknoten im Schnellschnitt positiv sind: paraaortale Lymphonodektomie schrittweise mit jeweiliger Schnellschnittuntersuchung und Abbruch der OP, falls positiv. So kann die Indikation zur Radia-

tio der Paraaortalregion im Falle des Nachweises positiver paraaortaler Lymphknoten erhärtet werden. Falls die pelvinen Lymphknoten negativ sind: radikale Hysterektomie, Verzicht auf eine paraaortale Lymphonodektomie.

Bei makroskopisch suspekten Lymphknoten ("bulky lymph nodes") sollte stets deren Resektion angestrebt werden.

Die Fortschritte in der anästhesiologischen und perioperativen Betreuung ermöglichen die Durchführung der Operation in der erforderlichen Radikalität auch bei älteren Patientinnen. Levrant et al. fanden bei über 65 Jahre alten Patientinnen mit radikaler Hysterektomie zwar eine Erhöhung der intraoperativen Komplikationen und postoperativen Ileusfälle, dagegen zeigten sich bezüglich Operationszeit, Blutverlust, Transfusionsraten, postoperativer Liegedauer und postoperativer Komplikationen (außer Ileus) sowie Langzeitkomplikationen und Überlebensraten keine Unterschiede zu jüngeren Patientinnen (Levrant et al. 1992).

Adipositas stellt ebenfalls keine Kontraindikation für eine radikale Hysterektomie dar, unabhängig davon, ob offen oder per laparoscopiam operiert wird (Levrant et al. 1992, Soisson et al. 1992, Kadar 1995).

Laparoskopie

Zunehmend wird auch in der gynäkologischen Onkologie die minimalinvasive Chirurgie eingesetzt (Beretta et al. 1994, Dargent et al. 2000 a, Lee 1999, Possover et al. 1998, Schneider et al. 2001, Vergote et al. 2002, Vidaurreta et al. 1999). Die gynäkologisch-onkologische Laparoskopie sollte nur von Operateuren angewendet werden, die mit diesem Zugangsweg besonders vertraut sind. Zu beachten ist, dass bezüglich der Radikalität des Eingriffes auch bei der Laparoskopie die gleichen Maßstäbe gelten wie beim offenen Operieren.

Die minimalinvasive Operation hat die Vorteile einer deutlich kürzeren stationären Liegedauer sowie der Möglichkeit, durch die optische Vergrößerung mittels Videokamera und eine druckbedingte Entfaltung der Bindegewebsschichten exakt anatomisch und somit nervenschonend operieren zu können. Der Erhalt von autonomen Nervengeflechten könnte zu einer Reduktion postoperativer Blasen- und Darmfunktionsstörungen führen.

Die vom Truncus sympathicus ausgehenden Nervenfasern sind für die Sensibilität von Blase und Darm verantwortlich und verlaufen auf Höhe der mittleren Vagina im Lig. rectovaginale. Die parasymphatischen Nn. splanchnici pelvini entspringen dem Plexus sacralis, bilden die Pars nervosa des Lig. cardinale (kaudales Drittel des Ligaments, kraniale Anteile entsprechen der Pars vasculosa), verlaufen zum Teil zum Rektum, bilden den kaudalen Anteil der rektovaginalen Ligamente, verlaufen zur Harnblase und bilden dort die kaudalen Anteile der Blasenpfeiler. Diese parasymphatischen Nerven sind für Miktion und Defäkation verantwortlich. Somit sollte die Blasenfunktion erhalten werden, wenn bei der radikalen Hysterektomie durch Darstellung der Nerven die Pars nervosa des Lig. cardinale und die Nn. splanchnici in den kaudalen Anteilen der rektovaginalen Ligamente geschont werden (Possover 2001).

Bei der minimalinvasiven Vorgehensweise erfolgt die pelvine und/oder paraaortale Lymphonodektomie per laparoscopiam, die radikale Hysterektomie entweder endoskopisch, laparoskopisch assistiert vaginal oder als rein vaginaler Eingriff (Schauta-Operation). Von manchen Autoren wird die endoskopische Lymphonodektomie zum „Staging“ eingesetzt und bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen von einer radikalen Hysterektomie Abstand genommen und eine Radiochemotherapie indiziert (Hertel et al. 2002, Renaud et al. 2000). Obschon der Vergleich zwischen der offenen Wertheim-Meigs-Operation und der radikalen laparoskopischen oder vaginalen Hysterektomie in prospektiven randomisierten Studien lange Zeit nicht erfolgte und erste Ergebnisse retrospektiver Studien vergleichbare Rezidiv- bzw. Überlebensraten bei reduziertem Blutverlust und kürzerer stationärer Liegedauer (Hallum et al. 2002, Lee et al. 2002, Lin 2003, Park et al. 2002, Renaud et al. 2000, Spirtos et al. 2002) zeigten, änderte die Publikation der LACC-Studie (Ramirez et al. 2018) die Indikationsstellung zur endoskopischen radikalen Hysterektomie grundlegend: In einer prospektiven randomisierten Studie mit mehr als 600 Patientinnen zeigten Ramirez, Frumovitz et al, dass sowohl die Rezidiv- als auch die Überlebensraten bei der minimalinvasiven Chirurgie (MIC) signifikant niedriger lagen, als bei offen operierten Patientinnen. Nach drei Jahren waren in der MIC-Gruppe 91,2 % der Patientinnen rezidivfrei, in der Laparotomiegruppe 97,1 % aller

Patientinnen, die 3-Jahres-Überlebensrate lag in der MIC-Gruppe bei 93,8 % vs. 99 % in der Laparotomiegruppe. In der Gruppe der offenen Operation starben 2 von 312 Frauen, in der Gruppe der minimalinvasiven Chirurgie starben 14 von 319 Frauen. Das Risiko durch die offene Operation wurde somit hoch signifikant um den Faktor 6,56 erhöht.

Wenngleich über die Gründe für die Unterlegenheit der MIC in dieser Studie bislang nur spekuliert wird (Karzinomausbreitung durch Verwendung des Uterusmanipulators, negativer Effekt durch CO₂-Insufflation), ist es zwingend nötig, dass jede Patientin, die minimalinvasiv operiert werden soll, über die Resultate der LACC-Studie aufgeklärt werden muss (Hillemanns et al. 2018).

Auch neuere retrospektive Studien zeigen ähnliche Ergebnisse – so fanden Melamed et al. in einer Kohortenstudie bei Patientinnen mit minimalinvasiv operiertem Zervixkarzinom eine 4-Jahres-Mortalität von 9,1 % vs. 5,3 % nach offener OP (Melamed A et al. 2018).

Während einige Autoren dieses Kapitels es für ausreichend halten, die Patientin über die Ergebnisse der LACC-Studie aufzuklären und ihr im Falle der Möglichkeit einer minimalinvasiven Operation die Entscheidung über den Zugangsweg zu überlassen, raten andere Kapitelautoren zu einer offenen radikalen Hysterektomie.

Stadienadaptierte Therapie

FIGO-Stadium IA1

Konservative Behandlung wie bei zervikaler intraepithelialer Neoplasie Grad III (CIN 3) mittels Konisation, alternativ einfache Hysterektomie (vaginal oder abdominal).

Die Behandlung dieses Stadiums mittels Konisation wird von den meisten Autoren als ausreichend erachtet (Schmidt-Matthiesen und Bastert 1993, Burghardt et al. 1991, Pickel 1994, Sevin et al. 1992, DiSaia und Creasman 2002, Takeshima et al. 1999). Voraussetzung ist die Resektion im Gesunden, die Möglichkeit sorgfältiger Nachuntersuchungen (Compliance!) und der Wunsch der Patientin nach Erhalt des Uterus. Bei Nachweis von Lymph-/Blutgefäßeinbrüchen empfehlen einige Autoren zusätzlich zur Konisation eine pelvine

Lymphonodektomie (Bisseling et al. 2007) und andere eine Hysterektomie und pelvine Lymphonodektomie (Sevin et al. 1992). Allerdings halten einige Autoren auch in diesen Fällen die Konisation allein für ausreichend (Burghardt et al. 1994).

FIGO-Stadium IA2

Bei niedrigem Rezidivrisiko: einfache Hysterektomie (vaginal oder abdominal) oder – in Ausnahmefällen – Konisation (z. B. bei dringendem Kinderwunsch).

Bei hohem Rezidivrisiko: einfache oder modifiziert-radikale Hysterektomie (Piver II) mit pelviner Lymphonodektomie.

Risikofaktoren:

- Lymph- bzw. Blutgefäßeinbrüche
- niedrig differenziertes Adenokarzinom

Die Wertigkeit der Resektion einer Scheidenmanschette ist unklar. Eine radikale Hysterektomie mit Lymphonodektomie zur Behandlung dieses Stadiums scheint angesichts der niedrigen Raten pelviner Lymphknotenmetastasen von 0–1,6 % (Pickel 1994, Sevin et al. 1992, Burghardt 1993, Morgan et al. 1993, Rogers und Luesley 2009) nur in Ausnahmefällen erforderlich (Jones et al. 1993, Kodama et al. 2002). Aufgrund der von anderen Autoren (American College of Obstetricians and Gynecologists 2002, NCI 2003) beschriebenen höheren pelvinen Lymphknotenmetastasierungsraten von bis zu 10 % empfehlen diese Autoren eine radikale Hysterektomie mit pelviner Lymphonodektomie. Dieses Vorgehen wird in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert (Bremer et al. 1992, NCI 2003). Im Falle einer lymphovaskulären Infiltration und einer Invasionstiefe > 3 mm ist eine „modifiziert radikale“ Hysterektomie (Piver II) mit pelviner Lymphonodektomie (Sevin et al. 1992) zu empfehlen. Alternativ ist bei bestehendem Kinderwunsch eine radikale Trachelektomie mit endoskopischer pelviner Lymphonodektomie zu diskutieren.

FIGO-Stadium IB1 und IB2

Radikale Hysterektomie mit pelviner, gegebenenfalls paraaortaler Lymphonodektomie.

Eine radikale Hysterektomie stellt die Therapie der Wahl dieses Stadiums dar (Schmidt-Matthiesen und Bastert 1993, Averette et al. 1993, Burghardt 1990). Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen hierbei etwa 80–90 % (Averette et al. 1993, Ayhan und Tuncer 1991, Burghardt et al. 1994). Die Resektion der pelvinen Lymphknoten ist obligat, da in etwa 10–30 % der Fälle Metastasen gefunden werden (Schmidt-Matthiesen und Bastert 1993, Averette et al. 1993, Ayhan und Tuncer 1991). Die paraaortale Lymphonodektomie wird von einigen Autoren routinemäßig durchgeführt (Averette et al. 1993), von anderen wird jedoch ein individualisiertes Vorgehen in Abhängigkeit vom Befall der pelvinen Lymphknoten, von der Tumorgöße und histomorphologischen Kriterien (z. B. vaskuläre Invasion) vorgeschlagen (Jakobsen et al. 1990, Girardi et al. 1994). Da paraaortale Lymphknotenmetastasen bei nicht befallenen pelvinen Lymphknoten sehr selten vorkommen, sollte – falls die intraoperative Schnellschnittuntersuchung der pelvinen Lymphknoten Metastasen ausgeschlossen hat – auf die paraaortale Lymphonodektomie verzichtet werden.

Bezüglich der Radikalität des Eingriffs finden einzelne Autoren (Landoni et al. 2001, Michalas et al. 2002, Zola et al. 2002) keine Prognoseverbesserung nach Piver-III- im Vergleich zur Piver-II-Operation. Dagegen ist die Komplikationsrate beim letztgenannten Eingriff deutlich geringer. Magrina et al. (1999) führten bei Tumoren ≤ 2 cm eine modifiziert-radikale Hysterektomie durch und fanden nach fünf Jahren eine Rezidivrate von 3,6 % (Magrina et al. 1999). Auch andere Autoren befürworten bei Tumoren ≤ 2 cm eine weniger radikale Operation (Al-Kabani et al. 2012). Diese Tumorgöße wird auch als Grenze für eine laparoskopisch assistierte vaginale radikale Hysterektomie (LAVRH) angegeben.

Die unerwartete Diagnose eines Zervixkarzinoms FIGO IB nach einfacher Hysterektomie aus anderer Indikation erfordert eine Nachbehandlung, da es sonst in etwa 60 % der Fälle zum Rezidiv kommt. Alternativ können entweder eine Reoperation mit Resektion der oberen Vagina, der Parametrien und Lymphonodektomie oder die Radiochemotherapie erwogen werden. Die Prognose scheint bei beiden Verfahren (Nach-OP und RCHT) vergleichbar zu sein, die Morbidität der Nach-OP ist derjenigen der einzeitigen radikalen Operation vergleichbar (Chapman et al. 1992).

FIGO-Stadium IIA

Radikale Hysterektomie mit pelviner, gegebenenfalls paraaortaler Lymphonodektomie.

In der Regel genügt eine Radikalität des Eingriffs wie bei Piver Klasse II oder III beschrieben (Piver et al. 1974, Michalas et al. 2002). Der subepitheliale Ausbreitungstyp kann die Resektion der Vagina in sano erschweren, da die Tumorausbreitung kolposkopisch nur inadäquat erfasst werden kann.

Durch eine radikale Hysterektomie werden bei diesem Stadium 5-Jahres-Heilungsraten von etwa 70–80 % erreicht (Ayhan et al. 1991, Schmidt-Matthiesen und Bastert 1993, Ayhan und Tuncer 1991, Burghardt et al. 1994). Paraaortale Lymphknotenmetastasen werden in 8–17 % der Fälle gefunden (Hoskins und Peres 1992, Averette et al. 1993, Burghardt 1990). Die paraaortale Lymphonodektomie wird von einigen Autoren routinemäßig durchgeführt (Averette et al. 1993), von anderen wird jedoch ein individualisiertes Vorgehen in Abhängigkeit vom Befall der pelvinen Lymphknoten, von der Tumorgöße und histomorphologischen Kriterien (z. B. vaskuläre Invasion) vorgeschlagen (Jakobsen et al. 1990, Girardi et al. 1994). Da paraaortale Lymphknotenmetastasen bei nicht befallenen pelvinen Lymphknoten sehr selten vorkommen, sollte – falls die intraoperative Schnellschnittuntersuchung der pelvinen Lymphknoten Metastasen ausgeschlossen hat – auf die paraaortale Lymphonodektomie verzichtet werden.

FIGO-Stadium IIB

Radikale Hysterektomie mit pelviner, gegebenenfalls paraaortaler Lymphonodektomie.

Aufgrund folgender Vorteile wird die primäre operative Therapie empfohlen: Möglichkeit eines sicheren Stagings, Vermeiden der Kastration bei prämenopausalen Patientinnen (falls der Entschluss zum Ovarerhalt gefasst wird), geringere Beeinträchtigung der Sexualfunktion, bessere Beurteilbarkeit des kleinen Beckens bei der vaginalen Untersuchung im Rahmen der Nachsorge, Verhütung von Zweitkarzinomen, weitere Option für Radiotherapie bei Auftreten eines Rezidivs. Durch eine radikale Hysterektomie werden 5-Jahres-Heilungsraten von etwa 60–70 % erreicht (Schmidt-Matthiesen und Bastert 1993, Ayhan und Tuncer 1991, Burghardt et al. 1994). Paraaortale Lymph-

knotenmetastasen finden sich in 14–29 % der Fälle (Burghardt 1990, Burghardt et al. 1994).

Angesichts der Prognose von Patientinnen mit primärer Radiochemotherapie sollte unter Abschätzung der Notwendigkeit einer adjuvanten postoperativen Radiochemotherapie die operative Behandlung streng indiziert werden (American College of Obstetricians and Gynecologists 2002, Grigsby und Herzog 2001). Manche Autoren empfehlen in zweifelhaften Fällen die Staginglaparoskopie oder -laparotomie (American College of Obstetricians and Gynecologists 2002, Beretta et al. 1994, Hertel et al. 2002, Vidaurreta et al. 1999).

Aufgrund der derzeitigen Studienlage ist jedoch nicht bekannt, ob eine primäre Radiochemotherapie eine bessere Option als eine Operation mit adjuvanter Radiochemotherapie darstellt. Letztere Therapiekombination ist mit einer erhöhten Morbidität verbunden.

FIGO-Stadium IIIA/B

Die Therapie des Stadiums IIIA/B erfordert ein individuelles, in der Regel multimodales Vorgehen, allerdings sollte die Operabilität geklärt werden. Hierzu kann eine Staginglaparotomie oder -laparoskopie und/oder eine Skalenusbiopsie (insbesondere bei nachgewiesenem Befall der paraaortalen Lymphknoten) erforderlich sein (Horowitz et al. 1999).

FIGO-Stadium IVA

Vordere und/oder hintere Exenteration, Lymphonodektomie. Bei isoliertem Befall von Blase und/oder Rektum und bei gegebener Operabilität kann in seltenen Fällen diese Form der radikalen Tumorchirurgie angewendet werden.

FIGO-Stadium IVB

Unter Umständen palliative chirurgische Maßnahmen.

Vorgehen nach primärer Radio(chemo)therapie

Nach primärer Radio(chemo)therapie hat bei klinischer und bildgebender Komplettremission eine

anschließende Hysterektomie eine höhere Morbidität im Vergleich zur alleinigen primären Radio(chemo)therapie. Da zudem der Einfluss auf die Prognose unklar ist, wird die Hysterektomie in diesen Fällen von den meisten Autoren nicht empfohlen.

Zervixkarzinom in der Schwangerschaft

Die Therapie des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft sollte analog zu den Empfehlungen bei nichtschwangeren Patientinnen erfolgen. In Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung und vom Schwangerschaftsalter sowie dem Wunsch nach Erhalt der Schwangerschaft muss der optimale Zeitpunkt der definitiven Therapie mit der Patientin abgewogen werden. Empfehlungen wurden von der ESGO Task force "Cancer in pregnancy" 2014 herausgegeben (Amant et al. 2014).

Die Empfehlungen der Task force richten sich nach dem Schwangerschaftsalter bei Diagnosestellung und nach dem Stadium der Erkrankung.

Bis zur 20. SSW kann bei mikroinvasivem Zervixkarzinom im Stadium FIGO IA1 und IA2 eine Konisation durchgeführt werden. Wenige Daten liegen zur Trachelektomie vor, bei diesem Verfahren sind erhöhte Blutungskomplikationen und Abortraten beschrieben. Bei Vorliegen von Zusatzrisiken und einer Indikation zur Lymphonodektomie kann diese ebenfalls bis zur 22. bis 25. SSW durchgeführt werden. Mit der Größenzunahme des Uterus ist der Zugang zu den pelvinen Lymphknoten jedoch erschwert.

Ab der 20. SSW sind kolposkopische Kontrollen (ggf. mit Biopsien) und die definitive Therapie post partum empfohlen. Eine medizinische Indikation zum Schwangerschaftsabbruch besteht in diesen frühen Stadien nicht.

Bei Tumoren im Stadium FIGO IB1 > 2 cm mit nachgewiesenen turmbefallenen Lymphknoten sollte bei Diagnosestellung vor der 20. SSW mit der Patientin die Beendigung der Schwangerschaft besprochen werden. Bei Wunsch nach Erhalt der Schwangerschaft sollte eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt und eine vorzeitige Entbindung in Absprache mit den Neonatologen angestrebt werden. Als Entbindungsmodus wird in der Regel ab Stadium IB eine Sectio mit der anschlie-

Benden operativen Therapie des Zervixkarzinoms empfohlen. Nach aktueller Datenlage verschlechtert ein solches Vorgehen bei negativen Lymphnoten die Prognose nicht, deshalb kann eine Lymphonodektomie zur Entscheidungsfindung bei Wunsch nach Erhalt der Schwangerschaft hilfreich sein.

Bei Diagnose eines Tumors im Stadium FIGO IB1 > 2 cm oder in höheren Stadien und einem Schwangerschaftsalter > 22 bis 25 SSW wird eine neoadjuvante Chemotherapie empfohlen und nach Erreichen der 34. SSW in Absprache mit den Neonatologen die vorzeitige Entbindung per Kaiserschnitt. Danach kann die definitive Therapie erfolgen.

Zur Chemotherapie liegen die meisten Daten über die Kombination von Cisplatin mit Paclitaxel (alle drei Wochen) vor.

Literatur

- Al-Kabani M, McVeigh G, Nagar H, McCluggage WG. Do FIGO stage IA and small (≤ 2 cm) IB1 cervical adenocarcinomas have a good prognosis and warrant less radical surgery? *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Feb;22(2):291-5
- Altgassen C, Gottschild D, Dürst M, et al (2002) Detektion des Sentinellymphknotens bei Patientinnen mit Zervixkarzinom. Prospektive, klinische Multizenterstudie zur Detektion des Sentinellymphknotens bei Patientinnen zur Operation eines Zervixkarzinoms, Uterus III (AGO). *Geburtsh u Frauenheilk* 62; 4: 311—408
- Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, (2014) ESGO task force 'Cancer in Pregnancy']. *Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting*. *Int J Gynecol Cancer*. 24(3):394-403
- American College of Obstetricians and Gynecologists (2002) ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. *Gynaecol Obstet* 78 (1): 79—91
- Averette HE et al (1993) Radical hysterectomy for invasive cervical cancer. *Cancer* 71: 1422—1437
- Ayhan A, Tuncer ZS (1991) Radical hysterectomy with lymphadenectomy for treatment of early stage cervical cancer: clinical experience of 278 cases. *J Surg Oncol* 47: 175—177
- Ayhan A, Tuncer ZS, Yarali H (1991) Complications of radical hysterectomy in women with early stage cervical cancer: clinical analysis of 270 cases. *Eur J Surg Oncol* 17: 492—494
- Beretta P, Slangen T, van Herendaal BJ (1994) Comparison between abdominal and laparoscopic lymphadenectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1 (4): S2—3
- Bisseling KC1, Bekkers RL, Rome RM, et al (2007) Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective study and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 107(3):424-30. Epub 2007 Aug 20.
- Bremer GL, van der Putten HWHM, Dunselman GAJ, et al (1992) Early stage cervical cancer: aborted versus completed radical hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 47: 147—151
- Burghardt E (1990) Operative Radikalität bei gynäkologischen Karzinomen. *Gynäkol Rundsch* 30: 206—213
- Burghardt E. (1993) Cervical cancer. Burghardt -E, Webb M, Monaghan JM, Kindermann G (eds): *Surgical Gynecologic Oncology*, Thieme Stuttgart
- Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, et al (1991) Microinvasive carcinoma of the uterine cervix (International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage I A). *Cancer* 67: 1037—1045
- Burghardt E, Winter R, Tamussino K, et al (1994) Diagnosis and surgical treatment of cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 17: 181—231
- Chapman JA, Mannel RS, Disaia PJ, et al (1992) Surgical treatment of unexpected invasive cervical cancer found at total hysterectomy. *Obstet Gynecol* 80: 931—934
- Covens A, Shaw P, Murphy J, et al (1999) Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix? *Cancer* 86 (11): 2273—2279
- Dargent D (2001) Radical trachelectomy: an operation that preserves the fertility of young women with invasive cervical cancer. *Bull Acad Natl Med* 185 (7): 1295—1304.
- Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, et al (2000a) Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 88 (8): 1877—1882
- Dargent D, Martin X, Mathevet P (2000b) Laparoscopic assessment of the sentinel lymphnode in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 79 (3): 411—415
- Di Martino G, Crivellaro C, De Ponti E, et al (2017) Indocyanine Green versus Radiotracer with or without Blue Dye for Sentinel Lymph Node Mapping in Stage >IB1 Cervical Cancer (>2 cm). *J Minim Invasive Gynecol*. 24(6):954-959
- Di Saia PJ (1987) The case against the surgical concept of en bloc dissection for certain malignancies of the reproductive tract. *Cancer* 60: 2025—2034
- Di Saia PJ, Creasman WT (2002) *Clinical Gynecologic Oncology*, Mosby Inc., St. Louis London Philadelphia Sydney Toronto
- Ferraris G, Lanza A, d'Addato F (1988) Techniques of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in the surgical treatment of cervix carcinoma. *Eur J Gynecol Oncol* 9: 83—86
- Girardi F, Burghardt E, Pickel H (1994) Small FIGO stage I B cervical cancer. *Gynecol Oncol* 55: 427—432

- Grigsby PW, Herzog TJ (2001) Current management of patients with invasive cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 44 (3): 531—537
- Hallum AV, Hatch KD, Nour M, et al (2002) Comparison of radical abdominal hysterectomy with laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy for treatment of early cervical cancer. *AGO — „State of the art“ — Meeting Zervix- und Endometriumkarzinom — Jena, 26.9.—28.9.2002*
- Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL (1995) Resection of bulky positive lymphnodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 5 (4): 250—256
- Hertel H, Köhler C, Elhawary T, et al (2002) Laparoscopic staging with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 87 (1): 46—51
- Hillemanns P, Brucker S, Holthaus B, (2018) Comment on the LACC Trial Investigating Early-stage Cervical Cancer by the Uterus Commission of the Study Group for Gynecologic Oncology (AGO) and the Study Group for Gynecologic Endoscopy (AGE) of the German Society for Gynecology and Obstetrics (DGGG). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 78(8):766-767
- Horowitz NS, Tamini HK, Goff BA, et al (1999) Pretreatment scalene node biopsy in gynecologic malignancy: prudent or passe? *Gynecol Oncol* 75 (2): 238—241
- Hoskins WJ, Peres CA (1992) Principles and practice of gynecologic oncology. Lippincott Comp., 591—662
- Ishii K, Aoki Y, Takakuwa K, et al (2001) -Ovarian function after radical hysterectomy with ovarian preservation for cervical cancer. *J Reprod Med* 46 (4): 347—352
- Jones WB, Mercer GO, Lewis JL Jr, et al (1993) Early invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 51; 1: 26—32
- Jakobsen A, Bichel P, Ahrons S, et al (1990) Is radical hysterectomy always necessary in early cervical cancer? *Gynecol Oncol* 39: 80—81
- Johannesson L, Kvarnström N, Mölne J, et al (2015) Uterus transplantation trial: 1-year outcome. *Fertil Steril.* 103(1):199-204. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.024. Epub 2014 Oct 22.
- Kadar N (1995) Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in obese women with gynecologic malignancies. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2; 2: 163—167
- Kamprath S, Possover M, Schneider A (2000) Laparoscopic sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 182; 6: 1648
- Kenter GG, Hellebrekers BW, Zwindermann KH, et al (2000) The case for completing the lymphadenectomy when positive lymph nodes are found during radical -hysterectomy for cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79; 1: 72—76
- Kodama J, Mizutani Y, Hongo A, et al (2002) Optimal surgery and diagnostic approach of stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 101; 2: 192—195
- Landoni F, Maneo A, Cormio G, et al (2001) Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB—IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 80; 1: 3—12
- Laterza Rosa M., Karl-Dietrich Sievert, Dirk de Ridder, et al (2015) Bladder Function After Radical Hysterectomy for Cervical Cancer, *Neurourology and Urodynamics* 34:309—315
- Lee CL, Huang KG, Jain S, et al (2002) Comparison of laparoscopic and conventional surgery in the treatment of early cervical cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 9; 4: 481—487
- Lee CL, Huang KG, Wang CJ, et al (2003) Laparoscopic radical trachelectomy for -stage Ib1 cervical cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 10; 1: 111—115
- Lee YS (1999) Early experience with laparoscopic pelvic lymphadenectomy in women with gynecologic malignancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 6; 1: 59—63
- Levenback C, Coleman RL, Burke TW, et al (2002) Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing -radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 20; 3: 688—693
- Levrant SG, Fruchter RG, Maiman M (1992) Radical hysterectomy for cervical cancer: morbidity and survival in relation to weight and age. *Gynecol Oncol* 45: 317—322
- Lin YS (2003) Preliminary results of laparoscopic modified radical hysterectomy in early invasive -cervical cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 10; 1: 80—84
- Ma LK, Cao DY, Yang JX, et al (2014). Pregnancy outcome and obstetric management after vaginal radical trachelectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 18(20):3019-24.)Magrina JF, Goodrich MA, Lidner TK, et al (1999) Modified radical hysterectomy in the treatment of early squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol* 72; 2: 183—186
- Martin XJ, Golfier F, Romestaing P, et al (1999) First case of pregnancy after radical trachelectomy and pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 74; 2: 286—287
- Metcalfe K, Johnson N, Calvert S, et al (2000) Site specific lymph node metastasis in carcinoma of the cervix: is there a sentinel node? *Int J Gynecol Cancer* 10; 5: 411—416
- Melamed A et al (2018) Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer *N Engl J Med* 379: 1905—1914
- Michalakis S, Rodolakis A, Voulgaris Z, et al (2002) Management of early-stage cervical carcinoma by modified (Type II) radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 85; 3: 415—422
- Morice P, Juncker L, Rey A, et al (2000) Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil Steril* 74; 4: 743—748
- Morice P, Lassau N, Pautier P, et al (2001) Retroperitoneal drainage after complete para-aortic lymphadenectomy for gynecologic cancer: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 97; 2: 243—247
- Morgan PR, Anderson MC, Buckley CH, et al (1993) The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

