S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom

Version 1.0 – September 2014
AWMF-Registernummer 032/033OL
Inhaltsverzeichnis

Vorwort ............................................................................................................................................... 8

1. Informationen zu dieser Leitlinie................................................................................................. 10
   1.1. Herausgeber .............................................................................................................................. 10
   1.2. Federführende Fachgesellschaften ......................................................................................... 10
   1.3. Finanzierung der Leitlinie ....................................................................................................... 10
   1.4. Kontakt .................................................................................................................................... 10
   1.5. Zitierweise .............................................................................................................................. 10
   1.6. Besonderer Hinweis .................................................................................................................. 11
   1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie ............................................................................. 12
   1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie .................................................................................. 13
   1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe ................................................................................. 14
       1.9.1. Koordination, Redaktion und Projektteam ........................................................................ 14
       1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen und ihre Mandatsträger ......................... 14
       1.9.3. Patientinnenbeteiligung .................................................................................................. 16
       1.9.4. Methodische Begleitung ................................................................................................ 16
       1.9.5. Auftragnehmer der Leitliniengruppe ............................................................................. 16
   1.10. Allgemeine Hinweise zu verwendeten Bezeichnungen .......................................................... 17

2. Einführung ...................................................................................................................................... 18
   2.1. Geltungsbereich und Zweck .................................................................................................... 18
       2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung ......................................................................................... 18
       2.1.2. Adressaten ...................................................................................................................... 19
       2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren ............................................................... 20
       2.1.4. Ausblick: Unterstützung der Qualitätssicherung in der Versorgung ............................... 21
   2.2. Grundlagen der Methodik ....................................................................................................... 22
       2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN ................................................................. 22
       2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung ........................................................................... 23
       2.2.3. Klassifikation der Konsensstärke ................................................................................... 24
       2.2.4. Statements ...................................................................................................................... 24
       2.2.5. Expertenkonsens (EK) ................................................................................................... 24
       2.2.6. Expertenkonsens (EK) nach systematischer Recherche ............................................... 25
       2.2.7. Unabhängigkeit und Darlegung der Interessenkonflikte ............................................... 25
   2.3. Verwendete Abkürzungen ........................................................................................................ 28

3. Epidemiologie ................................................................................................................................ 33
   3.1. Inzidenz und Mortalität .......................................................................................................... 33
3.2. Regionale Unterschiede ................................................................................................................. 34
3.3. Histologische Subtypen ................................................................................................................. 35
3.4. Risikofaktoren und Krankheitsentstehung ................................................................................... 35
  3.4.1. HPV-Infektion ........................................................................................................................... 36
  3.4.2. Hormonelle Kontrazeption ...................................................................................................... 36
3.5. Protektive Faktoren ........................................................................................................................ 37

4. Prävention und Früherkennung .............................................................................................. 38
  4.1. Historie der Früherkennung von Krebserkrankungen ................................................................. 38
  4.2. Primärprävention – die HPV-Impfung ............................................................................................ 39
  4.3. Sekundärprävention – Früherkennungsuntersuchungen ............................................................. 40

5. Versorgungsstrukturen ...................................................................................................... 41
  5.1. Vorbemerkungen ........................................................................................................................... 41
  5.2. Behandlung in onkologischen Zentren ......................................................................................... 41
    5.2.1. Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung ........................................................ 41
    5.2.2. Zentrumsbegriff – Interdisziplinäre Tumorkonferenz ........................................................... 42
    5.2.3. Interdisziplinäre Versorgungskette .......................................................................................... 43
    5.2.4. Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte .................................................. 45
    5.2.5. Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung ................................................................................ 46

6. Patientinnenaufklärung .................................................................................................. 47
  6.1. Patientinneninformation und -aufklärungsinhalte ....................................................................... 47
    6.1.1. Diagnosemitteilung ................................................................................................................. 48
    6.1.2. Aufklärung über die Behandlung ............................................................................................ 53

7. Diagnostik ...................................................................................................................... 59
  7.1. Stadiendefinition – Begrifflichkeiten ............................................................................................. 59
  7.2. Diagnostik als Grundlage der Therapiewahl ................................................................................ 67
    7.2.1. Konsentierte Abbildungen der Leitliniengruppe zur Diagnosestellung und Stadiendefinition
          als Grundlage der Therapieentscheidung .............................................................................. 68
    7.2.2. Empfehlungen zur Diagnostik ................................................................................................ 70

8. Pathologie ....................................................................................................................... 75
  8.1. Klassifikation invasiver Zervixkarzinome ..................................................................................... 75
    8.1.1. Tumortypisierung ................................................................................................................. 75
    8.1.2. Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms ................................................................................. 75
    8.1.3. Definition TNM-relevanter Parameter ..................................................................................... 76
  8.2. Aufarbeitung des Gewebes ........................................................................................................ 77
    8.2.1. Diagnostische Biopsien ........................................................................................................... 77
    8.2.2. Konisationen ............................................................................................................................ 77
    8.2.3. Trachelektomie ........................................................................................................................ 79
    8.2.4. Präparat nach radikaler Hysterektomie und Lymphknotenentfernung ...................................... 80

© Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie Zervixkarzinom | September 2014
8.2.5. Sentinel-Lymphknoten ............................................................................................................ 83
8.3. Morphologische Prognosefaktoren .............................................................................................. 84

9. Grundlagen der Therapie ................................................................................................................ 88

9.1. Primäre Therapie ............................................................................................................................ 90
9.1.1. Operation – Hysterektomie und Lymphonodektomie .............................................................. 90
9.1.2. Radio(chemo)therapie ............................................................................................................... 95

9.2. Neoadjuvante medikamentöse Therapie ...................................................................................... 96

9.3. Adjuvante Therapie ......................................................................................................................... 96
9.3.1. Adjuvante Therapie nach primärer Operation ........................................................................ 96
9.3.2. Adjuvante Therapie nach primärer Radio(chemo)therapie .................................................... 98

9.4. Therapie des lokal begrenzten Zervixkarzinoms ≤ FIGO-Stadium IIA ........................................ 98

9.5. Therapie des Lokalrezidivs, der Metastasierung und die Palliativsituation ................................ 98
9.5.1. Therapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms ................................................................ 99
9.5.2. Therapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (FIGO-Stadium IIB bis IVA und IB2/IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder pN1 und c/pM0) ......................... 99
9.5.3. Therapie des Lokalrezidivs (c/pM0) .......................................................................................... 100
9.5.4. Therapie in der metastasierten Situation (UICC-Stadium IVB bzw. c/pM1) ....................... 100

9.6. Stadienabhängige Therapie .......................................................................................................... 100
9.6.1. Therapie der präinvasiven Läsionen ..................................................................................... 100
9.6.2. Standard-Therapie des invasiven Zervixkarzinoms .............................................................. 100

9.7. Die besonderen Situationen ...................................................................................................... 110
9.7.1. Akzidentelles Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie ............................................. 110
9.7.2. Neuroendokrines Zervixkarzinom ....................................................................................... 110
9.7.3. Zervixkarzinom und Kinderwunsch respektive Schwangerschaft ..................................... 111

10. Operative Therapie ....................................................................................................................... 115

10.1. Therapieprinzipien und -techniken .......................................................................................... 115
10.2. Operatives Vorgehen ............................................................................................................... 115
10.3. Präoperative Laboruntersuchungen ....................................................................................... 118
10.4. Vorgehen nach primärer Radio(chemo)therapie ................................................................. 118

11. Strahlentherapie ........................................................................................................................... 120

11.1. Radio(chemo)therapie ............................................................................................................... 120
11.1.1. Techniken der Radiatio (perkutane Strahlentherapie) .......................................................... 120
11.1.2. Technik der Brachytherapie in der primären kombinierten Radio(chemo)therapie .......... 121
11.1.3. Technik der simultanen Chemotherapie ............................................................................. 121
11.1.4. Indikation zur primären Radiatio oder Radio(chemo)therapie ......................................... 122
11.1.5. Adjuvante Radio(chemo)therapie ...................................................................................... 123
11.1.6. Adjuvante (sekundäre) Hysterektomie nach kompletter Radio(chemo)therapie ............. 124
11.1.7. Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie ....................... 124
11.1.8. Neoadjuvante Radio(chemo)therapie ............................................................................... 125
11.1.9. Ovarerhalt und Fertilität .................................................................................................... 126
11.1.10. Adjuvante Brachytherapie ................................................................. 126
11.1.11. Intraoperative Radiotherapie .......................................................... 126

11.2. Anämie unter Radio(chemo)therapie .................................................. 127

12. Medikamentöse Therapie ...................................................................... 129
12.1. Primärbehandlung .............................................................................. 129
12.2. Lokalrezidiv, Metastasierung und Palliativsituation ......................... 131
12.3. Metastasen ......................................................................................... 132

13. Supportivtherapie ................................................................................. 133
13.1. Antiemetische Prophylaxe und Therapie .......................................... 133
13.1.1. Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen ...................... 133
13.1.2. Antiemetische Strategie ................................................................. 134
13.1.3. Strahlentherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen .................... 135
13.1.4. Diarrhoe/Enteritis ......................................................................... 136
13.1.5. Chemotherapie-induzierte Diarrhoe/Enteritis ............................... 136
13.1.6. Radio(chemo)therapie-induzierte Diarrhoe/Enteritis .................... 137
13.1.7. Therapie der Anämie....................................................................... 137
13.1.8. Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF............................ 137
13.1.9. Mukositis ....................................................................................... 138
13.1.10. Lokoregionäre Nebenwirkungen ................................................. 138

14. Psychoonkologie und Lebensqualität ................................................. 140
14.1. Psychoonkologische Hilfen ................................................................. 140
14.2. Messung der Lebensqualität .............................................................. 143
14.2.1. Bedeutung der Lebensqualitätsforschung ...................................... 143
14.2.2. Erhebung von gesundheitsbezogener Lebensqualität .................. 143
14.2.3. Zervixkarzinom relevante Messinstrumente ................................. 144

15. Komplementäre und Alternative Medizin .......................................... 145
15.1. Einführung ......................................................................................... 145
15.2. Begriffsdefinition .............................................................................. 145
15.3. Verbreitung Alternativer und Komplementärer Medizin .................... 145
15.4. Beratung zum Bereich Komplementärer und Alternativer Medizin (CAM) ................................................................. 146
15.5. Bedeutung alternativmedizinischer Methoden .................................. 146
15.6. Bedeutung komplementärmedizinischer Methoden .......................... 147
15.6.1. Verbesserung der Therapiewirksamkeit oder der Prognose .......... 147
15.6.2. Reduktion von Nebenwirkungen .................................................. 147
15.6.3. Fazit für die Praxis ..................................................................... 150

16. Rehabilitation ....................................................................................... 151
16.1. Berufliche Reintegration ................................................................. 152
16.2. Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation ............................................ 153
16.3. Therapie von Lymphödemen..................................................................................................... 154
16.4. Linderung des Fatigue-Syndroms .......................................................................................... 155
16.5. Sexualität ............................................................................................................................... 156

17. Nachsorge .................................................................................................................................. 157
17.1. Nachsorge ohne Rezidivverdacht .......................................................................................... 158
17.2. Anamnese, körperliche Untersuchung und Zytologie ............................................................ 160
17.3. Kolposkopie, HPV und Sonographie ...................................................................................... 161
17.4. Tumormarker ......................................................................................................................... 161
17.5. Bildgebende Verfahren ........................................................................................................... 161
17.6. Erweiterte Diagnostik bei Rezidiv-Verdacht ......................................................................... 162
17.7. HPV-Impfung nach hochgradiger Dysplasie oder Zervixkarzinom ....................................... 163
    17.7.1. HPV-Impfung nach Konisation ...................................................................................... 163

18. Lokalrezidiv ................................................................................................................................ 164
18.1. Epidemiologie des Lokalrezidivs und von Metastasen .......................................................... 164
18.2. Diagnostik des Lokalrezidivs .................................................................................................. 165
18.3. Therapie des Lokalrezidivs .................................................................................................... 166
    18.3.1. Behandlung des zentralen Rezidivs nach operativer Primärbehandlung des Zervixkarzinoms .......................................................... 167
    18.3.2. Behandlung des zentralen Tumorrezidivs nach primärer oder adjuvanter Radiotherapie respektive Radio(chemo)therapie ................................................. 168
    18.3.3. Behandlung des Beckenwandrezidivs nach operativer Primärtherapie .............................. 169
    18.3.4. Behandlung des Beckenwandrezidivs nach primärer Radio-/Radio(chemo)therapie .......... 170
    18.3.5. Behandlung der sekundären paraaortalen Lymphknotenmetastasen .................................. 170
    18.3.6. Medikamentöse Therapie beim Lokalrezidiv bzw. Metastase ........................................ 170
    18.3.7. Palliative Behandlung des (nicht in sano operablen) Lokalrezidivs .................................. 173
    18.3.8. Bedeutung der Hyperthermie beim primären Zervixkarzinom ≥ FIGO-Stadium IIB und beim rezidivierten Zervixkarzinom .................................................. 174

19. Metastasen ................................................................................................................................ 176
19.1. Epidemiologie bei Metastasen ............................................................................................... 176
19.2. Bildgebung ............................................................................................................................ 176
19.3. Therapieoptionen bei Metastasen ......................................................................................... 176
    19.3.1. Isolierte Metastasen .......................................................................................................... 176
    19.3.2. Paraaortale Metastasen/singuläre ossäre Metastasen ....................................................... 177
    19.3.3. Disseminierte Metastasen ............................................................................................... 177
    19.3.4. Medikamentöse Therapie in der metastasierten Situation ........................................... 178

20. Palliativmedizinische Begleitung .............................................................................................. 183
Vorwort


Schwierig bei der Erarbeitung dieser Leitlinie war es, dass insbesondere prospektive, randomisierte Studien zu operativen Verfahren fehlen. Sehr viele Einzelzentren und kleinzahlige Studien haben darüber hinaus unterschiedliche technische Aspekte bearbeitet, ohne, dass dies zu größeren prospektiv-randomisierten Studien geführt hat. Dies gilt sowohl für die operative Therapie, als auch für die medikamentöse Therapie und die Strahlentherapie. Mangelinges wirtschaftliches Interesse bei kleiner Fallzahl der Erkrankung (knapp 5.000 Erkrankungsfälle pro Jahr) reduzieren die Geldmittel, um die eigentlich notwendigen Grundlagen für die methodisch einwandfreie Erarbeitung dieser Leitlinie zu ermöglichen. Somit ist die Leitlinie auf der besten derzeit vorhandenen
Evidenz erstellt worden, wobei diese Evidenz sich häufiger auf eine methodisch einwandfreie Evidenzrecherche und nicht auf zuverlässige Daten aus randomisierten Studien stützt.

Wir danken dem Onkologischen Leitlinienprogramm, den beteiligten Fachgesellschaften und Ihren ehrenamtlich tätigen Vertreterinnen und Vertretern sowie den beteiligten Methodikerinnen und Methodikern ganz besonders für ihr Engagement und die Möglichkeit die beste verfügbare Evidenz als Grundlage für die Erstellung dieser Leitlinie zur Verfügung zu stellen. Alle haben sich bemüht nach bestem Wissen und Gewissen bei sehr eingeschränkter Datenlage randomisierter Studien die verfügbaren Informationen zur Diagnose und Therapie für die Patientin mit Zervixkarzinom zusammen zu stellen, um auch deren Anspruch auf bestmögliche Versorgung zu gewährleisten.

Es besteht weiterhin großer Forschungsbedarf, um in zukünftiger Überarbeitung die Evidenzgrundlage zu verbessern, also sind wir aufgefordert hier kontinuierlich weiter daran zu arbeiten.

Stellvertretend für das Onkologische Leitlinienprogramm, die beteiligten Fachgesellschaften und die Methodiker/innen

*Prof. Dr. M.W. Beckmann*  
S3-Leitlinienkoordinatoren  

*Prof. Dr. P. Mallmann*
1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e. V. (DKH)

1.2. Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)

[Logo DGGG und AGO]

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO)

1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin
leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

1.6. **Besonderer Hinweis**


**Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.**

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe e.V. haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung, Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen.

Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk der Leitlinienerstellung der AWMF. Das Programm wird durch die Deutsche Krebshilfe fachlich unterstützt und finanziert.

Um den aktuellen Stand der medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein.


1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Neben der vorliegenden Langversion der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom gibt es folgende ergänzende Dokumente:

- Leitlinienreport
- Kurzversion – Englisch/Deutsch
- Patientinnenleitlinie (Fertigstellung 2015 geplant)
- Evidenzbericht des CEB, Basel: Erstellung der interdisziplinären S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ von Dr. Heike Raatz MSc, Dr. sc. Viktoria Gloy und Hanna Ewald MPH, CEB, Basel
- DIA-Version (englisch, deutsch)

Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html
- www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinie
- www.krebshilfe.de
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)
- Beteiligte Fachgesellschaften (z. B. www.dggg.de/leitlinien/)
1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Koordination, Redaktion und Projektteam

Leitlinienkoordinatoren
Prof. Dr. Matthias W. Beckmann (Erlangen). DGGG/AGO/DKG
Prof. Dr. Peter Mallmann (Köln), AGO

Zentrale Leitlinienkoordination – Leitliniensekretär
Dr. Martin C. Koch (Erlangen)

Projektteam
Stefanie Bernreuther (Wissenschaftliche Hilfskraft)
Anna-Lisa Brandl (Doktorandin)
Laura Sammet (Wissenschaftliche Hilfskraft)
Moritz Thomas (Doktorand)

1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen und ihre Mandatsträger

Die in Tabelle 1 aufgeführten Organisationen und deren Vertreter waren an der Erstellung dieser Leitlinie beteiligt.

Tabelle 1: Übersicht der beteiligten Arbeitsgemeinschaften, Fachgesellschaften, Organisationen und Patientenvertretergruppen sowie der entsandten Mandatsträger

<table>
<thead>
<tr>
<th>Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen</th>
<th>Mandatsträger</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)</td>
<td>Prof. Dr. Marek Zygmunt bis 12/13, PD Dr. Harald Matthes seit 12/13</td>
</tr>
<tr>
<td>Arbeitsgemeinschaft für Palliativmedizin (APM)</td>
<td>(Prof. Dr. Ulrich R. Kleeberg)</td>
</tr>
<tr>
<td>Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)</td>
<td>Prof. Dr. Joachim Weis, Vertretung: Gabriele Blettner</td>
</tr>
<tr>
<td>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)</td>
<td>Prof. Dr. Peter Mallmann (Leitlinienkoordinator), Prof. Dr. Anton Scharl (Mandatsträger)</td>
</tr>
<tr>
<td>Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)</td>
<td>Dr. Anja Welt</td>
</tr>
<tr>
<td>Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO)</td>
<td>Prof. Dr. Karsten Münstedt</td>
</tr>
<tr>
<td>Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)</td>
<td>Prof. Dr. Dirk Vordermark</td>
</tr>
<tr>
<td>Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)</td>
<td>PD Dr. Karin Jordan (Mandatsträger), Dr. Christa Kerschgens (Stellvertreter)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Organisation</th>
<th>Mandatsträger</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC)</td>
<td>Prof. Dr. Wolfgang Kühn (Mandatsträger)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Prof. Dr. Michael Menton (Stellvertreter)</td>
</tr>
<tr>
<td>Berufsverband der Frauenärzte (BVF)</td>
<td>Dr. Manfred Steiner (Mandatsträger)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Dipl.-med. Ulrich Freitag (Stellvertreter)</td>
</tr>
<tr>
<td>Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland (BNGO)</td>
<td>Dr. Hans-Joachim Hindenburg</td>
</tr>
<tr>
<td>Berufsverband zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD)</td>
<td>Dr. Bodo Jordan bis 11/12, Prof. Dr. med. Klaus Joachim Neis seit 11/12</td>
</tr>
<tr>
<td>Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburthilfe (BLFG)</td>
<td>Prof. Dr. Alexander T. Teichmann</td>
</tr>
<tr>
<td>Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs (FSH)</td>
<td>Heidemarie Haase</td>
</tr>
<tr>
<td>Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie – Viszeralchirurgie (CAO-V)</td>
<td>Prof. Dr. Christiane Bruns</td>
</tr>
<tr>
<td>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburthilfe (DGGG)</td>
<td>Prof. Dr. Matthias W. Beckmann (Leitlinienkoordinator)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Prof. Dr. Christian Dannecker (Mandatsträger)</td>
</tr>
<tr>
<td>Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)</td>
<td>Prof. Dr. Michael Reinhardt</td>
</tr>
<tr>
<td>Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)</td>
<td>PD Dr. Jan Gärtner</td>
</tr>
<tr>
<td>Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)</td>
<td>Prof. Dr. Lars-Christian Horn</td>
</tr>
<tr>
<td>Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)</td>
<td>Prof. Dr. Simone Marnitz-Schulze</td>
</tr>
<tr>
<td>Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)</td>
<td>Prof. Dr. Dietmar Schmidt</td>
</tr>
<tr>
<td>Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)</td>
<td>Prof. Dr. Bernd Hamm</td>
</tr>
<tr>
<td>Deutsche Vereinigung für Sozialarbeit im Gesundheitswesen (DVSG)</td>
<td>Dr. Claudia Schulz-Behrendt</td>
</tr>
<tr>
<td>Komplementäre Leitlinie zur Früherkennung, Zertifizierungskommission gynäkologischer Krebszentren</td>
<td>Prof. Dr. Peter Hillemann</td>
</tr>
<tr>
<td>Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)</td>
<td>(Kerstin Paradies)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

<table>
<thead>
<tr>
<th>Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen</th>
<th>Mandatsträger</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK)</td>
<td>Ulla Henschcer</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Mandatsträger, die in Klammern aufgeführt sind, haben sich an der Erstellung der Leitlinie nicht beteiligt.

Darüber hinaus waren an der Erstellung der Leitlinie die folgenden Fachexperten ohne Abstimmungsmandat beteiligt:

- Prof. Dr. Rainer Kimmig (European Society of Gynaecological Oncology/ESGO),
- PD Dr. Edward Wight (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe/AGO der SGGG)
- Prof. Dr. Arnim Bader (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe/AGO der OEGGG)
- Dr. Barbara Zimmer MPH, MA (MDK Nordrhein, Kompetenz Centrum Onkologie, keine Autorin auf expliziten Wunsch des MDK)
- Dr. Simone Wesselmann, MBA (Deutsche Krebgesellschaft – Bereich Zertifizierung)

1.9.3. Patientinnenbeteiligung


1.9.4. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc (Office des Leitlinienprogramms Onkologie – Deutsche Krebgesellschaft )
- Dipl.-Soz.Wiss Thomas Langer (Office des Leitlinienprogramms Onkologie – Deutsche Krebgesellschaft )

1.9.5. Auftragnehmer der Leitliniengruppe

Für Evidenzberichte:

- Oliver Damm MPH, Universität Bielefeld (Bereich Gesundheitsökonomie)
- Hannah Ewald MPH, Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics (CEB)
1.10. Allgemeine Hinweise zu verwendeten Bezeichnungen

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche männliche Personenbezeichnungen gelten für beiderlei Geschlecht.
2. Einführung

M.W. Beckmann, M.C. Koch

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung


Die Problematik der Versorgungsunsicherheit, der in den letzten 15 Jahren nicht weiter gesenkten Mortalität und Morbidität sowie der derzeit vorhandenen großen Therapievarianz, machte ein Upgrade auf das S3-Leitlinienniveau der vorbestehenden S2k-Leitlinie notwendig.


Neben dem allgemeinen Ziel, die Versorgung von Patientinnen mit Zervixkarzinom durch die Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie bei Ersterkrankung, Rezidiv und/oder Metastasierung zu verbessern, sollen mit der neu erstellten S3-Leitlinie die nachfolgenden Ziele erreicht werden:

- Etablierung eines „Qualitäts-Standards“ als Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige Therapie;
- Verbesserung von Lebensqualität und mittel- bzw. langfristige Senkung von Mortalität dieser Patientinnen durch Umsetzung der Empfehlungen dieser Leitlinie;
- Flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Zervixkarzinoms, dabei auch konkretes Hinwirken auf Verbesserungen hinsichtlich einer bedarfsgerechten und qualitätsgesicherten psychosozialen Betreuung und Rehabilitation:
- Unterstützung von Ärzten und Patientinnen in der Entscheidungsfindung bei medizinischen Entscheidungen durch formal konsensisierte Empfehlungen;
- Unterstützung der Einbindung der Patientinnen in Therapieentscheidungen unter Berücksichtigung ihrer individuellen Bedürfnisse;
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Entscheidungen mit systematischer Berücksichtigung der Leitliniengleitliniengleitlinienempfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen;
- Erhebung des Status quo der medizinischen Versorgung, insbesondere bezugnehmend auf den Qualitätsindikator 6 (siehe Tabelle 24) zur adjuvanten Radio(chemo)therapie, da keine Daten existieren, wie viele Patientinnen stadiengerecht adjuvant mit einer kombinierten cisplatinhaltigen Radio(chemo)therapie behandelt werden. Langfristig werden eine Reduktion der adjuvanten Therapien zugunsten einer primären Radiochemotherapie im Risikokollektiv bzw. eine unimodale Therapie angestrebt.

2.1.2. Adressaten

2.1.2.1. Patientinnenzielgruppe
Diese S3-Leitlinie richtet sich an alle Patientinnen, die an einem Zervixkarzinom (Gebärmutterhalskrebs) [inklusive mikroinvasive Läsionen/hochgradige Vorstufen, exklusive frühe Vorstufen/präinvasive Läsionen] erkrankt sind und an deren Angehörige.

2.1.2.2. Anwenderzielgruppe
2.1. Geltungsbereich und Zweck

Weitere Adressaten sind

- Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände,
- Interessenvertretungen der Frauen (Frauengesundheitsorganisationen, Patienten- und Selbsthilfeorganisationen),
- Qualitätssicherungseinrichtungen und Projekte auf Bundes- und Länderebene (z.B. AQUA, KoQK, ADT, IQWiG, GEKID, „gesundheitsziele.de“),
- Gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene,
- Kostenträger,
- sowie die (Fach-) Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

2.1.2.3. Versorgungsbereich

Die Leitlinie umfasst das gesamte Spektrum der Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, inklusive der Patientin mit mikroinvasiven Läsionen/hochgradigen Vorstufen (exklusive der Patientin mit frühen Vorstufen/präinvasiven Läsionen).

Die primäre bzw. sekundäre Prävention ((Impf-) Prävention bzw. Früherkennung) des Zervixkarzinoms ist nicht mehr Bestandteil dieser Leitlinie, sondern wird in diesbezüglichen Leitlinien abgehandelt (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL), S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“ (AWMF-Registrierungsnummer 082/002)).

Der Anwendungsbereich der Leitlinie ist von sektorübergreifender Bedeutung. Es umfasst sowohl den ambulanten als auch den stationären Versorgungssektor und Rehabilitation.

An der Erstellung der Leitlinie waren daher alle relevanten, in der Behandlung integrierten Fachgesellschaften, Selbsthilfegruppen und Berufsverbände beteiligt.

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung oder spätestens bis Ende 10/2019 gültig. Eine Überprüfung des Aktualisierungsbedarfs erfolgt kontinuierlich.

Bei Notwendigkeit, z. B. wenn Studien mit relevanten Ergebnissen oder Warnhinweise bekannt werden, kann – je nach Dringlichkeit – das Aktualisierungsverfahren früher eingeleitet werden oder eine kurzfristige Änderung (Amendment) der Leitlinie erfolgen.

Kommentare und Änderungsvorschläge bitte an folgende Adresse:

Prof. Dr. med. M. W. Beckmannm, S3-Leitlinienkoordination Zervixkarzinom
Dr. Martin C. Koch
zentrale Leitlinienkoordination
Universitätsfrauenklinik Erlangen
Universitätsstr. 21-23
91054 Erlangen

fk-leitliniensekretariat@uk-erlangen.de
Tel: 09131 85-33553
Fax: 09131 85-33445
2.1.4. **Ausblick: Unterstützung der Qualitätssicherung in der Versorgung**

Diese S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom versteht sich als umfassende Darstellung angemessener, wissenschaftlich begründeter, aktueller und wirtschaftlicher Verfahren der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms. Oberstes Ziel ist es einen Leitfaden zu generieren, um eine flächendeckend hohe Versorgungsqualität für die Patientinnen mit Zervixkarzinom zu erreichen.


Im Rahmen der Leitlinienerstellung wurde als zentraler Forschungsbedarf die flächendeckende, therapie- und stadienbezogene Erhebung und möglichst auch Evaluation der Lebensqualität auch unter ökonomischen Gesichtspunkten identifiziert (siehe hierzu Kapitel 22. Forschungsbedarf).


2.2. Grundlagen der Methodik


2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN


Tabelle 2: Schema der verwendeten Evidenzklassifikation nach SIGN

<table>
<thead>
<tr>
<th>Grad</th>
<th>Beschreibung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1++</td>
<td>Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)</td>
</tr>
<tr>
<td>1+</td>
<td>Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)</td>
</tr>
<tr>
<td>1-</td>
<td>Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)</td>
</tr>
<tr>
<td>2++</td>
<td>Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist</td>
</tr>
<tr>
<td>2+</td>
<td>Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist</td>
</tr>
<tr>
<td>2-</td>
<td>Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Expertenmeinung</td>
</tr>
</tbody>
</table>
2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die OL-Methodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger nominaler Gruppenprozess durchgeführt.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 2.2.4) und Empfehlungen das Evidenzlevel (nach SIGN, siehe 2.2.1) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 3), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Beschreibung</th>
<th>Ausdrucksweise</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Starke Empfehlung</td>
<td>soll</td>
</tr>
<tr>
<td>B</td>
<td>Empfehlung</td>
<td>sollte</td>
</tr>
<tr>
<td>O</td>
<td>Empfehlung offen</td>
<td>kann</td>
</tr>
</tbody>
</table>

2.2.2.1. Kriterien zur Graduierung der Empfehlungen

Grundsätzlich orientiert sich der Empfehlungsgrade an die Stärke der verfügbaren Evidenz, d. h. bei hohem Evidenzgrad (z. B. Meta-Analysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs) wurde auch eine starke Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) ausgesprochen.

Darüber hinaus wurden jedoch die folgenden Kriterien berücksichtigt, die zum Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten geführt haben können:

- Konsistenz der Studienergebnisse

  Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

  Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

- Nutzen-Risiko-Verhältnis

  Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.
2.2. Grundlagen der Methodik

- **Ethische Verpflichtungen**

- **Patientenpräferenzen**
  Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

- **Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung**
  Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

2.2.3. **Klassifikation der Konsensusstärke**

Um die Konsensusstärke festzustellen, wurde der prozentuale Anteil der stimmberechtigten Fachexpertenden sowie die absolute Zahl der Zustimmungen ermittelt. Wurde kein Konsens erzielt, sind die Gründe bzw. unterschiedlichen Positionen in den jeweiligen Hintergrundtexten dargelegt.

Die Klassifizierung der Konsensusstärke ist in Tabelle 4 dargestellt und orientiert sich am Regelwerk der AWMF [2].

<table>
<thead>
<tr>
<th>Konsensusstärke</th>
<th>Prozentuale Übereinstimmung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Starker Konsens</td>
<td>Zustimmung von &gt; 95% der Teilnehmer</td>
</tr>
<tr>
<td>Konsens</td>
<td>Zustimmung von &gt; 75-95% der Teilnehmer</td>
</tr>
<tr>
<td>Mehrheitliche Zustimmung</td>
<td>Zustimmung von &gt; 50-75% der Teilnehmer</td>
</tr>
<tr>
<td>Kein Konsens/Dissent</td>
<td>Zustimmung von &lt; 50% der Teilnehmer</td>
</tr>
</tbody>
</table>

2.2.4. **Statements**

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.5. **Expertenkonsens (EK)**

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens (EK)“ ausgewiesen. Für die Graduierung dieser Empfehlungen wurden keine Symbole
verwendet, die Stärke des Expertenkonsenses ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 3.

2.2.6. **Expertenkonsens (EK) nach systematischer Recherche**

Zu einigen Schlüsselfragen wurden systematische Recherchen durchgeführt ohne relevante Literatur identifizieren zu können. Für alle PICO-Fragen wurden folgende Studiendesigns als Einschlusskriterium definiert:

- randomisiert kontrollierte Studien (RCT) inklusive quasi-randomisierten kontrollierten Studien 1,
- nicht-randomisierte, kontrollierte Studien (non-RCT), d.h. experimentelle prospektive Studien, die sich von RCT lediglich darin unterschieden, dass die Zuteilung der Patientinnen zu den Interventionsgruppen nicht randomisiert erfolgte und Interventionsgruppen miteinander verglichen wurden,
- prospektive, vergleichende Beobachtungsstudien,
- systematische Reviews zu oben genannten Studiendesigns mit folgenden Charakteristika:
  - die Literatursuche wurde in mindestens 2 elektronischen Datenbanken durchgeführt,
  - die Studienfrage wurde als PICO Frage formuliert,
  - die Beschreibung der Studienpopulationen, die Ergebnisse der Bewertung des Risikos für Bias und die Ergebnisse wurden tabellarisch und vergleichbar so abgebildet, dass sie eindeutig den einzelnen Studien zugeordnet werden können.


2.2.7. **Unabhängigkeit und Darlegung der Interessenkonflikte**


---

1 Methoden der Studienzuordnung, die zwar nicht randomisiert sind, jedoch mit der Absicht angewandt werden, bei der Teilnehmerzuordnung ähnliche Gruppen zu gewährleisten. Beispiele: Zuordnung nach Geburtsdatum oder Krankenhausidentifikationsnummer, alternierende Zuordnung (Quelle: [http://www.cochrane.de/de/cochrane-glossar](http://www.cochrane.de/de/cochrane-glossar)).
Die Experten handelten bei der Darlegung möglicher Interessenkonflikte selbstverantwortlich. Alle an der inhaltlichen Erstellung der Leitlinie mitwirkenden Mitarbeiter (Koordination, Moderation, Mandatsträger, externe Experten [z. B. MDK, Gesundheitsökonomie], Berater, internationale Gäste) legten eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Bereits im Vorfeld wurde deutlich dargelegt, dass dies eine grundlegende Voraussetzung zur Mitarbeit an der Leitlinie ist. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html) aufgeführt.

Lediglich die Anbieter für externe Evidenzaufarbeitung wurden von der Pflicht eine Erklärung zu Interessenkonflikten abzugeben befreit. Als bezahlte Mitarbeiter ohne Mandat arbeiteten sie nicht an den Hintergrundtexten und Empfehlungen mit.

Eine weitere Sonderregelung besteht für die genannten Mitarbeiter, die sich nicht direkt an der Leitlinie beteiligen, sondern als Vertreter der entsprechenden Leitlinien Psychoonkologie und Palliativmedizin lediglich organspezifische Statements in den entsprechenden Kapiteln formulieren. Hier wurde davon ausgegangen, dass die Interessenkonflikte bereits in der entsprechenden Leitlinie offen gelegt wurden.


Alle Interessenkonflikte formulierten wurden von der Leitlinienkoordination gesichtet und nach formalen Kriterien in die in Tabelle 5 dargestellten Kategorien eingestuft.

Tabelle 5: Kategorien für die Bewertung der Interessenkonflikte

<table>
<thead>
<tr>
<th>Kategorie</th>
<th>Einstufung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Kategorie 0</td>
<td>keine Interessenkonflikte</td>
</tr>
<tr>
<td>Kategorie I</td>
<td>unbedeutende Interessenkonflikte</td>
</tr>
<tr>
<td>Kategorie II</td>
<td>potentiell bedeutsame Interessenkonflikte</td>
</tr>
<tr>
<td>Kategorie III</td>
<td>sicher bedeutsame Interessenkonflikte</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Alle Mitarbeiter ohne Stimmrecht/Mandat (Moderation, Leitliniensekretär, Internationale Gäste, Berater, externe Experten, Mitarbeiter mit Sonderregelung zur Palliativmedizin und Psychoonkologie) wurden automatisch Kategorie 0 zugeordnet.

Eine reine Referententätigkeit wurde als unbedeutend gewertet.
Interessenskonflikte in Bezug auf andere Tumorentitäten (z.B. Mammakarzinom) oder zur Prävention (Impfung, Screening, Zytologie) wurden als nicht bedeutsam gewertet, da dies nicht Gegenstand der Leitlinienempfehlungen war.

Ab Kategorie II wurde für jeden Mandatsträger beim AG-Leitertreffen diskutiert, wie die angegebenen Interessenskonflikte zu werten sind, in welchem Kontext sie stehen und ob ein möglicher Ausschluss bei der Abstimmung zu bestimmten Fragestellungen nötig ist.


Nach den AG-Leitertreffen wurde der Umgang mit den Interessenskonflikten allen Mandatsträgern und Leitlinienmitarbeitern über die zentrale Homepage zur Leitlinienerstellung und per E-Email zugänglich gemacht mit der Bitte um erneute kritische Durchsicht. Auch hier konnten keine Interessenskonflikte ausgemacht werden, die einen Ausschluss eines Mitarbeiters von bestimmten Fragstellungen nötig gemacht hätte.

Eine tabellarische Auflistung der Kategorien sowie eine genaue Aufstellung des Umgangs mit den Interessenskonflikten aller Leitlinienmitarbeiter der Kategorie II befinden sich im Leitlinienreport.

Ein kompletter Ausschluss von Experten wurde nicht vorgenommen, da aus Sicht der Leitliniengruppe durch die Transparenz eventuell bestehender Verbindungen und die methodische Vorgehensweise sowie durch die Größe des Plenums (Einschluss unterschiedlicher Interessengruppen inklusive Patientenvertreterinnen, Einladung einer Vielzahl von Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen, Einladung internationaler Experten) das Risiko einer inhaltliche Einflussnahme Dritter stark reduziert wurde.

Neben diesen Massnahmen wurde auch auf die Verfahren der S3-Leitlinienerstellung gemäß AWMF-Regelwerk vertraut, die einer Verzerrung im Gruppenprozess entgegenwirken wie die Aufstellung einer großen, interdisziplinären Gruppe und der Anwendung formaler Konsensusfindungstechniken.

