

I Informationszentrum
S für
T Standards
O in der
Onkologie



Interdisziplinäre S 2 – Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms

**Herausgegeben von M. W. Beckmann
(Frauenklinik der Universität Erlangen)**

**im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.
und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie
und Geburtshilfe**



**W. Zuckschwerdt Verlag
München · Bern · Wien · New York**

Koordination:

**Informationszentrum für
Standards in der Onkologie (ISTO)**

**Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Steinlestrasse 6
60596 Frankfurt/Main
Tel: (0 69) 63 00 96 - 0**

E – Mail: isto@krebsgesellschaft.de

Interdisziplinäre S 2-Leitlinie für die
Diagnostik und Therapie des
Zervixkarzinoms

Qualitätssicherung in der Onkologie



W. Zuckschwerdt Verlag München
Wien · New York

Interdisziplinäre S 2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms

Koordination und Herausgeber:

Informationszentrum für Standards in der Onkologie
(ISTO)

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Steinlestraße 6

60596 Frankfurt

Tel: 069 – 63 00 96 – 0

Email: isto@krebsgesellschaft.de

Autoren:

Prof. Dr. M. W. Beckmann

Frauenklinik

Universitätsklinikum Erlangen

Koordinator

und die Teilnehmer am Konsensusverfahren



W. Zuckschwerdt Verlag München
Wien · New York



DEUTSCHE
KREBSGESELLSCHAFT E.V.

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

Produkthaftung:

Für Angaben über Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen kann vom Verlag oder den Autoren trotz sorgsamer Erarbeitung keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen oder der Fachinformationen der Hersteller auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Auslieferung W. Zuckschwerdt Verlag GmbH

Brockhaus Commission
Verlagsauslieferung
Kreidlerstraße 9
D-70806 Kornwestheim

Österreich:
Maudrich Verlag
Spitalgasse 21a
A-1097 Wien

USA:
Scholium International Inc.
151 Cow Neck Road
Post Washington
11050 New York

Bibliographische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie; detaillierte bibliographische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

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

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2004 by W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, 82110 Germering/München.
Printed in Germany by grafik + druck, München

ISSN 0947-2428
ISBN 3-88603-836-X

Inhalt

Vorwort der Deutschen Krebsgesellschaft	VII
Präambel	IX
Mitglieder des Leitlinienverfahrens	X
Epidemiologie	1
Früherkennung/Prävention	2
Diagnostik bei asymptomatischen Patientinnen	2
Diagnostik	3
Diagnostik bei symptomatischen Patientinnen	3
Untersuchungsverfahren zum prätherapeutischen Staging nach histologischem Nachweis des Zervixkarzinoms	3
Präoperative Untersuchungsverfahren	3
Präoperative Laboruntersuchungen	6
Pathologie	7
Klassifikation der Präkanzerosen	7
Aufarbeitung des Gewebes	7
Diagnostische Biopsien	7
Konsationen	7
Präparat nach radikaler Hysterektomie und Lymphknotenstatus	8
Grundlagen der Therapiearten	9
Operative Therapie	9
Radiotherapie und Radiochemotherapie	11
Chemotherapie	13
Stadienabhängige Therapie	14
Vorstufen	14
Invasive Karzinome	14
Supportivtherapie	16
Psychoonkologische Maßnahmen	17
Rehabilitation	17
Nachsorge	18
Rezidiv-/Metastasen-Behandlung und palliativmedizinische Begleitung	20
Literatur	21

Anhang	24
Glossar	24
Algorithmen	25
Methodenreport	30
I. Einführung	30
II. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	31
III. Konsensusverfahren	31
IV. Publikation.....	34
V. Literaturverzeichnis	35
VI. Anhang.....	35

Vorwort der Deutschen Krebsgesellschaft

Leitlinien sollen dabei helfen, die kontinuierlich wachsende Informationsmenge an wissenschaftlicher Literatur und Expertenmeinungen zu bündeln und an Ärzte und Patienten zu vermitteln. Das Ziel von Leitlinien ist die Bereitstellung von Empfehlungen zur Erreichung einer optimalen Qualität der Gesundheitsversorgung.

