



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen
Stand August 2008

- 1 Allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie
- 1.2. Gynäkologische Onkologie
- 1.2.6. Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms

AWMF 032/033 (S2k)

Epidemiologie

Die Inzidenz des Zervixkarzinoms variiert weltweit zwischen 3,6 (Finnland) und 45 (Kolumbien) pro 100.000 Frauen pro Jahr. In Deutschland lag die Inzidenz 1971 bei 35 : 100.000 und im Jahre 2002 bei 13,3 : 100.000. Die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms ist in Deutschland, gemessen an den Zahlen des Saarlandes, von 40,0 : 100.000 1971 auf 14,1 : 100.000 2004 zurückgegangen und die Mortalität von 8,0 : 100.000 auf 4,6 : 100.000 abgefallen. Im Vergleich zum Zervixkarzinom liegt die Inzidenz der zervikalen Präkanzerosen um das 100fache höher. Damit dürfte in Deutschland die Inzidenz schwergradiger Präkanzerosen der Cervix uteri bei ca. 1 % liegen. Daten aus Österreich zeigen, dass die Inzidenz zervikaler Präkanzerosen bei Frauen in der Altersgruppe zwischen 21 und 30 Jahren von 1985-89 im Vergleich zu 1980-84 signifikant um das 4fache zugenommen hat. Eine ähnliche Tendenz wurde auch für eine Population in Deutschland beschrieben.

Nach Hochrechnung des Robert-Koch-Institutes (Berlin) erkrankten im Jahre 2002 6.500 Frauen am Zervixkarzinom, über 1.700 Frauen starben daran. Die Mortalität des Zervixkarzinoms betrug im Jahre 2002 30 %. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 52,2 Jahren. Die Altersverteilung zeigt einen ersten Gipfel zwischen 35 und 54 Jahren, sowie einen weiteren ab 65 Jahren.

Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose des Zervixkarzinoms hat sich in den letzten 25 Jahren um 14 Jahre verringert. Das verhornende (squamöse) oder nicht verhornende Plattenepithelkarzinom sowie das Adeno- oder adenosquamöse Karzinom sind die häufigsten histologischen Typen. Bei ca. 80 % der Fälle liegt ein Plattenepithelkarzinom vor, wobei sich allerdings der Anteil der Adenokarzinome in den letzten 25 Jahren von 10 über 20 % erhöht hat. Ätiologisch ist für die Krebsentstehung eine Infektion mit High-risk humanen Papillomviren (hauptsächlich die HPV-Typen 16, 18, 45, 31, 33, 58, 52, 35, 59, 56, 6, 51, 68, 39, 82, 73, 66 und 70) unabdingbar.

Weitere Faktoren wie Rauchen, genitale Infektionen, die Langzeiteinnahme von oralen Kontrazeptiva, hohe Parität sowie die Suppression des Immunsystems stehen in der Diskussion bei High-risk HPV-Infektion die Krebsentstehung fördern.

Prävention / Früherkennung

Primäre Prävention

Eine primäre Prävention des Zervixkarzinoms kann durch eine Vermeidung einer genitalen Infektion mit humanen Papillomviren geschehen (sexuelle Abstinenz). Die konsequente Verwendung von Kondomen vermindert das Übertragungsrisiko einer zervikalen und vulvovaginalen HPV-Infektion zwischen Mann und Frau, stellt aber keinen absoluten Schutz dar. Darüber hinaus empfiehlt sich die Kondomanwendung zum Schutz vor anderen Geschlechtskrankheiten.

Eine Impfung gegen die beiden HR-HPV-Typen 16 und 18 kann potentiell mindestens 70% der Zervixkarzinome verhindern. Die Ergebnisse von doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II- -Studien zur prophylaktischen Vakzinierung mit einem bivalenten Impfstoff gegen HPV 16/18 bzw. einem tetravalenten Impfstoff gegen HPV 16/18 sowie den Genitalwarzen verursachenden HPV-Typen 6/11 zeigten eine gute Verträglichkeit, eine 100%ige Serokonversion, eine fast vollständige Verhinderung von persistierenden Infektionen, Zervixdysplasien und Genitalwarzen. In Phase-III-Studien zeigte sich eine Effektivität von 100% bei der Verhinderung von HPV-assoziierten anogenitalen Erkrankungen (Garland) und von 98% bei der Verhinderung von CIN 2- und CIN 3-Läsionen durch einen tetravalenten Impfstoff (FUTURE). Weitere große Phase-III-Studien mit über 40.000 Teilnehmern laufen derzeit. Der tetravalenten Impfstoff (Gardasil®) und der bivalente Impfstoff (Cervarix®) sind zugelassen.

Die STIKO empfiehlt eine generelle Impfung gegen humane Papillomviren (HPV 16, 18) für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren. Diese wurde auch als Richtlinie vom Gemeinsamen Bundesausschuss beschlossen. Da der HPV-Impfstoff rein prophylaktisch wirksam ist, sollte schon ab 9 Jahren mit der Impfung begonnen werden (siehe S3 Leitlinie zur HPV-Impfung).

Da nicht alle HPV-Typen durch die Impfstoffe erfasst werden, ist die Teilnahme an den regelmäßigen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen weiterhin erforderlich.

Früherkennung / Sekundäre Prävention

Die sekundäre Prävention wird durch die Krebsfrüherkennungsuntersuchung und rechtzeitige Diagnose und Therapie von Krebsvorstufen erreicht. Das Plattenepithelkarzinom der Zervix eignet sich besonders gut für Früherkennungsuntersuchungen. Bei langer präklinischer Phase können die Vorstadien des invasiven Zervixkarzinoms rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Eine effektive Früherkennung setzt eine regelmäßige Teilnahme am Krebsfrüherkennungsprogramm voraus.

Die Mindestanforderungen an die Krebsfrüherkennungsuntersuchung für das Zervixkarzinom und seine Vorläuferläsionen sind gesetzlich geregelt (siehe Verlautbarungen des Gemeinsamen Bundesausschusses). Die zytologische Abstrichentnahme erfolgt unter Spiegeleinstellung gezielt, möglichst unter kolposkopischer

Kontrolle von der Portiooberfläche sowie aus dem Zervikalkanal (mit Spatel und einem Cyto-Brush). Die Qualität des Abstrichs sollte vom zytologischen Labor (u.a. durch Angabe des Nicht-Vorhandenseins von Komponenten der Transformationszone) bewertet werden. Die zytologische Diagnosestellung erfolgt nach der Münchener Nomenklatur II von 1997 [37]. (Siehe auch LL HPV-Infektion der DGGG 2008)

In der Diskussion zur Verbesserung der Früherkennung des Zervixkarzinoms stehen verschiedene Methoden wie die Kolposkopie, die HPV-Testung und die Dünnschichtzytologie. Der Gemeinsame Bundesausschluss jedoch hat aufgrund der derzeitigen Datenlage sowohl die Aufnahme der HPV-Testung, wie auch der Dünnschichtzytologie in das Krebsfrüherkennungsprogramm abgelehnt.

Trotzdem eröffnet die Diagnose einer HPV-Infektion mittels Hybrid Capture 2 Assay (HC 2) oder PCR die Möglichkeit, Patientinnen mit persistierenden Hochrisiko-HPV-Infektionen zu detektieren, die ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen bzw. Entwicklung einer höhergradigen Dysplasie haben.

Unter Berücksichtigung der HPV-Infektion werden in der amerikanischen Bethesda-Klassifikation für zervikale Zytologiebefunde HPV-assoziierte Veränderung (Kondylome, Papillome etc.) und CIN 1 zusammen als „low grade“ squamous intraepithelial lesions“ (SIL) klassifiziert und die CIN 2 und 3 als „high grade“ SIL. Die Zuordnung der CIN 2 zu den CIN 3 Läsionen mit Implikationen hinsichtlich der therapeutischen Indikationsstellung entspricht nicht Verlaufsstudien zur natürlichen Biologie dieser Veränderungen und wird daher nicht unterstützt.

Es ist wesentlich bei Einsatz einer HPV-Testung die hohe Remissionrate von HPV-HR-Infektionen, aber auch HPV-HR-CIN 1 und 2 zu kennen.

Daraus ergeben sich folgende evidenzbasierte Abweichungen von der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchung, die aber derzeit in Deutschland noch nicht verbindlich sind (siehe HPV-Leitlinie):

- a. HPV-Test (HC2) plus konventionelle Zytologie mit einem verlängerten Untersuchungsintervall für Frauen ab dem 30. Lebensjahr (Intervall 2-5 Jahre)
- b. HPV-Test (HC2) plus Flüssigzytologie mit einem verlängerten Untersuchungsintervall für Frauen ab dem 30. Lebensjahr (Intervall 2-5 Jahre)
- c. Flüssigkeitszytologie statt konventioneller Zytologie ab 20. Lebensjahr mit zweijährigem Intervall.
- d. Computerassistierte –Zytologie

Statements:

Prävention und Früherkennung

1. Eine primäre Prävention von Zervixdysplasien und invasiven Karzinomen ist durch eine Vermeidung einer genitalen Infektion mit humanen Papillomaviren möglich.
2. Durch konsequente Verwendung von Kondomen wird das Übertragungsrisiko einer HPV-Infektion vermindert.
3. Durch eine prophylaktische Vakzinierung mit einem Impfstoff gegen HPV können impftypassoziierte persistierende Infektionen und die Entstehung von Zervixdysplasien und invasiver Karzinome verhindert werden.
4. Eine regelmäßige Krebsfrüherkennung ist notwendig.
5. Eine sekundäre Prävention erfolgt durch eine regelmäßige, jährliche Krebsfrüherkennungsuntersuchung mit zytologischem Abstrich der Portio möglichst unter kolposkopischer Kontrolle.

Obsoleete Maßnahme:

Sofortige Konisation bei PAP IIID und CIN1-Läsionen.

Patientinneninformation – HPV-Prävention und Früherkennung

Die HPV-Impfung gegen die beiden häufigsten Hochrisiko-HPV-Typen 16 und 18 kann mindestens 70% der Zervixkarzinome verhindern. Eine flächendeckende Durchimpfung möglichst vor der Kohabitarche ist anzustreben, d.h. nach der derzeitigen Zulassung ab dem 9. Lebensjahr.

Eine effektive Früherkennung des Gebärmutterhalskrebs und seiner Vorstufen setzt eine regelmäßige Teilnahme am Krebsfrüherkennungsprogramm voraus. Hierbei sollte möglichst eine gezielte zytologische Abstrichentnahme von der Gebärmutterhalsoberfläche und aus dem Gebärmutterhalskanal erfolgen. Bei auffälligen Befunden sollte eine kolposkopisch gezielte Biopsie entnommen werden. Ein positiver HPV-Test, insbesondere bei Frauen über 30 Jahren, weist auf ein erhöhtes Risiko für eine Zervixdysplasie hin und bedarf ggf. einer weiteren diagnostischen Abklärung.

Versorgungsstrukturen

Die Versorgung von Patientinnen mit präinvasiven Läsionen der Zervix oder mit Zervixkarzinom sollte in Kooperation zwischen niedergelassenen Frauenärztinnen und spezialisierten Zentren für Genitalkrebs erfolgen. Im Zentrum für Genitalkrebs werden umfänglich alle Genitalkarzinome der Frau insbesondere auch Patientinnen mit Zervixkarzinom und dessen Vorstufen behandelt. Das Zentrum verfügt über die dazu erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, die im Rahmen des Anforderungskataloges für zertifizierte Zentren nach AGO / DKG / DGGG definiert worden sind. Es erfolgt eine Vernetzung mit den

zusätzlichen Disziplinen wie z- B. Radioonkologie, operative und medikamentöse Onkologie, Nuklearmedizin, Pathologie, etc. Ziel des Zentrums ist eine leitlinienorientierte und qualitätsgesicherte Behandlung der Patientin mit präinvasiven Läsionen oder mit Zervixkarzinom auf hohem Niveau und die ständige Verbesserung dieser Behandlungsqualität. Das Zentrum ist Weiterbildungseinrichtung für den Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie. Neben der Weiterbildungsordnung der Landesärztekammer und den nationalen Anforderungen im Rahmen von onkologischen Zentren nach Kriterien der DKG, sollten auch internationale Anforderungen der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) berücksichtigt werden.

Neben der Weiterbildungsordnung der Landesärztekammer und den nationalen Anforderungen im Rahmen von onkologischen Zentren nach Kriterien der DKG, sollten auch internationale Anforderungen der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) berücksichtigt werden.

Aufklärung der Patientin

Hintergrund und Rahmenbedingungen

Die Aufklärung der Patientin über Diagnose, Prognose und Behandlungsmaßnahmen bei Zervixkarzinomen ist eine der zentralen Aufgaben des Arztes und ein entscheidender Bestandteil der Arzt-Patient-Kommunikation. Sie dient dem Aufbau eines Vertrauensverhältnisses und der aktiven Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patientin. Der Wunsch nach Aufklärung ist bei Patientinnen erfahrungsgemäß groß. In der Regel ist die Aufklärung nicht ein einziges Gespräch, sondern ein behandlungsbegleitender Prozess. Idealerweise mündet sie in einen gemeinsamen partizipativen Entscheidungsprozess (shared decision making).

Eine gelungene Aufklärung wirkt sich positiv z. B. auf die Compliance, die Toleranz von Nebenwirkungen und die Behandlungszufriedenheit aus. Es gibt keine gesetzlichen Vorschriften über Form und Inhalt der Patiententinnenaufklärung, sie ist aber nach deutschem Recht zwingend vorgeschrieben, sofern die Patientin einsehensfähig ist. Als Vorbedingung für das informierte Einverständnis der Patientin (informed consent) ermöglicht die Aufklärung erst ärztliches Handeln. Sie dient der Selbstbestimmung der Patientin, der rechtlich ein höheres Gewicht beigemessen wird als der ärztlichen Hilfeleistungspflicht. Es existieren eine Reihe von ausführlichen Leitfäden zu diesem Thema, die bei Bedarf zu Rate gezogen werden können.

Als allgemeine Rahmenbedingungen sind folgende Aspekte zu beachten: Ein angemessener Rahmen (störungsfreie und angenehme Umgebung, ausreichend Zeit) sollte gewährleistet sein. Es liegt im Ermessen der Patientin, ob der Partner, Angehörige oder Dritte einbezogen werden sollen. Förderlich für die Gesprächsführung sind aktives Zuhören und das Ausdrücken von Empathie sowie die Ermutigung des Patienten, Gefühle auszudrücken und Fragen zu stellen. Es wurden eine Reihe von Trainingsprogrammen entwickelt, um Ärzten die Möglichkeit zu geben, patientenzentrierte Gesprächsführung und den Umgang mit schwierigen Kommunikationssituationen einzuüben. Die Aufklärung sollte umfassend, ver-

ständig (möglichst unter Verzicht auf medizinische Fachbegriffe) und wahrheitsgemäß sein. Hierbei ist insbesondere auf das Informationsbedürfnis und die Belastbarkeit der Patientin Rücksicht zu nehmen. Die Aufklärung ist in der Krankenakte zu dokumentieren.

Die Aufklärung von Angehörigen einer einsichtsfähigen Patientin ist in der Regel unzulässig, es sei denn, die Patientin hat dem ausdrücklich zugestimmt.

Aufklärung über Diagnose

In Bezug auf die Diagnose soll der Arzt die Patientin wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen; trotzdem soll je nach individueller Ausgangssituation der Erkrankung der Hoffnung auf Heilung oder Linderung genug Raum gegeben werden. In jedem Fall sollte der Arzt klären, ob die Informationen bei der Patientin wie intendiert angekommen sind. Im Rahmen der Aufklärung sollte auch auf weiterführende Hilfen hingewiesen werden, vor allem auf Unterstützung durch Psychoonkologen, Seelsorge oder Selbsthilfegruppen. Im Falle des Fortschreitens der Erkrankung ist es wichtig, dass die notwendige wahrheitsgemäße Aufklärung im Einklang mit der Vermittlung von Hoffnung stehen soll. Wenn keine Heilung mehr möglich ist, kann das Aufzeigen einer bestmöglichen Linderung von Beschwerden hilfreich sein.

Aufklärung über Behandlung

Hinsichtlich der Behandlung sollten die Grundsätze der Behandlung in Bezug auf Zweck, Art, Umfang und Durchführung sowie über den Nutzen wie auch das mit den Behandlungsmaßnahmen verbundene Risiko dargestellt werden. Alternativen in der Behandlung, z.B. im Rahmen einer Teilnahme an klinischen Studien, sind zu erklären. Auch die Nebenwirkungen oder mögliche Spätfolgen einer Behandlung mit ihren Auswirkungen auf die Lebensführung und Lebensqualität des Patienten sind zu erörtern. Auf das Recht, eine zweite Meinung einzuholen, soll hingewiesen werden. Die Notwendigkeit einer onkologischen Nachsorge und die Möglichkeiten der Rehabilitation nach abgeschlossener Behandlung sollen ebenfalls angesprochen werden, wie auch vorhandene Angebote psychoonkologischer und sozialrechtlicher Unterstützung sowie Leistungen durch Selbsthilfegruppen.

Statements:

Patientinnenaufklärung

1. Die Bereitstellung qualifizierter und sachkompetenter Informationsmaterialien (Print oder Internetmedien) soll nach den Qualitätsforderungen der Leitlinie Fraueninformation erfolgen, um Patientinnen durch eine verständliche Risikokommunikation (u.a. Angaben von Häufigkeiten statt Relativprozente) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.
2. Die Art der Vermittlung von Informationen und die Aufklärung der Patientin sollte umfassend sowie wahrheitsgemäß sein und nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation erfolgen:
 - Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören
 - Direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen
 - Wenn möglich, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, gg. Erklärung von Fachbegriffen
 - Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.ä.)
 - Ermutigung, Fragen zu stellen
 - Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken
 - Weiterführende Hilfe anbieten (beispielsweise Selbsthilfegruppen, Psychoonkologie, psychosoziale Krebsberatung)

Diagnostik

Diagnostik bei symptomatischen Patientinnen

Notwendige Untersuchungen:

- Inspektion der Vagina und Portio uteri durch Spiegeleinstellung bei der gynäkologischen Untersuchung
- die bimanuelle vaginale und die rektovaginale Untersuchung ergänzt im Einzelfall durch
- die Kolposkopie der Vagina und der Portio uteri,
- bei endozervikalem Prozess Kürettage der Zervix
- Sicherung der Verdachtsdiagnose durch kolposkopisch gezielte Gewebeentnahme bei auffälligem (kolposkopischem) Befund oder makroskopisch sichtbarem Tumor.