### 2.3. Verwendete Abkürzungen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Abkürzung</th>
<th>Erläuterung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>ABO</td>
<td>Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (DKG)</td>
</tr>
<tr>
<td>ACIS</td>
<td>Adenocarcinoma in situ</td>
</tr>
<tr>
<td>ADT</td>
<td>Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren</td>
</tr>
<tr>
<td>AG</td>
<td>Arbeitsgruppe</td>
</tr>
<tr>
<td>AG CPC</td>
<td>Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (DGGG)</td>
</tr>
<tr>
<td>AGO</td>
<td>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (DKG/DGGG)</td>
</tr>
<tr>
<td>AGR</td>
<td>Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Radiologie (DGGG)</td>
</tr>
<tr>
<td>AHQR</td>
<td>Agency for Healthcare Research and Quality</td>
</tr>
<tr>
<td>AIO</td>
<td>Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (DKG)</td>
</tr>
<tr>
<td>AOP</td>
<td>Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie (DKG)</td>
</tr>
<tr>
<td>APM</td>
<td>Arbeitsgemeinschaft für Palliativmedizin (DKG)</td>
</tr>
<tr>
<td>AQUA</td>
<td>Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH</td>
</tr>
<tr>
<td>ARO</td>
<td>Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (DKG)</td>
</tr>
<tr>
<td>ASCO</td>
<td>American Society of Clinical Oncology</td>
</tr>
<tr>
<td>ASORS</td>
<td>Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin [Zusammenschluss ARNS und ASO] (DKG)</td>
</tr>
<tr>
<td>AUO</td>
<td>Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (DKG)</td>
</tr>
<tr>
<td>AWMF</td>
<td>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</td>
</tr>
<tr>
<td>AZÄD</td>
<td>Berufsverband zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland</td>
</tr>
<tr>
<td>ÄZQ</td>
<td>Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin</td>
</tr>
<tr>
<td>BÄK</td>
<td>Bundesärztekammer</td>
</tr>
<tr>
<td>BLFG</td>
<td>Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburthilfe</td>
</tr>
<tr>
<td>BMG</td>
<td>Bundesministerium für Gesundheit</td>
</tr>
<tr>
<td>BMI</td>
<td>Body Mass Index</td>
</tr>
<tr>
<td>BNGO</td>
<td>Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland</td>
</tr>
<tr>
<td>BNHO</td>
<td>Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland</td>
</tr>
<tr>
<td>BQS</td>
<td>Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH</td>
</tr>
<tr>
<td>BVF</td>
<td>Berufsverband der Frauenärzte</td>
</tr>
<tr>
<td>c/o</td>
<td>care of (dt. wörtlich in der Obhut von, sinngemäß wohnhaft bei)</td>
</tr>
<tr>
<td>Ca-125</td>
<td>Cancer-Antigen 125</td>
</tr>
<tr>
<td>Abkürzung</td>
<td>Erläuterung</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------</td>
<td>-------------</td>
</tr>
<tr>
<td>CABG</td>
<td>Coronary Artery Bypass Graft</td>
</tr>
<tr>
<td>CAM</td>
<td>complementary and alternative medicine, Komplementär- und Alternativmedizin</td>
</tr>
<tr>
<td>CAO-V</td>
<td>Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie – Viszeralchirurgie (DKG)</td>
</tr>
<tr>
<td>CCO</td>
<td>Cancer Care Ontario</td>
</tr>
<tr>
<td>CD</td>
<td>Compact Disc, digitales Speichemedium</td>
</tr>
<tr>
<td>CDR</td>
<td>clinical decision rule</td>
</tr>
<tr>
<td>CEA</td>
<td>carcinoembryonic antigen</td>
</tr>
<tr>
<td>CEBM</td>
<td>Centre For Evidence Based Medicine</td>
</tr>
<tr>
<td>CHT</td>
<td>Chemotherapie</td>
</tr>
<tr>
<td>CIN</td>
<td>Cervicale Intraepitheliale Neoplasie</td>
</tr>
<tr>
<td>CME</td>
<td>Continuing Medical Education</td>
</tr>
<tr>
<td>CT</td>
<td>Computertomographie</td>
</tr>
<tr>
<td>DEGRO</td>
<td>Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie</td>
</tr>
<tr>
<td>DELBI</td>
<td>Deutsches Leitlinien-Bewertungsinstrument</td>
</tr>
<tr>
<td>DFS</td>
<td>Disease free survival</td>
</tr>
<tr>
<td>DGCH</td>
<td>Deutsche Gesellschaft für Chirurgie</td>
</tr>
<tr>
<td>DGGG</td>
<td>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe</td>
</tr>
<tr>
<td>DGHO</td>
<td>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie</td>
</tr>
<tr>
<td>DGN</td>
<td>Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin</td>
</tr>
<tr>
<td>DGOP</td>
<td>Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie</td>
</tr>
<tr>
<td>DGP</td>
<td>Deutsche Gesellschaft für Pathologie</td>
</tr>
<tr>
<td>DGP</td>
<td>Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin</td>
</tr>
<tr>
<td>DGS</td>
<td>Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie</td>
</tr>
<tr>
<td>DGU</td>
<td>Deutsche Gesellschaft für Urologie</td>
</tr>
<tr>
<td>DGZ</td>
<td>Deutsche Gesellschaft für Zytologie</td>
</tr>
<tr>
<td>DKG</td>
<td>Deutsche Krebsgesellschaft</td>
</tr>
<tr>
<td>DKH</td>
<td>Deutsche Krebshilfe</td>
</tr>
<tr>
<td>DKK</td>
<td>Deutscher Krebskongress der DKG</td>
</tr>
<tr>
<td>DRG</td>
<td>Deutsche Röntgengesellschaft</td>
</tr>
<tr>
<td>DRV</td>
<td>Deutsche Rentenversicherung</td>
</tr>
<tr>
<td>DVSG</td>
<td>Deutsche Vereinigung für Sozialarbeit im Gesundheitswesen</td>
</tr>
<tr>
<td>EBM</td>
<td>Evidenzbasierte Medizin</td>
</tr>
<tr>
<td>Abkürzung</td>
<td>Erläuterung</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------</td>
<td>-------------</td>
</tr>
<tr>
<td>EDV</td>
<td>Elektronische Datenverarbeitung</td>
</tr>
<tr>
<td>EK</td>
<td>Expertenkonsens</td>
</tr>
<tr>
<td>EORTC</td>
<td>European Organisation for Treatment of Cancer</td>
</tr>
<tr>
<td>ESGO</td>
<td>European Society of Gynaecological Oncology</td>
</tr>
<tr>
<td>FDG</td>
<td>Tracer: [18F]-Fluor-2-Desoxy-D-Glukose</td>
</tr>
<tr>
<td>FG</td>
<td>Fachgesellschaft</td>
</tr>
<tr>
<td>FIGO</td>
<td>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (franz. für „Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde“)</td>
</tr>
<tr>
<td>FSH</td>
<td>Bundesverband Frauenhilfe nach Krebs</td>
</tr>
<tr>
<td>G-BA</td>
<td>Gemeinsamer Bundesausschuss</td>
</tr>
<tr>
<td>GEKID</td>
<td>Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland</td>
</tr>
<tr>
<td>G-I-N</td>
<td>Guidelines International Network</td>
</tr>
<tr>
<td>GKFP</td>
<td>Gesetzliches Krebsfrüherkennungsprogramm</td>
</tr>
<tr>
<td>GmbH</td>
<td>Gesellschaft mit beschränkter Haftung</td>
</tr>
<tr>
<td>GOG</td>
<td>Gynecologic Oncology Group</td>
</tr>
<tr>
<td>GoR</td>
<td>grade of recommendation, Empfehlungsgrad</td>
</tr>
<tr>
<td>HADS</td>
<td>Hospital Anxiety and Depression Scale</td>
</tr>
<tr>
<td>Hb</td>
<td>Hämoglobin</td>
</tr>
<tr>
<td>HE</td>
<td>Hysterektomie</td>
</tr>
<tr>
<td>HPV</td>
<td>Humanes Papilloma Virus</td>
</tr>
<tr>
<td>HR-HPV</td>
<td>Hochrisiko-Genotypen des Humanen Papilloma-Virus</td>
</tr>
<tr>
<td>ICD-10</td>
<td>Internationale Klassifikation von Krankheiten, 10. Revision</td>
</tr>
<tr>
<td>IFG®</td>
<td>Institut für Frauenkrankheiten GmbH</td>
</tr>
<tr>
<td>IORT</td>
<td>Intraoperative Radiotherapie</td>
</tr>
<tr>
<td>IQWiG</td>
<td>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</td>
</tr>
<tr>
<td>ISTO</td>
<td>Informationszentrum für Standards in der Onkologie</td>
</tr>
<tr>
<td>k. A.</td>
<td>Keine Angabe</td>
</tr>
<tr>
<td>KHK</td>
<td>Koronare Herzerkrankung</td>
</tr>
<tr>
<td>KI</td>
<td>Konfidenzintervall</td>
</tr>
<tr>
<td>KOK</td>
<td>Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege</td>
</tr>
<tr>
<td>KoQk</td>
<td>Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister</td>
</tr>
<tr>
<td>LNE</td>
<td>Lymphonodektomie</td>
</tr>
<tr>
<td>LoE</td>
<td>Level of evidence, Evidenzstärke</td>
</tr>
<tr>
<td>Abkürzung</td>
<td>Erläuterung</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------</td>
<td>-------------</td>
</tr>
<tr>
<td>MDK</td>
<td>Medizinischer Dienst der Krankenkassen</td>
</tr>
<tr>
<td>MFS</td>
<td>Metastasis free survival</td>
</tr>
<tr>
<td>MPH</td>
<td>Master of Public Health</td>
</tr>
<tr>
<td>MRT</td>
<td>Magnetresonanztomographie</td>
</tr>
<tr>
<td>MSc</td>
<td>Master of Science</td>
</tr>
<tr>
<td>NCCN</td>
<td>National Comprehensive Cancer Network</td>
</tr>
<tr>
<td>NCCPC</td>
<td>National Collaborating Centre for Primary Care</td>
</tr>
<tr>
<td>NGC</td>
<td>National Guideline Clearinghouse</td>
</tr>
<tr>
<td>NGP</td>
<td>Nominaler Gruppenprozess</td>
</tr>
<tr>
<td>NICE</td>
<td>National Institute for Health and Care Excellence</td>
</tr>
<tr>
<td>NIH</td>
<td>National Institutes of Health</td>
</tr>
<tr>
<td>NII.</td>
<td>Nodi lymphatici</td>
</tr>
<tr>
<td>NSE</td>
<td>neuron-specific enolase</td>
</tr>
<tr>
<td>OEGGG</td>
<td>Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe</td>
</tr>
<tr>
<td>OL</td>
<td>Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfe</td>
</tr>
<tr>
<td>OP</td>
<td>Operation</td>
</tr>
<tr>
<td>OPH</td>
<td>Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (DKG)</td>
</tr>
<tr>
<td>OS</td>
<td>Overall survival</td>
</tr>
<tr>
<td>Pap</td>
<td>Zytologischer Abstrich nach Papanicolaou (George Papanicolaou 1883-1962)</td>
</tr>
<tr>
<td>PCI</td>
<td>Percutaneous Coronary Intervention</td>
</tr>
<tr>
<td>PET</td>
<td>Positronen-Emissions-Tomographie</td>
</tr>
<tr>
<td>PFS</td>
<td>Progression free survival</td>
</tr>
<tr>
<td>PRIO</td>
<td>Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (DKG)</td>
</tr>
<tr>
<td>PSO</td>
<td>Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (DKG)</td>
</tr>
<tr>
<td>QI</td>
<td>Qualitätsindikator</td>
</tr>
<tr>
<td>QLQ-CX</td>
<td>Quality of Life Questionaire Cervical Cancer Module</td>
</tr>
<tr>
<td>R(CH)T</td>
<td>Simultane Radio(chemo)therapie</td>
</tr>
<tr>
<td>RCT</td>
<td>Randomised controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie</td>
</tr>
<tr>
<td>RFA</td>
<td>Radiofrequenzablation,</td>
</tr>
<tr>
<td>Rö-Thorax</td>
<td>Röntgenthorax</td>
</tr>
<tr>
<td>RT</td>
<td>Radiotherapie</td>
</tr>
<tr>
<td>SCC</td>
<td>Squamous Cell Carcinoma Antigen, Tumormarker</td>
</tr>
<tr>
<td>Abkürzung</td>
<td>Erläuterung</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------</td>
<td>-------------</td>
</tr>
<tr>
<td>SGB</td>
<td>Sozialgesetzbuch</td>
</tr>
<tr>
<td>SGGG</td>
<td>Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe</td>
</tr>
<tr>
<td>SIGN</td>
<td>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</td>
</tr>
<tr>
<td>SNLE/B</td>
<td>Sentinellymphknotenexzision/biopsie</td>
</tr>
<tr>
<td>SNP</td>
<td>Single Nucleotide Polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismen</td>
</tr>
<tr>
<td>Sono</td>
<td>Sonographie</td>
</tr>
<tr>
<td>SOP</td>
<td>standard operating procedure, Standard (-vorgehensweise)</td>
</tr>
<tr>
<td>SPECT</td>
<td>single photon emission computed tomography, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie</td>
</tr>
<tr>
<td>SR</td>
<td>Systematic review</td>
</tr>
<tr>
<td>SS</td>
<td>Schwangerschaft</td>
</tr>
<tr>
<td>STD</td>
<td>sexual transmitted disease</td>
</tr>
<tr>
<td>STIKO</td>
<td>Ständige Impfkommission des Robert-Koch-Institut</td>
</tr>
<tr>
<td>Szinti</td>
<td>Skelettszentigraphie</td>
</tr>
<tr>
<td>UFK</td>
<td>Universitätsfrauenklinik</td>
</tr>
<tr>
<td>UICC</td>
<td>Union international contre le cancer</td>
</tr>
<tr>
<td>UMIT</td>
<td>Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik</td>
</tr>
<tr>
<td>VaIN</td>
<td>Vaginale inthaepitheliale Dysplasie</td>
</tr>
<tr>
<td>VLP</td>
<td>Virus-like-particles</td>
</tr>
<tr>
<td>WHO</td>
<td>World Health Organization. Weltgesundheitsorganisation</td>
</tr>
<tr>
<td>ZVK</td>
<td>Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten</td>
</tr>
</tbody>
</table>
3. Epidemiologie

C. Kerschgens, M. Zygmunt, M.C. Koch, M.W. Beckmann

3.1. Inzidenz und Mortalität


Die Inzidenz höherer Tumorstadien (≥ FIGO-Stadium IIB) sowie die Zahl der Todesfälle sind seit 1980 zurückgegangen, stagnieren aber in den letzten 10 Jahren. Insgesamt stirbt in Deutschland derzeit ca. eine von 340 Frauen an einem Zervixkarzinom, vor 30 Jahren waren es noch mehr als doppelt so viele [3].


3.2. Regionale Unterschiede

Die Inzidenz des Zervixkarzinoms variiert weltweit zwischen 3,6 (Finnland) und 45 (Kolumbien) pro 100.000 Frauen und Jahr. In Deutschland lag die Inzidenz 1971 bei 45 pro 100.000 (Zahlen des Bundesland Saarland) und im Jahr 2010 bei 9,3 pro 100.000 (Zahlen GEKID Gesamtdeutschland [5]). Damit ist die altersstandardisierte


<table>
<thead>
<tr>
<th>UICC-Stadium</th>
<th>0</th>
<th>I</th>
<th>II</th>
<th>III</th>
<th>IV</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Relative 5-Jahres-Überlebensrate</td>
<td>100 %</td>
<td>95 %</td>
<td>75 %</td>
<td>58 %</td>
<td>21 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Relative 10-Jahres-Überlebensrate</td>
<td>100 %</td>
<td>93 %</td>
<td>71 %</td>
<td>51 %</td>
<td>16 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

UICC-Stadien nach TNM-Klassifikation: UICC 0 = Tis N0 M0; UICC I = T1 N0 M0; UICC II = T2 N0 M0; UICC III = T3 N0 M0 oder T1-3 N1 M0; UICC IV = T4 N0 M0 oder T4 N1 M0 oder jedes T jedes N M1

Quelle: Krebsregister Bayern, persönliche Mitteilung

### Tabelle 7: Inzidenzen und Mortalität frauenspezifischer Karzinome 2010

<table>
<thead>
<tr>
<th>Carcinom</th>
<th>Inzidenz absolut</th>
<th>Altersstandardisierte Inzidenz nach Europäervölkerung pro 100 000</th>
<th>Gesamtsterbefälle absolut</th>
<th>Altersstandardisierte Gesamt mortalität nach Europäervölkerung pro 100 000</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Gesamt Frauen</td>
<td>224.910</td>
<td></td>
<td>100.403</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamt Gynäkologische Karzinome</td>
<td>97.530</td>
<td>163,3</td>
<td>27.770</td>
<td>37,8</td>
</tr>
<tr>
<td>MaCa</td>
<td>70.340</td>
<td>119,6</td>
<td>17.466</td>
<td>24,0</td>
</tr>
<tr>
<td>EnCa</td>
<td>11.550</td>
<td>17,7</td>
<td>2.432</td>
<td>3,0</td>
</tr>
<tr>
<td>OvCa</td>
<td>7.790</td>
<td>12,1</td>
<td>5.599</td>
<td>7,5</td>
</tr>
<tr>
<td>CxCa</td>
<td>4.660</td>
<td>9,3</td>
<td>1.524</td>
<td>2,5</td>
</tr>
<tr>
<td>VulCa</td>
<td>3.190</td>
<td>4,6</td>
<td>749</td>
<td>0,8</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Legende: MaCa = Mammakarzinom; EnCa = Endometriumkarzinom, OvCa = Ovarialkarzinom, CxCa = Zervixkarzinom, VulCa = Vulvakarzinom

Quelle: [3]
Neuerkrankungs- und Sterberate im internationalen Vergleich auf Platz 9 von 13 für die Inzidenz und auf Platz 8 von 13 für die Mortalität. Im Vergleich zum invasiven Zervixkarzinom liegt die geschätzte Inzidenz der zervikalen Präkanzerosen um das 100-fache höher, die Inzidenz schwergradiger Präkanzerosen der Cervix uteri bei ca. 1 % der weiblichen Gesamtbevölkerung [6]. 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 4-fache zugenommen hat [7]. Eine ähnliche Tendenz wurde auch in Einzelstudien für Populationen in Deutschland beschrieben [8]. Erklärungsversuch hierfür sind die höhere Teilnahmerate an den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, aber auch Änderungen des Lifestyle Verhaltens (Nikotinabusus, Kombinationspillenpräparate, frühere sexuelle Aktivität).

3.3. Histologische Subtypen

3.4. Risikofaktoren und Krankheitsentstehung
Die Ursachen für die Entstehung eines Zervixkarzinoms sind nicht endgültig geklärt. Die Karzinogenese ist multifaktoriell mit unterschiedlicher Wertigkeit und Interaktionen der beeinflussenden Faktoren. Gruppen von Risikofaktoren zur Entstehung eines invasiven Zervixkarzinoms werden unterschieden:

Hauptrisikofaktoren
- Infektion mit humanem Papilloma-Virus (hauptsächlich HPV Typ 16+18, siehe Abschnitt 3.4.1)
- Krebsvorstufen/Dysplasien (Cervikale intraepitheliale Neoplasie; CIN 1–CIN 3/ CIS und Adenocarcinoma in situ; ACIS)
3.4. Risikofaktoren und Krankheitsentstehung

**Nicht-genetische Risikofaktoren / Co-Faktoren** [19-23]

- Rauchen (> 15 Zigaretten pro Tag)
- Immunsupprimierte Patientinnen (HIV, Medikamente)
- Früher Beginn der sexuellen Aktivität (< 14. Lebensjahr)
- Häufig wechselnde Geschlechtspartner (> 4 in 10 Jahren)
- Andere Infektionen (z.B. Herpes genitalis, Chlamydien, Gonokokken)
- Niedriger sozioökonomischer Status
- Schlechte Sexualhygiene
- Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva > 5 Jahre (ggf. Confounder siehe Abschnitt 3.4.2)
- Geburtenzahl

**Genetische Risikofaktoren / Co-Faktoren**

- Zusätzliche Faktoren wie genetische Variationen (somatische) können die Tumorentstehung beeinflussen. Inwieweit diese klinische Relevanz zeigt ist noch unklar. Sie weisen eine knapp 2-fach erhöhte Odds Ratio auf [24, 25]. Im Vergleich dazu liegt die OR bei HPV high-risk Positivität bei 150, bei HPV 16 Positivität sogar bei > 400 [26]. Nikotinabusus birgt mit einer OR von 2,17 ebenfalls ein höheres Risiko [27]. Beispielsweise ohne Anspruch auf Vollständigkeit sind folgende SNPs aktuell im Fokus der Forschung:
  - HPV-Persistenz: IRF 3, OAS3, SULF1, DUT, GTF2H4
  - Progression zum invasiven Zervixkarzinom: FANCA, IFNG, EVER1/EVER2
  - Zervixkarzinomspezifisch: TP 53, CCND1
  - Allgemeine Tumordispositionsgene: ATM, NBN, CHEK 2

**3.4.1. HPV-Infektion**

Dem Zervixkarzinom liegt fast immer eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) zugrunde. Ätiologisch ist die Krebsentstehung mit einer Infektion mit high-risk humanen Papillomaviren (hauptsächlich die HPV-Typen 16, 18, 45, 31, 33, 58, 52, 35, 59, 56, 6, 51, 68, 39, 82, 73, 66 und 70) verbunden. Allerdings persistiert die Infektion nur bei 5-10 % der Patientinnen und es erkranken nur etwa drei Prozent der Frauen, die mit Papillomaviren infiziert sind, tatsächlich an einem Zervixkarzinom [28].


**3.4.2. Hormonelle Kontrazeption**

In einem 2002 erstellten Report der International Agency for Research on Cancer, die Teil der WHO ist, wurden Daten von 8 Studien betrachtet, die sich mit der Assoziation zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und dem Risiko für Zervixkarzinom für HPV-infizierte Frauen beschäftigt haben. Die Auswertung zeigte ein 3-fach höheres Risiko für Frauen, die zwischen 5 und 9 Jahren orale Kontrazeptiva eingenommen hatten im Vergleich zu Frauen, die nie orale Kontrazeptiva eingenommen hatten. Für Frauen, die über 10 Jahre oder länger orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, war das Erkrankungsrisiko für Zervixkarzinom 4-fach höher [22].

Nahezu alle Zervixkarzinome werden durch Hochrisiko- oder onkogene HPV-Subtypen verursacht, die Assoziation mit oralen Kontrazeptiva ist vermutlich indirekt (Kofaktor). Die hormonelle Beeinflussung durch orale Kontrazeptiva könnte die Schleimhautzellen der Zervix empfänglicher für die Virusinfektion machen, die lokale Infektionsabwehr verschlechtern oder die Mutation zur Krebsentstehung in HPV-infizierten Zellen beeinflussen. Es ist anzunehmen, dass dieser indirekte Weg v.a. bei Kombinationspräparaten mit Östrogen- und Gestagenkomponente zum Tragen kommt und somit das Entartungsrisiko erhöht. Reine Gestagenpräparate (Minipille) scheinen das Risiko zur Entstehung eines Zervixkarzinoms nicht zu erhöhen [19, 21]. Die Fragen zur Krankheitsentstehung unter Einnahme von oralen Kontrazeptiva sind aktuell noch weiterer Gegenstand von Untersuchungen. Es ist auch möglich, dass die Langzeitkontrazeption einen Confounder darstellt (früherer Beginn der sexuellen Aktivität, mehr Geschlechtspartner) [21].

3.5. Protektive Faktoren

4.1. Historie der Früherkennung von Krebserkrankungen


Für das Zervixkarzinom besteht derzeit kein organisiertes Screening wie es 2004 für das Mammakarzinom bereits eingeführt worden ist. Im 2008 initiierten Nationalen Krebsplan ist in Ziel 2 die organisatorische Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennungsprogramme beschlossen worden. Im Ziel 2a ist die zügige Anpassung der Zervixkarzinomfrüherkennung an die Qualitätsvorgaben der aktuellen


### 4.2. Primärprävention – die HPV-Impfung

Die Empfehlungen zur Primärprävention des Zervixkarzinoms durch die Impfung gegen die Hochrisiko-Genotypen des humanen Papillomvirus (HR-HPV) 16 und 18 werden in Deutschland durch die S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assozierter Neoplasien“ (AWMF-Registernummer: 082/002) sowie durch die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission des Robert Koch-Instituts (STIKO) ausgesprochen.

Die Infektion des Zervixepithels mit Hochrisikotypen des Humanen Papillomvirus (HPV) ist die Hauptursache für die Entwicklung des Zervixkarzinoms. Mehr als 95% aller Zervixkarzinome sind HPV-positiv, wobei weltweit HPV Typ 16 in 50-60% und HPV Typ 18 in 10-20% der Karzinome nachweisbar sind [27, 30]. Rund 60% aller hochgradigen zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN 2/3) waren in deutschen Studien mit HPV Typ 16 und 18 assoziiert [31].

HPV ist eine häufige, sexuell übertragbare Infektion. Das Risiko einer Infektion mit HPV steigt mit der Anzahl der Geschlechtspartner. Die konsequente Verwendung von Kondomen vermindert das Übertragungsrisiko, stellt aber keinen absoluten Schutz dar [32].


Die STIKO empfiehlt derzeit (Stand 09/2014) eine generelle Impfung aller Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren, diskutiert aber ein Absenken des Alters auf 9-12 Jahre mit 2 Impfdosen. Arzneimittelrechtlich zugelassen sind die Impfstoffe Gardasil® und Cervarix® ab 9 Jahren ohne Altersbeschränkung [35]. Die Impfung mit 3 Impfdosen sollte möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein [36]. In den Richtlinien des Gemeinsame Bundesausschuss über die Schutzimpfungen nach § 20d Abs. 1 i.V.m. § 92 Abs. 2 Satz 2 Nr. 15 (Schutzimpfungs-Richtlinie/SL-RL) (zuletzt geändert am 18.10.2012, in Kraft getreten am 14.03.2013) ist die HPV-Impfung bei
Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherungen festgehalten.

4.3. Sekundärprävention – Früherkennungsuntersuchungen

Seit Einführung des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms 1971 sind die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in Deutschland deutlich zurückgegangen [37, 38]. In anderen Industrieländern mit Screeningprogrammen zeigten sich ähnliche Effekte.

Das opportunistische Zervixkarzinomfrüherkennungsprogramm in Deutschland wird geregelt im § 25 „Gesundheitsuntersuchungen“ des SGB V, wonach Frauen „höchstens einmal jährlich Anspruch auf eine Untersuchung zur Früherkennung von Krebserkrankungen, […] frühestens vom Beginn des zwanzigsten Lebensjahres an“ haben.


Zentral für die Behandlungsplanung ist die histologische Diagnose, die im Rahmen der Abklärung eines auffälligen Pap's mittels Differentialkolposkopie und Exzision von Gewebe zu erfolgen hat. Nur so kann eine entsprechende differenzierte, dem Krankheitsstadium und der Lebenssituation der Patientin angepasste weiterführende Diagnostik und Therapie erfolgen.
5. Versorgungsstrukturen
H. J. Hindenburg, M.C. Koch, S. Wesselmann, M.W. Beckmann

5.1. Vorbemerkungen


5.2. Behandlung in onkologischen Zentren

5.1. Konsensbasierte Empfehlung

EK
Patientinnen mit einem Zervixkarzinom sollten von einem interdisziplinären Team behandelt werden. Dieses Team sollte im sektorenübergreifenden Netzwerk alle notwendigen Fachdisziplinen beinhalten. Dies wird am ehesten in einem zertifizierten Zentrum realisierbar sein.

Konsens

5.2.1. Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung


5.2.2. Zentrumsbegriff – Interdisziplinäre Tumorkonferenz

<table>
<thead>
<tr>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong> Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Die interdisziplinäre Tumorkonferenz ist das zentrale Element für die erforderliche Koordination der verschiedenen Versorgungsstufen und patientinnenbezogenen Entscheidungen zu Diagnostik und Therapie, an der die verschiedenen Behandlungspartner beteiligt sind. Hier werden die Entscheidungen über die diagnostischen und therapeutischen Behandlungsabläufe der Patientinnen festgelegt. Die Festlegung des interdisziplinär abgestimmten Behandlungskonzeptes für eine Patientin mit Erstmanifestation oder neu aufgetretenem Rezidiv/Metastasen eines Zervixkarzinoms im Rahmen dieser interdisziplinären Tumorkonferenz wird als zentrale Voraussetzung angesehen, um patientinnenbezogen optimale onkologische Behandlungsergebnisse bei gleichzeitig geringstmöglicher Morbidität zu erreichen. Deshalb ist die interdisziplinäre Tumorkonferenz ein zentraler Punkt bei der Zertifizierung. Die interdisziplinäre Tumorkonferenz zur Behandlung von Patientinnen
mit Zervixkarzinom besteht zumindest aus einem anwesenden Gynäkologischen Onkologen, Pathologen, Radiologen und Radioonkologen, weitere Disziplinen wie z.B. Nuklearmediziner werden bei Bedarf hinzugezogen.

Diese Zentrumsstrukturen müssen im Gesundheitssystem finanziert werden. Die Versorgung der Patientinnen sollte auf die Einheiten fokussiert sein, die das gesamte Spektrum der Standardtherapien anbieten, um hier eine umfassende, qualitätsgesicherte Versorgung der Patientin bei gleichzeitiger optimaler Nutzung der beschränkten Ressourcen zu ermöglichen. Ressourcen sollten gezielt eingesetzt werden, die Diagnostik und Therapie leitliniengerecht und die Qualität durch entsprechende Dokumentation nachprüfbar sein [45, 51].

5.2.3. Interdisziplinäre Versorgungskette

Das erste Glied in der Versorgungskette ist die niedergelassene Frauenärztin/der Frauenarzt, der die Patientin mit Zervixkarzinom entweder durch die Teilnahme an den gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen oder durch auffallende Symptomatik identifiziert. Nach der gynäkologischen Untersuchung und bei Vorliegen eines auffälligen zytologischen Abstriches wird die Patientin bei entsprechender Expertise entweder vor Ort oder in einer Gynäkologischen Dysplasie-Sprechstunde/-Einheit (zertifiziert) weiter histologisch abgeklärt (siehe Abbildung 1).
5.2.3.1. **Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe**
Basierend auf Expertenkonsens, Starker Konsens

Versorgungsstrukturen

- Frauenarztpraxis
- zertifizierte Gynäkologische Dysplasie-Sprechstunde/-Einheit
- spezialisierte Frauenarztpraxis
- zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum
- Spezialisierte Versorger
- Frau enarztpraxis
- Spezialisierter Facharzt (Gynäkologische Onkologie, Strahlentherapie)

Versorgungsschritte

- Organisiertes/Opportunistisches Screening
- Symptomatik
- Tastbefund
- Zytologische Auffälligkeit
- Molekulare Marker (nur bei CIN-Diagnostik)
- Differentialkolposkopie
- PE-Konisation
- Histologische Diagnose
- Tumorkonferenz
- Interdisziplinär abgestimmtes Behandlungskonzept
- Nachsorge

Legende:  
- Versorgungsziel
- Versorgungsbestandteil
- Versorgungsort

**Abbildung 1: konsentierter Versorgungsalgorithmus**


Mit histologischer Bestätigung der Verdachtsdiagnose und digitaler Festlegung des Tumorstadiums nach FIGO-Klassifikation (siehe Anhang 23.1) erfolgt die Überweisung.

Sollten neoadjuvante oder adjuvante medikamentöse Therapiekonzepte verfolgt werden, ist die Durchführung innerhalb des zertifizierten Netzwerks im ambulanten Setting durch spezialisierte Gynäkologische Onkologen (BNGO) oder Hämatonkologen und internistische Onkologen (BNHO) möglich.

Nach Abschluss der Therapie und den entsprechenden Rehabilitationsmaßnahmen wird die Patientin wieder in die ambulante Behandlung, Begleitung und Betreuung der entsprechenden FachärztInnen übergeben.

5.2.4. Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte

Entscheidend in der gesamten Versorgungskette ist, dass die Informationen aus den einzelnen Versorgungsbereichen gesammelt und systematisch dokumentiert werden, um versorgungsrelevante Aussagen zur Prozess-, Struktur- und Ergebnisqualität treffen zu können.

Diesen Ansatz verfolgt das neue Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG). da hier eine zentrale Datenzusammenführung erfolgen soll und somit sowohl sektorübergreifend, wie aber auch ortsübergreifend Daten gesammelt werden um diese dann für die Darstellung der Ergebnisqualität zu nutzen.

Hierzu wird über die Arbeitsgruppe Datensparsame Einheitliche Tumordokumentation (DET) initiiert vom Bundesgesundheitsministerium (BMG) ein Basisdatensatz definiert, mit dem die Daten sektorübergreifend dokumentiert werden sollen. In dem Basisdatensatz sind auch die erforderlichen Datenfelder für die Abbildung der Qualitätsindikatoren, die im Rahmen der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (AWMF-Registernummer 032/033OL) und der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) erarbeitet werden sowie Qualitätssicherungsmaßnahmen aus dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) oder aus den verschiedenen Bereichen der Versorger des Gesundheitssystems abgebildet.

Nach dezentraler Eingabe von allen Versorgern sollen durch eine zentrale Datendokumentation und -auswertung die notwendigen Informationen wieder für die behandelnden ÄrztInnen und Patientinnen zur Verfügung gestellt werden.
5.2.5. **Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung**

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.3.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Ärztliche Aus- und Weiterbildung in der Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom sollte in einem Gynäkologischen Krebszentrum/Onkologischen Zentrum erfolgen.</td>
</tr>
<tr>
<td>Konsens</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Der Leitliniengruppe sind keine Metaanalysen, randomisierter Studien oder Beobachtungstudien zur Ausbildungssituation beim Zervixkarzinom in Deutschland bekannt. Es handelt sich somit um ein Kapitel auf Expertenkonsensniveau.

6.1. Patientinneninformation und -aufklärungsinhalte


6.1. Konsensbasierte Empfehlung

**EK**

Qualifizierte und sachdienliche Informationsmaterialien (Print- oder Internetmedien) sollen nach definierten Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen erstellt und Patientinnen zur Verfügung gestellt werden, um sie durch eine allgemeinverständliche Risikokommunikation (z. B. Angabe von absoluten Risikoreduktionen) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.

Konsens

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens und orientieren sich an entsprechenden Empfehlungen aus der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom (Version 3.0) [52].


Flankierend, unterstützend und hilfreich für eine Entscheidungsfindung der Patientin sind die Bereitstellung und der Zugang zu schriftlichen Informationen [64, 66]. Hierzu zählen fach- und sachkompetente, verständlich aufbereitete und qualitatsgeführte Informationsmaterialien [52, 64, 65].

### 6.1.1. Diagnosemitteilung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin oder Angehörige in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Starker Konsens</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
6.1. Patientinneninformation und –aufklärungsinhalte

6.3. Konsensbasierte Empfehlung

**EK**
Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Patientin eruiert und berücksichtigt werden. Wenn eine Patientin dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen bestehen.

Konsens

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens und orientieren sich an entsprechenden Empfehlungen aus der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom [67].

6.4. Konsensbasierte Empfehlung

**EK**
Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll/sollte möglichst frühzeitig nach folgenden Grundprinzipien einer patientinnenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen:

- Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören,
- direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen,
- Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen,
- Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.a.),
- Ermutigung, Fragen zu stellen,
- Erlaubnis und Ermüdigung, Gefühle auszudrücken,
- weiterführende Hilfe anbieten.

Dissens bzgl. des Empfehlungsgrades in der Leitliniengruppe

Die Empfehlung basiert auf Expertenmeinungen und ist einer entsprechenden Empfehlung in der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom (Version 3.0) [52] entlehnt. Die Bezeichnung EK (Expertenkonsens) kennzeichnet die verfolgte Strategie der Evidenzaufarbeitung (siehe 2.2.5) und ist kein Ausdruck der tatsächlichen Übereinstimmung der Expertenmeinungen innerhalb der Leitliniengruppe. Die Kombination von EK (Expertenkonsens) einerseits und Dissens anderseits bei dieser Empfehlung erscheint auf den ersten Blick verwirrend, ist im Hinblick auf die verwendete Terminologie aber stringent.

Empfehlungsgrad B („sollte“)
Welt, Jordan, Dannecker, Reinhardt, Horn, Hillemanns, Zygmunt, Steiner (Freitag ebenfalls anwesend), Münstedt, Vordermark, Kimmig (kein Mandatsträger)

Die Experten (62,5 % von 16 Stimmen), die für „sollte“ (Empfehlungsgrad B) stimmten, sahen die Empfehlung als zu umfassend an. Vor allem wurden Probleme bei der Dokumentation der Einzelpunkte und somit der rechtlichen Situation genannt.


In dem Statement wird Empathie von der Ärztin / dem Arzt allgemein und auf breiter Basis gefordert. Empathie / Mitleid tritt aus unserer Erfahrung insbesondere dann auf, wenn vom Betrachter aus der Krankheitszustand als unvermeidbar angesehen wird. Im Gegensatz z. B. zum Magenkarzinom, für das keine Möglichkeiten der primären und sekundären Prävention zur Verfügung stehen, kann/muss ein Zervixkarzinom zumindest in seiner Ausprägung bei Erstdiagnose in vielen Fällen als vermeidbar angesehen werden.


Empfehlungsgrad A („soll“)
Teichmann, Bruns, Blettner, Haase, Gärtner, Beckmann, Koch (kein Mandatsträger)

Die Empfehlung für „soll“, (Empfehlungsgrad A) wurde von Experten (37,5% von 16 Stimmen) damit begründet, dass bereits der Gesetzestext alle in der Empfehlung genannten Punkte vollumfänglich widerspiegelt. Zudem ist dieses Vorgehen bereits gängige Praxis und auch in anderen gynäkologischen und nichtgynäkologischen S3-Leitlinien fest in Empfehlungen verankert. Die Gefahr eine Klagewelle aufgrund mangelnder Empathie sehen wir aktuell als weniger immanent. Vielmehr sollte es ein zusätzlicher Ansporn an den behandelnden Arzt und die Krankenhausstrukturen sein, z. B. auch die nötigen zeitlichen und räumlichen Gegebenheiten für ein solches Gespräch zu schaffen. Ansonsten wird auf die folgende offizielle Stellungnahme der Frauenelbsthilfe nach Krebs, Bundesverband verwiesen:


6.1. Patientinneninformation und -aufklärungsinhalte

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.5.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Der Patientin sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.6.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Die Patientin soll auf die Möglichkeit, Selbthilfegruppen zu kontaktieren, hingewiesen werden.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>


Sobald die histopathologische Diagnose Zervixkarzinom gesichert ist, soll die Patientin durch ihren behandelnden Arzt nach den beschriebenen Kriterien aufgeklärt werden [52]. Eine grundlegende Patientinnenaufklärung erfolgt normalerweise bereits beim niedergelassenen Arzt/Arztin oder dem Arzt/Arztin, der die Erstdiagnose gestellt hat oder bei dem ein Rezidiv oder eine Metastasierung festgestellt wurde. Da der Zeitraum zwischen und während der Diagnosestellung und dem Therapiebeginn für die Patientinnen oft sehr schwierig ist, sollte bereits zu diesem frühen Zeitpunkt situationsabhängig auf die Möglichkeiten der Selbsthilfe, der psychoonkologischen Betreuung oder der psychosozialen Krebsberatung hingewiesen werden (siehe auch S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL)). Kontaktdaten zu Selbthilfegruppe in der Umgebung können bei der Nationalen Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbthilfegruppen (NAKOS) erfragt werden:

Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbthilfegruppen (NAKOS)  
Wilmersdorfer Straße 39 10627 Berlin  
Telefon: 030 31018960 Telefax: 030 31018970  
E-Mail: selbsthilfe@nakos.de Internet: www.nakos.de

Kontaktdaten zu Beratungsangeboten und Anlaufstellen für Patientinnen mit Zervixkarzinom werden auch in der begleitenden Patientinnenleitlinie zur Verfügung stehen.
6.1. Patientinneninformation und -aufklärungsinhalte

Über die letztendliche Therapieempfehlung, deren Alternativen und die jeweiligen Auswirkungen wird dann ggf. in einem erneuten Gespräch beim letztendlich behandelnden Arzt gesprochen (z. B. Behandlung im Rahmen von Studien, ist eine OP möglich, etc.), denn häufig liegen bei Erstdiagnose noch nicht alle Informationen über die Erkrankung (Staging, etc.) vor. Es liegt im Ermessen der Patientin, ob der Partner oder Angehörige bzw. Personen ihres Vertrauens in das Gespräch bzw. die Gespräche einbezogen werden sollen. Das Gespräch sollte in für die Patientin verständlicher und angemessener Form und in angemessenem Rahmen stattfinden [57]. Der Arzt muss seine Patientin wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen; trotzdem soll der Hoffnung auf Heilung oder die Hoffnung auf Linderung in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung nicht der Weg versperrt werden. Der aufklärende Arzt hat darauf zu achten, dass seine Aufklärung entsprechend dem derzeitigen Behandlungsstand erfolgt [52]. Als Patientinnenaufklärung ist nicht die Unterschrift auf dem Aufklärungsbogen zu verstehen, sondern der Beginn des Gesprächs über die Erkrankung und der dokumentierten Therapieoptionen. Die Unterschrift stellt das vorläufige ENDE des Aufklärungsprozesses dar.

6.1.2. Aufklärung über die Behandlung

6.7. Konsensbasierte Empfehlung

EK

Gemäß des „Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ soll die Patientin über alle in dieser Leitlinie beschriebenen für sie relevanten Therapieoptionen, deren Erfolgsaussichten und deren mögliche Auswirkungen informiert werden. Insbesondere soll auf die Auswirkungen auf ihr körperliches Erscheinungsbild, ihr Sexualleben, ihre Harn- und Stuhlkontrolle (Inkontinenz) und Aspekte des weiblichen Selbstverständnisses (Selbstbild, Fertilität) eingegangen werden.

Konsens


Im Speziellen ist das eine Aufklärung über die Behandlungsempfehlungen, insbesondere wenn sie in einer fallbezogenen interdisziplinären Konferenz konsensiert sind. Die Prinzipien der Behandlung und potentiell erwartbare(r) Nutzen bzw. Risiken sind darzustellen. Alternative Behandlungsformen, die z. B. im Rahmen einer Teilnahme an einer klinischen Studie für die Patientin infrage kommen, sind zu erklären. Im Gespräch sind Auswirkungen auf die Lebensführung der Patientin und ihre Lebensqualität zu erörtern.
Infokasten 1 - Aufklärungsinhalte mit der Patientin mit primärem Zervixkarzinom

Prinzipien, angestrebte Behandlungsziele, Dauer und die Durchführung der einzelnen Therapiemaßnahmen

**Operative Therapiemaßnahmen:**
- Konisation; Trachelektomie
- operatives Staging und die damit einhergehende weiteren Maßnahmen
- Formen der Lymphadenektomien
- Formen der radikalen Hysterektomie
- Exenterative Verfahren
- Operative Behandlungsmöglichkeiten des Rezidivs

**Strahlentherapie:**
- Primäre Radiatio/Radio(chemo)therapie
- Sekundäre Radiatio/Radio(chemo)therapie

**Systemische Therapie:**
- Neoadjuvante/ adjuvante Chemotherapie
- Kombinierte Radio(chemo)therapie
- Antikörpertherapie

Nebenwirkungen der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Spätfolgen der Erkrankung und der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Komplementäre Therapie:
- Erfassen des Hinzuziehen von Komplementärmedizin zur Reduktion von Nebenwirkungen

Teilnahme an klinischen Studien:
- Prinzipien und angestrebte Behandlungsziele
- Dauer und Durchführung der Therapie
- bisher bekannte Wirkungen und Nebenwirkungen
- Besonderheiten (Monitoring, zusätzliche Maßnahmen, Mitwirkung, Datenspeicherung und -verarbeitung)

Sonstige Informationen:
- Psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen,
- Möglichkeiten der Rehabilitation
- Notwendigkeit der Nachsorge,
- Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z. B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance)

**EK**

Starker Konsens

Die Inhalte des Infokastens basieren auf einem Expertenkonsens und sind der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom (Version 3.0) entlehnt [52].
Insbesondere der Einfluss der Therapie bei prämenopausalen Frauen auf die Fertilität bzw. vorzeitige Menopause sowie bei all Frauen auf die Sexualität ist Bestandteil der Aufklärung [52, 68, 69].


Die Patientin muss über die Notwendigkeit der onkologischen Nachsorge (siehe Kapitel 16), über Rehabilitation (siehe Kapitel 15, soziale, finanzielle und psychoonkologische Unterstützung (siehe Kapitel 13) informiert werden. Für die oben genannten Bereiche (Rehabilitation, Sozialmedizin, Psychoonkologie) sind bei Bedarf weiterführende fachliche Beratungen zu empfehlen und in die Wege zu leiten. Jede Behandlung erfordert die Mitwirkung der Patientin. Aspekte, die im Bereich der Eigenverantwortung liegen, sind anzusprechen“ [52]. Die Motivation zur Beteiligung an der Therapie wie auch der Nachsorge kann durch regelmäßige Nachsorgetermine oder auch durch Ansprache bei der Ausstellung von Rezepten für supportive Maßnahmen erfolgen.

### 6.8. Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>EK</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Die Patientin soll auf die Patientinnen-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom hingewiesen werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens und ist einer entsprechenden Empfehlung in der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom (Version 2.0) entlehnt [67]. Patientinnen sind im Wunsch nach weiteren Informationen und in ihren aktiven Beteiligungswünschen zu bestärken und sollen durch die Behandler mit direkten und praktischen Hilfestellungen zur Erfüllung dieser Ziele unterstützt werden [66, 70]. Hierzu zählen Hinweise auf schriftliche Informationen insbesondere auf die Patientinnenleitlinie aber auch weitere Entscheidungshilfen, Adressen von Selbsthilfegruppen, Krebsinformationsdienste, Internetadressen und der Hinweis, eine eigene Patientinnenakte/Krankengeschichte zu führen [52].