- micro-invasive carcinoma of the cervix study: preliminary results. *Br J Obstet Gynaecol* 100: 664—668
- NCI (2003) http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/information/cancer_type/cervical
- O'Boyle JD, Colemann RL, Bernstein SG, et al (2000) Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients under-going radical hysterectomy: a pilot study. *Gynecol Oncol* 79; 2: 238—243
- Park CT, Lim KT, Chung HW, et al (2002) Clinical evaluation of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy with pelvic and/or paraaortic lymphadenectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 9; 1: 49—53
- Pickel H (1994) Die Konisation beim mikroinvasiven Zervixkarzinom (Stadium I A1 und I A2). *Gynäkol Geburtsh Rundsch* 34 (Suppl 1) 7—8
- Piver MS, Rutledge F, Smith JP (1974) Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 44: 265—272
- Possover M (2001) *Chirurgische Anatomie des weiblichen Beckens*. De Gruyter, Berlin New York
- Possover M, Krause N, Plaul K, et al (1998) Laparoscopic paraaortic and pelvic lymphadenectomy: experience with 150 patients and review of the literature. *Gynecol Oncol* 71; 1: 19—28
- Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al (2018) Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 379(20):1895-1904. doi: 10.1056/NEJMoa1806395. Epub 2018 Oct 31.
- Renaud MC, Plante M, Roy M (2000) Combined laparoscopic and vaginal radical surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 79; 1: 59—63
- Rodriguez M, Guimares O, Rose PG (2001) Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 185; 2: 370—374
- Rogers LJ, Luesley DM (2009) Stage IA2 cervical carcinoma: how much treatment is enough? *Int J Gynecol Cancer*. 19(9):1620-4
- Roy M, Plante M (1998) Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 179; 6: 1491—1496
- Roy M, Plante M (2000) Radical vaginal trachelectomy for invasive cervical cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 29; 3: 279—281
- Schmidt-Matthiesen H, Bastert G (1993) *Gynäkologische Onkologie*, 4. Auflage, Schattauer, Stuttgart New York, pp 13—14
- Sevin BU, Nadji M, Averette HE, et al (1992) Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 70: 2121—2128
- Soisson AP, Soper JT, Berchuck A, et al (1992) Radical hysterectomy in obese women. *Obstet Gynecol* 80: 940—943
- Schneider A, Possover M, Kohler C (2001) Neue Konzepte für Staging und Therapie des Gebärmutterhalskrebses durch endoskopische Operationsverfahren. *Zentralbl Gynakol* 123; 5: 250—254
- Shepherd JH, Mould T, Oram DH (2001) Radical trachelectomy in early stage cancer of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. *Br J Obstet Gynaecol* 108; 8: 882—885
- Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, et al (2002) Laparoscopic radical hysterectomy (Type III) with aortic and pelvic lymphadenectomy in patients with stage I cervical cancer: surgical morbidity and intermediate follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 187; 2: 340—348
- Srisomboon J, Phongnarison C, Suprasert P, et al (2002) A prospective randomized study comparing retroperitoneal drainage with no drainage and no peritonization following radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for invasive cervical cancer. -- *J Obstet Gynaecol Res* 28; 3: 149—153
- Takeshima N, Kenji Y, Tsutomu T, et al (1999) Assessment of the revised international FIGO staging for early invasive squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol* 74: 165
- Tax C, Rovers MM, de Graaf C, et al (2015) The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecol Oncol*. 139(3): 559-567
- Touhami O, Plante M (2015) *Gynecol Oncol*. Feb;136(2):384-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.12.011. Epub 2014 Dec 12. Should ovaries be removed or not in (early-stage) adenocarcinoma of the uterine cervix: a review.
- Tzakis AG (2015) The first live birth subsequent to uterus transplantation. *Transplantation*. Jan;99(1):8-9. doi: 10.1097/TP.0000000000000564.)
- v Wolff M; D Dian (2012): Fertility Preservation in Women With Malignant Tumors and Gonadotoxic Treatments; *Dtsch Arztebl Int* 109(12): 220-6
- van de Lande J, Torrença B, Raijmakers PG, et al (2007) Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 106(3):604-13. Epub 2007 Jul 12
- Vergote I, Amant F, Berteloot P, et al (2002) Laparoscopic lower para-aortic staging lymphadenectomy in stage IIB2, II, and III cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 12; 1: 22—26
- Verheijen RH, Pijpers R, van Diest PJ, et al (2000) Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 96; 1: 135—138
- Vidaurreta J, Bermudez A, di Paola G, Sardi J (1999) Laparoscopic staging in locally advanced cervical carcinoma: A new possible philosophy? *Gynecol Oncol* 75; 3: 366—371
- Zola P, Ferrero A, Fuso L, et al (2002) Different types of hysterectomy in the radio-surgical treatment of early cervical cancer (FIGO IB-IIA). *Eur J Gynaecol Oncol* 23; 3: 236—242

Chemotherapie des Zervixkarzinoms und zielgerichtete Therapie mit Bevacizumab

J. Gallwas, V. Aivazova-Fuchs, F. Oduncu, A. Burges

Die Chemotherapie des Zervixkarzinoms erfolgt in unterschiedlichen Situationen. In Bezug auf die kombinierte Radiochemotherapie wird auf das vorausgegangene Kapitel der Strahlentherapie verwiesen.

Grundsätzlich muss zwischen den Situationen

- neoadjuvant,
- adjuvant,
- Rezidivsituation,
- Metastasen, Palliativsituation,

unterschieden werden. Allgemein lässt sich sagen, dass das Plattenepithel- und auch das Adenokarzinom der Zervix weniger gut als andere gynäkologische Karzinome auf eine alleinige Chemotherapie ansprechen. Hingegen zeigt die Chemotherapie in Kombination mit einer Strahlentherapie sowohl in der primären als auch in der adjuvanten Situation eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien und Gesamtüberlebens.

Neoadjuvante Chemotherapie

Da neoadjuvante Strategien bei einer Reihe anderer Tumorentitäten Vorteile, insbesondere in Bezug auf die lokale Operabilität zeigen, stellt diese Vorgehensweise auch für das Zervixkarzinom eine potenziell interessante Option dar. Im Jahr 2012 zeigte eine Cochrane-Analyse unter Einbeziehung von sechs Studien mit insgesamt 1078 Patienten, dass eine neoadjuvante Chemotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,75; 95%-KI 0,61–0,93; $p = 0,008$) und des Gesamtüberlebens (HR 0,77; 95%-KI 0,62–0,96; $p = 0,02$) führt (Rydzewska et al. 2012). Je nach

Studie lag die Einzeldosis von Cisplatin zwischen 17 und 50 mg/m²/Woche bei einem Intervall von 10–21 Tagen (Rydzewska et al. 2012, Osman 2014). Es gab keine Unterschiede in dem Einfluss der Therapie auf das Überleben abhängig von der Cisplatin-gesamtdosis oder von Chemotherapieintervallen. Aufgrund der insgesamt geringen Patientenzahl und der unterschiedlichen Daten der zugrunde liegenden Studien wird jedoch derzeit kein Einsatz außerhalb von Studien empfohlen.

Eine weitere im Jahr 2013 publizierte Metaanalyse konnte in Bezug auf die Stadien IB1 bis IIA keine Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens durch eine neoadjuvante Chemotherapie aufzeigen (Kim et al. 2013). Aufgrund der tendenziell positiven Datenlage wird der neoadjuvante Ansatz nach wie vor für die höheren Tumorstadien als eine interessante Option eingeschätzt.

Die Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie würde sich anbieten, wenn im Rahmen der präoperativen Diagnostik Risikofaktoren erkennbar werden, die die Notwendigkeit einer postoperativen Radiochemotherapie implizieren. Dazu gehören das Vorliegen von mehreren histologisch definierten Risikofaktoren, wie G3, V1 und L1, der Verdacht auf positive Lymphknoten in der Bildgebung oder eine Tumorgöße > 4 cm. Aufgrund der nicht eindeutigen Datenlage müssen Nutzen und Risiken der Behandlung sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Potenzielle Ziele sind eine Verbesserung der Operabilität durch Verminderung der Inzidenz positiver Lymphknoten und einer parametranen Infiltration. Auch mag die Notwendigkeit einer adjuvanten Radiochemotherapie verringert werden. Diesen möglichen Vorteilen stehen die Nebenwirkungen einer platinhaltigen Chemotherapie entgegen.

gen (Osman 2014, Kim et al. 2013, AWMF S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie und Nachsorge der Patienten mit Zervixkarzinom). Grundsätzlich muss jedoch betont werden, dass das unimodale Konzept momentan die Standardvorgehensweise darstellt.

Entsprechend der derzeitigen S3-Leitlinie sollte nach abgeschlossener neoadjuvanter Chemotherapie der Verlauf durch eine erneute Bildgebung (z. B. Magnetresonanztomographie des Beckens oder vaginaler Ultraschall) überprüft werden. Da sich nach neoadjuvanter Therapie die neuen Tumorgrenzen nicht ausreichend definieren lassen, wird empfohlen, die nachfolgende Operation in der Weise durchzuführen, wie sie primär geplant wurde (AWMF S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie und Nachsorge der Patienten mit Zervixkarzinom). Aus unserer Sicht ist die Definition der „alten Tumorgrenzen“ nicht sicher möglich. Ziel bleibt aber stets die Resektion in sano.

Adjuvante Chemotherapie

Eine Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie nach Operation oder Radio(chemo)therapie kann aufgrund der schlechten Datenlage nicht ausgesprochen werden. In Studien wurden adjuvante Chemotherapiekonzepte bei Patientinnen mit mehreren Risikofaktoren (L1, V1, R1, Stromainfiltration, FIGO > IIB) untersucht, ohne dass sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens belegen ließ (Kim et al. 2013, Tzioras et al. 2007). Auch in einer im Jahr 2014 publizierten Cochrane-Analyse unter Einschluss von zwei randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 978 Patientinnen konnte kein Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie nach vorausgegangener Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiochemotherapie erkannt werden (Tangjitgamol et al. 2014). Derzeit besitzt die adjuvante Chemotherapie beim Plattenepithel- oder Adenokarzinom der Zervix lediglich experimentellen Charakter.

Eine Ausnahme bildet das neuroendokrine Zervixkarzinom. Eine multimodale adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin plus Etoposid oder mit Vincristin, Adriamycin und Cyclophosphamid (VAC) führt zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose (Boruta et al. 2001).

Lokalrezidiv

Die Behandlung des Lokalrezidivs orientiert sich am Zustand der Patientin, dem Primärstadium, der vorausgegangenen Behandlung, der bildgebenden Diagnostik und dem Vorhandensein von Fernmetastasen. Therapieoptionen umfassen das ganze Spektrum lokal radikaler Operationen, sofern möglich eine Radio(chemo)therapie sowie die alleinige Chemotherapie.

Als alleinige Chemotherapie sind Cisplatin und Kombinationen aus Cisplatin mit Paclitaxel (135 mg/m²), Topotecan (0,75 mg/m² an Tag 1, 2 und 3), Gemcitabin (1000 mg/m² an Tag 1 und 8) und Vinorelbin (30 mg/m² an Tag 1 und 8) untersucht worden (Monk et al. 2009). Dabei konnte bislang allein für die Kombination von Cisplatin mit Topotecan ein Überlebensvorteil gegenüber einer Cisplatinmonotherapie belegt werden (Long et al. 2005). Die Kombination aus Cisplatin mit Paclitaxel zeigt im Vergleich zu Kombinationen aus Cisplatin mit Gemcitabin oder Vinorelbin eine bessere Ansprechrate bei geringeren Nebenwirkungen (Monk et al. 2009, Long et al. 2005). Cisplatin mit Topotecan stellt die einzige für Deutschland zugelassene Kombination dar. Bezüglich der Frage, ob eine deutliche Verschlechterung durch die Gabe von Carboplatin/Paclitaxel statt Cisplatin/Paclitaxel auftritt, um geringere Nebenwirkungen zu erzielen, zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Ansprechrate und dem Gesamtüberleben, aber ein leichter Vorteil von 6,9 vs. 5 Monate ($p = 0,03$) bezüglich des progressionsfreien Intervalls zugunsten der Cisplatin/Paclitaxel-Gruppe (Lorusso et al. 2014).

Metastasierung, Palliativsituation

Für die Therapie mitbestimmend ist die Unterscheidung zwischen einer isolierten, lokoregionären oder ausgedehnten Organmetastasierung. Je nach Situation kommen verschiedene Therapieansätze in Betracht. Viele Patientinnen weisen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf. Bereits der Befall paraaortaler Lymphknoten entspricht formell einer M1-Situation. Fernmetastasierungen in Lunge und Knochen werden in 10–20 % beobachtet.

Alter der Patientin und Tumorlokalisation haben erheblichen Einfluss auf das Ansprechen einer Chemotherapie. So ist die Ansprechrate in nicht vorbestrahltem Gewebe um ein Vielfaches höher. Chemotherapeutisch kommen Kombinationen aus Cisplatin mit Paclitaxel oder Cisplatin mit Topotecan in Betracht. Die Therapie mit Cisplatin und Topotecan ermöglicht eine geringfügige Verlängerung des Gesamtüberlebens (6,5 vs. 9,4 Monate) im Vergleich zur Cisplatinmonotherapie (Monk et al. 2009, Long et al. 2005, Scatchard et al. 2012).

Aufgrund der in der Regel schlechten Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von 9–12 Monaten und den zu erwartenden Nebenwirkungen sollte in allen Fällen die Indikation zur Chemotherapie sorgfältig abgewogen werden (Monk et al. 2009, Long et al. 2005, Scatchard et al. 2012).

Zielgerichtete Therapie

Seit Ende März 2015 ist der VEGF-Antikörper Avastin® (Bevacizumab) in Kombination mit einer Chemotherapie in der Europäischen Union (EU) zur Behandlung des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms zugelassen.

Die Antikörpertherapie mit Bevacizumab zeigte in der GOG 240 Studie mit 452 Patienten in der metastasierten, rezidivierenden und persistierenden Erkrankungssituation einen geringen aber signifikanten Überlebensvorteil von 3,5 Monaten (16,8 vs. 13,3) sowie ein verbessertes progressionsfreies Überleben von 8,2 vs. 7,1 Monaten in Kombination mit den palliativen First-line-Chemotherapien Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel (Tewari et al. 2014, Tewari et al. 2017). Allerdings zeigte die Topotecan/Paclitaxel-Gruppe ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben.

Die Chemotherapie in der Kombination mit Bevacizumab zeigte eine höhere Rate (3–8 %) an Nebenwirkungen. Bezüglich der Lebensqualität (health related quality of life) zeigte sich durch die Hinzunahme von Bevacizumab über einen Beobachtungszeitraum von neun Monaten ab dem ersten Zyklus kein Unterschied (Tewari et al. 2014).

Immuntherapie/Checkpointinhibition

Die Checkpointinhibitoren haben sich bei der Therapie des Melanoms, Lungenkarzinoms, Endometriumkarzinoms und triple-negativen Mammakarzinoms als wirksam erwiesen.

Die Daten der KEYNOTE-028-Phase-Ib-Studie mit 24 Patienten, die den Einsatz des Checkpointinhibitors Pembrolizumab bei nicht resektablen oder metastasierten PD-L1-positiven Zervixkarzinomen untersuchte, zeigte bei vier Patienten ein partielles Ansprechen und bei drei Patienten eine stabile Erkrankungssituation bei insgesamt gutem Sicherheitsprofil. Der Effekt hielt bei den Patientinnen mit partiellem Ansprechen im Median für 5,4 Monate (4,1–7,5 Monate) an. Das Gesamtüberleben aller Patientinnen betrug im Median elf Monate, das progressionsfreie Überleben aller Patientinnen zwei Monate (Frenel et al. 2017). In der Studie wurde eine Dosierung von 10 mg/kgKG alle zwei Wochen für bis zu 24 Monate verabreicht (Frenel et al. 2017). Die Daten geben Anlass, bei Versagen der Standardtherapien, die Möglichkeit einer Immuntherapie mit Pembrolizumab zu diskutieren.

Palliative systemische Therapie

Weitere wirksame Substanzen, die als Monotherapien nach dem Versagen der First-line-Therapie eingesetzt werden können, sind:

- Nab-Paclitaxel: 125mg/m² i. v. Tag 1, Tag 8 und Tag 15 alle 28 Tage, ORR 29 % (Alberts et al. 2012);
- Vinorellin: 30 mg/m² i. v. Tag 1, Tag 8, Wiederholung Tag 21, ORR 15 % (Morris et al. 1998; Lacava et al. 1997; Muggia et al. 2004);
- Topotecan: 1,5 mg/m² i. v. Tag 1–5 alle 21 Tage, ORR 19 % (Thigpen 2003, Bookman et al. 2000, Muderspach et al. 2001, Abu-Rustum et al. 2000).

Zusammenfassung

- Aufgrund der Datenlage wird der Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie derzeit außerhalb von Studien nicht empfohlen.

- Die adjuvante Chemotherapie besitzt beim Plattenepithel- oder Adenokarzinom der Zervix lediglich experimentellen Charakter.
- Die Antikörpertherapie mit Bevacizumab zeigt in der metastasierten, rezidivierenden und persistierenden Erkrankungssituation einen geringen aber signifikanten Überlebensvorteil von 3,5 Monaten.
- Die neuesten Ansätze in der Therapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms beinhalten die Verwendung des Checkpointinhibitors Pembrolizumab. In einer Phase-Ib-Studie zeigte sich ein partielles Ansprechen bzw. eine stabile Erkrankungssituation bei insgesamt gutem Sicherheitsprofil.

Literatur

- Abu-Rustum NR, Lee S, Massad LS (2000) Topotecan for recurrent cervical cancer after platinum-based therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 10:285.
- Alberts DS, Blessing JA, Landrum LM, et al (2012) Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 127:451.
- AWMF S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie und Nachsorge der Patienten mit Zervixkarzinom ([www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLI_S3_Zervixkarzin \[letzter Zugriff:12.11.2019\]](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLI_S3_Zervixkarzin [letzter Zugriff:12.11.2019]))
- Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, et al (2000) Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 77:446.
- Boruta DM 2nd, Schorge JO, Duska LA, et al (2001) Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 81(1):82-7.
- Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, et al (2017) Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. *J Clin Oncol*. 35:4035.
- Kim, H.S., et al (2013) Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 39(2):115-24.
- Lacava JA, Leone BA, Machiavelli M, et al (1997) Vinorelbine as neoadjuvant chemotherapy in advanced cervical carcinoma. *J Clin Oncol*. 15:604.
- Long, H.J., 3rd, et al (2005) Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 23(21):4626-33.
- Lorusso, D. et al (2014) A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel –based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer *Gynecologic Oncology*; 133: 117-123
- Monk, B.J., et al (2009) Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 27(28):4649-55.
- Morris M, Brader KR, Levenback C, et al (1998) Phase II study of vinorelbine in advanced and recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 16:1094.
- Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, et al (2001) A Phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 81:213.
- Muggia FM, Blessing JA, Method M, et al (2004) Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 92:639.
- Osman, M. (2014) The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of locally advanced cervix cancer: a systematic review. *Oncology Reviews*. 8:250
- Rydzewska, L., et al (2012) Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 12: p. CD007406.
- Scatchard, K., et al (2012) Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 10:CD006469.
- Tangjitgamol S, Katanyoo K, Laopaiboon M et al (2014) Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 12:CD010401.
- Tewari K.S., et al (2014) Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer *N Engl JMed*. 370: 734-43
- Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al (2017) Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (*Gynecologic Oncology Group 240*). *Lancet*. 390:1654.
- Thigpen T (2003) The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix. *Cancer J*. 9:425.
- Tzioras, S., et al (2007) Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 33(1):24-38.

Strahlentherapie und Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms

H. Lindner, M. Panzer, P. Schaffer, L. Schüttrumpf, H. Sommer

Die primäre Strahlenbehandlung des Zervixkarzinoms ist eine seit langem etablierte Therapieform und wird aufgrund vielfältiger retrospektiver Daten und einzelner prospektiver Studien als eine – je nach Stadium – der Operation gleichwertige Therapie angesehen.

Seit Ende der 1990er-Jahre gilt nach Erhalt mehrerer Studienergebnisse die kombinierte Radiochemotherapie als nichtoperative Standardbehandlung. Generell wird eine cisplatinhaltige Chemotherapie favorisiert (Keys et al. 1999, Morris et al. 1999, Peters et al. 2000, Rose et al. 1999, Whitney et al. 1999)

Primäre Radiochemotherapie

Diagnostik vor primärer Strahlentherapie

Wenn die Indikation zur primären Radiochemotherapie gestellt wird, bekommt die klinisch-radiologische Diagnostik ein besonderes Gewicht, da eine Korrektur durch pathologisches Staging ausbleibt (s. auch Kapitel Diagnostik). Die klinische vaginale Untersuchung, Rektoskopie und Zystoskopie dienen der Klassifikation des Primärtumors und zum Ausschluss bzw. zur Feststellung von Infiltration der Blase oder des Enddarms. Zusätzlich visualisiert die MRT des Beckens die Größe und Lagebeziehungen des Zervixkarzinoms in allen drei Ebenen und kann auch Aufschluss über einen Parametrienbefall geben. Insbesondere zur Planung der Brachytherapie ist die MRT von großem Nutzen und muss prätherapeutisch und im Verlauf empfohlen werden.

Zur Frage des pelvinen Lymphknotenbefalls kann ebenfalls auf die MRT des Beckens zurückgegriffen werden, oder aber auf eine CT des Abdomens, mit der auch die paraaortalen Lymphabflussgebiete dargestellt werden können. Die regelhafte Durchführung einer PET-CT hat sich bisher aufgrund der eingeschränkten Sensitivität (z.B. falsch-negative Quote an paraaortalen LK-Metastasen in Studien mit größeren Fallzahlen, wie z.B. Gouy et al. 2012, ca. 12%) nicht bewährt. So wird auch in der S3-Leitlinie aus dem Jahr 2014 vorläufig keine Indikation für ein Staging-PET-CT gesehen. Die Detektion von Lymphknotenmetastasen erfolgt bei fortgeschrittenen Stadien am exaktesten chirurgisch, was nicht selten zu einer Therapieänderung führt (Ramirez et al. 2011).

Selten liegen bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen vor; als Standarddiagnostik gelten eine CT von Thorax und Abdomen.

Ob das operative, meist laparoskopisch durchgeführte Staging gegenüber dem klinischen Staging vor einer kurativen Radiotherapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms letztendlich zu besseren klinischen Resultaten führt, ist derzeit noch nicht bewiesen. Nachdem die bisher einzige randomisierte Studie hierzu (Lai et al. 2003) wegen insuffizienter Strahlentherapietechniken und kleiner Fallzahlen zu keiner belastbaren Aussage geführt hat, werden die Ergebnisse der Uterus-11-Studie an 234 Patientinnen in den Stadien IIB-IVA im Jahr 2019 erwartet (Marnitz et al. 2016). Eine ähnliche Studie läuft derzeit am MDAH in Houston, USA. Unter den diagnostischen Maßnahmen der jetzt anlaufenden prospektiven multizentrischen EMB-RACE-II-Studie wird die prästrahlentherapeutische laparoskopische Lymphadenektomie empfohlen.

Indikation in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium (Version 2018)

Bei Indikation zu einer primären Bestrahlung sollte diese in Kombination mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie erfolgen (Metaanalysen bei Green et al. 2005, Vale et al. 2008, Wang et al. 2011, S3-Leitlinie 2014). Die S3-Leitlinie befasst sich hauptsächlich mit der Verbesserung der Ergebnisse durch die Kombination der Strahlentherapie mit einer Chemotherapie und nicht dem Vergleich der operativen Verfahren mit einer kombinierten Radiochemotherapie einschließlich Brachytherapie.

Die Strahlentherapie ist grundsätzlich in jedem Stadium als Primärtherapie möglich. Folgende Überlegungen fließen in die individuelle Indikationsstellung ein:

Im **Stadium IA und IIA**, evtl. IB1 wird prinzipiell die Operation bevorzugt. Die alleinige Strahlenbehandlung ist jedoch für Patientinnen, die eine Operation ablehnen oder aus allgemeinmedizinischen Gründen nicht erhalten können, eine Alternative mit wahrscheinlich gleicher kurativer Intention (NCCN-Guidelines Version 2.2018).

Ab **Stadium IB**, zumindest IB2 ist die primäre Strahlentherapie als Kombination aus perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie als gleichwertig zu operativen Verfahren anzusehen bei allerdings sehr alten Daten mit Randomisierung Operation +/- adjuvante Radiotherapie vs. alleiniger Strahlentherapie, die weder moderne operative Verfahren noch moderne Radiochemotherapie berücksichtigen (Landoni et al. 1997); das 20-Jahres-Update erbrachte einen nichtsignifikanten OS-Vorteil für die Radiotherapie (Landoni et al. 2017). Eine weitere randomisierte Studie zum Vergleich der radikalen Chirurgie und zwar nach neoadjuvanter Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel vs. der kombinierten Radiochemotherapie in den Stadien IB2, IIA und IIB erbrachte eine signifikante Erhöhung des 5-Jahres-DFS zugunsten der RCT bei Erhöhung der Blasen- und Rektumtoxizität (n. s.) und der vaginalen Toxizität (signifikant) bei sehr inadäquater RT-Technik (Gupta et al. 2018). Bestätigend erbrachte die weitgehend identisch konfigurierte EORTC-GCG-Studie 55994 (Kentner et al. 2019) bei einem medianen Follow-up von 8,2 Jahren eine 5-Jahres-DFS-Rate von 65,6 % mit primärer RCT vs. 56,9 % mit NACT plus Operation (p = 0,01).

Wenn man nicht davon ausgeht, dass die NACT die Operationsresultate verschlechtert, lässt sich zumindest eine Gleichwertigkeit der RCT auch in den genannten Stadien gut postulieren.

Im **Stadium IB3 und IIB** ist umstritten, ob operative oder konservative Verfahren eingesetzt werden sollen. Oft ist das wahre Ausmaß des Primärtumors z. B. im Hinblick auf die Parametrieninfiltration präoperativ mittels Bildgebung nicht sicher einzuschätzen, was dann Folgen für die Therapieentscheidung hat. Falls mit hoher Wahrscheinlichkeit Risikofaktoren vorliegen, die nach radikaler Operation noch eine adjuvante Radiochemotherapie erforderlich machen, sollte aus radioonkologischer Sicht aufgrund der sonst deutlich erhöhten Nebenwirkungen auf die radikale Operation zugunsten einer kurativ intendierten Radiochemotherapie verzichtet werden (Chai et al. 2014).

Hier wird wieder deutlich, wie wichtig eine ausgiebige präoperative Diagnostik sowie eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den betreuenden Gynäkologen und den Strahlentherapeuten für den weiteren Verlauf der Erkrankung auch hinsichtlich Therapie Nebenwirkungen sein kann.

Die **Stadien IIIA/B/C1** sind Domäne der primären Radiochemotherapie. Entscheidend ist hier allerdings eine moderne perkutane Bestrahlungsplanung und -technik (z. B. IMRT) einschließlich einer 3-D-geplanten Brachytherapie mittels qualitativ hochwertiger MRT-Bildgebung (Pötter et al. 2007, Dimopoulos et al. 2012, Tanderup et al. 2016) (s. auch unter Technik). Die Brachytherapie ermöglicht eine hohe Dosis im Tumolvolumen, die mit alleiniger perkutaner Radiotherapie aufgrund des umliegenden gesunden Gewebes nicht erreicht werden kann.