Die Stadieneinteilung (Tab.1) des Zervixkarzinoms erfolgt nach der Übereinkunft der FIGO, derzeit noch „klinisch-diagnostisch“. Die Definitionen entsprechen denen der TNM-Klassifikation. Die TNM-Klassifikation basiert auf histopathologisch gesicherten Daten.

TNM	FIGO	
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden.
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	0	Carcinoma in situ
T1	I	Karzinom ist streng auf die Cervix uteri begrenzt (die Ausdehnung auf das Corpus uteri bleibt unberücksichtigt)
T1a	IA	Invasives Karzinom, das lediglich mikroskopisch identifiziert wird. Alle makroskopisch erkennbaren Läsionen - sogar mit oberflächlicher Invasion - werden dem Stadium IB zugerechnet. Die Invasion ist begrenzt auf eine gemessene Stroma-Invasion mit einer maximalen Tiefe von 5 mm und einer Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm.
T1a1	IA1	Gemessene Stroma-Invasion von nicht mehr als 3 mm in der Tiefe und einer Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm.
T1a2	IA2	Gemessene Stroma-Invasionstiefe von mehr als 3 mm und nicht mehr als 5 mm bei einer Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm.
T1b	IB	Klinisch erkennbare Läsionen, begrenzt auf die Cervix uteri oder subklinische Läsionen mit größeren Maßen als Stadium IA.
T1b1	IB1	Klinisch erkennbare Läsionen, nicht größer als 4 cm.
T1b2	IB2	Klinisch erkennbare Läsionen, größer als 4 cm.
T2	II	Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
T2a	IIA	Ohne Infiltration des Parametriums. Infiltration der oberen 2/3 der Vagina.
T2b	IIB	Mit Infiltration des Parametriums aber keine Ausbreitung zur Beckenwand.
T3	III	Zervixkarzinom breitet sich bis zur Beckenwand aus und befällt das untere Drittel der Vagina und verursacht Hydronephrose oder stumme Niere.
T3a	IIIA	Tumor befällt unteres Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand.
T3b	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere.
T4	IV	Tumor infiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens.
T4	IVA	Ausbreitung auf angrenzende Organe des Beckens.
T4	IVB	Ausbreitung auf entfernte Organe (Fernmetastasen).

Tab. 1: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms

Prätherapeutische Untersuchungsverfahren

Die prätherapeutische Stadieneinteilung (entsprechend der FIGO-Klassifikation) des Zervixkarzinoms ist ganz entscheidend von der klinischen Erfahrung des Untersuchers abhängig. Wesentliche Grundlage stellen die gynäkologische bimanuelle Untersuchung (vaginal und rektal) und damit der Tastbefund - wenn nötig auch in Narkose - sowie die Spekulumuntersuchung da. Dabei müssen die Ausdehnung des pathologischen Prozesses in der Vagina, möglichst kolposkopisch, genau festgelegt und die vaginalen Tumorgrenzen ggf. durch Biopsien dokumentiert werden.

Weiterführende bildgebende Diagnostik:

- Röntgen-Thorax
- transvaginale Sonographie, Sonographie der Nieren bds und der Leber
- Zystoskopie und Rektoskopie zum Ausschluss eines Tumoreinbruchs in Harnblase oder Rektum
- bei endozervikalem Prozess eine Kürettage des Uterus, evtl. mit Hysteroskopie.

Im Einzelfall und abhängig vom Stadium sinnvolle bildgebende Verfahren:

- Ab Stadium FIGO Ib2 sollte eine Diagnostik der Tumorausbreitung durch Kernspintomographie (MRT) erfolgen. Die Kernspintomographie ist geeignet, die Größe des Tumors im kleinen Becken, die Beziehung zu den Nachbarorganen und die Infiltrationstiefe zu bestimmen. Ein MRT kann die palpatorische Beurteilung der Parametrien nicht ersetzen, aber sinnvoll ergänzen. Seitenabhängige Abflussstörungen der Nieren können diagnostiziert werden. Für die Diagnostik des Lymphknotenstatus ergibt die Kernspintomographie keine zusätzliche Information.

Insbesondere bei ausgedehnten Karzinomen stehen folgende zusätzliche bildgebende Untersuchungsverfahren zur Verfügung:

- seitengetrennte Clearance zum Ausschluss einer stummen Niere
- Sonographie der Skalenusregion zur Detektion von Lymphknotenmetastasen, die der Palpation entgangen sind.
- FDG-PET (Positronenemissionstomographie) ermöglicht eine Information über den Stoffwechsel des Tumors und seiner Metastasen. Aufgrund ihrer niedrigen Spezifität hinsichtlich des Nachweises von pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen bei frühen Zervixkarzinomen ergibt sich derzeit durch eine FDG-PET kein zusätzlicher diagnostischer Gewinn. Auch das integrierte FDG-PET/CT bietet derzeit keine ausreichende Sicherheit Lymphknotenmetastasen < 5 mm zu erkennen.

Abhängig vom Stadium sinnvolle diagnostische Maßnahmen:

- Zur Untersuchung der Tumorausdehnung in der Vagina sind in Zweifelsfällen multiple Biopsien nötig.
- Histologische Untersuchung suspekter Lymphknoten (Hals- und Skalenusregion, inguinal) unter sonographischer Führung oder CT-gesteuert bzw. Stanzbiopsie

von Infiltraten im kleinen Becken, wenn der positive Metastasennachweis für weitere Behandlungsmaßnahmen relevant ist.

- Laparoskopie oder Laparotomie (operatives Staging) zur Bestimmung der lokoregionären Tumorausdehnung, insbesondere zur Abklärung einer Tumordinfiltration von Harnblasen- und Rektumwand sowie zum Ausschluss bzw. zur Bestätigung von paraaortalen und/oder pelvinen Lymphknotenmetastasen.
- Die Ergebnisse finden zwar für die Stadieneinteilung bis heute noch keine Berücksichtigung, sind aber für die Therapieplanung wichtig und werden je nach der Ausdehnung der Erkrankung und dem geplanten Vorgehen berücksichtigt.
- Der intraoperative Nachweis des Sentinel-Lymphknotens scheint bei kleinen Tumoren (< 2 cm) sinnvoll, die Art und Weise der Sentinel-Lymphknotenmarkierung insbesondere für den parametranen Bereich und die klinische Wertigkeit muss jedoch in weiteren Studien etabliert werden.

Präoperative Laboruntersuchungen

Notwendige präoperative Laboruntersuchungen:

- Blutbild
- Elektrolytstatus
- Gerinnungsstatus
- Kreatinin
- Transaminasen, alkalische Phosphatase, Gamma-GT
- Urinstatus

Im Einzelfall nützliche Laboruntersuchungen:

- Bestimmung von Tumormarkern: bei Plattenepithelkarzinomen SCC, bei Adenokarzinomen CEA bzw. CA 125, bei neuroendokrinen Karzinomen NSE.
- Kreatininclearance bei Vorliegen einer Harnstauungsnieren und geplanter Chemotherapie-Applikation.

Statements:

Diagnostik

1. Die Grundlage der Abklärungsdiagnostik ist die Inspektion der Portio, im Einzelfall ergänzt durch eine Kolposkopie und die bimanuelle vaginale und rektovaginale Untersuchung, sowie die kolposkopisch gesteuerte Gewebeentnahme bei auffälligen Befunden.
2. Das Staging nach FIGO erfolgt in Form einer klinischen Untersuchung mit SpekulumEinstellung und bimanueller vaginaler und rektaler Untersuchung.
3. Bei endozervikalem Prozess ist eine Curettage des Uterus erforderlich.
4. Ab FIGO-Stadium 1b2 sollte durch eine Kernspintomographie eine Beurteilung der Tumorgöße, der Beziehung zu den Nachbarorganen und der Infiltrationstiefe möglich sein.

Patientinneninformation - Diagnostische Maßnahmen

Die Diagnosestellung und Stadieneinteilung des Gebärmutterhalskarzinoms erfolgt primär durch die gynäkologische Untersuchung (Tastuntersuchung, SpekulumEinstellung, Kolposkopie). Eine Computertomographie ist nicht unbedingt erforderlich. Bei fortgeschrittenen Tumoren sind allerdings zusätzliche bildgebende Verfahren sinnvoll, insbesondere die Kernspintomographie.

Die Diagnose ist durch eine feingewebliche Untersuchung einer Probe aus dem Tumor zu sichern.

Tumormarker haben einen geringen Stellenwert. Wenn sie bei der Primärdiagnose erhöht sind, ist die Bestimmung von Tumormarkern im Rahmen der Nachsorge sinnvoll.

Pathologie

Klassifikation der Präkanzerosen

Die Definition der Dysplasie (syn. cervikale intraepitheliale Neoplasie - CIN) beinhaltet zelluläre Atypien des (Platten-) Epithels mit Störung des geweblichen Aufbaus, die als Präkanzerosen bzw. präkanzeröse Läsionen bezeichnet werden. Je nach Schweregrad der zellulären Atypien und Ausdehnung der Veränderung werden im Bereich des Plattenepithels der Cervix uteri und entsprechend der WHO-Klassifikation drei Grade unterschieden:

CIN I = geringgradige Dysplasie
CIN II = mäßiggradige Dysplasie
CIN III = hochgradige Dysplasie und Carcinoma in situ (CIS).

Aufgrund des fehlenden klinisch relevanten Unterschiedes im biologischen Verhalten der hochgradigen Dysplasie und des CIS sowie der unzureichenden histopathologischen Interobserver-Reproduzierbarkeit werden diese unter CIN III subsumiert.

Unter Berücksichtigung HPV-bedingter Veränderungen und der für die Zytologie im anglo-amerikanischen Sprachraum favorisierten Bethesda-Klassifikation zervikaler Zytologien werden HPV-assoziierte Veränderungen (Kondylome, Papillome etc.) und die CIN I zusammen als low grade squamous intraepithelial lesions (SIL) klassifiziert und die CIN II und III als high grade SIL. Die Angabe der SIL-Klassifikation (=Bethesda-Klassifikation) hat jedoch für die histologische Diagnostik nur fakultativen Charakter.

Auch für das ebenfalls HPV-assoziierte Adenokarzinom der Cervix uteri sind Präkanzerosen existent. Nach der WHO-Klassifikation ist die glanduläre Dysplasie des endozervikalen Zylinderepithels als signifikante nukleäre und zelluläre Atypie, deren Schweregrad jedoch nicht der des Adenocarcinoma in situ entspricht, definiert. Die Bedeutung und das Konzept der endozervikalen glandulären

Dysplasien wird in der WHO-Klassifikation kritisch gesehen und ist aufgrund erheblicher Probleme in der morphologischen Diagnostik nicht unumstritten. Als obligate Präkanzerose des endozervikalen Epithels etabliert ist das Adenocarcinoma in situ (AIS oder ACIS). Es ist 2,3-fach seltener als die CIN III und in rund der Hälfte der Fälle mit einer CIN-Läsion assoziiert. Beim ACIS ist das Drüsenepithel vollständig durch atypische, stark proliferativ aktive Zellen ersetzt; Zeichen einer Invasion fehlen.

Im Rahmen der Differentialdiagnose von CIN- bzw. glandulären Läsionen können immunhistochemische Untersuchungen, z.B. mit Ki-67 und/oder p16, ggfs. CK17 hilfreich sein.

Die Majorität aller invasiven Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome (80%), gefolgt von den Adenokarzinomen (5-15%). Andere Tumorentitäten sind selten. Prognostisch ungünstige Tumortypen sind neuroendokrine (groß- oder kleinzellige), klarzellige bzw. serös-papilläre Karzinome. Ein Viertel bis ein Drittel aller neuroendokrinen Karzinome sind mit einer nicht-neuroendokrinen Komponente vergesellschaftet. Aufgrund der extrem schlechten Prognose und eventuell resultierender Therapiemodifikationen beim Nachweis einer neuroendokrinen Differenzierung sollte diese mit Angabe des Prozentsatzes dieser Komponente am Gesamttumor im Pathologiebericht explizit ausgewiesen werden.

Die Tumortypisierung erfolgt nach der WHO-Klassifikation, die Stadieneinteilung nach der pTNM-Klassifikation, ggf. mit zusätzlicher Angabe des FIGO-Stadiums.

Aufarbeitung des Gewebes

Diagnostische Biopsien

Das zur histologischen Sicherung einer CIN bzw. eines invasiven Karzinoms entnommene Gewebe muss in Stufen geschnitten werden. Der Befundbericht sollte zum Grad der CIN, virusassoziierten Veränderungen und einer eventuellen Invasion Stellung nehmen.

Konisationen

Voraussetzungen für eine adäquate morphologische Aufarbeitung ist die Übersendung eines topographisch zuordenbaren Präparates (üblicherweise Fadenmarkierung bei 12 Uhr). Das Konisat muss vollständig eingebettet werden, wobei die segmentale Aufarbeitungstechnik favorisiert wird. Von jedem Paraffinblock sollten Stufenschnitte angefertigt werden. Der pathologische Befundbericht muss zur Größe und Beschaffenheit des Konisates Stellung nehmen. Vermerkt sein sollten die Art der Läsion (CIN, ACIS), die Lokalisation der Läsion (endo-, ektozervikal) und die Ausdehnung (Angaben im Uhrzeigersinn; z. B. 2 Uhr bis 6 Uhr) sowie vorhandene invasive Veränderungen. Beim Nachweis eines invasiven Karzinoms sollte zusätzlich die Angabe der Größenausdehnung erfolgen (Ausnahme: sog. frühe Stromainvasion bei pT1a1) und zur Lymph- bzw. Blutgefäßinvasion Stellung bezogen werden. Obligat sind dezidierte Angaben zu den Resektionsrändern (frei, befallen; vaginal, endozervikal, lateral).

Präparat nach radikaler Hysterektomie und Lymphknotenstatus

Die morphologische Aufarbeitung sollte so erfolgen, dass alle in der nachfolgenden Liste erforderlichen Angaben erhoben werden können. Anforderungen an den histologischen Befundbericht beim Hysterektomiepräparat:

- histologischer Typ nach WHO
- Grading
- Lymph- oder Blutgefäßeinbruch
- Staging (pTNM und FIGO)
- Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2
- dreidimensionale Tumorgröße in cm (ab pT1b1)
- minimaler Abstand zum vaginalen Rand bei pT2a
- Abstand zum lateralen (parametranen) Rand bei pT2b
- R-Klassifikation (UICC)
- bzgl. des Lymphknotenstatus Angabe:
 - der Zahl und Lokalisation der untersuchten Lymphknoten
 - der Zahl und Lokalisation der befallenen Lymphknoten
 - des größten Durchmessers der größten Lymphknotenmetastase
 - des Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknotenmetastase

Morphologische Prognosefaktoren

Bei der Bewertung histopathologischer Prognosefaktoren in Bezug auf Rezidivhäufigkeit und Gesamtüberleben, müssen die mikroinvasiven Zervixkarzinome (Stadium pT1a1 und pT1a2) und die makroinvasiven Karzinome getrennt betrachtet werden.

Mikroinvasive Zervixkarzinome

Auch beim mikroinvasiven Zervixkarzinom stellt die Invasionstiefe ein prognostisch relevantes Kriterium in Bezug auf die Häufigkeit pelviner Lymphknotenmetastasen, die Rezidivhäufigkeit und das Gesamtüberleben dar. Das in diesem Stadium methodisch schwierig zu bestimmende Tumolvolumen hat sich als prognostisch relevanter Faktor nicht durchgesetzt.

Ein konfluierendes Invasionsmuster, definiert als anastomosierende Tumorzapfen im Bereich der Invasionsfront, korreliert mit der Invasionstiefe und stellt alleine keinen validen Prognosefaktor dar.

Die Bedeutung der Lymphgefäßeinbrüche (LVSI) wird kontrovers diskutiert. Als gesichert kann gelten, daß mikroinvasive Karzinome mit LVSI vermehrt pelvine Lymphknotenmetastasen aufweisen. Ob jedoch die LVSI per se mit einer erhöhten Rezidivrate und einem geringeren Gesamtüberleben assoziiert sind, ist nicht bewiesen.

Alle vorgenannten Kriterien beziehen sich auf Untersuchungen am mikroinvasiven Plattenepithelkarzinom. Da aufgrund der geringen Häufigkeit derzeit relevante Studien zum mikroinvasiven Adenokarzinom fehlen, können die für das

mikroinvasive Plattenepithelkarzinom genannten Parameter derzeit nur auf das Adenokarzinom extrapoliert werden.

Makroinvasive Zervixkarzinome

Die beiden bedeutendsten Prognosefaktoren beim makroinvasiven Zervixkarzinom ab dem Stadium T1b1 sind der Nachweis von Lymphknotenmetastasen und das Tumorstadium.

Ein ebenfalls gut etablierter Parameter ist die Tumorgöße, sowohl bei den T1b, als auch den organüberschreitenden Tumoren der Stadien T2a und T2b.

Die Relevanz des histologischen Tumortyps ist differenziert zu betrachten. Die prognostische Bedeutung der Unterscheidung zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinom ist eindeutig therapieabhängig. Bei primär operativ therapierten Fällen gibt es keine relevanten Unterschiede. Dies gilt wahrscheinlich auch für Patientinnen, die eine kombinierte Radio-Chemotherapie erhielten. Jedoch ist hier die Datenlage derzeit als ungenügend einzuschätzen. Bei alleiniger Radiatio ist eine Adenokarzinom-Histologie aufgrund der Strahlenresistenz als prognostisch ungünstiger zu bewerten. Unabhängig von der Art der Primärtherapie, dem Lymphknotenstatus, der Tumorgöße und dem Tumorstadium weisen alle neuroendokrin differenzierten Karzinome eine ungünstige Prognose auf. Dies gilt auch für Tumoren, die nur eine fokale neuroendokrine Komponente aufweisen.

Dem Differenzierungsgrad des Karzinoms (Grading) kommt ebenfalls eine Bedeutung zu, obwohl auch hier die Datenlage als ungenügend zu betrachten ist. Schlecht differenzierte Karzinome (G3-Tumoren) weisen einen ungünstigeren Verlauf als gut- bzw. mäßigdifferenzierte Karzinome auf.

Die Bestimmung der relativen Invasionstiefe des Tumors in das zervikale Stroma ist bei Tumoren, die auf die Zervix begrenzt sind (Stadium T1b) und solchen mit proximaler Scheidennfiltration (Stadium T2a) sinnvoll. Aufgrund der intraindividuell sowie paritäts- und altersabhängig schwankenden Uterusgröße wird der Ermittlung der relativen Invasionstiefe gegenüber dem absoluten Wert der Vorrang gegeben. Dabei zeigen Karzinome mit einer Invasionstiefe von mehr als zwei Dritteln eine deutlich ungünstigere Prognose auf.