Gemeinsam mit den Patientenvertretern wird eine an den Inhalten der vorliegenden Leitlinie orientierte evidenzbasierte Patientenleitlinie ([http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Patientenleitlinien.8.0.html](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Patientenleitlinien.8.0.html)) erstellt. Ein anderes unabhängiges Patienteninformationsportal [http://www.patienten-information.de](http://www.patienten-information.de) wird von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung betrieben und ermöglicht sowohl einen Überblick über zahlreiche Patienteninformationen zum Thema als auch eine transparente Qualitätsbewertung der Informationen, so dass sich die Patientin über die Seriosität und Zuverlässigkeit der angebotenen Informationen selbst ein Bild machen kann [67].
Infokasten 2

Die Erkrankung Zervixkarzinom ist kein Notfall! Der Patientin kann und muss zu jedem Zeitpunkt ausreichend Zeit für ihre Entscheidungsprozesse eingeräumt werden!

EK  Starker Konsens

Die Inhalte des Infokastens basieren auf einem Expertenkonsens und sind der S3-Leitlinie zum Ovarialkarzinom (Version 1.0) entlehnt [71].

### 6.1.2.1. Aufklärungsinhalte mit der Patientin mit metastasiertem bzw. rezidiviertem Zervixkarzinom

#### 6.9. Konsensbasierte Empfehlung

| EK | **Als Inhalte eines Gesprächs in der Palliativsituation können folgende Punkte angesprochen werden:**  
|    | **Ziele der palliativmedizinischen Therapie** (Linderung von Leiden, Behandlung von Schmerzen – oberstes Ziel: Lebensqualität der Patientin):  
|    | • Ängste und Befürchtungen der Patientin mit Einbeziehung von Partner und Angehörigen  
|    | • Radio(chemo)therapie, Dauer und damit angestrebtes Ziel  
|    | • Palliative medikamentöse Behandlung  
|    | • Palliative operative Behandlung  
|    | • Individuelle Therapieentscheidungen abhängig von der persönlichen Lebensplanung der Patientin  
|    | • Bei eingeschränkten Therapieeffekten kann das Ergebnis der Entscheidungsfindung der bewusste Verzicht auf palliative Tumortherapie sein  
|    | • Verweis auf Palliativkapitel (Rehabilitation, Psychosoziale Medizin, Psychoonkologie)  
|    | • Nebenwirkungen und Interaktionen von Medikamenten und Komplementärmedizin  
|    | • Ggf. Einbinden der lokalen Hospizinitiative  
|    | • Hinzuziehen palliativmedizinisch spezialisierter Ärzte und Pflegedienste  
|    | **Problemsituationen im Krankheitsverlauf:**  
|    | • Schmerzen  
|    | • Ureterstenosen mit konsekutivem Nierenversagen  
|    | • Fisteln  
|    | • Fötider Ausfluss  
|    | • Blutungen  
|    | • Paralytischer oder mechanischer Ileus  
|    | • Thrombose, Lungenembolie  
|    | **Symptomatische, supportive Therapie:** (Verw. Supportivtherapie)  
|    | • Behandlung von Lymphödemen der unteren Extremitäten  
|    | • Schmerztherapie  
|    | • Dysurie/Blasenspasmen  
|    | • Psychosoziale und religiöse/spirituelle Begleitung der Patientin sowie ihrer Angehörigen.  
|    | • Hilfsmittel |

besondere Gesprächssituation für die Patientin (und ggf. auch deren Angehörige) durch den Arzt berücksichtigt werden (siehe Kapitel 6.1.2).

7. Diagnostik
M.C. Koch, M.W. Beckmann

7.1. Stadiendefinition – Begrifflichkeiten

Althergebrachte Definitionen wie persistierend, metastasiert und rezidiviert werden ebenfalls weiter verwendet. Hier soll aber genau zwischen isoliert/disseminiert metastasiert (pM1) und Lokalrezidiv inklusive regionärer Metastasen (pM0) unterschieden werden und die Begriffe nicht vermischt werden. Ziel ist eine möglichst genaue Beschreibung der Tumormerkmale und -ausdehnung um eine optimale an das Erkrankungsstadium angepasste Therapie zu ermöglichen. Die Unterscheidung in lokal fortgeschritten und lokal weit fortgeschritten lehnt die Leitliniengruppe ab. Ansonsten gelten die in Tabelle 8 aufgeführten Definitionen.
### Tabelle 8: Definitionen der Nomenklatur zum Zervixkarzinom

<table>
<thead>
<tr>
<th>Name</th>
<th>Synonyme</th>
<th>Englisch</th>
<th>TNM</th>
<th>FIGO</th>
<th>UICC</th>
<th>Besonderheiten</th>
<th>Definition in der Literatur</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>CIN 1</td>
<td>LSIL*</td>
<td>CIN 1/LSIL</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>WHO 2014 [75]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CIN 2</td>
<td>HSIL*</td>
<td>CIN 2/HSIL</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>Laut WHO [75] HSIL, in TNM nicht erwähnt, da kein pTis</td>
<td>WHO 2014 [75]</td>
</tr>
<tr>
<td>CIN 3*</td>
<td>HSIL*</td>
<td>CIN 3/HSIL</td>
<td>Tis</td>
<td>FIGO hat kein Stadium 0 0</td>
<td>Wird wie CIS gewertet</td>
<td>WHO 2014 [75], TNM/UICC 2010 [76]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CIS*</td>
<td>HSIL*</td>
<td>CIS/HSIL</td>
<td>Tis</td>
<td>FIGO hat kein Stadium 0 0</td>
<td>Wird wie CIN 3 gewertet</td>
<td>WHO 2014 [75], TNM/UICC 2010 [76]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Name</td>
<td>Synonyme</td>
<td>Englisch</td>
<td>TNM</td>
<td>FIGO</td>
<td>UICC</td>
<td>Besonderheiten</td>
<td>Definition in der Literatur</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>----------</td>
<td>----------</td>
<td>-----</td>
<td>------</td>
<td>------</td>
<td>----------------</td>
<td>--------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Mikroinvasives Karzinom*</td>
<td>Frühinvasives Karzinom, frühe Stromainvasion, Mikrokarzinom</td>
<td>Microinvasive disease Early (minimal) stromal invasion, - early stage disease</td>
<td>T1a (T1a1 und T1a2)</td>
<td>IA (IA1 und IA2)</td>
<td>IA (IA1 und IA2)</td>
<td>Alle makroskopisch sichtbaren Läsionen - sogar mit oberflächlicher Invasion- werden als T1B/Stadium IB gewertet NCCN 2014: nur IA1 ohne L1 [77] SIGN Guideline 2008 [78]: „early stage disease“ = IA1 und IA2</td>
<td>Keine veröffentlichte Definition TNM/UICC 2010 [76] unterscheidet mikroskopisch und makroskopisch sichtbar</td>
</tr>
<tr>
<td>Makroinvasives Karzinom*</td>
<td>Macroinvasive disease</td>
<td>≥ Ib</td>
<td>≥ IB</td>
<td>≥ IB</td>
<td></td>
<td></td>
<td>Keine veröffentlichte Definition TNM/UICC 2010 [76] unterscheidet mikroskopisch und makroskopisch sichtbar</td>
</tr>
<tr>
<td>Name</td>
<td>Synonyme</td>
<td>Englisch</td>
<td>TNM</td>
<td>FIGO</td>
<td>UICC</td>
<td>Besonderheiten</td>
<td>Definition in der Literatur</td>
</tr>
<tr>
<td>------------------------------------------</td>
<td>-----------------------------------</td>
<td>-------------------------------</td>
<td>-------------------</td>
<td>--------------------</td>
<td>--------------------</td>
<td>--------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-------------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Frühes Zervixkarzinom</td>
<td>Lokal begrenztes Zervixkarzinom</td>
<td>Early cervical cancer</td>
<td>IA, Ib1, IIA1</td>
<td>IA, IB1, ausgewählte IIA1</td>
<td>IA, IB1, ausgewählte IIA1</td>
<td>Quelle: NCCN 2014 [77]</td>
<td>Keine veröffentlichte Definition</td>
</tr>
<tr>
<td>Fortgeschrittenes Zervixkarzinom</td>
<td>Advanced (stage) disease</td>
<td>≥ 2b und/oder pN1 und/oder pM1</td>
<td>≥ IIB (bis IVB) Oder auch zusätzlich IB2 und IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder pN1</td>
<td>≥ IIB (bis IVB) Oder auch zusätzlich IB2 und IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder pN1</td>
<td>Unter fortgeschritten werden in der Literatur häufig lokal fortgeschritten, rezidiviert, metastasiert und persistierend zusammengefasst Quelle: NCCN 2014 [77]</td>
<td>Keine veröffentlichte Definition</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Lokal fortgeschrittenes Zervixkarzinom</td>
<td>Locally advanced Disease</td>
<td>2b bis 4 und/oder pN1 pM0</td>
<td>IIB bis IVA Oder auch zusätzlich IB2 und IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder pN1 und c/pM0</td>
<td>IIB bis IVA Oder auch zusätzlich IB2 und IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder pN1 und c/pM0</td>
<td>Quelle: NCCN 2014 [77]</td>
<td>Keine veröffentlichte Definition</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Name</td>
<td>Synonyme</td>
<td>Englisch</td>
<td>TNM</td>
<td>FIGO</td>
<td>UICC</td>
<td>Besonderheiten</td>
<td>Definition in der Literatur</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>----------</td>
<td>----------</td>
<td>-----</td>
<td>------</td>
<td>------</td>
<td>----------------</td>
<td>----------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Lokal weit fortgeschrittenes Zervixkarzinom</td>
<td>Disease limited to the pelvis, more advanced disease</td>
<td>3 bis 4 und/oder pN1 pM0</td>
<td>IIIA bis IVA oder pN1 und c/pM0</td>
<td>IIIA bis IVA oder pN1 und c/pM0</td>
<td>Mit Blasen-, Vaginal- oder Rektuminfiltration, oder Ausdehnung bis zur Beckenwand (z.B. Harnstau) ohne Fernmetastasen</td>
<td>Keine veröffentlichte Definition</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Inzidentelles Zervixkarzinom*</td>
<td>Akzidentelles Zervixkarzinom</td>
<td>Incidental cervical cancer</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>Zufällig entdecktes Karzinom i.R.e. anderen Operation</td>
<td>Keine veröffentlichte Definition</td>
</tr>
<tr>
<td>Rezidiv</td>
<td>Recurrent disease, Relapse</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>Wiederauftreten der Erkrankung (Lokal oder metastasiert) nach Therapie</td>
<td>Keine veröffentlichte Definition</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Frührezidiv</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>Unterschieden wird stattdessen in symptomatisch und asymptomatisch</td>
<td>Keine veröffentlichte Definition</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Spätrezidiv</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>Unterschieden wird stattdessen in symptomatisch und asymptomatisch</td>
<td>Keine veröffentlichte Definition</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Lokalrezidiv*</td>
<td>Lokoregionares Rezidiv</td>
<td>Local recurrence, localized recurrence, locoregional</td>
<td>Jedes T, Jedes N, M0</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>Rezidiv im Bereich des Beckens oder der Vagina ohne Fernmetastasen</td>
<td>Keine veröffentlichte Definition</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* Lokalrezidiv und Inzidentelles Zervixkarzinom* sind Abkürzungen für spezifische Begriffe, die in der Tabelle verwendet werden.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Name</th>
<th>Synonyme</th>
<th>Englisch</th>
<th>TNM</th>
<th>FIGO</th>
<th>UICC</th>
<th>Besonderheiten</th>
<th>Definition in der Literatur</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Vaginalrezidiv, isoliertes Beckenrezidiv</td>
<td>recurrence, central pelvic recurrence, isolated central pelvis relapse</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Persistierende Primärerkrankung*</td>
<td>Tumorpersistenz</td>
<td>Persistent disease</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>Fortbestehen der Erkrankung (lokal oder metastasiert) nach Therapie</td>
<td>Keine veröffentlichte Definition</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Regionäre Metastasen*

<table>
<thead>
<tr>
<th>Name</th>
<th>Synonyme</th>
<th>Englisch</th>
<th>TNM</th>
<th>FIGO</th>
<th>UICC</th>
<th>Besonderheiten</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Regionäre Metastasen</td>
<td>Lokoregionäre Metastasen</td>
<td>Regional lymph node metastasis</td>
<td>Jedes T, N1, M0</td>
<td>IIIB, IVA</td>
<td>IIIB, IVA</td>
<td>Regionäre pelvine Lymphknotenmetastasen umfassen: parazervikal, parametran, hypogastrisch (A. iliaca interna, A. obturatoria-Region), A. iliaca communis, A. iliaca externa, präsakral, sakral</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### Fernmetastasen*

<table>
<thead>
<tr>
<th>Name</th>
<th>Synonyme</th>
<th>Englisch</th>
<th>TNM</th>
<th>FIGO</th>
<th>UICC</th>
<th>Besonderheiten</th>
</tr>
</thead>
</table>

*TNM/UICC 2010 [76]
<table>
<thead>
<tr>
<th>Name</th>
<th>Synonyme</th>
<th>Englisch</th>
<th>TNM</th>
<th>FIGO</th>
<th>UICC</th>
<th>Besonderheiten</th>
<th>Definition in der Literatur</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Isolierte Fernmetastasen*</td>
<td></td>
<td>Isolated distant metastases</td>
<td>Jedes T, Jedes N, M1</td>
<td>IVB</td>
<td>IVB</td>
<td>Fraglich therapierelevant</td>
<td>Keine veröffentlichte Definition</td>
</tr>
<tr>
<td>Disseminierte Fernmetastasen*</td>
<td></td>
<td>Disseminated metastases, Oligometastatic disease,</td>
<td>Jedes T, Jedes N, M1</td>
<td>IVB</td>
<td>IVB</td>
<td>Fraglich therapierelevant</td>
<td>Keine veröffentlichte Definition</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Legende: *= von der Leitliniengruppe verwendete Begriffe. CIN = cervical intraepithelial neoplasia, CIS = carcinoma in situ, HSIL = high grade squamous intraepithelial lesion, LSIL = low grade squamous intraepithelial lesion, UICC = Union internationale contre le cancer, NCCN = National Comprehensive Cancer Network, SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network, WHO = World Health Association,


Neben den tumorbedingten Kriterien müssen auch weitere patientinnenspezifische Aspekte bedacht werden:

1. So ist bei jungen Patientinnen immer ein potentieller Kinderwunsch oder eine vorliegende Schwangerschaft bei Erstdiagnose schwangerschaftswochenabhängig in die Diagnostik- und Therapiewahl mit einzubeziehen.


Aufgrund der beschriebenen Versorgungsstrukturen unterliegt die Diagnose eines Zervixkarzinoms in Deutschland anderen diagnostischen Algorithmen als den von der FIGO vorgeschlagenen.
7.2. Diagnostik als Grundlage der Therapiewahl

7.2.1. Konsentierte Abbildungen der Leitliniengruppe zur Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung

Basierend auf Expertenkonsens, Konsens

7.2.1.1. Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung ≤ FIGO-Stadium IIB

Abbildung 2: Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung ≤ FIGO-Stadium IIB
7.2.1.2. Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung > FIGO-Stadium IIB

<table>
<thead>
<tr>
<th>Diagnostik und Stadiendefinition</th>
<th>Gynäkologische Untersuchung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Zytologie</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>HPV/ Biomarker</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Kolposkopie (1)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gezielte Biopsie (2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Histologie</td>
<td>Prognose-/Prädiktormarker</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>I.V. Pyeloskopie KM-Entlauf</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Evtl. Röntgen Cystoskopie</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Evtl. Röntgen Thorax (3)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Evtl. US-Scan Abdomen (5)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Evtl. PET/ PET-CT/ PET-MRT</td>
</tr>
<tr>
<td>Blutgebende Diagnostik</td>
<td>Obligator Gynäkologen Ultraschall</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Evtl. CT Thorax/ Abdomen (7)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Evtl. MRT Abdomen/ Becken</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Evtl. Operatives Staging (10)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Ziel: Definition Tumorstadium

Abbildung 3: Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung > FIGO-Stadium IIB

Legende:
- Fettschrift = Leitlinienempfehlung
- Kursiv = FIGO-Empfehlung
- Fettschrift und Kursiv = Übereinstimmende Empfehlung von FIGO und Leitlinie
- normale Schrift = keine Empfehlung, fakultative in der Literatur beschriebene Möglichkeit
- = Diagnostische Modifikation (Übergänge)
- = Leitlinienempfehlung
- = mögliche Diagnostik außerhalb der Leitlinienempfehlung

Fußnoten:
1. Kolposkopie nur bei nicht bereits makroskopisch beurteilbarem Tumor nötig
2. diagnostische Konzepte nur bis maximal Stadium IB1 indiziert
3. nur in Ausnahmefällen indiziert
4. nur in Ausnahmefällen bei fortgeschrittener Erkrankung indiziert
5. ggf. in Kombination mit einem MRT zur Primärtumorinschätzung zum Staging auf pulmonale Metastasen. Nicht indiziert, wenn bereits ein CT-Thorax/Abdomen genutzt ist.
6. ab Stadium IB2
7. CT Becken, wenn für die Lokalbeurteilung kein MRT möglich (Stadium IB1 bis IVA): CT Thorax/Abdomen zur Diagnostik der extrapelvinen Ausbreitung (alle PatientInnen ab Stadium IB2)
8. Stadium IB1 bis IV
10. Stadium > IIA (ohne Risikofaktoren) bis Stadium IIB, unter bestimmten Versuchsbedingungen steht alternativ auch das alleinige oder Kombination durchgeführte Sentinelverfahren zur Verfügung (siehe Kapitel 9.1.2)
### 7.2.2. Empfehlungen zur Diagnostik

#### 7.1. Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Zur Festlegung der lokoregionären Tumorausbreitung sollte der vaginale Ultraschall und der Nierenultraschall bzw. bei Unklarheit das MRT eingesetzt werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### 7.2. Evidenzbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Evidenzbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>B</strong></td>
<td>Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom FIGO-Stadium ab IB2 und bis einschließlich III sollten ein MRT-Becken zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung erhalten. Patientinnen, bei denen aus technischen Gründen ein MRT-Becken nicht durchgeführt werden kann, sollten ein CT-Becken erhalten.</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence 1+</strong></td>
<td>Literatur: [78-80]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Bei dieser Empfehlung zur bildgebenden Diagnostik beim Zervixkarzinom bleibt die Leitliniengruppe ganz nah an den Empfehlungen der SIGN Leitlinie von 2008 [78]. Dies beruht v. a. auf konsistenten Evidenz, dass das MRT dem CT und dem klinischen Staging in der Einschätzung des Primärtumors und der Invasion von Nachbarorganen überlegen ist [79]. Auch neue Daten aus einem systematischen Review von 2013 bestätigen diese Daten und zeigen erneut, dass die MRT (gepoolte Sensitivität 84 %; 95 % KI 76-90 %) v. a. bei der Detektion von Parametrieninfiltration und Zervixkarzinomen > Stadium IIB (somit potentiell inoperabel) der klinischen Untersuchung (gepoolte Sensitivität 40 %; 95 % KI 25-58 %) überlegen ist [80]. Für Stadien kleiner IB2 sieht die Leitliniengruppe die Rolle der MRT/CT-Diagnostik zur Einschätzung des Primärtumors kritisch. Für das Stadium IVA empfiehlt die Leitliniengruppe im Gegensatz zur SIGN Leitlinie aufgrund der potentiellen Möglichkeit zur Exenteration ebenfalls ein MRT Becken zur Einschätzung des Primärtumors.

#### 7.3. Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Zusätzlich sollte im Stadium FIGO IVA ein MRT-Becken oder ein CT-Becken zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung erfolgen.</td>
</tr>
<tr>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

© Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie Zervixkarzinom | September 2014
Konsensbasierte Empfehlung

**EK**

Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab FIGO-Stadium IB2 sollten ein CT-Thorax/Abdomen zur Beurteilung der extrapelvinen Tumorausbreitung erhalten.

Starker Konsens


Konsensbasierte Empfehlung

**EK**

Bei makroskopisch nicht sicher beurteilbarem Tumor der Portio soll eine Differentialkolposkopie und gezielte Biopsie erfolgen.

Starker Konsens

Konsensbasierte Empfehlung

**EK**

Grundlage der interdisziplinären Therapieentscheidung in der Tumorkonferenz sollte das histologisch gesicherte Tumorstadium sein.

Starker Konsens

Im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennungs-Richtlinien ist die gynäkologische Untersuchung und Zytologie erster Bestandteil der Diagnostik. Bei auffälliger Zytologie können zusätzliche weiterführende Untersuchungen, wie HPV-Testung oder Biomarker zur Differenzierung des Progressionspotentials eines auffälligen Befundes eingesetzt werden. Bei höhergradigen zytologischen Auffälligkeiten sollte eine Differentialkolposkopie mit gezielter Gewebeprobe oder bei kolposkopisch gut lokalisierbarer Läsion eine diagnostisch/therapeutische Konisation oder Exzision erfolgen.

Diese Maßnahmen führen zur histologischen Diagnose, die mit der Definition des FIGO-Stadiums nach der digitalen Untersuchung richtungsweisend für den Algorithmus der weiterführenden Diagnostik beziehungsweise Therapie ist. Die von der FIGO angeführten diagnostischen Maßnahmen sind, wenn überhaupt, den Karzinomen ≥ FIGO-Stadium IIB oder bei Verdacht auf Fernmetastasierung (z. B. inguinale, paraaortale
Lymphknotenmetastasen, Skalenus-Lymphknotenmetastasen) vorbehalten. Daten zum routinemäßigen Einsatz der bildgebenden Verfahren wie CT-Abdomen oder MRT-Abdomen zur Klassifikation und damit Grundlage der Therapieentscheidung sind heterogen. Während das CT die bessere Aussagefähigkeit im Bereich der lateralen Grenzen (ossäre Strukturen) zur Beckenwand hin hat, so zeigt das MRT eine bessere Differenzierung der Primärtumorgröße und der Infiltration im Hinblick auf die Parametrien und die Weichteilorgane Harnblase und Darm sowie bei den Lymphknoten [78, 79, 81]. Untersuchungen zum Einsatz des vaginalen Ultraschalls haben gezeigt, dass dieser, insbesondere was die Beurteilung der Tumorgröße im Zervikalbereich anbelangt, eine gute Validität hat [82]. Untersuchungen mit Beurteilung der Wertigkeit des PET beziehungsweise des PET-CT haben trotz mehrerer Studien bis dato keinen Stellenwert in der Routinediagnostik gezeigt. Mangelnde Differenzierung zwischen Superinfektion und infiltrierendem Tumor im Zervikalbereich und fehlende Sensitivität und Spezifität bei Mikrometastasen und Kleinmetastasen im Bereich der Lymphknoten [83] sprechen derzeit gegen den Einsatz des PET beziehungsweise PET-CT als Diagnostikum zur Therapieplanung der Patientin mit primärem Zervixkarzinom [84, 85].


In der Rezidivsituation, bei Symptomatik oder bei Verdacht auf Metastasen können die bildgebenden Verfahren wie vaginaler Ultraschall, CT-Becken/Abdomen, CT-Thorax, MRT-Becken oder evtl. das PET beziehungsweise PET-CT in individuellen Einzelfällen
zum Einsatz kommen. Operative Maßnahmen per minimal-invasiven Techniken können auch die Therapiewahl beeinflussen, insbesondere bei Nachweis der peritonealen Metastasierung oder Organüberschreitender Tumorausbreitung.

### 7.7. Evidenzbasiertes Statement:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Evidenzbasiertes Statement</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>2+</td>
<td>Das PET-CT hat keinen Stellenwert in der Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Literatur: [78, 81, 85]
Starker Konsens


### 7.8. Evidenzbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Evidenzbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>B</td>
<td>Das PET-CT sollte speziellen Fragestellungen in der Rezidivsituation vorbehalten sein.</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Literatur: [78, 87]</td>
</tr>
<tr>
<td>2+</td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

der Techniken und der Vergleichsarme), das kaum Auswirkungen auf die Therapiewahl hat [87]. Aus Sicht der Leitliniengruppe unterstützt dies die Einschätzung, dass das PET-CT nur in Ausnahmesituationen zum Einsatz kommen sollte. Zur Bildgebung bei Rezidiv/Metastasenverdacht siehe auch Kapitel 17.5, 17.6, 18.2, und 19.2
8. Pathologie

L.-C. Horn, D. Schmidt

8.1. Klassifikation invasiver Zervixkarzinome

8.1.1. Tumortypisierung

Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms erfolgt nach der WHO-Klassifikation [75].

<table>
<thead>
<tr>
<th>8.1.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EK</td>
<td>Die Tumortypisierung soll nach der letzten Auflage WHO-Klassifikation erfolgen.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

8.2. Konsensbasierte Empfehlung

| EK  | Bei Zervixkarzinomen mit neuroendokriner Komponente soll diese mit Angabe des Prozentsatzes am Gesamttumor ausgewiesen werden. |
|     | Starker Konsens |

Die Mehrheit der invasiven Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome (~80 %) und Adenokarzinomen (~5-20 %) [9, 68]. Andere Tumorentitäten sind selten. Prognostisch ungünstige Tumortypen sind insbesondere das neuroendokrine (groß- oder kleinzelige) und die klarzellige bzw. serös-papilläre Karzinome. Die WHO-Klassifikation unterscheidet neuroendokrine Tumoren (low grade) und neuroendokrine Karzinome (high grade).


8.1.2. Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms

<table>
<thead>
<tr>
<th>8.3.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EK</td>
<td>Die Stadieneinteilung soll nach der letzten Auflage der TNM-Klassifikation erfolgen.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>
8.1. Klassifikation invasiver Zervixkarzinome

Die postoperative Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation [76] (siehe auch Anhang 23.1); die Angabe des FIGO-Stadiums ist optional. Prinzipiell werden mikro- und makroinvasive Karzinome unterschieden.

8.4. Konsensbasierte Empfehlung

EK

Der Diagnose eines mikroinvasiven Zervixkarzinoms soll die Definition der jeweils aktuellen Auflage der WHO- und TNM-Klassifikation zugrunde gelegt werden.

Starker Konsens

Ein mikroinvasives Zervixkarzinom ist eine ausschließlich histologische Diagnose (siehe Tabelle 8). Das Stadium pT1a1 wird definiert als ein Tumor mit einer Stromainvasion von \( \leq 3 \) mm und einer horizontalen Ausdehnung von \( \leq 7 \) mm [75, 76]. Das Stadium pT1a2 beinhaltet Tumoren mit einer Stromainvasion von \( > 3 \) mm bis \( \leq 5 \) mm und einer horizontalen Ausdehnung von \( \leq 7 \) mm. Bei einem plattenepithelialen mikroinvasiven Karzinom wird die Stromainvasion gemessen von der Basis der zugrundeliegenden, entweder oberflächlich lokalisierten, oder in endozervikale Drüsen einwachsenden CIN 3-Läsion [93]. Beim mikroinvasiven Adenokarzinom wird die Stromainvasion gemessen von der Basis der zugrundeliegenden Drüse des Adenocarcinoma in situ (ACIS).

8.1.3. Definition TNM-relevanter Parameter

Die *Perineuralscheideninfiltration* (Pn) ist definiert als der Nachweis von Tumorzellen in den perineuralen Spalträumen, unabhängig von der Ausdehnung der Tumorzellen innerhalb der Spalträume und unabhängig davon, ob der Nerv selbst infiltriert ist, oder nicht [94, 95].

Eine *Lymphgefäßinfiltration* (L-Kategorie) beinhaltet den Nachweis von einzeln oder in Gruppen liegenden Tumorzellen innerhalb von Spalträumen die eindeutig von (Lymph-) Endothelien ausgekleidet sind (L1; [96]). Das TNM-Komitee hat festgelegt, dass beim Nachweis von Tumorzellen innerhalb von Spalträumen ohne eindeutige Endothelauskleidung der Befund als L0 (keine Lymphgefäßinfiltration) zu klassifizieren ist [96], da es sich zumeist um schrumpfungsbedingte Fixationsartefakte handelt. Jedoch ist der routinemäßige Einsatz der Immunhistochemie zum Nachweis von Lymphendothelien (z.B. D2-40) außerhalb von Studien nicht indiziert.

Die *Invasion in Venen* (V-Kategorie) unterscheidet zwischen einer makroskopisch sichtbaren (V2) und einer histologisch gesicherten Veneninfiltration (V1; [76]). Die makroskopische Veneninfiltration hat beim Zervixkarzinom keine Relevanz. Die mikroskopische V1-Kategorie ist im TNM definiert als der Nachweis von Tumorzellen innerhalb des Venenlumens und/oder dem Nachweis von Tumorzellen, die die Venenwand infiltrieren [96].
### 8.2. Aufarbeitung des Gewebes

#### 8.2.1. Diagnostische Biopsien

<table>
<thead>
<tr>
<th>8.5.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Das entnommene Biopsat soll in Stufenschnitten aufgearbeitet werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>Starker Konsens</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>8.6.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Der Befundbericht sollte zum Nachweis und zum Grad der CIN, eines ACIS sowie zu virusassoziierten Veränderungen und einer eventuellen Invasion Stellung nehmen.</td>
</tr>
<tr>
<td>Starker Konsens</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>


Beim Nachweis einer Invasion muss zusätzlich zur Lymph-, Blutgefäß- bzw. Perineuralscheideninvasion Stellung bezogen werden [100-103].

#### 8.2.2. Konisationen

<table>
<thead>
<tr>
<th>8.7.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Der pathologische Befundbericht soll zur Größe und Beschaffenheit des Exzidates (Konisates) Stellung nehmen. Das Konisat soll vollständig aufgearbeitet und von jedem Paraffinblock sollen Stufenschnitte angefertigt werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>Starker Konsens</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
8.2. Aufarbeitung des Gewebes

<table>
<thead>
<tr>
<th>8.8.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EK</td>
<td>Im histologischen Befundbericht vermerkt sein sollen die Art der Läsion (CIN, ACIS), deren Lokalisation (endo-, ektozervikal) und deren Ausdehnung sowie das Vorhandensein eines invasiven Tumors. Beim Nachweis einer Invasion soll zusätzlich die Angabe der Größenausdehnung erfolgen und zur Lymph-, Blutgefäβ- sowie Perineuralscheideninvasion sowie zum Grading Stellung bezogen werden. Zum Status der Resektionsränder soll Stellung genommen werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Starker Konsens

Die diagnostische bzw. therapeutische Resektion der Transformationszone kann mittels verschiedener Techniken erfolgen, z.B. mittels Laserkonisation, LLETZ, Loop-Exzision oder Messer-Konisation. In Entsprechung der der RIO-Nomenklatur zur Kolposkopie werden entsprechende Resektate nicht mehr als Konisation bezeichnet, sondern als Exzidat Typ 1 bis 3.


Im histologischen Befundbericht vermerkt sein sollten die Art der Läsion (CIN, ACIS), deren Lokalisation (endo-, ektozervikal) und deren Ausdehnung (Angaben im Uhrzeigersinn; z. B. 2 Uhr bis 6 Uhr). Zweckmäßig kann die Angabe der Ausdehnung der Präkanzerose in Millimeter sein [106]. Beim Nachweis einer Invasion muss die Angabe der Größenausdehnung erfolgen und zur Lymph-, Blutgefäβ- sowie Perineuralscheideninvasion Stellung bezogen werden [100-103]. Obligat sind genaue Angaben zum Status der Resektionsränder (frei, befallen; [97, 100-103]), wobei dezidiert zum vaginalen (ektozervikalen), endozervikalen sowie zum lateralen Rand (Weichgewebsresektionsrand des zervikalen Stromas) Stellung genommen werden sollte, möglichst mit Angabe des metrischen Abstandes zum Resektionsrand.

Bei der Kontrolle des jeweiligen Schnittrandes sowie bei der Abgrenzung HPV-induzierter, nicht-präkanzeröser Veränderungen kann in Zweifelsfällen der Einsatz von
p16-Immunhistochemie sowie bei glandulären Läsionen zusätzlich der von Ki-67-Immunhistochemie empfohlen werden [97, 109, 110].

Tabelle 9: RIO-Klassifikation (2011) Addendum 1 [104]

<table>
<thead>
<tr>
<th>Addendum</th>
</tr>
</thead>
</table>
| Exzisionstypen | **Typ 1**: flach – **Typ 2**: mittel – **Typ 3**: steil  
(Anm. der Red.: in Analogie zur Nomenklatur der Transitionszone) |
| Dimensionen des Konisationspräparates | **Höhe (Länge)**: Distanz zervikaler zu vaginalem Resektionsrand  
**Breite (Dicke)**: Distanz stromaler Resektionsrand zu epithelialer Oberfläche  
**Zirkumferenz (optional)**: Perimeter des geöffneten Konuspräparates |

8.2.3. **Trachelektomie**

8.9. **Konsensbasierte Empfehlung**

**EK**  
Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle therapeutisch und prognostisch relevanten Parameter erhoben werden können. Der Befunderstellung soll die jeweils gültige WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle TNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung sowie die R-Klassifikation (UICC) zugrunde gelegt werden.

Starker Konsens

8.10. **Konsensbasierte Empfehlung**

**EK**  
Der Befundbericht zur Trachelektomie soll folgende Angaben beinhalten:  
- histologischer Typ nach WHO,  
- Grading,  
- Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status),  
- Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status),  
- Staging (TNM),  
- Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2,  
- dreidimensionale Tumorgröße in cm (ab pT1b1),  
- minimaler Abstand zu den Resektionsrändern,  
- R-Klassifikation (UICC).

Starker Konsens

Voraussetzung für eine standardisierte morphologische Aufarbeitung ist die Übersendung eines intakten und markierten Präparates (üblicherweise Fadenmarkierung bei 12 Uhr; [100, 105]). Der pathologische Befundbericht muss zur Größe und Beschaffenheit des Präparates (Zervixanteil, Parametrien, ggf.
8.2. Aufarbeitung des Gewebes


8.2.4. Präparat nach radikaler Hysterektomie und Lymphknotenentfernung

<table>
<thead>
<tr>
<th>8.11.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EK</td>
<td>Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle therapeutisch und prognostisch relevanten Parameter erhoben werden können. Der Befunderstellung soll die jeweils gültige WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle TNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung sowie die aktuelle UICC-Klassifikation zugrunde gelegt werden.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle in der nachfolgenden Liste erforderlichen Angaben erhoben werden können [100-103, 111]. Der Befunderstellung ist die WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung [75] und die aktuelle pTNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung [76] sowie zur R-Klassifikation die aktuelle UICC-Klassifikation, die obligater Bestandteil der pTNM-Klassifikation ist, zugrunde zu legen.

Anforderungen an den histologischen Befundbericht beim Hysterektomiepräparat sogenannte Standardfaktoren [101, 103]:

- histologischer Typ nach WHO,
- Grading,
- Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V- Status),
- Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status),
- 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).

Die Messung des Abstandes zu den jeweiligen Resektionsrändern erfolgt von der Stelle der tiefsten Tumorinfiltration bis zum operativen Resektionsrand, entweder nach Markierung auf dem Objektträger mittels eines Lineals oder bei geringen Abständen mittels Okularmikrometer.
8.12. **Konsensbasiertes Statement:**

**EK**

Eine tiefe Stromainfiltration ist definiert als die Invasion des Zervixkarzinoms bis in das äußere Drittel des zervikalen Stromas (> 66 %).

Starker Konsens

In der Mehrzahl der Studien wird, aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung, eine tiefe Stromainfiltration definiert als die Invasion des Zervixkarzinoms bis in das äußere Drittel des zervikalen Stromas (> 66 %; [112-115]). Die Messung der Infiltrationstiefe erfolgt, in Anlehnung an die Messung beim Endometriumkarzinom, vom Niveau der Zervixschleimhaut bis zum tiefsten Punkt der Tumorinfiltration. Dieser Wert wird in das Verhältnis zur Gesamtdicke der Zervix gesetzt, die sich aus der Messung vom Niveau der Zervixschleimhaut bis zum Übergang zwischen zervikalem Stroma und Parametrium ergibt.

Abbildung 4: Bestimmung der Stromainfiltration

Die relative Stromainfiltration ergibt sich aus dem Quotienten des metrisch bestimmten tiefsten Punktes der Tumorinfiltration und der Gesamtdicke der Zervixwand [111].
8.13. **Konsensbasierte Empfehlung**

**EK**

Der Befundbericht zur radikalen Hysterektomie soll folgende Angaben beinhalten:
- histologischer Typ nach WHO,
- Grading,
- Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status),
- Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status),
- Staging (TNM), bei konisierten Patientinnen unter Berücksichtigung des Konisationsbefundes,
- Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2,
- dreidimensionale Tumorgröße in cm (ab pT1b1),
- minimaler Abstand zu den Resektionsrändern,
- R-Klassifikation (UICC).

Starker Konsens


8.14. **Konsensbasierte Empfehlung**

**EK**

Mikrometastasen sind definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von ≥ 0,2 mm, aber nicht größer als 0,2 cm.

Starker Konsens

8.15. **Konsensbasierte Empfehlung**

**EK**

Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Zervixkarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden.

Starker Konsens

8.16. **Konsensbasiertes Statement:**

**EK**

Lymphknoten bis ca. 0,3 cm Größe sollten komplett eingebettet und größere Lymphknoten entlang ihrer Längsachse halbiert und ebenfalls komplett eingebettet werden.

Starker Konsens

Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Zervixkarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden,
8.2. Aufarbeitung des Gewebes
dabei sollten Lymphknoten bis ca. 0,3 cm Größe komplett eingebettet und größere Lymphknoten entlang ihrer Längsachse halbiert und ebenfalls komplett eingebettet werden [101-103, 111]; die Anfertigung von Stufenschnitten erhöht die Chance der Detektierung kleinerer Metastasen bzw. von Mikrometastasen [116].

Entsprechend der UICC- und TNM-Klassifikation sind Mikrometastasen definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von ≥ 0,2 mm, aber nicht größer als 0,2 cm [96, 117]. Tumorzellen von < 0,2 mm Gesamtausdehnung werden als isolierte Tumorzellen im Lymphknoten definiert [96, 117].


8.17. Konsensbasierte Empfehlungen:

EK

<table>
<thead>
<tr>
<th>Konsensbasierte Empfehlungen:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Der Befundbericht zu den Lymphknoten soll folgende Angaben beinhalten:</td>
</tr>
<tr>
<td>Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (pelvin/para-aortal)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Konsens

Anforderungen an den histologischen Befundbericht bei Lymphonodektomiepräparaten sogenannte Standardfaktoren sind [101-103, 111]:

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

8.2.5. Sentinel-Lymphknoten

8.18. Konsensbasierte Empfehlungen:

EK

<table>
<thead>
<tr>
<th>Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom sollen vollständig eingebettet und in Stufenschnitten untersucht werden.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Zur histopathologischen Untersuchung von Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom gibt es derzeit kein einheitliches Protokoll [118]. Aufgrund von Ergebnissen großer Studien sollten der/die klinisch identifizierte(n) Lymphknoten vollständig eingebettet werden [118-120], da somit sowohl isolierte Tumorzellen als
8.3. Morphologische Prognosefaktoren


Bezüglich des histologischen Tumortyps ist bedeutsam, dass neuroendokrin differenzierte Karzinome eine schlechte Prognose aufweisen [89-92, 129], wohingegen der Unterscheidung zwischen Adeno- und Plattenepitkelkarzinom unter den heutigen Therapiemodalitäten nur ein ununtergeordnete prognostische Relevanz zukommt [126, 129, 130].


Die Beurteilung der prognostischen Relevanz der Veneninfiltration ist problematisch, da diese mit bis zu 11 % selten ist [139] und nur wenige Studien diesen Parameter analysiert haben [140]. In vielen Untersuchungen wird die Veneninfiltration nicht explizit evaluiert, oder die Infiltration in kleine Venen/Venolen unter vascular invasion oder Befall des lympho-vaskulären Raums subsumiert.

Die Perineuralscheideninfiltration ist ein beim Zervixkarzinom bisher nur in einzelnen Studien untersuchter Parameter [141-143], so dass dessen prognostische Aussagekraft bisher unzureichend belegt ist.

8.3. Morphologische Prognosefaktoren


8.3. Morphologische Prognosefaktoren


Bezüglich des histologischen Tumortyps ist bedeutsam, dass neuroendokrin differenzierte Karzinome eine schlechte Prognose aufweisen [89-92, 129], wohingegen der Unterscheidung zwischen Adeno- und Plattenepitkelkarzinom unter den heutigen Therapiemodalitäten nur eine untergeordnete prognostische Relevanz zukommt [126, 129, 130].


Die Beurteilung der prognostischen Relevanz der Veneninfiltration ist problematisch, da diese mit bis zu 11 % selten ist [139] und nur wenige Studien diesen Parameter analysiert haben [140]. In vielen Untersuchungen wird die Veneninfiltration nicht explizit evaluiert, oder die Infiltration in kleine Venen/Venolen unter vascular invasion oder Befall des lympho-vaskulären Raums subsumiert.

Die Perineuralscheideninfiltration ist ein beim Zervixkarzinom bisher nur in einzelnen Studien untersuchter Parameter [141-143], so dass dessen prognostische Aussagekraft bisher unzureichend belegt ist.

Inwieweit der Unterscheidung zwischen **Mikro- und Makrometastasen** in pelvinen Lymphknoten eine prognostische Bedeutung zukommt, kann anhand der geringen Zahl vorliegender Studien [146-149] nicht beurteilt werden. Gleiches gilt für die Beurteilung in para-aortalen Lymphknoten [116, 150, 151].

Ein **immunhistochemisches Ultrastaging** von pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknoten kann unter bestimmten Umständen die Detektionsrate von (Mikro-) Metastasen erhöhen [116, 150-152]. Die prognostische Bedeutung des Ultrastagings ist aufgrund zu kleiner Fallzahlen noch unzureichend geklärt [116, 150, 151].