Bei **Stadium IIIC2** (paraaortaler LK-Befall z. B. durch Lymphknotensampling oder CT-gesteuerte Punktion gesichert) wird das Vorgehen sehr kontrovers diskutiert. In Einzelfällen ist eine kurative Operation einschließlich paraaortaler Lymphonodektomie möglich, allerdings ist das Gros der Patientinnen nicht mehr kurativ behandelbar. Je nach lokaler Ausdehnung kann als Einzelfallentscheidung an die Lymphonodektomie eine kombinierte Radiochemotherapie mit Einschluss der paraaortalen Lymphknoten angeschlossen werden (in IMRT-Technik und bildgestützt) (Marnitz et al. 2014), wobei die Autoren auch anhaltende Remissionen

beobachten konnten. Zu bedenken gilt hierbei, dass nach ausgedehnter paraaortaler Lymphonodektomie mit einer deutlich höheren Komplikationsrate (Lymphödem der unteren Extremitäten etc.) zu rechnen ist. Bei fehlenden Alternativen (z. B. einer wirksamen systemischen Therapie) und entsprechendem gutem Allgemeinzustand der Patientin kann diese Therapieoption erwogen werden.

Im **Stadium IVa** kann, je nach Allgemeinbefinden der Patientin, auch eine Exenteratio erwogen werden, ansonsten besteht die Indikation zur primären Radiochemotherapie mit dem Schwerpunkt auf perkutaner Strahlenbehandlung (Brachytherapie ist bei Tumorf infiltration in Harnblase oder Rektum wegen hoher Fistelgefahr nicht sinnvoll).

Im **Stadium IVb** sollte aufgrund der hämatogenen Fernmetastasen die Therapie rein symptomorientiert erfolgen (z. B. Brachytherapie oder perkutane Radiotherapie mit hoher Einzeldosis bei massiver vaginaler Blutung, Strahlentherapie des Neurokraniums bei Hirnmetastasen, lokale Strahlenbehandlung schmerzhafter oder frakturgefährdeter Osteolysen etc.). Bei oligometastatischer Situation, besonders bei LK-Metastasen in der Supraklavikulargrube und im Mediastinum, kann eine kurativ intendierte Radiochemotherapie (bei allerdings noch geringen Fallzahlen) durchaus erfolgversprechende Resultate aufweisen (Ning et al. 2018).

„Hohes Alter“ der Patientin muss kein Hindernis für eine primäre Strahlentherapie sein: In einem Kollektiv von 338 Patientinnen unter 70 Jahre vs. 60 Patientinnen über 70 Jahre war das Alter per se nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden, sondern lediglich das Ausmaß der vorbestehenden Komorbidität (Mitchell 1998). In einem weiteren Kollektiv von 179 vs. 79 Patientinnen jünger bzw. älter als 70 Jahre fand sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied im stadienabhängigen krankheitsspezifischen Überleben (Chen et al. 2003).

Die Durchführung einer geplanten Hysterektomie nach definitiver Radiochemotherapie oder einer adjuvanten Chemotherapie hat die Ergebnisse der Radiochemotherapie nicht verbessert und wird nicht empfohlen.

Stadienabhängige Dosierungskonzepte bezüglich (HDR- oder PDR-) Brachytherapie und perkutaner

Strahlentherapie

Stadium IA

Wenn keine Operation aus welchen Gründen auch immer möglich ist, kombinierte Radiochemotherapie perkutan und mittels Brachytherapie (s. höhere Stadien); alleinige 3-D-geplante Brachytherapie in seltenen günstigen Fällen möglich (z. B. fünf/sechs Fraktionen à 6,0–8 Gy) (NCCN-Guidelines Version 2.2018).

Stadium IB bis IIIC1

3-D-geplante perkutane Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflusswege und nichtbefallenen Parametrien bis 45–50 Gy (Einzeldosen von 1,8–2,0 Gy), evtl. bei Stadium IIIC1 mit Risikofaktoren (pelvine LK > 3, im Bereich der A. iliaca communis, G3) zusätzlich Radiotherapie der paraaortalen LK, da retrospektive Studien auf eine Erhöhung der tumorspezifischen Überlebensrate hindeuten (Lee et al. 2018). Boost auf befallene Parametrien 54–60 Gy, auf befallene LK bis 60 Gy. Dieser ist mit moderner Technik in IMRT simultan integriert (SIB) möglich. Brachytherapie (HDR oder PDR, gleich effektiv) ebenfalls 3-D-geplant in Ergänzung zum IMRT-Plan, sodass die äquivalente Dosis im Tumor insgesamt bei 85–90 Gy liegt (American Brachytherapy Society: Viswanathan Part I und Part II 2012, S3-Leitlinie 9/2014, ICRU/GEC-ESTRO Report 88, 2015, ESMO Clinical Practice Guidelines: Marth et al. 2017).

Stadium IIIC2

Wie in IIIB und zusätzlich parallel (selten sequenziell, z.B. bei schlechtem Allgemeinzustand der Patientin) perkutane Strahlentherapie der paraaortalen Lymphabflusswege bis zu einer Gesamtdosis von 45–50 Gy, ED 1,6–1,8 Gy fünfmal pro Woche, evtl. mit Boost auf größere LK.

Stadium IVA

Perkutane Strahlentherapie, klinisch nicht befallene pelvine Lymphabflusswege 45–50 Gy, Primärtumor und befallene Lymphknoten möglichst bis 60 Gy, eher keine Brachytherapie (Fistelrisiko).

Ergebnisse der primären Strahlentherapie von Zervixkarzinomen

Die Ergebnisse der definitiven Strahlentherapie sind in den frühen Stadien denen der primären operativen Therapie vergleichbar. Dies wurde schon in den 1970er-Jahren in prospektiven Studien für das Stadium I belegt (Morely et al. 1976, Newton 1975) und ist auch heute nach Weiterentwicklung sowohl der operativen als auch der strahlentherapeutischen Technik noch gültig. Prospektiv randomisierte Studien sind in dieser Situation rar: Die einzige Studie eines direkten Vergleichs von alleiniger Strahlentherapie vs. Operation plus postoperativer Strahlentherapie zu den Stadien IB bis IIA (Landoni et al. 1997) beweist eine gleich gute Effektivität beider Behandlungsstrategien mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 83% und einem krankheitsfreien Überleben von 74% in beiden Armen.

Die Daten zur Radiochemotherapie werden in einer IPD-Metaanalyse zusammengefasst (Vale et al. 2008; ähnliche Daten bei Datta et al. 2017). Hierbei wurden die Daten von 15 randomisierten Studien bzw. 3452 Frauen ausgewertet und es wurde zwischen Studien mit simultaner cisplatinhaltiger Chemotherapie vs. nichtcisplatinhaltiger Chemotherapie und adjuvanter Chemotherapie nach Radiochemotherapie unterschieden. Insgesamt zeigte sich ein Vorteil für die Durchführung einer Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung (Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate um 6% durch die zusätzliche Applikation von simultaner Chemotherapie zur Radiotherapie; HR = 0,81; $p < 0,001$). Die besten Ergebnisse konnten in den zwei Studien mit der zusätzlichen Chemotherapie nach Abschluss der Radiochemotherapie erzielt werden, mit einem absoluten Überlebensbenefit nach fünf Jahren von 19%. Allerdings war die Patientenzahl in den zwei Studien im Vergleich zu den 13 Studien ohne adjuvante Chemotherapie sehr gering und eine Studie war adjuvant nach operativem Vorgehen, sodass aufgrund der Heterogenität keine eindeutigen Schlüsse daraus gezogen werden können. Die 13 verbliebenen Studien konnten einen Vorteil für die Durchführung einer simultanen Chemotherapie zeigen und auch, dass die Chemotherapie nicht unbedingt cisplatinhaltig sein muss. Der direkte Vergleich der Chemoregime fehlt jedoch.

Technik und Durchführung der Radiochemotherapie in der definitiven Situation

Die S3-Leitlinie aus dem Jahr 2014 fordert die Durchführung der perkutanen RT mit einer der intensitätsmodulierten Bestrahlungstechniken (IMRT, heute meist als dynamische IMRT, oder Tomotherapie), die konkave Dosisverteilungen ermöglichen. Diese erzielen eine bessere Schonung der benachbarten Normalgewebe (Dünndarm, Rektum, Blase) als die 3-D-geplante konformale Radiotherapie. In der einzigen hierzu vorliegenden randomisierten Studie (Gandhi et al. 2013) betrug im GI-Trakt die \geq Grad-3-Spättoxizitätsrate nach konventioneller RT 50 %, nach IMRT dagegen nur 13,6 % ($p = 0,011$).

Für die aufwändige Konturierung der anatomischen Strukturen können die anatomischen Atlanten, die die RTOG im Internet zur Verfügung gestellt hat, herangezogen werden (<http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases.aspx> [letzter Zugriff: 12.11.2019]). Der Zervixprimärtumor, Anteile der Vagina (in Abhängigkeit von der lokalen Ausdehnung), der gesamte Uterus, die Parametrien und die pelvinen Lymphabflusswege (entlang A. iliaca externa, interna und communis sowie präsakral bis SWK 2/3) sollen bei Einzeldosen von 1,8–2,0 Gy mit einer Gesamtdosis von 50 Gy bestrahlt werden. Wegen der nicht unerheblichen internen Beweglichkeit von Zervix und Uterus in Abhängigkeit von Blasen- und Rektumfüllung sollte die Patientin vor der täglichen Radiotherapie die Verhaltenshinweise eines Blasen-/Rektumprotokolls befolgen. Die Varianz der Organlage muss durch entsprechende Sicherheitssäume einkalkuliert werden; zusätzlich muss die Adäquatheit des Zielvolumens und der Blasen- und Rektumfüllung während der Bestrahlungsserie mittels Cone-beam-CT-Bildgebung häufig, u.U. täglich auf dem Bestrahlungstisch überprüft werden.

Bei Hinweis auf parametranen Befall oder makroskopischen Lymphknotenbefall sollte auch eine perkutane Dosiserhöhung auf diese Strukturen eingeplant werden, was mittels sequenziellem Boost von zusätzlich 9–10 Gy (resultierend in fünf weiteren Behandlungstagen) oder mittels simultan integrierem Boost (SIB) möglich ist. Letzteres Vorgehen hat den Vorteil einer kürzeren Gesamtbehandlungszeit und einer kumulativen Dosisentlastung in der Nachbarschaft des Boostvolumens. Die höhere täg-

liche SIB-Dosis sollte in einer biologisch effektiven Dosis von 60 Gy resultieren (z.B. 28-mal 1,8 Gy und 2,05 bzw. 2,1 Gy Einzeldosis/Gesamtdosis 50,4 Gy und 57,4 Gy bzw. 58,8 Gy).

Integraler Bestandteil der Zervixkarzinom-RT ist der Brachytherapieboost auf den Primärtumor der Zervix in Form einer endoluminalen Radiotherapie im Afterloadingverfahren. Damit ist ein steiler Dosisgradient zur Schonung der benachbarten Risikoorgane Blase und Rektum möglich. Als Applikatoren werden ein intrazervikaler/intrauteriner Stift (z.B. auch als in die Portio eingenähtes Smith-Röhrchen) zur alleinigen Verwendung bei geringem Tumolvolumen, eine Platten-Stift-Kombination oder eine Ring-Stift-Kombination (evtl. mit Abschirmmöglichkeit hin zu Blase und/oder Rektum) oder individuelle andere Applikatoren eingesetzt.

Während früher eine vorwiegend applikatorbezogene Dosierung, z.B. auf den Punkt A, gewählt und die Applikatorlage durch orthogonale Röntgenaufnahmen dokumentiert wurde, wird heute eine individuelle Bestrahlungsplanung auf der Basis der aus der MRT-Diagnostik bekannten anatomischen und Tumorausdehnungsinformationen vorgenommen (image-guided-brachytherapy, IGBT). Die Konturierung von Tumor und Risikoorganen sollte nach anerkannten Empfehlungen, z.B. der GEC-ESTRO (Dimopoulos et al. 2012) oder des amerikanischen CT/MR Atlas Committee (Vishwanathan et al., 2014), vorgenommen werden.

Der Tumorstatus nach Abschluss der perkutanen Radiochemotherapie ist dabei nicht nur die Planungsbasis, sondern bei den Stadien IIB und IIIB nach den Untersuchungen von Jastaniyah et al. (2016) in der EMBRACE-Studie auch ein guter Prädiktor für den Erfolg der vorgesehenen IGBT. In der retrospektiven Auswertung der KROG-16-01-Studie fand sich eine Erhöhung der krankheitsspezifischen Überlebensrate bei frühem Tumoransprechen in der MRT-Diagnostik (Lee et al. 2017). Vor jeder weiteren Brachytherapieapplikation sollte eine neue MRT-Diagnostik vorgenommen werden, damit die Planung an die aktuelle Tumorsituation angepasst werden kann (image-guided adapted brachytherapy, IGABT). Mit dieser Methode, die heute als Therapie der Wahl bezeichnet werden kann, werden hohe lokale Kontrollraten und niedrige Nebenwirkungsraten an den Nachbarorganen

erzielt. Darauf weisen die Ergebnisse der retrospektiven monozentrischen Studien von Lindegaard et al. (2013) und Rijkmans et al. (2016) hin, ebenso der prospektiven multizentrischen nichtrandomisierten STIC-Studie (Charra-Brunaud et al. 2012). In der Retro-EMBRACE-Studie (Sturdza und Pötter 2016) wurde bei einem Zervixkarzinompatientinnenkollektiv (n = 488), das zu 77 % Stadien IIB und IIIB aufwies, durch Erhöhung der lokalen Kontrollrate (bei ausreichender Dosis im Zielvolumen 3-Jahres-lokale-Tumorfreiheit bei klein- bzw. großvolumigen Tumoren 94 bzw. 84 %) eine 3-Jahre-Überlebensrate von 74 % erreicht, ca. eine Steigerung um 10 % im Vergleich zu 2-D-Brachytherapiekollektiven. In der langjährig nachbeobachteten nichtrandomisierten Studie von Lin et al. (2019) erzielte der Einsatz der IMRT- und IAGBT-Technik im Vergleich zur zweidimensionalen Perkutan- und Brachytherapietechnik eine höhere Überlebensrate und eine niedrigere Rate an Blasen- und Rektumtoxizität Grad ≥ 3 (beides statistisch signifikant).

Eine Sonderform des Brachytherapieboosts ist die zusätzliche interstitielle Radiotherapie, bei der transvaginal schlauchförmige Hohlapplikatoren in befallene Parametrien oder exzentrisch ausladenden Zervixbefall eingebracht werden, die bei der Afterloadingbestrahlung auch in Entfernung vom endoluminalen Applikator für eine homogene Dosisbelegung sorgen. Fokdal et al. (2016) konnten nachweisen, dass die interstitielle Spickung die lokale Kontrollrate um 10 % erhöhte ($p = 0,02$), wenn das High-risk-Zielvolumen nach der perkutanen Radiochemotherapie $> 30 \text{ cm}^3$ war. Erfahrungen mit diesem Verfahren konzentrieren sich in Bayern auf wenige Institutionen.

Das Dosiskonzept für die Tele- und Brachytherapie sollte daher bei Beginn der Therapie abgestimmt sein. Dies ist am besten durchführbar, wenn beide Verfahren innerhalb einer Institution erfolgen. Nicht zuletzt sprechen haftungsrechtliche Gründe dafür. Können Patientinnen nicht motiviert werden, während der fünf bis sechs Wochen dauernden perkutanen Bestrahlungsserie den vielleicht weiteren Weg zu einer Strahlentherapieeinrichtung mit Brachytherapie zurückzulegen, muss die nun in zwei Einrichtungen erfolgende Therapie von den verantwortlichen Ärzten genauestens abgestimmt werden (Gesamtbehandlungszeit siehe unten). Empfehlenswert ist eine im Vorfeld formulierte „Standard operational procedure“, die Aufklärung der Patientin

vor Beginn der perkutanen Radiotherapie durch beide verantwortlichen Radioonkologen und die Übermittlung der Dosisverteilung der perkutanen Radiotherapie vor der ersten Bestrahlung, sodass der die Brachytherapie durchführende Arzt noch Einfluss nehmen kann. Im klinischen Alltag erfordert dies allerdings einen sehr hohen Kommunikationsaufwand (Nutzung von datenschützender Übermittlung von Behandlungsplänen) und eine komplexe Abklärung der Verantwortlichkeiten, sodass dies nur eine Ausnahme – nach entsprechender Aufklärung der Patientin über die potenziellen Nachteile (Informationsverlust) – sein sollte.

Während der perkutanen Radiotherapie erfolgt die simultane Chemotherapie mit Cisplatin. Etabliert ist eine wöchentliche Gabe von 40 mg/m^2 (nicht an Brachytherapietagen), mindestens fünfmal (kumulative Dosis $200\text{--}240 \text{ mg/m}^2$), oder fünfmal 20 mg/m^2 in Woche 1 und Woche 5 (kumulativ 200 mg/m^2). Bei Unverträglichkeit oder sonstigen Kontraindikationen können auch Alternativschemata eingesetzt werden (z.B. eine Mitomycin-C-Monotherapie [Roberts et al. 2000]).

Besteht die Indikation zur Mitbestrahlung der paraaortalen Lymphabflusswege (per Lymphadenektomie oder CT-gestützter Biopsie gesicherter oder radiologisch eindeutiger Befall der paraaortalen oder Iliaca-communis-Lymphknoten), soll diese gleichzeitig mit der pelvinen Bestrahlung mittels einer einzigen Isodosenplanung erfolgen (obere Zielvolumengrenze dann in Höhe des Zwerchfells). Anders als früher resultieren die schonenderen IMRT-Techniken in tolerierbaren, relativ wenigen akuten Nebenwirkungen.

Selbst nach vorausgegangener paraaortaler Lymphadenektomie traten bei 44 Patientinnen als Spätnebenwirkungen im GI-Trakt keine G4-Toxizitäten und nur 11 % G3-Toxizitäten auf (Marnitz et al. 2016, Gerszten et al. 2006), während nach früherer RT-Technik (Gegenfeld- oder 4-Felder-Technik) G1-bis-G4-Toxizitäten in 6–20 % beschrieben wurden (Eifel et al. 2004, Small et al. 2007, Kim 2009). Einschränkungen in der Vergleichbarkeit sind aber gegeben.

Als Qualitätsanforderung an eine kurative kombinierte Radiochemotherapie führt die Leitlinie eine Gesamtbehandlungszeit von nicht länger als 56 Tage an (S3-Leitlinie 2014).

Einflussgrößen auf den Behandlungserfolg primärer Radiochemotherapie

Für das Zervixkarzinom sind Prognosefaktoren, wie FIGO-Stadium, TNM-Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion und Blutgefäßinvasion, bekannt. Für den Erfolg einer primär konservativen Therapie spielen jedoch noch weitere Faktoren eine Rolle:

Tumorvolumen/Primärtumorgröße/Anämie

Für den Erfolg der Strahlentherapie spielt das Ausgangsvolumen der Tumormasse eine erhebliche Rolle, da die Wirkung der Strahlenbehandlung eine statistische ist: Mit jeder Fraktion wird ein bestimmter Prozentsatz an klonogenen Tumorzellen abgetötet. Je höher die Ausgangszahl klonogener Tumorzellen ist, desto höher ist theoretisch die erforderliche Gesamtdosis, um schließlich auch die letzte Tumorzelle zu vernichten. Da die Strahlentherapie-dosis mit Rücksicht auf das umliegende Normalgewebe nicht beliebig gesteigert werden kann, sind zwangsläufig geringere lokale Kontrollraten für größere Tumoren zu erwarten. Dieses Prinzip, das auch für andere Tumorentitäten in der primären Strahlenbehandlung eine nachgewiesene Gültigkeit hat, kann für Zervixkarzinome mit klinischen Daten belegt werden. Grigsby fand bereits im Jahr 1996 nach primärer Strahlentherapie von Zervixkarzinomen 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Durchmesser des Primärtumors, bei 1 cm 100%, bei 2 cm 93%, bei 3 cm 83% und bei 4 cm 76% (Grigsby 1996). Tanderup et al. zeigten nach Radiochemotherapie lokale 3-Jahres-Kontrollraten in Abhängigkeit vom Tumorvolumen, angegeben in 20 cm^3 vs. 30 cm^3 vs. 70 cm^3 von $> 94 \%$ vs. $> 93 \%$ vs. $> 86 \%$ (Tanderup et al. 2016).

Die lange Zeit als prädiagnostiv und prognostisch wichtig angesehene Bedeutung der Anämie muss nach der Publikation einer sehr umfangreichen Studie an 2359 Patientinnen aus dem MDAH in Houston, USA (Bishop et al. 2015) relativiert werden. Es fand sich nur eine Korrelation eines Hb-Spiegels $< 10 \text{ g/dl}$ während der RCT mit der krankheitsspezifischen Überlebensrate. Die Applikation von Transfusionen erbrachte keinen klinischen Vorteil.

Gesamtbehandlungszeit/Fallzahl pro Institution

Bei Anwendung von fraktionierter Strahlentherapie ist die Fähigkeit des Tumorgewebes zur Repopulierung zu beachten. Darunter ist eine Zellteilung von Tumorzellen in den Zeiten zwischen den Strahlentherapiefraktionen zu verstehen, die den erwünschten Tumorzellverlust zum Teil wieder wettmacht und eine Heilung gefährdet. Rasch proliferierende Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich sind ein typisches Beispiel für Tumoren mit einem hohen Anteil an Repopulierung, sodass hier Behandlungskonzepte mit beschleunigter Applikation der Strahlenbehandlung entwickelt wurden (hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie).

Auch für das Zervixkarzinom ist ein Einfluss der Behandlungszeit schon viele Jahre belegt (Chatani et al. 1997). In einer multivariaten Analyse von 216 Patientinnen im Stadium IIB und III war nach kombinierter Tele- und Brachytherapie die Gesamtbehandlungszeit der wichtigste Prognosefaktor für die lokale Kontrolle mit Erhöhung des relativen Rezidivrisikos um den Faktor 1,6 bei Verlängerung der Gesamtbehandlungszeit von maximal 42 Tagen auf 43–49 Tage und um den Faktor 2,6 bei 50–62 Tagen ($p = 0,0035$).

Für moderne State-of-the-art-Radiochemotherapie wurde die Abhängigkeit der lokalen Tumorkontrolle von der Behandlungszeit bestätigt. Verlängerte sich die Gesamtbehandlung von sieben Wochen um weitere sieben Tage, entsprach dies einem Dosisverlust von 5 Gy (Tanderup et al. 2016). Auch Kim et al. (2016) fanden nach IGABT eine optimale Gesamtbehandlungszeit von ≤ 56 Tagen.

Wie bei der chirurgischen könnte auch bei der Radiotherapie die Zahl der jährlich in der Institution behandelten Zervixkarzinomfälle im Sinne des high volume centers ergebnisrelevant sein (Lin et al. 2014, Lin et al. 2018). Eine definitive Aussage lässt sich aber noch nicht treffen.

Adjuvante = postoperative Radiochemotherapie

Diagnostik vor postoperativer Strahlentherapie

Falls nicht bereits präoperativ ein komplettes Staging erfolgte, sollte spätestens vor Beginn der adjuvanten Strahlentherapie dieses ergänzt werden. Ins-

besondere sind postoperative Harnabflussstörungen durch bildgebende und/oder funktionelle Untersuchungen auszuschließen (z. B. Nierensonographie, -funktionstests). Bei R2-Resektion ist unbedingt das Ausmaß des Resttumors durch eine MRT oder CT des Beckens darzustellen.

Indikation

Die Indikation zur postoperativen Radio(chemo) Therapie ist grundsätzlich individuell zu stellen. Primär sollte eine Operation in Situationen, bei denen die Notwendigkeit einer Nachbehandlung im Vorfeld abzusehen ist, zugunsten einer primären Radiochemotherapie vermieden werden (NCCN Guidelines Version 2.2018). Nach radikaler Hysterektomie ist mit einer erhöhten Nebenwirkungswahrscheinlichkeit bei der kombinierten Radiochemotherapie zu rechnen.

Zwei Cochrane-Reviews zu diesem Thema aus dem Jahre 2012 zeigten aufgrund der zu geringen Patientenzahl zwar keinen Gesamtüberlebensvorteil durch die adjuvante Therapie, allerdings ein verlängertes progressionsfreies Überleben und eine Verbesserung der lokalen Kontrolle (Rosa et al. 2012, Rogers et al. 2012).

Die Kriterien für eine adjuvante Therapie werden von den unterschiedlichen Gremien leider nicht einheitlich diskutiert:

In der aktuellen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2014 besteht eine klare Bestrahlungsindikation bei histologisch gesicherten pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen und bei R1-Situation (high-risk); weiter in der pN0-Situation (pelvin und/oder paraaortal) bei Vorliegen von mehr als drei Risikofaktoren (definiert als LVSI, tiefe Stromainvasion = Infiltration des Tumors in oder in mehr als zwei Drittel des Stromas, Tumorgroße > 4 cm sowie G3, wobei hier zwei weitere Risikofaktoren zur Indikationsstellung reichen). Die parametranen Infiltration sowie Adenokarzinome werden hier nicht aufgeführt.

In anderen Empfehlungen (z.B. NCCN-Guidelines, Version 2.2018) besteht zusätzlich bei Vorliegen einer parametranen Infiltration eine Indikation zur adjuvanten Therapie; als weiterer Risikofaktor wird auch das Vorliegen eines Adenokarzinoms genannt, basierend auf den Resultaten der retrospektiven KROG-13-10-Studie (Noh et al. 2014). Aus der

radioonkologischen klinischen Erfahrung kann diese Meinung geteilt werden, zumal Adenokarzinome in der Rezidivsituation einen extrem aggressiven Verlauf zeigen können.

Die angegebenen Indikationen zur adjuvanten Radiotherapie bei pN0 konnten auch in der Phase-III-Studie 92 der GOG (Rotman et al. 2006) bestätigt werden, die Patientinnen mit IB- Zervixkarzinomen ohne Lymphknotenbefall mit zwei oder mehr Risikofaktoren (hier definiert als tiefe Stromainvasion von mehr als einem Drittel, L1 oder Tumorgroße ≥ 4 cm) in adjuvante Bestrahlung oder Observation randomisierte. Ein Vorteil durch die Strahlentherapie in lokaler Kontrolle und Verlängerung des progressionsfreien Überlebens konnte v.a. bei Adenokarzinomen und adenosquamosen Karzinomen beobachtet werden.

Auch die Ergänzung der adjuvanten Bestrahlung durch eine Chemotherapie konnte in der randomisierten Studie GOG 109 (Peters et al. 2000) die Ergebnisse bestätigen, besonders bei High-risk-Situation (pN+, Parametranbefall, positive Schnittränder) (Reevaluation 2015 durch Trifiletti et al.). Nach vier Jahren zeigte sich ein Vorteil im progressionsfreien und im Gesamtüberleben, wobei der Unterschied für Adenokarzinome noch wesentlich ausgeprägter war als für Plattenepithelkarzinome.

Brachytherapie in der adjuvanten Situation

Die Brachytherapie kann als Boost bei Vaginalbefall und/oder knappem Resektionsrand eingesetzt werden, je nach Absetzungsrand wird eine Gesamtdosis von 10–15 Gy, dosiert auf 5 mm Gewebetiefe in Einzeldosen von 5–7,5 Gy appliziert (Small et al. 2012).

Simultane Chemotherapie in der adjuvanten Situation

Die bekannteste randomisierte Studie zu dieser klinischen Situation wurde von Peters et al bereits im Jahr 2000 veröffentlicht (Peters et al. 2000), in der 243 Patientinnen im klinischen Stadium IB bis IIA mit postoperativ bestehendem pN+, R+ oder parametranem Befall randomisiert wurden in eine Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie bis 49,3 Gy (ED 1,7 Gy) vs. Radiochemotherapie (49,3 Gy plus vier Zyklen Chemotherapie mit 70 mg/m² Cisplatin

Tag 1 plus 1000 mg/m²/Tag 5-Fluorouracil Tag 1–4, Wiederholung Tag 22). Nach vier Jahren betrug das progressionsfreie Überleben 63 % vs. 80 %, das Gesamtüberleben 71 % vs. 81 %, wobei der Unterschied wie bereits oben beschrieben für Adenokarzinome noch wesentlich ausgeprägter war als für Plattenepithelkarzinome. Patientinnen, die drei bis vier Zyklen Chemotherapie vollendet hatten, wiesen ein günstigeres Ergebnis auf als solche mit nur ein bis zwei Zyklen Chemotherapie.

In Analogie zur primären Radiochemotherapie ist wahrscheinlich auch die Cisplatinmonotherapie mit 40 mg/m²/Woche simultan zur adjuvanten Strahlentherapie effektiv und wird im klinischen Alltag häufig durchgeführt.