Der Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen (LVSI) korreliert mit einem höheren Tumorstadium und mit dem Auftreten pelviner Lymphknotenmetastasen und hat somit als alleiniger Parameter eine untergeordnete prognostische Relevanz. Bei Tumoren der Stadien T1b und T2a ohne pelvine Lymphknotenmetastasierung kommt den LVSI jedoch eine größere Bedeutung zu.

Neuere morphologische Prognosefaktoren sind das Invasionsmuster des Tumors in das zervikale Stroma, das Ausmaß der peritumoralen Entzündung, der Nachweis einer Perineuralscheideninfiltration sowie die Infiltration des Corpus uteri und eine ovarielle Metastasierung.

Das Invasionsmuster stellt das morphologisch-phänotypische Korrelat der Tumorzelldissoziation dar. Dabei zeigen unabhängig vom Tumorstadium Patientinnen mit einem netzig infiltrierend wachsenden Tumor eine ungünstigere Prognose. Karzinome mit fehlender peritumorale Entzündung sind gegenüber solcher mit mäßiger und starker peritumorale entzündlichen Reaktion als prognostisch ungünstiger zu bewerten. Gleiches gilt für Frauen, deren Karzinome eine Perineuralscheiden- bzw. Corpusinfiltration oder eine ovarielle Metastasierung aufweisen. Bei bereits erfolgter pelviner Lymphknotenmetastasierung ist der Nachweis eines Kapseldurchbruches und Invasion des perinodalen Fettgewebes durch die Metastase als prognostisch ungünstiger einzuschätzen.

Für alle diese genannten Parameter ist die Datenlage jedoch derzeit noch nicht ausreichend.

Der Bestimmung tumorbiologischer bzw. molekularpathologischer Faktoren, wie Tumorneoangiogenese, Zusammensetzung und Dichte der peritumorale Entzündung, dem immunhistochemischen Nachweis von Tumorsuppressorgenen, von Onkogenen, der proliferativen Aktivität, Zellzyklus-regulierender Faktoren u.a. bzw. Parametern zur Targeted-Therapie kommt derzeit noch keine prognostisch relevante Bedeutung zu.

Statements:

Pathologie

1. Die histologische Klassifikation der Präkanzerosen und des invasiven Zervixkarzinoms erfolgt nach den Vorgaben der WHO.
2. Die postoperative Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation.
3. Mindestanforderungen an den histopathologischen Befundbericht des Zervixkarzinoms sind: Tumorstadium, pelvine Lymphknotenmetastasen, Tumorgröße, Invasionstiefe, Grading, histologischer Tumortyp, Gefäß- und Lymphgefäßeinbruch, R-Klassifikation.

Patientinneninformation - Pathologie

Bei der Behandlung der Vorstufen des Gebärmutterhalskrebses ist es wichtig, dass die betroffene Läsion im Gesunden entfernt wird. Bei der histologischen Beurteilung der Konisation sollte eine eindeutige schriftliche Information über die Größe, Ausdehnung der Läsion, die Resektionsränder und zu eventuell vorliegenden invasiven Läsionen vorliegen. Im Falle einer radikalen Gebärmutterentfernung wird zur Größe und Ausdehnung des Tumors, zu den Resektionsrändern und zum Befall der entfernten Lymphknoten Stellung genommen.

Therapie

Grundlagen der Therapie des primären Zervixkarzinoms

Die Entscheidung über die adäquate Therapiemodalität erfolgt interdisziplinär unter Einbeziehung der gynäkologischen Onkologie, der Strahlentherapie, der

Anästhesiologie und der Pathologie. Dies sollte die Diskussion über Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten mit einschließen. Die Therapieentscheidung ist individuell und gemeinsam mit der Patientin zu treffen. Berücksichtigt werden müssen Allgemeinzustand und Lebenssituation der Patientin sowie das Stadium der Erkrankung und die Risikofaktoren.

In den Frühstadien und insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen wird die Operation empfohlen. Operation und simultane Radiochemotherapie führen in den Stadien Ib und II zu prinzipiell gleichwertigen Langzeitergebnissen bei unterschiedlichem Rezidivmuster und Nebenwirkungsprofil der Therapien. Im Stadium III besteht die Indikation zur simultanen Radiochemotherapie. Die Therapiewahl im Stadium IV sollte individuell erfolgen.

Ziel der Therapie

Ziel der Therapie des primären Zervixkarzinoms sollte sein, Über- bzw. Untertherapien zu vermeiden, sowie bei hoher Comorbidität durch Kombination von mehreren Therapien möglichst nur ein Therapieverfahren einzusetzen

Statements:

Grundlagen zur Therapie des Zervixkarzinoms

1. In den Frühstadien und insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen wird die Operation empfohlen. Operation und simultane Radiochemotherapie führen in den FIGO-Stadien Ib und II zu prinzipiell gleichwertigen Langzeitergebnissen bei unterschiedlichem Rezidivmuster und Nebenwirkungsprofil der Therapien. Im FIGO-Stadium III besteht die Indikation zur simultanen Radiochemotherapie. Die Therapiewahl im FIGO-Stadium IV sollte individuell erfolgen.

Operative Therapie des invasiven Zervixkarzinoms

Standardtherapie

FIGO IA1: Konisation (fertilitätserhaltend), vaginale oder abdominale Hysterektomie

FIGO IA1 L1: Konisation, vaginale /abdominale Hysterektomie plus pelvine LNE

FIGO IA2, IB, IIA, IIB: Radikale Hysterektomie und systematische pelvine LNE

* je nach histopathologischen Risikofaktoren adjuvante Radiochemotherapie

Therapievarianten

Totale mesometriale Resektion (TMMR)

operatives Staging (laparoskopisch, abdominal, extraperitoneal)

Laparoskopisch assistierte vaginale radikale Hysterektomie (LAVRH)

Laparoskopische radikale Hysterektomie (LRH)

radikale vaginale Trachelektomie

nervenschonende Operationsverfahren.

Operative Therapie des frühen Zervixkarzinoms

1. Die Therapie des Zervixkarzinoms Stadium IA1 kann nach individueller gemeinsamer Entscheidungsfindung fertilitätserhaltend in Form einer Konisation oder durch eine Hysterektomie erfolgen.
2. Die Therapie des Zervixkarzinoms Stadium IA1 L1 kann nach individueller gemeinsamer Entscheidungsfindung fertilitätserhaltend in Form einer Konisation plus pelviner Lymphonodektomie erfolgen oder durch eine Hysterektomie plus pelviner Lymphonodektomie.

Operative Therapie des Zervixkarzinoms

1. Die operative Therapie des Zervixkarzinoms Stadium IA2 und IB1 ist in Form einer radikalen Hysterektomie mit systematischer pelviner Lymphonodektomie indiziert.
2. Ab FIGO-Stadium IB2 bis IIB sollte die Lymphonodektomie initial paraaortal kaudal der A. mesenterica inferior erfolgen. Sind die Lymphknoten tumorbefallen, sollte eine komplette paraaortale Lymphonodektomie bis zum Nierenstiel erfolgen. Sind auch diese oberen Lymphknoten befallen, sollte die Operation abgebrochen werden.

FIGO IIIA/B, IV: simultane Radiochemotherapie

FIGO IV: Bei zentraler Tumormanifestation (Beckenwand frei) mit Blasen und/oder Rektuminfiltration: Exenteration

Operationstechniken

Konisation

Die Konisation sollte mit der elektrischen Schlinge oder als Laserkonisation erfolgen. Die Messerkonisation hat im Vergleich hierzu bezüglich nachfolgender Schwangerschaften deutlich mehr Nebenwirkungen wie Zervixinsuffizienz und Zervixstenosen. Durch die Konisation sollten die prämaligen oder mikroinvasiven Veränderungen in sano entfernt werden. In 2 - 3 % kommt es nach Konisationen zu Nachblutungen. Im Falle einer Konisation in der Schwangerschaft ist die Nachblutungsgefahr deutlich erhöht, es kommt vermehrt zu Frühgeburten. Die Konisation in der Schwangerschaft bedarf einer strengen Indikationsstellung und sollte nur bei zytologischem und/oder kolposkopischem Verdacht auf ein invasives Karzinom durchgeführt werden.

Die früher zum Zwecke der Blutstillung und Adaptation der Wundränder durchgeführte Sturmdornnaht ist obsolet, da eine weitere Evaluierung und Kontrolle der Wundränder dadurch erschwert oder unmöglich gemacht wird.

Operatives Staging

Die Staging-Laparoskopie/-Laparotomie und der intraoperative Befund finden für

die Stadieneinteilung noch keine Berücksichtigung. Für die Therapieplanung und die Beurteilung der exakten Ausdehnung der Erkrankung kann eine Staging-Laparotomie/-Laparoskopie für eine Beurteilung der parametranen und der vesikouterinen Ausbreitung sowie der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten sinnvoll sein.

Abdominelle Radikaloperation

Diese Operation wird stadienabhängig in der Klassifikation nach Rutledge-Piver et al 1974 in Anlehnung an die Empfehlungen von Wertheim, Meigs, Latzko, Okabayashi und anderen durchgeführt. Die Grundprinzipien der Operation bestehen aus folgenden Schritten:

- Eröffnung der Bauchhöhle, systematische Inspektion
- Belassung der Ovarien möglich bei prämenopausalen Frauen
- Eröffnung der paravesikalen Grube. Bei Verdacht auf Befall des vesikouterinen Übergangs sollte eine Schnellschnittuntersuchung erfolgen. Bei ausgeprägtem Tumorbefall sollte ein Abbruch der Operation oder die Durchführung einer Exenteration erwogen werden.
- Inzision des Douglasperitoneums und Eröffnung der pararektalen Grube; Entfernung des Binde- und Fettgewebes mit den Lymphbahnen und -knoten medial und lateral der Vasa iliaca communis, externa und interna, mit Ausräumung der Fossa obturatoria bis auf den Beckenboden
Darstellung und Absetzen der Parametrien stadienabhängig mit ausreichendem Sicherheitsabstand zum Tumor entweder Piver II oder III.
- Mobilisierung des Rektums und Absetzen der Ligg. sacrouterina
- komplette Präparation des Ureters aus den Parametrien
- Mobilisierung des Ureters aus dem Blasenfeiler
- Absetzen von Parakolpium und Vagina in Abhängigkeit von der Größe des Primärtumors und Befall der Vagina. Anzustreben ist ein ausreichender vaginaler Sicherheitsabstand.
- Die komplette Peritonealisierung des kleinen Beckens kann entfallen, zumal dadurch die Rate an postoperativen Lymphzysten größer wird
- Verschluss der Bauchdecken

Lymphadenektomie

Die systematische pelvine Lymphadenektomie umfasst die Entfernung sämtlicher Lymphknoten und des Fettgewebes im Bereich der Beckengefäße. Entfernt werden die Lymphbahnen und die Lymphknoten medial und lateral der Arteria iliaca externa, um die Arteria iliaca communis sowie im Bereich der Arteria und Vena obturatoria bis zum Beckenboden. Bei klinisch auffälligen pelvinen Lymphknoten sollte eine Schnellschnittuntersuchung erfolgen. Falls ein pelviner Lymphknotenbefall besteht, erfolgt eine paraaortale Lymphonodektomie bis zum Abgang der Nierengefäße. Bei auffälligen paraaortalen Lymphknoten sollte eine Schnellschnittuntersuchung erfolgen. Bei paraaortalem Lymphknotenbefall sollte ein Verzicht auf eine radikale Hysterektomie erwogen werden, er ist obligat bei Befall der oberen paraaortalen Lymphknoten.

Ab Stadium Ib2 sollte die Operation mit einer Entfernung der unterhalb der Arteria mesenterica inferior gelegenen Lymphknoten begonnen werden. Bei auffälligen inframesenterialen Lymphknoten sollte eine Schnellschnittuntersuchung erfolgen. Bei Befall der inframesenterialen Lymphknoten Entfernung der oberen paraaortalen Lymphknoten. Es sollte eine Schnellschnittuntersuchung der oberen paraaortalen Lymphknoten erfolgen, sind diese befallen, sollte auf eine radikale Hysterektomie verzichtet werden.

Der therapeutische Nutzen einer paraaortalen Lymphadenektomie, im Falle einer bereits erfolgten lymphogenen Metastasierung wird kontrovers diskutiert. Bei Bulky-Lymph-Nodes ist eine alleinige Radiochemotherapie wahrscheinlich nicht ausreichend (Dargent 2005) Eine Resektion verbessert möglicherweise die Prognose. Eine paraaortale Lymphknotenbeteiligung kann auch ohne pelvinen Lymphknotenbefall vorliegen, so dass ab dem Stadium 1b2 eine paraaortale Lymphonodektomie auch bei fehlendem pelvinen Lymphknotenbefall erwogen werden kann.

Die Entfernung des Sentinellymphknotens beim Zervixkarzinom sollte noch nicht in die klinische Routine eingebracht werden. Molekularbiologische Ansätze wie der HPV-Nachweis in Lymphknoten oder die Tumorzelldetektion aus dem peripheren Blut sind experimentell und ebenfalls nur innerhalb von Studien gerechtfertigt.

Es sollten im Rahmen der Lymphonodektomie mindestens 20 pelvine und 10 paraaortale Lymphknoten entfernt werden.

Sonderfälle

Vaginale Radikaloperation (nach Schauta-Amreich)

Die radikale Vaginalhysterektomie ist eine methodische Alternative zum abdominalen Vorgehen. Sie ist insbesondere bei Tumoren kleiner als 4 cm, fehlendem lymphovaskulärem Befall und G1 und G2 Karzinomen möglich.

Radikalen Trachelektomie

Bei der radikalen Trachelektomie wird nur ein Teil der Zervix mit den Parametrien entfernt. Die Gebärmutter und damit die Fertilität werden hierbei erhalten. Voraussetzungen für eine radikale Trachelektomie sind G1 und G2 Plattenepithelkarzinome, fehlende Lymphangiosis und Hämangiosis, sowie eine Tumorgroße bis 2 cm. Der uterusnahe Resektionsrand sollte mindestens 0,5 cm Sicherheitsabstand betragen. Die entfernten pelvinen Lymphknoten müssen tumorfrei sein (Hertel). Große Studien zur Beurteilung des onkologischen Risikos bei Organerhalt fehlen allerdings bislang.

Primäre Exenteration

Bei ausgewählten Fällen kann eine Exenteration auch in der Primärsituation indiziert sein, um z.B. eine Kloakenbildung zu verhindern. Eine generelle Empfeh-

lung zur primären exenterativen Therapie kann aufgrund fehlender Studien nicht gegeben werden.

Strahlentherapie

Primäre Radio- oder Radiochemotherapie

Die primäre Radiotherapie in kurativer Intention besteht immer aus der Kombination von perkutaner Therapie und Aftlerloadingtherapie. Nur so gelingt es, eine ausreichende Dosis zu applizieren. Die Kombination der Radiotherapie mit einer simultanen Gabe von Cisplatin führt im Vergleich zur alleinigen Radiatio zu einer signifikanten Verbesserung der lokalen Kontrolle, des erkrankungsfreien und Gesamtüberlebens. Wenn keine Kontraindikationen gegen Cisplatin bestehen (wie z.B. Niereninsuffizienz) sollte deshalb bei kurativer Intention die Radiotherapie mit einer gleichzeitigen Chemotherapie mit Cisplatin in einer Dosierung von 40 mg/m² wöchentlich angewendet werden. Es sollten 5 Zyklen appliziert werden. Im Stadium FIGO Ib1 – IIa ist wahrscheinlich eine primäre Radiatio einer radikalen Hysterektomie mit Lymphonodektomie onkologisch gleichwertig, vergleichende Studien liegen aber nicht vor. Entscheidend bei der Wahl der Therapie ist das unterschiedliche Nebenwirkungsspektrum der Methoden und patientenbedingte Faktoren wie z.B. Comorbiditäten. Der Vorteil der primär operativen Intervention liegt bei prämenopausalen Patienten in dem Erhalt der Ovarialfunktion. Die Entscheidung für die Therapiemodalität sollte interdisziplinär erfolgen.

Das Behandlungsschema sollte so gewählt werden, dass die gesamte planmäßige Behandlungszeit acht Wochen nicht überschreitet.

Für die perkutane Therapie sind Energien von mindestens 6MeV anzuwenden, günstiger sind Energien von 10 bis 15 MeV-Photonen. Die Bestrahlung sollte in 3D-geplanter, Mehrfeldertechnik durchgeführt werden. Das klinische Zielvolumen umfasst den makroskopischen Primärtumor und die iliakalen internen, externen und kommunen sowie präsakralen (bis S3) regionären Lymphabflusswege. Die obere Feldgrenze ist in Höhe von LWK4/LWK5 anzusetzen, die untere in Höhe der Unterkante der Foramina obturatoria bzw. bei vaginalem Befall 3 cm distal der unteren Tumorgrenze. Die lateralen Felder ergeben sich aus der CT-Planung. Bei paraaortalem Befall wird diese Region in das Zielvolumen aufgenommen. Alle Felder sind durch Simulation und Verifikationsaufnahmen zu dokumentieren. Die Dosisbelastung aller Risikoorgane (Blase, Rektum, Dünndarm, Hüftköpfe) ist zu dokumentieren. Durch neuere Techniken (IMRT) lassen sich Akut- und Spättoxizität der Radiatio reduzieren. Sie sollte, wenn möglich, in der adjuvanten (postoperativen) Situation zur Anwendung kommen. Besondere Sorgfalt ist hier der Patientenlagerung und Verifikation zu widmen.

Die Afterloadingtherapie ist integraler Bestandteil eines kurativen Therapiekonzeptes. Ihr Anteil an der Gesamttherapie ist vom Tumorstadium und der Rückbildung unter perkutaner Therapie, sowie von der Belastung der Risikoorgane abhängig (siehe ABS) Die Kontaktbestrahlung wird heute in Deutschland aus Gründen des Strahlenschutzes überwiegend mit dem HDR („high dose rate“)- Afterlo-

ading Verfahren mit Iridium-192 durchgeführt. Sie ist fester Bestandteil in der definitiven Behandlung der Stadien I bis III, im Stadium IV muss individuell entschieden werden. In der adjuvanten Situation ist der Wert der zusätzlichen Scheidenstumpfanlage zusätzlich zur perkutanen Bestrahlung nicht gesichert, bei besonderen Risiken (z.B. Befall der Parametrium, Scheide, kleine Vaginalmanschette) jedoch zu empfehlen.