**Molekulare Marker** spielen derzeit bei der Prognoseabschätzung des Zervixkarzinoms und als mögliches therapeutisches Target keine Rolle [153, 154].
Tabelle 10: Zusammenfassung von Standard-, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim mikroinvasiven Karzinom (Stadium T1a laut TNM-Klassifikation)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Name</th>
<th>Standard-Faktor*</th>
<th>Risiko-/Prognosefaktor</th>
<th>Therapierelevanz**</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Tumorstadium</td>
<td>ja</td>
<td>Ja</td>
<td>ja</td>
</tr>
<tr>
<td>Tumortyp</td>
<td>ja</td>
<td>ja (nur neuroendokrin)</td>
<td>unklar</td>
</tr>
<tr>
<td>Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)</td>
<td>ja</td>
<td>Unklar</td>
<td>nein</td>
</tr>
<tr>
<td>Lymphgefäßinfiltration (L-Status)</td>
<td>ja</td>
<td>ja (eventuell)</td>
<td>ja ***</td>
</tr>
<tr>
<td>Veneninvasion (V-Status)</td>
<td>ja</td>
<td>Unklar</td>
<td>ja ***</td>
</tr>
<tr>
<td>Lokalisation (endo-/ektozervikal)</td>
<td>ja</td>
<td>Nein</td>
<td>nein</td>
</tr>
<tr>
<td>Resektionsränder (R-Klassifikation)</td>
<td>ja</td>
<td>Ja</td>
<td>ja</td>
</tr>
<tr>
<td>Grading</td>
<td>ja</td>
<td>unklar ****</td>
<td>nein</td>
</tr>
<tr>
<td>p16</td>
<td>nein (nur CIN)</td>
<td>nein (nur CIN)</td>
<td>nein</td>
</tr>
<tr>
<td>Ki-67</td>
<td>nein (nur CIN)</td>
<td>nein (nur CIN)</td>
<td>nein</td>
</tr>
<tr>
<td>Invasionsstiefe und Ausdehnung in mm</td>
<td>ja</td>
<td>Ja</td>
<td>ja*****</td>
</tr>
<tr>
<td>Pelvine Lymphknotenmetastasen</td>
<td>ja</td>
<td>Ja</td>
<td>ja******</td>
</tr>
<tr>
<td>Mikro-/Makrometastasen</td>
<td>ja</td>
<td>Unklar</td>
<td>ja (pN0 versus pN1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunhistochemisches Ultrastaging von Lymphknoten</td>
<td>nein</td>
<td>Unklar</td>
<td>nein</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* Unter Standardfaktoren werden die regelhaft in der Routine erhobenen Faktoren der Tumorklassifikation verstanden und sind in den entsprechenden Kapiteln zur Aufarbeitung des Präparats beschrieben.

** Therapierelevanz versteht sich für die Aussagen der Leitlinie. Bei unklaren Faktoren wurde auf Expertenniveau entschieden.

*** bei ausgeprägter Infiltration; nur in Kombination mit anderen Risikofaktoren; nicht als Einzelfaktor

**** zudem kaum G3 beim mikroinvasiven Karzinom

***** entsprechend Tumorstadium

****** paraaortale Lymphknotenmetastasen beim mikroinvasiven Karzinom nahezu ausgeschlossen
Tabelle 11: Zusammenfassung von Standard-, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim makroinvasiven Karzinom (Stadium > T1a laut TNM-Klassifikation)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Name</th>
<th>Standard-Faktor*</th>
<th>Risiko-/Prognosefaktor</th>
<th>Therapierelevanz**</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Tumorstadium</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
</tr>
<tr>
<td>Tumortyp</td>
<td>ja</td>
<td>ja (nur neuroendokrin)</td>
<td>ja (nur neuroendokrin)</td>
</tr>
<tr>
<td>Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)</td>
<td>ja</td>
<td>unklar</td>
<td>nein</td>
</tr>
<tr>
<td>Lymphgefäßinfiltration (L-Status)</td>
<td>ja</td>
<td>unklar</td>
<td>ja ***</td>
</tr>
<tr>
<td>Veneninvasion (V-Status)</td>
<td>ja</td>
<td>unklar</td>
<td>ja ***</td>
</tr>
<tr>
<td>Lokalisation (endo-/ektozervikal)</td>
<td>nein</td>
<td>unklar</td>
<td>nein</td>
</tr>
<tr>
<td>Resektionsränder (R-Klassifikation)</td>
<td>ja</td>
<td>Ja</td>
<td>ja</td>
</tr>
<tr>
<td>Tiefe Stromainvasion</td>
<td>ja</td>
<td>unklar****</td>
<td>ja ***</td>
</tr>
<tr>
<td>Grading</td>
<td>ja</td>
<td>Ja</td>
<td>ja****</td>
</tr>
<tr>
<td>p16</td>
<td>nein (nur CIN)</td>
<td>nein (nur CIN)</td>
<td>nein</td>
</tr>
<tr>
<td>Ki-67</td>
<td>nein (nur CIN)</td>
<td>nein (nur CIN)</td>
<td>nein</td>
</tr>
<tr>
<td>Invasionstiefe und Ausdehnung in mm</td>
<td>ja</td>
<td>unklar</td>
<td>nein</td>
</tr>
<tr>
<td>Dreidimensionale Tumorgröße in cm</td>
<td>ja</td>
<td>ja******</td>
<td>ja</td>
</tr>
<tr>
<td>Pelvine Lymphknotenmetastasen (N-Status)</td>
<td>ja</td>
<td>Ja</td>
<td>ja</td>
</tr>
<tr>
<td>Paraaortale Lymphknotenmetastasen (M-Status)</td>
<td>ja</td>
<td>Ja</td>
<td>ja</td>
</tr>
<tr>
<td>Mikro-/Makrometastasen</td>
<td>unklar</td>
<td>unklar</td>
<td>ja (pN0 versus pN1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Immunhistochemisches Ultrastaging von Lymphknoten</td>
<td>nein</td>
<td>unklar</td>
<td>nein</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* Unter Standardfaktoren werden die regelhaft in der Routine erhobenen Faktoren der Tumorklassifikation verstanden und sind in den entsprechenden Kapiteln zur Aufarbeitung des Präparats beschrieben.

** Therapierelevanz versteht sich für die Aussagen der Leitlinie. Bei unklaren Faktoren wurde auf Expertenniveau entschieden.

*** bei ausgeprägter Infiltration; nur in Kombination mit mehreren anderen Faktoren; nicht als Einzelfaktor

**** verschiedene Studien mit unterschiedlichen Definitionen

***** nur in Kombination mit 2 weiteren Faktoren, nicht als Einzelfaktor

****** cut-off maximale Tumorausdehnung > 4 cm

Level of Evidence: EK
Konsens
9. Grundlagen der Therapie
M.W. Beckmann, M.C. Koch, C. Dannecker

9.1. Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>EK</th>
<th>Ziel der Therapie des primären Zervixkarzinoms sollte eine individuelle Therapie sein. Die Therapiewahl sollte unter Berücksichtigung folgender Faktoren erfolgen:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>• des Allgemeinzustands (bei hoher Komorbidität),</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• der Lebenssituation der Patientin,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• des klinisch/histologisch definierten Stadiums der Erkrankung,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• des Menopausenstatus,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• des potentiellen Kinderwunschs,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• der Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• etwaiger Risikofaktoren.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Über- bzw. Untertherapien sollten vermieden werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Starker Konsens


Die Entscheidung über die adäquate Therapiemodalität ist interdisziplinär unter Einbeziehung der Gynäkologischen Onkologie, der Strahlentherapie, der Pathologie, der Radiologie und der Anästhesiologie, sowie ggf. der Nuklearmedizin zu treffen.


Die in Kapitel 7. Diagnostik angesprochene Problematik, der weiterhin ausschließlich digital-manuellen und lokoregionär-basierten prätherapeutischen Klassifikation nach FIGO ohne Berücksichtigung des pelvinen oder paraaortalen Lymphknotenstatus oder der Tumorbiologie erschwert die eindeutige tumorspezifische Therapiewahl. Dies spiegelt sich in den vielen Therapieoptionen und deren Kombinationsmöglichkeiten wider, die angewandt werden, ohne als Standard zu gelten [155]. Ziel ist es, der Patientin die Therapie anzubieten, die als derzeitiger Standard gilt. Zu dieser Therapie muss eine positive Risiko/Nutzenkonstellation vorliegen und zur Bewertung müssen...
8.3. Morphologische Prognosefaktoren

Daten zu Technik, Nutzen und Risiko vorliegen, die auf ausreichend sicheren Daten basieren. Ob trotz der derzeitigen Diktion der Vermeidung von Kombinationstherapien zukünftig neue multimodale Konzepte eine positive Nutzen-Risiko/Qualitäts-Relation bzw. eine positive Kosten/Nutzen-Relation haben ist weiter Gegenstand der Forschung.

Konsentierte Abbildungen der Leitliniengruppe zu Therapiearten und deren Kombinationen beim Zervixkarzinom
Basierend auf Expertenkonsens, Konsens

Abbildung 5: Therapiearten und deren Kombinationen für die Frau mit primärem Zervixkarzinom (Nicht alle sind Standardverfahren oder in größeren prospektiv-randomisierten Studien untersucht)


9.1. Primäre Therapie


9.1.1. Operation – Hysterektomie und Lymphonodektomie

Die operativen Therapieoptionen (primär, adjuvant) sind durch die neuen technischen Entwicklungen vielfältig geworden.

9.1.1.1. Operation der Gebärmutter


9.1.1.1. Konsensbasierte Abbildung zu operativen Therapietechniken und -prinzipien
Basierend auf Expertenkonsens, Konsens

Abdominal/Vaginal Wertheim 1912/Schauta 1901
Okabayashi 1921 (abdis.) + vaginale und vaginovaginale Ligaturen
Meigs 1946 (abdis.) + syret perh LNE
Piver 1974 (abdis.) + „Tailoring“
EORTC/GCG 2008 Quartel/Morrow 2008 Leiden-NM 2003

Legende: ART = abdominale radikale Trachelektomie, VRT = vaginale radikale Trachelektomie, TMNR = totale mesorektale Resektion,
LERE = laterally extended endopelvic resection, LRH = laparoskopische radikale Hysterektomie,
LAVRH = laparoskopisch assistierte vaginale radikale Hysterektomie, LSV = Laparoskopie, LNE = Lymphonodektomie,
LK = Lymphknoten, ARH = Abdominale Radikale Hysterektomie
= geschichtliche Meilensteine der Entwicklung der OP-Techniken
* einzelne OP-Techniken oder -prinzipien
# übergeordnete Gliederung

Abbildung 6: Operative Therapietechniken und -prinzipien

9.1.1.2. Lymphonodektomien bzw. Sentinellymphknoten zur Definition des Tumorstadiaums

9.2. Konsensbasierte Empfehlung

EK
Die Therapie soll in Abhängigkeit des histologischen Tumorstadiaums erfolgen, verifiziert mittels Operativem Staging oder interventioneller Diagnostik.

Konsens

Die Therapie in Abhängigkeit des intraoperativen Lymphknotenstatus (Schnelluntersuchung) ist integriert unter den jeweiligen Stadien dargestellt. Zentraler Bestandteil der Therapieentscheidung ist die Festlegung des histologischen Tumorstadiaums inklusive des Lymphknotenstatus. Alternativ kann zur prätherapeutischen Diagnostik auch interventionelle Diagnostik wie z.B. eine CT-, MRT- oder sonographiegesteuerte Stanzbiopsie oder Feinnadelzytologie angewendet werden, um metastasenverdächtige Läsionen histologisch abzuklären.
### Konsensbasiertes Statement

**EK**

Die alleinige Sentinellymphonodektomie ist kein Standardverfahren.

Starker Konsens

### Konsensbasiertes Statement

**EK**

Die alleinige Sentinelmethode hat nur Aussagekraft bei:

- Präoperativer beidseitiger Darstellung mittels Szintigraphie,
- beidseitiger intraoperatoriver Darstellung von Sentinellymphknoten,
- Primärtumor < 2 cm ohne Risikofaktoren,
- Entfernung aller bildgebend dargestellten Sentinellymphknoten.

Konsens

### Evidenzbasiertes Statement

**Level of Evidence 2++**

Die alleinige Sentinelmethode hat nur Aussagekraft bei:

- Anfärbung mittels Patentblau und radioaktivem Tracer.

Literatur: [162]

Konsens


Das Sentinel-Konzept bei Frauen mit Zervixkarzinom wird seit mehr als 10 Jahren evaluiert und die bisher durchgeführten Studien zeigten Nachweisraten von über 90 %, Sensitivitätsraten bis zu 100 % und einen negativen Vorhersagewert von über 99 %. Diese vorliegenden Fallserien sind allerdings meist uni-institutionell. In der bisher größten Studie (multizentrisch, hypothesenbasiert), konnte gezeigt werden, dass bei Tumoren < 2 cm die Sensitivität der Methode über 90 % und der negative Vorhersagewert bei 99 % lag [163]. In dieser Studie der AGO (Uterus 3) wurde bei einem Risiko von 10 % für Lymphknotenmetastasierung bei 1 von 100 Patientinnen ein
falsch-negatives Sentinel-Ergebnis erzielt und 82 von 100 Frauen profitierten in dieser Gruppe vom Sentinel-Konzept. In dieser Beobachtungsstudie wurde aber erst nachträglich in Tumoren < 2 cm und > 2 cm stratifiziert, so dass der prospektive Beweis für die Validität des Sentinel-Konzeptes bei Frauen mit frühem Zervixkarzinom noch nicht erbracht ist. Der klinische Einsatz bei anderen Tumorentitäten wurde aber auch nicht prospektiv evaluiert.


Eine weitere methodisch hochwertige Meta-Analyse mit 72 eingeschlossenen Studien und 5.042 Patientinnen verglich die diagnostische Güte der Sentinelmethode beim Zervixkarzinom mit den bildgebenden Verfahren (CT, MRT, PET-CT) [165]. Es konnte eine Sensitivität von 91,4 % im Vergleich zu 74,7 % (PET-CT), 55,5 % (MRT), 57,5 % (CT) und eine Spezifität von 100 % im Vergleich zu 97,6 % (PET-CT), 93,2 % (MRT) und 92,3 % (CT) gezeigt werden. Die Autoren schließen daraus, dass vor allem für junge Frauen mit potentiellem Kinderwunsch und frühinvasivem Tumorstadium ohne Risikofaktoren die Sentinellymphknotenentfernung eine genaue und minimal-invasive Methode sein könnte. Allerdings weisen sie auf eine berechnete 4,4 %-ige Rate an falsch-negativen Befunden (ohne Berücksichtung einer bilateralen Detektion) hin.

Die Publikation der prospektiv randomisierten Studie mit 1200 Patientinnen der AGO/ARO zur Evaluierung des Sentinelkonzepts steht noch aus (NCT01157962). Den Autoren der Leitlinie erscheinen vor allem in Anbetracht der geringen Rate an Lymphknotenmetastasen beim mikroinvasiven bzw. frühinvasiven Zervixkarzinom die Daten aber ausreichend, um die Methode für das frühinvasive Zervixkarzinom ohne zusätzliche Risikofaktoren zu etablieren und die Methode zu standardisieren.

### 9.1.1.3. Begriffsdefinition der Lymphonodektomie

Die Lymphonodektomie unterscheidet grundsätzlich verschiedene Regionen analog den anatomischen Lymphabflussgebieten, die den Uterus drainieren. Von therapeutischem Interesse sind das pelvine und das paraaortale Lymphabflussgebiet. Auch hinsichtlich der Radikalität der Lymphknotenentfernung wurden unterschiedliche Begrifflichkeiten geprägt, die nachfolgend zum besseren Verständnis der Empfehlungen erläutert werden.

**Radikale Lymphonodektomie**

9.1. Primäre Therapie

Anhaltspunkt können mindestens 15-20 Lymphknoten pelvin und 8-10 Lymphknoten paraaortal gelten.


Selektives Lymphknotenstaging


Lymphknoten debulking

Das Lymphknoten debulking ist in der fortgeschrittenen Situation (≥ FIGO-Stadium IIB) der Versuch, zumindest die makroskopisch befallenen Lymphknoten im Sinne einer Tumorreduktion vor primärer Radio(chemo)therapie zu entfernen.

Therapeutische Lymphonodektomie


Sentinel-Lymphonodektomie

erreicht werden. Der Lymphknoten ist nach einer retrospektiven Analyse von 151 Patientinnen (FIGO-Stadium IA n = 21, IB n=95, IIA n = 14, IIB n= 18, IIIB n 0 2, IVA n=1) in 70 % der Fälle ein Sentinellymphknoten [169]. Von den 406 detektierten Sentinel-Lymphknoten, lagen 17 paraaortal (4 %), 20 an der Arteria iliaca communis (5 %), 20 an der Arteria iliaca externa (5 %), 288 interiliakal an der Bifurkation (71 %), 33 an der Arteria iliaca interna (8 %) and 29 im Parametrium (7 %) [169]. Die Rolle der Detektion von intrauterinen Lymphknoten (Lucas Championniere Lymphknoten) nach Skelettierung der Arteria uterina ist unklar. Gerade bei intrauterinen und parametranen Lymphknoten ist die Detektion des Sentinel aufgrund der hohen Technetiumdosis oft erschwert [169].

### 9.1.1.4. Drainageneinlage nach Lymphonodektomie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Evidenzbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>B</td>
<td>Nach pelviner Lymphonodektomie sollte auf die Einlage einer retroperitonealen Drainage in das OP-Gebiet zur Vermeidung von Lymphozysten verzichtet werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>[170] Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>


### 9.1.2. Radio(chemo)therapie

vorliegenden histologisch nachgewiesenen Risikofaktoren ist die primäre zunächst perkutane Bestrahlung des Primärtumors und der pelvinen Lymphknoten in Kombination mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie gefolgt von einer Brachytherapie.

9.2. Neoadjuvante medikamentöse Therapie

9.7. Evidenzbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Eine medikamentöse neoadjuvante Therapie kann bei ausgewählten Risikopatientinnen durchgeführt werden.</th>
</tr>
</thead>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Literatur: [171, 172]</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1-</td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>


9.8. Konsensbasiertes Statement nach systematischer Recherche

<table>
<thead>
<tr>
<th>EK</th>
<th>Die Bedeutung tumorbefallener Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie für die weitere Therapieplanung ist unklar.</th>
</tr>
</thead>
</table>

Konsens

Trotz systematischer Suche konnte keine Literatur identifiziert werden (siehe Leitlinienreport), die eine Aussage zum Stellenwert befallener Lymphknoten nach neoadjuvanter Therapie möglich macht. Somit bleibt die Frage nach dem Ausmaß der Therapie bzw. der adjuvanten Therapie sowohl für die operativen Standardverfahren als auch für das Konzept der TMMR (nach einer neoadjuvanten Chemotherapie) ungeklärt.

9.3. Adjuvante Therapie

9.3.1. Adjuvante Therapie nach primärer Operation

Eine adjuvante Behandlung nach primär operativer Therapie hängt von den postoperativen Befunden und dem daraus resultierenden histologischen Tumorstadium ab.
### 9.3. Adjuvante Therapie

#### 9.9. Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Konsens</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Die adjuvante Therapie nach primär operativer Therapie sollte anhand des postoperativen histologischen Tumorstadiums folgendermaßen erfolgen:</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Negative Lymphknoten; R0; keine Risikofaktoren</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>• Nachsorge;</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Negative Lymphknoten; R0; ein oder 2 Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Stromainvasion, Tumorgröße &gt; 4 cm)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>• Individuelle Entscheidung;</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen pelvin (pN1) oder R1 oder simultan mehrere (≥3) Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Stromainvasion, Tumorgröße &gt; 4 cm sowie Grading G3, falls 2 weitere Risikofaktoren vorliegen)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>• Adjuvante Radio(chemo)therapie inklusive Lymphabflussgebiete des histologisch nachgewiesenen Bereichs (pelvin);</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>EK nach systematischer Recherche (siehe Leitlinienreport) für pN1</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen paraaortal (pM1)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>• Erweiterte adjuvante Radio(chemo)therapie inklusive Lymphabflussgebiete des histologisch nachgewiesenen Bereichs (pelvin und paraaortales Feld);</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>EK nach systematischer Recherche (siehe Leitlinienreport) für pM1</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Fernmetastasen M1 (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, Ovarmetastasen)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>• Systemische Chemotherapie; Radiotherapie nur bei Blutungsproblematik indiziert.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Trotz systematischer Suche konnte keine Literatur identifiziert werden, die eine Aussage dazu möglich macht, ob eine zusätzliche pelvine Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pN1 pelvin (inklusive singulärer Mikrometastase) oder pM1 paraaortal (inklusive singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Verbesserung von Lokalrezidiven, DFS, MFS, OS hat. Somit bleiben diese Fragen ungeklärt. Eine Studie, die eigentlich die Detektionsgenauigkeit paraaortaler Lymphknoten durch die Staginglaparoskopie vs. die PET-CT und den Einfluss auf die Prognose untersuchte, kommt aber zu dem Schluss, dass aufgrund der schlechten Prognose der Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen, das Bestrahlungsgebiet auf die anatomisch befallenen Regionen ausgeweitet werden sollte [83]. Dieser Einschätzung schliesst sich die Leitliniengruppe an.

Die Datenlage zur adjuvanten Radio(chemo)therapie bei mehr als 2 Risikofaktoren, pN1 oder R1-Situation wird in Kapitel 11.1.5 dargelegt. Zudem werden die Risikofaktoren in Kapitel 8.3 ausführlich aufgearbeitet.

Die Datenlage zum Vorgehen bei Fernmetastasen und das genaue Vorgehen werden in den Kapiteln 12.2, 12.3, 18.3.6, und 19 ausführlich dargelegt. Bei bereits präoperativ ≥ 3 bekannten Risikofaktoren (z.B. L1, V1, G3) ist analog der oben stehenden Empfehlung eine primäre R(CH)T nach operativem Staging indiziert um eine unimodale Therapie zu gewährleisten.

© Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie Zervixkarzinom | September 2014
Bei Patientinnen mit einem bis maximal zwei Risikofaktoren und R0-Situation, sowie negativen Lymphknoten (Ausnahme: bei pT1a1 mit bis zu einem Risikofaktor und folglich unbekanntem histologischem Lymphknotenstatus: keine adjuvante Therapie indiziert) ist aus Sicht der Leitliniengruppe ein individuelles Vorgehen anerkannt und richtet sich nach den Patientinnenwünschen (Kinderwunsch, Organeinspar, Reduktion von Therapienebenwirkungen, Wunsch nach maximaler Sicherheit).

9.3.2. **Adjuvante Therapie nach primärer Radio(chemo)therapie**


9.4. **Therapie des lokal begrenzten Zervixkarzinoms ≤ FIGO-Stadium IIA**

<table>
<thead>
<tr>
<th>9.10.</th>
<th><strong>Konsensbasierte Empfehlung nach systematischer Recherche</strong></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>In den Stadien ≤ FIGO-Stadium IIA sollte bei nicht zu erwartender adjuvanter Therapie (fehlende präoperative Risikofaktoren) die primär operative Therapie erfolgen.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Trotz systematischer Suche (siehe Leitlinienreport) konnte keine Literatur identifiziert werden, die eine Aussage dazu möglich macht, ob in den Stadien IB und II die operative Therapie und die Radiochemotherapie onkologisch gleichwertig sind. Somit bleibt diese Frage ungeklärt.

In den Stadien ≤ FIGO-Stadium IIA (cM0 und V.a. pN0) wird die Operation empfohlen [157, 173] (siehe hierzu Kapitel 9.6 Stadienabhängige Therapie). Dieser Empfehlung schliesst sich die Leitliniengruppe auf Expertenkonsensniveau an. Da eine potentiell postoperativ indizierte pelvine Radio(chemo)therapie bei prämenopausalen Patientinnen unwissentlich zu einer ovariellen Insuffizienz führt, ist hier die Ovariopexie zum Schutz der intrinsischen Ovarfunktion zu diskutieren [78].

9.5. **Therapie des Lokalrezidivs, der Metastasierung und die Palliativsituation**

Bei Patientinnen mit Zervixkarzinom liegt häufig bei Erstdiagnose bereits eine fortgeschrittene Erkrankung vor. Per Definition ist der paraaortale Lymphknotenbefall eine M1-Situation, so dass alle Patientinnen im FIGO-Stadium III, IV oder kleinerem Tumorstadium und geringerer lokoregionärer Ausbreitung, aber mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen als primär metastasiert gelten (UICC-Stadium IVB. Dieser Aspekt ist ein wichtiger Bestandteil des Aufklärungsgespräches über die Prognose und die Auswahl der Therapiestrategien. Ziel ist eine unnötige Morbidität bei nicht effektiver Therapie zu vermeiden.
9.5.1. **Therapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms**

Der Begriff des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms ist unklar definiert (siehe Kapitel 7.1). In der Literatur werden zumeist 3 Gruppen unterschieden:

- Das lokal fortgeschrittene Zervixkarzinom (FIGO-Stadium IIB bis IVA und IB2/IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder pN1 und c/pM0)
- Das Lokalrezidiv (c/pM0)
- Die metastasierte Situation (UICC-Stadium IVB bzw. c/pM1)

Ansonsten kam die Leitliniengruppe überein für die Tumorstadien, wo dies möglich war, die genauen TNM und/oder FIGO-Stadien anzugeben und auf die unklar definierten Begrifflichkeiten möglichst zu verzichten oder zumindest die gemeinten Stadien mitanzuführen.

Die Leitliniengruppe präferiert im Gegensatz zur oben genannten klassischen Definition die Einschätzung, dass als fortgeschrittenes Zervixkarzinom eine Erkrankung gilt, die nicht unimodal behandelt werden kann, sondern aufgrund des histologischen Tumorstadums einer multimodalen Therapie bedarf. Dies geht aufgrund der somit vorliegenden Tumorbiologie/-ausdehnung mit einer schlechteren Prognose für die Patientin bei höheren Therapienebenwirkungen einher.

9.5.2. **Therapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (FIGO-Stadium IIB bis IVA und IB2/IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder pN1 und c/pM0)**

9.6. Stadienabhängige Therapie

9.5.3. Therapie des Lokalrezidivs (c/pM0)

9.5.4. Therapie in der metastasierten Situation (UICC-Stadium IVB bzw. c/pM1)

9.6. Stadienabhängige Therapie

9.6.1. Therapie der präinvasiven Läsionen
Die Diagnostik und Therapie der präinvasiven (bis CIN 3) Läsion wird in der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) abgehandelt.

9.6.2. Standard-Therapie des invasiven Zervixkarzinoms

Die stadienabhängigen Risikofaktoren zur Therapiegrundlage sind in Kapitel 8.3 Tabelle 10 (Mikroinvasives Karzinom) und Tabelle 11 (Makroinvasives Karzinom) dargestellt.

9.6.2.1. **FIGO-Stadium IA**

Histologisch gesichertes invasives Karzinom Stadium IA (Synonym: frühe Stromainvasion, Mikrokarzinom, Mikroinvasives Karzinom)

<table>
<thead>
<tr>
<th>9.11.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Im Stadium IA1 mit bis zu einem Risikofaktor soll folgendermaßen therapiert werden:</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Operation:**
- Lymphknotenentfernung ist nicht indiziert.
- nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei Sicherheitsbedürfnis der Patientin:
  - einfache Hysterektomie.
- bei Kinderwunsch:
  - Konisation (in sano) mit Zervixkürettage.
- bei positiven Rändern im Konisat (R1):
  - Wiederholung der Konisation oder
  - Durchführung einer Trachelektomie (in sano, mit prophylaktischer Permanentcerclage).
- nach erfolgreicher Schwangerschaft:

**Radio(chemo)therapie:**
- nicht indiziert.

**Konsens**

Das Stadium pT1a1 ist in etwa 4,4 % (Invasionstiefe < 1 mm) bis 16,4 % (Invasionstiefe 1 – 3 mm) mit einer Lymphgefäßerinfiltation (L1) assoziiert. Ohne Vorliegen dieses Risikofaktors finden sich in weniger als 1 % der Patientinnen positive Lymphknoten; bei L1 steigt die Rate auf über 8 % [174]. Im Stadium pT1a1 mit Vorliegen von bis zu einem Risikofaktor ist deshalb eine Lymphonodektomie nicht indiziert [77].

Bei der einfachen Hysterektomie bei fehlendem Kinderwunsch sind die verschiedenen Zugangswege (vaginal, abdominal, laparoskopisch) als gleichwertig anzusehen. Der Einsatz erfolgt anhand der Patientenwünsche und allgemeiner operativer Grundsätze.

Die stadienabhängigen Risikofaktoren zur Therapiegrundlage sind in Kapitel 8.3 Tabelle 10 (Mikroinvasives Karzinom) und Tabelle 11 (Makroinvasives Karzinom) dargestellt.

9.12. Konsensbasierte Empfehlung

**EK**

Im *Stadium IA1* mit mindestens zwei Risikofaktoren und *Stadium IA2* mit bis zu einem Risikofaktor sollte folgendermaßen therapiert werden:

**Operation:**
- nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei besonderem Sicherheitsbedürfnis der Patientin und histologisch negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging:
  - Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) ohne Resektion der Parametrien (Piver I).
- bei Kinderwunsch und histologisch negativen Lymphknoten nach Operativem Staging:
  - Konisation mit Zervixkürettage oder
  - radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage.
- bei tumorbefallenen Sentinel-lymphknoten oder pelvinen Lymphknotenmetastasen:
  - paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging).
- bei prämenopausalen Patientinnen:
  - Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion
- bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten:
  - operative Entfernung vor einer Radio(chemo)therapie
- nach erfolgreicher Schwangerschaft:

**Radio(chemo)therapie:**
- bei histologisch nachgewiesenen pelvinen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren:
  - R(CH)T im histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsfeld.

*Starker Konsens*

Bei histologisch negativen Sentinel-lymphknoten beidseits kann bis zu einer Primärtumorgröße von 2 cm ohne Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren die alleinige Durchführung der Sentinelmethoden unter Darstellung der unklaren Datenlage durchgeführt werden. Die Datenlage ist für eine generelle Empfehlung allerdings nicht ausreichend (siehe Kapitel 9.1.1.2).
Die stadienabhängigen Risikofaktoren zur Therapiegrundlage sind in Kapitel 8.3 Tabelle 10 (Mikroinvasives Karzinom) und Tabelle 11 (Makroinvasives Karzinom) dargestellt.

Unter R(CH)T wird in der vorliegenden Leitlinie die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer verstanden (siehe für Details Abschnitt 9.6.2.4).

### 9.13. Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>EK</th>
<th>Im Stadium IA2 mit mindestens zwei Risikofaktoren sollte folgendermaßen therapiert werden:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Operation (kein Fertilitätserhalt möglich):</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativen Staging:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o radikale Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) mit Resektion der Parametrien (Piver II).</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• bei tumorbepfligen Sentinel lymphknoten oder pelvinen Lymphknotenmetastasen:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging).</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• bei prämenopausen Patientinnen:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• bei makroskopisch tumorbepfligen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Radio(chemo)therapie:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o R(CH)T im histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsfeld.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Im Stadium pT1a2 (Invasionstiefe 3,1-5 mm) finden sich auch ohne Lymphgefäßinfiltration bereits in 8,3 % befallene Lymphknoten, so dass eine pelvine Lymphonodektomie bzw. ein pelvines Lymphknotenstaging (bilaterale Sentinel lymphonodektomie) erfolgen sollte [174]. Ob die radikale Trachelektomie im Vergleich zur Konisation (mit freien Schnittrand) im Stadium pT1a2 ohne Lymphgefäßinfiltration eine höhere Sicherheit bietet, ist unklar. Ein parametraner Befall ist in diesem Stadium unwahrscheinlich, so dass der Nutzen einer radikalen Trachelektomie im Vergleich zur Konisation (oder einfachen Trachelektomie) in diesen frühen Stadien nicht eindeutig zu beurteilen ist. Eine radikale Trachelektomie geht mit einer höheren Morbiditätsrate einher [180-183].

In allen vorliegenden retrospektiven Studien ist bei einer Infiltrationstiefe von < 5 mm und trotz zusätzlichen Vorliegen von einzelnen Risikofaktoren (L1, V1, G3 ?) ein organerhaltendes Vorgehen anderen Verfahren gleichwertig [184, 185]. Auch bei fehlendem Wunsch nach Fertilitätserhalt besteht aus onkologischer Sicht keine Indikation zur Durchführung einer Hysterektomie [184, 185]. Bei Wunsch nach maximaler Sicherheit kann diese als einfache Hysterektomie mit der Patientin diskutiert werden.
Die Patientinnen im Stadium pT1a1/pT1a2 mit mehreren Risikofaktoren und Organerhaltung müssen präoperativ informiert werden, dass bei postoperativ ≥ 3 Risikofaktoren eine adjuvante postoperative Radio(chemo)therapie empfohlen wird. Dies ist aber mit einer Fertilitätserhaltung nicht vereinbar.

Die stadienabhängigen Risikofaktoren zur Therapiegrundlage sind in Kapitel 8.3 Tabelle 10 (Mikroinvasives Karzinom) und Tabelle 11 (Makroinvasives Karzinom) dargestellt.

Unter R(CH)T wird in der vorliegenden Leitlinie die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer verstanden (siehe für Details Abschnitt 9.6.2.4).

9.6.2.2. FIGO-Stadium IB1 und IIA1
Histologisch gesichertes Zervixkarzinom Stadium IB1 und IIA1

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Im <em>Stadium IB1 und IIA1</em> sollte folgendermaßen therapiert werden:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Operation:</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>o radikale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion im Gesunden (Piver II)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>o mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette (IIA1).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• bei Kinderwunsch und Tumoren &lt; 2 cm ohne Risikofaktoren:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>o Operatives Staging und</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>o radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• nach abgeschlossener Familienplanung:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>o sekundäre Hysterektomie.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• bei pelvinen Lymphknotenmetastasen:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>o zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• bei postmenopausalen Patientinnen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>o Adnexektomie beidseits</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• bei prämenopausalen Patientinnen:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>o Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>o operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Radio(chemo)therapie:</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren nachgewiesenen Risikofaktoren:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>o R(CH)T.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>o R(CH)T.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Die stadienabhängigen Risikofaktoren zur Therapiegrundlage sind in Kapitel 8.3 Tabelle 10 (Mikroinvasives Karzinom) und Tabelle 11 (Makroinvasives Karzinom) dargestellt.

Unter R(CH)T wird in der vorliegenden Leitlinie die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer verstanden (siehe für Details Abschnitt 9.6.2.4).

### 9.6.2.3. FIGO-Stadium IB2, IIA2 und IIB

Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom *Stadium IB2, IIA2 und IIB*

<table>
<thead>
<tr>
<th>9.15.</th>
<th><strong>Konsensbasierte Empfehlung</strong></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Im <em>Stadium IB2, IIA2 und IIB</em> sollte folgendermaßen therapiert werden:</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Operation:**
- bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging:
  - radikale Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) Typ Piver III
  - mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette.
- bei pelvinen Lymphknotenmetastasen:
  - zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging).
- bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten:
  - operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie.
- bei Scheidenbefall:
  - (partielle) radikale Kolpektomie mit tumorfreiem Resektatrand.
- bei postmenopausalen Patientinnen:
  - Adnexektomie beidseits
- bei prämenopausalen Patientinnen mit Adenokarzinom:
  - Adnexektomie beidseits.
- bei prämenopausalen Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom:
  - prätherapeutische Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion, sowohl vor geplanter R(CH)T als auch während der OP bei notwendiger adjuvanter Therapie.

**Radio(chemo)therapie:**
- bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren:
  - R(CH)T.
- bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin:
  - R(CH)T.
- Stadium IIB:
  - R(CH)T bevorzugt.
- Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.

Starker Konsens

Die stadienabhängigen Risikofaktoren zur Therapiegrundlage sind in Kapitel 8.3 Tabelle 10 (Mikroinvasives Karzinom) und Tabelle 11 (Makroinvasives Karzinom) dargestellt.

Unter R(CH)T wird in der vorliegenden Leitlinie die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer verstanden (siehe für Details Abschnitt 9.6.2.4).

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EK</td>
<td>Die radikale Hysterektomie vor der geplanten Radio(chemo)therapie hat keinen Vorteil für die Patientin.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Trotz systematischer Suche (siehe Leitlinienreport) konnten keine Studien identifiziert werden, die eine klare Beantwortung der Frage, ob bei pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen die radikale Hysterektomie einen Vorteil für die Patientin in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben hat, ermöglicht hätten. Aufgrund der erhöhten Morbidität durch die Kombination der Verfahren (siehe auch Kapitel 10.4) ist die Leitliniengruppe der Ansicht, dass daher nicht von einem Nutzen für die Patientin auszugehen ist. Die Patientin ist in jedem Fall über die kombinierte Morbidität aus Standardoperation und Radio(chemo)therapie zu informieren.
### 9.6.2.4. FIGO-Stadium III

Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom Stadium III

<table>
<thead>
<tr>
<th>9.17.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Im <em>Stadium III</em> sollte folgendermaßen therapiert werden:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td><strong>Operation:</strong></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• histologische Verifizierung der Ausbreitung</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o Operatives Staging oder interventionelle Abklärung.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>o operative Entfernung vor einer Radio(chemo)therapie.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td><strong>Radio(chemo)therapie:</strong></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• R(CH)T nach Operativem Staging.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 9.6.2.5. FIGO-Stadium IV

Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom Stadium IVA und IVB

<table>
<thead>
<tr>
<th>9.18.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Im Stadium IVA sollte folgendermaßen therapiert werden:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Operation:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- in ausgesuchten Fällen:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- primäre Exenteration;</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Radio(chemo)therapie:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- R(CH)T ist Therapie der Wahl.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>


Unter R(CH)T wird in der vorliegenden Leitlinie die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer verstanden (siehe für Details Abschnitt 9.6.2.4).

<table>
<thead>
<tr>
<th>9.19.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Im Stadium IVB sollte folgendermaßen therapiert werden:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Operation:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- Symptomorientierte Therapie;</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Radiotherapie oder Radio(chemo)therapie:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- Symptomorientierte Therapie;</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Medikamentöse Therapie:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- Die palliative Systemtherapie ist die Therapie der Wahl;</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Weitere Maßnahmen:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- best supportive care;</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Palliativmedizin:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- Palliativmedizinische Frühintervention.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>
9.7. Die besonderen Situationen

9.7.1. Akzidentelles Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie

9.20. Konsensbasierte Empfehlung

EK

Bei akzidentiellem Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie soll eine stadiengerechte Therapie erfolgen. Wäre ursprünglich eine radikale Hysterektomie indiziert gewesen, soll ein Operatives Staging und entweder eine Nachoperation (Parametrien, Scheidenmanschette, Lymphonodektomie) bzw. eine Radio(chemo)-therapie durchgeführt werden.

Starker Konsens

Der Leitliniengruppe liegen diesbezüglich nur wenige Studien vor. Diese allesamt retrospektiven Studien zeigen, dass ab Stadium IA2 eine weitere Therapie nach akzidentellem Zervixkarzinom in der einfachen Hysterektomie erforderlich ist [183, 187-189]. Der Verzicht auf eine weitere Therapie geht mit inakzeptabel hohen Rezidivraten einher. In einer Studie mit 147 Patientinnen (Stadium IA1 bis IA2) betrug die Rezidivrate bei einem medianen Follow-Up von 116 Monaten 34,6 % in der lediglich beobachteten Gruppe, 6,8 % in der R(CH)T-Gruppe und 0 % in der radikalen Parametrekтомiegruppe [188]. In einer weiteren Studie mit 90 Patientinnen (Stadium Ib bis Iib) betrug die 5-Jahres-Überlebensrate nach sekundärer Radiotherapie 85,5 % und die 10-Jahresüberlebensrate 74,1 % [187]. Die Studien lassen jedoch keinen sicheren Schluss zu, welche Therapieart (RT, R(CH)T, Nachoperation im Sinne einer radikalen Parametrekтомie analog einer radikalen Hysterektomie (Piver II/III)) der Vorzug gegeben werden sollte. Vielmehr spricht einiges hinsichtlich des Gesamtüberlebens für eine Gleichwertigkeit der Therapieoptionen. Wenn jedoch aufgrund der Risikofaktoren auf eine RT/R(CH)T verzichtet werden könnte, hat eine Operation aufgrund der geringeren Langzeitmorbidität – insbesondere bei jüngeren Frauen – Vorteile [183, 187-189].

9.7.2. Neuroendokrines Zervixkarzinom

Das Neuroendokrine Zervixkarzinom (small cell neuroendocrine cervical carcinoma [SCNECC]) stellt eine besonders seltene (1-6 % der Zervixkarzinome [90, 92]) aber Hochrisikoform des Zervixkarzinoms dar. Es handelt sich meist um exophytisch wachsende Tumore [92]. Unterschieden werden hauptsächlich zwei Typen. Das kleinzelige und das großzelige neuroendokrine Zervixkarzinom. Analog der neuroendokrinen Lungenkrebs ist die WHO-Klassifikation noch das Karzinoid und das atypische Karzinoid [92] auf.

Es kommt häufig bei jungen Frauen vor und insbesondere das kleinzelige neuroendokrine Zervixkarzinom hat eine schlechtere Prognose im Vergleich zum Adeno- oder Plattenepithelkarzinom [89, 90, 190, 191]. Bereits in den Frühstadien kommt es in 40–60 % der Patientinnen zu regionären Lymphknoten- oder hämatogenen Fernmetastasen. Innerhalb eines Jahres kommt es häufig zum Rezidiv oder zur Metastasenbildung in Lunge, Leber, Knochen, Gehirn oder Lymphknoten [90, 92, 191]. Etwa 75 % der in der Literatur beschriebenen Patientinnen waren verstorben oder lebten mit symptomatischer und/oder progradienter Krankheit [92]. Die Prognose der Erkrankung wird vornehmlich durch das FIGO-Stadium und den Lymphknotenstatus...
9.7. Die besonderen Situationen


9.7.3. Zervixkarzinom und Kinderwunsch respektive Schwangerschaft

9.7.3.1. Diagnostik der hochgradigen Dysplasie und des invasiven Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft:

In der Schwangerschaft verändert sich die Portio durch physiologische hormonelle Einflüsse. Die Zervix hat gegen Ende der Schwangerschaft die doppelte bis dreifache Größe und die Transformationszone wird durch die Eversion des Endometriums besser einsehbar. Dies ermöglicht eine bessere visuelle Beurteilung, kann aber mit neoplastischen Veränderungen verwechselt werden.