Technik und Durchführung der Radiochemotherapie in der adjuvanten Situation

Das Zielvolumen umfasst analog zur primären Strahlentherapie das Primärtumorbett und die pelvinen Lymphabflusswege. Allerdings kann bei pN0 das Zielvolumen unter Umständen kranial knapper gewählt werden (z. B. obere Zielvolumengrenze in Höhe S3 des Os sacrum). Ebenso wie in der definitiven Situation sollten für die Bestrahlung intensitätsmodulierte Bestrahlungstechniken (IMRT, ARC-Therapie oder Tomotherapie) zur Anwendung kommen und angrenzende Risikoorgane maximal geschont werden.

Dosis: 45–50,4 Gy bei R0, 54–60 Gy bei R1, wobei je nach R1-Lokalisation die Dosisaufsättigung kleinvolumig mittels perkutanem ggf. integriertem Boost (parametran) oder mittels Brachytherapie (vaginal) erfolgen kann.

Chemotherapie s. oben.

Die Strahlentherapie sollte möglichst innerhalb von sechs bis acht Wochen nach Operation beginnen.

Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Das Risiko von Nebenwirkungen ist direkt abhängig von der Größe des Bestrahlungsvolumens, von den Einzeldosen, der Gesamtdosis, der Fraktionierung und der Strahlensensibilität der einbezogenen Organe. Im kleinen Becken sind besonders Dünndarm (gering vorhandenes intraabdominelles Fett

resultiert in der Belastung größerer Dünndarmannteile), Rektum, Blase und Harnleiter Organe von vitaler Bedeutung, die zwangsläufig belastet werden. Eine eventuelle Schädigung ist auch abhängig von Vorerkrankungen, wie Diabetes mellitus, Divertikel im Darm, Durchblutungsstörungen, und vom Zustand nach Operationen mit eventueller Fixation von Darmschlingen. Unsere Kenntnisse bezüglich der Relation der Behandlungsintensität und der Reaktion des Normalgewebes beruhen auf retrospektiven Daten und Klinikerfahrungen, selten auf Phase-II- oder -III-Daten. Durch eine moderne Bestrahlungsplanung mittels intensitätsmodulierten Bestrahlungstechniken (IMRT, statisch, meist dynamisch, oder Tomotherapie) kann die physikalische Schädigung des Normalgewebes und damit auch die akute hämatologische Toxizität im Vergleich zu früheren ventralen und dorsalen Stehfeldern oder 4-Felder-Box-Bestrahlung deutlich reduziert werden (Brixley et al. 2002, Mundt et al. 2002). So fanden Mell et al. (2017) in der INTERTECC-2-Studie bei Radiochemotherapie nach IMRT-Technik eine signifikant niedrigere Rate an \geq Grad-3-Neutropenien (8,6 % vs. 27,1 %) als bei Nichtanwendung dieser Technik.

Akute Nebenwirkungen

Die häufigsten akuten Nebenwirkungen, vom Beginn der Strahlentherapie bis 90 Tage nach Abschluss, finden sich an den Organsystemen, die direkt im Bestrahlungsvolumen liegen: Dünndarm, Rektum und Harnblase.

Bei der Diarrhö schwanken die subjektiven Patientinnenangaben stark, bis zu Häufigkeiten von etwa 50 % (Zimmermann et al. 2000). Meist reicht der Einsatz von Loperamid (Imodium® 2–4 mg/Tag), nur selten muss die obstipierende Wirkung der Opiuntinktur genutzt werden.

Das emetogene Risiko bei alleiniger Beckenbestrahlung ist gering, es steigt bei Zielvolumenerweiterung, v.a. bei Einbeziehung der paraaortalen Region.

Dermatologische Nebenwirkungen sind mit modernen Strahlenqualitäten seltener, allerdings lassen sich in Abhängigkeit von Hauttyp und -empfindlichkeit Erytheme, trockene und feuchte Epitheliolysen nicht absolut ausschließen. Schwächegefühl und Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit

werden von Patientinnen als Zeichen der Belastung des Gesamtorganismus durch Strahlentherapie eines nicht unbeträchtlichen Volumens angegeben. Die Auswirkungen auf Laborparameter, insbesondere das Blutbild, sind dagegen minimal und bedürfen bei physiologischen Ausgangswerten nur selten einer Korrektur.

Die Nebenwirkungen der simultan zur Radiotherapie erfolgenden Chemotherapie addieren sich insbesondere zu oben genannten möglichen akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie. Deshalb müssen beide Therapiemodalitäten aufeinander abgestimmt werden bzw. die Patientinnen streng überwacht werden. Die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin (40 mg/m² wöchentlich mit insgesamt sechs Applikationen) ist im Vergleich zur früheren höherdosierten Cisplatin- und 5-FU-Therapie nur mit moderaten Nebenwirkungen verbunden, wobei die Leukozytopenie die einzige relevante Akuttoxizität darstellt ohne Notwendigkeit, die Strahlen- oder Chemotherapie zu unterbrechen oder zu prolongieren (Strauss et al. 2002).

Die geringe emetogene Potenz der Beckenbestrahlung allein kann durch die simultane Chemotherapie so verstärkt werden, dass Anticholinergika, Antihistaminika und Neuroleptika nicht ausreichen, sondern 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron) eingesetzt werden müssen. Speziell bei der etablierten Cisplatintherapie gilt es, die Ototoxizität zu beachten und die Nephrotoxizität durch Hyperhydratation zu reduzieren.

Spätfolgen

Zu den Spätfolgen werden alle mit der vorhergehenden Strahlentherapie in Verbindung gebrachten Folgezustände ab dem 90. Tag nach Abschluss der Strahlentherapie gerechnet. Akute Nebenwirkungen sind oft ein Alarmzeichen für drohende Spätfolgen. So geht die akute Diarrhö mitunter in chronische Darmpassagestörungen mit Obstipation und persistierenden Diarrhöen bei bis zu 20 % der Patientinnen über; Subileus- und Ileuszustände mit Indikation zur chirurgischen Intervention sind noch nach Jahren möglich, durch den Einsatz moderner Bestrahlungstechniken allerdings selten geworden.

Chronische Zystitiden können in einer Häufigkeit bis zu 5 % auftreten und bis zum Bild einer

Schrumpfbilase mit erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Diese sind reduzierbar durch ein konsequentes Blasenprotokoll während der Radiotherapie, d.h. Bestrahlung bei voller Blase, und Vermeidung der Mitbestrahlung von Anteilen der Blase. Posttherapeutisch dürfte Östrogenmangel zur Zystitisneigung beitragen, weswegen Östrogensubstitution bei jeder Patientin geprüft werden sollte.

Vesikovaginale und rektovaginale Fisteln mit einer Inzidenz von < 2 % als schwerwiegendste Spätfolge sind meist multifaktoriell bedingt (z. B. vorbestehender Tumoreinbruch) und nicht allein der Strahlentherapie anzulasten. Hohe Einzeldosen bei der Brachytherapie mit entsprechender Belastung der Blasen- und Rektumvorderwand erhöhen das Fistelrisiko, über das die Patientin im Aufklärungsgespräch informiert werden muss.

Auch Ureterstrikturen sind meist eine Kombinationsfolge aus Operation und Bestrahlung. Bei 1860 mit IGABT behandelten Patientinnen wurde eine Rate von 2,1 % Grad-3-bis-4-Ureterstrikturen gefunden. Risikofaktoren waren T3- und T4-Tumoren mit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorhandenen Hydronephrosen (Fokdal et al. 2019).

In systematischen MRT-Serienuntersuchungen unter pelvin bestrahlten Patientinnen finden sich Veränderungen des Beckenskeletts in einer kumulativen Prävalenz von 45 % in 5-Jahren. Diese "Stressfrakturen" vor allem des Sakrums sind multifaktoriell und können bereits bei partieller und niedrigdosierter Bestrahlung eines Beckenabschnitts auftreten. Oftmals bestehen wenige Beschwerden. Wird eine Osteoporose nachgewiesen, ist diese zu behandeln. Andernfalls existieren außer Schmerztherapie, Korrektur eines Vitamin-D-Mangels, Östrogensubstitution keine erprobten Therapien (Kwon et al. 2008).

Vaginale Funktionsstörungen durch Verklebungen, Strikturen und Verkürzungen sind mögliche Folgen der Brachytherapie. Kombinationsdosen (externe RT- und Brachytherapiedosis) < 65 EQD2Gy am rektovaginalen Referenzpunkt können die Rate an vaginalen Stenosen auf unter 20 % drücken (Kirchheimer et al. 2016). Bei den betroffenen, meist älteren Frauen muss regelmäßig digital gedehnt werden und Adhäsionen sind zu lösen. Selbstbehandlung

durch Östrogensalben tampons bzw. Vaginaltrainer sets sind hilfreich. Die Lebensqualität und das Beziehungsleben kann durch Dyspareunie (geringere vaginale Transsudation, vaginale Fibrose) beeinträchtigt werden. Ein einfühlsames Eingehen hierauf kann als sehr hilfreich empfunden werden. Hier sollte auch der empathische Hinweis auf den günstigen Effekt der vaginalen Kohabitation nicht fehlen – die Betroffenen wagen meist nicht, danach zu fragen.

Bei der hohen Radiosensibilität der Ovarien ist deren vollständiger humoraler und generativer Funktionsverlust zwangsläufig Folge bei Beckenbestrahlungen. Selbst die Transposition der Ovarien aus dem potenziellen Bestrahlungsvolumen heraus nach kranial ist in vielen Fällen nicht effektiv, da die Streustrahlung oft genügt, die durch das operative Prozedere belasteten Ovarien funktionsunfähig zu machen. Die Transposition der Ovarien sollte generell nur bei Frauen < 40 Jahre in Betracht gezogen werden (Bisharah et al. 2003). In retrospektiven Serien wurde nach Transposition und radikaler Hysterektomie, pelviner Lymphadenektomie und perkutaner Strahlenbehandlung bei 60 % (Morice et al. 2000) bzw. 72 % der Patientinnen eine regelrechte ovarielle Funktion gefunden und diskutiert, dass die Streustrahlendosis am Ovar 3 Gy nicht übersteigen sollte (van Eijkeren et al. 1999). Das Ovar muss hierfür soweit wie möglich nach kranial und lateral verlagert werden (Clough et al. 1996).

Zur Frage der Hormonsubstitution nach RT des Zervixkarzinom liegen keine eindeutigen Daten und deshalb keine sicheren Empfehlungen vor. In der einzigen Vergleichsstudie von Ploch (1987), die keine erhöhte Rezidivrate nach Hormonsubstitution zeigte, wurde nicht zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen unterschieden. Die mittlere Beobachtungsdauer von nur etwas mehr als 5 Jahren und die relativ kleinen Fallzahlen schränken allerdings die Aussagekraft ein. In den meisten neueren Arbeiten (Ibeanu et al. 2011, Rauh et al. 2017) wird zumindest das Plattenepithelkarzinom als nichthormonabhängiger Tumor gesehen und deshalb eine Hormonersatztherapie als nicht kontraindiziert angesehen. Die Bestimmung der Hormonrezeptoren kann für die Entscheidung hilfreich sein. Das Thema muss mit den Patientinnen ausführlich diskutiert werden.

Literatur

- Bisharah M, Tulandi T (2003) Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am J Obstet Gynecol* 188: 367–370
- Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE, et al (2002) Impact of intensity-modulated radiotherapy on hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 1388–1396
- Chai Y, Wang T, Wang J (2014) Radical hysterectomy with adjuvant radiotherapy versus radical radiotherapy for FIGO stage IIB cervical cancer. *BMC Cancer* 14:63
- Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, et al (2012) Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother. Oncol.* 103: 305 - 313
- Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, et al (1997) High-dose rate intracavitary irradiation for carcinoma of the uterine cervix. The adverse effect of treatment prolongation. *Strahlenther Onkol* 173: 379–38
- Chen SW, Liang JA, Yang SN, et al (2003) High dose-rate brachytherapy for elderly patients with uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 33: 221–228
- Datta NR, Stutz E, Liu M et al (2017) Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 145: 374 -385
- Dimopoulos JC, Petrow P, Tanderup K et al (2012) Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother. Oncol.* 103(1):113-122
- Eifel PJ, Winter K, Morris M et al (2004) Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 22: 872 - 880
- Fokdal L, Sturdza A et al (2016) Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: analysis from the RetroEMBRACE study. *Radiother. Oncol.* 120: 434 – 440
- Fokdal L, Tanderup K, Pötter R, et al (2019) Risk factors for ureteral stricture after radiochemotherapy including Image Guided Adaptive Brachytherapy in cervical cancer: results from the Embrace studies. *IJROBP* 108: 887 – 894
- Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK et al (2013) Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int j Radiat Oncol Biol Phys* 87: 542 – 548
- Gerszten K, Colonello K, Heron DE et al (2006) Feasibility of concurrent cisplatin and extended field radiation therapy (EFRT) using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 102: 182 - 188
- Gouy S, Morice P et al (2012) Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol.*13(5):e212-20
- Green JA, Kirwan JM, Tierney JF et al (2001) Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 358: 781–786
- Grigsby PW (1996) Primary radiotherapy for stage IB or IIA cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 21: 61–64
- Gupta S, Maheshwari A, Parab P et al (2018) Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *JCO* 36: 1548 - 1555
- Ibeanu O, Modesitt SC, Ducie J et al (2011) Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: Why not? *Gynecol Oncol* 122: 447 - 454
- Jastaniyah N, Yoshida K EMBRACE Collaborative Group (2016) A volumetric analysis of GTV D and CTV HR defined by the GEC ESTRO recommendations in FIGO stage IIB and IIIB cervical cancer patients treated with IGABT in a prospective multicentric trial (EMBRACE). *Radiother. Oncol* 120: 404 – 411
- Kentner G, Gregg S, Vergote I et al (2019) Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIb cervical cancer, EORTC GCG 55994. *JCO* 37: Suppl Abstr 5503.
- Keys HM, Bundy BN, Stehmann FB (1999) Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 340: 1154–1161
- Kim YS, Kim JH, Ahn SD et al (2009) High-dose extended-field irradiation and high-dose-rate brachytherapy with concurrent chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74: 1522 - 1528
- Kirchheimer K, Nout RA, Lindegaard JC et al (2016) Dose-effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study. *Radiother Oncol* 118: 160 - 166
- Kwon JW, Huh SJ, Yoon YC, et al (2008) Pelvic bone complications after radiation therapy of uterine cervical cancer: evaluation with MRI. *Am J Roentgenol* 191(4):987-94
- Lai CH, Huang KG, Hong JH et al (2003) Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 89: 160 – 167
- Landoni F, Maneo A, Colombo A et al (1997) Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 350: 535–540

- Landoni F, Colombo A, Milard R et al (2017) Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage Ib – Iia cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol* 28: e34
- Lee J, Lin J-B, Chang C-L, et al (2018) Impact of para-aortic recurrence risk-guided intensity-modulated radiotherapy in locally advanced cervical cancer with positive pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 148: 291 – 298
- Lee S-W, Lee SH, Kim J et al (2017) Magnetic resonance imaging during definitive chemoradiotherapy can predict tumor recurrence and patient survival in locally advanced cervical cancer : A multi-institutional retrospective analysis of KROG 16-01. *Gynecol Oncol* 147 : 334-339
- Lin AJ, Kidd E, Dehdashti F et al (2019) Intensity modulated radiation therapy and image-guided adapted brachytherapy for cervix cancer. *IJROBP* 103: 1088 - 1097
- Lin JF, Berger JL, Krivak TC et al. (2014): Impact of facility volume on therapy and survival for locally advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 132: 416 – 422
- Lin S-M, Ku H-Y, Chang F-C, et al (2018) Outcome for cervical cancer patients treated with radiation in high-volume and low-volume hospitals. *IJROBP* 102: 184 - 193
- Lindgaard JC, Fokdal L, Nielsen SK, et al (2013) MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta Oncol.* 52: 1510 – 1519
- Marnitz S, Martus P et al (2016) Role of surgical versus clinical staging in chemoradiated FIGO stage IIB – IVA cervical cancer patients – acute toxicity and treatment quality of the Uterus-11 multicenter phase III Intergroup Trial of the German Radiation Oncology Group and the Gynecologic Cancer Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 94: 243 -253
- Marnitz S, Schram J, Budach V et al (2014) Extended field chemoradiation for cervical cancer patients with histologically proven para-aortic lymph node metastases after laparoscopic lymphadenectomy. *Strahlenther Onkol* 191 (5): 421-8
- Marth C, Landoni F, Mahner S et al (2017) Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28, Suppl. 4: iv 72 – iv 88.
- Mell LK, Sirak I, Wei L et al (2017) Bone marrow sparing intensity modulated radiation therapy with concurrent cisplatin for stage Ib – IVA cervical cancer: an international multicentre phase II clinical trial (INTERTECC 2). *IJROBP* 97: 536 - 545
- Mitchell PA, Waggoner S, Rotmensch J, et al (1998) Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy. *Gynecol Oncol* 71: 291—298
- Morley GW, Seski JC et al (1976) Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of microinvasion). *Am J Obstet Gynecol* 126: 785
- Morris M, Eifel PJ, Lu J et al (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk-cervical cancer. *N Engl J Med* 340: 1137—1143
- Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J et al (2002) Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 1330—1337
- NCCN-Guidelines Cervical Cancer, Version 2.2018, www.nccn.org [letzter Zugriff:12.11.2019)
- Newton M (1975) Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. A prospective comparison with 5 and 10 years follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 123: 535
- Noh JM, Park W, Kim YS et al (2014) Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicentre retrospective study (KROG 13-10). *Gynecol Oncol* 132: 618 - 623
- Peters WA, Liu PY, Barrett RJ et al (2000) Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 8: 1606—1613
- Ploch E (1987) Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 26: 169–177
- Pötter R, Dimopoulos J, Georg P et al (2007) Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiotherapy and Oncology* 83: 148-155
- Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA et al (2011) Laparoscopic Extraperitoneal Para-aortic Lymphadenectomy in Locally Advanced Cervical Cancer: A Prospective Correlation of Surgical Findings with PET/CT Findings. *Cancer* 117(9):1928-1934
- Rauh LA, Pannone AF, Cantrell LA (2017) Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: are we adhering to standard of care ? *Gynecol Oncol* 147: 597 - 600
- Rijkmans EC, Nout RA et al (2014) Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. *Gynecol. Oncol.* 135: 231 – 238
- Roberts KB, Urdaneta N (2000) Interim Results of a Randomized Trial of Mitomycin C as an Adjunct to Radical Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Squamous-Cell Carcinoma. *Int. J. Cancer* 90:206-223
- Rogers, L et al (2012) Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Rotman M et al (2006) A Phase III Randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB Cervical Carcinoma With Poor Prognostic Features: Follow-up of a Gynecologic Oncology Group Study. *IJROBP* 65: 169-176

- Rosa DD et al (2012) Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al (1999) Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340: 1144—1153
- S3-Leitlinie Zervixkarzinom der AWMF 9/2014, www.awmf.org [letzter Zugriff: 12.11.2019]
- Small W, Winter K, Levenback C et al (2007) Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of arm I of RTOG 0116. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:Ö 1081-1087
- Small W, Beriwal S, Demanos DL et al (2012) American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. *Brachytherapy* 11: 58 - 67
- Sturdza A, Pötter R (2016) Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother. Oncol.* 120: 428—433
- Tanderup K, Fokdal LU et al (2016) Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local tumor control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 120(3): 441-446
- Trifiletti DM, Swisher-McClure S, Showalter TM et al (2015) Postoperative chemoradiation therapy in high-risk cervical cancer: Re.evaluating the findings of Gynecologic Oncology Group Study 109 in a large, population-based cohort. *IJROBP* 93: 1032-1044
- Vale C, Tierney JF, Stewart LA et al (2008) Reducing Uncertainties about the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials. *J Clin Oncol* 26(35): p. 5802-12.
- van Eijkeren MA, van der Wijk I et al (1999) Benefits and side effects of lateral ovarian transposition (LOT) performed during radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 9: 396—400
- Viswanathan AN, Thomadsen B et al (2012) American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. *Brachytherapy* 11(1): 33-46.
- Viswanathan AN et al (2012) American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 11(1): 47-52
- Viswanathan AN, Erickson B, Gaffney DK, et al (2014) Comparison and Consensus Guidelines for delineation of clinical target volume for CT- and MR-based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *IJROBP* 90: 320 - 328
- Wang N et al (2011) Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis (Structured abstract). *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 283, 103-108.
- Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al (1999) Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB—IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study *J Clin Oncol* 17: 1339
- Zimmermann JS, Dörr W, Seegenschmiedt MH (2000) Nebenwirkungen in der Radioonkologie. In: Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (eds) Nebenwirkungen in der Radioonkologie. *Klinisches Kompendium.* Urban und Vogel, pp 24—32

Besondere Situationen

B. Löhrs, P. Schaffer, T. Starrach

Akzidentelles Zervixkarzinom im Rahmen einer einfachen Hysterektomie

Trotz fehlender Studien besteht ein starker Konsens darüber, dass bei der Diagnose eines akzidentellen Zervixkarzinoms nach einfacher Hysterektomie eine stadiengerechte Therapie erfolgen sollte. Dies bezieht sich sowohl auf die ggf. ursprünglich indiziert gewesene operative Therapie im Sinne eines Stagings sowie einer Komplettierung der operativen Therapie (Resektion der Parametrien, einer Scheidenmaschette und Lymphonodektomie) als auch auf eine primäre Radio(chemo)therapie (Bai et al. 2016)

Neuroendokrines Zervixkarzinom

Eine sehr seltene (1–6 % der Zervixkarzinome), allerdings als Hochrisikogruppe zu betrachtende Form des Zervixkarzinoms ist das neuroendokrine Zervixkarzinom (neuroendocrine cervical carcinoma, NECC).

Diese Form des Zervixkarzinoms wächst meist exophytisch, kommt häufig bei jüngeren Frauen vor und v. a. die kleinzellige Form des NECC hat eine deutlich schlechtere Prognose (Zhang et al. 2018) als das Plattenepithel- oder Adenokarzinom: In Analogie zu den neuroendokrinen Tumoren der Lunge werden neben der klein- (SCCC) und großzelligen Form (LCCC) noch das Karzinoid und das atypische Karzinoid in der WHO-Klassifikation (Gadducci et al. 2017) geführt. In nahezu allen SCCC/LCCC kann High-risk-HPV-DNA detektiert werden (Castle et al. 2018).

Die Prognose der Erkrankung wird vorwiegend durch den Lymphknotenstatus sowie das FIGO-

Stadium beeinflusst, wobei v. a. beim SCCC bei 40–60 % der Patientinnen bereits in Frühstadien regionäre Lymphknotenmetastasen und/oder Fernmetastasen vorliegen.

Klare therapeutische Strategien fehlen aufgrund der Seltenheit des histologische Typs; in der Therapie des SCNECC spielt dennoch, analog zum neuroendokrinen Lungenkarzinom, die (neo)adjuvante Chemotherapie neben operativer und/oder Radiochemotherapie mit entsprechenden Regimen (Cisplatin/Etoposid) eine wichtige Rolle (Lee et al. 2008).

Literatur

- 1 Bai H, Cao D, Yuan F, et al (2016) Occult invasive cervical cancer after simple hysterectomy: a multi-center retrospective study of 89 cases. *BMC Cancer*. 2016;16:507. doi:10.1186/s12885-016-2480-1
- 2 Castle PE, Pierz A, Stoler MH (2018) A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix. *Gynecol Oncol*. 148(2):422. Epub 2017 Dec 14.
- 3 Gadducci A, Carinelli S, Aletti G (2017) Neuroendocrine tumors of the uterine cervix: A therapeutic challenge for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 144(3):637-646. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.12.003. Epub 2017 Jan 3
- 4 Lee JM, Lee KB, Nam JH, et al (2008) Prognostic factors in FIGO stage IB-IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: results of a multi-center retrospective Korean study. *Ann Oncol*. 19(2):321. Epub 2007 Oct 24
- 5 Zhang Q, Xiong Y, Ye J, et al (2018) Influence of clinicopathological characteristics and comprehensive treatment models on the prognosis of small cell carcinoma of the cervix: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 13(4):e0192784. doi:10.1371/journal.pone.0192784. eCollection 2018.

Lokoregionäre Rezidive und Metastasierung

I. Himsl, V. Aivazova-Fuchs, H. Lindner, C. Höß, Trillsch, M. Panzer

Zentrales Zervixkarzinomrezidiv

Das zentrale Rezidiv ist definiert als Rezidivtumor im Bereich von Zervix oder Vagina ohne Fernmetastasen im Falle der primären Radiatio/Radiochemotherapie oder Trachelektomie bzw. des Scheidenabschlusses und Spatium rectovaginale im Zustand nach radikaler chirurgischer Therapie. 30–45 % der Zervixkarzinomrezidive nach radikaler Hysterektomie sind am Vaginalabschluss lokalisiert. Eine Blasen- und oder Rektuminfiltration können vorliegen.

Beckenwandrezidiv

Das Beckenwandrezidiv bezeichnet einen Rezidivtumor im Bereich der Beckenwand, im pelvinen Peritoneum sowie häufig in pelvinen Lymphknoten ohne Fernmetastasen.

Metastasierung

Primär metastasierte Erkrankungsstadien und Rezidive mit Fernmetastasen werden zusammengefasst. Paraortale, inguinale, intraperitoneale, mediastinale, supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen, Lungen-, Leber-, Knochen- und zerebrale Metastasen gelten als Fernmetastasen, entsprechend M1. Man unterscheidet isolierte von disseminierten Fernmetastasen (S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Version 1.0 September 2014).

Epidemiologie

Die Häufigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs oder einer Metastasierung ist abhängig vom primären Tumorstadium, vom Befall der regionären Lymphknoten, von der Histologie und der vorausgegangenen Therapie (Quinn et al. 2006). Zervixkarzinome rezidivieren in bis zu 61 % der Fälle (Kreienberg et al. 1990, Ries et al. 2006, SEER data for 2000 to 2004 2011). In 60–80 % entwickelt sich das Rezidiv im kleinen Becken, bei bis zu 20 % lassen sich zur Zeit des Rezidivs bereits Fernmetastasen nachweisen. In 22–56 % entwickelt sich das Rezidiv am Scheidenabschluss bzw. zentral, ohne die Beckenwand zu erreichen, in 28–37 % an der Beckenwand und tritt in bis zu 61 % als Fernmetastase oder an multiplen Stellen auf (Wright et al. 2016, Hong et al. 2004, Haasbeek et al. 2008).

Im FIGO-Stadium IB bis IIA ohne Lymphknotenbeteiligung liegt die Rezidivrate bei 10–20 %, während sie in fortgeschrittenen Stadien (FIGO IIB bis IVA) sowie lymphknotenpositiven Fällen auf 50–70 % ansteigt (Burghardt et al. 1992, Delgado et al. 1990, Stehman 1991).

In einem retrospektiven Kollektiv aus führenden europäischen Radioonkologieeinrichtungen werden nach optimierter kombinierter Radiochemotherapie (teilweise durch interstitielle Brachytherapie realisiert) folgende Angaben zu lokoregionären Rezidiven gemacht: Bei kleinerem Tumolvolumen (ausgewertet wurde das sogenannte hochrisiko-klinische Zielvolumen aus der Radiotherapieplanung) von 20–30 ccm folgen 6–7 % Beckenrezidive in drei Jahren und bei großen Tumolvolumina (70 ccm) 14% (Tanderup et al. 2016).

Tumorpersistenz/-rezidiv innerhalb des Beckens ist die häufigste Todesursache beim Zervixkarzinom. Die überwiegende Zahl der Zervixkarzinomrezidive wird binnen zwei Jahren nach Erstdiagnose nachgewiesen. Die Zeit bis zum Rezidiv beträgt median 7–36 Monate nach Primärtherapie; 62–89 % der Rezidive treten innerhalb der ersten zwei Jahre auf, während nach fünf Jahren 89–99 % der Rezidive erkannt werden. Treten Fernmetastasen auf, überleben nur 10 % die nächsten fünf Jahre (Haasbeek et al. 2008, Elit et al. 2009, Hong et al. 2004).

Histologie

Histologisch handelt es sich bei den Rezidiven in 70 % um Plattenepithel-, in 25 % um Adenokarzinome (häufiger als bei Primärdiagnose), in 3–5% um adenosquamöse und selten um neuroendokrine oder kleinzellige Tumoren (Straughn et al. 2016).

Diagnostik des Zervixkarzinomrezidivs

Die Tumornachsorge nach erfolgter Primärtherapie sollte in den ersten drei Jahren alle drei Monate erfolgen, da 75 % aller Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre auftreten (Bodurka-Bevers et al. 2000).