Die Gesamtdosis unter Berücksichtigung der HDR-Kontakt- und der Hochvolttherapie sollte im Bereich des Primärtumors 75 bis 85 Gy, im Bereich der Lymphabflusswege 45 - bis 55 Gy betragen (BED 2 Gy).

Postoperative Radiotherapie oder kombinierte Radio-/Chemotherapie

Anhand retrospektiver Studien konnte bisher nicht nachgewiesen werden, dass durch eine alleinige postoperative Radiotherapie eine Verbesserung der Überlebensrate erreicht werden kann, sie reduziert lediglich das Lokalrezidivrisiko. Eine postoperative Radiotherapie ist bei folgenden Faktoren indiziert:

Inadäquate Lymphadenektomie (weniger als 15 entfernte Lymphknoten), ausgehnter lymphovaskulärer Befall, Tumor größer als 4 cm, tiefe Stromainvasion, R1 Resektion, ausgehnter parametraner Infiltration. Bei fehlender Kontraindikation gegen die Gabe von Cisplatin sollte die Radiotherapie als Radiochemotherapie mit Cisplatin durchgeführt werden.

Bei intermediärem Risiko (Lymphangiosis, Hämangiosis, tiefe Stromainvasion) ist eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens bei alleiniger Radiotherapie im Stadium 1b dokumentiert. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist eine relative Verbesserung nachweisbar, die allerdings nach 10 Jahren nicht mehr signifikant ist.

Bei Patientinnen mit High-risk Situation (positive Lymphknoten, R1 Resektion, ausgehnter Befall der Parametrien) ist eine kombinierte Radiochemotherapie Standard.

Bei persistierendem Tumor ist interdisziplinär die Entscheidung zur sekundären HE bzw. Exenteration zu stellen.

Durchführung der kombinierten Radiochemotherapie

Die Kombination der Radiotherapie mit einer gleichzeitigen Cisplatin-haltigen Chemotherapie erzielt eine deutliche Verbesserung gegenüber der alleinigen Radiotherapie. Eine Kombinationschemotherapie bringt in dieser Situation keine besseren Ergebnisse als die Monotherapie mit Cisplatin. Wegen der schlechteren klinischen Ergebnisse und der höheren Myelotoxizität sollte Cisplatin und nicht Carboplatin bei der simultanen Radiochemotherapie verwendet werden.

Statements:

Strahlentherapie

1. Eine primäre Radiotherapie soll mit simultaner Cisplatingabe erfolgen.
2. Eine adjuvante Radiotherapie reduziert das Lokalrezidivrisiko, verbessert jedoch nicht das Überleben.

3. Bei Vorliegen von Risikofaktoren (positive Lymphknoten, Tumorgröße 4 cm, tiefe Stromainvasion, R1-Resektion, ausgedehnte parametranne Infiltration, inadäquate Lymphadektomie, ausgedehnte Lymphangiosis/Hämangiosis) sollte eine adjuvante Radio (-chemo) therapie erfolgen.

Chemotherapie

Die Chemotherapie ist sowohl bei Plattenepithel-, als auch bei Adenokarzinomen der Cervix uteri wirksam. Als effektive Substanzen stehen Cisplatin, Carboplatin, Ifosfamid und Topotecan, ggfs. auch in Kombination mit Anthracyclinen, Mitomycin, Bleomycin

oder Taxanen zur Verfügung. Eine kurative Wirkung der Chemotherapie ist bisher nur in der Kombination mit einer gleichzeitigen Radiotherapie nachgewiesen. Bei der Primärbehandlung des Zervixkarzinom bestehen die folgenden Möglichkeiten des Einsatzes einer Chemotherapie:

1. Neoadjuvante Chemotherapie:

Eine neoadjuvante Chemotherapie, die intervallverkürzt (< 14 Tage) und dosisintensiviert platinhaltig (Cisplatin > 40 mg/m² KO) durchgeführt wird, verbessert die Operabilität und reduziert die Inzidenz positiver Lymphknoten, sofern das Karzinom primär als operabel angesehen wurde (Stadium Ib2 bis IIb). Auch bei präoperativ bereits dokumentierten Risikofaktoren wie Bulky disease, Lymph- oder Hämangiosis, bildgebendem Verdacht auf positive Lymphknoten, kann über die Alternative einer neoadjuvanten Chemotherapie diskutiert werden.

Der Einfluss einer neoadjuvanten Chemotherapie auf das erkrankungsfreie und das Gesamtüberleben wird in den vorliegenden Studien unterschiedlich bewertet, so dass die klinische Wertigkeit der neoadjuvanten Chemotherapie beim Zervixkarzinom derzeit noch nicht definiert ist.

2. Adjuvante Chemotherapie:

Bis heute gibt es keine klinischen Belege dafür, dass eine adjuvante Chemotherapie ohne gleichzeitige Bestrahlung einen klinischen Benefit bringt.

3. Radiochemotherapie:

Eine Radiotherapie sollte bei fehlender Kontraindikation immer in Kombination mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie durchgeführt werden.

Statements:

Chemotherapie

1. Eine neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie, die intervallverkürzt und dosisintensiviert durchgeführt wird, verbessert die Operabilität und reduziert die Inzidenz positiver Lymphknoten.

2. Eine adjuvante Chemotherapie hat keinen belegten klinischen Benefit.

Obsolete Maßnahmen:
Sturmdorfnaht bei der Konisation

Patientinneninformation - Therapie
In den frühen Stadien eines Gebärmutterhalskrebses ist die Standardtherapie die Operation, je nach Tumorstadium und Risikofaktor allein oder in Kombination mit einer anschließenden Radiochemotherapie. Die Therapie sollte an die Lebenssituation und den Allgemeinzustand der Patientin angepasst sein. Falls eine Operabilität nicht besteht, sollte eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt werden.

Stadienabhängige Therapie

Vorstufen *Algorithmus I*
Therapie der histologisch gesicherten zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN)

CIN I:

- wenn Befund auf die Ektozervix (gesichert durch Kolposkopie) beschränkt ist, Kontrolle im Abstand von 6 Monaten
- bei Persistenz und ektozervikalem Sitz Biopsie, CO₂-Laservaporisation möglich
- bei endozervikalem Sitz großzügige Indikation zur Konisation

CIN II:

- Im Abstand von 6 Monaten kolposkopische und zytologische Kontrolle, bei Persistenz über ein Jahr Therapie wie CIN III (s. u.)

CIN III:

- Operative Entfernung mittels Loop-Exzision oder Konisation, bei ektozervikaler Läsion ggfs. Laservaporisation, endozervikale Curettage (ECC)
- Bei R1 Resektion eines CIN III in Abhängigkeit von der individuellen Situation (z.B. Kinderwunsch) Nachresektion diskutieren.

	Management	OP-Verfahren	Konservatives Management
CIN 1	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate	Schlingenkonisation, Laser (bei Befundpersistenz)	Bis zu 24 Monaten
CIN 2	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate	Schlingenkonisation, Laser	Bis zu 12 Monaten

CIN 3	Therapie	Konisation (Schlinge, Laser, Nadel, Messer)	In graviditate
Ausdehnung in die tiefe Endozervix	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle	Konisation (Schlinge, Laser oder Messer)	Bei CIN 1 möglich

Tabelle: Management der präinvasiven Läsionen

Statements:

Therapie der CIN-Läsionen

1. Bei histologisch gesichertem CIN 1 sollte lediglich eine regelmäßige Verlaufskontrolle erfolgen.
2. Bei histologisch durch PE gesichertem CIN 2 und CIN 3 in der Schwangerschaft soll lediglich eine Verlaufskontrolle erfolgen.
3. Bei über 12 Monaten persistierender CIN 2 und CIN 3 außerhalb der Schwangerschaft ist eine Operation indiziert.

Invasive Karzinome

FIGO-Stadium Ia

Algorithmus II

Therapie des histologisch gesicherten invasiven Karzinoms Stadium Ia (frühe Stromainvasion, frühinvasives Karzinom, Mikrokarzinom)

Stadium Ia1 (Invasion maximal 3 mm) und keine ungünstigen Prognosekriterien (d.h. kein dissoziiertes, netzförmiges Wachstum, keine Lymphangiosis, Hämangiosis, kein schmaler oder nicht beurteilbarer Absetzungsrand, Messung der Ausdehnung sicher G3):

- nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei besonderem Sicherheitsbedürfnis der Patientin auch (einfache) Hysterektomie.
- bei Kinderwunsch: Konisation mit Zervixkürettage (in sano)

Stadium Ia2 (Invasion > 3 - 5 mm, Oberflächenausbreitung bis 7 mm) und Stadium Ia1 mit ungünstigen Prognosekriterien (siehe oben):

- radikale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien und mit systematischer Entfernung der pelvinen Lymphknoten.
- bei Kinderwunsch: Konisation mit pelviner Lymphonodektomie.

FIGO-Stadium Ib

Algorithmus III

Therapie des invasiven Zervixkarzinoms Stadium Ib1:

Radikale Hysterektomie mit pelviner Lymphonodektomie mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion im Gesunden (Piver II oder Piver III)

Bei Kinderwunsch organerhaltendes Vorgehen in Form einer radikalen Trachelektomie mit pelviner Lymphonodektomie bei Tumoren < 2 cm und fehlenden Risikofaktoren möglich.

Therapie des invasiven Zervixkarzinoms Stadium Ib2:

Radikale Hysterektomie mit pelviner und inframesenterialer ggf. paraaortaler Lymphonodektomie, bei prämenopausalen Frauen unter Belassung der Ovarien. Beim Nachweis eines sog. „hochsitzenden Zervixkarzinoms“ (korrekter: Isthmuskarzinom) bzw. bei einer Infiltration des Corpus uteri sollte aufgrund eines erhöhten Risikos der ovariellen Metastasierung auch bei prämenopausalen Patientinnen die Adnexektomie erfolgen. Der Sitz des Karzinoms bzw. der Nachweis einer Corpusinfiltration kann ggf. mittels intraoperativer Schnellschnittuntersuchung geklärt werden.

Bei postoperativem Nachweis von Risikofaktoren kann eine adjuvante Radiochemotherapie notwendig sein.

FIGO-Stadium IIA

Algorithmus IV

Radikale Hysterektomie mit pelviner und inframesenterialer, ggfs. paraaortaler Lymphonodektomie bei prämenopausalen Frauen unter Belassung der Ovarien mit ausreichender Scheidenmanschette.

Bei postoperativem Nachweis von Risikofaktoren kann eine adjuvante Radiochemotherapie notwendig sein.

Therapie des invasiven Zervixkarzinoms Stadium I Ib:

Radikale Hysterektomie mit pelviner und inframesenterialer, ggfs. paraaortaler Lymphonodektomie bei prämenopausalen Frauen unter Belassung der Ovarien. Beim Nachweis eines sog. „hochsitzenden Zervixkarzinoms“ (korrekter: Isthmuskarzinom) bzw. bei einer Infiltration des Corpus uteri sollte aufgrund eines erhöhten Risikos der ovariellen Metastasierung auch bei prämenopausalen Patientinnen die Adnexektomie erfolgen. Der Sitz des Karzinoms bzw. der Nachweis einer Corpusinfiltration kann ggf. mittels intraoperativer Schnellschnittuntersuchung geklärt werden.

Bei postoperativem Nachweis von Risikofaktoren kann eine adjuvante Radiochemotherapie notwendig sein.

Bei tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten kann die operative Entfernung vor einer Radiochemotherapie sinnvoll sein.

FIGO-Stadium III

Algorithmus V

Therapie des invasiven Zervixkarzinoms Stadium III:

Die simultane Radio-Chemotherapie ist im Stadium III bei Fehlen von Kontraindikationen die Behandlung der Wahl.

FIGO-Stadium IV

Algorithmus V

Therapie des invasiven Zervixkarzinoms Stadium IV:

Bei großem Tumorprozess im kleinen Becken sind durch die Radiotherapie oft noch gute palliative, gelegentlich auch kurative Erfolge möglich. In ausgesuchten Fällen ist auch die primäre Exenteration zu erwägen.

Supportivtherapie

Allgemeine Nebenwirkungen

Die Supportivtherapie ist ein integraler Bestandteil des Behandlungskonzeptes. Die Nebenwirkungen können als akute Veränderungen während bzw. direkt im Anschluss an die Therapie oder als Spätfolgen auftreten. Häufig ist ein interdisziplinäres Vorgehen notwendig.

Antiemetische Therapie (s. auch ISTO Leitlinie Supportivtherapie):

Antiemetische Therapie bei der Chemotherapie:

Emetogenes Potential	Akute Phase, bis 24 h nach Chemotherapie (CTX)	Verzögerte Phase, ab 24 h bis d 5 nach Chemotherapie
Hoch*	5 HT ₃ RA + Steroid + NK-1-RA	Steroid (3 Tage) + NK-1-RA (2 Tage)
Moderat	<i>Anthrazyklin / Cyclophosphamid basierte Chemotherapien:</i> wie bei hoch emetogener CTX <i>Andere Chemotherapien:</i> 5 HT ₃ RA + Steroid	<i>Anthrazyklin / Cyclophosphamid basierte Chemotherapien:</i> wie bei hoch emetogener CTX <i>Andere Chemotherapien:</i> Steroid (3 Tage) oder alternativ (nicht 1. Wahl) 5 HT ₃ RA oder Metoclopramid
Gering	Steroid	keine Routineprophylaxe
Minimal	keine Routineprophylaxe	keine Routineprophylaxe

* z.B. Adriamycin/Cisplatin, 5 HT₃ RA: 5 HT₃ Rezeptor Antagonist, NK-1-RA: Neurokinin- 1 Rezeptor Antagonist

Antiemetische Therapie bei der Strahlentherapie:

Risiko	Feldlokalisierung	Medikamente
Moderat	Paraaortalregion, oberes Abdomen	5 HT ₃ - Prophylaxe
Gering	Becken, unterer Thorax, Schädel (RTX, STX), Neuroachse	5 HT ₃ -RA- Prophylaxe oder Rescue

Bei der kombinierten Radiochemotherapie sollte die Gabe von einem 5 HT₃ RA + Steroid + NK-1-RA erfolgen.

Stimulation der Granulopoese mit G-CSF (s. auch ISTO Leitlinie Supportivtherapie):

Die Myelotoxizität kann dosislimitierend sein und zu Therapieunterbrechungen führen. Die Prophylaxe der Neutropenie mit G-CSF bei alleiniger Strahlentherapie ist nicht erforderlich und wird nicht empfohlen. Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei der Chemotherapie, G-CSF bereits bei einem Risiko der febrilen Neutropenie $\geq 20\%$ einzusetzen.

Therapie der Anämie (s. auch S3 Leitlinie der DKG und ISTO Leitlinie Supportivtherapie):

Eine Anämie kommt bei Tumorpatienten häufig vor und sollte sorgfältig beurteilt werden. Ursachen einer Anämie, wie z.B. absoluter Eisenmangel, Blutung, Mangel- oder Fehlernährung, hämatologische Systemerkrankung, Hämolyse oder Infektionen sollten vor der Therapie mit Erythrozytenkonzentraten und Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF) untersucht werden. Die beiden Hauptziele einer Therapie mit ESF sollten sein: Verbesserung der Lebensqualität und/oder Vermeiden von Bluttransfusionen. Wenn bei Tumorpatienten mit einer therapiebedingten Anämie ein Hb von 9-11 g/dl und Symptome vorliegen, die im Zusammenhang mit einer Anämie stehen, kann eine Therapie mit ESF begonnen werden. Wenn ESF außerhalb der Zulassung verwendet werden, und/oder der Zielhämoglobinwert von 12 g/dl überschritten wird, können klinische Probleme (z.B. Thrombosen) bei bestimmten Patientengruppen auftreten. Die Datenlage zum Einfluss von Erythropoietin auf das Tumoransprechen und Überleben ist derzeit noch widersprüchlich.

Lokale Nebenwirkungen

Enteritis (s. auch ISTO Leitlinie Supportivtherapie):

Durch eine individuelle 3-D-gestützte Bestrahlungsplanung kann das Volumen der Mukosa im Bestrahlungsfeld reduziert werden. Bei radiogener Enteritis wird eine fettarme, glutaminreiche Diät, ggf. mit Zusatz von Vitamin E-Präparaten empfohlen. Die Therapie der Enteritis ist wie auch bei der Chemotherapie symptomatisch mit Loperamid, Spasmolytika und Anticholinergika. Bei therapierefraktären Situationen wird Octreotid angewendet; bei Nachweis von Clostridium-toxin im Stuhl orales Metronidazol oder Vancomycin.

Proktitis (s. auch ISTO Leitlinie Supportivtherapie):

Eine medikamentöse Prophylaxe der radiogenen Proktitis ist nicht bekannt. 5-ASA sind aufgrund erhöhter Komplikationsraten während der Strahlentherapie im Abdomen kontraindiziert. Die akute Proktitis kann topisch mit Butyraten therapiert werden. Die Behandlung der späten radiogenen Veränderungen des Rektums ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Es liegen einzelne Daten zu endoskopischen

Verödungen vor. Bei Therapieversagen können lokale antiphlogistische Behandlungen und Einläufe mit Sucralfat (2 x 2 g in 20 ml Wasser Supp./Tag), Natrium Pentosanpolysulfat oder Metronidazol mit Kortison erfolgen. Diese Therapien sollten in erfahrenen Zentren durchgeführt werden. Bei therapierefraktären Fällen kann eine hyperbare Sauerstofftherapie erwogen werden.

Zystitis:

Im Vordergrund steht die symptomatische Behandlung der Beschwerden mittels Analgesie und Spasmolyse (Metamizol, zentral wirksame Analgetika, Buscopan). Eine Alkalisierung des Harns sowie die Eisensubstitution bis hin zu Transfusionen bei rezidivierenden Mikro- und Makrohämaturien ergänzen die Therapie. Bakterielle Superinfektionen erfordern eine entsprechende antibiotische Therapie. Sekundäres Lymphödem:

Die Effizienz der manuellen Lymphdrainage gilt beim Lymphödem ebenso als gesichert wie die Notwendigkeit einer Kompressionstherapie. Die Frequenz und Dauer dieser kombinierten Massnahmen richten sich nach dem Lymphödemstadium I-III und sollten nach Ausschluss der Kontraindikationen durchgeführt werden.