Meist ist das Zervixkarzinom bei schwangeren Patientinnen asymptomatisch. Wenn Symptome auftreten, handelt es sich um fötiden gelblichen Ausluss oder Kontaktblutungen. In höheren Stadien (≥ FIGO-Stadium IIB) können Harnstausymptomatik und Obstipation hinzukommen.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Evidenzbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>In der Schwangerschaft soll jeder zytologische Verdacht auf eine höhergradige Dysplasie oder auf ein Karzinom kolposkopisch und bioptisch abgeklärt werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence 2+</td>
<td>Literatur: [193] Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Die Schwangerschaft ist eine zusätzliche Möglichkeit zur Erstdiagnose einer präinvasiven Läsion oder frühinvasiver Karzinome aufgrund der in der Schwannergenvorsorge vorgeschriebenen Pap-Zytologie, über die auch Frauen, die sonst nicht regelmäßig an der Krebsvorsorge teilnehmen, erreicht werden. Die Zytologie hat in der Schwangerschaft eine vergleichbare Aussagekraft, wie außerhalb der Schwangerschaft. Der Zytologe muss aber über die Schwangerschaft informiert sein, um die physiologischen Veränderungen des Epithels nicht fehlzulegen interpretieren.

Auffällige Pap-Abstriche müssen kolposkopisch abgeklärt werden (ggf. mit gezielter Biopsie) [193]. Die Sensitivität und Spezifität gezielter Biopsien in der Schwangerschaft beträgt 83,7 % bzw. 95,9 % [193]. Komplikationen wie Nachblutungen (1-3 %) Frühgeburtlichkeit und Blasensprung sind sehr selten [193].

Konisationen sind nur bei kolposkopischem oder makroskopischem V. a. Invasion indiziert. Hier treten häufige Komplikationen auf (Blutung 5 % in den ersten beiden Trimestern und 10 % im dritten Trimester; Abort 25 %; Frühgeburtlichkeit 12 % und Infektionen 2 %). Das geringste Risiko für Blutungen und Aborte besteht im 2. Trimester vornehmlich zwischen der 14. und 20. SSW. Die Laserkonisation scheint im

Das Staging beim invasiven Zervixkarzinom erfolgt mittels Sonographie und ab dem 2. Trimester zusätzlich mittels MRT. CT-Untersuchungen stehen bei strenger Indikationsstellung nach ausführlicher Abwägung des Nutzen-/Risikoprofils ebenfalls zur Verfügung [193].

9.7.3.2. Stadien und gestationsalterabhängige Therapie

Das Zervixkarzinom ist das bei schwangeren Frauen am häufigsten erstdiagnostizierte Malignom. Es handelt es sich jedoch meist um ein FIGO-Stadium I (siehe Tabelle 12) [196-199]. Hinweise aus der Literatur, die nahelegen, dass eine Schwangerschaft die Zervixkarzinomerkrankung beschleunigt, liegen der Leitliniengruppe nicht vor. Die stadienadaptierte, tumortyp- und tumorgrößenspezifische Prognose schwangerer Patientinnen ist vergleichbar mit der entsprechenden Prognose nicht schwangerer Patientinnen. Das krankheitsspezifische Überleben ist unabhängig vom Schwangerschaftsstadium, in dem die Erstdiagnose erfolgt ist [200].

Tabelle 12: Vergleich der prozentualen Verteilung der FIGO-Stadien bei Erstdiagnose zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren Patientinnen

<table>
<thead>
<tr>
<th>FIGO-Stadium</th>
<th>Schwanger</th>
<th>Nicht-Schwanger</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>I</td>
<td>70-80 %</td>
<td>42 %</td>
</tr>
<tr>
<td>II</td>
<td>11-20 %</td>
<td>35 %</td>
</tr>
<tr>
<td>III</td>
<td>3-8 %</td>
<td>21 %</td>
</tr>
<tr>
<td>IV</td>
<td>0-3 %</td>
<td>2 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Quelle:[193]


9.7.3.2.1. CIN-Läsionen

Die Regressionwahrscheinlichkeiten präinvasiver Läsionen in der Schwangerschaft beträgt 10-70 %. 25–47 % der Läsionen persistieren und 3–30 % der Läsionen zeigen einen Progress [193, 195]. Für hochgradige Läsionen ist die Regressionstendenz

9.7.3.2.2. Mikroinvasives Karzinom
FIGO IA1 und IA2


9.7.3.2.3. Makroinvasives Karzinom
FIGO-Stadium IB, IIA


FIGO-Stadium IIB, III, IV


9.7.3.2.4. Geburtsmodus

Der Geburtsmodus hängt vom Stadium der Läsion ab. Bei Patientinnen mit präinvasiven Läsion (inklusive hochgradigen Läsionen) ist ein vaginale Entbindung nicht kontraindiziert. Manche Autoren beschreiben sogar eine spontane Regression im Wochenbett nach Spontanpartus, die durch die erhöhte immunologische Antwort bedingt sein kann [193].

Bei mikroinvasiven Karzinomen (FIGO IA1) ist die Datenlage unklar. Es kann sowohl eine Spontangeburt erfolgen, wenn zuvor eine in sano Resektion (Konisation R0) erfolgt war, oder eine Sektio.

9.7.3.3. Optionen bei Erstdiagnose und Kinderwunsch


Kryokonservierung mit Retransplantation von Ovarialgewebe und eine Ovariopexie erlauben auch den Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion. Dies geht mit einem besseren Lebensgefühl und einem verbesserten Überleben einher [205].
10. Operative Therapie

C. Dannecker, M.C. Koch, M.W. Beckmann

10.1. Therapieprinzipien und -techniken


10.2. Operatives Vorgehen


- Eröffnung der Bauchhöhle, systematische Inspektion
- Belassung der Ovarien möglich bei prämenopausalen Frauen
- Eröffnung der paravesikalen Grube. Bei Verdacht auf Befall des vesikouterinen Übergangs erfolgt eine Schnellschnittuntersuchung. Bei Tumorbefall erfolgt der Abbruch der Operation. Weitere Optionen sind die Blasenteilresektion oder die Durchführung einer Exenteration
• Inzision des Douglas-Peritoneums und Eröffnung der pararektalen Grube; Entfernung des Bindegewebs und Fettgewebes mit den Lymphbahnen und -knoten (siehe Kapitel 9.1.1.3 Begriffsdefinition der Lymphonodektomie)
• Darstellung und Absetzen der Parametrien stadienabhängig mit ausreichendem Sicherheitsabstand zum Tumor (siehe Infokasten 3)
• Mobilisierung des Rektums und Absetzen der Ligg. sacrouterina
• komplette Präparation des Ureters aus den Parametrien
• Mobilisierung des Ureters nach Präparation des Blasenpfeilers
• 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

Die Klassifikation nach Piver et al. unterscheidet fünf Grade der Radikalität der Hysterektomie [158]:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Infokasten 3: Klassifikation der radikalen Hysterektomie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Piver I:</strong> extrafasziale Hysterektomie (keine nennenswerte Mobilisierung der Ureteren).</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Piver III:</strong> („klassische“ radikale Hysterektomie: Absetzen der A. uterina am Ursprung (A. iliaca interna o. A. vesicalis sup.). Absetzen der Ligg. uterosacralia und cardinalia nahe an ihren Ursprüngen (Os sacrum, Beckenwand). Resektion des Oberen Vaginaldrittels (bis Vaginalglied). Präparation der Ureteren bis zur Einmündung in die Blase unter Schonung eines kleinen lateralen Anteils des Lig. pubovesicale.</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Piver IV:</strong> (erweiterte radikale Hysterektomie): Wie Piver III, jedoch mit kompletter Herauslösung der Ureteren aus dem Lig. pubovesicale, Resektion der A. vesicalis superior, Resektion von bis zu ¾ der Vagina.</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Piver V:</strong> Resektion von Teilen der Blase und des distalen Ureters mit Ureterneuimplantation</td>
</tr>
</tbody>
</table>

10.1. Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>EK</th>
<th>In der Postmenopause sollte bei makroinvasivem Karzinom eine beidseitige Adnexektomie im Rahmen einer Hysterektomie durchgeführt werden.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Starker Konsens</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Eine Entfernung der Eileiter hat keinen negativen Folgen für die ovarielle Funktion [206], vermag aber vielleicht das Risiko für die Entstehung eines Ovarial- oder Tubenkarzinoms zu reduzieren [207]. Eine prophylaktische beidseitige Salpingektomie
bei prämenopausalen Frauen (ohne Wunsch nach Fertilitätserhalt) wird im Rahmen einer Hysterektomie bei erhöhten (post)operativen Komplikationsraten und unsicherer Datenlage zum Nutzen (Prävention des Tuben/Ovarialkarzinoms) nicht empfohlen.

Beim Plattenepithelkarzinom der Zervix liegt die Inzidenz ovarieller Metastasen in der größten diese Thematik behandelnden Studie (n = 3.471) stadienabhängig bei 0,22 % (Ib), 0,75 % (IIa) bzw. bei 2,2 % (IIb). Beim Adenokarzinom lag die Rate bei 3,72 % (Ib), 5,26 % (IIa) bzw. 9,85 % (IIb). Insgesamt sind Ovarialmetastasen beim Adenokarzinom im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom deutlich häufiger zu finden: 5,31 % vs. 0,79 % [208]. Daher empfiehlt die Leitliniengruppe die Adnexektomie für alle postmenopausalen Patientinnen ab Stadium IB1 und prämenopausale Patientinnen mit einem Adenokarzinom im Stadium IB2, IIA2 und IIB (siehe Empfehlungen 9.14. und 9.15.).

### 10.2. Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>Die laparoskopische radikale Hysterektomie kann alternativ zur abdominalen offenen radikalen Hysterektomie eingesetzt werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Level of Evidence 2++**

Literatur: [209, 210]

Starker Konsens


Die vorliegenden retrospektiven und nicht randomisierten Publikationen weisen einen Nachbeobachtungszeitraum von drei bis maximal fünf Jahre auf, was zur Beschreibung von Kurzzeitfolgen relevant ist [220]. Aus längeren Untersuchungen [221] ist aber bekannt, dass sich spezifische Symptome, die mit der Zervixkarzinomtherapie verbunden sind, auch noch nach einem Zeitraum von fünf, zehn beziehungsweise fünfzehn Jahren ändern [221]. So zeigt sich zum Beispiel eine kontinuierliche Zunahme
des Gefühls für Symptome über die Jahre. Das Lymphödem kann auch noch spontan nach fünfzehn Jahren auftreten, wie auch die Zunahme von peripheren Neuropathien und die Beeinträchtigung des subjektiven Körperbildes [221].


10.3. **Präoperative Laboruntersuchungen**

Notwendige präoperative Laboruntersuchungen sind:

- Blutbild,
- Elektrolytstatus,
- Gerinnungsstatus,
- Kreatinin,
- Kreatininclearance bei Vorliegen einer Harnstauungsniere und geplanter Chemotherapieapplikation,
- Transaminasen, alkalische Phosphatase, Gamma-GT,
- Urinstatus.

10.4. **Vorgehen nach primärer Radio(chemo)therapie**

<table>
<thead>
<tr>
<th>10.3.</th>
<th><strong>Konsensbasiertes Statement nach systematischer Recherche:</strong></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Die Wertigkeit der sekundären Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie bezogen auf die Lokalrezidivrate, das krankheitsfreie Überleben, das metastasenfreie Überleben oder das Gesamtüberleben ist unklar.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>10.4.</th>
<th><strong>Konsensbasiertes Statement:</strong></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Eine Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie bei klinischer und bildgebender Komplettremission hat eine höhere Morbidität im Vergleich zur alleinigen primären Radio(chemo)therapie.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>
10.5. Konsensbasiertes Statement nach systematischer Recherche:

EK

Ob die sekundäre Hysterektomie nach primärer R(Ch)T als einfache oder radikale Hysterektomie durchgeführt werden soll, ist unklar.

Starker Konsens

11. Strahlentherapie

11.1. Radio(chemo)therapie

S. Marnitz

In diesem Kapitel werden zunächst die Techniken und dann die Indikationen dargelegt.

11.1.1. Techniken der Radiatio (perkutane Strahlentherapie)

<table>
<thead>
<tr>
<th>11.1.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EK</td>
<td>Neue intensitätsmodulierte Techniken sollten zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes in der Therapie des Zervixkarzinoms zum Einsatz kommen.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Der Einsatz moderner Techniken in der Radioonkologie, insbesondere intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), die Tomotherapie und volumetrische Arc-Techniken fokussieren die Dosisbelastung auf das Tumorbett und senken diese in den benachbarten Risikoorganen. Sie sind in der Therapie des Zervixkarzinoms einzusetzen. Welche dieser Techniken den größten Effekt bezüglich der onkologischen Sicherheit und der Schonung der Risikoorgane bietet, ist von vielen Planungsvariablen abhängig [228-231]. Die Fraktionierung erfolgt dabei konventionell fraktioniert mit Einzeldosen von 1,8-2 Gy und 5 Fraktionen pro Wochen. Im Bereich der pelvinen bzw. paraaortalen Lymphabflußwege ist die Standardtherapie eine Applikation von Einzeldosen von 1,8 bzw. 2 Gy in einer Gesamtdosis von 45 - 50,4 Gy bzw. 50 Gy. Im Bereich der Parametrien bzw. einzelner vergrößerter Lymphknoten ist ein Boost von 9 Gy möglich. Der Boost erfolgt sequentiell unter Beibehaltung der Fraktionierung und Dosierung bis 59,4 Gy bzw. 60 Gy bzw. simultan als integriertes Boostkonzept bis zu einer biologisch effektiven Dosis von 60 Gy.

Bei Indikation für eine paraaortale Bestrahlung der histologisch gesicherten paraaortalen Lymphknotenmetastasen erfolgt diese zeitgleich mit der Beckenbestrahlung.

Im Hinblick auf die optimale lokale Kontrolle empfiehlt sich eine Gesamttherapiedauer der perkutanen Therapie und der Brachytherapie von insgesamt nicht mehr als 56 Tagen [231]. Die Zielvolumina schließen die iliakal internen, externen und kommunen Lymphknotenregionen sowie die prä sakrale Gruppe bis Wirbelkörper S2/S3 ein (Konsensus Leitlinie der RTOG) [232]. In der primären Situation werden der Uterus mit Zervix, die Parametrien und je nach Tiefe des Befalls der Vagina auch die tumorinfiltrierten Bereiche mit einem Sicherheitssaum in das Zielvolumen aufgenommen [232]. Die Diskussionen bezüglich adäquater Sicherheitssäume für Organbeweglichkeit und Lagerungsgenaugigkeit sowie Patientinnenbeweglichkeit werden kontrovers geführt und lassen derzeit keine generelle Empfehlung zu [232]. Üblich ist in der Planung ein Sicherheitssaum von 1-5 cm. Für die Zielvolumendefinition der postoperativen perkutanen Strahlentherapie existieren Empfehlungen der RTOG [232, 233].
11.1. Technik der Brachytherapie in der primären kombinierten Radio(chemo)therapie

11.1.2. Leitlinienadaptierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Leitlinienadaptierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>B</td>
<td>Die Brachytherapie sollte Bestandteil des kurativen Therapiekonzeptes in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms, die eine Radio(chemo)therapie beinhaltet, sein.</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Leitlinienadaptation: SIGN 2008 (EK) [78]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

11.3. Konsensbasiertes Statement:

EK

Die MRT-geplante Brachytherapie kann dazu beitragen, Risikoorgane zu schonen und die Dosisverteilung dem Tumor besser anzupassen. |

Starker Konsens


11.1.3. Technik der simultanen Chemotherapie

Die simultane Chemotherapie während der Bestrahlung erfolgt mit einer Cisplatin-Monotherapie. Üblicherweise werden mindestens 5 Gaben von je 40 mg/m² KOF am Tag 1, 8, 15, 22, 29 der Bestrahlung gegeben. Eine alternative Dosierung mit identischer Dosisdichte ist die Applikation von 20 mg/m² KOF am Tag 1 bis 5 jeweils der ersten und in der fünften Bestrahlungwoche [242]. Im seltenen Falle von Kontraindikationen gegen Cisplatin ist der Einsatz von z.B. Carboplatin eine Option. Kombinationstherapien zeigen keinen signifikanten therapeutischen Unterschied bei erhöhtem Nebenwirkungsspektrum.
Im Falle einer schlechten Nierenfunktion aufgrund einer Harnstauungsniere ist die Entstauung vor Einleitung der Therapie mit geeigneten Maßnahmen indiziert.

11.1.4. Indikation zur primären Radiatio oder Radio(chemo)therapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Indikation zur primären Radiatio oder Radio(chemo)therapie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Die Empfehlung orientiert sich an der Empfehlung der SIGN-Leitlinie von 2008, die ebenfalls bei Indikation zur primären Radio(chemo)therapie bei ausreichendem Gesundheitszustand der Patientin eine platinbasierte Radiochemotherapie empfiehlt [78].

Seit Publikation der prospektiven randomisierten Studien zur Radiatio versus Radio(chemo)therapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom hat die simultane Radio(chemo)therapie die alleinige Radiatio als Therapie abgelöst [243-247]. Insgesamt wurden 25 randomisierte Studien zu dem Thema publiziert, von denen 15 für eine Metaanalyse ausgewählt wurden [248]. Es wurden 44.926 Patientinnen in den Jahren 1987-2006 in die Studien eingebracht. Dabei wurden verschiedene Chemotherapieregime eingesetzt (Cisplatin mono in 3 Studien, Cisplatin in Kombination in 8 Studien und andere Substanzen (5-FU, Mitomycin C u.a.) in 3 weiteren Studien). Drei systematische Reviews [238-240] haben die signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und der lokalen Kontrolle durch die Radio(chemo)therapie im Vergleich zur alleinigen Radiatio bestätigen können. Laut einer einer Cochrane-Analyse von 2005 (24 eingeschlossene RCTs, n=4921) entspricht die HR von 0,69 gepoolt über alle Studien (95 % Kl: 0,61 – 0,77, p < 0,00001) einer 31 % Riskoreduktion des Sterberisikos oder einer absoluten Überlebensverbesserung um 10 % (95 % Kl: 7 – 13 %) von 60 % auf 70 % [238]. Die kombinierte platinbasierte Radio(chemo)therapie mit einer absoluten Überlebensverbesserung um 13 % [238] ist diesbezüglich besser (allerdings nicht signifikant) als die nicht platinbasierte [238, 240]. Hauptnebenwirkungen der simultanen Chemotherapie sind eine Erhöhung der akuten hämatologischen und gastrointestinalen Toxizität bei geringerer urogenitaler Toxizität [238, 239] (Risiko für Grad I/II (OR: 4,57 95 % Kl: 3,08 – 6,79; p < 0,00001) und Grad III/IV (OR: 8,97 95 % Kl: 6,11 – 13,15; p < 0,00001) hämatologische Toxizität; Grad I/II (OR: 2,40 95 % Kl: 1,91 – 3,00; p < 0,00001) und Grad III/IV (OR: 6,32 95 % Kl: 4,39 – 9,07; p < 0,00001) Leukopenie; Grad III/IV gastrointestinal Toxizität (OR: 2,77 95 % Kl: 1,90 · 4,02; p < 0,00001) und Grad I/II neurologische Toxizität (OR: 6,04 95 % Kl: 2,35 – 15,55; p = 0,0002) [238].

Da über 70 % der oben genannten Studien Patientinnen der FIGO-Stadien ≥ II und III einschlossen, ist die kombinierte Radio(chemo)therapie für Tumoren (≥ FIGO-Stadium IIb) Therapiestandard. Bei Patientinnen der Stadien IIA, IIB ohne Risikofaktoren besteht die Möglichkeit der primären Operation oder der primären Radio(chemo)therapie. Eine randomisierte Studie aus der Ära der alleinigen Strahlentherapie belegte gleichwertige onkologische Ergebnisse für die radikale HE als auch Radiatio im FIGO Stadium IB-IIA.

Bei gegebener Indikation sollte die Radio(chemo)therapie in der primären Situation und auch in der adjuvanten Situation (siehe Empfehlung 11.5.) erfolgen.

### 11.1.5. Adjuvante Radio(chemo)therapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>B</strong></td>
<td>Die adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren zum Einsatz kommen.</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Literatur: [241, 250] Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>


Die Definition der Risikofaktoren ist international inkonsistent. Das führt dazu, dass die Rate adjuvanter Therapien mit 6 -85 % angegeben wird [251]. Die trimodale Therapie (OP+Radio(chemo)therapie) verdoppelt die Rate schwerwiegender Langzeittoxizitäten und ist durch geeignete Maßnahmen der Patientinnenselektion (siehe Kapitel 9.1.1.2 Lymphonodektomien bzw. Sentinellymphknoten zur Definition des Tumorstadiums) entweder für die alleinige Operation ODER für die primäre Radio(chemo)therapie auf ein Mindestmaß zu reduzieren [114, 251, 252]. International besteht seit Publikation der GOG-109-Studie Konsens, dass mehrere Lymphknotenmetastasen, ausgedehnte Parametrieninfiltration (schlechte pathologische Reproduzierbarkeit) und/oder positive Resektionsränder als sog. „high risk“ alleine oder in Kombination eine Indikation zur adjuvanten Radio(chemo)therapie darstellen [253]. Weitere Kriterien („intermediate risk“) definierte die GOG 92-Studie und weitere Publikationen, wobei diese sehr heterogen sind [254, 255]. Hier ist bei Vorliegen der Kombination aus mindestens zwei der folgenden Parameter eine Indikation zur adjuvanten Radio(chemo)therapie gegeben: Lymphgefäßinvasion (L1), die tiefe Stromainvasion der Zervix (mindestens 60 % des Stroma) und eine Tumorgröße > 4 cm (Tonnenkarzinom) [112, 125, 254-256]. Alter, Gefäßeinbruch (V1), das Grading 3 (G3), das Vorliegen eines Adenokarzinoms oder adenosquamösen Karzinoms und/oder der DNA-Index sind Prädiktoren für ein höheres Rezidivrisiko, stellen aber für sich alleine keine Indikation zur adjuvanten Radio(chemo)therapie oder primären Therapiewahl [257-259]. Die Leitliniengruppe entfernt sich von den Daten der GOG-92-Studie und setzt den cut-off bei 3 oder mehr Risikofaktoren. Die Begründung hierfür ist, dass z. B. das Grading nur in Kombination mit 2 weiteren Risikofaktoren
relevant wird, die klinische Relevanz einiger Risikofaktoren (V1, Pn1 Parametrieninfiltration) unklar ist und für die tiefe Stromainvasion international unterschiedliche Definitionen gelten. Eine genaue Auflistung der Risikofaktoren und deren Relevanz finden Sie in Kapitel 8.3.

Zwei Cochrane-Reviews von 2012 untersuchten den Nutzen der adjuvanten Radio(chemo)therapie. Der eine konnte zeigen, dass die adjuvante Radiotherapie im Vergleich zu keiner adjuvanten Radiotherapie keinen signifikanten Einfluss auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben hat, aber das rezidivfreie Überleben signifikant verlängert (RR 0.6; 95 % KI: 0.4 – 0.9) [250]. Aufgrund der geringen Fallzahl von 397 Patientinnen aus zwei eingeschlossenen RCTs konnte keine Aussage zum Überleben gemacht werden. Ein Vergleich zwischen Radio(chemo)therapie vs. keine Therapie konnte nicht identifiziert werden [250]. In einer zweiten Metaanalyse von drei randomisierten Studien (n = 368) konnte gezeigt werden, dass für frühe Zervixkarzinome (Stadium I bis IIA) mit Risikofaktoren durch eine zusätzliche platinhaltige Chemotherapie zu einer Strahlentherapie das Todesfallrisiko reduziert (2 Studien: HR=0.56, 95 % KI: 0.36-0.87) und das progressionsfreie Intervall (2 Studien: HR=0.47, 95 % KI: 0.3-0.74) signifikant verlängert wird sowie eine Erhöhung der lokalen Kontrolle erreicht wird [241] bei einer Erhöhung der Toxizität (Akute Grad IV Toxizität: RR: 5,66 95 % KI 2,14 – 14,98) [241]. Die Daten sind durch die geringe Fallzahl und methodische Schwächen der Einzelstudien limitiert in ihrer Aussagekraft. Es konnte ebenfalls keine Studie identifiziert werden, die die adjuvante Radio(chemo)therapie mit keiner Therapie verglichen hat. Hier werden die Ergebnisse von 3 laufenden Studien erwartet (GOG 0263/NCT01101451, Hong 2013/NCT00846508, NCT 00806117) [241].

11.1.6. Adjuvante (sekundäre) Hysterektomie nach kompletter Radio(chemo)therapie


11.1.7. Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Evidenzbasiertes Statement:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1-</td>
<td>Der Stellenwert der konsolidierenden Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie ist nicht gesichert.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

| Literatur [242, 260] | Starker Konsens |

Aufgrund der hohen Rate von Fernmetastasen bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumoren (≥ FIGO-Stadium IIB), schlossen einige Studien die adjuvante („Konsolidierungs“-) Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie in ihr Behandlungsprotokoll mit ein [253, 261]. Eine weitere aktuelle randomisierte Studie (n = 515) [260] hatte im Prüfarm eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin 50 mg/m²
d1 und Gemcitabine, 1000 mg/m² d1, d8 q21 d appliziert. Das 3-Jahres-
progressionsfreie Überleben und geringfügig auch das Gesamtüberleben war
gegenüber dem Kontrollarm ohne adjuvante Chemotherapie signifikant verbessert,
allerdings um den Preis der Verdopplung der Grad 3/4 therapiebedingten
Akutnebenwirkungen (PFS 3 Jahre: 74,4 % vs 65,0 %; p = 0,029; PFS Gesamt: log-rank p
= 0,0227; HR: 0,68 95 % KI, 0,49 – 0,95; OS (log-rank p = 0,0224; HR: 0,68; 95 % KI
0,49 – 0,95; Zeit zum Progress: log-rank p =0,0012; HR: 0,54; 95 % KI 0,37 – 0,79;
Grad III/IV Toxizität: 86,5 % vs 46,3 %; p=0,001, hierin auch zwei Todesfälle, die
potentiell kausal mit der Toxizität zusammenhängen)[260]. Ein Cochrane-Review von
2010, in dem die Effekte von adjuvanter Radio(chemo)therapie vs. Radiotherapie beim
Zervixkarzinom untersucht wurden, zeigte einen potentiellen zusätzlichen Benefit auf
das 5-Jahres-Gesamtüberleben (HR: 0,46 95 % KI 0,32 – 0,66, p = 0,000021, absolute
Verbesserung um 19 % in 5 Jahren) durch eine konsolidierende Chemotherapie nach
adjuvanter Radio(chemo)therapie allerdings bei hohem Verzerrungsrisiko [242]. Auf
der Basis der derzeit vorliegenden Literatur kann daher zum jetzigen Zeitpunkt keine
Empfehlung für eine zusätzliche Chemotherapie außerhalb von Studien gegeben
werden.

11.1.8. Neoadjuvante Radio(chemo)therapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EK</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Die neoadjuvante Radio(chemo)therapie sollte außerhalb von Studien nicht
angewandt werden.

Therapiekonzepte der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie schließen verschiedene
Patientengruppen mit sehr unterschiedlichen Tumorstadien, Behandlungskonzepten,
Strahlentherapietechniken und -dosierungen und unterschiedlichen Chemotherapien
mit ein. Obwohl vielversprechende Ansprechraten beobachtet wurden, konnte keine
der Studien einen klaren Vorteil bzgl. des Gesamt- oder erkrankungsfreien Überlebens
vergleichen mit der Standard-Radio(chemo)therapie oder primären radikalen Operation
darstellen [262-266]. Zwei Metaanalysen von 2012 und 2013 spiegeln die unklare
Datenlage wider [171, 172] (siehe Kapitel 12.1 Primärbehandlung). Unterschiedlichste
operative Konzepte erschweren zusätzlich die Vergleichbarkeit. Aufgrund der ca.
10 %igen Rate schwerer postoperativer Komplikationen ohne erwiesenen Benefit sollte
dieses Therapiekonzept außerhalb klinischer Studien nicht angewendet werden [262-
266] (siehe Kapitel 12.1 Primärbehandlung).
11.1.9. Ovarerhalt und Fertilität

**11.8. Konsensbasierte Empfehlung**

**EK**
Zum Erhalt der hormonellen Funktion des Ovars sollte der jungen Patientin die Ovariopexie und hochkonformale Strahlentherapietechniken angeboten werden.

Starker Konsens


11.1.10. Adjuvante Brachytherapie

Der Leitliniengruppe liegen für den Einsatz der vaginalen Brachytherapie im Sinne einer Scheidenstumpfprophylaxe beim Zervixkarzinom im Gegensatz zum Endometriumkarzinom keine Studienergebnisse vor. Auf der Basis individueller Therapiekonzepte ist die Diskussion einer Brachytherapie des Scheidenstumpfes nach Hysterektomie mit R1- oder knapper R0-Resektion im Bereich des Scheidenstumpfes, großen Tumoren, initialem Vaginalbefall oder ausgeprägter lymphovaskulärer Invasion möglich (234).

11.1.11. Intraoperative Radiotherapie

D. Vordermark

Anämie unter Radio(chemo)therapie

D. Vordermark

11.9. Leitlinienadaptierte Empfehlung:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Leitlinienadaptierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>B</strong></td>
<td>Während einer Radiotherapie oder Radio(chemo)therapie des Zervixkarzinoms sollte der Hämoglobinwert überwacht werden und bei Werten unterhalb von 12 g/dl (7,452 mmol/l) korrigiert werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Leitlinienadaptation: SIGN 2008 [78] Starker Konsens</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>2++</strong></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

11.10. Evidenzbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Evidenzbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>B</strong></td>
<td>Die Korrektur der Anämie unter Radio(chemo)therapie sollte mittels Transfusion erfolgen.</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Leitlinienadaptation: SIGN 2008 [78] + Aktualisierungsrecherche Starker Konsens</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>1+</strong></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

11.11. Evidenzbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Evidenzbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>B</strong></td>
<td>Bei der Radio(chemo)therapie sollte Erythropoetin nicht zur Vorbeugung oder Korrektur einer Anämie eingesetzt werden, da beim Zervixkarzinom vermehrte thrombembolische Ereignisse sowie kein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben berichtet wurden.</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Leitlinienadaptation: SIGN 2008 [78] + Aktualisierungsrecherche Konsens</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>1+</strong></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Eine Anämie vor oder während einer primären Radio(chemo)therapie der Patientin mit Zervixkarzinom ist mit klinischen Faktoren (Tumorgröße, Stadium) assoziiert und ist ein unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben [274, 275]. In klinischen Serien von Patientinnen, bei denen keine systematische Transfusion erfolgte, waren erniedrigte Hämoglobin-(Hb-) Werte im Therapieverlauf mit einem ungünstigen Überleben verbunden [275]. In einer gepoolten Analyse von 494 Patientinnen zweier Studien der Gynecologic Oncology Group (GOG) zur Radio(chemo)therapie war insbesondere der Hb-Wert adjustiert an das Tumorstadium unter Therapie („mittlerer wöchentlicher Tiefstwert“) prognostisch [274]. Das progressionsfreie 5-Jahres-Überleben betrug bei Hb ≥ 12 g/dl (≥ 7,452 mmol/l), 10-11,9 g/dl (6,21-7,39 mmol/l), und <10 g/dl (< 6,21 mmol/l), hier 73 %, 56 % bzw. 14 % [274].

Die in einer älteren randomisierten Studie beschriebenen positiven Effekte einer Transfusion auf das Überleben nach Radiotherapie des Zervixkarzinoms wurden in der neueren Literatur aufgrund methodischer Fehler in Frage gestellt [276]. Eine
retrospektive Analyse von 204 Patientinnen mit alleiniger Radiotherapie, die systematisch bei Hb < 11 g/dl (< 6,21 mmol/l), transfundiert wurden, ergab jedoch, dass jene Patientinnen, die nach Transfusion im Hb-Bereich oberhalb 11 g/dl (6,21 mmol/l), blieben (Transfusions-Responder) eine ähnliche Prognose erreichten wie jene ohne Transfusionsbedarf unter Therapie [277]. Patientinnen mit Hb < 11 g/dl (< 6,21 mmol/l), im Therapieverlauf wiesen nach multivariater Analyse ein schlechteres Überleben auf.

Auch wenn die kausalen Zusammenhänge u. a. von Tumorblutung, Anämie, Tumorphönie und Therapieresistenz teilweise noch unklar sind, erscheint es aufgrund der vorliegenden Daten sinnvoll, vor und während einer definitiven Radio- bzw. Radio(chemo)therapie Anämien mittels Transfusion zu korrigieren. Im Hinblick auf die in den Studien betrachteten verschiedenen Schwellenwerte ist ein Zielwert des Hb oberhalb von 11 g/dl (6,21 mmol/l), zu sehen.


12.1. Primärbehandlung


beziehungsweise der alleinigen Radio(chemo)therapie nach histologischer Definition des Bestrahlungsfeldes [284] (siehe Kapitel 9 Grundlagen der Therapie).

Zwei Situationen in der Primärbehandlung sind derzeit in der kritischen Diskussion: Die neoadjuvante Chemotherapie und die verlängerte adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Operation beziehungsweise Radio(chemo)therapie.

Der Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie hat bei mehreren Organentitäten einen Vorteil insbesondere im Hinblick auf die lokale Operabilität gezeigt (z.B. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (AWMF-Registernummer 032/045OL) (Version 3.0) [52]). Somit ist dieses Therapieprinzip auch Bestandteil von Untersuchungen bei der Patientin mit Zervixkarzinom. Eine Cochrane-Analyse von 2012 zeigte, dass die neoadjuvante Chemotherapie – geplant vor anschließender Operation – in einer Dosierung von Cisplatin >25 mg/m² pro Woche und einem Intervall der Gesamtapplikation von weniger als 14 Tagen zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,75, 95 % KI 0,61 – 0,93, P = 0,008) und des Gesamtüberlebens (HR 0,77, 95 % KI 0,62 - 0,96, P = 0,02) führt [172]. Bei Verwendung des Random-Effekt-Models war der Effekt nicht mehr signifikant darstellbar (OR 0,60, 95 % KI 0,32 – 1,12, P = 0,11). Aufgrund der geringen Patientenzahl in den zugrunde liegenden 6 Studien (n=1.078) empfehlen die Autoren aber weiterhin keinen Einsatz außerhalb von Studien. Daten aus randomisiert kontrollierten Studien zum Vergleich der neoadjuvanten Chemotherapie plus Operation versus primäre Radio(chemo)-therapie oder neoadjuvante Chemotherapie plus Radio(chemo)therapie liegen nicht vor. Eine neuere Meta-Analyse von 2013 konnte in den Stadien IB1 bis IIA keine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens durch die neoadjuvante Therapie zeigen [171]. Allerdings wurden hier auch Beobachtungsstudien eingeschlossen und eine Studie aus der Cochrane-Analyse (Chen, et al. 2008 [285]) wurde ausgeschlossen. Beide Autorenguppen sind sich einig, dass durch die Verringerung der Rate an adjuvanten Therapien und die tendentielle Erhöhung der Rate an Operabilität (OR 1,55, 95 % KI 0,96 – 2,50, P = 0,07 [172]), Lymphknotenbefall (OR 0,54, 95 % KI 0,40 – 0,73, P < 0,0001 [172]), Parametrieninfiltration (OR 0,58, 95 % KI 0,41 – 0,82, P = 0,002 [172]), sowie auch der in der Tendenz positiven Datenlage zu patientenrelevanten Outcomeparametern (z.B. Fernmetastasenrate: (OR 0,72, 95 % KI 0,45 – 1,14, P = 0,16 [172]) die neoadjuvante Therapie beim Zervixkarzinom weiter eine interessante Option bleibt. Zu therapiebedingten Toxizitäten wird in beiden Metaanalysen keine Stellung bezogen.

Prinziell kann über eine neoadjuvante medikamentöse Therapie diskutiert werden, wenn im Rahmen der präoperativen Diagnostik bereits Risikofaktoren festgestellt wurden, die die Notwendigkeit einer postoperativen Radiochemotherapie definieren (siehe Empfehlung 9.7.). Dies ist in folgenden klinischen Situationen der Fall:

- Bulky Disease mit einer bildgebenden dokumentierten Tumorgröße von größer 4 cm,
- Bildgebender Verdacht auf positive Lymphknoten,
- Vorliegen von mehreren histopathologisch definierten Risikofaktoren wie G3, L1, V1.

Bei der Indikationsstellung zur Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie sind Nutzen und Risiken gegeneinander abzuwogen. Nach der vorliegenden Literatur besteht die Absicht einer neoadjuvanten medikamentösen Therapie in einer Verbesserung der Operabilität, da die Inzidenz positiver Lymphknoten und einer parametranen Infiltration reduziert wird [171, 172]. Weiterhin wird durch eine neoadjuvante medikamentöse Chemotherapie die Wahrscheinlichkeit der
Notwendigkeit einer adjuvanten Radiochemotherapie reduziert (OR 0,57; 95% KI 0,33 – 0,98) [171]. Diesen möglichen Nutzen müssen die Risiken und Nebenwirkungen einer dosisintensivierten platinhaltigen Chemotherapie (z.B. Nephrotoxizität, Ototoxizität und hämatologische Nebenwirkungen) gegenüber gestellt werden.

Die Dokumentation des Therapieerfolges durch die neoadjuvante Chemotherapie kann durch die vaginale Ultraschalluntersuchung oder eine Kernspintomographie des Beckens durchgeführt werden. Entscheidend hierbei ist, dass immer das Verfahren gewählt wird, welches als primäres Diagnoseverfahren eingesetzt wurde (siehe Kapitel 7 Diagnostik). Wird nach einer neoadjuvanten Chemotherapie eine Operation durchgeführt, so ist derzeit unklar, welche Auswirkung tumorbefallene Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie auf die weitere Therapie haben. Zudem ist unklar, in welchen Resektionsgrenzen operiert werden soll. Da dies ungeklärt ist, das heißt dass intraoperativ eine suffiziente Beurteilung der ehemaligen Tumorausbreitung nicht möglich ist, sollte in der Form operiert werden, die zuvor geplant gewesen war.


12.2. Lokalrezidiv, Metastasierung und Palliativsituation

Bei der Patientin mit Zervixkarzinom liegt häufig bei der Erstdiagnose bereits eine fortgeschrittene Erkrankung vor. Per Definition ist der paraaortale Lymphknotenbefall eine M1 Situation, so dass hier alle Patientinnen mit Stadium III und IV sowie die mit niedrigem Tumorstadium mit geringerer lokoregionaler Ausbreitung aber betroffenen paraaortalen Lymphknoten als primär metastasiert gelten. Dieser Aspekt ist ein wichtiger Bestandteil des Aufklärungsgespräches über die Prognose und der Auswahl der Therapiestrategien, um eine unnötige Morbidität bei nicht effektiver Langzeittherapie zu vermeiden.

Die Indikation zur medikamentösen Therapie beim Lokalrezidiv ist abhängig von der bildgebenden Diagnostik mit vorhergehendem Ausschluss von Fernmetastasen. Bestehen keine Fernmetastasen so kann eine Therapieentscheidung bei lokalem Tumorrezidiv getroffen werden in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patientin, der Lokalisation und Ausdehnung des Lokalrezidivs und der Art der Primärtherapie (siehe Kapitel 18 Lokalrezidiv). Die Behandlung des Lokalrezidivs ist abhängig von der Vorbehandlung und dem Primärstadium und umfasst das komplette Spektrum von exenterativen operativen Eingriffen bis zur Radio(chemo)therapie beziehungsweise der Radiotherapie in Abhängigkeit von der Vorbestrahlung beziehungsweise der medikamentösen Vorbehandlung. Chemotherapeutikum der Wahl ist Cisplatin für die Kombination mit der Strahlentherapie (siehe Kapitel 11. Strahlentherapie). Als alleinige medikamentöse Therapie sind verschiedene Cisplatin-Kombinationen mit Paclitaxel (135 mg/m²), Vinorelbine (30 mg/m² Tag 1 + 8), Gemcitabine (1000 mg/m² Tag 1 + 8) und Topotecan (0,75 mg/m² Tag 1, 2 und 3) getestet worden [287]. Die Kombinationstherapien unterscheiden sich nicht wesentlich in ihrer Wirksamkeit [288],
wobei bis dato einzig die Kombination aus Cisplatin mit Topotecan einen Überlebensvorteil gegenüber der Cisplatinmonotherapie gezeigt hat [289]. Diese kann aber unter anderem auch daran liegen, dass die anderen Studien bei nicht Erreichen des Primärzieles, das heißt Unterschiede im krankheitsfreien Überleben abgebrochen worden sind und die Datenlage für das Erreichen des Endziels Gesamtüberleben deshalb nicht weiter verfolgt worden ist. Die Kombination aus Cisplatin mit Paclitaxel zeigt im Vergleich zur Kombination von Cisplatin mit Gemcitabine oder Vinorelbin eine höhere Ansprechrate bei niedrigerem Nebenwirkungsspektrum [287, 288]. Die am häufigsten verwendeten Therapien sind die Kombination aus Cisplatin mit Paclitaxel und Cisplatin mit Topotecan. Die einzige für Deutschland zugelassene Kombination ist Cisplatin mit Topotecan (siehe Kapitel 18.3.6 Medikamentöse Therapie beim Lokalrezidiv bzw. Metastase und Kapitel 19.3.4 Medikamentöse Therapie in der metastasierten Situation).