In den meisten Fällen führen Beschwerden zur Entdeckung des Rezidivs. Ca. 75 % der lokoregionären oder distalen Rezidive sind symptomatisch (Elit et al. 2009, Ansink et al. 1996, Duyn et al. 2002). Die klinisch führenden Symptome sind vaginaler Fluor, Blutung, Dyspareunie, Lymphödem einer unteren Extremität oder diffuser bzw. organbezogener vesikaler oder rektaler Schmerz, ggf. begleitet von klassischer B-Symptomatik (Haasbeek et al. 2008).

Die gynäkologische Untersuchung mit getrennten Spekula und bimanueller rektovaginaler Untersuchung ist wegweisend in der Diagnostik, wobei die Unterscheidung zwischen Narbe und Rezidiv schwierig sein kann. Neben der klinischen Untersuchung sind Stagingmaßnahmen mit Nieren- und Oberbauchsonographie, CT von Thorax und Abdomen, Skelettszintigraphie, bei klinischem Verdacht Skalenusbiopsie erforderlich. Von den nicht invasiven diagnostischen Verfahren hat die MRT einen höheren Stellenwert in der Weichteildarstellung. Die CT hat einen höheren Stellenwert in der Lymph-

knotendarstellung (Bipat et al. 2003). Allerdings ist beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom der Nachweis eines Befalls von vesikozervikalem Septum, Blase, Douglas oder Rektumpfeiler im CT und im MRT nur unzuverlässig möglich (Hertel et al. 2002). In den meisten Fällen wird eine PET oder PET-CT sinnvoll sein, deren Sensitivität bei 91 % für die PET und 93–94% für die PET-CT und Spezifität bei 92 % für die PET und 84–96% für die PET-CT liegt (Wright et al. 2016, Ding et al. 2014). Allerdings ist diese Methode nicht immer zur Bestimmung der kleinräumigen Ausdehnung geeignet, wird aber bei Fernmetastasen lokale Therapievorhaben modifizieren (Havrilesky et al. 2003).

Vor Einleitung einer Therapie ist die histologische Sicherung anzustreben. Die Indikation zur Staginglaparoskopie/-laparotomie sollte großzügig gestellt werden, da trotz einer sorgfältigen prätherapeutischen Diagnostik bei einem Drittel der Fälle erst zum Zeitpunkt der Laparotomie z. B. eine Kontraindikation für eine Exenteration zu erkennen ist (intraperitoneale Aussaat, nicht resektable Lymphknoten, ausgedehnter Beckenwandbefall) (Estepa und Angioli 1999, Miller et al. 1993, Kohler et al. 2002, Plante und Roy 1995, Plante und Roy 1998).

Therapie des Zervixkarzinomrezidivs

Für das Rezidiv des Zervixkarzinoms können aufgrund fehlender randomisierter Studien keine standardisierten Therapieempfehlungen gegeben werden. Der Grad der Evidenz liegt meistens bei III oder IV.

Abhängig von Allgemeinzustand der Patientin, Lokalisation und Ausdehnung des Befunds und insbesondere der Art der Primärtherapie umfasst die Behandlung das gesamte Spektrum z. T. exenterierender Operationen, Radiotherapie, Radiochemotherapie oder multimodaler Konzepte.

Sollte eine Patientin weder für eine Strahlentherapie noch für einen operativen Eingriff geeignet erscheinen, ist die Chemotherapie eine Option. Prinzipiell ist eine Heilung von Patientinnen mit metastasierter Erkrankung selten möglich, jedoch können sich in Fällen mit lokoregionären Rezidiven oder Oligofermetastasen Therapieansätze bieten (Wright et al. 2016).

Operation bei zentralem Rezidiv

Geeignet für ein erneutes operatives Vorgehen sind kleine oder die Beckenwand nicht erreichende Rezidivtumoren nach langem krankheitsfreien Intervall mit Aussicht auf R0-Resektion (Friedlander et al. 2002, Wright et al. 2016).

Berek beschreibt nach Resektion von Rezidiven nach radikaler Hysterektomie im Gesunden Überlebensraten von 61 %. Eine R1-Resektion in der Rezidivoperation ist prognostisch ungünstig (Berek et al. 2005).

Auch nach Radio(chemo)therapie kann primär operiert werden, wenn eine Resektion in sano möglich erscheint und keine Fernmetastasen vorliegen. Dabei hängen das konkrete operative Vorgehen und die weitere Prognose von Größe und Lage des zentralen oder peripher begrenzten Rezidivs ab. In den meisten Fällen im Z. n. nach Strahlentherapie ist die Exenteration eine Behandlungsoption, da die radikale Hysterektomie lediglich dann eine therapeutische Option nach primärer Radiotherapie ist, wenn Blase und Rektum nicht befallen sind. Das Ausmaß der Exenteration wird unterteilt in:

- vordere Exenteration: partielle oder radikale Kolpektomie, radikale Hysterektomie (falls Uterus vorhanden), Entfernung der Harnblase;
- hintere Exenteration: partielle oder radikale Kolpektomie, ggf. radikale Hysterektomie partielle oder vollständige Entfernung des Rektosigmoids;
- komplette Exenteration: vordere und hintere Exenteration.

Daneben werden drei verschiedene Exenterationstypen in Abhängigkeit von der Beckenanatomie unterschieden (Magrina et al. 1997):

- supralelevatorische Exenteration (Typ I): Exenteration der Beckenorgane oberhalb der Levatorplatte;
- translevatorische Exenteration (Typ II): partielle Resektion von Musculus levator und Diaphragma urogenitale;
- translevatorische Exenteration mit Vulvektomie (Typ III): Vulvektomie, radikale Resektion von Musculus levator, Diaphragma urogenitale und vulvoperinealem Weichgewebe.

Durch eine Rekonstruktion der Beckenorgane mit tiefer Rektumanastomose, kontinentem Uropouch im Bereich des Nabels, eventuell auch Neovagina kann die Lebensqualität der Patientin verbessert werden. Voraussetzung für einen exenterativen Eingriff ist die Option auf eine Entfernung des Rezidivs im Gesunden und der Ausschluss von Fernmetastasen.

Bei Patientinnen, die eine primäre Radiotherapie erhalten hatten, weist die alleinige operative Therapie des zentralen Rezidivs durch Hysterektomie bis hin zur pelvinen Exenteration eine 5-Jahres-Überlebensrate von 30–40 % auf. Zu berücksichtigen sind eine therapiebedingte erhebliche Morbidität in knapp 50 % sowie Fisteln bei fünf von 34 Patientinnen. Die Mortalität von bis zu 5 % in älteren Studien wird mit zwei von 95 bei 5-Jahres-Gesamtüberleben von 48 % angegeben (Höckel et al. 1996, Hünlich und Egger 1996, Rutledge et al. 1994, Wright et al. 2016, Manco et al. 1999).

Eine operative Protektion des Dünndarms durch z. B. Omentuminterposition sollte im Vorfeld interdisziplinär besprochen werden, da nach erfolgter Resektion eines Beckenrezidivs eine postoperative Radiochemotherapie – insbesondere bei R1- und R2-Resektionen – geprüft werden sollte.

Zentrales Rezidiv ohne vorherige Strahlentherapie

Bei großen Rezidiven ohne Aussicht auf eine operative R0-Resektion ist die Radiatio in Kombination mit einer Chemotherapie die Therapie der Wahl (analog primäre Radiochemotherapie). Die perkutane Radiatio kann bei Vaginalinfiltration durch intravaginale Afterloadingtherapie komplettiert werden.

Bei nicht vorbestrahlten Patientinnen nach ausschließlich operativer Primärtherapie kann eine Radiochemotherapie in kurativer Intention mit Ansprechraten bis zu 66 % erfolgen. Prognostisch entscheidend dürfte dabei die Dosis sein, die unter Nutzung stark konformaler Verfahren zur Dosisaufsättigung („Boost“) perkutan mit „intensity modulated radiotherapy (IMRT)“ oder mittels endoluminaler oder interstitieller Brachytherapie im makroskopisch erkennbaren Rezidivtumor erreicht wird. Aufgrund postoperativ veränderter anatomischer Verhältnisse (z. B. für anliegende Dünndarmschlingen) können diese aber oft nicht realisiert werden

(Peiretti et al. 2012). Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen nach Radiatio in älteren Studien bei 43–69 %, und nach zehn Jahren bei ca. 33 % für das zentrale Rezidiv (Hillerz et al. 2003, Ijaz et al. 1998, Ito et al. 1997, Tan et al. 1991, Haasbeek et al. 2008, Wright et al. 2016). Es besteht eine deutliche Abhängigkeit der Prognose von der Größe des Rezidivtumors: 72 % 10-Jahres-Überlebensrate bei oberflächlichem Vaginalbefall, 56 % bei Tumorgröße bis 3 cm und 0 % bei größeren Tumoren (Ito et al. 1997). Ebenso bedeutsam ist die Lokalisation des Rezidivs mit Überlebensraten von 55–57 % bei reinem vaginalen/paravaginalen Rezidiv und 13–28 % bei weiterer Ausdehnung oder Organinfiltration (Hillerz et al. 2003, Jain et al. 2007).

Neue Strahlentherapietechniken wie IMRT ermöglichen eine Reduktion der Nebenwirkungen durch höhere Dosiskonformität und gleichzeitig bessere Tumorkontrolle durch so erzielbare höhere Dosen im Rezidivtumor (Mundt et al. 2003, Barney et al. 2013, Wright et al. 2016). Eine retrospektive Studie von 161 radiochemotherapierten Rezidivpatientinnen stellte die Ergebnisse nach konventioneller Bestrahlungstechnik und IMRT gegenüber. Mit IMRT konnten um 10 Gy höhere Dosen im Rezidivtumorvolumen erzielt werden, was in einem besserem rezidivfreiem 5-Jahres-Überleben resultierte (26,1 % vs. 15,1 %, $p = 0,031$) (Yin et al. 2015).

Als weitere Methode zur Wirkungssteigerung einer lokalen Radiochemotherapie wird die standardisierte und qualitätsgesicherte regionale Tiefenhyperthermie untersucht. Diese muss von der Ganzkörperhyperthermie abgegrenzt werden, die angesichts der aktuellen Datenlage abzulehnen ist. Es fehlen jedoch vergleichende Studien für das Zervixkarzinom. Da die ausreichend hoch dosierte Radiochemotherapie bereits gute Kontrollchancen bietet, wird ein Nutzen zusätzlicher Hyperthermie bei sehr großen Tumoren oder erforderlichen Strahlendosisreduktionen erhofft (Lutgens et al. 2010, Bruggmoser et al. 2012).

Ist aufgrund der individuellen anatomischen Verhältnisse eine Radiochemotherapie nur mit mittelhohen Dosen durchführbar, kann ein kombiniertes Vorgehen mit nachfolgender Resektion des Rezidivtumorresiduums interdisziplinär diskutiert werden.

Zentrales Rezidiv mit vorheriger Strahlentherapie

Nach einer Vorbestrahlung im Becken ist eine erneute Radiotherapie prinzipiell möglich und sollte individuell geprüft werden. Ein längeres Intervall von mehreren Jahren erlaubt es, eine gewisse "Erholung" mitbestrahlter gesunder Strukturen anzunehmen. Zur Abschätzung des Toxizitätsrisikos für zweimal mitbestrahlte Gewebe müssen die Summationsdosen betrachtet werden, am besten durch Fusionierung der auf Planungscomputertomographien errechneten Dosisverteilungen. Meist ist dann die applizierbare Dosis bei der Zweitbestrahlung eingeschränkt und maximal konformale Bestrahlungsmethoden wie die interstitielle Brachytherapie sind zu prüfen (Höckel et al. 1996). Kurative Effekte können unter Inkaufnahme erhöhter Toxizität nur in einigen Fällen erwartet werden (Strnad et al. 2015). Die Kombination mit Chemotherapie ist anzustreben, und eine regionale Tiefenhyperthermie bietet vielleicht eine zusätzliche Effektivitätssteigerung (Ramm et al. 1992).

Bei rein vaginalen Rezidiven, die mit Brachytherapie behandelbar sind, und nach einem längerem Zeitintervall zur Ersttherapie wurden mit alleiniger Rebestrahlung 5-Jahres-Überlebensraten von 40 % berichtet, wobei Tumorgröße < 4 cm und Lokalisation im oberen Drittel der Vagina prognostisch besonders günstig waren (Xiang et al. 1998).

Beckenwandrezidiv bei Patientinnen mit und ohne Vorbestrahlung

Bei Patientinnen, die primär radikal operiert wurden und noch keine Radiotherapie erhalten haben, gilt im Rezidivfall die Salvage-Radio(chemo)therapie als kurative Therapieoption der ersten Wahl (Leitao und Chi 2002). Die Prognose bei Beckenwandrezidiv ist in Publikationen mit älteren Radiotherapietechniken und ohne simultane Chemotherapie erheblich ungünstiger als bei zentralem Rezidiv (Hillerz et al. 2003, Ijaz et al. 1998, Tan et al. 1991). Krankheitsfreie Überlebensraten liegen bei 20–50 % und die lokale Kontrolle bei 20–60 % (Lanciano 1996). Die Kombination mit interstitieller Radiotherapie bei nicht vorbestrahlten Patientinnen ($n = 16$) zeigte eine etwas verbesserte lokale Kontrolle in 33–70 % der Fälle bei allerdings deutlich erhöhten Nebenwirkungen (Monk et al. 1994, Rush et al. 1992). Nach den vorliegenden Phase-II-

Studien sowie in Analogie zur Primärtherapie beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom gilt auch im Falle des Beckenwandrezidivs die Empfehlung zur Verwendung der Radiochemotherapie (Chou et al. 2001, Maneo et al. 1999, Wang et al. 1999).

Bei bereits vorbestrahlten Patientinnen mit Beckenwandrezidiv ist eine erneute Strahlentherapie sehr problematisch, jedoch bestehen eingeschränkt kurative Behandlungsansätze in speziellen Therapieverfahren:

Zum einen fand sich in der Gruppe der primär radiotherapierten fernmetastasenfreien Patientinnen in einer monozentrischen Fallserie von 88 Patientinnen nach einem medianen Follow-up von fünf Jahren nach lateral erweiterter endopelviner Resektion („LEER“) ein 50%iges Gesamtüberleben bei einer Toxizität Grad 3 und 4 von 54 % (Höckel 2015).

Zum anderen besteht die Möglichkeit zur intraoperativen Radiotherapie (IORT) oder die Kombination von beiden (combined operative radiotherapy, CORT) (Garton et al. 1997, Garton et al. 1993, Gemignani et al. 2001, Hannoun-Levi et al. 1997, Hillerz et al. 2003, Höckel 2003, Ijaz et al. 1998, Martinez-Monge et al. 2001) sowie Brachytherapie. Die zuletzt von einem interdisziplinären Team der Universität Heidelberg publizierten 18 Fälle von pelvinen Zervixkarzinomrezidiven (in der Mehrzahl bei vorbestrahlte Patientinnen), die mittels Resektion und IORT behandelt wurden, lassen allerdings ein ernüchterndes Bild entstehen, da nach zwei Jahren bei keiner Patientin eine anhaltende lokale Progressionsfreiheit erreicht wurde (Arians et al. 2016).

Günstigere Ergebnisse weist eine kleine Fallserie von 24 vorbestrahlten Patientinnen mit überwiegend Beckenwandrezidiven auf, wo bei 71 % eine lokale Kontrolle nach zwei Jahren beobachtet wurde und 37 % langfristig tumorfrei überlebten, wobei bei 20 % eine Grad-3-Toxizität und höher beschrieben wird (Strnad et al. 2015).

In palliativer Absicht kann eine radiotherapeutische Intervention zur Linderung tumorspezifischer Beschwerden erfolgen. Zur Radiotherapie blutender Vaginalrezidive mit 1–3 hohen Einzeldosen von ca. 10 Gy über mehrere Wochen verabreicht existieren diverse Berichte. Es kann in einem hohen Prozentsatz mit einem Nachlassen oder kompletten

Sistieren der Blutung und mit Schmerzurückbildung gerechnet werden (van Lonkhuijzen et al. 2011).

Chemotherapie

Sollten keine Strahlenoptionen mehr bestehen, oder die Patientin für ein operatives Vorgehen des zentralen Rezidivs nicht geeignet sein, kann auf systemische Therapieformen (s. palliative Situation) zurückgegriffen werden, wenn auch die Effektivität gerade lokal nach Radiatio besonders reduziert ist (Scatchard et al. 2012)

Zur Anwendung kommen z. B. Paclitaxel, Cisplatin oder Carboplatin mit Bevacizumab. Beim bevacizumabhaltigen Therapiearm traten jedoch signifikant häufiger rektovaginale Fisteln auf, alle Patientinnen hatten zuvor eine Beckenbestrahlung erhalten (Tewari et al. 2014).

Therapie in der metastasierten Situation

Paraaortales Lymphknotenrezidiv

Wenn schon bei der Primärtherapie eine Lymphadenektomie der paraaortalen Region erfolgte, ist eine Radiochemotherapie indiziert. An einem kleinen Kollektiv erwies sich die Radiochemotherapie nach fünf Jahren bei sieben von 14 Patientinnen als effektiv (Chou et al. 2001).

Wenn keine operative Primärbehandlung vorausging, ist der Versuch einer Debulkingoperation mit anschließender Nachbestrahlung möglich. Vor Behandlung des paraaortalen Lymphknotenrezidivs müssen weiter kranial gelegene Lymphknotenmetastasen durch eine CT des Thorax oder PET-CT ausgeschlossen werden. Bei positivem Befund sollte man sich auf eine palliative Behandlung beschränken.

In einer retrospektiven Analyse von 60 Pat im Z. n. Radiotherapie, die bei paraaortalen Rezidiven operativ versorgt wurden, zeigte sich ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 27 % (Hong et al. 2004).

Eine weitere retrospektive monozentrischen Auswertung beschreibt das therapeutische und onkologische Outcome der laparoskopischen LK-Exstirpation bei gynäkoonkologischen Patientinnen mit isoliertem LK-Rezidiv nach primär operativer und

primär radiochemotherapeutischer Vortherapie. 20 % der untersuchten Patientinnen hatten in dem Zeitraum von 2013–2017 ein isoliertes LK-Rezidiv und wiesen ein 2-Jahres-post-relapse-DFS von 54 % und ein 2-Jahres-post-relapse-OS von 79 % auf. Die Autoren schlussfolgerten, dass die laparoskopische LK-Exstirpation im isolierten LK-Rezidiv ein valider therapeutischer Ansatz im Hinblick auf perioperative Morbidität und onkologisches Outcome ist (Gallotta et al. 2018).

FERNMETASTASEN

In etwa einem Drittel liegen bei Erstdiagnose regionale Lymphknotenmetastasen (pelvin) vor und in 12 % ist die Erkrankung primär metastasiert (paraaortale Lymphknoten und Organmetastasen) (SEER Stat Fact Sheet 2012).

Sekundäre Metastasierung betrifft beim Zervixkarzinom in unterschiedlicher Häufigkeit paraaortale (62 %), inguinale (2–12 %), pelvine (75 %), mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknoten, Lunge (33–38 %), Leber (33 %), Knochen, Peritoneum (5–27 %), Nebenniere (14–16 %), Darm (12 %), Haut (10 %) und das Zerebrum.

Die Prognose ist meist ungünstig, 27 % der Patientinnen mit paraaortalem Lymphknotenbefall überlebten in einer retrospektiven Studie fünf Jahre und 0 % der Patientinnen mit supraklavikulärem Lymphknotenbefall. Isolierte Metastasen können im Gegensatz zu disseminierten Fernmetastasen einer lokalen Therapie in Form von Operation, gezielter Bestrahlung oder lokal destruierender Verfahren zugänglich sein. Auch eine intraoperative Strahlentherapie (Afterloading) ist zu diskutieren. Die Resektion isolierter Lungenmetastasen kann bei sorgfältig ausgewählten Patientinnen eine Option sein. 13 von 15 Patientinnen nach Lungenresektion lebten nach einem Intervall von median 18 (4–68) Monaten (Lim et al. 2010, Wright et al. 2016).

Aufgrund der eingeschränkten bis fehlenden Evidenz erfordern Therapieansätze in dieser Situation eine individuelle Abstimmung und sollten zuvor im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert werden. Eine ausführliche Aufklärung der Patientinnen über den individuellen Charakter der Therapieansätze ist anschließend unabdingbar.

Bei einer disseminierten oder einer lokalen Therapie nicht zugänglichen Metastasierung besteht eine Indikation zur Durchführung einer palliativen medikamentösen Therapie. In der Regel werden platinhaltige Schemata angewandt. Die Ansprechraten hängen vom tumorfreien Intervall, (> 1 Jahr deutlich günstiger), der Vorbehandlung (ohne Platin besser), dem Allgemeinzustand der Patientin, der Hautfarbe (schwarze Bevölkerung mit schlechterem Ansprechen), und der Lokalisation (im Becken vs. außerhalb des Beckens) ab (Moore et al. 2010, Wright et al. 2016).

Basierend auf den Ergebnissen der GOG-240-Studie wird als First-line-Therapie die Kombination aus Cisplatin, Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab empfohlen (Tewari et al. 2014). Die Kombination zeigte sich wirksamer als Cisplatin/Paclitaxel mit einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens, sodass die Kombinationstherapie seit März 2015 in Deutschland zugelassen ist.

Im Rahmen dieser Studie verbesserte sich durch die Hinzunahme des Angiogenesehemmers Bevacizumab (15 mg/kgKG) das Gesamtüberleben von 13,3 auf 17 Monate bei kaum veränderter subjektiver Lebensqualität. Die Ansprechraten lag bei 48 % vs. 36 % und das progressionsfreien Intervall bei 8,2 vs. 5,9 Monaten (Tewari et al. 2014). Mit dieser Prognoseverbesserung waren allerdings deutlich höhere angiogenesehemmertypische Toxizitäten (Hypertonie, Proteinurie) verbunden (Tewari et al. 2014). Allgemein ist bei einer Bevacizumabtherapie zu bedenken, dass eine reduzierte Wirksamkeit im vorbestrahlten Gebiet sowie die höhere Rate an rektovaginalen Fisteln beschrieben ist, was im Vorfeld mit der Patientin diskutiert werden sollte (Wright et al. 2016). Ohne Vorbehandlung mit Cisplatin scheint Carboplatin nicht ganz so effektiv zu sein (Kitagawa et al. 2015), somit bleibt es die zweite Wahl, nach Radiochemotherapie mit Cisplatin gilt es als sinnvolle Alternative (Wright et al. 2016, Lorusso et al. 2014). Carboplatin bietet sich bei Niereninsuffizienz oder Cisplatinvorbehandlung an und verursacht auch weniger Neutropenien, Niereninsuffizienzen, Übelkeit und Erbrechen unter Inkaufnahme von vermehrt Thrombozytopenie oder Neutropathie bei ähnlichen Rezidivraten (Monk et al. 2009, Kitagawa et al. 2015, Hirte et al. 2007).

Bei Vorliegen einer Kontraindikation gegenüber einer platinhaltigen Therapie ist alternativ die Kom-

bination aus Paclitaxel und Topotecan +/- Bevacizumab möglich, allerdings weist diese eine höhere Progressionsrate (medianes PFS 5,7 vs. 7,6 Monate) auf und hat keinen wesentlichen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben verglichen mit Cisplatin und Paclitaxel +/- Bevacizumab (medianes OS 12,5 vs. 15 Monate) (Tewari et al. 2014).

Je nach ggf. passenderem Toxizitätsprofil kann Cisplatin mit Substanzen wie Vinorelbin, Gemcitabin (deutlich geringere Rate an febriler Neutropenie) oder Topotecan kombiniert werden, wobei alle diese Kombinationen mit einer deutlich höheren Rate an Thrombozytopenie assoziiert sind als Cisplatin/Paclitaxel (Monk et al. 2009, Moore et al. 2010, Sill et al. 2009).

Monotherapien sind onkologisch meist unterlegen (Gesamtüberleben 13–15 Monate mit Cisplatin und Paclitaxel vs. sieben bis neun Monate mit Cisplatin allein), weisen jedoch ein geringeres Nebenwirkungsspektrum als Kombinationstherapien auf (Wright et al. 2016).

Nachdem die Immuntherapie bei einigen Tumorentitäten bereits seit einigen Jahren Einzug in die onkologische Therapie erzielt hat, konnten zuletzt auch erste Ergebnisse zum Zervixkarzinom publiziert werden. Im Rahmen der Keynote-158-Studie wurde der Einsatz des PD1-Inhibitors Pembrolizumab beim metastasierten Zervixkarzinom evaluiert. Zwar zeigte die Monotherapie nur eine objektive Ansprechrate von 14 %, allerdings waren 91 % der Patientinnen nach sechs Monaten noch unter der Therapie. Angesichts der eingeschränkten Therapieoptionen in dieser Situation erfolgte in den USA bereits auf Basis dieser Daten eine Zulassung für die Pembrolizumabmonotherapie bei PDL1-positive Tumoren durch die FDA. In entsprechenden Therapiesituationen ist somit nach Kostenübernahmeantrag eine weitere Therapieoption möglich (Chung et al. 2019).

Abgesehen davon kann bei akut exazerbierenden Notfallsituationen durch Schmerzen oder Blutungen eine Kurzzeitbestrahlung indiziert sein, auch die Radiatio von ossären oder zerebralen Metastasen wird diskutiert werden.

Bei wiederholten Rezidiven ist eine sehr individuelle Abwägung zwischen "best supportive care" und erneuter Chemotherapie zu treffen, es kommen höchstens Monotherapien mit z. B. Carboplatin,

Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Paclitaxel, Pemetrexed, Ifosfamid, Topotecan oder Irinotecan infrage.