Vaginaltrockenheit und Vaginalstenose:

Die radiogen und/oder chemotherapie- induzierte Trockenheit der Vagina kann beim Zervixkarzinom durch die Applikation von inerten Gleitgelen vermindert werden. Im Einzelfall kann bei hohem Leidensdruck unter sorgfältiger Risikoabwägung und entsprechender Aufklärung der Patientin eine lokale Östrogenbehandlung durchgeführt werden. Ca. 4-6 Wochen nach Ende einer Strahlentherapie, die die Vaginalregion einbezogen hat, sollte durch eine mechanische Dilatation (Vaginaldilatoren, Bepanthenampons) eine Prophylaxe der Vaginalstenose erfolgen.

Sexuelle Funktionsstörungen:

Die Patientinnen sollten über Auswirkungen der Therapie auf ihr Sexualleben und über die Möglichkeiten prophylaktisch-therapeutischer Maßnahmen (z.B. vaginale Dilatation) ausreichend informiert werden

Statements:

Supportivtherapie

1. Eine leitliniengerechte Supportivtherapie zur Prophylaxe und Minimierung therapie- oder tumorbedingter Symptome ist erforderlich.

Psychoonkologische Maßnahmen

Die Berücksichtigung psychosozialer Aspekte ist ein integraler Bestandteil der Betreuung im gesamten Krankheitsverlauf. Die Konzepte psychoonkologischer Maßnahmen bei Patientinnen mit Zervixkarzinom entsprechen den an anderer

Stelle ausgeführten diagnoseübergreifenden Leitlinien psychoonkologischer Beratung und Behandlung erwachsener Krebspatienten. An dieser Stelle sollen daher nur die wichtigsten Aspekte ausgeführt werden. Die Patientin ist zum frühestmöglichen Zeitpunkt auf psychosoziale Behandlungs- und Unterstützungsmöglichkeiten hinzuweisen, insbesondere auf psychoonkologische Behandlungsmöglichkeiten inklusive Paar- und Sexualberatung, Selbsthilfegruppen sowie sozialrechtliche Beratung. Neben den allgemeinen psychosozialen Problemen wie Angst, Depression und Krankheitsverarbeitung sind insbesondere die spezifischen Probleme im Bereich Sexualität, Partnerschaft, Selbstkonzept, Körperbild sowie Tod und Sterben anzusprechen. Bei entsprechendem Bedarf ist eine qualifizierte psychoonkologische Betreuung der Patientin sicherzustellen und in das Gesamtkonzept der onkologischen Versorgungsstruktur zu integrieren. Die psychoonkologische Versorgung der Patientinnen beinhaltet eine patientengerechte Information und Beratung, eine qualifizierte psychologische Diagnostik und Bedarfsfeststellung sowie eine gezielte psychoonkologische Behandlung zur Unterstützung bei der Bewältigung der Erkrankungs- und Behandlungsfolgen. Inhalt und Ausmaß der psychoonkologischen Diagnostik und Interventionen sind am individuellen Bedarf der Patientin auszurichten. Falls es die Patientin wünscht können ihr Partner oder Angehörige zu jedem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf in die Betreuung miteinbezogen werden.

Statements:

Psychoonkologie

1. Die psychoonkologische Betreuung von Patientinnen mit Zervixkarzinom ist ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie, Rehabilitation und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar.
2. Die Patientin sollte frühzeitig über die Möglichkeit der stationären und ambulanten psychoonkologischen Hilfestellung informiert werden und bei Bedarf eine qualifizierte psychoonkologische Betreuung erhalten.
3. Die Lebensqualität der Patientin ist während der Therapie, Rehabilitation und der Nachsorge regelmäßig zu beurteilen, auch um einen möglichen psychoonkologischen Handlungsbedarf zu beurteilen.

Rehabilitation

Der Rehabilitationsbedarf im somatischen und psychosozialen Bereich ergibt sich aus der Feststellung der Krankheits- und Behandlungsfolgestörungen in Orientierung an Einteilungsprinzipien der ICF-Klassifikation der WHO (2001). Diese lassen sich in Funktionsstörungen, Fähigkeitsstörungen, Beeinträchtigungen sowie Kontext- und Risikofaktoren detaillierter unterscheiden und auch kodiert erfassen: Am häufigsten sind bei Zervixkarzinom genitale Atrophieerscheinungen mit radiogener Komponente als Dyspareunie, Lymphödeme der unteren Extremitäten, radiogene Reaktionen von Ureter, Harnblase und Darm und Hormonausfallserscheinungen.

Bei Vorliegen von Beeinträchtigungen im Sinne einer Rehabilitationsbedürftigkeit kann nach den gesetzlichen Bestimmungen (SGB V, VI, IX) binnen 2 Wochen nach Beendigung der Primärtherapie eine Anschlussheilbehandlung in einer geeigneten Rehabilitationsklinik aufgenommen werden. Alternativ kann auch eine sog. Regelheilbehandlung binnen 2 Jahren nach Primärtherapie über die gesetzlichen Renten- oder Krankenversicherungen beantragt und genehmigt werden. Alle Patientinnen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussheilbehandlung, Regelheilbehandlung und ambulanten Reha-Angeboten durch den jeweils behandelnden Arzt eingehend zu informieren und zu beraten.

Die Rehabilitationsfähigkeit ergibt sich aus einer positiven Motivation der Patientin und der körperlichen und psychischen Fähigkeit, die angebotenen Reha-Programme zielorientiert zu nutzen.

Eine ergebnisorientierte Rehabilitation sollte hierzu je nach Notwendigkeit individuelle Therapieziele aus somatischen, funktionsbezogenen, sozialen, edukativen und psychoonkologischen Bereichen auswählen.

Neben spezifischen symptomatischen oder funktionellen Behandlungen erfolgen krankheitsorientierte edukative Begleitprogramme sowie ggf. eine sozialmedizinische Leistungsbeurteilung und berufsorientierte Leistungserprobung bezogen auf den bisher ausgeübten Beruf und den allgemeinen Arbeitsmarkt. Der gesetzliche Auftrag lautet „Rehabilitation vor Rente!“ Rechtzeitig innerhalb der gesetzlichen Frist einer maximalen Krankengeldfortzahlung von 18 Monaten können Fragen evtl. Erwerbsfähigkeit oder Berufsunfähigkeit eingehend geklärt und die Patientinnen sozial abgesichert werden.

Globales Gesamtziel der Rehabilitation ist die Wiedererlangung eines körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens. Bei bleibenden Krankheitsfolgen soll durch Begleitung und Betreuung Hilfestellung gegeben werden, unvermeidliche Behinderungen und Beschwerden zu akzeptieren oder zu kompensieren und das Leben wieder zur eigenen Zufriedenheit eigengestalterisch zu führen. Unterstützen können hier Krebs-Selbsthilfegruppen oder –Sportgruppen.

Statement:

Rehabilitation

Alle Patientinnen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussheilbehandlung, Regelheilbehandlung und ambulanten Reha-Angeboten durch den jeweils behandelnden Arzt eingehend zu informieren und zu beraten.

Nachsorge

Im Vordergrund der Nachsorge steht die individuelle Ausrichtung mit einem informativem Gespräch, einer ausführlichen, strukturierten Anamneseerhebung, einer klinischen, symptomorientierten Untersuchung. Nur bei klinischem Hinweis oder Symptomen besteht die Notwendigkeit einer apparativen Diagnostik. Im

Vordergrund stehen die Bedürfnisse der Patientin. Handlungsmaxime sind die Verbesserung der Heilungschancen oder Lebensverlängerung und/oder Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität. Dies soll erreicht werden durch Früherkennung eines loko-regionären Rezidivs, Diagnose und Therapie postoperativer und radiogener Nebenwirkungen und die psychosoziale Betreuung und Beratung einschließlich der Sexual- bzw. Partnerbetreuung.

Der Nutzen einer strukturierten Nachsorge in Bezug auf eine Reduktion der Mortalität ist bisher nicht erwiesen. Ein mögliches Schema sieht Nachsorgeuntersuchungen während der ersten zwei bis drei Jahre vierteljährlich, im vierten und fünften Jahr halbjährlich und danach jährlich vor.

Statements:

Nachsorge

1. In der Nachsorge sind zu beachten: genitale Atrophieerscheinungen (Dyspareunie) Lymphödem der unteren Extremitäten, radiogene Reaktionen von Ureter, Harnblase und Darm sowie Hormonausfallserscheinungen.
2. Da beim frühzeitigen Erkennen eines Lokalrezidives ein kurativer Ansatz besteht, sollte in den ersten 2-3 Jahren nach Primärtherapie ein 3monatiges Nachsorgeintervall mit SpekulumEinstellung, vaginaler und rektaler Untersuchung, ggf. Ultraschall erfolgen.
3. Eine weiterführende bildgebende Diagnostik ist nur bei symptomatischen Patientinnen erforderlich.
4. Im Gespräch in der Nachsorge sollten nachfolgende Punkte angesprochen werden:
 - vorübergehende und langfristige Auswirkungen von Erkrankung und Therapie
 - Hilfsangebote (Selbsthilfegruppen, psychosoziale Krebsberatungsstellen)
 - Psychoonkologische / psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten
 - Sexualität und Partnerschaft
 - Lebensqualität

Obsoleete Maßnahmen:

regelmäßige bildgebende Verfahren
kurzfristige Tumormarkerkontrollen

Patientinneninformation - Nachsorge

Die Nachsorge dient neben der Rezidivdiagnostik der Erfassung von krankheits- und therapiebedingten Problemen. Insbesondere die psychische Stabilisierung, Reintegration in das Berufsleben und die Wiederherstellung der bestmöglichen Lebensqualität sind Ziele der Nachsorge.

Diagnostik ohne Rezidivverdacht

- die gynäkologische Spiegel- und Tastuntersuchung (vaginal/rektal) ist die wichtigste Form der Suche nach einem Rezidiv. Dies ist durch Inspektion, durch Kolposkopie und die Palpation bei der gynäkologischen Untersuchung wesentlich früher zu diagnostizieren als mit sonstigen bildgebenden Verfahren.
- die Sonographie der ableitenden Harnwege lässt einen Harnaufstau frühzeitig erkennen
- die Bestimmung von Tumormarkern im Rahmen der Nachsorge kann sinnvoll sein, wenn sie bei der Primärdiagnose erhöht waren.

Erweiterte Diagnostik bei Rezidivverdacht

Besteht ein Verdacht auf ein loko-regionäres Rezidiv sollte:

- die histologische Sicherung erfolgen
- die Fragen nach den Vortherapien geklärt werden und
- die Frage der Entfernbarkeit geprüft werden.

Notwendige Diagnostik (siehe präoperative Voruntersuchungen):

Lokalbefund: Gynäkologische Untersuchung, Vaginalsonographie, MRT des Beckens (Beurteilung der Beziehung des Tumors zu anderen Organen), Zysto- und Rektoskopie.

Ausschluss von Fernmetastasen:

ggf. CT Thorax, Abdomen

Histologische Sicherung von Metastasen bzw. supraclaviculären Lymphknotenmetastasen.

Behandlung von Rezidiv, Metastasen und palliativmedizinische Begleitung

Im Rahmen der palliativen Therapie des Zervixkarzinoms sollte zwischen Lokalrezidiv und Fernmetastasen differenziert werden. Die Rezidivbehandlung erfolgt in Abhängigkeit der Ausdehnung des Rezidivbefundes, der Metastasenlokalisation und der vorausgegangenen Therapie.

Zentrales Rezidiv

Bei zentralem Rezidiv und fehlendem Hinweis auf Fernmetastasen ist die Exenteration nach vorausgegangenen Therapien (Operation, Radiotherapie und Radiochemotherapie) eine Behandlungsmöglichkeit die auch ein Langzeitüberleben ermöglichen kann. In Abhängigkeit von der Lokalisation kann bei Befall der Blase eine vordere, bzw. bei Befall des Rektums eine hintere Exenteration erforderlich sein. Bei Befall beider Organe müssen Blase und Rektum im Sinne einer vollständigen Exenteration entfernt werden. In gleicher Sitzung sollte die Rekonstruktion der Harnableitung und des Beckenbodens erfolgen.

Beckenwand-Rezidiv

Bei Beckenwand-Rezidiv ist, falls bislang ausschließlich eine operative Behandlung erfolgte, eine simultane Radiochemotherapie sinnvoll. Bei bereits erfolgter primärer oder adjuvanter Radiochemotherapie sind in Einzelfällen spezielle Ope-

rationsverfahren (z.B. LEER), ggfs. in Kombination mit einer interstitiellen Radiotherapie (IORT) möglich. Diese Verfahren sind experimentell.

Paraaortale Metastasen

In Einzelfällen ist bei isolierten paraaortalen Lymphknotenmetastasen deren operative Entfernung sinnvoll. Falls noch keine Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie erfolgt ist, sollte diese erfolgen.

Tiefsitzendes vaginales Rezidiv

Falls bereits eine Rezidivtherapie erfolgte ist, falls technisch möglich, eine Kolpektomie sinnvoll oder falls technisch möglich, eine Radiochemotherapie mit einem zweiten Strahlenfeld kaudal.

Palliative Chemotherapie

Ist eine Operation oder eine Radio-(Chemo)therapie eines Rezidivs, von Lymphknotenmetastasen oder von Organmetastasen nicht möglich, so muss eine palliative Chemotherapie diskutiert werden (siehe Kapitel „Chemotherapie“).

Bei Durchführung einer palliativen Chemotherapie beim Zervixkarzinom muss beachtet werden, dass bei Patientinnen mit vorausgegangener Bestrahlung eine verminderte Knochenmarksreserve und eine strahlenassoziierte Fibrose im kleinen Becken besteht, wodurch die Blutzufuhr zum Tumor reduziert ist. Dadurch ist die Ansprechrate einer Chemotherapie bei lokalen Rezidiven deutlich erniedrigt. Bei fortgeschrittenem oder rezidivierendem Zervixkarzinom sind häufig die Ureteren betroffen, so dass eine Ureterstenose und Hydronephrose besteht. Da die meisten Zytostatika renal eliminiert werden, muss die Dosierung angeglichen und vermindert werden. Zytostatika mit signifikanter Nephrotoxizität können bei solchen Patientinnen nicht angewandt werden. Bei lokalen Rezidiven im kleinen Becken bei Zustand nach Radio- oder Radiochemotherapie ist die Ansprechrate einer Chemotherapie gering. Die Verbesserung im medianen Überleben liegt bei unter 6 Monaten. Die besten Ergebnisse werden durch eine Kombination von Cisplatin und Topotecan erzielt.

Hierbei müssen der zu erwartende Benefit und die Toxizität der Behandlung abgewogen werden. Faktoren, die die Erfolgchancen einer Chemotherapie beeinflussen, sind Art der Primärbehandlung, Zeitintervall zwischen Primärtherapie und Rezidiv, Allgemeinstatus und Alter der Patientin. Bessere Ergebnisse einer Chemotherapie werden bei Fernmetastasen erzielt. In mehreren Studien konnte durch eine Kombination von Cisplatin mit Paclitaxel und Topotecan eine Ansprechrate von über 50% erzielt werden, eine Verbesserung des Gesamtüberlebens jedoch nur durch eine Kombination von Cisplatin und Topotecan. Das mediane Überleben nach Chemotherapie liegt jedoch weiterhin unter 1 Jahr.

Statements:

Rezidiv, Metastasen

1. Bei Rezidiv oder Metastasen des Zervixkarzinoms sollte die Möglichkeit der operativen Resektion geprüft werden.
2. Bei Inoperabilität und bislang nicht durchgeführter Strahlentherapie ist eine Radio- (chemo) therapie indiziert.
3. Sind weder Operation, alleinige Chemotherapie noch Strahlentherapie möglich, ist eine Systemtherapie indiziert.

Palliativmedizinische Begleitung

Mit Hinblick auf die existenzielle Bedrohung durch die Krebserkrankung spielt im ärztlichen Gespräch die Frage nach den Ängsten und Befürchtungen der Patientin mit Einbeziehung von Partner und Angehörigen eine zentrale Rolle. Palliative Therapieentscheidungen sind immer individuell, ganz wesentlich abhängig von der persönlichen Lebensplanung der Patientin und sollten mit ihr gemeinsam getroffen werden. Im Wissen um die eingeschränkten Therapieeffekte kann das Ergebnis der Entscheidungsfindung daher durchaus der bewusste Verzicht auf eine palliative Tumorthherapie sein.

Zur speziellen Symptomkontrolle bei fortgeschrittener Zervixkarzinomerkrankung gehören die Behandlung des Lymphödems der unteren Extremitäten, des multi-kausalen starken Schmerzes, der Dysurie/Blasenspasmen, der Ureterstenosen mit konsekutivem Nierenversagen, der Fisteln und des fötiden Ausfluss, der Blutungen und des paralytischer oder mechanischen Ileus.

Zur palliativmedizinischen Betreuung gehören neben einer suffizienten Symptomkontrolle (Schmerzen, Übelkeit, Obstipation, Ileus etc.) auch die psychosoziale und religiöse-ethische Begleitung der Patientin sowie ihrer Angehörigen. Sie umfasst einerseits Gespräche über den bevorstehenden Tod andererseits praktische Hilfen wie die Organisation der häuslichen Versorgung und der notwendigen Hilfsmittel oder das Einbinden der lokalen Hospizinitiative. Palliativmedizinisch spezialisierte Ärzte und Pflegedienste sollten von den behandelnden Ärzten hinzugezogen werden.