Die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. hat 1995 das »Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO)« gegründet. Dort werden Leitlinien für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen der klinischen Arbeitsgemeinschaften koordiniert, die in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. aktiv sind.

In den vergangenen Jahren haben sich die Anforderungen an die Erstellung von Leitlinien verändert. Zunehmend werden Methoden der Evidenz-basierten Medizin (EBM) genutzt und auch von der Gesundheitspolitik gefordert. Die Deutsche Krebsgesellschaft hat sich intensiv mit dieser Methodik befasst und die dafür erforderlichen Strukturen und Methoden in Abstimmung mit den relevanten nationalen Partnern unter Berücksichtigung internationaler Vorgaben geschaffen. Die vorliegende Leitlinie wurde daher in einem strukturierten Konsensusprozess zu einer so genannten Stufe 2-Leitlinie entwickelt. Sie wird neben der Publikation in Printform auch online unter www.krebsgesellschaft.de bzw. auf der Homepage der AWMF (www.awmf.org) veröffentlicht.

Wir danken insbesondere dem Leitlinienkoordinator *Prof. M. W. Beckmann*, den beteiligten Arbeitsgemeinschaften, der AWMF mit ihren Fachgesellschaften, den Berufsverbänden und nicht zuletzt den beteiligten Patientinnen ganz herzlich für ihr Engagement.

Mit der jetzt vorgelegten Leitlinie verbinden wir die Hoffnung, einen wichtigen Beitrag zur Qualitätsverbesserung in der Behandlung der Patientinnen geleistet zu haben.

Prof. Dr. K. Höffken
Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft

Präambel

Die aufgeführten medizinischen Fachgesellschaften haben sich zusammengefunden, um die früheren teilweise unterschiedlichen Empfehlungen zum Zervixkarzinom zu aktualisieren und in einer gemeinsamen »Leitlinie zum Zervixkarzinom« zusammenzufassen. Ziel der Leitlinie ist es, die medizinische Versorgung von Risikofrauen und von Patientinnen mit Zervixkarzinom zu verbessern. Dieses umfasst Empfehlungen zum gesamten Spektrum von Beginn der Früherkennungsmaßnahmen bis zur palliativen Situation. Durch interdisziplinäre Kooperation und damit Abstimmung der zugrunde liegenden Konzepte soll mittelfristig die Morbidität und Mortalität bei bestmöglicher Lebensqualität verbessert werden. Der Einsatz der Leitlinie ist situationsbedingt ausgerichtet für niedergelassene Kolleginnen und Kollegen, die in die verschiedenen Stadien von z. B. Früherkennung oder Nachsorge involviert sind, wie auch die Kolleginnen und Kollegen aus den Fachabteilungen, die in die unterschiedlichen Therapieformen und -phasen eingebunden sind. Durch die Integration der Selbsthilfegruppen und das Einbringen von speziellen Absätzen für Ratsuchende und Patientinnen soll die Leitlinie darüber hinausgehend nicht nur zur Information von Fachkolleginnen und -kollegen, sondern auch für die Ratsuchenden und Betroffenen in verständlicher Form sein. Dazu wurde in einem ersten Schritt eine S 1-Leitlinie durch die interdisziplinäre Organkommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. erstellt. In einer Konsensuskonferenz am 11. April 2003 wurden auf Grundlage der vorher distribuierten Leitlinie, Vorträgen aus verschiedenen Fachgebieten im anschließenden nominalen Gruppenprozess die früheren Empfehlungen überarbeitet (S 2-Leitlinie). Dies erschien notwendig, um die derzeit vorhandenen aktuellen Daten zu berücksichtigen. Nach endgültiger Abstimmung durch die Deutsche Krebsgesellschaft ist diese vorliegende Version verabschiedet worden. Eine komplette Überarbeitung ist in zwei Jahren bzw. die Aktualisierung von Teilbereichen halbjährlich vorgesehen.