Literatur

- Ansink A, de Barros Lopes A et al (1996) Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance. *Br J Obstet Gynaecol* 103(11): 1156–1158
- Arians N, Foerster R, Rom J, et al (2016) Outcome of patients with local recurrent gynecologic malignancies after resection combined with intraoperative electron radiation therapy (IOERT). *Radiat Oncol* 11: 13014-13016
- Barney BM, Petersen IA, Dowdy SC, et al (2013) Intraoperative Electron Beam Radiotherapy (IOERT) in the management of locally advanced or recurrent cervical cancer. *Radiat Oncol* 8:80-87
- Berek JS, et al (2005) Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience et UCLA. *Gynecol Oncol* 99(1) 153-159
- Bodurka-Bevers D, Morris M, et al (2000) Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 78: 187-193
- Bipat S, et al (2003) Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 91: 59-66
- Burghardt E, Baltzer J et al (1992) Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 70(3): 648–655
- Bruggmoser G, et al (2012) Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia: quality management in regional deep hyperthermia. *Strahlenther Onkol* 188 (Suppl 2): 198-211
- Chou HH, Wang CC et al (2001) Isolated paraaortic lymph node recurrence after definitive irradiation for cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51(2): 442–448
- Chung HC, Ros W, Delord JP et al (2019) Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 10;37(17):1470-1478
- Delgado G, Bundy B et al (1990) Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in -patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 38(3): 352–357
- Ding XP, Feng L, Ma L et al (2014) Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer: PET versus PET/CT: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 290: 741-747
- Duyn A, Van Eijkeren M et al (2002) Recurrent cervical cancer: detection and prognosis. *Acta -Obstet Gynecol Scand* 81(8): 759–763

- Elit L, Fyles AW, Devries M et al (2009) Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 114:528-532
- Estate P, Angioli R (1999) Surgical management of advanced and recurrent cervical cancer. *Semin Surg Oncol* 16(3): 236—241
- Friedlander M, Grogan M et al (2002) U.S. Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 7:342-348
- Gallotta V, Giudice M, Conte C. et al (2018) Initially invasive salvage lymphadenectomy in gynecological cancer patients: a single institution series. *Eur J Surg Oncol* 1568-1572
- Garton GR, Gunderson LL, Webb MJ, et al (1997) Intraoperative radiation therapy in gynecologic cancer: update of the experience at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 839—843
- Garton GR, Gunderson LL, Webb MJ, et al (1993) Intraoperative radiation therapy in gynecologic cancer: the Mayo Clinic experience. *Gynecol Oncol* 48: 328—332
- Gemignani ML, Alektiar KM, Leitao M, et al (2001) Radical surgical resection and high-dose intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) in patients with recurrent gynecologic cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 687—694
- Hannoun-Levi JM, Cowen D, Houvenaeghel G, et al (1997) Preliminary results of a phase I/II study of postoperative high-dose rate brachytherapy for advanced or -recurrent pelvic tumours. *Eur J Surg Oncol* 23: 532—537
- Haasbeek CJ, Uitterhoeve AL, van der Velden J, et al (2008) Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery. *Radiation Oncol* 89:197-205
- Havrilesky LJ, Wong TZ et al (2003) The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 90(1): 186—190
- Hertel H, Kohler C et al (2002) Laparoscopic -staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 87(1): 46—51
- Hille A, Weiss E, Hess CF (2003) Therapeutic outcome and prognostic factors in the radiotherapy -of recurrences of cervical carcinoma following surgery. *Strahlenther Onkol* 179: 742—747
- Hirte HW, et al (2007) Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review (Structured abstract). *Int J Gynecol Cancer* 17: 1194-1204
- Hong JH, Tsai CS, Lai CH, et al (2004) Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:249-257
- Höckel M (2003) Laterally extended pelvic resection. Novel surgical treatment of locally recurrent cervical carcinoma involving the pelvic side wall. *Gyn Oncol* 91: 369—377
- Höckel M, Sclenger K et al (1996) Five-year experience with combined operative and radiotherapeutic treatment of recurrent gynecologic tumors infiltrating the pelvic wall. *Cancer* 77(9): 1918—1933
- Höckel M (2015) Long-term experience with laterally extended endopelvic resection (LEER) in relapsed pelvic malignancies *Curr Oncol Rep* 17(3) 435-442
- Hünlich T, Egger H (1996) Späterfahrungen mit dem Uropouch. *Coloproctology* 18: 3—47
- Ijaz T, Eifel PJ, Burke T, et al (1998) Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 70: 241—246
- Ito H, Shigematsu N et al (1997) Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Gynecol Oncol* 67(2): 154—161
- Jain P, et al (2007) Salvaging locoregional recurrence with radiotherapy after surgery in early cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 19(10). 763-768
- Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T et al (2015) Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 33: 2129-2135
- Kohler C, Tozzi R et al (2002) Explorative laparoscopy prior to exenterative surgery. *Gynecol Oncol* 86(3): 311—315
- Kreienberg R, Höckel M et al (1990) Therapeutische Möglichkeiten beim Rezidiv des Zervixkarzinoms. Das Rezidiv in der gynäkologischen Onkologie. Meerpohl HG, Pfeleiderer A, Proteus CZ (eds) Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 169—181
- Lanciano R (1996) Radiotherapy for the treatment of locally recurrent cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 21: 113—115
- Leitao MM, Chi DS (2002) Recurrent cervical cancer. *Curr Treat Options Oncol* 3: 105—111
- Lim M, Lee HS, Seo SS, et al (2010) Pathologic diagnostics and resection of suspicious thoracic metastases in patients with cervical cancer through thoracotomy or video-assisted thoracic surgery. *Gynecol Oncol* 116:478-485
- Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, et al (2014) A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 133: 117-224
- Lutgens L, et al (2010) Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* (1)
- Magrina JF, Stanhope CR et al (1997) Pelvic exenterations: supralelevator, infralevator, and with vulvectomy. *Gynecol Oncol* 64(1): 130—135
- Maneo A, Landoni F, Cormio G, et al (1999) Radical hysterectomy for recurrent or persistent cervical cancer following radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 9:295-302
- Martinez-Monge R, Jurado M, et al (2001) Intraoperative electron beam -radiotherapy during radical surgery for locally advanced and recurrent cervical cancer. *Gynecol -Oncol* 82: 538—543

- Miller B, Morris M et al (1993) Aborted exenterative procedures in recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 50(1): 94—99
- Monk BJ, Walker JL et al (1994) Open interstitial brachytherapy for the treatment of local-regional-recurrences of uterine corpus and cervix cancer after primary surgery. *Gynecol Oncol* 52(2): 222—228
- Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al (2009) Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 27:4649-4655
- Moore DH, Tian C, Monk BJ et al (2010) Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 116:44-49
- Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC (2003) Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(5):1354-1360
- Peiretti M, et al (2012) Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature. *Surg Oncol* 21(2): 59-66
- Plante M, Roy M (1995) The use of operative laparoscopy in determining eligibility for pelvic exenteration in patients with recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 59(3): 401—404
- Plante M, Roy M (1998) Operative laparoscopy prior to a pelvic exenteration in patients with recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 69(2): 94—99
- Quinn MA et al (2006) Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 95:43-103
- Ramm K, Vergote IB et al (1992) Bleomycin-ifosfamide-cis-platinum (BIP) in pelvic recurrence of previously irradiated cervical carcinoma: a second look. *Gynecol Oncol* 46(2): 203—207
- Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al (2006) SEER Cancer Statistic Review, 1975 to 2003. Nation Cancer Institute, Bethesda MD
- Rush S, Lovecchio J et al (1992) Comprehensive management including interstitial brachytherapy for locally advanced or recurrent gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 46(3): 322—32542
- Rutledge S, Carey MS et al (1994) Conservative surgery for recurrent or persistent carcinoma of the cervix following irradiation: is exenteration always necessary? *Gynecol Oncol* 52(3): 353—359
- S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Version 1.0 September 2014
- SEER data for 2000 to 2004 (2011) <http://seer.cancer.gov>
SEER Stat Fact Sheet 2012
- Scatchard K, et al (2012) Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 10
- Sill MW et al (2009) Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 27: 4649-4656
- Stehman FB, Bundy BN et al (1991) Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 67(11): 2776—2785
- Strnad V et al (2015) Clinical evidence after re-irradiation using brachytherapy: review of clinical data. *Radiotherapy and Oncology*, Vol. 115, 164-169
- Straughn JM et al (2016) Invasive cervical cancer: Patterns of recurrence and posttreatment surveillance. *Up To Date / Wolters Kluwer*: 1-6
- Tan R, Chung CH et al (1991) Radiotherapy for postoperative recurrent uterine cervical carcinoma. *Acta Oncol* 30(3): 353—356
- Tanderup K, Fokdal L, Sturdza A et al (2016) Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer *Radiother Oncol* 120(3) 441-446
- Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al (2014) Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 370: 734-74346
- van Lonkhuijzen L, Thomas G et al (2011) Palliative radiotherapy for cervical carcinoma, a systematic review. *Radiother Oncol*. 98(3):287-295
- Wang CJ, Lai CH et al (1999) Recurrent cervical carcinoma after primary radical surgery. *Am J -Obstet Gynecol* 181(3): 518—524
- Wright JD et al (2016) Management of recurrent or metastatic cervical cancer. *Walters Kluwer*, Up to date Sept. 2016:1-10
- Xiang EW, Shu-mo C, Ya-qin D, et al (1998) -Treatment of late recurrent vaginal malignancy after initial radiotherapy for carcinoma of the cervix: an analysis of 73 cases. *Gynecol Oncol* 69: 125—129
- Yin YJ1, Li HQ, Sheng XG et al (2015) The Treatment of Pelvic Locoregional Recurrence of Cervical Cancer After Radical Surgery With Intensity-Modulated Radiation Therapy Compared With Conventional Radiotherapy: A Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer*. 25(6):1058-65

Komplementäre und alternative Medizin

V. Aivazova-Fuchs, H. Sommer

Einführung

Unter Alternativ- und Komplementärmedizin werden unterschiedliche Behandlungsmethoden und therapeutische Konzepte verstanden, die als Alternative oder Ergänzung zu wissenschaftlich etablierten konventionellen Behandlungsverfahren, sogenannten „schulmedizinischen“ Maßnahmen, eingesetzt werden.

Dabei ist es wichtig, die Alternativmedizin von der Komplementärmedizin inhaltlich klar zu unterscheiden. Während die komplementäre Medizin eine Ergänzung zur etablierten Medizin darstellt, um die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Standardtherapie zu verbessern, lehnt die Alternativmedizin die konventionellen Therapieverfahren ab und bietet sich als einen Ersatz für die Schulmedizin (Münstedt und Riepen 2012).

Eine sinnvolle Zusammenarbeit von konventioneller Medizin und Komplementärmedizin wird zunehmend angestrebt und in einen Begriff Integrative Medizin aufgefasst. Die zunehmende Akzeptanz, vor allem im Bereich der gynäkologischen Onkologie, ist am ehesten durch das große Interesse der meist gut informierten Patientinnen an einem möglichst individuell ausgelegten Therapiekonzept mit supportiven Begleitmaßnahmen zur Krankheitsbewältigung und zur besseren Verträglichkeit der Therapie zu erklären.

Dieses Kapitel soll als Ergänzung zu der gültigen S3-Leitlinie 2014 zum Zervixkarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie Zervixkarzinom | September 2014) dienen sowie eine praktische Hilfestellung bei der Beratung der Patientinnen mit Zervixkarzinom zu komplementärmedizinischen Maßnahmen während Chemo-

und Strahlentherapie, zur Nachsorge sowie in der palliativen Situation bieten. Besonders fokussiert sich der Beitrag auf den Einsatz von Mikronährstoffen zum Nebenwirkungsmanagement und zur Substitution von häufig subklinischen Mangelzuständen.

Bedeutung komplementärmedizinischer Methoden

Ziele der Komplementärmedizin umfassen die umfangreichen Maßnahmen zur Besserung der Verträglichkeit sowie Steigerung der Wirksamkeit der jeweiligen Therapie. Die Reduktion der Nebenwirkungen der konventionellen Therapie sorgt für bessere Compliance und höhere Motivation der Patientinnen.

Wechselwirkungen und Sicherheit von komplementären Therapiemaßnahmen

Da viele Arzneimittel und Naturstoffe aus dem Bereich Komplementärmedizin keinen so strengen Zulassungsverfahren unterliegen, sollte beim Einsatz dieser Stoffe das Wechselwirkungspotenzial mitberücksichtigt werden. Die unbeabsichtigte Verstärkung oder Verminderung der Zytostatikawirkung können beobachtet werden. Um diese negativen Arzneimittelinteraktionen zu verhindern, ist eine sorgfältige pharmakologische Anamnese erforderlich.

Mikronährstoffmangel und Folgen

Zu den Mikronährstoffen gehören Vitamine und Mineralstoffe, aber auch viele Substanzen pflanzlicher Herkunft (sekundäre Pflanzenstoffe). Die

Mineralstoffe werden in Mengen- und Spurenelemente unterteilt (Kaspar und Burghardt 2014).

Eine unzureichende Versorgung mit Vitaminen und anderen Mikronährstoffen kann komplexe metabolische Störungen auslösen. Besondere Risikogruppe für Mikronährstoffmängel stellen die Krebspatientinnen dar. Viele Patientinnen weisen eine Mangelernährung (Malnutrition) auf mit krankheitsbedingtem Gewichtsverlust als Folge einer unzureichenden Versorgung mit Mikronährstoffen, weil sie aufgrund der Erkrankung unter Appetitlosigkeit und Depressionen leiden, bestimmte Lebensmittel nicht mehr vertragen oder sich das Geschmacks- und Geruchsempfinden verändert hat. Häufig sind das die Nebenwirkungen der Chemo- oder Strahlentherapie, die zur Übelkeit, Erbrechen, Mukositis, Durchfall führen und damit die normale ausgewogene Ernährung der Patientinnen gefährden. Die Malnutrition führt bei Krebspatienten zur deutlichen Abnahme der Leistungsfähigkeit, reduziert die Lebensqualität (Gröber et al. 2016) und erhöht das Risiko für Begleitkomplikationen und Sterblichkeit (Fearon et al. 2006). Ein leichter Mikronährstoffmangel beeinträchtigt bereits die Immunkompetenz des Körpers, da Immunzellen einen erhöhten Nährstoffbedarf haben (Gröber et al. 2014 a) Die schwerste Form der tumorassoziierten Mangelernährung –Tumorkachexie kann meistens in fortgeschrittenen Stadien der Tumorerkrankung auftreten (Bozzetti et al. 2009, Fearon et al. 2006, Gröber et al 2013) und begleitet auch sehr häufig die Patientinnen mit einem metastasierten Zervixkarzinom. Eine aktuelle Übersichtsarbeit der Arbeitsgruppe von Dr. Aivazova-Fuchs et al bietet eine ausführliche Hilfestellung zu Bedeutung und Therapie sowie zum Management eines Mikronährstoffmangels bei Krebspatienten (Aivazova-Fuchs et al. 2019).

Versorgung mit Mikronährstoffen bei Krebspatienten

Die Versorgung mit verschiedenen Vitaminen und Spurenelementen ist bei Tumorpatienten häufig bereits bei der Diagnosestellung schlechter als bei Gesunden. Diese Situation eskaliert dann nach Beginn einer Tumortherapie (Gröber et al. 2013b, Gröber et al. 2016, Gröber et al. 2013a). Besonders betroffen sind immunmodulierende und antioxidativ wirkende Mikronährstoffe wie z.B. Vitamin D, Selen, L-Carnitin sowie Elemente mit geringer Speicher- bzw. Reservekapazität (z.B. Vitamin B₁, Vitamin C, Vitamin K, Folsäure) (Gröber et al. 2016). Aufgrund der Beeinträchtigung des Krankheitsverlaufs und der Therapieverträglichkeit durch ein tumor- oder therapiebedingtes Mikronährstoffdefizit bei Tumorpatienten soll neben einer adäquaten Zufuhr an Proteinen, Fetten und Kohlenhydraten auch auf eine optimale Zufuhr an Selen und Vitamin D, die einen hohen Stellenwert in der komplementären Krebstherapie haben, geachtet werden (Gröber et al. 2013b, Gröber et al. 2016, Gröber et al. 2016, Gröber et al. 2015).

Eine Chemotherapie kann spezifische Mikronährstoffmangelzustände auslösen. Diese Effekte sollten bereits in der Planungsphase der tumordestrutiven Therapie berücksichtigt werden, damit eine ausreichende Substitution erfolgen kann (Tabelle 1).

Vitamin D

Zum Vitamin D beim Zervixkarzinom sind nur wenige Daten vorhanden. Viele epidemiologische Studien berichten über Vitamin-D-Rezeptor-Gen-Polymorphismus und Risiko für Brust- und Ovari-

Tabelle 1 Spezifischer Einfluss der Chemotherapie auf bestimmte Mikronährstoffe (Gröber et al. 2016, Gröber 2007)

Zytostatikum	Mikronährstoffe	Mechanismus	mögliche Folgen
Cisplatin	Magnesium (Mg) (Gröber 2007, Lajer et al. 2005)	Erhöhte renale Mg-Ausscheidung, verringerte intestinale Mg-Absorption	Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Fettstoffwechselstörungen, Glukoseintoleranz, erhöhte Nephrotoxizität
Paclitaxel	Vitamin D	Erhöhter Abbau von Calcidiol und Calcitriol in die inaktive Metaboliten durch 24-Hydroxylase	Vitamin-D-Mangel (Calcidiol unter 20 ng/ml), metabolisches Knochenstörungsrisiko und Beeinträchtigung der Immunkompetenz

alkarzinom. Die Ergebnisse einer Metaanalyse durchgeführt von der koreanischen Arbeitsgruppe Mun et al. zeigte eine positive Korrelation zwischen Fokl-Polymorphismus und erhöhtem Risiko für Brust- und Ovarialkarzinom. Der Bsm1-Polymorphismus dagegen war mit dem niedrigeren Risiko der Entwicklung dieser Karzinome assoziiert. Die Autoren empfehlen ein Monitoring des Vitamin-D-Rezeptor-Gen-Polymorphismus als potenziellen Biomarker bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen. Die Daten zum Zervixkarzinom liegen in diesem Zusammenhang allerdings nicht vor (Lajer et al. 2005).

Eine Analyse zum Vitamin-D-System beim Mamma-, Zervix- und Ovarialkarzinom durchgeführt von einer deutschen Arbeitsgruppe stellte sich als Ziel die Untersuchung der Expression von Vitamin-D-Rezeptor und der wichtigsten Enzymen, die in die Calcitriolsynthese und Metabolismus involviert sind, bei gynäkologischen Tumoren verglichen mit normalem Gewebe. Vitamin-D-Rezeptor-Immunreaktivität war erhöht bei Mamma-, Zervix- und Ovarialkarzinom im Vergleich mit normalem Gewebe. Die Autoren generieren daraus die Hypothese, dass dieses vielleicht einen präventiven oder therapeutischen Wert bei Vitamin-D-Einsatz für diese Karzinome haben könnte (Friedrich et al. 2003).

Es ist eine Tatsache, dass Vitamin-D-Mangel sich krankheits- und therapiebedingt besonders häufig bei Krebspatienten findet (Gröber et al. 2014 b). In einer Studie wurde bei bis zu ca. 70 % der Krebspatienten eine Unterversorgung mit Vitamin D diagnostiziert, dabei wurde Vitamin-D-Mangel anhand des 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegels (Calcidiol unter 75 nmol/l) festgelegt (Plant und Tisman 2006). Ein 25(OH)-D-Spiegel im Serum zwischen 20 und 100 ng/ml gilt als Normbereich. Eine defizitäre Versorgung mit Vitamin D liegt bei Werten unter 20 ng/ml oder 50 nmol/l vor. Vielen Studien zufolge, meistens allerdings zum Mammakarzinom, sollen die Zielwerte optimalerweise 40–60 ng/ml (bzw. 100–150 nmol/l) erreichen (Gröber et al. 2014 c). Eine anthrazyklin- und taxanhaltige Chemotherapie kann zu einem deutlichen Abfall des Calcidiol(25-OH-D)-Spiegels führen (Santini et al. 2010). Bei dieser Zielgruppe wäre ein regelmäßiges Monitoring des Vitamin-D-Spiegels empfehlenswert. Ein Vitamin-D-Mangel kann das Auftreten von chemotherapieinduzierten Schleimhauttoxizität und Geschmacksstörungen unter einer Polychemothera-

pie begünstigen. Diese Nebenwirkungen können mit Vitamin-D-Substitution erfolgreich behandelt werden (Fink 2011). Bei einem ausgeprägtem Vitamin-D-Mangel (Werte unter 20 ng/ml) kann eine Substitution nach Ausschluss von Kontraindikationen (wie z.B. Sarkoidose) mit 20.000 IE Vitamin D₃ wöchentlich durchgeführt werden. Eine Serumspiegelverlaufskontrolle ist alle 3 Monate unter der Substitution sinnvoll. Über den gesunden Umgang mit der Sonne zur Förderung der Vitamin-D-Synthese in der Haut induziert durch eine UV-Strahlung sollten die Patientinnen beraten werden, hierbei sollte Rücksicht auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Prävention von Hautkrebs genommen werden (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hautkrebs-praevention/> [letzter Zugriff: 28.05.2019]).

Selen

Selen ist ein wichtiges Spurenelement mit antiinflammatorischer, antioxidativer und zytoprotektiver Wirkung. Eine wichtige Rolle spielt Selen bei der Protektion gegen DNA-Schäden (Muecke et al. 2014). Die Tumorerkrankung an sich, Strahlen- und Chemotherapie sowie suboptimale Ernährung bei Tumorpatienten können häufig einen bereits bestehenden Selenmangel verstärken und die Nebenwirkungen der Strahlentherapie intensivieren (Muecke et al. 2014). Eine multizentrische randomisierte Phase-III-Studie, die 81 Patientinnen umfasste, hat die Selenkonzentration im Vollblut bei postoperativen Patientinnen mit Zervix- (11 Patientinnen) und Korpuserkarzinom untersucht. Patientinnen mit einem Selen Spiegel unter 84 µg/l wurden in zwei Gruppen randomisiert (Selengruppe, SG = 39 Patientinnen und Kontrollgruppe, KG = 42 Patientinnen). Während der Strahlentherapie erhielten die Patientinnen in der SG 500 µg Selen (Selenase) p. o. an den Tagen der Bestrahlung und 300 µg Selen an den bestrahlungsfreien Tagen bis zum letzten Tag der Strahlentherapie. In der KG wurde keine Selen substitution durchgeführt. Die 10-Jahres-Daten zum progressionsfreien Überleben haben keinen Nachteil für die SG betätigen können. Dabei zeigte sich eine deutliche Reduktion der Diarrhörate in der SG von 20,5 % verglichen mit 44,5 % in der KG (p= 0,04) (Muecke et al. 2010). Selenmangel konnte durch die Substitution während der Strahlentherapie im Gegensatz zur KG in der SG effektiv verbessert werden (Muecke et al. 2010).

Weitere Studien beschäftigten sich mit Selenkonzentration im Serum beim Zervixkarzinom. Die Arbeitsgruppe von Sundström hat die Selenkonzentration bei Patientinnen mit Zervix- und Endometriumphallkarzinom untersucht. Diese Patientinnen zeigten im Vergleich mit der Kontrollgruppe niedrigere Selenkonzentration im Serum. Die Autoren vermuten die Möglichkeit der Unterstützung der uterinen Kanzerogenese durch eine niedrigere Konzentration von Selen (Sundström et al. 1984). Den Zusammenhang zwischen Selenkonzentration im Serum und dem Risiko eines Zervixkarzinoms untersuchte auch eine Arbeitsgruppe von Thompson aus den USA. Sie konnte die Korrelation zwischen Selenkonzentration und Zervixkarzinomrisiko nicht unterstützen (Thompson et al. 2002).

Eine unkontrollierte Substitution von Selen ist nicht empfehlenswert. Nur bei einem nachgewiesenen Selenmangel sollte dieser bedarfsadaptiert ausgeglichen werden. Die Substitutionsdosis soll während der Therapie durch die engmaschige Verlaufskontrollen an den Bedarf adaptiert werden. Die Bestimmung des Selenspiegels soll nach Möglichkeit immer aus dem Vollblut erfolgen. Die Normwerte von Selen im Vollblut liegen bei 100–140 µg/l (entspricht ca. 80–120 µg/l im Serum). Ein Selendefizit besteht bei Werten unter 100 µg/l im Vollblut. In der gynäkologischen Onkologie sollte die Substitution nur mit anorganischem Natriumselenit erfolgen. Der gewünschte Zielwert sollte zwischen 130 und 155 µg/l liegen. Eine Substitution nach Ausschluss von Kontraindikationen mit bis zu 300 µg täglich kann bei nachgewiesenem Mangel durchgeführt werden. Eine Selen-supplementierung bei nichtdefizitärem Selenspiegel könnte negative Effekte mit sich bringen (Rayman 2012). Zeichen einer chronischen Toxizität unter Selen sind: Haarausfall, Hautschwellungen, Nagelveränderungen, Inappetenz, Leberfunktionsstörungen und periphere Neuropathie (Gröber et al. 2010). Uncharakteristische Symptome der akuten Vergiftung sind Foetor ex ore (Knoblauch), gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit und Erschöpfung, Kopfschmerzen, Selenrhinitis, Heiserkeit, Hautekzem, Haarausfall, Erweichung der Nägel und Gewichtsabnahme (Barceloux 1999). Die gleichzeitige Einnahme von Vitamin C zum Selen kann zu einem Wirkungsverlust des letzten führen, sodass ein Abstand von mindestens eine Stunde zwischen den Einnahmen von Natriumselenit und Vitamin C eingehalten werden soll (Gröber et al. 2010).

Fisch, Fleisch, Innereien, Vollkorngetreiden, Sojabohnen, Eier, Hülsenfrüchte, Nüsse, Reis, Haferflocken, Meeresfrüchte (insbesondere Hummer), Paranüsse und Eierteigwaren sind besonders selenreich, sodass eine Berücksichtigung dieses Wissens in der ausgewogenen Ernährung den Tagesbedarf von 60–70 µg ([http://www.dge.de/Referenzwerte/weitere Publikationen/FAQ/](http://www.dge.de/Referenzwerte/weitere-Publikationen/FAQ/) [letzter Zugriff 16.05.2019]) Selen ohne Supplementierung decken könnte.

Hyperthermie

Die Hyperthermie (HT) wird als vierte Säule in der Krebstherapie gesehen, doch trotz der insgesamt guten Datenlage ist sie keinesfalls eine Standardbehandlung in ihrem additiven Einsatz zur Strahlen- und/oder Chemotherapie, noch weniger ist sie eine Alternative zur leitliniengerechten Therapie des Zervixkarzinoms. HT in der Onkologie hat nichts zu tun mit Wärmeanwendungen z. B. in der Physiotherapie oder gar in der Sauna. Zahlreiche Kontroversen existieren leider auch unter den Hyperthermikern selbst: Seit über 30 Jahren wird an wenigen deutschen Universitäten zur HT geforscht und erst jetzt gibt es einen Standard, alleine aus praktischen Erfahrungen heraus, zu einem Anwendungsgebiet, der regionalen Tiefenhyperthermie mit **elektromagnetischen Mikrowellen**, die in lediglich 10 Einrichtungen in Deutschland zum Einsatz kommt (BSD-Gerät). Dieser Standard zwar als Leitlinie publiziert, hat noch keine ausreichende wissenschaftliche Grundlage (ähnlich S3-Linien), sondern ist ausschließlich Erfahrungsmedizin (Bruggmoser et al. 2012).

Die **kapazitative Methode** für die lokoregionale HT wird in etwa 210 (!) Einrichtungen in Deutschland durchgeführt, allerdings bisher ohne Standardisierung (Geräte der Firmen Oncotherm und Celsius 42).

Besondere Bedeutung hat die **Ganzkörperhyperthermie** (WBHT), die bei Metastasierung – im Gegensatz zu den lokalen Methoden – wirksam ist. Die WBHT ist in der Hochschulmedizin nicht präsent, wird aber erfolgreich mit unterschiedlicher Zielsetzung in über 300 (!) Einrichtungen in Deutschland praktiziert. Dabei gibt es Studien zur moderaten HT mit Temperaturen bis 39 °C (vorwiegend immunologischen Wirkung) und zur extremen

WBHT mit Temperaturen bis 43 °C (zytotoxische Wirkung) gemeinsam mit Chemotherapie besonders beim Ovarialkarzinom und Pankreaskarzinom (Heckel- und von-Ardenne-Anlagen), bisher nicht beim Zervixkarzinom. Lediglich für die extreme WBHT ist eine Analgosedierung oder Narkose erforderlich, die moderate WBHT ist weniger belastend für Herz und Kreislauf.

Erste Erfahrungen mit HT machte im Jahr 1895 Coley in Form metronomischer Fiebertherapien mit hitzesterilisierten Bakterienextrakten, die zu spektakulären Heilungen führten. Ähnliche „Spontanheilungen“ wurden nach akuten fieberigen Infekten beobachtet mit der Erklärung, dass akute Infekte das Immunsystem aktivieren, während chronische es dämpfen.

Da es noch keinen medizinisch-wissenschaftlichen Konsens zur Bewertung der Therapieergebnisse und der notwendigen Standardisierung der **thermischen Dosis** (Temperatur, Einwirkdauer, Thermometrie, Begleittherapie u. a.) gibt, erfolgt bis zur Gegenwart keine routinemäßige Erstattung der HT als Kassenleistung (Heyl 2012). Die thermische Dosis wird keinesfalls immer messbar sein, weder mit BSD-Geräten noch bei den anderen Anwendungen. Möglichkeiten zur Temperaturmessung sind das Legen von Sonden z. B. direkt in die Region oder auch eine nichtinvasive Echtzeitmessung durch RHT-MRT-Hybridssysteme mit temperaturempfindlichen Sequenzen (Ismann et al. 2015).

Es gibt zu allen Tumorentitäten positive Erfahrungen mit HT additiv zu Strahlen- oder Chemotherapie im Rahmen von Studien. Allerdings wird es aktuell immer schwieriger, Patientinnen in Studienarme zu randomisieren da die Betroffenen, die in HT-Einrichtungen kommen, dort auch eine HT erhalten wollen. Prospektive randomisierte Studien mit ausreichenden Patientenzahlen sind kaum realisierbar. So musste die begonnene Studie zur Radiochemotherapie mit HT beim Zervixkarzinom mangels Rekrutierung leider abgebrochen werden und wir beziehen uns immer wieder auf die einzige mittlerweile alte Studie von Frau van der Zee mit ihren überzeugenden Ergebnissen (van der Zee et al. 2000)). Unethisch ist die aktuelle Praxis der Kostenträger, HT Patienten nur in Studien zu ermöglichen bzw. zu erstatten.

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) hat im Jahr 2012 erstmalig die HT in ihre

Leitlinienempfehlungen beim Mammakarzinom aufgenommen, allerdings nicht beim Zervixkarzinom, da hier die Studien fehlen. Die Deutsche Gesellschaft für Hyperthermie (DGHT e. V.) hat aktuell Standards und Leitlinien für lokale HT und die WBHT erarbeitet, um die Anwendungen bei einzelnen Tumorentitäten zu vereinheitlichen, die Publikation erfolgte 2015.