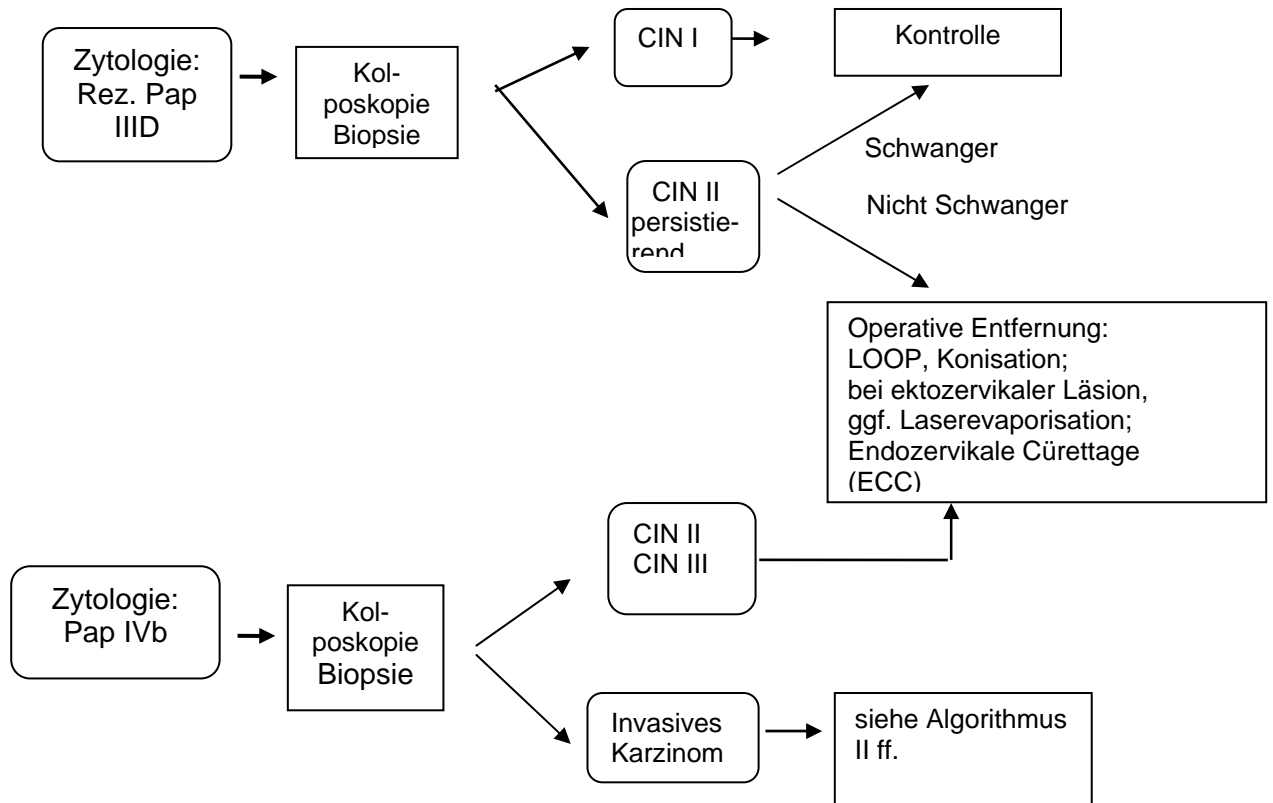
Glossar

Biopsie	Probeentnahme
Bulky disease	Tumorgröße über 4 cm
Cisplatin	ein Chemotherapeutikum
Ektozervix	Gebärmutterhalsoberfläche
Endozervix	Gebärmutterhalskanal
Komplette Exenteration	Komplette Entfernung von Blase und Enddarm
Hysterektomie	Gebärmutterentfernung
Hysteroskopie	Gebärmutter Spiegelung
Inspektion	Beurteilung mit dem Auge
Inzidenz	Häufigkeit
IORT	intraoperative Strahlentherapie
Konisation	kegelförmige Gewebeentnahme
Kurettage	Ausschabung
Laparoskopie	Bauchspiegelung
Laserevaporisation	Laserverdampfung
LEER	Lateral extended endopelvic Resection
Loop	Elektrische Schlinge
Parametrien	Haltegewebe neben dem Gebärmutterhals im Becken
Pelvin	
Präkanzerose	Krebsvorstufe
Rektoskopie	Enddarm Spiegelung
Rektum	Enddarm
SCC	ein Tumormarker
Stenose	Verengung
Supraclaviculär	oberhalb des Schlüsselbeins
TMMR	Totale mesometriale Resektion
Trachelektomie	Entfernung Gebärmutterhals unter Belassung des Gebärmutterkörpers
Vakzine	Impfung
Zystoskopie	Blasenspiegelung

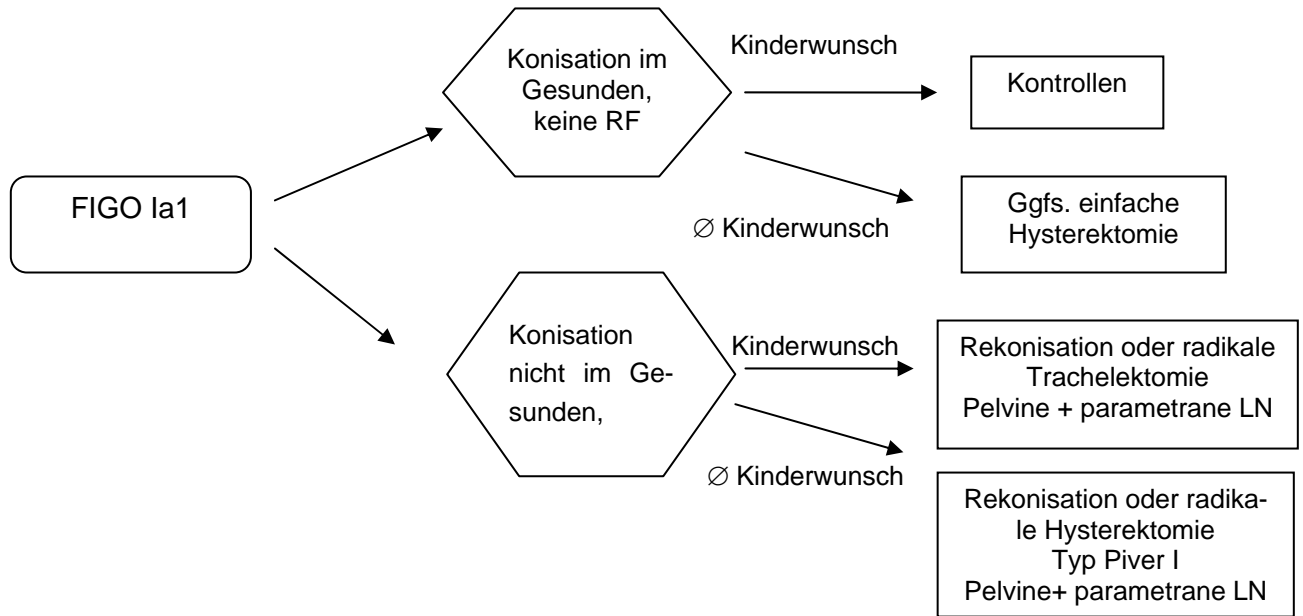
Algorithmen

Die Algorithmen stellen das Vorgehen für die Primärbehandlung dar. Für die adjuvante Therapie wird auf die Kapitel verwiesen.

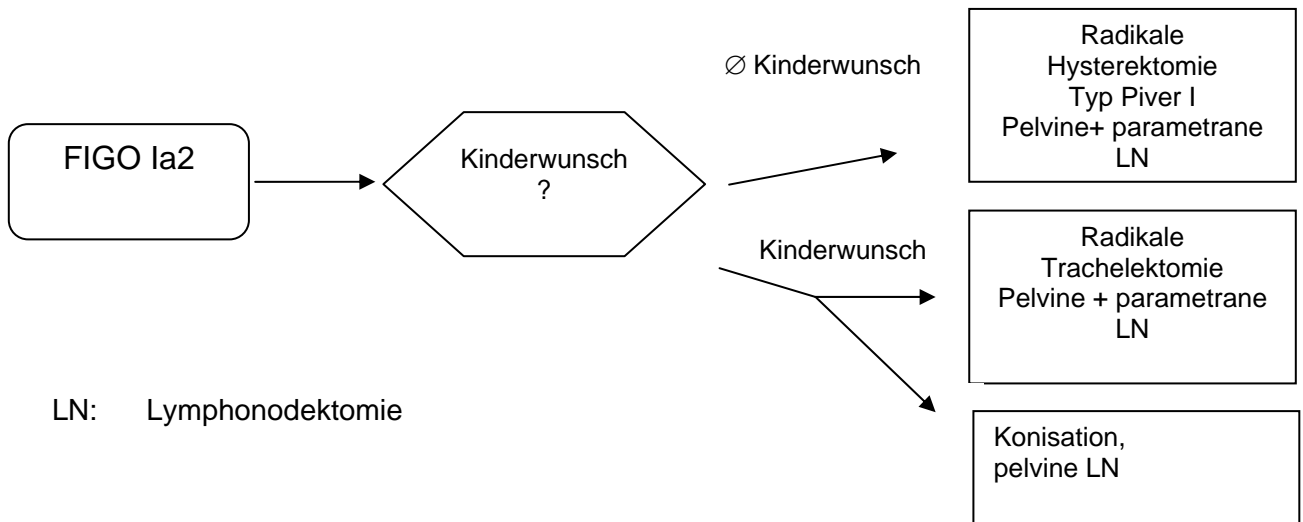
Algorithmus I: Therapie der Vorstufen des Zervixkarzinoms



Algorithmus II: Zervixkarzinom FIGO-Stadium Ia

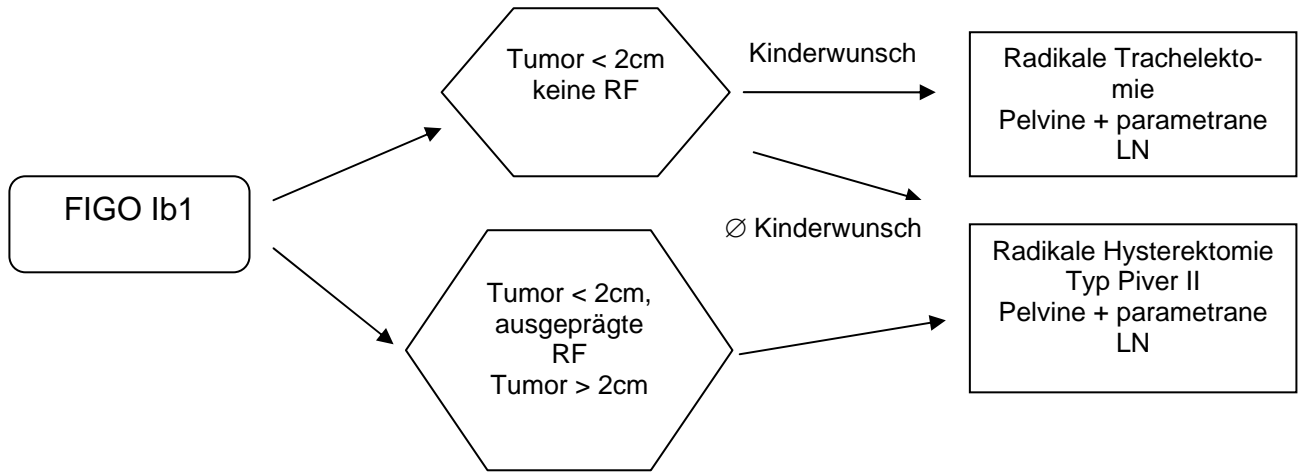


RF: Riskofaktor
LN: Lymphonodektomie

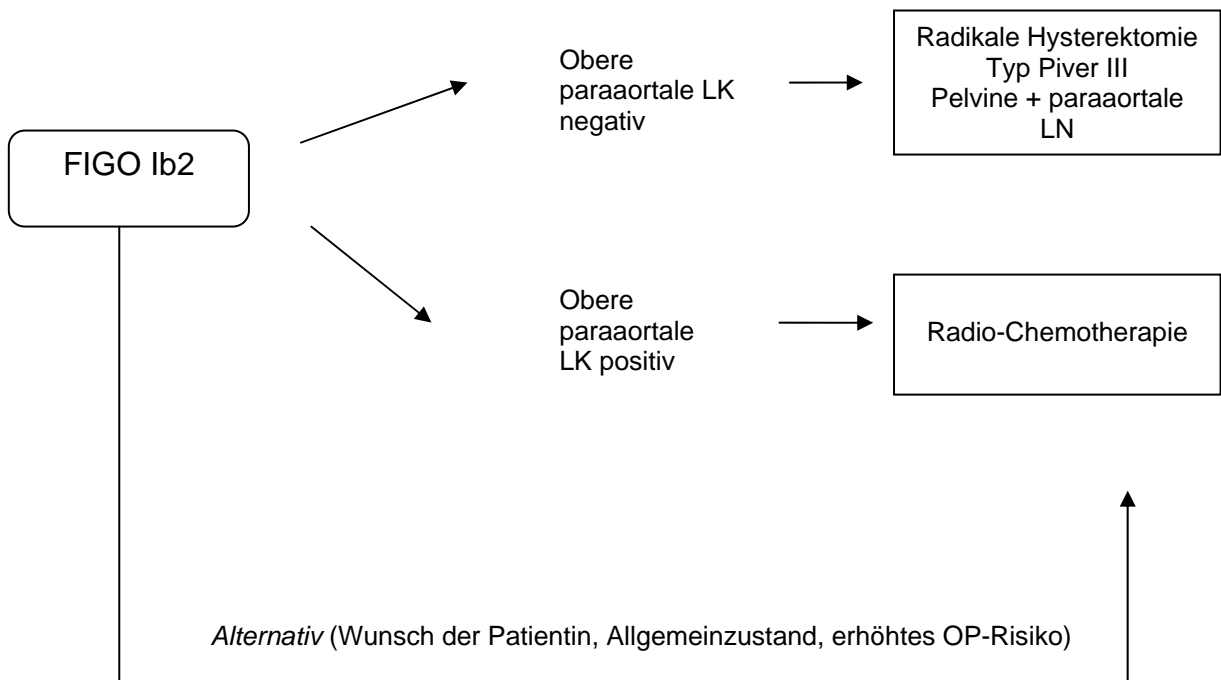


LN: Lymphonodektomie

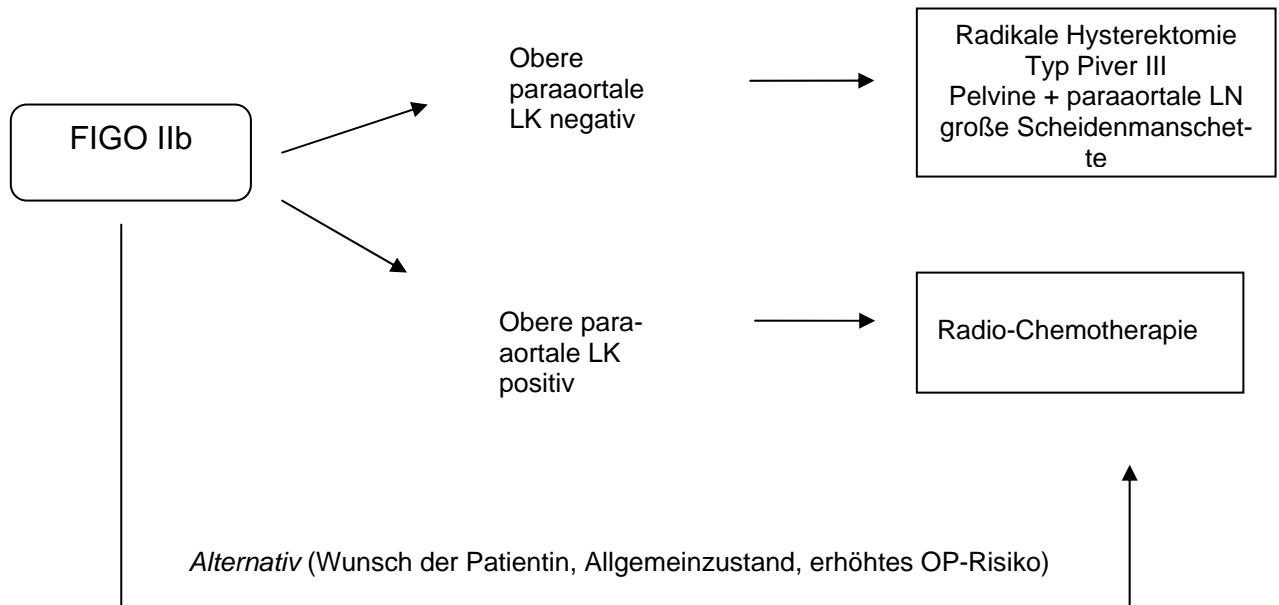
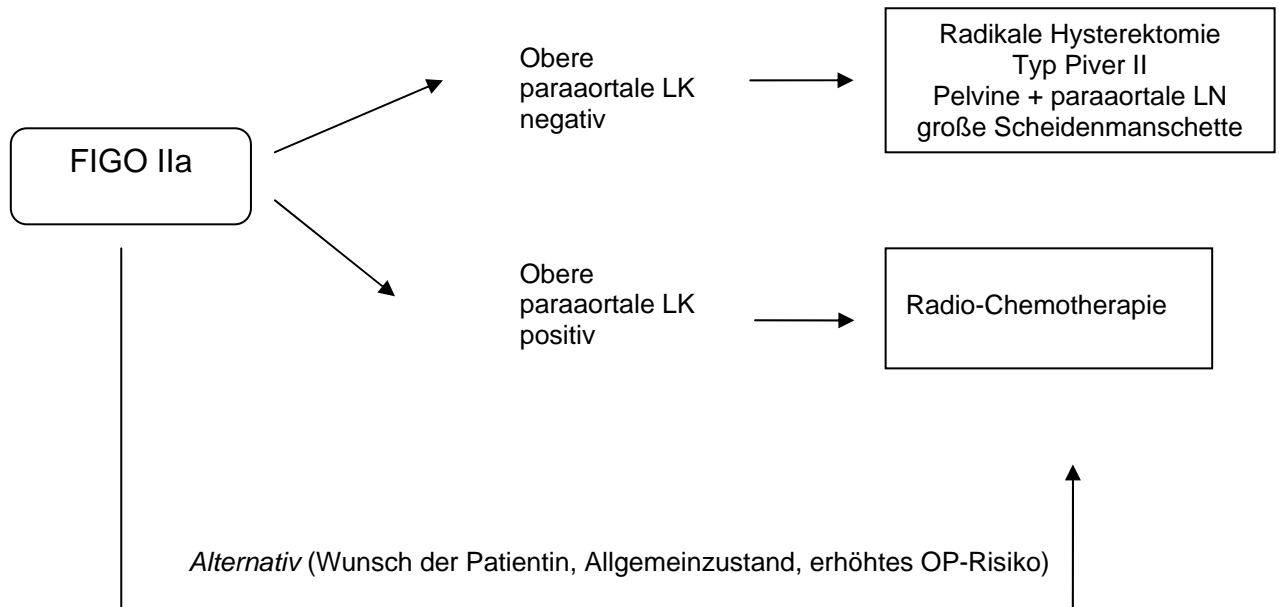
Algorithmus III : Zervixkarzinom FIGO-Stadium Ib