12.3. Metastasen

Im Hinblick auf die Metastasierung muss die Frage primär beantwortet werden, ob es sich um eine isolierte Metastasierung oder eine ausgedehnte Organmetastasierung beziehungsweise lokoregionäre Metastasierung im paraaortalen Lymphknotenbereich handelt. Bei isolierter Metastasierung kann mit der Patientin diskutiert werden, ob eventuell ein operativer Eingriff oder eine lokoregionäre Strahlentherapie eine Option darstellt. Gegebenenfalls kann dieses auch mit einer anschließenden Chemotherapie kombiniert werden. Hier ist erneut die Kombination Cisplatin plus Paclitaxel beziehungsweise Cisplatin plus Topotecan in den Standarddosierungen (s. o.) die Option der Wahl. Die Patientin ist darüber zu informieren, dass nur durch eine Chemotherapie mit Cisplatin und Topotecan eine geringfügige Verlängerung des Gesamtüberlebens (6,5 vs. 9,4 Monate [HR 0,76]) im Vergleich zur Cisplatinmonotherapie [289]) erreicht werden kann (siehe Kapitel 18.3.6 Medikamentöse Therapie beim Lokalrezidiv bzw. Metastase und Kapitel 19.3.4 Medikamentöse Therapie in der metastasierten Situation). Aktuelle Daten zeigen, dass die Ergänzung zur Kombinationstherapie mit Cisplatin und Paclitaxel mit der gerichteten Antikörpertherapie mit Bevacizumab in der metastasierten beziehungsweise Rezidivsituation einen statistisch signifikanten aber geringen Überlebensvorteil (13,3 Monate vs. 17 Monate; HR 0,71 [98 %-KI 0,054-0,94]; p=0,008) bei erhöhtem Nebenwirkungsspektrum zeigt (siehe Kapitel 19.3.4.1 Zielgerichtete Therapie).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientin mit Metastasierung ist beim Zervixkarzinom deutlich geringer als bei anderen Karzinomen, da die Ansprechrate auf Chemotherapeutika deutlich geringer ist als bei anderen Entitäten.

Informationen hierzu sind Bestandteil des Gesamtbetreuungskonzeptes der Patientin, in dem auch die Option „best supportive care“ in der metastasierten Situation zu diskutieren ist (siehe Empfehlung 9.19.).
13. Supportivtherapie
K. Jordan

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. Dieses Unterkapitel behandelt die Aspekte der Supportivtherapie, die bezogen sind auf die Therapie der Patientin mit Zervixkarzinom. Eine übergeordnete fachübergreifende S3-Querschnittsleitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ (AWMF-Registernummer 032/054OL) wird derzeit erarbeitet.

### 13.1. Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>EK</th>
<th>Die Supportivtherapie zur Prophylaxe und Minimierung therapie- oder tumorbedingter Symptome soll leitliniengerecht erfolgen.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 13.1. Antiemetische Prophylaxe und Therapie

Um möglichst eine optimale Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen und damit die Verträglichkeit bzw. die regelrechte Durchführung der Therapie zu realisieren, sollte die antiemetische Prophylaxe gemäß der evidenzbasierten aktuellen Leitlinien erfolgen, die regelmäßig z. B. von der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) und der American Society of Clinical Oncology (ASCO) herausgegeben werden [290, 291].

### 13.1.1. Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Nachdem sowohl intravenöse und orale Zytostatika als auch hormonelle und biologische Substanzen nach 4 Risikoklassen stratifiziert sind (Tabelle 13 und Tabelle 14), erfolgt die Auswahl des jeweiligen antiemetischen Therapieregimes entsprechend der Zugehörigkeit zur hoch-, moderat-, gering- oder minimal emetogenen Gruppe.
Tabelle 13: Emetogenes Potenzial intravenös applizierter antineoplastischer Substanzen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Emetic Risk in % (without antiemetic prophylaxis)</th>
<th>Substances</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hoch (&gt; 90 %)</td>
<td>Cisplatin, Cyclophosphamide (&gt; 1500 mg/m²)</td>
</tr>
<tr>
<td>Moderat (30-90 %)</td>
<td>Doxorubicin*, Epirubicin*, Carboplatin, Ifosfamid, Cyclophosphamide (&lt; 1500 mg/m²), Oxaliplatin</td>
</tr>
<tr>
<td>Gering (10-30 %)</td>
<td>Mitomycin, Mitoxantron, Docetaxel, Paclitaxel, Doxorubicin HCL liposome injection, Etoposide, 5-Fluorouracil, Gemcitabine, Topotecan, Methotrexate (&gt; 100 mg/m²)</td>
</tr>
<tr>
<td>Minimal (&lt;10 %)</td>
<td>Bevacizumab, Vinblastin, Vinorelbine</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* these Anthracyclines are, if combined with Cyclophosphamide, assigned to high risk

Tabelle 14: Emetogenes Potenzial oral applizierter antineoplastischer Substanzen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Emetic Risk in % (without antiemetic prophylaxis)</th>
<th>Substances</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hoch (&gt; 90 %)</td>
<td>None</td>
</tr>
<tr>
<td>Moderat (30-90 %)</td>
<td>Cyclophosphamide</td>
</tr>
<tr>
<td>Gering (10-30 %)</td>
<td>Capecitabine, Etoposide</td>
</tr>
<tr>
<td>Minimal (&lt;10 %)</td>
<td>Methotrexate</td>
</tr>
</tbody>
</table>

At oral chemotherapy, antiemetic prophylaxis can deviate from the schema listed in Table 15 and must be individualized.

13.1.2. Antiemetic Strategy

It is important to begin chemotherapy with an antiemetic strategy during the acute and delayed phase of vomiting (Table 15). Early in the course of chemotherapy, symptom-oriented treatment is only effective if the antiemetic strategy is established during the acute phase of vomiting. In particular, it is important to consider the emetogenic potential of the chemotherapy and select the most emetogenic agent as the basis for antiemetic prophylaxis. Further agents do not provide additional benefit (exception: AC-based chemotherapy). In particular, ambulant-treated patients must fill written medication plans, which are handed over. A single daily dose of antiemetics is often sufficient. Oral intake of antiemetics can be as effective as intravenous administration under the condition of comparable availability (see package leaflet). Multiday chemotherapy with constant emetogenic potential on each day requires antiemetics on each chemotherapy day, e.g. on day 1 and every second day (e.g. d1, d3, d5). After the course of chemotherapy, antiemetic prophylaxis during the delayed phase of vomiting is necessary.
13.1.3. Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen

Bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten, ist ebenfalls das emetogene Risiko anhand der Risikokategorien (Tabelle 16) zu prüfen und eine leitliniengerechte Prophylaxe und Therapie einzuleiten [290, 291].
### 13.1. Antiemetische Prophylaxe und Therapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Emesis-Risiko</th>
<th>Bestrahlte Körperregion</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>hoch (&gt; 90 %)</td>
<td>Ganzkörperbestrahlung, total nodale Bestrahlung</td>
</tr>
<tr>
<td>moderat (30-90 %)</td>
<td>Oberes Abdomen, obere Halbkörperbestrahlung</td>
</tr>
<tr>
<td>gering (10-30 %)</td>
<td>Unterer Thorax, Becken, Hirnschädel, Neuroachse, HNO</td>
</tr>
<tr>
<td>minimal (&lt; 10 %)</td>
<td>Extremitäten, Mamma</td>
</tr>
</tbody>
</table>


Bei Patienten, die eine kombinierte Radio(chemo)therapie erhalten, wird das emetogene Risiko in der Regel durch die Chemotherapie definiert, vorbehaltlich dass das Risiko der Strahlentherapie durch die Tumorlokalisation höher sein sollte.

#### 13.1.4. Diarrhoe/Enteritis


Klinisch evidenzbelegte Hauptrisikofaktoren für die Erhöhung sowohl der Inzidenz als auch des Schweregrades von Diarrhö sind eine parallele Bestrahlung des Abdomens/Beckens, gleichzeitige Neutropenie und koexistierende Symptome wie Stomatitis, Emesis, Anorexie, Anämie, Bauchkrämpfe oder eine Kombination dieser Symptome.

#### 13.1.5. Chemotherapie-induzierte Diarrhoe/Enteritis

Für die Therapie der durch Zytostatika induzierten Diarrhöen werden in den ASCO Konsensus-Leitlinien von 2004 immer noch ausschließlich Loperamid, Octreotid und Opiumtinktur empfohlen, wobei Loperamid das Mittel der ersten Wahl ist [293]. Die Initialdosierung beträgt 4 mg, gefolgt von 2 mg alle 2-4 Stunden oder nach jedem Abgang von ungeformtem Stuhl, bis zu maximal 12 mg. Opiumtinktur (z. B. 3x tgl. 15
13.1. Antiemetische Prophylaxe und Therapie

Tropfen) selbst ist eher bei therapieresistenten Diarrhöen zu empfehlen. Octreotid, ein synthetisches Somatostatin-Analogon, vermindert die Sekretion einer Reihe von Hormonen, darunter VIP (*vasoactive intestinal peptide*), verlängert die gastrointestinale Passagezeit und erhöht die Absorption von Flüssigkeiten und Elektrolyten. Obwohl sich Octreotid (z. B. 100-150 µg 3x tgl; bis 500 µg 3x tgl) in einer randomisierten Studie dem Loperamid als überlegen gezeigt hat (90 % versus 15 % Durchfallfreiheit nach 3 Tagen), ist es angesichts der hohen Behandlungskosten als Reservemittel bei therapieresistenten Patienten einzuordnen [294, 295].

13.1.6. Radio(chemo)therapie-induzierte Diarrhoe/Enteritis


13.1.7. Therapie der Anämie:

Patienten mit einer Tumorerkrankung leiden häufig unter einer Anämie, die klinische Symptome hervorrufen kann. Als Ursache kommen sowohl die Tumorerkrankung selbst als auch die Tumortherapie in Frage.

Die Häufigkeit und Schwere der Anämie ist abhängig von Tumortyp und Stadium, so betrifft sie ca. 50 % der Patienten mit soliden Tumoren. Als therapeutische Optionen der Anämie stehen Bluttransfusionen und die Substitution essenzieller Nahrungsbestandteile der Erythropoese zur Verfügung. Hier ist eine akkurate Risiko-Nutzen Abwägung notwendig. Zudem sind der funktionelle Eisenmangel und die daraus resultierenden potentiellen therapeutischen Optionen zu berücksichtigen (siehe Kapitel 11.2 Anämie unter Radio(chemo)therapie) [296].

13.1.8. Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF


Die Prophylaxe der Neutropenie mit G-CSF bei alleiniger Strahlentherapie ist nicht erforderlich und wird in den Leitlinien nicht empfohlen.
13.1. Antiemetische Prophylaxe und Therapie

Tabelle 17: Patientenbezogene Risikofaktoren für febrile Neutropenie (FN) [298]

| Patientenbezogene Risikofaktoren für febrile Neutropenie (FN) |
|-----------------|-----------------|
| **Hohes Risiko** | • Alter > 65 Jahre |
| **Erhöhtes Risiko** | • Fortgeschrittene Erkrankung  
| | • Vorhergehende FN-Episoden  
| | • Keine Antibiotika-Prophylaxe, kein Einsatz von G-CSF |
| **Andere Faktoren** | • Schlechter Performance-Status und/oder schlechter Ernährungszustand  
| | • Weibliches Geschlecht  
| | • Hämoglobin < 12 g/dl  
| | • Leber-, Nieren- oder kardiovaskuläre Erkrankungen |

13.1.9. Mukositis
Mukositis ist eine eher seltene Erkrankung im Rahmen der Therapie der Patientin mit Zervixkarzinom. Bis zur Fertigstellung der übergeordneten fachübergreifenden S3-Querschnittsleitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ (AWMF-Registernummer 032/054OL) wird für weitere Informationen zur Therapie der Mukositis auf die Leitlinie der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) von 2013 verwiesen [299].

13.1.10. Lokoregionäre Nebenwirkungen

13.1.10.1. Radiogene Proktitis
Eine medikamentöse Prophylaxe der radiogenen Proktitis ist nicht bekannt. 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) ist aufgrund erhöhter Komplikationsraten während der Strahlentherapie im Abdomen kontraindiziert. Bei einer akuten Proktitis ist die topische Therapie mit Butyraten möglich (siehe Fachinformation) [300]. 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), Sodium, Pentosanpolysulfat oder Metronidazol mit Kortison erfolgen. Diese Therapien werden z. B. in erfahrenen Zentren interdisziplinär (Gynäkologische Onkologie, Radioonkologie, Gastroenterologie) durchgeführt.

13.1.10.2. Radiogene Zystitis
Die akute Strahlentherapie-induzierte Zystitis führt zu Symptomen wie Dysurie, steigende Miktionsfrequenz und Nykturie.

Im Vordergrund steht die symptomatische Behandlung der Beschwerden mittels Analgesie und Spasmolyse (Metamizol, zentral wirksame Analgetika, Butylscopolamin, Oxybutynin). 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.
Der präventive Einsatz von Amifostin (= Aminothiol) zur Reduktion strahlentherapie-
bedingter Toxizität kann laut ASCO Leitlinie (2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants) bedacht werden. Ethyol®
(Amifostin) ist in Deutschland in dieser Indikation nicht zugelassen. Die kritische
Abwägung der Nebenwirkungen und des Nutzens von Amifostin in dieser off-label use
Indikation ist notwendig. [301].

13.1.10.3. Radiogene Vulvovaginitis
Die akute radiogene Vulvovaginitis tritt bis zu 90 Tage nach Radiatiobeginn auf und ist
häufig reversibel. Zur Therapie der Vulvovaginitis stehen Dextran, Camille, Basel und Sitzbäder mit synthetischen Gerbstoffen wie Phenol-Methanol-
Harnstoff-Polykondensat zur Verfügung. Zur Wiederherstellung des physiologischen
pH-Wertes der Vagina als Voraussetzung für die Wiederherstellung der physiologischen
Vaginalflora werden Suppositorien mit gefriergetrockneten Kulturen des L. acidophilus
und vaginal topische Östrogene bei fehlenden absoluten Kontraindikationen (Östrogen-
haltige Cremes oder Gele, Övula, Inserts oder Vaginaltabletten) oder Benzydamin-
haltige Cremes eingesetzt.

13.1.10.4. Lymphödem
Beim Lymphödem wird in der klinischen Praxis die Kombinationstherapie aus
manueller Lymphdrainage und Kompressionstherapie durchgeführt. Die Frequenz und
Dauer dieser kombinierten Maßnahmen richten sich nach dem Lymphödemstadium I-III.
Nach Ausschluss von Kontraindikationen erfolgt die Durchführung nach Abwägung des
zu erwartenden Nutzens. (Weitere Ausführung siehe Kapitel 16.3 Therapie von
Lymphödemen).

13.1.10.5. Vaginaltrockenheit, Vaginalstenose und Vaginalfibrose
Die radiogen- und/oder chemotherapieinduzierte Trockenheit der Vagina kann beim
Zervixkarzinom durch die Applikation von inerten Gleitgelen vermildert 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 der Strahlentherapie, die die Vaginalregion
einbezogen hat, ist die mechanische Dilatation (Vaginaldilatatoren, Bepanthentampons)
ein geeignetes Instrument zur Prophylaxe der Vaginalstenose.

13.1.10.6. Sexuelle Funktionsstörungen
Die ausreichende Information der Patientinnen über Auswirkungen der Therapie auf ihr
Sexualleben und über die Möglichkeiten prophylaktisch-therapeutischer Maßnahmen
(z. B. vaginale Dilatation) ist ein existenzieller Bestandteil der Therapie der Patientin
mit Zervixkarzinom (Weitere Ausführung siehe Kapitel 16.5 Sexualität).
14. **Psychoonkologie und Lebensqualität**

14.1. **Psychoonkologische Hilfen**

J. Weis


### 14.1. Konsensbasiertes Statement:

| EK | Die psychoonkologische Versorgung von Patientinnen mit Zervixkarzinom ist ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar. |
| Starker Konsens |


Hierfür sollte der behandelnde Arzt über psychoonkologische Basiskompetenzen verfügen. Darüber hinaus sollte eine psychoonkologische Fachkraft in das Behandlungsteam integriert sein, um die psychoonkologische Beratung und Behandlung durchführen zu können.

### 14.2. Konsensbasierte Empfehlung

| EK | Eine psychosoziale Beratung und Unterstützung soll allen Patientinnen und deren Angehörigen bedarfsgerecht angeboten werden. |
| Starker Konsens |

### 14.3. Konsensbasierte Empfehlung

#### EK

Die Feststellung des individuellen Bedarfs sowie die daraus abgeleitete Beratung und Behandlung soll entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL) über ein standardisiertes Screeningverfahren erfolgen.

Starker Konsens


Zur Feststellung der psychosozialen Belastungen sowie des psychoonkologischen Behandlungsbedarfs sollen standardisierte und validierte Screeningverfahren eingesetzt werden [312]. Der Einsatz eines psychoonkologischen Screeninginstrumentes sollte frühestmöglich erfolgen und in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus der Patientin (z.B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt durchgeführt werden. Entsprechend den Vorgaben in der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032 - 051OL) wird vor allem die Verwendung des Distress Thermometers oder der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) empfohlen [313]. Im Falle eines positiven Ergebnisses eines Screening soll ein diagnostisches Gespräch zur weiteren diagnostischen Abklärung erfolgen.
### 14.4. Konsensbasierte Empfehlung

**EK**

Das Thema Sexualität sollte aktiv exploriert werden, um weiteren Unterstützungsbedarf und entsprechende Hilfestellungen einleiten zu können.

Starker Konsens

Probleme der Sexualität sollten von den Behandlern immer aktiv angesprochen werden, da aufgrund der Schambesetzung sowie Tabuisierung des Themas Sexualität die Patientinnen von sich aus das Thema selten ansprechen.

### 14.5. Konsensbasierte Empfehlung

**EK**

Psychosoziale Hilfen sollten in allen Krankheitsphasen allen Patientinnen und ihren Angehörigen niedrigschwellig angeboten werden.

Starker Konsens

Psychoonkologische Interventionen sind entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL) definiert als eine nicht-pharmakologische Intervention, in welcher psychologische Methoden wie z. B. Psychoedukation, Stressbewältigungstraining, Psychotherapie, Entspannungsverfahren allein oder in Kombination, von einem professionellen Therapeuten in einer persönlichen Interaktion mit Krebspatienten durchgeführt werden, um deren psychische und soziale Belastungen zu vermindern und die Lebensqualität zu erhöhen. Zu den psychoonkologischen Interventionen gehören:

- Entspannungsverfahren
- Psychoedukation
- Psychotherapie (Einzel, Gruppe, Paar)
- Psychosoziale Beratung
- Künstlerische Therapie

14.2. **Messung der Lebensqualität**

O. Damm, W. Greiner

### Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>EK</th>
<th>Untersuchungen zur Lebensqualität bei Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen sowohl in klinischen Studien als auch in der Versorgungsforschung durchgeführt werden.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### Bedeutung der Lebensqualitätsforschung


### Erhebung von gesundheitsbezogener Lebensqualität


14.2.3. Zervixkarzinomrelevante Messinstrumente


15. Komplementäre und Alternative Medizin
K. Münstedt

15.1. Einführung

15.2. Begriffsdefinition
Der Begriff Komplementäre und Alternative Medizin ist nicht klar definiert. Es werden aus der Perspektive der konventionellen Medizin (der sogenannten Schulmedizin) zwei unterschiedliche Medizinrichtungen miteinander vermischt, die sich hinsichtlich der Akzeptanz der Konventionellen Medizin deutlich unterscheiden. Während die Komplementäre Medizin die Konventionelle Medizin akzeptiert, diese jedoch durch zusätzliche Verfahren besser verträglich oder wirksamer machen möchte, lehnt die Alternativmedizin die Konventionelle Medizin ab [328].

Die Alternativmedizin hat eigene vielfach unterschiedliche Konzepte hinsichtlich der Ätiologie, Pathogenese und Therapie entwickelt. In vielen Fällen versprechen Alternativmediziner eine sanfte Heilung ohne die Anwendung von radikalen Operationen, Chemotherapie und Strahlentherapie und weisen oftmals sogar darauf hin, dass diese Maßnahmen den Behandlungserfolg der alternativen Methoden gefährden würden [328].

Unter dem Eindruck der Krankheit und gegebenenfalls eigenen Konzepten zur Krebsätiologie kann es für die betroffene Patientin schwierig sein, rational begründbare Entscheidungen zu treffen. Dieses Kapitel soll einen Überblick über die verschiedenen Behandlungsoptionen und deren Wirksamkeit geben.

15.3. Verbreitung Alternativer und Komplementärer Medizin
Im Hinblick auf die Nutzung ergab eine kanadische Studie, dass Patientinnen mit Zervixkarzinom insgesamt seltener Methoden aus dem Bereich der komplementären und alternativen Medizin (CAM) nutzen, verglichen mit Patientinnen mit anderen gynäkologischen Tumorentitäten [329]. Nach einer Studie aus Connecticut/USA haben 87 % der Patientinnen mit Zervixkarzinom Methoden ergänzend zur konventionellen Krebstherapie angewendet, vornehmlich Vitamine (80,3 %) und Gebete (69,7 %) gefolgt.
von Massage (38,5 %), Kräuter/Tees (36,1 %) und Visualisierung/Meditation (31,3 %) [330]. Ob und inwieweit sich diese Daten auf Deutschland oder Europa übertragen lassen ist fraglich. Allgemein wenden etwa 40 % aller Tumorpatienten Methoden der komplementären und alternativen Medizin an, wobei die Prävalenz je nach Tumorentität und Land unterschiedlich hoch ist [331]. Entsprechende Priorisierung bezüglich Nutzung und Auswahl der Methoden basieren auf interkulturellen Unterschieden bezüglich der Laienätiologie.

15.4. Beratung zum Bereich Komplementärer und Alternativer Medizin (CAM)

15.4.1. Konsensbasierte Empfehlung

**EK**

Eine Beratung zu Komplementären und Alternativen Methoden (CAM) sollte erfolgen. Wenn Patientinnen entsprechende Methoden anwenden, sollte dies erfasst werden.

Konsens


15.5. Bedeutung alternativmedizinischer Methoden

15.5.2. Konsensbasierte Empfehlung

**EK**

Alternativmedizinische Behandlungsoptionen, d. h. Maßnahmen, die unter Verzicht auf Methoden der konventionellen Medizin versuchen, Frauen mit Zervixkarzinom zu behandeln, sollen abgelehnt werden.

Starker Konsens

15.6. Bedeutung komplementärmedizinischer Methoden

Bei den komplementärmedizinischen Methoden unterscheidet man zwischen Maßnahmen, die die Wirksamkeit der Behandlung oder die Prognose verbessern und solchen, die die Nebenwirkungen von Behandlungen verringern sollen. Die Mehrzahl der Methoden sind ausgeschlossene Methoden nach § 135 SGB V, und daher keine vertragsärztlichen Leistungen zulasten der GKV.

15.6.1. Verbesserung der Therapiewirksamkeit oder der Prognose

15.6.1.1. Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO)

In der Vergangenheit wurden verschiedene Methoden propagiert, bei denen durch eine vermehrte Sauerstoffanreicherung im Gewebe die Wirksamkeit von konventionellen Behandlungsmassnahmen gesteigert werden soll. Bereits in den 70iger Jahren des letzten Jahrhunderts wurde jedoch im Rahmen einer kleinen randomisierten Studie an 82 Zervixkarzinompatientinnen, die eine Strahlentherapie erhielten, gezeigt, dass eine zusätzliche hyperbare Sauerstofftherapie keine Behandlungsvorteile in Bezug auf lokale Kontrolle, Überleben oder Nebenwirkungen und laut den Autoren klinisch keinen Stellenwert hat [343].

15.6.2. Reduktion von Nebenwirkungen

15.6.2.1. Misteltherapie

Die einzige Untersuchung zur Misteltherapie beim Zervixkarzinom kommt zu dem Schluss, dass die Misteltherapie bzgl. des Gesamtüberlebens vorteilhaft ist. Die Untersuchung hat jedoch erhebliche methodische Mängel; so ist z. B. die Auswahl der Patientinnen für die Matched-Pair-Analyse nicht berichtet [344]. Bei anderen Tumorentitäten konnte bislang kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden [345]. Im Hinblick auf die Lebensqualität soll sich die Misteltherapie positiv auswirken, qualitativ hochwertige Studien dazu stehen aus [345].

15.6.2.2. Enzymtherapie

In einer prospekteniven, randomisierten Studie bei 120 indischen Patientinnen wurde die zusätzliche Enzymtherapie mit Papain, Trypsin und Chymotrypsin zur Strahlentherapie beim Zervixkarzinom geprüft. Die Analyse der Befunde ergab signifikante Unterschiede im Hinblick auf strahlentherapie-bedingte Hautreaktionen, gastrointestinale sowie urogenitale Beschwerden zugunsten der mit Enzymen behandelten Therapiegruppe [346]. Aufgrund dieser Datenbasis sind weitere Studien sinnvoll, eine allgemeine Empfehlung zur Enzymtherapie kann derzeit jedoch nicht abgeleitet werden.
15.6.2.3. **Vitamine, Antioxidantien, Selen**

Zum Thema der Antioxidantien und Vitamine während der aktiven konventionellen Behandlung des Zervixkarzinoms existieren nur wenige Daten. Gegenwärtig gibt es zwei sich widersprechende Theorien:

- die Hoch-Dosis-Vitamintherapie-Variante soll die Wirksamkeit der Strahlentherapie auf maligne Zellen verstärken und die Toxizität auf gesunde Zellen abschwächen. Entsprechendes wurde für Vitamin E in Zervixkarzinomzellen gezeigt [347, 348].
- Antioxidantien fangen die freien Radikale, die während der Strahlentherapie generiert werden, ab und schützen in vitro damit die Krebszellen vor der Strahlentherapie.


Zu uterinen Karzinomen (Endometrium- und Zervixkarzinom) existiert eine multizentrische, randomisierte Phase-3-Studie, die die Auswirkungen einer Supplementation von Natriumselenit auf die unerwünschten Wirkungen der Strahlentherapie untersuchte. Die Studie umfasste lediglich 81 Patientinnen mit uterinen Karzinomen (11 mit Zervixkarzinom) und nachgewiesenem Selenmangel. Sie ergab, dass durch eine Selensupplementation signifikant weniger häufig (20,5 % versus 44,5 %) Diarrhoen auftraten [352]. Hinweise für ein ungünstigeres rezidivfreies und Gesamtüberleben fanden sich nicht. Eine krebspräventive Wirkung der Selensupplementation konnte in einer aktuellen Cochrane-Analyse von 2011 nicht belegt werden [353].


Diese Hinweise aus Studien sind nicht ausreichend, um eine Empfehlung für einen vorbeugenden Einsatz von Vitaminpräparaten, Antioxidantien und/oder Selen zur Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen in der Therapie von Zervixkarzinompatientinnen abzuleiten.

15.6.2.4. **Healing Touch**

Healing Touch ist eine Energiebehandlung, die das Gleichgewicht von körperlichem, mentalem, emotionalem und spirituellem Wohlbefinden unterstützen und die Selbstheilungskräfte stimulieren soll. Zu dieser Methode, die sich in den USA und zunehmend auch in Deutschland Beliebtheit erfreut, existiert eine randomisierte, 3-
armige Studie, bei der an 51 Patientinnen die Veränderungen der unerwünschten Wirkungen einer Radio(chemo)therapie beim Zervixkarzinom durch Healing Touch sowie einer Entspannungstherapie im Vergleich zur Standardbehandlung geprüft wurden [358]. Die Analyse der Daten ergab, dass unter Healing Touch ein signifikant geringerer Abfall der natürlichen Killerzellen beobachtet werden konnte im Vergleich zu Patientinnen, die sich während der Behandlung Entspannungsübungen unterzogen und solchen, die nur eine konventionele Therapie erhielten. Auch fanden sich Vorteile zugunsten von Healing Touch im Hinblick auf die Depression [358]. Negative Auswirkungen wurden nicht beobachtet, mögliche Langzeitauswirkungen nicht beschrieben.

Belastbare größere Studien, die die Wirksamkeit von Healing Touch in der Behandlung von Zervixkarzinompatientinnen hinsichtlich patientinnenrelevanter klinischer Parameter untersucht haben, liegen bisher nicht vor, so dass der Einsatz als experimentell einzustufen ist.

15.6.2.5. Phytotherapie


Eine klinische Studie zum Effekt eines Extraktes aus Agaricus blazei bei 100 Patientinnen mit Zervix-, Ovarial- oder Endometriumkarzinom (39 aktiv behandelt, 61 Placebogruppe) unter einer carboplatinhaltigen Chemotherapie ergab eine signifikant gesteigerte Aktivität von NK-Zellen (p< 0,002) und günstige Auswirkungen auf Alopecie, Appetitverlust, emotionale Belastung sowie Verbesserung der allgemeinen Schwäche [366].

Ein Präparat aus der indischen Siddha-Medizin (Rasagenthi Mezhugu) ergab in präklinischen Untersuchungen Hinweise auf Wirksamkeit in Bezug auf eine DNS-Schädigung und eine vermehrte Apoptose [367].

Die Aussagekraft dieser Studien und in-vitro Untersuchungen ist für eine qualitative Bewertung der klinischen Anwendung von Phytotherapien zusätzlich zu anerkannten onkologischen Therapien beim Zervixkarzinom nicht ausreichend.
15.6.3. **Fazit für die Praxis**

16. Rehabilitation
U. Henschler, R. Tholen, J. Gärtner, M.C. Koch, C. Kerschgens

<table>
<thead>
<tr>
<th>16.1.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Die medizinisch-onkologische Rehabilitation dient der spezifischen Behandlung von Krankheits- und Therapiefolgestörungen. Alle Patientinnen sollen über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Beantragung und Inanspruchnahme von Rehabilitationssmaßnahmen informiert und beraten werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>Starker Konsens</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>16.2.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Therapiebedingte Störungen sollen bei der Rehabilitation und Nachsorge erfragt und behandelt werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>Starker Konsens</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>


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.


Die Bedürfnisse der Patientinnen in der Rehabilitation nach Zervixkarzinom sind in der Regel sehr komplex und konzentrieren sich deshalb nicht auf eine einzige Profession. Im Vordergrund steht hier eine multidisziplinäre Versorgung der Patientinnen (Ärzte, Psychologen, Physio-, Ergo- und Sporttherapie etc.) mit individueller Ausrichtung auf die Bedürfnisse.

Störungen, wie radiogene Zystitis, overactive bladder, radiogene Proktitis, vulvovaginale Beschwerden, Schmerzen, Lymphödem, Fatigue, Dyspareunie, Descensus genitalis müssen befundorientiert behandelt werden.

### 16.1. Berufliche Reintegration

Onkologische Rehabilitationsmaßnahmen werden in hierzu qualifizierten stationären und ambulanten Rehabilitationseinrichtungen erbracht. Als Kostenträger fungieren in der Regel die gesetzliche Renten- oder Krankenversicherung. Zu den Rentenversicherungsträgern zählen die Deutsche Rentenversicherung (DRV) Bund (ehemals BfA) sowie ehemalige Landesversicherungsanstalten (LVA) als regionale Träger (z. B. DRV Berlin-Brandenburg) sowie weitere Sozialversicherungsträger wie Knappschaften etc. Grundsätzlich ist ein Karzinom kein Berentungsgrund. Die Patientin sollte krankheitsstadienabhängig eine berufliche Wiedereingliederung anstreben, um möglichst wieder die Normalität in ihrem Leben zu haben. Der gesetzliche Auftrag lautet „Rehabilitation vor Rente“. Im ärztlichen Entlassbericht der Rehabilitationsklinik wird für die Patienten, die sich im erwerbsfähigen Alter befinden, eine sozialmedizinische Leistungsbeurteilung erstellt, die sich neben der Beurteilung für das bisherige Tätigkeitsprofil auch auf die Leistungsfähigkeit für den allgemeinen Arbeitsmarkt bezieht. Diese Beurteilung enthält Daten zu qualitativen Belastungen (z. B. körperliche Arbeitsschwere, Exposition zu Kälte, Nässe, Zugluft usw.) und zur quantitativen Belastbarkeit, also in welchem zeitlichen Umfang Tätigkeiten ausgeübt werden können. Unterschieden wird hierbei in 3 Stufen: einem Leistungsvermögen von 6 oder mehr Stunden/Tag, was eine Vollzeitbeschäftigung ermöglicht, von 3 bis unter 6 Stunden, was eine Teilzeitbeschäftigung entspricht und einem Leistungsvermögen von weniger als 3 Stunden, was – sofern es voraussichtlich über einen Zeitraum von 6 oder mehr Monaten anhält – ein Leistungsvermögen ausschließt. In Tabelle 18 sind die quantitativen Beurteilungen der Patientinnen aufgeführt, die im Jahr 2010 zu Lasten der DRV Bund Rehaleistungen in Anspruch genommen hatten.

Tabelle 18: Beurteilung der Leistungsfähigkeit am Ende der medizinischen Rehabilitation für die zuletzt ausgeübte berufliche Tätigkeit

<table>
<thead>
<tr>
<th>Anzahl der Patientinnen mit zur zuletzt ausgeübten beruflichen Tätigkeit</th>
<th>&gt; 6 Stunden (Vollzeit)</th>
<th>3 bis unter 6 Stunden (Teilzeit)</th>
<th>&lt; 3 Stunden (arbeitsunfähig)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>N = 1.590</td>
<td>n=1.165 (60,02 %)</td>
<td>n= 96 (4,94 %)</td>
<td>n=329 (16,95 %)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Quelle: Reha-Statistik DRV 2010, Sonderauswertung, Tabelle 111.11 N.

Am Ende der medizinischen Rehabilitation wurden 1.590 Patientinnen sozialmedizinisch hinsichtlich der Leistungsfähigkeit im Erwerbsleben beurteilt [368]. Bezogen auf die zuletzt ausgeübte Tätigkeit verfügten 1.165 Patientinnen (60,02 %) über ein mindestens 6-stündiges Leistungsvermögen, 96 Patientinnen (4,94 %) über ein Leistungsvermögen für eine Tätigkeit von 3 bis unter 6 Stunden und 329 Patientinnen (16,95 %) wurden mit einer Leistungsfähigkeit von unter 3 Stunden eingestuft. (siehe Tabelle 18) [die Prozentangaben beziehen sich auf alle Patientinnen mit Zervixkarzinom N = 1941; bei einigen Patientinnen konnten keine Angaben gemacht werden oder es erfolgte die Berentung].

Von den Patientinnen, die für die zuletzt ausgeübte Tätigkeit ein Leistungsvermögen von unter 3 Stunden (und damit ein aufgehobenes Leistungsvermögen für die zuletzt ausgeübte Tätigkeit hatten), hatten 97 Patientinnen ein Leistungsvermögen für den allgemeinen Arbeitsmarkt. Hiervon 89 Patientinnen (91,7 %) ein Leistungsvermögen von 6 oder mehr Stunden und 8 Patientinnen (8,2 %) ein Leistungsvermögen von 3 bis unter 6 Stunden.

16.2. Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation

Der physiotherapeutische Teil der Nachbehandlung fokussiert sich auf die Behandlung verschiedener Nebenwirkungen der Krebstherapie (Operation, Strahlentherapie oder Chemotherapie). Diese umfaßt die Therapie einer Inkontinenz, von Lymphödemen bis hin zu Interventionen zur Linderung des Fatigue-Syndroms.


Verschiedene physiotherapeutische passive (Narbenmobilisation, Dehnung von Scheidengewebe, Lagerungen, komplexe physikalische Entstauungstherapie usw.) und aktive Techniken (Anleitung zu schmerzarmen Alltagsverhalten, Kreislaufgymnastik, entstauende Übungen, Massnahmen der Bewegungstherapie und Trainingsformen) können diese Störungen reduzieren.
16.3. Evidenzbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Evidenzbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>B</td>
<td>Bei Belastungsharninkontinenz und/oder Stuhlinkontinenz sollte den Patientinnen mit Zervixkarzinom ein Beckenbodentraining angeboten werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>1++</td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur: [369-375]</td>
<td>Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>


Bei der Behandlung von Dranginkontinenz zeigt eine kombinierte Therapie aus Blasentraining, Beckenbodentraining und edukativen Maßnahmen die besten Ergebnisse und ist durchaus mit einer medikamentösen Behandlung vergleichbar [379]. Eine weitere Option bei der Behandlung von Dranginkontinenz könnte die Behandlung mit funktioneller Elektrostimulation sein [380, 381].


16.3. Therapie von Lymphödemen

<table>
<thead>
<tr>
<th>16.4.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EK</td>
<td>Bei manifestem Lymphödem sollte eine kombinierte Therapie aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression angeboten werden.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

16.4. Linderung des Fatigue-Syndroms


16.4. Linderung des Fatigue-Syndroms

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Evidenzbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>B</strong></td>
<td>Bei Fatigue sollte den Patientinnen aktive Trainingsformen (Kraft- und/oder Ausdauertraining) angeboten werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| **1++**         | Literatur: [389-391]
|                 | Starker Konsens |

Fatigue bei Tumorpatientinnen beschreibt eine ungewöhnlich anhaltende Müdigkeit, die während oder nach der Therapie auftritt. Neben physischen Einschränkungen wie Schmerzen, Übelkeit oder Müdigkeit sind hier auch psychische Aspekte wie Depressionen oder Angst von großer Bedeutung. Andere Ursachen, die Schwäche oder Erschöpfungssymptomatik verursachen können, wie z. B. Blutarmut, Stoffwechselstörungen und weitere Differentialdiagnosen, sollten grundsätzlich zuvor geprüft werden.

Im Rahmen einer systematischen Recherche wurden 4 systematische Reviews und zusätzlich 16 randomisierten Studien zu Bewegungsinterventionen bei Krebspatientinnen und Patienten zur Therapie der Fatigue identifiziert. Studien zu Bewegungsinterventionen bei Zervixkarzinompatientinnen wurden hierbei nicht gefunden. Vielmehr wurden in den verfügbaren Studien überwiegend


16.5. Sexualität


Aufgrund der Ganzheitlichkeit des Symptomkomplexes empfiehlt sich die multiprofessionelle und interdisziplinäre Betreuung dieser Patiententinnen unter Einbeziehung psycho(onko)logischer Expertise.
17. Nachsorge

M.C. Koch, P. Hillemanns, M. Jentschke, M.W. Beckmann

Die Nachsorge zum Zervixkarzinom beginnt mit der abgeschlossenen Primärbehandlung. Sie besteht aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, ärztlicher Beratung, Betreuung und Begleitung. Bei auffälligem Befund in der Nachsorge sowie bei klinischem Verdacht ist die bildgebende Diagnostik symptomorientiert zu konzipieren zur Erkennung eines lokoregionären oder distanten Rezidivs [415-422].


Asymptomatische Rezidive wurden in 29-71 % der Fälle mit der klinischen bimanuellen Untersuchung, in 20-47 % der Fälle mittels Röntgenthorax, in 0-34 % mittels CT und in 0-17 % der Fälle mittels Zytologie detektiert [423].

Die Patientin benötigt im Rahmen der Nachsorge eine intensive interdisziplinäre und interprofessionelle Betreuung und Begleitung. Dabei sind nach Bedarf onkologisch versierte Fachärzte und auch andere Berufsgruppen, zum Beispiel Psychoonkologen, Physiotherapeuten, onkologische Fachkrankenpfleger mit einzubeziehen. Der Patientin sind, je nach individuellem Bedarf, Informationen über die Möglichkeiten der weiteren Behandlung und Betreuung zu vermitteln [52, 424].

17.1 Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>EK</th>
<th>Im Gespräch in der Nachsorge sollten nachfolgende Punkte angesprochen werden:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>• vorübergehende und langfristige Auswirkungen von Erkrankung und Therapie,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Hilfsangebote (Selbsthilfegruppen, psychosoziale Krebsberatungsstellen),</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Psychoonkologische / psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Sexualität und Partnerschaft,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Lebensqualität.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Starker Konsens

17.1. Nachsorge ohne Rezidivverdacht

Vor allem die Bildgebung sollte mit Bedacht eingesetzt werden, da ein früheres Erkennen des Rezidivs nach derzeitiger Datenlage nicht mit einer Verbesserung des Überlebens wohl aber mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht [52]. Auch die zytologische Diagnostik [426] hat nur sehr eingeschränkte Aussagekraft.

Die Nachsorge dient zusätzlich der Qualitätssicherung der Primärtherapie. Gesundheitspolitisch zu beachten ist hier auch, dass die 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen mit Zervixkarzinom bei ca. 17.800 Frauen liegt (entspricht der Anzahl der Patientinnen in der Nachsorge) [68]. Im Vergleich hierzu betrügt die 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen mit Mammakarzinom in 2010 307.800 [427].

17.1. Nachsorge ohne Rezidivverdacht

Das folgende Nachsorgeschema wurde für die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung und Therapie sowohl für Patientinnen nach organerhaltender Therapie (unabhängig vom Tumorstadium) als auch für hysterektomierte Patientinnen von der Leitliniengruppe erarbeitet.

<table>
<thead>
<tr>
<th>17.2.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Obligate Untersuchungen sollten alle 3 Monate für 3 Jahre, dann alle 6 Monate für weitere 2 Jahre durchgeführt werden. Hierzu gehören Anamnese, Rektovaginale Untersuchung, Spekulumeinstellung und Zytologie.</td>
</tr>
<tr>
<td>Konsens</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>17.3.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Fakultative Untersuchungen können bei klinisch unauffälligem Befund (asymptomatischer Patientin) durchgeführt werden. Hierzu gehören Kolposkopie, HPV-Testung, Vaginalsonographie des kleinen Beckens und Sonographie des harnableitenden Systems.</td>
</tr>
<tr>
<td>Starker Konsens</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Die Nachsorge wird in der Betreuungskette durchgeführt (siehe Abbildung 1). Bei höheren Tumorstadien, bei fertilitätserhaltenden Operationen mit höherem Risikoprofil und unklaren Befunden oder Ergebnissen hat sich die Nachsorge im Wechsel zwischen Primärbehandler und betreuendem Facharzt/betreuender Fachärztin etabliert. Ein Nachsorgepass bzw. eine tumorspezifische Dokumentation wird vom Primärbehandler ausgestellt und optimalerweise von allen an der Nachsorge beteiligten Ärzten (Gynäkologen, Strahlentherapeuten, Hausärzte) zur fallbezogenen Kommunikation geführt.

Die folgenden drei Tabellen stellen detailliert die den Empfehlungen zugrundeliegenden Untersuchungen und Indikationen dar. Auf weitere Datenerhebung oder geänderte Vorstellungsintervalle sowie Zusatzuntersuchungen bei Studienpatientinnen ist zu achten.