Mitglieder des Leitlinienverfahrens

Leitlinienkoordinator: *Prof. Dr. M. W. Beckmann*

ISTO: *Frau M. Abu Hani, Herr D. Schulenberg*

AWMF: *Frau Dr. I. Kopp*

Redaktion: *Prof. Dr. M. W. Beckmann, Dr. S. Ackermann*

Teilnehmer:

Vertretene Gesellschaften und Berufsverbände (alphabetisch)

Abteilung Experimentelle Krebsforschung – Abteilung Pathologie (AEK-P)
PD Dr. L.C. Horn

Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)
Prof. Dr. J. Weis

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Prof. Dr. J. U. Blohmer

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Organkommission Uterus
Prof. Dr. A. Schneider

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)
Frau Prof. Dr. U. Bruntsch

Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)
Frau PD Dr. G. Hänsgen

Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation, Nachsorge und Sozialmedizin (ARNS)
Prof. Dr. R. Schröck

Arbeitskreis Supportivmaßnahmen (ASO)
Frau Dr. I. Fraunholz

Berufsverband der Frauenärzte e.V.

Prof. Dr. M. Link

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Prof. Dr. M. W. Beckmann

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)

Dr. H. Ewald

Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DG Pathologie)

Prof. Dr. T. Löning

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

Prof. Dr. M. Flentje

Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

Prof. Dr. B. Hamm

Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.

Frau B. Hill

Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)

Frau A. Sensmeyer

Interdisziplinäre S 2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms

Epidemiologie

Die Inzidenz des Zervixkarzinoms variiert weltweit zwischen fünf (Spanien) und 45 (Kolumbien) pro 100000 Frauen pro Jahr. In Deutschland lag die Inzidenz 1971 bei 35 : 100000 und im Jahre 2001 bei 12 : 100000. Die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms ist in Deutschland, gemessen an den Zahlen des Saarlandes, in den letzten 13 Jahren von 20,5 auf 15,6/10⁵ zurückgegangen und die Mortalität von 7,8 auf 6,1 abgefallen. Im Vergleich zum Zervixkarzinom liegt die Inzidenz der zervikalen Präkanzerosen um das 100fache höher. Damit dürfte in Deutschland die Inzidenz schwergradiger Präkanzerosen der Cervix uteri bei ca. 1% liegen. Daten aus Österreich zeigen, dass die Inzidenz zervikaler Präkanzerosen bei Frauen in der Altersgruppe zwischen 21 und 30 Jahren von 1985–89 im Vergleich zu 1980–84 signifikant um das Vierfache zugenommen hat (15). Eine ähnliche Tendenz wurde auch für eine Population in Deutschland beschrieben (4).

Für 2001 werden nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes (Berlin) 7000 Erkrankungsfälle erwartet (Statistisches Bundesamt für die Bundesrepublik Deutschland 2002). Die Mortalität des Zervixkarzinoms betrug im Jahre 2000 30%. Weltweit erkranken ca. 500000 Frauen jährlich am Zervixkarzinom, wobei die Mehrzahl dieser Frauen in Ländern der Dritten Welt lebt. Etwa 350000 Frauen pro Jahr sterben weltweit an dieser Erkrankung. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 52,2 Jahren. Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel zwischen 35 und 39 Jahren, sowie einen weiteren zwischen 60 und 64 Jahren.

Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose des Zervixkarzinoms hat sich in den letzten 25 Jahren um 14 Jahre verringert (1). Das verhornende (squamöse) oder nicht verhornende Plattenepithelkarzinom sowie das Adeno- oder adenosquamöse Karzinom sind die häufigsten histologischen Typen. Bei ca. 80% der Fälle liegt ein Plattenepithelkarzinom vor, wobei sich allerdings der Anteil der Adenokarzinome in den letzten 25 Jahren von 10 auf 20% erhöht hat (40). Ätiologisch ist für die Krebsentstehung eine Infektion mit High-risk humanen Papillomviren (hauptsächlich die HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52 und 56) unabdingbar.

Kofaktoren wie Langzeiteinnahme von oralen Kontrazeptiva und Zahl der Geburten wie auch u. a. genetische Veränderungen oder erworbene Immunschwäche sind für die Tumorentstehung notwendig. Als weitere Tumorpromotoren werden das Rauchen und Genitalinfektionen mit unterschiedlichsten Erregern diskutiert.