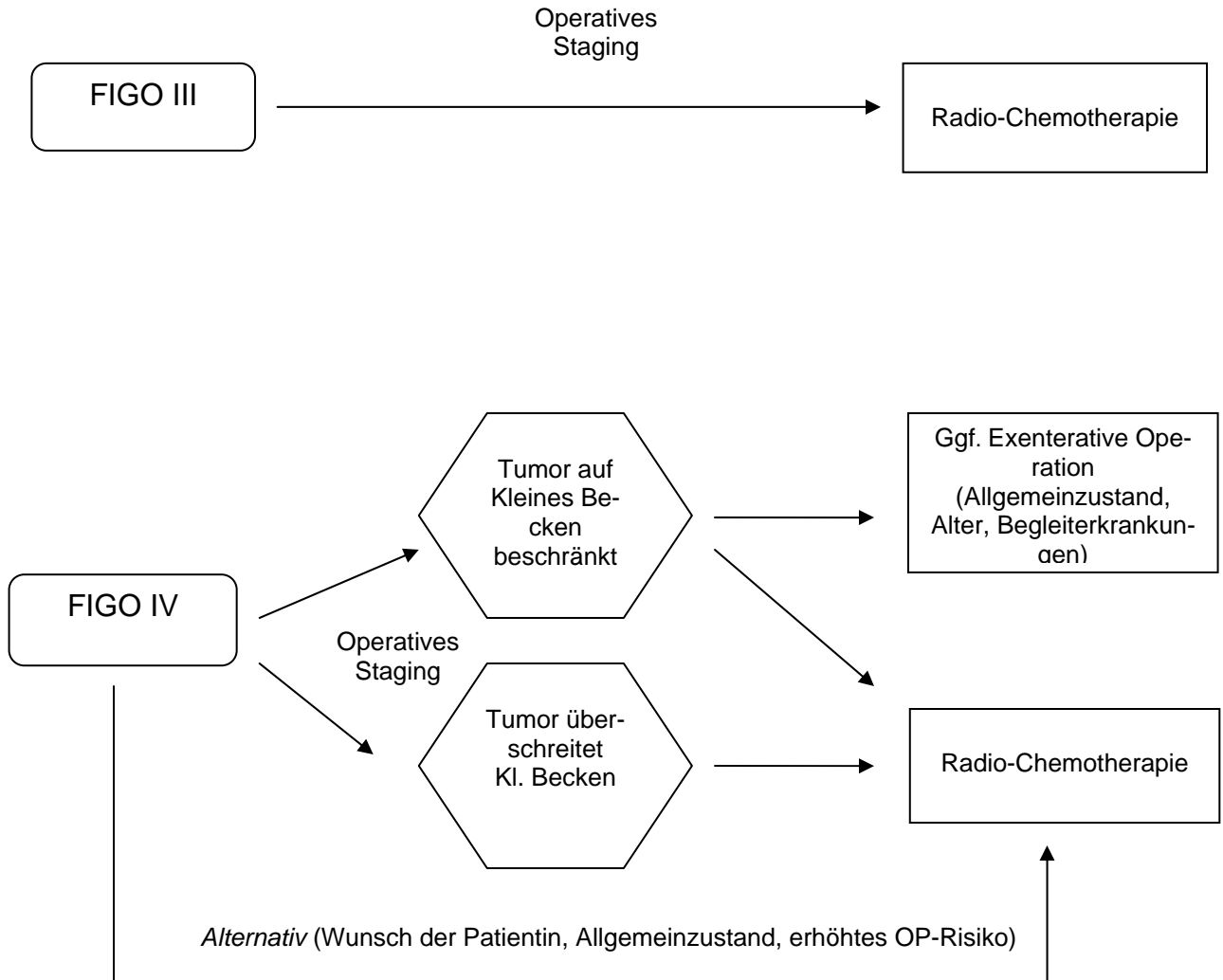
RF: Riskofaktoren (Lymphangiosis, Hämangiosis, G3)
 LN: Lymphonodektomie



Algorithmus IV: Zervixkarzinom FIGO-Stadium II



Algorithmus V: Zervixkarzinom FIGO-Stadium III und IV



Literatur

Epidemiologie und Früherkennung

Beckmann MW, Link M(†), Lux MP, Fasching PA, Ackermann S: Krebsfrüherkennung bei Frauen. *Frauenarzt* 2005; 46:870-878

Beckmann MW: Früherkennung des Zervixkarzinoms: Kann das derzeitige Vorgehen bestätigt werden? *Forum DKG* 3/07: 10-11

Hillemanns P, Mehlhorn G, Rinnau F, Soergel P, Beckmann MW: HPV-Infektion: Impfung, Diagnostik und Therapie. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67: R1-R28

Beckmann MW, Hillemanns P: Die HPV-Impfung – ein Quantensprung in der onkologischen Prävention. *Forum DKG* 2007; 1: 24-26

Blohmer JU, Schmalisch G, Klette I, Grineisen Y, Kohls A, Guski H, Lichtenegger W. Increased incidence of epithelial neoplasia in young women in the Mitte district, Berlin, Germany. *Acta Cytol* 1999; 43:195-200

Kainz C, Tempfer C, Gitsch G, Heinzl H, Reinthaller A, Breitenecker G. Influence of Age and Human Papillomavirus-Infection on Reliability of Cervical Cytopathology. *Arch Gynecol Obstet* 1995; 256:23-8

Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347:1645-51

Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, Gold K, Barter J, Shah K. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002; 287:2372-81

Pecorelli S (Hrsg.) FIGO Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. 23rd ed. *J Epidemiol Biostat* 2001; 3:1-168

Soost, HJ. Münchener Normenklatur II - Befundwiedergabe in der gynäkologischen Zytodiagnostik. *Gynäkol Prax* 1990;14:433-8

Vesterinen E, Forss M, Nieminen U. Increase of cervical adenocarcinoma: a report of 520 cases of cervical carcinoma including 112 tumors with glandular elements. *Gynecol Oncol* 1989; 33:49-53

Yamamoto R, Okamoto K, Yukiharu T, Kaneuchi M, Negishi H, Sakuragi N, Fujimoto S. A study of risk factors for ovarian metastases in stage IB-IIIB cervical carcinoma and analysis of ovarian function after transposition. *Gynecol Oncol* 2001; 82:312-6

[Bray F](#), [Carstensen B](#), [Møller H](#), [Zappa M](#), [Zakelj MP](#), [Lawrence G](#), [Hakama M](#), [Weiderpass E](#). Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(9): 2191-2199



[Franceschi S.](#) The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. [Recent Results Cancer Res.](#) 2005;166:277-297

International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006; 118(6): 1481-149

Vaccarella S, Herrero R, Dai M, Snijders PJ, Meijer CJ, Thomas JO, Hoang Anh PT, Ferreccio C, Matos E, Posso H, de Sanjosé S, Shin HR, Sukvirach S, Lazcano-Ponce E, Ronco G, Rajkumar R, Qiao YL, Muñoz N, Franceschi S. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(11): 2148-2153.

Duerr A, Paramsothy P, Jamieson DJ, Heilig CM, Klein RS, Cu-Uvin S, Schuman P, Anderson JR; HIV Epidemiology Research Study. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(6): 855-861.

[Winer RL](#), [Hughes JP](#), [Feng Q](#), [O'Reilly S](#), [Kiviat NB](#), [Holmes KK](#), [Koutsky LA](#). Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 2006; 354(25): 2645-2654

[Garland SM](#), [Hernandez-Avila M](#), [Wheeler CM](#), [Perez G](#), [Harper DM](#), [Leodolter S](#), [Tang GW](#), [Ferris DG](#), [Steben M](#), [Bryan J](#), [Taddeo FJ](#), [Railkar R](#), [Esser MT](#), [Sings HL](#), [Nelson M](#), [Boslego J](#), [Sattler C](#), [Barr E](#), [Koutsky LA](#); [Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease \(FUTURE\) I Investigators](#). Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007; 356(19): 1928-1943

[FUTURE II Study Group](#). Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007; 356(19): 1915-1927

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie über Schutzimpfungen nach § 20 d Abs. 1 SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie / SiR): Regelung des Anspruches der Versicherten auf Leistungen für Schutzimpfungen gemäß § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 15 SGB V vom 21. Juni 2007

[Martin-Hirsch P](#), [Jarvis G](#), [Kitchener H](#), [Lilford R](#). Collection devices for obtaining cervical cytology samples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD001036.

Aufklärung der Patientin

Baile WF, Kudelka AP, Beale EA et al. Communication Skills Training in Oncology. *Cancer* 1999; 86: 887-897

Baile WF, Buckman R, Lenzi R et al. SPIKES – A Six-Step Protocol for Delivering Bad News: Application to the Patient with Cancer. *The Oncologist* 2000; 5:

302-311

Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. 4th ed , New York: Oxford University Press 1994.

Dziewas R, Sörös P, Henningsen H. Informed Consent im klinischen Alltag – eine pragmatische Interpretation. Ethik Med 2002; 14: 151-159

Ernst J, Krauß O, Schwarz R. Die Einbeziehung von Tumorpatienten in medizinische Entscheidungsprozesse. Onkologe 2006; 12: 48-54

Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V et al. Efficacy of a Cancer Research UK communication skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 359: 650–656

Kappauf HW. Kommunikation in der Onkologie. Onkologe 2004a; 10: 1251-1260

Keller M, Werner A. Aufklärung und Begleitung von Tumorpatienten – Trainingsprogramme für Ärzte. Onkologe 2006; 12: 55-61

Köhle K. Ärztliche Gesprächsführung und Mitteilung schwerwiegender Diagnosen. Manual. 2005 (3. Aufl.) URL: www.karl-koehle.de

Kuhlmann E. Im Spannungsfeld zwischen Informed Consent und konfliktvermeidender Fehlinformation: Patientenaufklärung unter ökonomischen Zwängen. Ergebnisse einer empirischen Studie. Ethik Med 1999; 11: 146-161

Schröder C, Schmutzer G, Brähler E. Repräsentativbefragung der deutschen Bevölkerung zu Aufklärungswunsch und Patientenverfügung bei unheilbarer Krankheit. Psychother Psych Med 2002; 52: 236-243

Weber M, Müller M, Ewald H. Kommunikation in der Palliativmedizin. Onkologe 2005; 11: 384-391

Wiesing U et al. Die Aufklärung von Tumorpatienten. Südwestdeutsches Tumorzentrum Tübingen in Zusammenarbeit mit der Bezirksärztekammer Südwürttemberg, 3. Aufl. (im Druck). URL: www.tumorzentrum-tuebingen.de

Pathologie

Basil JB, Horowitz IR. Cervical carcinoma: contemporary management. Obstet Gynecol Clin North Am. 2001;28:727-42.

Ayhan A, Al RA, Baykal C, Demirtas E, Yuce K, Ayhan A. A comparison of prognoses of FIGO stage IB adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2004;14:279-85.

Singh N, Arif S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer--a review. Int J Gynecol Cancer. 2004;14:741-50

Horn LC, Fischer U, Raptis G, Bilek K, Hentschel B. Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;107:310-5.

Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol.* 2004;92:525-9.

Horn LC, Fischer U, Raptis G, Bilek K, Hentschel B, Richter CE, Braumann UD, Einkenkel J. Pattern of invasion is of prognostic value in surgically treated cervical cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2006;103:906-11.

Tsunoda S, Jobo T, Arai M, Imai M, Kanai T, Tamura T, Watanabe J, Obokata A, Kuramoto H. Small-cell carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 11 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:295-300.

Kainz C, Gitsch G, Tempfer C, Heinzl H, Koelbl H, Breitenecker G, Reinthaller A: Vascular space invasion and inflammatory stromal reaction as prognostic factors in patients with surgically treated cervical cancer stage IB to IIB. *Anticancer Res* 1994;14:2245-2248.

Horn LC, Hentschel B, Bilek K, Richter CE, Einkenkel J, Leo C. Mixed small cell carcinomas of the uterine cervix: prognostic impact of focal neuroendocrine differentiation but not of Ki-67 labeling index. *Ann Diagn Pathol.* 2006;10:140-3.

Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, Yamaguchi S, Kuzuya K, Nakanishi T, Suzuki M, Kita T, Iwasaka T, Terakawa N. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2006;101:234-7.

VanHam MAPC, Verdijk RA, de Hullulu JA, Schijf CPT, Boonstra H, Massuger LFAG. Identification of high risk factors for recurrent disease among surgically treated patients for low stage cervical carcinoma. *Int J Gynecol Oncol* 2004; Suppl 1, 14:200

Ozan H, Bilgin C, Celik N, Erol O, Ediz B. The importance of perineural invasion in cervical cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2004;Suppl 1, 14: 731

Horn LC, Hentschel B, Galle D, Bilek K. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases is of prognostic value in carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol.* 2008;108:63-7.

Wells M, Östör AG, Crum CP, Franceschi S, Tommasino M, Nesland JM, Goodman AK, Sankaranayanan R, Hanselaar AG, Albores-Saavedra J (2003) Epithelial Tumors of the Uterine Cervix. In: Tavassoli FA, Devilee P (Eds.): *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours.* IARC Press, pp. 259-279

Östör AG, Mulvany N. The pathology of cervical neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1996;8:69-73

Horn LC, Eienkel J, Hockel M, Kolbl H, Kommos F, Lax SF, Reich O, Riethdorf L, Schmidt D. Pathoanatomical preparation and reporting for dysplasias and cancers of the cervix uteri: cervical biopsy, conization, radical hysterectomy and exenteration. *Pathologe*. 2007;28:249-260.

Kurian K, al-Nafussi A. Relation of cervical glandular intraepithelial neoplasia to microinvasive and invasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a study of 121 cases. *J Clin Pathol*. 1999;52:112-117

Casper GR, Östör AG, Quinn MA: A clinicopathologic study of glandular dysplasia of the cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 166-170

Trunk MJ, Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Molecular pathogenesis of cervical cancer. *Pathologe* 2005;25: 283-90

Schmidt D, Horn LC, Kommos F. Neuroendocrine carcinomas of the cervix. *Pathologe*. 2005;26:262-5.

Horn LC, Eienkel J, Hockel M, Kolbl H, Kommos F, Lax SF, Riethdorf L, Schnurch HG, Schmidt D. Recommendations for the handling and oncologic pathology report of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease in gynecologic malignancies. *Pathologe*. 2005;26:266-72

Operative Therapie

Beckmann MW, Mehlhorn G, Thiel F, Breuel Ch, Fasching PA, Ackermann S: Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom. *Dtsch Ärztebl* 2005; 102: A979-986 (14)

Angel C, DuBeshter B, Lin JY. Clinical presentation and management of stage I cervical adenocarcinoma: a 25 year experience. *Gynecol Oncol* 1999; 44:71-8

Dargent D. Uteruserhaltende Radikaloperationen des Zervixkarzinoms. *Gynäkologe* 2000; 33:276-85

Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5:250-6

Hatch KD, Gelder MS, Soong SJ, Baker VV, Shingleton HM. Pelvic exenteration with low rectal anastomosis: survival, complications, and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1990; 38:462-7

Höckel M. Die laterale erweiterte endopelvine Resektion (LEER) zur operativen Therapie von Beckenwandrezidiven des Zervixkarzinoms. *Onkologe* 2001; 8:875-9

Hünlich T, Egger H. Späterfahrungen mit dem Uropouch. *Coloproctology* 1996; 18:43-7

Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib – IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350:535-40

Lawhead RA, Clark DG, Smith DH, Pierce VK, Lewis JL. Pelvic exenteration for recurrent or persistent gynecologic malignancies: a 10-year review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience (1972-1981). *Gynecol Oncol* 1989; 33:279-82

Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for woman with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974; 44:265-72

Strahlentherapie

Blohmer JU, Minckwitz G, Paepke S, Thomssen C, Kimmig R et al. Sequential adjuvant chemo-radiotherapy with vs. without erythropoietin for patients with high-risk cervical cancer- second analysis of a prospective randomized open and controlled AGO – and NOGGO-intergroup study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:Abstr. 823

Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 8:781-86

Hänsgen G, Kuhnt T, Pigorsch S, Strauss H, Dunst J. Adjuvant simultaneous radiochemotherapy after operated uterine cervix carcinoma in high risk situation. Results of a pilot study. *Strahlenther Onkol* 2002; 178:71-7

Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs Ch III, Walker JL, Gersell D. Cisplatin, Radiotherapy, and adjuvant hysterectomy compared with radiotherapy and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:1154-61

Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. Pelvic radiotherapy with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiotherapy for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1137-43

Newton M. Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. A comparison with 5 and 10 years follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123:535-42

Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, MacLean G, Souhami L, Stuart G, Tu D. Phase III trial comparing radical radiotherapy with

and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 15:966-72

Petereit DG, Pearcey R: Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: is there an optimal fractionation schedule? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 359-366

Peters WA, Liu PY, Barrett RJ et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiotherapy compared with pelvic radiotherapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-13

Poetter R, Knocke TH, Fellner C, Baldass M, Reinthaller A, Kucera H: Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium 192 in uterine cervix carcinoma: report on the Vienna University Hospital findings (1993-1997) compared to the preceding period in the context of ICRU 38 recommendations. *Cancer Radiother* 2000; 4:159-172

Roberts KB, Urdaneta N, Vera R, Vera A, Gutierrez E, Aquilar Y, Ott S, Medina I, Sempere P, Rockwell S, Sartorelli AC, Fischer DB, Fischer JJ. Interim results of a randomized trial of Mitomycin C as an adjunct to radical radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous-cell carcinoma of the cervix *Int J Cancer* 2000; 90:206-23

Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen T, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S. Concurrent Cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1144-53

Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiotherapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-83

Souhami L, Seymour R, Roman TN, Stanimir G, Trudeau M, Clark BG, Freeman, CR. Weekly Cisplatin plus external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy in Patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:871-8

Strauss HG, Kuhnt T, Laban C, Puschmann D, Pigorsch S, Dunst J, Koelbl H, Hänsen G. Chemo-Radiotherapy in cervical cancer with cisplatin and high-dose rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy. Results of a phase-II study. *Strahlenther Onkol* 2002; 178:378-85

Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer-concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999; 340:1198-2000

Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, Clarke-Pearson DL, Liao S-Y. Randomized comparison of Fluorouracil plus Cis-

platin versus Hydroxyurea as an adjunct to Radiotherapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17:1139-48

Chemotherapie

Ackermann S, Beckmann MW, Thiel F, Bogenrieder T. Topotecan in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:1215-1223

Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 2002; 20:179-88

Chang TC, Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Huang KG, Chou HH, Tseng CJ, Tsai CS, Chang JT, Lin CT, Chang HH, Chao PJ, Ng KK, Tang SG, Soong YK. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus Radiotherapien therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:1740-7.

Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, Snaidas L, Vighi S, Gomez Rueda N, di Paola G. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol* 1997; 67:61-9

Shueng PW, Hsu WL, Jen YM, Wu CJ, Liu HS. Neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy should not be a standard approach for locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:889-96

Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Wong F, Azhar T, Lee HP, Kang SB, Manalo A, Yen MS, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic Radiotherapien in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995; 13:444-51

Bradley J. Monk, Jianmin Wang, Samuel Im, Richard J. Stock, William A. Peters III, et al Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial, *Gynecologic Oncology* 96 (2005) 721-728

Supportive Therapie

Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932-2947.

Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17: 20-28.

Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187-3205.

Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433-2453.

Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258-270.

Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD003407.

Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 708-714.

The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2003; 36: 84-91.

Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW et al. Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1383-1389.

Benson AB, III, Ajani JA, Catalano RB et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2918-2926.

Psychoonkologie

NHMRC National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. Canberra, Australia 2003. <http://www.nhmrc.gov.au>

Sellschopp A, et al. Manual Psychoonkologie. Zuckschwerdt Verlag München 2002.

Weis J, Schumacher A, Blettner G, Determann M, Reinert E, Ruffer JU, Werner A, Weyland P (2007). Psychoonkologie: Konzepte und Aufgaben einer jungen Fachdisziplin. *Onkologe*, 13, 2, 185-194.

Weis J, Keller M, Singer S, Wickert M, Werner A, Schwarz R (im Druck). Diagnoseübergreifende Leitlinien psychoonkologischer Beratung und Behandlung erwachsener Krebspatienten (A6). In: Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg.) Kurzfassete Leitlinien Onkologie. Zuckschwerdt Verlag München.

Rehabilitation

Schmid L, Clemm Ch, Schröck R, Behrends R 2001: Rehabilitation von onkologischen Patienten. In: Heinemann V (ed.) Manual Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie in der Hämatologie und Onkologie. Zuckschwerdt Verlag München, Bern, Wien, New York, pp. 267-277.

Schwiersch M, Stepien J, Weymayr P, Erbacher G, Schröck R. Die Inanspruchnahme psychosozialer und edukativer Maßnahmen in der stationären onkologischen Nachsorge zwischen Entscheidungsautonomie und rehabilitativer Kompetenz: Prax. Klin. Verhaltensmed. Rehabil. 1999 45:73-81.

Nachsorge

Beckmann MW, Minckwitz v G, Pfisterer J, Schnürch HG, Kreienberg R, Bastert G: Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO): Nachsorge bei Mammakarzinom und bei gynäkologischen Malignomen – „To follow-up or not to follow-up“. Geburtsh Frauenheilk 2003; 63: 725-730

Behandlung von Rezidiv, Metastasen und palliativmedizinische Begleitungen

Ackermann S, Beckmann MW, Thiel F, Bogenrieder T. Topotecan in cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2007; 17:1215-1223

Scatchard K, Flubacher M, Cornes P, Miles T, Williams C, Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer (Protocol) The Cochrane Library 2007, Issue 4.

C.E. Humber, J.F. Tierney, R.P. Symonds, M. Collingwood, J. Kirwan; C. Williams, J.A. Green, Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration, Annals of Oncology 18, 409-420, 2007.

Leitlinien-Methodenreport

I. Einführung

Die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) unterstützt seit 1996 die Erstellung und Aktualisierung von Leitlinien zu Diagnostik, Therapie, Nachsorge, Rehabilitation und Palliation onkologischer Erkrankungen [1, 6]

1999 wurden die ersten Handlungsempfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms von Experten der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in der DKG publiziert (S1-Leitlinie, Teilnehmer s. Anhang 1). Leitlinien haben die Aufgabe, das *aktuelle Wissen* zu speziellen Versorgungsproblemen explizit darzulegen, unter methodischen und klinischen Aspekten zu bewerten, gegensätzliche Standpunkte zu klären und unter Abwägung von Nutzen und Schaden das derzeitige Vorgehen der Wahl zu definieren [2]. Deshalb ist es notwendig, dass Leitlinien kontinuierlich auf Gültigkeit geprüft und aktualisiert werden. Interdisziplinäre Zusammenarbeit ist eine Maxime qualitativ hochwertiger Versorgung in der Onkologie. Dies sollte bei der Festlegung von Versorgungsempfehlungen beachtet werden.

Im Mai 2004 erfolgte daher eine erste Aktualisierung der Leitlinie mit strukturierter Konsensfindung durch eine interdisziplinär und für den Anwenderkreis repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe (S2-Leitlinie, Teilnehmer s. Anhang 2) [2,7]. Die S2-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms“ wurde nun zwischen Oktober 2007 und Januar 2008 von der AGO Kommission Uterus (Anhang 3) erneut überarbeitet.

Das methodische Vorgehen folgte, wie bereits 2004, dem in der Arbeitsanweisung zur Erstellung interdisziplinärer, konsensusbasierter Leitlinien der DKG beschriebenen Verfahren [3].

Ziele der S2-Leitlinie sind die:

- Unterstützung von Ärzten und betroffenen Frauen bei medizinischen Entscheidungen durch formal konsentiertem Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus- Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- Verbesserung der Versorgung

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an alle Ärzte und Angehörigen von Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs befasst sind, vor allem an Gynäkologen, Radioonkologen, Hämatonkologen, Psychoonkologen und Pflegekräfte. Sie richtet sich ferner an alle an Gebärmutterhalskrebs erkrankten Frauen sowie deren Angehörige. Der Anwendungsbereich der Leitlinie umfasst den ambulanten und stationären Versorgungssektor.

II. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Koordinatoren wurden von AGO, DKG und DGGG beauftragt. Diese beriefen die Leitliniengruppe ein und beauftragten Projektmanagement und Moderation des Konsensusverfahrens.

Leitlinienkoordination:	Prof. Dr. M. W. Beckmann, (Erlangen) AGO Prof. Dr. P. Mallmann (Köln), DGGG
Leitlinienkoordination AGO/DKG/DGGG:	Prof. Dr. M. W. Beckmann, (Erlangen)
Projektmanagement:	Dipl.-Ing. Anita Prescher, DKG (Berlin)
Moderation des Konsensus- verfahrens:	PD Dr. Ina Kopp, AWMF Marburg)

Bei der Formierung der Leitliniengruppe wurde beachtet, repräsentative Vertreter aller für das Leitlinienthema relevanten Fachgruppen und der von der Leitlinie betroffenen Patientinnen aufzunehmen. Dazu wurden die unten aufgeführten Arbeitsgemeinschaften der DKG, die Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften und Patienten-Selbsthilfegruppen von den Koordinatoren angeschrieben mit der Bitte, offizielle Vertreter für die Erstellung der Leitlinie benennen. Dabei wurden Vorschläge vom Leitlinien-Koordinator gemacht. Den Gruppen stand es frei, diese anzunehmen oder eigene Personen zu benennen.

Die Leitlinien-Gruppe wurde darauf hin wie folgt zusammengesetzt:

Fachgesellschaft/Organisation	Vertreter
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	Prof. Dr. J. Weis Frau Dr. M. Keller
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie (AGO)	Prof. Dr. M. W. Beckmann Prof. Dr. G. Emons
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO), Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Frau Prof. Dr. G. Hänsgen Prof. Dr. W. Harms
Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation, Nachsorge und Sozialmedizin (ARNS)	Prof. Dr. R. Schröck
Arbeitskreis Supportivmaßnahmen (ASO)	Frau Prof. Dr. P. Feyer Frau Dr. K. Jordan
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	Dr. K. König
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. P. Mallmann Prof. Dr. R. Kimmig
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie (AOP), Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. D. Schmidt, Prof. Dr. L.-C. Horn
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. B. Hamm
Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.	Frau B. Reckers
Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Frau K. Paradis

III. Konsensusverfahren

Vorbereitung

Die Inhalte der S2-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms“ 2004 der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der DKG (Mitglieder der Arbeitsgruppe siehe Anhang 1) wurden von den Koordinatoren unter Berücksichtigung der neueren wissenschaftlichen Entwicklungen und Literatur überarbeitet.

Zur Vorbereitung des Abstimmungsprozesses im formalen Konsensusverfahren wurden 32 Kernaussagen, bzw. Schlüsselempfehlungen formuliert und im Entwurf hervorgehoben. Diese repräsentieren in erster Linie die wesentlichen Entscheidungspunkte im logischen Fluss des Versorgungsprozesses, die durch die Erstellung klinischer Algorithmen identifiziert wurden, aber auch Maßnahmen, die als obsolet angesehen werden sowie Stellungnahmen zur Patientenaufklärung.

Dieser Entwurf diente als Grundlage für das Konsensusverfahren (NGP, s.u.) und wurde 4 Wochen vor der Sitzung an alle Mitglieder der Leitliniengruppe versandt.

Der Entwicklungsprozess von konsensusbasierten Leitlinien (S2k-Leitlinien) sieht keine systematische Aufbereitung der Evidenz, aber eine Diskussion und kritische Würdigung der Literatur durch die Mitglieder der Leitliniengruppe vor. Die Literatur, die im Leitlinienentwurf genannt und/oder während des Konsensusverfahrens aufgeführt oder diskutiert wird, muss daher der gesamten Leitliniengruppe bekannt sein. Daher wurde die Leitliniengruppe gebeten, zusammen mit dem Textentwurf auch zusätzliche relevante Literatur aus dem jeweiligen Fachgebiet zu sichten und für die Sitzung aufzubereiten.

Nominaler Gruppenprozess

Am 14.01.08 fand in Berlin unter Moderation von Frau PD Dr. I. Kopp (AWMF) der Abstimmungsprozess über die Kernaussagen, bzw. Schlüsselempfehlungen der Leitlinie in Form eines Nominalen Gruppenprozess nach Delbecq [4] statt.

Der Nominale Gruppenprozess wurde wie folgt durchgeführt:

- Einführung:
 - zum geplanten Vorgehen beim nominalen Gruppenprozess durch die Moderatorin
 - in die Inhalte der Leitlinie durch die Koordinatoren mit anschließender Diskussion
- Stillarbeitsphase: Notiz von Kommentaren, Änderungsvorschlägen mit begründeter Literaturangabe durch die Teilnehmer
- Registrierung der Kommentare im Einzel-Umlaufverfahren per Beamerprojektion durch den Moderator

- Reihendiskussion (nur zur Klarstellung und Begründung, ohne Debatte)
- Vorherabstimmung aller ursprünglichen und alternativen Formulierungen durch die Teilnehmer
- Diskussion/Debatte der Formulierungen, für die zunächst kein Konsens erzielt wurde
- Endgültige Abstimmung.

Der gesamte Abstimmungsprozess mit allen inhaltlichen Beiträgen sowie die Abstimmungsergebnisse und die Bewertung der Stärke des Konsens, einschließlich der Bereiche, in denen kein Konsens erzielt wurde, wurde von Dipl.-Ing. A. Prescher (DKG) protokolliert. Die Stärke des Konsens wurde wie folgt definiert:

Starker Konsens	≥ 95% der Teilnehmer
Konsens	> 75% - 95%
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75%
Kein Konsens	≤ 50% der Teilnehmer

Während der Sitzung hatten die Teilnehmer darüber hinaus Gelegenheit, Vorschläge zur Konkretisierung und Ergänzung des ausführlichen Leitlinientexts einzubringen. Diese wurden informell konsentiert.

Formulierung und Graduierung der Schlüsselempfehlungen im Konsensusverfahren

Bei der Formulierung der Empfehlungen wurde sprachlich, wenn immer möglich, nach drei unterschiedlichen Qualitäten unterschieden:
 „soll/soll nicht“ entsprechend einer starken Empfehlung für/gegen eine Intervention
 „sollte/sollte nicht“ entsprechend einer Empfehlung für/gegen eine Intervention

„kann“ entsprechend einer Handlungsoption mit Unsicherheit
 Diese Formulierungen berücksichtigen die Qualität der den Empfehlungen zugrunde liegenden Quellen bzw. Studien. Einer starken Empfehlung für eine therapeutische Intervention liegt demnach in der Regel mindestens eine gute randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zugrunde. Die Formulierungen berücksichtigen aber auch die Relevanz der Studienzielgrößen, die Konsistenz und Stärke der Effekte sowie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe im Alltag. Deshalb kann es begründeten Einzelfällen zu einer Abweichung von diesem Prinzip kommen [5]. Die Grundlagen und Kriterien der Graduierung von Empfehlungen wurden zu Beginn des Konsensusverfahrens diskutiert.

Abschließende Konsentierung der Leitlinie durch die Leitliniengruppe
 Änderungen und Ergänzungen der Leitlinie auf Grund der Abstimmungsergebnisse des nominalen Gruppenprozesses wurden von den Leitlinien-Koordinatoren vorgenommen. Diese überarbeitete Version wurde allen Mitgliedern der Leitlinien-Gruppe zur endgültigen Kommentierung und Verabschiedung schriftlich zugesandt.

IV. Publikation

Die Freigabe zur Publikation erfolgte nach Verabschiedung der Leitlinie durch den Vorstand der Deutschen Krebsgesellschaft und dem der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.

Die Publikation der S2-Leitlinie erfolgt in elektronischer und gedruckter Form. Über die Internet-Portale der AWMF (www.awmf-leitlinien.de) und der Deutschen Krebsgesellschaft (www.krebsgesellschaft.de) ist sie kostenfrei zugänglich.

Anwendungshinweis:

Bei dieser Leitlinie handelt es sich – *ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie* – explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht.

Finanzierung/Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Aktualisierung der Leitlinie wurde ausschließlich aus Mitteln von AGO und DKG finanziert. Alle Teilnehmer der Leitliniengruppe haben mögliche Interessenskonflikte schriftlich dargelegt (Formblatt). Die Erklärungen liegen dem Leitlinienkoordinator vor.

Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis Ende 06/2010 gültig. Eine Überprüfung des Aktualisierungsbedarfs erfolgt kontinuierlich. Dazu werden die Leitlinienkoordinatoren jährlich von der DKG schriftlich befragt. Bei Notwendigkeit kann das Aktualisierungsverfahren früher eingeleitet werden.

V. *Literaturverzeichnis*

1. Deutsche Krebsgesellschaft (2002) Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002. Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen. 3. Auflage. Th. Junginger (Hrsg.) W. Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien New York
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), and (Hrsg). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung DELBI. Verfügbar: www.delbi.de - Zugriff am 21.01.2008
3. Schmitt-Reißer B, Abu-Hani M, Junginger Th, Kopp I, Lorenz W (2002): Anleitung zur Erstellung interdisziplinärer Leitlinien der Stufe 2, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Frankfurt am Main
4. Delbecq AL, Van de Ven AH, Gustafson DH (1975) Group techniques for program planning. Scott foresman and Company, Glenview, IL, pp 1-174
5. Bundesärztekammer, AWMF, Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg). Programm für Nationale Versorgungsleitlinien – Methodenreport, 3. Auf-

lage, Version 1.1, März 2007. Berlin, ÄZQ. Internet: www.methodik.n-v-l.de (Zugriff: 20.01.2008)

6. Deutsche Krebsgesellschaft (2006) Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2006. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. C. Garbe et al (Hrsg.) W. Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien New York
7. Deutsche Krebsgesellschaft (2004) Interdisziplinäre S 2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. MW Beckmann. W. Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien New York

VI. Anhang

Anhang 1: Mitglieder der Arbeitsgruppe der S 1-Leitlinie 1999

Prof. Dr. Beckmann, Erlangen; Prof. Dr. Blohmer, Berlin; Frau Prof. Dr. Dallenbach-Hellweg, Mannheim; Dr. Ackermann, Erlangen; PD Dr. Ebert, Berlin; Prof. Dr. Emons, Göttingen; Prof. Dr. Friese, München; Frau PD Dr. Hänsgen, Halle; Priv.-Doz. Dr. Hartmann, Düsseldorf; PD Dr. Horn, Leipzig; Dr. Huober, Tübingen; Prof. Dr. Kiesel, Münster; Prof. Dr. Kimmig, Essen; Prof. Dr. Kleine, Freiburg; Prof. Dr. Kölbl, Halle; Prof. Dr. von Knebel Doeberitz, Heidelberg; PD Dr. Kurbacher, Köln; Prof. Dr. Lampe, Leverkusen; Prof. Dr. Lahousen, Graz; Prof. Dr. Lelle, Münster; Prof. Dr. Lichtenegger, Berlin; Frau Dr. Mahlke, Mainz; Prof. Dr. Mallmann, Köln; Dr. Melsheimer, Heidelberg; Prof. Dr. Neis, Saarbrücken; Dr. Pilch, Mainz; Prof. Dr. Posover, Köln; Dr. Rein, Düsseldorf; Prof. Dr. Schmidt, Mannheim; Prof. Dr. A. Schneider, Jena; Prof. Dr. Schürch, Neuss; Prof. Dr. Sommer, München; Herr Dr. Steiner, Mainz; Dr. Strauß, Halle; Prof. Dr. Strnad, Erlangen; Frau Dr. Trog, Bonn; PD Dr. Ulrich, Köln; Frau Dr. Weidner, Tübingen

Anhang 2: Mitglieder der Arbeitsgruppe der S 2-Leitlinie 2004

Prof. Dr. M. W. Beckmann, Erlangen; Prof. Dr. J. U. Blohmer Berlin; Frau Prof. Dr. U. Brunsch, Dr. H. Ewald, Prof. Dr. M. Flentje, Frau Dr. I. Fraunholz, Prof. Dr. B. Hamm, Frau PD Dr. G. Hänsgen, Frau B. Hill, Prof. Dr. M. Link, Prof. Dr. A. Schneider, Prof. Dr. Dr. R. Schröck, Prof. Dr. J. Weis

Anhang 3:

Mitglieder der Arbeitsgruppe der S 2-Leitlinie 2007/2008 waren:

Prof. Dr. M. W. Beckmann, Erlangen, Prof. Dr. P. Mallmann, Köln (Koordinatoren)

Prof. Dr. Horn, Leipzig, Prof. Dr. Schmidt, Mannheim, Priv.-Doz. Dr. Pilch, Frankenthal, Prof. Dr. Kimmig, Essen, Priv.-Doz. Dr. Haensgen, Halle, Priv.-Doz. Dr. Marnitz, Berlin, Priv.-Doz. Dr. Rein, Düsseldorf, Prof. Dr. Mallmann, Köln (Redaktionskollegium)



Erstellungsdatum: 12/1999, **Aktualisierung:** 05/2004

Letzte Überarbeitung: 01/2008

Nächste Überprüfung geplant: 06/2010