Obsolete Maßnahmen sind regelmäßige bildgebende Verfahren (CT, MRT, PET-CT) bei asymptomatischen Patientinnen und kurzfristige Tumormarkerkontrollen.
17.1. Nachsorge ohne Rezidivverdacht

Zur Erläuterung der Empfehlungen siehe auch die Kapitel 17.2, 17.3, 17.4 und 17.5.


**Tabelle 19: Obligate lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle**

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Anamnese¹</td>
<td>Kontrollen 3-monatlich</td>
<td>Kontrollen 6-monatlich</td>
</tr>
<tr>
<td>Klinische Untersuchung²</td>
<td>Kontrollen 3-monatlich</td>
<td>Kontrollen 6-monatlich</td>
</tr>
<tr>
<td>Spekulumeinstellung und Zytologie (Pap)³</td>
<td>Kontrollen 3-monatlich</td>
<td>Kontrollen 6-monatlich</td>
</tr>
</tbody>
</table>

¹ **Anamnese**: allgemeine (Vor- und Nebendiagnosen, Medikamenteneinnahme) und tumor- und therapiespezifische Anamnese; v.a. Juckreiz, Blutungen, Schmerzen, Miktionsprobleme (Inkontinenz, Harnverhalt), Defakationsprobleme (Inkontinenz, Obstipation), Atembeschwerden, Gewichtsverlust, einseitiges bzw. beidseitiges Beinödem, Lymphödem, Trockenheit der Scheide, Dyspareunie, Hormonausfalls-beschwerden, Sensibilitätsstörungen, Dokumentation des ECOG-Status und des Karnofsky-Index

² **Klinische Untersuchung**: Bimanuelle rektovaginale Untersuchung, exakte Inspektion, Untersuchung der inguinalen und der zervikalen Lymphknoten (inklusive Skalenus) beidseits.

³ **Abstriche**: Spekulumeinstellung und Entnahme einer Vaginalzytologie (Pap); Zervix (P+C) nur bei Z.n. primärer Bestrahlung oder organerhaltender Therapie. Eine operative Darstellung der Portio (bei Synechien z.B. nach Radio(chemo)therapie) zum Erreichen einer besseren Beurteilbarkeit ist nur im Einzelfall nach individueller Erwägung durchzuführen.

**Level of Evidence**: EK Starker Konsens

**Tabelle 20: Fakultative lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle**

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>HPV⁴</td>
<td>In Spezialsituationen</td>
<td>In Spezialsituationen</td>
</tr>
<tr>
<td>Kolposkopie/Vaginoskopie⁵</td>
<td>Kontrollen 3-monatlich</td>
<td>Kontrollen 6-monatlich</td>
</tr>
</tbody>
</table>


⁵ **Kolposkopie (Auflichtmikroskopische Darstellung der Portio und der Vagina)**: Auf Expertenkonsensusniveau empfohlen; Durchführung nativ und nach Essig- und Jodprobe mit Biopsie der verdächtigen Areale. Insbesondere indiziert bei Verdacht auf einen pathologischen Befund und zur Früherkennung präinvasiver und zentraler invasiver Läsionen zudem bei Z.n. prim. Radio(chemo)therapie und Z.n. organerhaltender Therapie.

**Level of Evidence**: EK Starker Konsens
17.2. Anamnese, körperliche Untersuchung und Zytologie


Ultraschall (Oberbauch, Skalenus): Nur bei klinischem Verdacht.

Mammadiagnostik: Mammographie, Mammasonographie als Basis, danach nach Vorgaben des GKFP.

Sonstige Bildgebung: CT-Thorax/Abdomen, MRT Becken, Zysto- und Rektoskopie nur bei klinischem Verdacht und/oder symptomatischer Patientin. Für PET-Untersuchungen bzw. PET-CT/MRT gibt es keine Daten mit positivem Effekt auf die lokoregionäre Kontrolle oder das Gesamtüberleben.

Nachsorge ist ein wichtiges Diagnostikum. Ohne weitere symptomorientierte klinische Untersuchung ist sie jedoch keinesfalls ausreichend [426].

### 17.3 Kolposkopie, HPV und Sonographie


Die Ultraschalluntersuchung (vaginal, Nierenultraschall) ermöglicht Harnentleerungsstörungen, neue Ureterstenosen oder Gewebezunahme im kleinen Becken sowie neu aufgetretene freie Flüssigkeit im Douglasraum zu diagnostizieren.

### 17.4 Tumormarker

#### 17.4. Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>EK</th>
<th>Die routinemäßige Kontrolle von Tumormarkern zur Diagnose von Rezidiven soll nicht durchgeführt werden.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>


### 17.5 Bildgebende Verfahren

Es gibt keinen Stellenwert von bildgebenden Verfahren bei asymptomatischen Patientinnen. Kurative Ansätze gibt es beim zentralen Rezidiv, das meist durch die vaginale Untersuchung bzw. den vaginalen Ultraschall oder die Zytologie diagnostiziert wird. Bei symptomatischer Patientin sollte die Art der Diagnostik erfolgen, die eine entsprechende Therapieplanung bzw. Monitoring von Therapien erlaubt und mit der
17.6. Erweiterte Diagnostik bei Rezidiv-Verdacht

die behandelnden Personen die meiste eigene Erfahrung haben. Hier sind das CT bzw. das MRT jeweils mit Kontrastmittelgabe die Standardverfahren. Zum Stellenwert und Nutzen des PET-CT kann aufgrund geringer Datenlage keine zuverlässige Aussage gemacht werden. In der Beurteilung der Wertigkeit des PET-CT in der Onkologie durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) fehlt das Zervixkarzinom.

Zum Stellenwert und Nutzen des PET-CT im Rahmen der Nachsorge nach Zervixkarzinom kann aufgrund eingeschränkter Datenlage (wenige Studien, schlechte Methodik) keine klare Aussage gemacht werden. Eine FDG-PET-Studie mit 42 Patientinnen ergab für das Lokalrezidiv des Zervixkarzinoms eine Sensitivität von 82 %, eine Spezifität von 97 % und eine Genauigkeit (accuracy) von 92 %. Für das distante Rezidiv lag die Sensitivität bei 100 %, die Spezifität bei 90 % und die Genauigkeit bei 94 % [432].

Bei Frauen mit klinischem oder bildgebendem Rezidivverdacht kann die PET-CT die Suche nach distanten Metastasen unterstützen [433]. Sie wird jedoch nur in solchen Fällen hilfreich sein, wo eine beherrschbare Krankheitssituation im Becken oder den lokoregionären Lymphknoten vorliegt, wobei der klinische Nutzen der PET-CT in dieser Situation unklar ist [434].

17.6. Erweiterte Diagnostik bei Rezidiv-Verdacht

<table>
<thead>
<tr>
<th>17.5.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Bei Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv soll die histologische Sicherung erfolgen.</td>
</tr>
<tr>
<td>Konsens</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>


Zur Einschätzung des Lokalbefunds eignen sich die gynäkologische Untersuchung (vaginale und rektale Palpation und Spekulumeinstellung), die Vaginalsonographie, die Nierensonographie, die MRT des Beckens (Beurteilung der Beziehung des Tumors zu anderen Organen) und bei Verdacht auf Tumorausdehnung in Nachbarorgane die Zysto- und Rektoskopie. Zudem sollte eine bioptische Sicherung des Rezidivs erfolgen.

Zum **Ausschluss von Fernmetastasen** eignen sich die CT Thorax/Abdomen (Organmetastasen, Lymphknotenmetastasen) und der Skalenus-Ultraschall (Lymphknotenmetastasen).
17.7. HPV-Impfung nach hochgradiger Dysplasie oder Zervixkarzinom


17.7.1. HPV-Impfung nach Konisation

<table>
<thead>
<tr>
<th>17.6.</th>
<th>Konsensbasiertes Statement</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EK</td>
<td>Die Bedeutung einer prophylaktischen HPV-Impfung nach einer abgeschlossenen Zervixkarzinombehandlung ist unklar.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Zur Impfung nach einem invasiven Zervixkarzinom liegen der Leitliniengruppe keine Daten vor. Zum Nutzen der HPV-Impfung nach Konisation bei Dysplasien (CIN 2+) zur Absenkung der Rezidivwahrscheinlichkeit liegen mittlerweile positive Daten vor.

Auswertungen von Studienpopulationen aus den Phase III-Zulassungsstudien beider HPV-Impfstoffe (Gardasil® und Cervarix®) zeigen einen Schutz vor Wiedererkranzung bei Frauen, die während ihrer HPV-Infektion, aber vor der CIN-Erkranzung geimpft wurden. Es besteht kein Einfluss auf den Verlauf der aktiven Infektion, aber nach Therapie (Konisation) bestand eine um 46 % geringere Wiedererkranzungsrate an Genitaldysplasie/Kondylomen bzw. eine um 64,9 % geringere Rate für CIN 2+[443]. Ein Grund könnte die fehlende Immunkompetenz der Patientinnen sein. Nach operativer Therapie der Dysplasie besteht ein Rezidivrisiko von ca. 5 %. Dieses Risiko kann aber durch die impfinduzierte Immunität um mehr als 50 % reduziert werden [443]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich, wenn die HPV-Impfung eine Woche nach Konisation gegeben wurde mit einer Verringerung des Rezidivrisikos von 7,2 % (Placebo) auf 2,5 % (Impfgruppe) [443]. Alle CIN-Rezidivpatientinnen hatten einen positiven HR-HPV Befund nach Konisation [443].

Eine Impfung nach Dysplasie bzw. nach Therapie einer Dysplasie erscheint vor diesem Hintergrund, wenn auch mit deutlich geringeren Erfolgsraten, als mögliche Option [435, 436, 442-447].

© Leitlinienprogramm Onkologie S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie Zervixkarzinom September 2014
18. Lokalrezidiv

E. Wight, M.C. Koch, M.W. Beckmann

18.1. Epidemiologie des Lokalrezidivs und von Metastasen


Größere Studiendaten zur Rezidivrate bei Z.n. der derzeitigen konservativen, primären Standardtherapie Radio(chemo)therapie liegen nicht vor, daher wird die aktuelle Rezidivrate aufgrund der potenteren Primärtherapie im Vergleich zur alleinigen Radiatio potentiell eher überschätzt. Nach Primärtherapie mittels Radiotherapie berichten Perez et al. 1991 über eine Lokalrezidiv-Rate nach einem Follow-Up von mindestens 3 Jahren bei 1211 Patientinnen von 10 % im Stadium Ib, 19 % im Stadium IIa, 23 % im Stadium IIb, 41 % im Stadium III und 75 % im Stadium IVa [450].

In einer retrospektiven Analyse des gleichen Patientinnen-Kollektivs kam es nach alleiniger Radiotherapie beim invasiven Zervixkarzinom im Verlauf von 10 Jahren in Abhängigkeit des primären Tumorstadiums zu Fernmetastasen in 3 % nach Stadium Ia, 16 % nach Stadium Ib, 31 % nach Stadium IIa, 26 % nach Stadium IIb, 39 % nach Stadium III und 75 % nach Stadium IVa [451]. Die Fernmetastasen waren in den paraaortalen, supraclavikulären und inguinalen Lymphknoten (11 %, respektive 7 % und 3 %), in der Lunge (21 %), in der Leber (4 %), in der Abdominalhöhle und dem Gastrointestinaltrakt (8 % respektive 4 %) sowie in der Wirbelsäule (7 %) lokalisiert [451].

Bei 500 Patientinnen mit Zervixkarzinom (alle Stadien) kam es in 31 % der Fälle zu einem Tumorrezidiv innerhalb von 2-12 Jahren nach Therapie, wobei 58 % der Rezidive innerhalb des 1. Jahres und 76 % innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Primärtherapie (Operation oder Radiatio) auftraten. Lediglich 6 % der Patientinnen mit einem Rezidiv überlebten 3 oder mehr Jahre. [452].

Hong et al. 2004 berichten in einer retrospektiven Erhebung von 177 Patientinnen (FIGO Stadium IB-II) nach radikaler Hysterektomie und pelviner Lymphonodektomie bei Auftreten eines Rezidivs über eine ungünstige Prognose mit 10 % 5-Jahresüberleben. Es gibt aber Subgruppen von Patientinnen, die eine deutlich bessere Prognose und sogar eine Heilungschance haben. Es handelt sich dabei um Patientinnen nach Plattenepithelkarzinom der Zervix uteri mit auf die Vagina beschränktem, zentralen
18.2. Diagnostik des Lokalrezidivs

Rezidiv nach primärer operativer Therapie, respektive der Zervix nach primärer Radiotherapie (29 % bzw. 22 % 5-Jahresüberleben nach operativer Therapie des Rezidivs) und um Patientinnen mit isolierten, paraaortalen Lymphknotenmetastasen nach Radiotherapie des Primärtumors (27 % 5-Jahresüberleben nach erneuter Radiotherapie oder Radio(chemo)therapie der Metastasen) [453].

Betägt die Zeitspanne zwischen dem Abschluss der Primärbehandlung des Zervixkarzinoms und der Rezidivbehandlung mittels Exenteration weniger als 2 Jahre zeigte sich in der Studie von McLean et al. 2001 ein signifikant kürzeres Überleben (8 vs. 33 Monate), als wenn die Rezidive später auftreten [454]. Nikotinabusus hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Überleben [454]. Das Therapiekonzept sollte für jede Patientin individuell im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz festgelegt werden (siehe Empfehlung 5.1.).

18.2. Diagnostik des Lokalrezidivs


18.1. Konsensbasierte Empfehlung

| EK | Bei Auftreten eines Lokalrezidivs soll zur Therapieplanung eine entsprechende bildgebende Diagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen. |
| Starker Konsens |

Im Falle des Verdachts auf ein Tumorrezidiv oder auf eine Tumorpersistenz im kleinen Becken nach der Primärtherapie muss eine histologische Sicherung erfolgen und die Ausdehnung sowohl der Umfang und die Lokalisation einer eventuell vorliegenden Metastasierung abgeklärt werden (siehe Empfehlungen 17.5. und 18.2.). Die Wahrscheinlichkeit von Metastasen ist im Falle eines Lokalrezidivs je nach FIGO-Stadium des Primärtumors um den Faktor 4-17 erhöht [457].

Die Diagnostik kann in Abhängigkeit von der Lokalisation mittels vaginalen Ultraschalls, CT oder MRT erfolgen [78, 80, 458] (siehe Empfehlungen 7.1.-7.3.). Die Datenlage zum PET-CT in der Rezidivsituation ist unklar [78, 87] (siehe Kapitel 17.5 und Empfehlungen 7.7. und 7.8.).
18.3. Therapie des Lokalrezidivs

18.2. Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>EK</th>
<th>Therapieentscheidungen beim lokalen Tumorrezidiv sollten sich an folgenden Punkten orientieren:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>• Allgemeinzustand (Komorbiditäten) der Patientin,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• der Lokalisation und der Ausdehnung des Lokalrezidivs,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Vorhandensein von Fernmetastasen,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Ausmaß der Metastasierungen,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Art der Primärtherapie/Vortherapien,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Wunsch der Patientin.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Starker Konsens


Therapieentscheidungen beim Tumorrezidiv sollten sich an der Lokalisation und Ausdehnung des Lokalrezidivs, am Vorhandensein von Fernmetastasen, am Ausmaß der Metastasierungen und an der Art der stattgebrauchten Primärtherapie, sowie am Allgemeinzustand (Komorbiditäten) und an den Wünschen der Patientin orientieren. Zusätzlich sollten Risikofaktoren (z. B. HIV-Status) in die Überlegungen mit einbezogen werden [453]. Das Therapiekonzept sollte für jede Patientin individuell im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz festgelegt werden. Tabelle 22 gibt einleitend einen Überblick über die möglichen Therapieoptionen in den verschiedenen Situationen:

Tabelle 22: Therapieoptionen beim Zervixkarzinomrezidiv

<table>
<thead>
<tr>
<th>Vorbehandlung</th>
<th>Lokalrezidiv/lokoregionäres Rezidiv</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Zentral</td>
</tr>
<tr>
<td>Trachelektomie</td>
<td>radikale HE Exenteration RT/R(CH)T</td>
</tr>
<tr>
<td>radikale HE</td>
<td>RT/(CH)T Exenteration RT/R(CH)T</td>
</tr>
<tr>
<td>radikale HE + RT/(CH)T</td>
<td>Exenteration</td>
</tr>
<tr>
<td>RT/(CH)T</td>
<td>Exenteration [radikale HE]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Legende: RT = Radiotherapie, CT = Chemotherapie, R(CH)T = Radio(chemo)therapie, LEER = laterally extended endopelvic resection, HE = Hysterektomie, [...] = experimentell

Level of Evidence: EK Konsens
18.3.1. Behandlung des zentralen Rezidivs nach operativer Primärbehandlung des Zervixkarzinoms

18.3. Konsensbasiertes Statement:

EK Beim zentralen Rezidiv der nicht vorbestrahlten Patientin sind die Exenteration oder die Radio(chemo)therapie möglich.

Starker Konsens

18.4. Konsensbasierte Empfehlung

EK Aufgrund der geringeren Morbidität sollte bei nicht vorbestrahlten Patientinnen mit Rezidiv in der Regel eine R(CH)T durchgeführt werden.

Starker Konsens

18.5. Konsensbasierte Empfehlung

EK

Die Exenteration beim Rezidiv soll nur erfolgen, wenn eine Resektion in sano möglich erscheint und keine Fernmetastasierung vorliegt.

Starker Konsens


18.3.2. Behandlung des zentralen Tumorrezidivs nach primärer oder adjuvanter Radiotherapie respektive Radio(chemo)therapie

Die Häufigkeit von Tumorrezidiven oder einer Tumorpersistenz nach primärer Radiotherapie oder Radio(chemo)therapie eines Plattenepithelkarzinoms der Zervix uteri wird mit 32 % angegeben [453]. 43 % der Rezidive sind im kleinen Becken und die übrigen 57 % entweder in den paraaortalen und supraklavikulären Lymphknoten oder aber als Fernmetastasen vornehmlich in der Lunge, im Knochen und in der Leber lokalisiert. Als Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv wurden jüngeres Alter (< 45) und das Tumorstadium bei der primären Tumordiagnose beschrieben [453].

18.3. Therapie des Lokalrezidivs


Ein auf die Zervix uteri beschränktes, kleines Tumorrezidiv bzw. eine Tumorpersistenz nach primärer Radiotherapie/Radio(chemo)therapie kann mit einer erweiterten Hysterektomie anstelle einer Exenteration behandelt werden [478]. Hier berichten Coleman et al. 1994 eine hohe Komplikationsrate von 42 % (vorwiegend vesikovaginale und rektovaginale Fisteln, Ureterverletzungen, postoperative Blasendysfunktion) bei einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 72 % [478].

18.3.3. Behandlung des Beckenwandrezidivs nach operativer Primärtherapie

18.3.4. Behandlung des Beckenwandrezidivs nach primärer Radio-/Radio(chemo)therapie

**18.6. Konsensbasierte Empfehlung**

**EK**

Im vorbestrahlten Volumen soll keine erneute Radiotherapie mit kurativer Dosis verabreicht werden.

Starker Konsens


18.3.5. Behandlung der sekundären paraaortalen Lymphknotenmetastasen

Die Inzidenz eines isolierten, paraaortalen Lymphknotenrezidivs nach Primärtherapie (Operation oder Radio(chemo)therapie) eines Zervixkarzinoms wird mit 2 bis 12 % angegeben [451-453]. Definitionsgemäß handelt es sich um eine metastasierte Erkrankung (M1). Die Prognose wird als sehr ungünstig beurteilt, da sich häufig simultan andere Fernmetastasen finden. Von prognostischer Bedeutung ist beim paraaortalen Lymphknotenrezidiv das Zeitintervall zwischen Primärtherapie und Auftreten des Rezidivs. Die Daten von Chou et al. 2001 zeigen, dass bei Anwendung der Radio(chemo)therapie (sofern das Rezidiv nicht im ursprünglichen Strahlenfeld einer primären Radio-/Radio(chemo)therapie liegt) ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 51 % zu erreichen ist [484]. Sind die paraaortalen Lymphknotenmetastasen klinisch symptomatisch (Beinödem, ischialgiforme Schmerzen, Hydronephrose) zeigte sich bei Singh et al. 2005 nach Radio(chemo)therapie (keine Patientin erhielt die volle Dosis) eine schlechte Prognose (alle 7 Patientinnen verstarben innerhalb von 1,5 Jahren), während asymptptomatische Patientinnen nach erfolgter kompletter Salvage Radio(chemo)therapie (45 bis 50 Gy, Cisplatin 40 mg/m², q7d) gute Heilungsaussichten haben (5-Jahres-Gesamtüberleben bei ebenfalls 7 Patientinnen 100 %) [485]. Inwieweit diese Aussage bei sehr geringen Fallzahlen übertragbar ist, steht für die Leitliniengruppe in Frage (siehe auch Kapitel 19.3.2).

18.3.6. Medikamentöse Therapie beim Lokalrezidiv bzw. Metastase

In einer retrospektiven Studie von Hong et al. 2004 mit 1292 Patientinnen nach primärer Radiotherapie eines Zervixkarzinoms kam es innerhalb von 2 Jahren bei 410
Patientinnen zu einem Tumorrezidiv, welches sich in 40 % als Lokalrezidiv, in 52 % in Form von Fernmetastasen und bei 8 % synchron als Lokalrezidiv mit Fernmetastasen manifestierte [453]. Bei den Metastasen handelte es sich in 43 % um paraaortale und/oder supraclavikuläre Lymphknoten-Metastasen und in 57 % um Organmetastasen. Risikofaktoren für das Auftreten von Metastasen waren das Tumorstadium bei Primärdiagnose, ein Befall der pelvinen Lymphknoten und hohe Ausgangswerte für den Tumormarker SCC-Ag (> 10 ng/ml).

Organmetastasen sind in der Regel nur einer palliativen Chemotherapie zugänglich mit geringen Anspruchsrate. In seltenen Einzelfällen, vornehmlich bei isolierter Lungen- oder Lebermetastase, steht als Option auch die Metastasenchirurgie oder die Radiofrequenzablation zur Verfügung.

Die am häufigsten angewandte Chemotherapie beim metastasierten Zervixkarzinom ist Cisplatin 50 mg/m² alle 21 Tage (Gesamtüberleben 6,5-9 Monate in >11 Studien, PFS ca. 3 Monate) [288]. Eine Dosissteigerung auf 100 mg/m² alle 3 Wochen oder 5 x 20 mg Tag 1-5 erhöhte in der randomisiert kontrollierten Studie von Bonomi et al. 1985 (n=497) die Ansprechrate auf 31 %, blieb aber ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben [486].


Im Rahmen einer randomisierten Phase III-Studie wurde bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, rezidivierendem respektive nach Primärtherapie persistierendem Zervixkarzinom (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom) Cisplatin (50 mg/m²) in Kombination mit Paclitaxel (135 mg/m²) verglichen mit 3 anderen Kombinationstherapien, bei denen neben Cisplatin (50 mg/m²) Vinorelbine (30 mg/m² Tag 1 + 8) oder Gemcitabine (1000 mg/m² Tag 1 + 8), respektive Topotecan (0.75 mg/m² Tag 1, 2 und 3) zum Einsatz kamen [287]. Alle 4 Therapieschemata waren vergleichbar bezüglich Toxizität, Ansprechraten, progressionsfreiem Überleben. Es ließ sich aber ein Trend bezüglich der Ansprechraten und des progressionsfreien Überlebens zugunsten der Kombination von Cisplatin mit Paclitaxel erkennen. Da die Studie bei fehlendem statistischem Unterschied abgebrochen wurde, fehlen Daten zum Gesamtüberleben.

In einer Phase II-Studie wurde die Kombination von Ifosfamid (1.5 g/m² Tag 1, 2 und 3) und Cisplatin (70 mg/m² Tag 2) mit und ohne Zusatz von Paclitaxel (175 mg/m² Tag 1) untersucht [489]. Die 3er-Kombination war hinsichtlich des progressionsfreien (7,9 vs 6,3 Monate, p = 0,023) und des Gesamtüberlebens (15,4 vs 13,2 Monate, p = 0,048) besser als die 2er-Kombination, weswegen weitere Phase-III-Studien mit diesem 3er-Schema als notwendig erachtet werden.

In der Cochrane Meta-Analyse von 2012 [288] wird der momentane die Chemotherapie des rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms betreffende Wissensstand folgendermaßen zusammengefasst:

- Cisplatin als Monotherapie in der Dosierung 50 mg/m² alle 3 Wochen ist das am häufigsten eingesetzte Therapieschema. Die Ansprechraten sind gering und das progressionsfreie Überleben mit ca. 3 Monaten kurz.
Carboplatin kann (ohne direkte Vergleichsstudie) eine vergleichbare Wirkung wie Cisplatin haben.

Andere, nicht Cisplatin (oder Carboplatin) enthaltende Monotherapien, haben bei ähnlicher Wirkung eine höhere Toxizität.

Kombinationstherapien mit Cisplatin und verschiedenen anderen Chemotherapeutika verbessern die Ansprechrate im Vergleich zur Cisplatin-Monotherapie, aber auf Kosten einer erhöhten Toxizität (Neutropenie, Thrombopenie, Infekte, siehe Kapitel 19.3.4).

Die einzelnen Kombinationstherapien unterscheiden sich in Bezug auf die Endpunkte Ansprechrate, progressionsfreies Überleben und Operabilität nicht signifikant in der Wirkung.

Bisher konnte nur für Cisplatin in Kombination mit Topotecan ein Überlebensvorteil gezeigt werden.

Ein Vergleich mit „best supportive care“ liegt nicht vor.

Die Daten der Cochrane Analyse zeigen, dass bei Auftreten der Rezidive innerhalb eines ehemaligen Strahlenfeldes ein signifikant reduziertes Ansprechen der Chemotherapie (RR 0,62, 95% KI: 0,46, 0,83) als bei Metastasen außerhalb des Strahlenfeldes erreicht werden kann [288].

Da die platin-basierte Radio(chemo)therapie zunehmend zur Standardprimärtherapie des Zervixkarzinoms wurde, steigt potentiell die Rate der Platin-resistenten Tumorrezidive. Die GOG-Studien 169 und 179 zeigten verminderte Ansprechraten auf Cisplatin und Cisplatin + Topotecan beim Tumorrezidiv, wenn die Patientinnen mit Cisplatin vorbehandelt worden waren [191, 490]. Nach heutigem Wissensstand sind für die Patientinnen mit Tumorrezidiv die Kombinationstherapien (Cisplatin + Paclitaxel und Cisplatin + Topotecan) die wirkungsvollsten Therapieoptionen [491] ggf. auch in Kombination mit der Antikörpertherapie mit Bevacizumab [283].

Die einzige für Deutschland zugelassene Chemotherapie-Kombination mit Nachweis eines Überlebensvorteils ist aktuell (Stand 04/2014) Cisplatin und Topotecan.

Die Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel erscheint bei geringeren Nebenwirkungen äquipotent zu sein [288], zudem steht für diese Kombination die Kombination mit der Antikörpertherapie Bevacizumab zu Verfügung [283].

Tewari et al (NEJM 2014) untersuchten in einer randomisierten Studie die Rolle der zusätzlichen zielgerichteten Therapie mit Angiogeneseinhibitoren in der Rezidivsituation. Sie konnten zeigen, dass Patientinnen mit Tumorrezidiv respektive Tumorpersistenz eines Plattenepithelkarzinoms der Zervix uteri, die nicht für einen kurativen Therapieansatz mittels Exenteration in Frage kommen, von der Kombination einer Chemotherapie mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab im Rahmen der palliativen Therapie mit einem geringen Überlebensvorteil profitierten. Dies gilt auch wenn sie mit einer cisplatinhaltigen Radio(chemo)therapie vorbehandelt worden waren, was bei über 70 % des untersuchten Kollektivs der Fall war. Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab (15 mg/kg Körpergewicht) zur Chemotherapie mit Cisplatin (50 mg/m² KOF) und Paclitaxel (135 oder 175 mg/m² KOF) 3-wöchentlich (q21d), oder Topotecan (0,75 mg/m² KOF, Tag 1-3) und Paclitaxel (175 mg/m² KOF) 3-wöchentlich (q21d), steigerte signifikant das Gesamtüberleben, die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben [283]. Erwartungsgemäß kam es bei den zusätzlich mit Bevacizumab behandelten Patientinnen zu einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen (siehe Kapitel 19.3.4.1.).
### 18.3.7. Palliative Behandlung des (nicht in sano operablen) Lokalrezidivs

<table>
<thead>
<tr>
<th>18.7.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Eine operative Intervention beim Lokalrezidiv kann in palliater Zielsetzung zur Linderung tumorspezifischer Beschwerden erfolgen.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>


<table>
<thead>
<tr>
<th>18.8.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td>Eine radiotherapeutische Intervention beim nicht in sano operablen Lokalrezidiv kann in palliater Zielsetzung zur Linderung tumorspezifischer Beschwerden erfolgen.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Schmerzen oder vaginale Blutungen sind typische Indikationen für eine palliative Radiotherapie des Zervixkarzinomrezidivs. Das Therapieschema und die Dosierung haben sich nach der individuellen Problematik bei der Patientin zu richten. Tumorbedingte Blutungen können durch eine hämostyptische Bestrahlung gut behandelt werden [493], bei akut lebensbedrohlichen Blutungen ist eine Embolisierung zu bevorzugen. Knochentumoren beim Zervixkarzinom kommen in 1-2 % der Fälle vor und sind am häufigsten (mehr als 30 %) in der Lendenwirbelsäule lokalisiert [494]. Diese müssen von Radioosteonekrosen im Bestrahlungsfeld unterschieden werden. Aufgrund der Schmerzsymptomatik oder bei Frakturgefährdung sind die Metastasen oft therapiebedürftig, weshalb eine palliative Radiotherapie, unter Beachtung möglicher Strahlenfelder nach einer ggf. bereits erfolgten Primärbehandlung, indiziert sein kann. Zusätzlich stehen systemisch Bisphosphonate (s. Fachinformation) oder der Anti-RANKL-Antikörper (Denosumab) (s. Fachinformation) mit Indikation aus anderen Tumoren zur Verfügung. Bei Hirnmetastasen kommt neben einer Steroidtherapie zur Reduktion des peritumoralen Ödems die Ganzhirnbestrahlung gelegentlich in
Kombination mit einer stereotaktischen Radiochirurgie (Gamma-Knife) zum Einsatz [495].

Die palliativen Behandlungsoptionen beim Tumorrezidiv oder bei der metastasierten Erkrankung müssen interdisziplinär abgesprochen und mit der Patientin auf individualisierter Basis unter Berücksichtigung ihrer Wünsche, symptomorientiert umgesetzt werden. Dabei kommen neben einer Chemotherapie und Radiotherapie, die Embolisierung, Entlastungseingriffe bei intestinaler Obstruktion (Stents, Anus praeter, PEG-Sonde), Schmerzbehandlungen und grundsätzlich die psychoonkologische Begleitung zum Einsatz.

### 18.3.8. Bedeutung der Hyperthermie beim primären Zervixkarzinom ≥ FIGO-Stadium IIB und beim rezidivierten Zervixkarzinom

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Evidenzbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>Die lokoregionäre Hyperthermie kann bei der Therapie des lokoregionären Rezidivs oder des primären Zervixkarzinoms ≥ FIGO-Stadium IIB in Kombination mit der perkutanen Radiotherapie eingesetzt werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

| Level of Evidence | Literature: [496] Starker Konsens |

| 1-                | Literatur: [496] Starker Konsens |

### 18.10. Konsensbasierte Empfehlung

| EK               | Die lokoregionäre Hyperthermie soll qualitätsgesichert und standardisiert erfolgen, möglichst im Rahmen von wissenschaftlichen Studien. |

| Starker Konsens |

Gemäß der 2010 veröffentlichten Cochrane-Meta-Analyse [496] konnte in verschiedenen nicht verblindeten, methodisch eingeschränkten klinischen Studien bei Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO-Stadium IIB-IVA (74 % FIGO-Stadium IIIb) gezeigt werden, dass durch die Kombination der Radiotherapie mit einer lokoregionären Hyperthermie (Hyperthermie mit Erreichen einer Minimaltemperatur von 40°C) eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate (RR 0,56; 95 % KI 0,39 – 0,79; p < 0,001), eine signifikante Verminderung der 3-Jahres-Rezidivrate (HR 0,48; 95 % KI 0,37 – 0,63; p < 0,001) und ein signifikant verbessertes 3-Jahres-Gesamtüberleben (HR 0,67; 95 % KI 0,45 – 0,99; p = 0,05) bei vergleichbarer akuter (RR 0,99; 95 % KI 0,30 – 3,31; p = 0,99) oder Langzeit Grad III/IV Toxizität (RR 1,01; 95 % KI 0,44 – 2,30; p = 0,96) erreicht werden kann. Das Ziel der Cochrane Analyse war es, zu untersuchen, ob das Hinzunehmen zur Standardtherapie bei Zervixkarzinom FIGO-Stadium IIIb-IVA einen Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle, das Überleben oder die therapiebedingte Morbidität hat. Als Standardtherapie galt die Radiotherapie (nur eine Studie mit Radiochemotherapie). Es wurden 74 % der Patientinnen in Stadium IIIb und nicht in der rezidivierten Situation eingeschlossen und die Hyperthermieapplikationsschemata varierten stark. Die insgesamt unsichere Datenlage lässt somit nach Ansicht der Autoren keine generelle Empfehlung der Hyperthermie bei der Behandlung des Zervixkarzinoms FIGO-Stadium IIIb-IVA ohne Fernmetastasen zu. Eine randomisierte
19. Metastasen

P. Mallmann, M.C. Koch, M.W. Beckmann

19.1. Epidemiologie bei Metastasen

Bei der Patientin mit Zervixkarzinom ist die Definition Metastase schwierig. In der Primärdiagnostik werden paraaortale Lymphknoten als M1, d.h. Metastasen und nicht N1, d.h. regionäre Erkrankung bezeichnet. Darüber hinaus wird die ausgedehnte peritoneale Ausbreitung der Serosa des Beckens oder die primäre Infiltration der Nachbarorgane häufig als lokal fortgeschrittenes Stadium (siehe Tabelle 8) bezeichnet. Da hier das Versagen der Therapie, d.h. die Rate an Frührezidiven, die Tendenz zu persistierendem Tumor oder auch zu sekundären frühen Organmetastasen hoch ist, werden in vielen Studien die Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (≥ FIGO-Stadium IIB) und die mit Metastasen zusammengefasst (siehe Kapitel 18 Lokalrezidiv und Tabelle 8). Dies und die in Absolutwerten geringe Zahl an Patientinnen mit isolierter Organmetastasierung ohne simultanes Lokalrezidiv macht Aussagen zur Therapiewahl bzw.-effektivität nur eingeschränkt möglich.

19.2. Bildgebung

Bei Patienten mit Lokalrezidiv oder mit Metastasen eines Zervixkarzinoms erfolgt eine bildgebende regionäre Diagnostik in Form eines Becken-MRTs oder einer vaginalen Ultraschalluntersuchung zur Einschätzung der pelvinen Tumorausdehnung. Weiterhin ist eine extrapelvine Ausbreitung diagnostisch mittels CT-Abdomen, CT-Thorax erforderlich.


19.3. Therapieoptionen bei Metastasen

19.3.1. Isolierte Metastasen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Konsensbasierte Empfehlung nach systematischer Recherche</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Bei einer isolierten Metastase sollte die Option einer lokalen Therapie in Form einer Operation, lokaler Bestrahlung oder lokal destruierender Therapieverfahren in der Tumorkonferenz interdisziplinär diskutiert werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Starker Konsens

Trotz systematischer Recherche (siehe Leitlinienreport) konnten zu dieser Fragestellung keine Daten aus RCTs, nichtrandomisierten, kontrollierten prospektiven Studien oder prospektiven vergleichenden Beobachtungsstudien (siehe Kapitel 2.2.6)
identifiziert werden.. Die Empfehlung lehnt sich an die SIGN-Leitlinie von 2008 an und ist als Expertenkonsens zu verstehen. Falls multiple Metastasen mit der entsprechenden bildgebenden Diagnostik ausgeschlossen wurden, wird aufgrund der Befunde der bildgebenden Diagnostik diskutiert, ob eine operative Resektion der Metastase möglich ist [78].


19.3.2. **Paraaortale Metastasen/singuläre ossäre Metastasen**

Bei einer isolierten sekundären paraaortalen Metastasierung sollte die Option einer operativen Resektion bildgebend, ggf. im Rahmen einer Laparoskopie oder explorativen Laparotomie überprüft werden. Falls eine operative Resektion nicht möglich ist, besteht hier die Option einer isolierten paraaortalen Radio(chemo)therapie (siehe auch Kapitel 18.3.5).

Im Unterschied hierzu besteht bei einer systemischen Metastasierung (pulmonal, hepatisch, ossär) im Regelfall nur die Option einer systemischen medikamentösen Therapie (siehe Kapitel 12 Medikamentöse Therapie). Bei einer isolierten ossären Metastasierung sollte insbesondere bei Frakturgefährdung die Möglichkeit einer lokalen Bestrahlung und/oder einer osteonkologischen Therapie (Bisphosphonattherapie, Denosumab) überprüft werden. Falls dieser Bereich in einem vorbestrahlten Bereich liegt, ist eine ossäre Radionekrose auszuschließen.

19.3.3. **Disseminierte Metastasen**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Evidenzbasiertes Statement</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>1+</strong></td>
<td>Bei einer disseminierten oder einer lokalen Therapie nicht zugänglichen Metastasierung besteht eine Indikation zur Durchführung einer palliativen medikamentösen Therapie.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Literatur: [288, 503, 504]
Starker Konsens
19.3. Therapieoptionen bei Metastasen

19.3.3. Evidenzbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Evidenzbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>B</strong></td>
<td>Die palliative medikamentöse Therapie sollte in Form einer Kombinations-Chemotherapie mit Cisplatin und Topotecan oder Paclitaxel durchgeführt werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>1+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Literatur: [288, 503, 504]
Starker Konsens

Bei nicht isolierten Metastasen, die für eine lokale Therapie in Form von Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind, besteht die Möglichkeit einer palliativen medikamentösen Therapie. Hierdurch kann ein Ansprechen erzielt und ein Progress der Erkrankung reduziert werden [288]. Es kann eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Kombinationstherapie (Cisplatin plus Topotecan) im Vergleich zur Cisplatin-Monotherapie erreicht werden [289]. Die Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel erscheint bei geringeren Nebenwirkungen in etwa äquipotent zu sein [288], zudem steht für diese Kombination die Kombination mit der Antikörpertherapie Bevacizumab zu Verfügung [283] (zur ausführlichen Beschreibung der Datenlage siehe Hintergrundtext zur Empfehlung 19.3. und Kapitel 18.3.6.). Ein Vergleich zu „best supportive care“ liegt nicht vor [288]. Bei Metastasen in einem bereits bestrahlten Gebiet sollte aufgrund des signifikant geringeren Ansprechens auf eine Chemotherapie verzichtet werden bzw. dies individuell mit der Patientin erörtert werden [288]. Zwei weitere ältere Meta-Analysen unterstützen die Aussage, dass bei insgesamt geringer absoluter Verlängerung des Gesamtüberlebens cisplatinhaltige Kombinationstherapien bei Metastasen am aussichtsreichsten erscheinen [503, 504].

19.3.4. Medikamentöse Therapie in der metastasierten Situation

19.4. Evidenzbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Evidenzbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>0</strong></td>
<td>Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Bei Rezidiv/Metastase nach vorangegangener Chemotherapie mit Cisplatin kann eine erneute Gabe von Cisplatin kombiniert mit Topotecan, mit Paclitaxel, mit Gemcitabine oder Vinorelbine erfolgen.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Literatur: [288] Starker Konsens</th>
</tr>
</thead>
</table>
19.3. Therapieoptionen bei Metastasen

<table>
<thead>
<tr>
<th>19.5.</th>
<th>Evidenzbasiertes Statement:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>Kombinationstherapien haben eine höhere Morbidität und Toxizität als die Monotherapie.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Kombinationstherapien haben eine höhere Ansprechrate.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>In Bezug auf das Gesamtüberleben konnte bisher nur für die Kombination Cisplatin mit Topotecan ein geringer absoluter Überlebenvorteil gezeigt werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>1+</td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur</td>
<td>Literatur: [288, 289, 503]</td>
</tr>
<tr>
<td>Konsens</td>
<td>Starker Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Eine medikamentöse Systemtherapie von Metastasen beinhaltet nach Aussage der Cochrane-Analyse von 2012 optimalerweise die Gabe von Cisplatin [288]. Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen mit 50 mg/m². Eine Dosiserhöhung auf 100 mg/m² alle 21 Tage resp. 20 mg/m² Tag 1-5 alle 21 Tage erhöhte die Ansprechrate, aber nicht das Überleben. Bei den Kombinationschemotherapien mit Cisplatin konnte im Vergleich zu einer Monotherapie die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert werden. Lediglich bei der Kombination aus Cisplatin plus Topotecan konnte eine geringe Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt werden [490]. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beim Vergleich aller Kombinationstherapien vs. Monotherapie konnte in der vorliegenden Meta-Analyse nicht gezeigt werden [288].

Im Vergleich zu einer cisplatinhaltigen Monotherapie erhöht eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin erwartungsgemäß das Risiko für Nebenwirkungen. Im Cochrane-Review wurden für die Kombinationschemotherapie mit Cisplatin im Vergleich zur Monotherapie die folgenden Toxizitätsraten (nach CTCAE 2006) ermittelt:

- Neutropenien Grad 3/4 (4 Studien, n=1073): risk ratio 0,04, 95 % KI 0,02-0,12 (1,4 % vs. 36,7 %)
- Thrombozytopenien Grad 3/4 (4 Studien, n=1104): risk ratio 0,16, 95 % KI 0,05-0,48 (2,1 % vs. 18,3 %)
- Infektionen Grad 3/4 (2 Studien, n=552): risk ratio 0,42, 95 % KI 0,22-0,81 (4 % vs. 9,8 %)
- Renale Dysfunktion Grad 3/4 (3 Studien, n=980): risk ratio 0,81, 95 % KI 0,46-1,41 (5 % vs. 5,5 %, n.s.)
- Neuropathie Grad 3/4 (2 Studien, n=552): risk ratio 1,39, 95 % KI 0,45-4,33 (2,5 % vs. 1,8 %, n.s.)