Nicht alle Patienten möchten im Rahmen von Studien behandelt werden. Ebenso sind Leitlinien keine Richtlinien sondern allenfalls Hilfen für das Behandlungsteam. Die Leitlinien gründen sich auf sehr variablen Daten aus Studien; Erfahrungen fließen nicht ein.

Viele Krebspatientinnen fragen gezielt nach HT. Oft haben sie bereits Informationen aus zahlreichen Medien. Mit manchmal auch unseriösen Angeboten wird Hoffnung geweckt und in die Kostenfalle gelockt. Wir müssen zuhören und nicht nur mit Empathie sondern auch sehr pragmatisch die jeweils angebotene Methode mit ihrer Zielsetzung prüfen, ob sie sinnvoll ist – dann könnte der Kostenträger einbezogen werden – oder ob die HT in der speziellen Situation keinen Stellenwert hat.

Fazit für die Praxis

Aufgrund der derzeit fehlenden prospektiv-randomisierten Studien mit größeren Patientenzahlen ist die komplementärmedizinische Behandlung beim Zervixkarzinom zum gegenwärtigen Zeitpunkt leider nicht Bestandteil der klinischen Routine. Das Evidenzniveau für die meisten komplementärmedizinischen Maßnahmen wird zwar besser, ist insgesamt aber noch nicht ausreichend. Allerdings erscheint es sinnvoll, bei Tumorpatienten mit Malnutrition besonders in fortgeschrittenen Stadien häufig vorhandene Mikronährstoffdefizite aufzudecken und entsprechend zu substituieren, um die Lebensqualität der Patientinnen sowie die Compliance während der Strahlen- oder Chemotherapie zu verbessern.

Weiterführende prospektive Studien, die sich auf die einzelnen Substanzen oder Methoden und auf die Besonderheiten der Patientin mit Zervixkarzinom fokussieren, erscheinen sinnvoll und wünschenswert.

Literatur

- Aivazova-Fuchs, S, Lange-Maurer, P, Holzhauer (2019) Mikronährstoffmangel: Bedeutung und Therapie. Der Gynäkologe Published online: 07.05.2019 <https://doi.org/10.1007/s00129-019-4433-7>.
- Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie Zervixkarzinom | September 2014
- Barceloux DG (1999) Selenium. *J Toxicol Clin Toxicol* 37: 145–172
- Bozzetti F et al (2009) Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1.000 outpatients. *Support Care Cancer*. Mar; 1(3): 279-84. Doi: 10.1007/s00520-008-0476-3. Epub 2008 Jun 26
- Bruggmoser G, Bauchowitz S, Canters R, et al (2012) Leitlinie für die klinische Applikation, die Dokumentation und die Analyse klinischer Studien bei der regionalen Tiefenhyperthermie. *Strahlentherapie und Onkologie Supplement* 2:1-15
- Fearon KC et al, (2006) Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*. 83 (6): 1345-50
- Fink M (2011) Vitamin D deficiency is a cofactor of chemotherapy-induced mucocutaneous toxicity and dysgeusia. *J Clin Oncol* 29: 81-82
- Friedrich M, Rafi L, Mitschele T, et al (2003) Analysis of the vitamin D system in cervical carcinomas, breast cancer and ovarian cancer. *Recent Results Cancer Res*. 164:239-46.
- Gröber U. (2007) Arzneimittel und Mikronährstoffe. Medikationsorientierte Supplementierung. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- Gröber U et al (2010) Antioxidativen und andere Mikronährstoffe in der komplementären Onkologie. Checkliste komplementäre Onkologie. Stuttgart: Hippokrates
- Gröber U, Holzhauer P, Kisters K (2014 a) Besser durch die Krebstherapie. Mehr Lebensqualität mit den richtigen Vitaminen und Mineralstoffen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH 1. Auflage S. 158
- Gröber U, Holzhauer P, Kisters K (2014 b) Besser durch die Krebstherapie. Mehr Lebensqualität mit den richtigen Vitaminen und Mineralstoffen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH 1. Auflage 2014 S. 183
- Gröber U, Holzhauer P, Kisters K et al (2016) Micronutrients in Oncological Intervention. *Nutrients*. 8 (3). Pii: E 163. Doi: 10.3390/nu8030163. Review. PMID: 26985904
- Gröber U, Kisters K, Adamietz IA (2015) Vitamin D in oncology: Update 2015. *Med Monatsschr Pharm*. 38 (12): 512-6
- Gröber U, Mücke R, Holzhauer P et al (2013 a) Micronutrients in oncology. Current data about vitamin D, selenium, L-carnitine and Vitamin C. *Med Monatsschr Pharm* 36 (4): 133-43
- Gröber U et al, (2013 b) Komplementärer Einsatz von Antioxidanzien und Mikronährstoffen in der Onkologie, Update Der Onkologie
- Gröber U, Holzhauer P, Kisters K (2014 c) Mikronährstoffe während der Krebstherapie. *Dtsch Z Onkol* 46: 104-111
- Heyl U (2012) Die regionlae Elektrohyperthermie – technische Grundlagen, klinische Resultate und versicherungsmedizinische Aspekte. *Versicherungsmedizin* 64:70-74
- Holzhauer P, Gröber U. (2010) Checkliste Komplementäre Onkologie Hippokrates Verlag Stuttgart [http://www.dge.de/Referenzwerte/weitere Publikationen/FAQ/](http://www.dge.de/Referenzwerte/weitere_Publikationen/FAQ/) [letzter Zugriff 16.05.2019] <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hautkrebs-praevention/> [Letzter Zugriff: 28.05.2019]
- Ismann B, Kampmann E, Di Giola D, et al (2015) Update zum Stellenwert der Hyperthermie in der Therapie des Hochrisiko-Weichteilsarkoms und neue Therapiestudien. *Journal Onkologie* 1:32-39
- Kaspar H, Burghardt W (2014) Ernährungsmedizin und Diätik, Elsevier, Urban & Fischer, München, S32-50 (S.516-517)
- Lajer H, Kristensen M, Hansen HH et al (2005) Magnesium and potassium homeostasis during cisplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol*; 55:231-236
- Muecke, R., et al (2010) Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 78(3): p. 828-35
- Münstedt, K. and T. Riepen (2012) Alternative Medicine in Oncology. *World Medical Journal*., 58: p. 148-152.
- Mun MJ, Kim TH, Hwang JY, et al (2015) Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk for female reproductive cancers: A meta-analysis. *Maturitas*. 81(2):256-265. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.03.010. Epub 2015 Mar 21.
- Plant AS, Tisman G (2006) Frequency of combined deficiencies of Vitamin D and holotranscobalamin in cancer patients. *Nutr Cancer* 56: 143-148
- Ralph Muecke, Oliver Micke et al (2014) Multicenter, Phase III Trial Comparing Selenium Supplementation with observation in gynecologic radiation oncology: Follow-Up Analysis of the survival data 6 years after cessation of randomization. *Integrative Cancer Therapies*, Vol. 13 (6) 463-467
- Rayman MP (2012) Selenium and human health, *Lancet* 31; 379(9822): 1256-68.doi
- Santini D, Galluzzo S, Vincenzi B et al (2010) Longitudinal evaluation of Vitamin D plasma levels during anthracycline- and docetaxel-based adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer patients. *Ann Oncol* 21: 185-186
- Sundström H, Yrjänheikki E, Kaupila A (1984) Low serum selenium concentration in patients with cervical or endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 22(1):35-40.
- Thompson FE, Patterson BH, Weinstein et al (2002) Serum selenium and the risk of cervical cancer among women in the United States. *Cancer Causes Control*. 13(6):517-26.
- van der Zee et al (2000) Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours. A prospective, randomised, multicenter trial Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 355: 1119-25

Nachsorge

H. Sommer, V. Aivazova-Fuchs, C. Anthuber

Die Begrenztheit therapeutischer Möglichkeiten bei Fernmetastasen oder weit fortgeschrittenen Rezidiven hat die Frage der Sinnhaftigkeit früher Erkennung derselben aufkommen lassen und zum Umdenken Anlass gegeben. Als Konsequenz hat sich eine Nachsorgekonzeption nach potenziell kurativer Primärtherapie herausgestellt, die gegenüber den früheren schematisierten Empfehlungen jetzt durch eine stärkere Betonung klinischer Inhalte, wie Anamneseerhebung, klinische Untersuchung und Aufklärungsgespräch, gekennzeichnet ist.

Stellvertretend für eine die innere Wirklichkeit der Patientin berücksichtigende sowie die psychosoziale Dimension erfassende Haltung des betreuenden Arztes steht der Begriff der „sprechenden Medizin“, die für die Patientin fundamentale Bedeutung hat. Dennoch klagen Tumorpatientinnen zunehmend, dass ihre persönlichen Probleme im Gespräch mit ihrem Arzt nicht immer thematisiert werden. Es ist zu befürchten, dass sich die bestehenden Defizite im Rahmen der Umstrukturierung des Gesundheitssystems weiter vergrößern.

Diese im Begriff „sprechende Medizin“ implizierte „Gefühlsarbeit“ setzt voraus, dass sie als Bestandteil der professionellen Tätigkeit anerkannt und auch honoriert wird. Sie ermöglicht das Verstehen auf der Basis eines tragenden Beziehungsaspekts, der das Nachsorgegespräch kennzeichnen sollte (Wenderlein 1983). Die Patientin erwartet nach Primärbehandlung außer der tumorspezifischen Nachsorge, dass sie bei der Adaptation an die neue Realität sowie bei der Krankheitsbewältigung unterstützt wird (Schröck et al. 1997). Sie möchte sich „aufgehoben fühlen“ (Verres 1995) und der Arzt sollte ihr Geborgenheit vermitteln (Kleeberg 1994).

Im weiteren Verlauf der posttherapeutischen Phase stellen sich existenzielle Fragen wie nach dem Sinn des Lebens und damit auch des Leidens. Hilfe für die Patientin in dieser Auseinandersetzung mit dem existenziellen Anforderungscharakter des Lebens bietet eine Orientierung in Richtung „heilende Partnerschaft“ und eine Orientierung an der Logotherapie (sinnzentrierte Psychotherapie) Frankls (1998).

Während nach frühzeitiger Erkennung eines Rezidivs im kleinen Becken noch ein kurativer Ansatz besteht, bedeutet der Nachweis von Fernmetastasen in der Regel nur noch sehr eingeschränkte Heilungschancen. Somit kann der Nachsorgearzt vom Handlungsdruck möglichst frühzeitiger Metastaserkennung wegkommen und der „sprechenden Medizin“ mehr Raum geben, sodass der Arzt als Begleiter seiner diesbezüglichen Aufgabe eher gerecht werden kann, die gekennzeichnet ist durch Kontinuität und Beziehungstiefe in der Betreuung. Obwohl bislang der Vorteil einer strukturierten intensiven Nachsorge bezüglich eines verlängerten Überlebens nicht bewiesen ist, bleibt sie dennoch unerlässlich, da sie menschliche und fachlich-medizinische Betreuung beinhaltet, wobei dann Aspekte wie Lebensqualität oder Rehabilitation hohen Stellenwert haben und die Reduktion von Morbidität gegenüber der Reduktion von Mortalität an Bedeutung gewinnt (Beckmann et al. 2003).

Nach Abschluss der Primärtherapie verlagert sich demnach das therapeutische Ziel ärztlicher Tätigkeit vom kurativen zum rehabilitativen Ansatz und hat vorrangig die Behandlungsfolgen und psychosoziale Situation im Blick, ohne jedoch die klinisch symptomatische Untersuchung und symptomorientierte apparative Diagnostik zu vernachlässigen.

In einer Studie über Zielvorstellungen von Tumorpatientinnen an die stationäre Heilbehandlung wurde diagnoseunabhängig in 97 % der Fälle angegeben, dass das oberste Ziel die körperliche und seelische Erholung sei. Bei 80 % der Patientinnen sind spezifische Nachsorgeziele wie Hilfe zur Lebensveränderung, Auseinandersetzung mit der Krankheit und Aufklärung sowie Informationen über die Krankheit von Bedeutung (Schwiersch et al. 1999).

Medizinische Nachsorge

Die Nachsorge zum Zervixkarzinom soll nach Abschluss der Primärbehandlung begonnen werden. Sie beinhaltet Anamnese, körperliche Untersuchung, ärztliche Beratung, Betreuung und Begleitung. Um die Erkennung eines lokoregionären oder distalen Rezidivs rechtzeitig zu ermöglichen, soll beim Auftreten eines auffälligen Befunds in der Nachsorge sowie bei klinischem Verdacht die bildgebende Diagnostik angestrebt werden (S3-Leitlinie Zervixkarzinom 2014).

Die tumorspezifische Nachsorge sieht zur Rezidivfrüherkennung und Rezidivtherapie regelmäßige Untersuchungen wegen bestehender Behandlungsoptionen insbesondere beim Vaginalrezidiv und zentralen Rezidiv vor.

Nach Abschluss der operativen, radio- und chemotherapeutischen Maßnahmen sind mit der betroffenen Patientin Inhalt, Intervalle und Bedeutung rezidivdiagnostischer sowie weiterer Maßnahmen zur Kontrolle und Behandlung eventuell aufgetretener therapiebedingter Folgestörungen zu besprechen. Die Intervalle der Nachsorgeuntersuchungen rich-

ten sich nach dem statistischen Zeitpunkt des Auftretens von Rezidiven. Diese treten in 75 % der Fälle innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach Primärtherapie auf, in 37 % bereits in dem ersten Beobachtungsjahr, nach sechs Jahren nur noch sehr selten. Die durchschnittliche Rezidivquote aller Uteruskarzinome im Stadium I liegt bei etwa 10 %, im Stadium II bei 27 % und im Stadium III bei 58 % (Lohe und Baltzer 1984).

Elit et al. zeigten in einer Literaturübersicht mit 17 eingeschlossenen retrospektiven Studien, dass ein Nachsorgeintervall von drei bis vier Monaten für die ersten zwei bis drei Jahre gefolgt von einem sechsmonatlichen Intervall für weitere zwei Jahre als internationaler Standard angesehen werden kann (Elit et al. 2009). Ab dann erfolgten jährliche Kontrollen, wie sie auch die Projektgruppe Zervixkarzinom des Tumorzentrums München empfiehlt.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über Häufigkeit und Art der Nachsorgeuntersuchungen für tumor- und beschwerdefreie Patientinnen. Für palliativ zu behandelnde Patientinnen sind die Art und die Intervalle der Untersuchungen den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Richtlinie aller Untersuchungen sollte dabei die Frage sein, ob aus dem Ergebnis der Untersuchung Konsequenzen für weitere Maßnahmen oder Therapien folgen können.

Zwischenanamnese

Durch gezielte Fragen lässt sich der Verdacht auf ein Rezidiv oder eine Tumorprogression und auch eine Störungen an den Nachbarorganen (Darm, Harnblase) stellen:

Tabelle 1 Nachsorgeprogramm tumor- und beschwerdefreier Patientinnen nach Primärtherapie eines Zervixkarzinoms.

Jahr nach Primärtherapie	1. bis 3.	4. bis 5.	ab 5.
Zwischenanamnese Beratung, Allgemeinstatus, gynäkologische, inkl. bimanuelle rektovaginale Untersuchung, SpekulumEinstellung, Zytologie, fakultativ bei klinisch unauffälligem Befund (asymptomatischer Patientin) Kolposkopie möglich	Dreimonatlich	Sechsmonatlich	12-monatlich
Vaginalsonographie (Nierensonographie)	Großzügiger Einsatz empfehlenswert		
Tumormarker, Röntgenuntersuchung des Thorax, sonstige bildgebende Verfahren	Nur bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen		

- Vaginalblutungen, Dyspareunie, Postkoitalblutungen, Fluor vaginalis, Trockenheit der Scheide? Sensibilitätsstörungen?
- Miktions- und Defäkationsbeschwerden mit/ ohne Blutungen?
- Knochenschmerzen, insbesondere im Beckenbereich?
- Rückenschmerzen, „Ischiasbeschwerden“?
- Einseitiges bzw. beidseitiges Beinödem? Lymphödem? Zunahme des Leibesumfangs?
- Beschwerden beim Atmen? Husten?
- Körperliche Leistungseinbuße?
- Gewichtsverlust?

Körperliche Untersuchung

Gewichtskontrolle, gegebenenfalls Palpation und Perkussion des gesamten Abdomens, Perkussion und Auskultation der Lungen. **Palpation der inguinalen und der zervikalen Lymphknoten (inklusive Skalenus) beidseits.**

Genitalbereich

Gynäkologische, einschließlich **bimanuelle rektovaginale Untersuchung**, eventuell Zytologie (wobei die Deutung der Zellbilder nach **Bestrahlung** aufgrund von ausgeprägten atrophischen und radiogenen Veränderungen erschwert und nur bedingt aussagekräftig ist) und fakultativ Kolposkopie. Für die Zytologie und Kolposkopie ist zu bedenken, dass ein Nutzen beim Zervixkarzinomrezidiv nur zu erwarten ist, wenn das Rezidiv als zentrales Rezidiv auftritt und die Vaginalhaut infiltriert ist oder bei Residualtumor nach primärer Radio(chemo)therapie (S3-Leitlinie Zervixkarzinom 2014).

Rimel et al. (2011) zeigten in einer retrospektiven Multicenterstudie mit 929 Patientinnen und 4167 Zytologien, dass es bei einem Drittel der Patientinnen nach Zervixkarzinomerkrankung in der Nachsorge zu einem auffälligen Pap-Befund kommt (vor allem nach Strahlentherapie) (Rimel et al. 2011).

Als Ursache postoperativer sexueller Störungen mit herabgesetzter Libido, sinkender Koitusfrequenz, Dyspareunie und Anorgasmie finden sich anatomische Korrelate: Verkürzung der Vagina, Verklebungen nach Radiatio mit der Folge einer mangelnden

Lubrifikation, Neigung zu Rhagaden, Atrophie und einer Vulnerabilität der Scheidenhaut.

Geschlechtsverkehr kann wieder aufgenommen werden, wenn es der Lokalbefund zulässt, was im Allgemeinen im Rahmen der ersten Untersuchung nach Abschluss der Primärtherapie (Operation und/ oder Bestrahlung) zu beurteilen ist. Eine Verzögerung begünstigt eine vaginalverklebung nach gynäkologischer Radiotherapie mit Schrumpfung, Elastizitätsverlust und späterer verstärkter Dyspareunie.

Zur Reduzierung von Bestrahlungsfolgen hat sich der Einsatz von vaginaldilatoren (z. B. Amielle®) als vorteilhaft erwiesen. Entsprechende Hilfen, unter anderem Gleitmittel, sind therapeutisch anzubieten. Die lokale Therapie einer Strahlenreaktion der Vagina besteht in der Applikation von östrogenhaltigen Salben oder Suppositorien, gegebenenfalls von antimikrobiellen Substanzen, Lokalanästhetika und Glukokortikoiden.

Bei fehlender Beratung und Therapie könnte eine erhöhte Erwartungsangst entstehen, sodass eventuell gar keine Kohabitation mehr erfolgt. Zum anderen ist die psychosexuelle Hemmung als partielles Symptom einer allgemeinen Lähmung der Persönlichkeit und Vitalität anzusehen, wie es häufiger bei scheinbarer und realer Lebensbedrohung festzustellen ist.

Lymphödem

Durch die ausgedehnte Entfernung der Lymphknoten in pelviner bzw. zusätzlich paraaortaler Lokalisation oder durch die alleinige bzw. adjuvante Radio(chemo)therapie mit unterschiedlichen Zielvolumina kann es zu Lymphödemen in den unteren Extremitäten kommen.

Lymphödeme der Beine mit einer Umfangszunahme von über 3 cm treten nach operativer Therapie in etwa 3 %, bei zusätzlicher Nachbestrahlung in 5–15 % der Fälle auf, zum Teil mit Lymphzysten (Roth et al. 1993). Bei einem plötzlichen Auftreten eines Lymphödems sollte ein Rezidiv durch Schnittbildverfahren ausgeschlossen werden. Eine konsequent durchgeführte komplexe Entstauungstherapie mit Hochlagerung der Extremität, manueller Lymphdrainage, Kompressionsbehandlung (z. B. Kompressionsstrumpf/-strumpfhose nach Maß Kompressionsklasse 2) und Hautpflege soll eine

Zunahme verhindern (Devoogdt et al. 2011, Baumeister et al. 2009). Wärmeeinwirkung und Hautverletzungen sollen vermieden werden. Kühlung wird meist als wohltuend empfunden. Langzeitbeobachtungen zeigen eine Zunahme noch zehn Jahre nach Therapie (Le Borgne et al. 2013). Im Anfangsstadium wird eine zweimalige wöchentliche Therapiefrequenz und im chronischen Stadium von einmal wöchentlich empfohlen. Mobilität und Lebensqualität werden durch das Bewegungsprogramm positiv beeinflusst. Für die bleibende Volumenreduzierung der Lymphödeme eignen sich vor allem sowohl die Kompression (Bandagen oder Bestrumpfung) als auch die Lasertherapie, die allerdings bei fehlender Erfahrung in Deutschland kaum eingesetzt wird. Als Alternative zu den konventionellen Bandagen kann das Kinesio-Tape verwendet werden, dabei sollten die erhöhten Kosten mitberücksichtigt werden.

Harntrakt

Etwa 3–5 % intraoperative Blasen- und 1–2 % Ureterverletzungen werden nach Wertheim-Meigs-Operation beobachtet. Als postoperativ häufigste Komplikation ist die Blasenfunktionsstörung zu beobachten. Eine Ureterstriktur mit konsekutiver Harnstauung kann sonographisch ausgeschlossen werden.

Strahlenreaktionen der Harnblase werden durch Anwendung von Lokalanästhetika, Spasmolytika, Anticholinergika, α -Adrenergika, B3-Sympathikomimetika wie Mirobegron (Betmiga®), Glukokortikoiden und Östrogene, gegebenenfalls auch durch eine antibakterielle Therapie gelindert (Rauthe 1997).

Darmtrakt

Zusätzlich zur Stuhlregulierung und zur entblähenden Medikation können bei postaktinischen Darmbeschwerden Sulfasalazin-, Mesalazin- und Sucralfatpräparate sowie glukokortikoidhaltige Einläufe oder Lebertranzubereitungen angewendet werden. Bedeutsam ist eine diätetische Führung und Beratung. Bei Akutreaktionen sollte die erforderliche Diät ballaststoffarm und leicht verdaulich sein. Bei Adhäsionsbeschwerden sind mehrere kleine Mahlzeiten mit schlackenarmer, leicht verdaulicher, eiweiß- und vitaminreicher Kost für das Wohlbefinden förderlich. Weitere Informationen finden sich im Kapitel Strahlentherapie.

Hormonausfallerscheinungen

Bei prämenopausalen Patientinnen muss häufig der Verlust der Ovarialfunktion in Kauf genommen werden. Eine Hormonersatztherapie ist besonders bei jungen Patientinnen angezeigt (Rauh et al. 2017). Sie ist ohne Einschränkung bei **Plattenepithelkarzinom** als Östrogensubstitution möglich. Bei den seltenen Adenokarzinomen sollte vor der Substitution ein negativer Rezeptorstatus vorliegen. Nach ausschließlich strahlentherapeutischer Behandlung mit Belassung des Uterus sollte die Hormonersatztherapie (HRT) wegen der möglichen Induktion eines Endometriumkarzinoms in Form einer Östrogen-Gestagen-Therapie erfolgen. Die HRT dient zusätzlich der Knochengesundheit, die aber in Abhängigkeit von der Knochendichte im DXA-Scan zusätzlich durch Bisphosphonate oder RANKL-Antikörper (z. B. Prolia®) bei nachgewiesener Osteoporose unterstützt werden kann.

Zur topischen Therapie im vaginalen Bereich lassen sich östrogenhaltige Salben und Suppositorien ohne Einwände verordnen. Neben den bisher genannten Maßnahmen, die im Sinne der supportiven Therapie der Verbesserung der Lebensqualität und der Symptomlinderung dienen, ist bei zusätzlich zu erwartenden oder aufgetretenen Folgestörungen auf diese adaptierte Möglichkeiten der Supportivtherapie in einem speziellen Manual des Tumorzentrums München (2014) zu verweisen.

Ebenso im supportiven Sinne zu verstehen und unverzichtbar ist die Analyse der psychosozialen Situation der Patientin, aus der dann bei Bedarf sozialmedizinische, berufsspezifische, sozialrechtliche und psychoonkologische Interventionen ableitbar sind und durchgeführt werden müssen. Bezüglich einer qualifizierten psychoonkologischen Betreuung wird auf das Manual „Psychoonkologie“ (Tumorzentrum München 2002) hingewiesen, in dem unterschiedliche Ansätze des therapeutischen Vorgehens differenziert beschrieben sind.

Apparative/laborchemische Nachsorgemaßnahmen

Die vaginalen Sonographie ergänzt die klinische Untersuchung des kleinen Beckens zum einen zur Rezidiverkennung, zum anderen zur Beurteilung von Lymphozelen. Bei Feststellung größerer Lymphozelen ist auch eine Nierenultraschalluntersuchung zu emp-

fehlen. Auch neu aufgetretene freie Flüssigkeit im Douglas-Raum kann dadurch diagnostiziert werden. Weitere, teils aufwendige bildgebende Untersuchungsverfahren sowie Tumormarkerbestimmungen sollen nur eingesetzt werden, wenn abklärungsbedürftige Hinweise bestehen und klinische Konsequenzen daraus abzuleiten sind.

Bildgebende Verfahren bei asymptomatischen Patientinnen haben derzeit keinen Stellenwert. Bei symptomatischer Patientin sind die CT bzw. die MRT jeweils mit Kontrastmittelgabe die Standardverfahren. Zum Stellenwert und Nutzen der PET-CT im Rahmen der Nachsorge nach Zervixkarzinom liegen nur eingeschränkte Daten vor, daher kann dazu keine klare Aussage gemacht werden. Eine FDG-PET-Studie mit 42 Patientinnen ergab für das Lokalrezidiv des Zervixkarzinoms eine Sensitivität von 82 %, eine Spezifität von 97 % und eine Genauigkeit von 92 %. Für das distante Rezidiv lagen die Sensitivität bei 100 %, die Spezifität bei 90 % und die Genauigkeit bei 94 % (Hay-Smith et al. 2011). Eine PET-CT bei Frauen mit klinischem oder bildgebendem Rezidivverdacht erscheint durchaus sinnvoll und kann die Suche nach distalen Metastasen unterstützen (Mirpour et al. 2013). Bei beherrschbarer Krankheitssituation im Becken oder den lokoregionären Lymphknoten erscheint die PET-CT hilfreich, wobei der klinische Nutzen der PET-CT in dieser Situation unklar bleibt.

Der SCC-Spiegel nach Primärtherapie zeigt eine starke Korrelation mit dem klinischen Krankheitsverlauf bei Frauen mit Plattenepithelkarzinom. Da es bisher keine Evidenz dafür gibt, dass eine frühere Rezidiv- bzw. Metastasendiagnose das Gesamtüberleben der Patientin mit Zervixkarzinom verbessert, wird die regelmäßige SCC-Kontrolle im Rahmen der regulären Nachsorge nicht empfohlen (Sturgeon et al. 2010). Für die Marker CEA (carcinoembryonic antigen) bzw. CA 125 (Cancer-Antigen 125) bei Adenokarzinomen und NSE (neuron-specific enolase) bei neuroendokrinen Karzinomen liegen keine Daten vor, die eine regelmäßige Kontrolle unterstützen würden.

Beim Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv soll neben dem Ausschluss von Fernmetastasen die histologische Sicherung angestrebt werden. Außerdem soll der bisherige Therapieverlauf erhoben werden, um die lokoregionäre Therapiereserven prüfen zu können.

Nachsorge nach Strahlentherapie

Eine besondere Situation ergibt sich für Patientinnen, die im Rahmen der Primärbehandlung bestrahlt worden sind. Aus Punkt 7.3.3 der aktualisierten und derzeit gültigen Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ (14.07.14) ergeben sich folgende Pflichten für Nachsorgeuntersuchungen und Dokumentation:

„Die Qualitätssicherung der strahlentherapeutischen Behandlungen erfordert, dass die Daten aller Patienten auf ihr Behandlungsergebnis hin durch den behandelnden Arzt überprüft werden. Hierzu werden Erkenntnisgewinn und optimaler therapeutischer Nutzen für den einzelnen Patienten und Vergleiche im Allgemeinen ermöglicht. Daher muss der für die Durchführung der Behandlung verantwortliche Arzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz die Wirkungen und die Nebenwirkungen der strahlentherapeutischen Behandlung durch geeignete, in angemessenen Zeitabständen erfolgende, Kontrolluntersuchungen erfassen und dokumentieren. Der Arzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz kann Teile der Kontrolluntersuchungen an einen fachlich geeigneten Arzt übergeben, der diesem die Ergebnisse dann übermittelt.“

Er kann also diese Verpflichtung auch durch Informationsübermittlung und -verwertung der Untersuchungsbefunde anderer ausreichend erfahrener Nachsorgeärzte erfüllen, soweit von denen regelmäßige Berichte vorliegen. Ein Zeitfenster für die Nachsorge (Untersuchungsintervalle, Dauer der Nachsorge) durch den Strahlentherapeuten wird in der neuen Fassung der Richtlinie nicht mehr festgelegt.