Daten zur Lebensqualität wurden lediglich in 3 von 26 Studien berichtet. Hierbei zeigten die verfügbaren Daten trotz der erhöhten Toxizitätsdaten keine signifikanten Unterschiede zwischen einer cisplatinhaltigen Monotherapie und der Kombinationschemotherapie mit Cisplatin [288].

Patientinnen, die auf eine palliative Chemotherapie ansprechen, zeigen trotz erhöhter Toxizität bei den Kombinationstherapien kaum Einschränkungen in der Lebensqualität [288]. Nach den vorliegenden vergleichenden Studien ist eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel den anderen
Chemotherapieregimen in Bezug auf Ansprechraten und PFS überlegen [491, 505]. Der Endpunkt Überleben wurde bei fehlender Überlegenheit einer der 4 Substanzkombinationen und somit konsekutivem Abbruch der Studie nicht verfolgt. Es wurde extrapoliert, dass die Kombination aus Cisplatin mit Topotecan und Cisplatin mit Paclitaxel äquipotent sind. Die empfohlenen Dosierungen sind: Cisplatin 50 mg/m² Paclitaxel 135 mg/m² alle 3 Wochen. Eine Alternative ist die Gabe von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin [503].

In Deutschland zugelassen ist für diese Indikation die Kombination aus Cisplatin und Topotecan (Stand 04/2014).


### 19.3.4.1 Zielgerichtete Therapie

<table>
<thead>
<tr>
<th><strong>Evidenzbasiertes Statement:</strong></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Kombinationstherapien mit Bevacizumab haben eine höhere Morbidität und Toxizität.</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Kombinationstherapien mit Bevacizumab haben eine höhere Ansprechrate.</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>[283]</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Starker Konsens</strong></td>
</tr>
</tbody>
</table>

(USA/Spanien) mit primär metastasiertem, persistierendem oder rezidiviertem Zervixkarzinom zeigten nach einer medianen Nachbeobachtung von 20,8 Monaten, dass durch die zusätzliche Gabe von Avastin® (Bevacizumab, VEGF-Inhibitor) zur palliativen Chemotherapie (Cisplatin/Paclitaxel bzw. Topotecan/Paclitaxel) ein kombinierter Überlebensvorteil für beide Therapien von 3,7 Monaten (13,3 Monate vs. 17 Monate; HR 0,71 [98 %-KI 0,054-0,94]; p=0,008) und ein verbessertes progressionsfreies Intervall (8,2 Monate vs. 5,9 Monate; HR 0,67 [95 %-KI 0,54-0,82]) sowie höhere Ansprechraten (48 % vs. 36 %; p = 0,008) erreicht werden konnten [283]. Genaue Dosierungen siehe Kapitel 18.3.6 Medikamentöse Therapie beim Lokalrezidiv bzw. Metastase.


In der Zulassungsstudie zu Topotecan/Cisplatin (GOG-0179) zeigen sich bei einem medianen Überlebensvorteil von 2,9 Monaten (6,5 Monate [Cisplatin] vs. 9,4 Monate [Cisplatin/Topotecan] RR 0,76 [95 %-KI 0,59-0,98]; p=0,017) deutliche Unterschiede im
medianen Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer (nicht-) vorangegangener Radio-Chemotherapie mit Cisplatin [289].

Bei Patientinnen ohne vorangegangene Radio(chemo)therapie mit Cisplatin wird durch Topotecan/Cisplatin ein medianes Gesamtüberleben von 15,7 Monaten erreicht (vs. 8,8 Monate [Cisplatin mono] RR 0,51 [95 % KI 0,31-0,82]) [289]. Ob das in der GOG 240-Studie berichtete mediane Überleben nach Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab von 17 Monaten eine signifikante Verbesserung darstellt, ist bei fehlendem direktem Vergleich unklar. Ob Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab angesichts der erhöhten Toxizität relevant überlegen zu Topotecan/Cisplatin ist, bleibt ebenfalls unklar.

In dem Subkollektiv mit vorangegangener Radio(chemo)therapie mit Cisplatin waren dagegen die Ergebnisse weniger vielversprechend. In der Topotecan/Cisplatin-Gruppe wurde ein medianes Gesamtüberleben von 7,9 Monaten erreicht (vs. 5,9 Monate [Cisplatin mono] RR 0,85 [95 % KI 0,59-1,21]) [289]. In der GOG 240-Studie zeigte sich hingegen im entsprechenden Subkollektiv weiterhin ein signifikant zugunsten von Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab verlängertes medianes Gesamtüberleben. Hier könnte ein potentielles Subkollektiv von Patientinnen liegen, das bei erhöhtem Nebenwirkungsspektrum besonders von der Dreifachkombinationstherapie profitiert, zumal derzeit die Mehrzahl der Patientinnen in der rezidivierten, persistierenden oder metastasierten Situation mit Cisplatin vorbehandelt ist. Angesichts der vielversprechenden Datenlage, aber noch ungeklärter Fragen hat sich die Leitliniengruppe entschieden den Wissensstand in einem Statement abzubilden, auf eine dezidierte Empfehlung aber zu verzichten.
20. Palliativmedizinische Begleitung

J. Gärtner

20.1. Bedürfnisse der Patientinnen


Bei Patientinnen mit einem nicht R0 resezierbaren Zervixkarzinom ab dem Stadium T3 (FIGO III) oder dem Vorliegen von Fernmetastasen (M1b, c) kann in der Regel von einer fortschreitenden und zum Tode führenden Erkrankung ausgegangen werden.

20.1. Bedürfnisse der Patientinnen


<table>
<thead>
<tr>
<th>20.1.</th>
<th>Konsensbasiertes Statement</th>
</tr>
</thead>
</table>

Starker Konsens

<table>
<thead>
<tr>
<th>20.2.</th>
<th>Konsensbasiertes Statement</th>
</tr>
</thead>
</table>

Starker Konsens

<table>
<thead>
<tr>
<th>20.3.</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EK</td>
<td>Aufgrund der individuellen Patientenbedürfnisse erfordert Palliativmedizin (Palliative Care) einen multiprofessionellen und interdisziplinären Ansatz. Dieser soll großtmögliche Patientinnenautonomie gewährleisten.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Starker Konsens
20.2. Bedürfnisse von Angehörigen


20.3. Palliativmedizinische Versorgung

20.4. Behandlung spezieller Symptome

Patientinnen mit nicht-heilbarem Zervixkarzinom leiden häufig unter Schmerzen, gastrointestinalen Symptomen (insbesondere auch gastrointestinaler Obstruktion), Depression, Fatigue und anderen für fortgeschrittene Tumorerkrankungen typischen Symptomen. Die allgemeinen und speziellen Prinzipien der symptomatischen Behandlung dieser Beschwerden wird detailliert in der tumorübergreifenden S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ (AWMF-Registernummer 128/001OL) dargestellt [541].

Im Folgenden werden darüber hinausgehend die Behandlung speziell bei Patientinnen mit Zervixkarzinom häufig auftretender Symptome bzw. Symptomkomplexe beispielhaft erörtert.

20.4.1. Lymphödem der unteren Extremitäten

Ausgeprägte Lymphödeme der unteren Extremitäten treten bei Patientinnen mit Zervixkarzinom als Folge der Tumorerkrankung oder der operativen und strahlentherapeutischen Behandlungen auf [542, 543]. Nicht selten entstehen diese Lymphödeme erst protrahiert mit einem gewissen zeitlichen Abstand zur primären Läsion der Lymphgewebes.

Diese Lymphödeme können die Lebensqualität der Patientinnen durch die Veränderung des Körperbildes, die Einschränkung der Beweglichkeit, Flüssigkeitsssekretion und andere Mechanismen massiv beeinträchtigen [542, 544].

Die wichtigsten Maßnahmen zur Prophylaxe dieses Symptoms sind die Beratung der Patientinnen über (i) die Vermeidung von Hautläsionen und (ii) die Minimierung der schwerkraftbedingten Ödembildung. Zur Therapie des Lymphödems siehe Kapitel 16.3.

Die Wirksamkeit von Selen konnte für diese Indikation in einer Cochrane-Analyse Arbeit nicht nachgewiesen werden [545]. Akupunktur und Moxibustion werden häufig...
20.4. Behandlung spezieller Symptome

eingesetzt, kontrollierte und belastbare Wirksamkeitsuntersuchungen liegen nicht vor [546].

Die Gabe von Diuretika und Glukokortikoiden für die Behandlung des Lymphödems in der Palliativmedizin hat keine Verbesserung der Symptomkontrolle gezeigt [547]. Gleiches gilt für die Durchführung mikrochirurgischer Interventionen, die Anwendung von Fibrinkleber und die Gabe von Flavonoiden und Kumarinen [547, 548].

In der Palliativsituation ist ein Lymphödem häufig therapierefraktär.

20.4.2. Maligne Intestinale Obstruktion (MIO)

20.4.2.1. Hintergrund, klinisches Erscheinungsbild, Diagnostik

20.4.2.2. Symptomorientierte Therapie: Ableitung von Magen-Darminhalt

© Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie Zervixkarzinom | September 2014
20.4.3. Symptomorientierte Therapie: Weitere Maßnahmen

Insgesamt gilt bei der Behandlung der MIO, dass die orale (enterale) Gabe von Medikamenten und Flüssigkeit gestoppt und auf andere (i.d.R. parenterale) Applikationswege umgestellt werden muss [550-552]. Die Reduktion von Übelkeit und Erbrechen mit der Gabe von Antiemetika kann unter Umständen schwierig sein. Viele Patienten fühlen sich aber schon deutlich entlastet, wenn das Erbrechen auf 1- bis 2-mal täglich reduziert werden kann. Die Hemmung der gastrointestinalen Sekretion und Peristaltik kann über Anticholinergika (Butylscopolamin, z. B. 40 mg bis 120 mg pro Tag s.c./i.v.) oder Octreotid (3 x 100 μg bis 3 x 500 μg/d s.c.) erfolgen [549, 550]. Bei der inkompletten MIO kann versucht werden, durch die Gabe von Steroiden (z. B. Dexamethason, 8 mg morgens s.c./i.v. oder bis zu 16 mg/d) die Symptomatik zu reduzieren.


20.4.3. Kloakenbildung

Eine Kloake entsteht durch entweder Perforation nach MIO oder durch direkte Tumordurchwanderung der betroffenen Organe. Gefährdet sind hier die Blase, das Rektum und die Vagina oder eine Kombination der Organe. Die Diagnostik erfolgt im Allgemeinen rein klinisch. Der Leitliniengruppe liegen keine spezifischen Daten zur Therapie der Patientinnen mit Zervixkarzinom bei Fistelbildung und/oder Kloakenbildung vor. Daher orientiert sich die Therapie in Analogie zur Therapie der MIO (siehe Abschnitte 20.4.2.2 und 20.4.2.3). Im Vordergrund stehen hier das subjektive Empfinden der Patientin und der maximale Erhalt der Lebensqualität.
21. Qualitätsindikatoren

S. Wesselmann

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [555]. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren orientiert sich an der Methodik der Nationalen VersorgungsLeitlinien [556]. Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienten alle starken Empfehlungen (Empfehlungsgrad A) sowie Statements mit hoher Evidenz (LoE 1). Diese Empfehlungen und Statements wurden durch einen Methodiker in potenzielle Indikatoren überführt und von den Experten der AG Qualitätsindikatoren schriftlich nach folgenden definierten Kriterien bewertet:

1. Bedeutung des Indikators für das Versorgungssystem: Hat die durch den Indikator gemessene Maßnahme aufgrund einer hohen Fallzahl, einer großen Versorgungsvariabilität, einer bekannten Unter- oder Überversorgung eine wichtige Bedeutung? Kann dadurch die Morbidität oder auch Mortalität bzw. die Lebensqualität verbessert werden?

2. Klarheit der Definition: Ist der mögliche Indikator klar und eindeutig bezüglich Nenner und Zähler definiert bzw. können benötigte Definitionen eindeutig aus der Leitlinie entnommen werden?

3. Beeinflussbarkeit der Indikatorausprägung: Kann der bewertete Aspekt vom Leistungserbringer beeinflusst werden?

4. Evidenz- und Konsensbasierung des Indikators: Dieses Kriterium wurde nicht bewertet, da eine Vorauswahl getroffen wurde und nur starke Empfehlungen (Empfehlungsgrad A/soll) oder Statements mit Evidenzgrad 1 aufgenommen wurden, die Evidenzbasierung des Indikators wurde für die Bewertung dargestellt.

5. Risiken zur Fehlsteuerung: Hier wurde bewertet, ob durch den Indikator ein Risiko zur Fehlsteuerung gesetzt wird, das nicht ausgeglichen werden kann durch einen Gegenindikator oder andere Informationen.

Als angenommen galten Indikatoren mit mind. 75 % Zustimmung bei jedem Kriterium. Nach der schriftlichen Bewertung erfolgten methodisch modiﬁierte Telefonkonferenzen, in denen sowohl die angenommenen als auch die wegen eines Kriteriums nicht angenommenen Indikatoren diskutiert wurden.

Es wurden insgesamt neun Indikatoren mit einer Zustimmung von mind. 75 % angenommen (siehe Tabelle 23 und Tabelle 24).

Die Indikatoren sind als vorläufig bewertete Vorschläge zu verstehen. Eine abschließende Bewertung kann erst nach einem erforderlichen Pilottest mit Datenerhebung erfolgen.
### Tabelle 23: Übersicht der Qualitätsindikatoren

<table>
<thead>
<tr>
<th>Nr</th>
<th>Name des Qualitätsindikators</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>QI 1</td>
<td>Vorstellung in Tumorkonferenz</td>
</tr>
<tr>
<td>QI 2</td>
<td>Angaben im Befundbericht bei Erstdiagnose und Tumorresektion</td>
</tr>
<tr>
<td>QI 3</td>
<td>Angaben im Befundbericht bei Lymphonodektomie</td>
</tr>
<tr>
<td>QI 4</td>
<td>zytologisches/histologisches Lymphknotenstaging</td>
</tr>
<tr>
<td>QI 5</td>
<td>Cisplatinhaltige Radiochemotherapie</td>
</tr>
<tr>
<td>QI 6</td>
<td>Adjuvante Radio(chemo)therapie</td>
</tr>
<tr>
<td>QI 7</td>
<td>Histologische Sicherung</td>
</tr>
<tr>
<td>QI 8</td>
<td>Ausbreitungsdiagnostik beim Lokalrezidiv</td>
</tr>
<tr>
<td>QI 9</td>
<td>Exenteration</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### Tabelle 24: Vorschläge für Qualitätsindikatoren

<table>
<thead>
<tr>
<th>Qualitätsindikator</th>
<th>Referenz</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>Evidenzgrundlage</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>QI 1: Vorstellung in Tumorkonferenz</td>
<td></td>
<td>5.2 Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.</td>
<td>EK, starker Konsens</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Anmerkungen: Teilnehmer der Tumorkonferenz sind Gynäkoonkologe, Pathologe, Radiologe, Radioonkologe</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>QI 2: Angaben im Befundbericht bei Erstdiagnose und Tumorresektion</td>
<td>8.1 Die Tumortypisierung soll nach der letzten Auflage WHO-Klassifikation erfolgen.</td>
<td>EK, starker Konsens</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>8.3 Die Stadieneinteilung soll nach der letzten Auflage TNM-Klassifikation</td>
<td>Anmerkung: WHO-Klassifikation siehe [75]. (Stand: 01.2014)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Qualitätsindikator

<table>
<thead>
<tr>
<th>Qualitätsindikator</th>
<th>Referenz Empfehlung</th>
<th>Evidenzgrundlage</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)</td>
<td>der TNM-Klassifikation erfolgen.</td>
<td>siehe [76]</td>
</tr>
<tr>
<td>• Staging (pTNM und FIGO) bei konisierten Patientinnen unter Berücksichtigung des Konisationsbefundes</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• dreidimensionale Tumorgröße in cm (ab pT1b1)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• minimaler Abstand zu den Resektionsrändern</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• R-Klassifikation (UICC)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Nenner:</strong> Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und Tumorresektion</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

8.4 Der Diagnose eines mikroinvasiven Zervixkarzinoms soll die Definition der jeweils aktuellen Auflage der WHO- und TNM-Klassifikation zugrunde gelegt werden.

8.9 Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle therapeutisch und prognostisch relevanten Parameter erhoben werden können. Der Befunderstellung soll die jeweils gültige WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle TNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung sowie die R-Klassifikation (UICC) zugrunde gelegt werden.

8.10 Der Befundbericht soll folgende Angaben beinhalten:

- histologischer Typ nach WHO
- Grading
- Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status)
- Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)
- Staging (TNM)
- Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2
<table>
<thead>
<tr>
<th>Qualitätsindikator</th>
<th>Referenz Empfehlung</th>
<th>Evidenz-grundlage</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>• dreidimensionale Tumorgröße in cm (ab pT1b1)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• minimaler Abstand zu den Resektionsrändern</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• R-Klassifikation (UICC)</td>
<td></td>
<td>8.11 Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle therapeutisch und prognostisch relevanten Parameter erhoben werden können. Der Befunderstellung soll die jeweils gültige WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle TNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung sowie die R-Klassifikation (UICC) zugrunde gelegt werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>8.13 Der Befundbericht soll folgende Angaben beinhalten: histologischer Typ nach WHO</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Grading</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Staging (TNM), bei konisierten Patientinnen unter Berücksichtigung des Konisationsbefundes</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• dreidimensionale</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Qualitätsindikator

<table>
<thead>
<tr>
<th>Qualitätsindikator</th>
<th>Referenz Empfehlung</th>
<th>Evidenz-grundlage</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Tumorgröße in cm (ab pT1b1) • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern • R-Klassifikation (UICC)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### QI 3: Angaben im Befundbericht bei Lymphonodektomie

**Zähler:**
Anzahl Patientinnen mit Befundbericht mit Angabe zu:
- Zahl befallener LK im Verhältnis zu entfernten LK
- Zuordnung zur Entnahmelokalisation (pelvin/paraaortal)
- Angabe der größten Ausdehnung der größten LK-metastase in mm/cm
- Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der LK-metastase.

**Nenner:** Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom und Lymphonodektomie

8.15 Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Zervixkarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden.

8.17 Der Befundbericht soll folgende Angaben beinhalten:
- Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (pelvin/paraaortal)

**Hintergrundtext:**
Anforderungen an den histologischen Befundbericht bei Lymphonodektomiepräparaten sind:
- Angabe der Zahl der entfernten/untersuchten LK in Zuordnung zur Entnahmelokalisation
- Angabe der Zahl der befallenen LK im Verhältnis zur Zahl der entfernten/untersuchten LK in Zuordnung zur Entnahmelokalisation
- Angabe der größten Ausdehnung der größten LK-metastase in mm/cm
- Angabe des Fehlens/Nachweises

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>EK, starker Konsens (8.15) bzw. Konsens (8.17)</th>
</tr>
</thead>
</table>
## Qualitätsindikatoren

<table>
<thead>
<tr>
<th>Qualitätsindikator</th>
<th>Referenz Empfehlung</th>
<th>Evidenzgrundlage</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>QI 4: zytologisches/histologisches Lymphknotenstaging</strong></td>
<td>eines Kapseldurchbruches der LK-metastase</td>
<td>EK, Konsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Zähler:** Anzahl Patientinnen mit zytologischem/histologischem LK-staging  
**Nenner:** Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO Stadium \( = \) IA2 – IVA  

**Zähler:** Anzahl Patientinnen mit cisplatinhaltiger Radiochemotherapie  
**Nenner:** Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und primärer Radiochemotherapie  

**Zähler:** Anzahl Patientinnen mit adjuvanter Radio(chemo)therapie  
**Nenner:** Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und radikaler Hysterektomie

**Anmerkungen:**
- Zytologisches/Histologisches LK-Staging = für Diagnostik; keine Lymphonodektomie  

**QI 5: Cisplatinhaltige Radiochemotherapie** 

**QI 6: Adjuvante Radio(chemo)therapie** 

**Abgeleitet von einer Zielstellung der Leitlinie:** Erhebung des Status quo der medizinischen Versorgung, insbesondere Bezugnehmend auf den Qualitätsindikator 6 zur adjuvanten Radio(chemo)therapie, da keine Daten existieren, wie viele Patientinnen stadiengerecht adjuvant mit einer kombinierten cisplatinhaltigen Radio(chemo)-therapie behandelt werden.  

**Qualitätsziel:** Aktuell: Erfassung des status quo und Langfristig: Reduktion der adjuvanten Therapie zugunsten einer alleinigen primären Operation oder einer alleinigen Radio(chemo)-therapie im Risikokollektiv (unimodale Therapie)

**GoR:A, Konsens LoE 1++** [22, 23]
<table>
<thead>
<tr>
<th>Qualitätsindikator</th>
<th>Referenz</th>
<th>Evidenz- grundlage</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>QI 7: Histologische Sicherung</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
| **Zähler:** Anzahl Patientinnen mit prätherapeutischer histologischer Sicherung  
**Nenner:** Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom und Therapie eines Lokalrezidiv | 17.4  
Bei Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv soll die histologische Sicherung erfolgen | EK, Konsens |
| **QI 8: Ausbreitungsdiagnostik beim Lokalrezidiv** | | |
| **Zähler:** Alle Patientinnen mit bildgebender Diagnostik (CT-Thorax u. Abdomen u. Skalenus-Ultraschall) zum Ausschluss von Fernmetastasen  
**Nenner:** Alle Patientinnen mit Lokalrezidiv eines Zervixkarzinoms | 18.1  
Bei Auftreten eines Lokalrezidivs soll zur Therapieplanung eine entsprechende bildgebende Diagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen. | EK, starker Konsens |
| **QI 9: Exenteration** | | |
| **Zähler:** Anzahl Patientinnen mit lokaler R0-Resektion  
**Nenner:** Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom u. Tumorrezidiv u. Exenteration | 18.5  
Die Exenteration beim Rezidiv soll nur erfolgen, wenn eine Resektion in sano möglich erscheint und keine Fernmetastasierung vorliegt. | EK, starker Konsens |
22. Forschungsbedarf

M.W. Beckmann, M.C. Koch

Im Rahmen der Erarbeitung der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms sind Defizite in der Evidenzgrundlage nachgewiesen worden. Das Gros der abgestimmten Statements ist konsensbasiert und nicht wie sonst bei ausreichender Evidenz gestützt durch prospektiv randomisierte Studien. Diese fehlende Evidenz hochwertiger systematischer Übersichtsarbeiten und kontrollierter randomisierter Studien ist nicht in einer nicht ausreichend systematischen Suche begründet, sondern in der real fehlenden Evidenz.

So wurden im Rahmen der Initiierung und primären Strukturierung der Leitlinie PICO-Fragen von besonderer klinischer Relevanz (siehe Leitlinienreport) aus den Themenkomplexen Lymphknotenmetastasen, Operation versus Radiochemotherapie, Radikale Hysterektomie bei Lymphknotenbefall und Therapie bei Fernmetastasen (pM1) erarbeitet.

Da aus finanziellen Gründen nicht alle diese Themenkomplexe mit den unterliegenden Fragen in eine externe Evidenzrecherche gegeben werden konnten, wurde sich auf zwei Themenkomplexe in der externen Evidenzrecherche fokussiert:

**Suchstrategie Nummer 1:**
Sekundäre Hysterektomie, OP versus Radiochemotherapie, radikale Hysterektomie bei Lymphknotenbefall (siehe Leitlinienreport)

**Suchstrategie Nummer 2:**
pM1, therapeutische Lymphonodektomie vor Radiochemotherapie, Lymphknotenmetastasen und neoadjuvante Chemotherapie (siehe Leitlinienreport).

Hierbei zeigte sich, dass es beginnend mit der zentralen Frage nämlich der Indikationsstellung zur Wahl der primären Therapie keine einzige Studie in den Datenbanken gibt, die einen prospektiv randomisierten Vergleich zwischen der Operation und der Radiatio beziehungsweise Radiochemotherapie als primäre Einzeltherapieoption untersucht hat. Da die Zervixkarzinomtherapie nach der ersten Behandlungsbeschreibung mittels operativer Therapie nunmehr seit über 220 Jahren behandelt wird, ist dieses ausgesprochen enttäuschend und zeigt, dass eigentlich ein sehr großer Studienbedarf besteht. Basierend auf diesem grundlegenden Problem sind die Fragestellungen zur sekundären Hysterektomie nach Radiochemotherapie, die Fragestellung der radikalen Hysterektomie bei nachgewiesenen Lymphknotenbefall in pelviner Lokalisation und die weitere operative Strategie nach nachgewiesenen Lymphknotenbefall in paraaortaler Lokalisation naheliegende Problemfelder mit fehlender Evidenz. Für keine der entsprechenden Fragestellungen liegen ausreichende prospektiv randomisierte Studien vor, um eine eindeutige Therapieplanung basierend auf entsprechenden prospektiv randomisierten Studien zu treffen.

Sowohl die Suchstrategie Nummer 1 (s.o.) wie aber auch die Suchstrategie Nummer 2, die die Themengebiete neoadjuvante Chemotherapie mit entsprechenden Folgefragen nach dem Ausmaß des operativen Vorgehens nach der neoadjuvanten Chemotherapie, wie aber auch das Vorgehen bei nachgewiesenen pelvinen beziehungsweise paraaortalen Lymphknotenmetastasen, haben in identischer Weise fehlende hochwertige und somit als Evidenzgrundlage für Empfehlungen verwertbare Studien.
gezeigt. So konnten auch diese Fragen und Themenbereiche nur als im Konsensbasierte Empfehlungen abgestimmt werden.

Lediglich zu Bereichen, in denen es um den Einsatz medikamentöser Therapien geht, sind Erkenntnisse vorhanden, die die Therapieplanung auf evidenzbasiertem Niveau ermöglichen. Dieses betrifft zum Beispiel die neoadjuvante Chemotherapie, die Radiochemotherapie, die adjuvante Chemotherapie und die medikamentösen Therapien bei Rezidivdiagnose beziehungsweise Metastasen. Entsprechende Studien werden hier durch Industrieunterstützung erarbeitet. Die Fragestellungen zur Basis der Therapie nämlich die Operation beziehungsweise Radio(chemo)therapie werden nicht durch industrieunterstützte Studien untersucht und erfahren offensichtlich in keinem Land entsprechende öffentliche Forschungsförderung.

Somit erstreckt sich der Forschungsbedarf für das Gebiet Zervixkarzinom nachdrücklich auf Untersuchungen zum Vergleich der Primärtherapie (Operation versus Radiochemotherapie) und die entsprechenden operativen Modifikationen beziehungsweise Modifikationen der diagnostischen Methoden (operatives Staging). Um hier eine klare Therapiestrategie mit Priorisierung des Verfahrens, welches die niedrigste Morbidität mit bestem rezidivfreien und Gesamtüberleben der Patientin ermöglicht, zu entwickeln, müssen entsprechende öffentliche Forschungsmittel zur Verfügung gestellt werden.

Während die Inzidenz des Zervixkarzinoms in den Industrienationen abnimmt, ist es aber weltweit weiterhin das häufigste Karzinom der Frau, so dass die Forschungsoption in den westlichen Industrienationen eine enorme Auswirkung auf die nichtindustrialisierten Nationen haben könnte.

Neben diesem zentralen klinischen Forschungsbedarf besteht bei fehlender Evidenz Forschungsbedarf im Bereich der Nachsorge, der Langzeittherapiefolgen (inklusive Lebensqualität) und der pathologischen prognostischen Faktoren und deren Auswirkung auf die Therapiewahl.


Konkret adressiert die Leitliniengruppe folgende Forschungsfragen zu denen eine systematische Evidenzaufarbeitung ohne verwertbare Ergebnisse erfolgt ist:
22. Forschungsbedarf

- Ist eine perkutane Radio(chemo)therapie mit bzw. ohne Brachytherapie, mit anschließender sekundärer Hysterektomie einer perkutanen Radio(chemo)therapie mit Brachytherapie onkologisch gleichwertig?
- Hat die sekundäre Hysterektomie nach primär Radio(chemo)therapie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?
- Sollte die sekundäre Hysterektomie als radikale oder als einfache Hysterektomie durchgeführt werden?
- Sind in den Stadien IB und II die operative Therapie und die Radio(chemo)therapie gleichwertig?
- Sollte bei parametranen bzw. pelvin befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden?
- Sollte bei paraaortal befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden? (Ausmaß, anatomische Struktur, infra/supramesenterial)
- Welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (Radiofrequenzablation, Operation, Radiatio)?
- Ist die systematische pelvine bzw. paraaortale LNE vor primärer Radiochemotherapie (z.B. bei pN+) sinnvoll? Sollte nur ein Debulking durchgeführt werden?
- Hat eine pelvine Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pN1 pelvin (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?
- Hat eine paraaortale Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pM1 paraaortal (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, FS, MFS, OS?
- Wie sind positive Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch sowie für die weitere Therapie zu bewerten?

Konkret adressiert die Leitliniengruppe des Weiteren folgende Forschungsfragen zu denen eine systematische Recherche ohne verwertbare Ergebnisse erfolgt ist und zu denen in naher Zukunft nach Meinung der Experten des Leitlinienpanels ebenfalls keine hochwertigen Studien zu erwarten sind:

- Welche Bedeutung hat pM1 (paraaortal) im Vergleich zu pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) für die Therapie?
- Ist die neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Operation der primären Radiochemotherapie (perkutan + Brachytherapie) gleichwertig?
- Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der primären OP gleichwertig?
- Wird durch ein Operatives Staging der lokoregionalen Tumorausbreitung und des Lymphknotenstatus die Therapieplanung verändert?
- Ist das operative Staging vor neoadjuvanter Chemotherapie sinnvoll?
- Soll ein operatives Staging Grundlage einer Therapiewahl sein?
- Wie muss die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (z. B. einseitig/zweiseitig, blau/radioaktiv, Applikation) durchgeführt werden?
- Ist die alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie als Staging der Lymphknoten ausreichend? Wenn ja, für welche Tumorstadien?
- Wird durch ein Ultrastaging (ggf. in Verbindung mit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie) der Lymphknoten die Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen verbessert?
- Welche Bedeutung hat das Ultrastaging für die weitere Therapie bzw. Prognose?
• Wie ist bei akzidentiellem Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie vorzugehen?
• Was ist die prognostische Bedeutung von L1 beim Zervixkarzinom (möglichst eine prospektive Studie mit pT1b1-Fällen mit und ohne Lymphknotenmetastasen mit multivariatem Ansatz)?
• Was ist die prognostische Bedeutung des Gradings beim Zervixkarzinom (möglichst eine prospektive Studie mit pT1b1-Fällen mit und ohne Lymphknotenmetastasen mit multivariatem Ansatz UND mit verschiedenen Gradingscores)?
• Wie ist die Interobserver-Varibabilität bezogen auf das Grading beim Zervixkarzinom?
• Was ist die prognostische Bedeutung der tiefen Stromainfiltration beim Zervixkarzinom (möglichst eine prospektive Studie mit pT1b1- und pT2a1-Fälle mit und ohne Lymphknotenmetastasen mit multivariatem Ansatz UND Erstellung einer ROC Kurve zur Ermittlung des optimalen cut-off Wertes [der ja in der Leitlinie als 66 % Infiltration des zervikalen Stromas festgelegt wurde])?
• Studie zur prognostischen Bedeutung der Tumorgröße beim pT2b-CX (Fälle mit und ohne LKM mit multivariatem Ansatz), cut-off wie beim pT1b und pT2a
• Qualitätskontrollstudie zur Vollständigkeit der Pathologiebefunde in Bezug auf pathologisch-anatomische Prognoseparameter und TNM-relevante Angaben
• Was sind die optimalen Nachsorgeintervalle und Untersuchungen beim Zervixkarzinom?
• Welchen Einfluss hat die Nachsorge auf PFS, MFS, OS und Lebensqualität?
• Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei zervixkarzinomassozierten Erkrankungen
• Vermittlung einer systematischen Übersicht über die bisher veröffentlichten Studien (ergebnisse) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei zervixkarzinomrelevanten Erkrankungen
• Identifikation und Zusammenfassung von Studien, die
• Lebensqualitätswerte für verschiedene Krankheitszustände berichten,
• sich mit der Lebensqualität überlebender Frauen beschäftigen oder
• Effekte zervixkarzinomrelevanter Interventionen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität evaluieren.
• Gap-Analyse zur gesundheitsökonomischen Bewertung spezifischer Interventionen (Diagnostik, Nachsorge und Rehabilitation) bezogen auf die Kosteneffektivität beim Zervixkarzinom
• Identifikation und vergleichende Interpretation von Studien zur Kosteneffektivität spezifischer zervixkarzinomrelevanter Technologien
• Ableitung des gesundheitsökonomischen Forschungsbedarfs in diesem Feld
### 23. Anhang

#### 23.1. Übersicht der TNM-Kategorien/FIGO-Stadien und UICC-Stadien

Tabelle 25: Übersicht der TNM-Kategorien/FIGO-Stadien

<table>
<thead>
<tr>
<th>TNM-Kategorien</th>
<th>FIGO-Stadien</th>
<th>Ausbreitungsgrad</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>TX</td>
<td></td>
<td>Primärtumor kann nicht beurteilt werden</td>
</tr>
<tr>
<td>T0</td>
<td></td>
<td>kein Anhalt für Primärtumor</td>
</tr>
<tr>
<td>Tis*</td>
<td></td>
<td>Carcinoma in situ (CIS, präinvasives Karzinom) entspricht der hochgradigen plattenepithelialen Dysplasie (CIN 3)</td>
</tr>
<tr>
<td>T1</td>
<td>I</td>
<td>Tumor begrenzt auf Zervix</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; T1a</td>
<td>IA</td>
<td>invasives Karzinom ausschliesslich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe, gemessen von der Basis des Epithels und einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; T1a1</td>
<td>IA1</td>
<td>gemessene Stromainvasion von 3,0 mm oder weniger in die Tiefe und 7,0 mm oder weniger in horizontaler Ausbreitung</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; T1a2</td>
<td>IA2</td>
<td>gemessene Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr als 5,0 mm mit einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger</td>
</tr>
<tr>
<td>T1b</td>
<td>I8</td>
<td>klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion &gt;T1a2 / IA2</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; T1b1</td>
<td>I81</td>
<td>klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; T1b2</td>
<td>I82</td>
<td>klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung</td>
</tr>
<tr>
<td>T2</td>
<td>II</td>
<td>Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; T2a</td>
<td>IIA</td>
<td>Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametrium</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; T2a1</td>
<td>IIA1</td>
<td>klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; T2a2</td>
<td>IIA2</td>
<td>klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung</td>
</tr>
</tbody>
</table>
23.1. Übersicht der TNM-Kategorien/FIGO-Stadien und UICC-Stadien

<table>
<thead>
<tr>
<th>TNM-Kategorien</th>
<th>FIGO-Stadien</th>
<th>Ausbreitungsgrad</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&gt; T2b</td>
<td>IIB</td>
<td>Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand</td>
</tr>
<tr>
<td>T3</td>
<td>III</td>
<td>Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; T3a</td>
<td>IIIA</td>
<td>Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; T3b</td>
<td>IIIB</td>
<td>Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere</td>
</tr>
<tr>
<td>T4</td>
<td>IV</td>
<td>Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Quelle: UICC/TNM- und FIGO-Klassifikation (7th edition, 2010) [76]

**N-Klassifikation der regionären Lymphknoten (pelvin):**
NX = regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden  
N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen  
N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen

**M-Klassifikation der Fernmetastasen (inklusive paraaortale Lymphknoten):**
cM0 = klinisch keine Fernmetastasen  
cM1 = klinisch Fernmetastasen nachweisbar  
pM1 = Fernmetastasen histologisch gesichert  
pM0 wird nicht vergeben (nur nach Autopsie)

**Blutgefäßeinbruch (V):**
 VX = Blutgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden  
V0 = keine Blutgefäßinvasion  
V1 = Blutgefäßinvasion nachgewiesen

**Lymphgefäßeinbruch (L):**
 LX = Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden  
L0 = keine Lymphgefäßinvasion  
L1 = Lymphgefäßinvasion nachgewiesen

**Einbruch in die Nervenscheiden (Pn):**
PnX = perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden  
Pn0 = keine perineurale Invasion  
Pn1 = perineurale Invasion nachgewiesen
### Tabelle 26: Übersicht der UICC-Stadien

<table>
<thead>
<tr>
<th>UICC-Stadium</th>
<th>Entsprechende TNM-Kategorien</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>Tis, N0, M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IA</td>
<td>T1a, N0, M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IA1</td>
<td>T1a1, N0, M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IA2</td>
<td>T1a2, N0, M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IB</td>
<td>T1b, N0, M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IB1</td>
<td>T1b1, N0, M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IB2</td>
<td>T1b2, N0, M0</td>
</tr>
<tr>
<td>II</td>
<td>T2, N0, M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IIA</td>
<td>T2a, N0, M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IIA1</td>
<td>T2a1, N0, M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IIA2</td>
<td>T2a2, N0, M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IIIB</td>
<td>T2b, N0, M0</td>
</tr>
<tr>
<td>III</td>
<td>T3, N0, M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IIIA</td>
<td>T3a, N0, M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IIIIB</td>
<td>T1, T2, T3a, N1, M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T3b, Jedes N, M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IVA</td>
<td>T4, Jedes N, M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IVB</td>
<td>Jedes T, Jedes N, M1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Quelle: UICC-Klassifikation (7th edition, 2010) [76]
Tabelle 27: Übersicht der UICC-Stadien – Kurzfassung

<table>
<thead>
<tr>
<th>UICC-Stadium (Kurzfassung)</th>
<th>Entsprechende TNM-Kategorien</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>Tis N0 M0</td>
</tr>
<tr>
<td>I</td>
<td>T1 N0 M0</td>
</tr>
<tr>
<td>II</td>
<td>T2 N0 M0</td>
</tr>
<tr>
<td>III</td>
<td>T3 N0 M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T1, T2, T3 N1 M0</td>
</tr>
<tr>
<td>IV</td>
<td>T4 Jedes N M0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Jedes T Jedes N M1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Quelle: UICC-Klassifikation (7th edition, 2010) [76], selbstständig zusammengefasst
24. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: konsentierter Versorgungsalgorithmus ................................................................. 44
Abbildung 2: Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung ≤ FIGO-Stadium IIB ........................................................................................................... 68
Abbildung 3: Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung > FIGO-Stadium IIB .............................................................. 69
Abbildung 4: Bestimmung der Stromainfiltration ................................................................ 81
Abbildung 5: Therapiearten und deren Kombinationen für die Frau mit primärem Zervixkarzinom (Nicht alle sind Standardverfahren oder in größeren prospektiv-randomisierten Studien untersucht) .................................................................................................................. 89
Abbildung 6: Operative Therapietechniken und –prinzipien ..................................................... 91

25. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der beteiligten Arbeitsgemeinschaften, Fachgesellschaften, Organisationen und Patientenvertretergruppen sowie der entsandten Mandatsträger ........................................ 14
Tabelle 2: Schema der verwendeten Evidenzklassifikation nach SIGN .................................. 22
Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung ................................................................... 23
Tabelle 4: Klassifikation der Konsensusstärke ........................................................................ 24
Tabelle 5: Kategorien für die Bewertung der Interessenkonflikte ............................................. 26
Tabelle 7: Inzidenzen und Mortalität frauenspezifischer Karzinome 2010 .................................. 34
Tabelle 8: Definitionen der Nomenklatur zum Zervixkarzinom ................................................ 60
Tabelle 10: Zusammenfassung von Standard-, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim mikroinvasiven Karzinom (Stadium T1a laut TNM-Klassifikation) .... 86
Tabelle 11: Zusammenfassung von Standard-, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim makroinvasiven Karzinom (Stadium > T1a laut TNM-Klassifikation) ................................................................. 87
Tabelle 12: Vergleich der prozentualen Verteilung der FIGO-Stadien bei Erstdiagnose zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren Patientinnen .......................................................... 112
Tabelle 13: Emetogenes Potenzial intravenös applizierter antineoplastischer Substanzen .......... 134
Tabelle 14: Emetogenes Potenzial oral applizierter antineoplastischer Substanzen .................... 134
Tabelle 16: Risikokategorien der Strahlentherapie für Übelkeit/Erbrechen .................................. 136
Tabelle 17: Patientenbezogene Risikofaktoren für febrile Neutropenie (FN) [298] .................... 138
Tabelle 18: Beurteilung der Leistungsfähigkeit am Ende der medizinischen Rehabilitation für die zuletzt ausgeübte berufliche Tätigkeit .................................................................................. 153
Tabelle 19: Obligate lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle ......................... 159
Tabelle 20: Fakultative lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle ......................... 159
Tabelle 21: Fakultative erweiterte Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle ............................ 160
Tabelle 22: Therapieoptionen beim Zervixkarzinomrezidiv ...................................................... 166
Tabelle 23: Übersicht der Qualitätsindikatoren ......................................................................... 189
Tabelle 24: Vorschläge für Qualitätsindikatoren ....................................................................... 189
Tabelle 25: Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien ....................................................... 199
Tabelle 26: Übersicht der UICC-Stadien ................................................................................... 201
Tabelle 27: Übersicht der UICC-Stadien – Kurzfassung ............................................................. 202
26. Literatur


23.1. Übersicht der TNM-Kategorien / FIGO-Stadien und UICC-Stadien


300. EMA, "PUBLIC SUMMARY OF POSITIVE OPINION FOR ORPHAN DESIGNATION OF sodium butyrate (rectal use) for the prevention of radiation proctitis." 2005.
23.1. Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien und UICC-Stadien

...


23.1. Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien und UICC-Stadien


446. STIKO, STIKO-Impfkalender 2011.


© Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie Zervixkarzinom | September 2014
23.1. Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien und UICC-Stadien

© Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie Zervixkarzinom | September 2014


23.1. Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien und UICC-Stadien