Die ärztliche Stelle der BLÄK führt alle zwei Jahre ein Audit bei den Strahlentherapeuten durch. Hierbei wird insbesondere auch auf die dokumentierte Nachsorge nach Strahlentherapie Wert gelegt. Eine nicht ausreichend belegte Nachsorge kann einen Auditerfolg und dadurch eine Rezertifizierung des beteiligten Krebszentrums in Gefahr bringen, sodass auf eine zeitgerechte radioonkologische Verlaufsdokumentation zu achten ist.

In diesem Zusammenhang ist noch einmal zu erwähnen, dass die strahlentherapeutische Nachsorge keine Konkurrenz zur gynäkologischen Nachsorge darstellt, sondern diese sinnvoll ergänzt.

HPV-Impfung nach Zervixkarzinom

Die Bedeutung einer prophylaktischen HPV-Impfung nach einer abgeschlossenen Zervixkarzinombehandlung ist unklar (S3-Leitlinie Zervixkarzinom 2014).

Es liegen mittlerweile positive Daten zum Nutzen der HPV-Impfung nach Konisation bei Dysplasie (CIN 2+) zur Absenkung der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs vor (Wang et al. 2004).

Auswertungen von Studienpopulationen aus den Phase-III-Zulassungsstudien beider HPV-Impfstoffe (Gardasil® und Cervarix®) zeigen einen Schutz vor Wiedererkrankung bei Frauen, die während ihrer HPV-Infektion, aber vor der CIN-Erkrankung geimpft wurden. Es besteht kein Einfluss auf den Verlauf der aktiven Infektion, aber nach Therapie (Konisation) zeigte sich eine um 46 % geringere Wiedererkrankungsrate an Genitaldysplasien/Kondylomen bzw. eine um 64,9 % geringere Rate für CIN 2+ (Kang et al. 2013). Als möglicher Grund könnte die fehlende Immunkompetenz der Patientinnen vermutet werden. Nach operativer Therapie der Dysplasie besteht ein Rezidivrisiko von ca. 5 %. Dieses Risiko lässt sich aber durch die impfinduzierte Immunität um mehr als 50 % reduzieren (Wang et al. 2004).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich, wenn die HPV-Impfung eine Woche nach Konisation gegeben wurde, mit einer Verringerung des Rezidivrisikos von 7,2 % (Placebo) auf 2,5 % (Impfgruppe) (Wang et al. 2004). Bei allen CIN-Rezidivpatientinnen wurde ein positiver HR-HPV-Befund nach Konisation nachgewiesen (Kang et al. 2013).

Eine Impfung nach Dysplasie bzw. nach Therapie einer Dysplasie wird vor diesem Hintergrund, wenn auch mit deutlich geringeren Erfolgsraten, als mögliche Option gesehen – eine Kostenübernahmepflicht durch die Krankenkassen besteht nicht.

Informationsdefizite

Das Zervixkarzinom als genitale Krebserkrankung, insbesondere der Verlust der Gebärmutter, kann das weibliche Selbstwertgefühl schwer beeinträchtigen. Gezielte Aufklärung und Information, insbesondere über Fragen der Sexualität, können negative psychische Folgen verhindern helfen. Insbesondere sollte auf die Möglichkeit leichtgradiger postkoita-

ler Blutungen hingewiesen werden, da bei fehlender Information mit diesen Symptomen die Angst vor einem Rezidiv verbunden wird. Folgestörungen nach operativer und/oder strahlentherapeutischer sowie zytostatischer Therapie sind zu erörtern.

Selbsthilfegruppen und Nachsorgekalender

Große Bedeutung haben die Selbsthilfegruppen erlangt, über deren Kontaktadressen die Patientinnen informiert werden sollten.

Das Tumorzentrum München hat bereits in den ersten Jahren seines Bestehens einen Nachsorgekalender eingeführt, der durch die primär behandelnde Klinik oder den primär behandelnden niedergelassenen Arzt ausgestellt werden soll, jedoch auch später noch jederzeit nachträglich angelegt werden kann. In den Nachsorgekalender werden die individuellen Tumordaten des Patienten und die im Verlauf der Nachsorge erfolgenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen eingetragen. Ein so geführter Nachsorgekalender unterstützt die Kommunikation zwischen den an der Betreuung des Patienten beteiligten Ärzten und stellt auch für die Patientin eine Dokumentation der durchgeführten Maßnahmen dar. Dem betreuenden Arzt bietet ein sorgfältig geführter Kalender eine unschätzbare wertvolle schnelle Transparenz und Kommunikation, ohne sich durch Stapel von Briefen und Befundberichten kämpfen zu müssen. Der Patient kann in einem separaten Feld wichtige Fragen für das nächste Nachsorgetreffen vermerken.

Spätestens mit der Ausstellung des Kalenders ist der Patient über die Inhalte der Krebsregistrierung in Bayern zu informieren, die im Anfangsteil des Kalenders erklärt wird. Grundlage hierfür ist nunmehr das im Jahr 2013 vom Bundestag verabschiedete Krebsfrüherkennungs- und -registriergesetz (KFRG). Laut Bayerischem Krebsregistriergesetz (BayKRegG) vom März 2017 bzw. der Verordnung über die Durchführung vom Juni 2018 werden die Primär- und Nachsorgedaten weiterhin an die zuständige Regionalstelle (bisherige Tumorregister) gemeldet, dort überprüft und an die Zentralstelle Krebsfrüherkennung und Krebsregistrierung (ZKFR) am Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) weitergeleitet. Die Meldung der Erstdiagnose und Nachsorgedaten ist für medizinische Einrichtungen verpflichtend und wird von

den Krankenkassen vergütet. Die Patientin sollte auf einer gewissenhaften, vollständigen und leserlichen Führung des Nachsorgekalenders durch den nachsorgenden Arzt bestehen. Falls im Rahmen einer langjährigen Erkrankung ein Folgekalender ausgestellt werden muss, sollte die Nummer des Erstkalenders übertragen und die Nummer des Folgekalenders gestrichen werden.

Bezugsquelle für den Nachsorgekalender:

Bayerische Landesärztekammer

Mühlbauerstraße 16

81677 München

Tel.: 089 4147-209

Rehabilitation

Die medizinisch-onkologische Rehabilitation dient der spezifischen Behandlung von Krankheits- und Therapiefolgestörungen. Alle Patientinnen sollen über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Beantragung und Inanspruchnahme von Rehabilitationsmaßnahmen informiert und beraten werden. Onkologische Rehabilitationsmaßnahmen werden in hierzu qualifizierten stationären und ambulanten Rehabilitationseinrichtungen erbracht. Als Kostenträger fungieren in der Regel die gesetzliche Renten- oder Krankenversicherung. Therapiebedingte Störungen sollen bei der Rehabilitation und Nachsorge erfragt und behandelt werden.

Sexualität

Die Diagnose Zervixkarzinom sowie die Folgen der Therapie nehmen einen sehr großen Einfluss auf die Sexualität der Patientinnen. Die Patientinnen berichten häufig neben einer verringerten Libido von vaginaler Trockenheit und Dyspareunie. Diese Beschwerden werden subjektiv als besonders belastend empfunden. Die Veränderung der sexuellen Anatomie nach der Therapie sorgt für die Störung der emotionalen Integrität. Identitätskrisen sind nicht selten.

Für Patientinnen, die mit kurativer Intention behandelt wurden, konnte die positive Wirksamkeit psychoedukativer Maßnahmen auf die Lebensqualität nachgewiesen werden. Diese Patientinnen profitieren

von Informationen bezüglich alternativer Hormontherapien, Scheidenzäpfchen und Vaginaldilatatoren (S3-Leitlinie Zervixkarzinom 2014).

Als Intervall bis zur Aufnahme der sexuellen Aktivität, das meist empfohlen werden kann, haben sich nach Operation und Radio(chemo)therapie etwa drei bis sechs Wochen nach Abschluss der jeweiligen Therapie etabliert.

Aufgrund der Komplexität der psychischen Belastung und körperlichen Veränderungen nach der Operation und/oder Radiochemotherapie empfiehlt sich die interdisziplinäre Betreuung dieser Patientinnen unter Einbeziehung psycho(onko)logischer Expertise.

Literatur

- Baumeister, R., et al (2009) S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Lymphödeme Langfassung (AWMF)
- Beckmann MW, von Minkwitz G, Pfisterer J, et al (2003) Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie (AGO): Nachsorge beim Mammakarzinom und bei gynäkologischen Malignomen — „To follow-up oder not to follow-up“. *Geburtsh Frauenheilk* 63: 725—730
- Berghmans, B., et al (2002) Efficacy of physical therapeutic modalities in women with proven bladder overactivity. *Eur Urol* 41(6): p. 581-7
- Choi, H., M.H. Palmer, and J. Park (2007) Meta-analysis of pelvic floor muscle training: randomized controlled trials in incontinent women. *Nurs Res* 56(4): p. 226-34
- Devoogdt, N., et al (2011) Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomized controlled trial. *BMJ* 343: p. d5326
- Elit, L., et al (2009) Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 114(3): p. 528-35
- Frankl VE (1998) *Ärztliche Seelsorge, Grundlagen der Logotherapie und Existenzanalyse*. 7. Auflage, Fischer, Frankfurt am Main
- Hartmann, K.E., et al (2009) Treatment of overactive bladder in women. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2009(187): p. 1-120, v.
- Hay-Smith, E.J., et al (2011) Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(12): p. CD009508
- Hosker, G., J.D. Cody, and C.C. Norton (2007) Electrical stimulation for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3): p. CD001310
- Kang, W.D., H.S. Choi, and S.M. Kim (2013) Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electro-surgical excision procedure effective in preventing

- recurrence in patients with highgrade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol* 130(2): p. 264-8
- Kleeberg UR (1994) Behandlung von Krebspatienten in der Praxis, *Cancer Care* 1: 10
- Le Borgne, G., et al (2013) Quality of life in long-term cervical cancer survivors: a population-based study. *Gynecol Oncol* 129(1): p. 222-8
- Leitlinienprogramm Onkologie . S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie Zervixkarzinom September 2014. Rehabilitation/ Nachsorge, S. 151-161
- Lo, S., J. Naidu, and Y. Cao (2003) Additive effect of interferential therapy over pelvic floor exercise alone in the treatment of female urinary stress and urge incontinence: a randomized controlled trial. *Hong Kong Physiotherapy Journal* 21: p. 37-42.
- Lohe KJ, Baltzer J (1984) Malignome der Cervix uteri: In: Bender HG (ed) *Gynäkologische Onkologie für die Praxis*: 130—147
- Mirpour, S., et al (2013) The role of PET/CT in the management of cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol* 201(2): p. W192-205
- Norton, C. and J.D. Cody (2012) Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 7: p. CD002111
- Patil SP, Nagrale AV, and G. SD (2010) Additive effect of interferential therapy over pelvic floor exercises. *International Journal of Therapy & Rehabilitation* 17(11): p. 596-602
- Rauh LA, Pannone AF, Cantrell LA (2017) Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: are we adhering to standard of care? *Gynecol Oncol* 147:597-600
- Rauthe G (1997) Management of reactions and complications following radiatio therapy. In: *Medical radiology. Diagnostic imaging and radiation oncology*, In: Vahrson (ed.), *Radiation oncology of -gynecological cancers*. Springer, Berlin New York: pp 433—454
- Rimel, B.J., et al (2011) Cervicovaginal cytology in the detection of recurrence after cervical cancer treatment. *Obstet Gynecol* 118(3): p. 548-53
- Roth SL (1993) Das Zervixkarzinom. In: Roth SL, Böttcher H (eds) *Gynäkologische Strahlentherapie*, pp 14—38
- Schröck R, Böhm HM, Lerch J, et al (1997) Praktischer Umgang mit häufigen Sinnfragen bei der Therapie und Nachsorge von Frauen mit Brustkrebs, Aktuelle adjuvante Therapie des Mammakarzinoms. In: Siebert W (ed) *Aktuelle adjuvante Therapie des Mammakarzinoms*. Marseille, München, pp 73-87
- Schwiersch M, Stepien J, Weymayr P, et al (1999) Die Inanspruchnahme psychosozialer und edukativer Maßnahmen in der stationären onkologischen Nachsorge zwischen Entscheidungsautonomie und rehabilitativer Kompetenz. *Prax Klin Verhaltensmed Rehabil* 45: 73—81
- Sturgeon, C.M., et al (2010) National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. *Clin Chem* 56(6): p. e1-48
- Tumorzentrum München (2002) *Psychoonkologie Tumorzentrum München (2014) Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie in der Hämatologie und Onkologie*
- Verres R (1995) Vom Handlungsdruck zur Begleitung in die innere Ruhe. *Deutsches Ärzteblatt* 51/52: B2580—2583
- Wang, A.C., Y.Y. Wang, and M.C. Chen (2004), Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder. *Urology* 63(1): p. 61-6
- Wenderlein JM (1983) Das Rehabilitationsgespräch in der Gynäkologie. In: Prill HJ, Langen D (eds) *Der psychosomatische Weg zur gynäkologischen Praxis*. Schattauer, Stuttgart New York, pp 96-102
- Wenderlein JM, Prötzel T, Lehrs S (1979) Brauchen Frauen nach Brustkrebs- oder nach Genitalkrebsbehandlung mehr psychosozial orientierte Rehabilitation? *Rehabilitation* 18: 187—195
- Wong, T.Z., E.L. Jones, and R.E. Coleman (2004) Positron emission tomography with 2 deoxy-2-fluoro-D-glucose for evaluating local and distant disease in patients with cervical cancer. *Mol Imaging Biol* 6(1): p. 55-62

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe

Autoren

Dr. med. V. Aivazova-Fuchs
Gynäkologische Onkologie
Klinik Bad Trissl Onkologisches Kompetenzzentrum
Oberaudorf
Bad-Trissl-Straße 73, 83080 Oberaudorf

Prof. Dr. med. C. Anthuber
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum Starnberg
Oßwaldstraße 1, 82319 Starnberg

Dr. med. I. Bauerfeind
Frauenklinik
Klinikum Landshut GmbH
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Dr. med. T. Blankenstein
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Campus
Innenstadt
Maistraße 11, 80337 München

Dr. med. A. Burges
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. M. Burgmann
Frauenklinik
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern/Campus Innenstadt/Maistraße
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. C. Dannecker
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Augsburg
Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg

Prof. Dr. med. D. Dian
Leitung gyn. Onkologie & Brustchirurgie
Klinik MedNord
Heidemannstraße 5b, 80939 München

Prof. Dr. med. J. Engel
Tumorregister/IBE
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. J. Gallwas
Georg-August-Universität
Universitätsmedizin Göttingen
Gynäkologisches Krebszentrum
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Dr. med. I. Himsl
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Klinikum Dritter Orden
Menzinger Straße 44, 80638 München

Prof. Dr. med. C. Höb
Maria-Theresia-Straße 3 a, 81675 München

Prof. Dr. med. M. Kolben
Praxis für Frauengesundheit und WolfartKlinik
Bahnhofstraße 9 und Waldstraße 7, 82166 Gräfelfing

Prof. Dr. med. H. Lindner
Effnerstraße 4a, 85049 Ingolstadt

Dr. med. B. Löhrs
Klinikum Landshut
Robert-Koch-Straße 1, 84036 Landshut

Prof. Dr. med. D. Mayr
Pathologisches Institut der LMU
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Prof. Dr. med. F. S. Oduncu
Klinik für Onkologie, Hämatologie und
Palliativmedizin
Helios Klinikum München West
Steinerweg 5, 81241 München-Pasing

Dr. med. M. Panzer
Praxis für Strahlentherapie und Radioonkologie
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

Dr. med. V. Pfahler
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. rer. biol. hum. M. Rottmann
Tumorregister/IBE
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Assoc. Prof./Oradea Dr. med. P. Schaffer
Filialpraxis Oberaudorf
MVZ RoMed
Bad-Trissl-Straße 73, 83080 Oberaudorf

Dr. med. E. Schmoeckel
Pathologisches Institut der LMU
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Dr. med. G. Schubert-Fritschle
Tumorregister/IBE
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. L. Schüttrumpf
Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie
und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. H. Sommer
Klinik u. Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Campus
Innenstadt
Maistraße 11, 80337 München

Dr. med. T. Starrach
Klinik u. Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. F. Trillsch
Klinik u. Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Mitglieder der Projektgruppe

Dr. med. V. Aivazova-Fuchs
Gynäkologische Onkologie
Klinik Bad Trissl Onkologisches Kompetenzzentrum
Oberaudorf
Bad-Trissl-Straße 73, 83080 Oberaudorf

N. Amann
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Campus
Innenstadt
Maistraße 11, 80337 München

Prof. Dr. med. C. Anthuber
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum Starnberg
Obwaldstraße 1, 82319 Starnberg

Dr. med. S. Anthuber
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum Starnberg
Obwaldstraße 1, 82319 Starnberg

Dr. med. I. Bauerfeind
Frauenklinik
Klinikum Landshut GmbH
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Dr. med. T. Blankenstein
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Campus
Innenstadt
Maistraße 11, 80337 München

Dr. med. A. Burges
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. M. Burgmann
Frauenklinik
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern/Campus Innenstadt/Maistraße
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. S. Corradini
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und
Radioonkologie, LMU
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. D. Dian
Leitung gyn. Onkologie & Brustchirurgie
Klinik MedNord
Heidemannstraße 5b, 80939 München

Prof. Dr. med. J. Engel
Tumorregister/IBE
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. J. Gallwas
Georg-August-Universität
Universitätsmedizin Göttingen
Gynäkologisches Krebszentrum
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Dr. med. P. Hantschmann
Gynäkologie und Geburtshilfe
Kreisklinik Altötting
Vinzenz-von-Paul-Straße 10, 84503 Altötting

Dr. med. I. Himsł
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Klinikum Dritter Orden
Menzinger Straße 44, 80638 München

Prof. Dr. D. Hölzel
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,
Biometrie und Epidemiologie (IBE)
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. C. Höb
Maria-Theresia-Straße 3 a, 81675 München

Prof. Dr. med. M. Kolben
Praxis für Frauengesundheit und WolfartKlinik
Bahnhofstraße 9 und Waldstraße 7, 82166 Gräfelfing

Prof. Dr. H. Lindner
Institut für Strahlentherapie
Klinikum Ingolstadt
Krumenauer Straße 25, 85049 Ingolstadt

Dr. med. B. Löhrs
Klinikum Landshut
Robert-Koch-Straße 1, 84036 Landshut

Dr. H. März
Gynäkologische Kreisklinik Ebersberg
Pfarrer-Guggetzer-Straße 3, 85560 Ebersberg

Prof. Dr. med. D. Mayr
Pathologisches Institut der LMU
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Prof. Dr. med. V. Nüssler
Tumorzentrum München
Pettenkoflerstraße 8a
80336 München

Prof. Dr. med. F. S. Oduncu
Klinik für Onkologie, Hämatologie und
Palliativmedizin
Helios Klinikum München West
Steinerweg 5, 81241 München-Pasing

Dr. med. M. Panzer
Praxis für Strahlentherapie und Radioonkologie
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

Dr. med. V. Pfahler
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. rer. biol. hum. M. Rottmann
Tumorregister/IBE
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Assoc. Prof./Oradea Dr. med. P. Schaffer
Filialpraxis Oberaudorf
MVZ RoMed
Bad-Trissl-Straße 73, 83080 Oberaudorf

Dr. med. E. Schmoeckel
Pathologisches Institut der LMU
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Dr. med. G. Schubert-Fritschle
Tumorregister/IBE
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. L. Schüttrumpf
Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie
und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. H. Sommer
Klinik u. Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Campus
Innenstadt
Maistraße 11, 80337 München

Dr. med. T. Starrach
Klinik u. Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern
Marchionistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. F. Trillsch
Klinik u. Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Campus
Großhadern
Marchionistraße 15, 81377 München

Dott./UC Rom A. Wuttge-Hannig
Karlsplatz 3 bis 5, 80335 München

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München

Beratungsstellen des Tumorzentrums München

1. Beratungsstelle für Ernährung und Krebs am Tumorzentrum München

in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
Eva Kerschbaum, M.Sc. Ernährungswissenschaft
Nina-Maria Weber, M.Sc. Ernährungswissenschaft
Sarah Löhnchen, M.Sc. Ernährungswissenschaft
Pettenkoflerstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06
80336 München
Tel.: 089/4400-53344
Fax: 089/4400-54787

E-Mail: ernaehrung-tzm@med.uni-muenchen.de

Homepage: <https://www.tumorzentrum-muenchen.de/ernaehrung.html>

Auf der Homepage des Tumorzentrums München finden Sie zudem eine individuelle Suche nach Beratungsangeboten zum Thema „Ernährung bei Krebs“ in Ihrer Nähe:

<http://www.ernaehrung-krebs-tzm.de/berater-suche.html>

2. Homepage der AG-Ernährung

Hier finden Krebspatienten Antworten auf häufig gestellte Fragen rund um das Thema Krebsprävention, Gewichtsverlust, Mangelernährung, aber auch Übergewicht im Zusammenhang mit Krebserkrankungen. Zusammengefasst von Ernährungsfachkräften in und um München.

<http://www.ernaehrung-krebs-tzm.de/>

3. Der Blog des Tumorzentrums „Gemeinsam stark“ – für alle, die sich tiefer über die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Thema „Lebensstil und Krebs“ informieren wollen. Inklusive vieler Rezepte für eine gesunde, krankheitsgerechte Küche, von Sternenköchen exklusiv für das Tumorzentrum kreiert.

<http://news.tumorzentrum-muenchen.de/>

4. Krebsberatungsstelle am Tumorzentrum München

in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)

Hier können Sie als Patient oder Angehöriger psychosoziale/psycho-onkologische Beratung sowie Informationen und Hilfestellungen bei sozialrechtlichen Fragen erhalten.

Dr. med. Carola Riedner, Ärztin und Psycho-Onkologin und
Angelika Amann, Dipl. Sozialpädagogin (FH), Psychoonkologin (DKG) i.A.

Pettenkofersstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.07

80336 München

Tel.: 089/4400-53351

Fax: 089/4400-53354

E-Mail: krebsberatung-tzm@med.uni-muenchen.de

Homepage: <http://www.tumorzentrum-muenchen.de/beratung.html>

Auf der Homepage des Tumorzentrums München finden Sie zudem eine individuelle Suche nach psychosozialer/psycho-onkologischer Beratungsangebote im Raum München/Oberbayern:

<http://www.tumorzentrum-betreuung.de>

5. Beratungsstelle für Komplementärmedizin und Naturheilkunde am Tumorzentrum München

in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.

und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)

Informationen über sinnvolle naturheilkundliche Begleittherapien bei Tumorerkrankungen.

Die Beratungsstelle unterstützt Sie dabei, Krankheitssymptome und Therapienebenwirkungen zu lindern sowie das Wiedererkrankungsrisikos zu senken.

Wolfgang Doerfler, Facharzt für Neurologie, Arzt für Naturheilverfahren

Pettenkofersstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06

80336 München

Tel.: 089/4400-57417

Fax: 089/4400-54787

E-Mail: komplementaermedizin-tzm@med.uni-muenchen.de

Homepage: <http://www.tumorzentrum-muenchen.de/komplementaermedizin.html>

6. AG „Komplementärmedizin“

Auf der Homepage der AG Komplementärmedizin finden Sie unter anderem Vorträge zum Thema Komplementärmedizin in der Behandlung von Krebspatienten:

<http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/arbeitsgruppen/komplementaermedizin.html>

Komplementärmedizinische Beratungsstellen des CCCM

1. Kompetenzzentrum für Komplementärmedizin und Naturheilkunde (KoKoNat)

Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Leitung: Prof. Univ. Zürich Dr. med. Dieter Melchart

Kaiserstraße 9 / Rückgebäude

D-80801 München

Anfragen und Anmeldung für die Ambulanz bitte nur schriftlich per E-Mail an:

nhv.ambulanz@mri.tum.de

Fax: 089/726697-21

Homepage: <http://www.kokonat.med.tum.de/>

2. Komplementärmedizinische Sprechstunde

an der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie

Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Leitung: Prof. Dr. med. S. Combs

Ismaninger Straße 22

81675 München

Tel.: 089/4140-4511

Fax: 089/4140-4882

E-Mail: privatambulanz.radonk@mri.tum.de

Homepage: <http://www.radonc.med.tum.de/kompmedSprechstunde>

3. Zentrum für Integrative Gynäkologie und Geburtshilfe (ZIGG)**Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde****Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München**

Leitung: Dr. med. D. Paepke

Ismaninger Straße 22

81675 München

Tel.: 089/4140-6749

Fax: 089/4140-4912

E-Mail: zigg@mri.tum.de

Homepage: <http://www.frauenklinik.med.tum.de/inhalt/naturheilverfahren-und-komplementärmedizin>

Beratungsstelle zum Thema „Bewegung und Krebs“ des CCCM**Zentrum für Prävention, Ernährung und Sportmedizin**

Klinikum rechts der Isar Technische Universität München

Ismaninger Straße 22, Bau 523

81675 München

Tel.: 089/4140-6774

Fax: 089/4140-6772

E-Mail: pz@sport.med.tum.de

Homepage: <http://www.tumorzentrum-muenchen.de/patienten/bewegung/bewegung-und-krebs.html>

Psychoonkologische Beratungsstellen des CCCM**1. Psychoonkologische Beratung im CCCM:****Interdisziplinäres Zentrum für Psycho-Onkologie (IZPO)****Medizinische Klinik und Poliklinik III/****Comprehensive Cancer Center München (CCCM)**

Leitung: Dr. med. Friederike Mumm

Marchioninistraße 15

81377 München

Tel.: 089/4400-74919

Fax: 089/4400-78665

E-Mail: psycho-onkologie@med.uni-muenchen.de

Homepage: http://www.klinikum.uni-muenchen.de/CCCLMU-Krebszentrum-Muenchen/de/patienten/psycho_onkologie/index.html

2. Sektion Psychosoziale Onkologie

Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Klinikum rechts der Isar an der TU München

Leitung: PD Dr. Andreas Dinkel

Tel.: 089/4140-4313

Fax: 089/4140-4845

E-Mail: Psychosomatik@mri.tum.de

Homepage: <https://www.psychosomatik.mri.tum.de/patientenversorgung/erwachsene/psychoonkologie-funktionsbereich-psychoziale-onkologie>

Leitung Psychoonkologische Ambulanz: Dr. med. Doris Pouget-Schors

Tel.: 089/4140-7421

Fax: 089/4140-4845

E-Mail: Doris.Pouget-Schors@mri.tum.de

Beratungsstellen des CCCM zum Thema „Ernährung bei Krebs“

1. Institut für Ernährungsmedizin, Klinikum rechts der Isar der TU München

Leitung: Herr Prof. Dr. med. H. Hauner

Frau S. Schmidt-Tesch

Georg-Brauchle-Ring 62

80992 München

Tel.: 089/289-24921

E-Mail: ernaehrungsmedizin.med@tum.de

Homepage: www.em-tum.de

2. Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie)

Dr. Alexander v. Werder

Andrea Mack M., Sc. Klinische Ernährungsmedizin, Diätassistentin

Ismaninger Straße 22

81675 München

Tel.: 089/4140-8037

E-Mail: andrea.mack2@mri.tum.de

Homepage: <https://www.med2.mri.tum.de>

3. Ernährungsberatung für onkologische Patienten

Krebszentrum München am Comprehensive Cancer Center (CCC München^{LMU}),

Klinikum der Universität München

in Kooperation mit dem interdisziplinären Zentrum für Diätetik und Ernährungsmedizin (IZDE)

Campus Großhadern

Marchioninistraße 15

81377 München

Tel.: 01525 4847892

E-Mail: ernaehrungsmedizin@med.uni-muenchen.de

Homepage: www.klinikum.uni-muenchen.de/CCCLMU-Krebszentrum-Muenchen