Früherkennung/Prävention

Das Plattenepithelkarzinom der Zervix eignet sich besonders gut für Früherkennungsuntersuchungen. Bei langer präklinischer Phase können die Vorstadien des invasiven Zervixkarzinoms erkannt und behandelt werden. Eine effektive Früherkennung setzt eine regelmäßige Teilnahme am Krebsfrüherkennungsprogramm, insbesondere für Frauen mit anamnestischer Risikokonstellation voraus.

Diagnostik bei asymptomatischen Patientinnen

Zu fordern ist eine Spiegeleinstellung und eine gezielte zytologische Abstrichentnahme, möglichst unter kolposkopischer Kontrolle, von der Portiooberfläche sowie aus dem Zervikalkanal, hier nach Möglichkeit mit einem Cyto-Brush. Die Diagnosestellung in der Zytologie erfolgt nach der Münchener Nomenklatur II von 1989 (37).

Die Diagnostik einer HPV-Infektion mittels PCR oder Hybrid-capture II-Assay (HC II-Assay) hat in den letzten Jahren die Möglichkeit eröffnet, Patientinnen mit persistierenden HPV-Infektionen zu detektieren. Durch die Anwendung des HPV-Nachweises lassen sich Patientinnen mit persistierenden HPV-Infektionen identifizieren, die als Risikopatientinnen für die Entwicklung einer höhergradigen Dysplasie angesehen werden können. Der HPV-Nachweis hat derzeit noch keinen Stellenwert im Screening auf Vorstufen des Zervixkarzinoms. Er sollte nur innerhalb klinisch-wissenschaftlicher Studien oder zur Nachbeobachtung bei Z.n. CIN III (oder bei rezidivierendem unklaren zytologischen Befund wie PAP-Gruppe III) erfolgen. Unter Berücksichtigung der HPV-Infektion werden in der amerikanischen Bethesda-Klassifikation der zervikalen Zytologiebefunde HPV-assoziierte Veränderung (Kondylome, Papillome etc.) und CIN I zusammen als »low grade« squamous intraepithelial lesions (SIL) klassifiziert und die CIN II und III als »high grade« SIL.

Eine primäre Prävention des Zervixkarzinoms kann durch eine Vermeidung einer genitalen Infektion mit humanen Papillomviren geschehen (sexuelle Abstinenz, Benutzung von Kondomen, präventive Impfung). Jüngste Untersuchungen zur primären Prävention mittels Impfung HPV-16 negativer Frauen mit einer HPV-16 L1 Vakzine sind viel versprechend (17). Die sekundäre Prävention wird durch die Krebsfrüherkennungsuntersuchung und rechtzeitige Diagnose und Therapie von Krebsvorstufen erreicht.

Obsoleete Maßnahmen:

- sofortige Konisation bei CIN I-Läsionen
- Kryotherapie bei Dysplasien
- serologische HPV-Diagnostik

Patientinneninformation – Früherkennung/Prävention

Eine effektive Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses und seiner Vorstufen setzt eine regelmäßige Teilnahme am Krebsfrüherkennungsprogramm voraus. Hierbei sollte möglichst eine kolposkopische Beurteilung des Gebärmutterhalses sowie eine gezielte zytologische Abstrichentnahme von der Gebärmutterhalsoberfläche und aus dem Gebärmutterhalskanal erfolgen. Bei auffälligen Befunden sollte eine kolposkopisch gezielte Biopsie entnommen werden. Die Testung auf Warzenviren (humane Papillomviren, HPV), die für die Entstehung des Zervixkarzinoms ursächlich sind, sollte derzeit nur in Studien oder bei vorhergehender Behandlung von Vorstufen erfolgen. Vorbeugende Impfungen gegen einzelne HPV werden derzeit in Studien untersucht.

Diagnostik

Diagnostik bei symptomatischen Patientinnen

Notwendige Untersuchungen:

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

Untersuchungsverfahren zum prätherapeutischen Staging nach histologischem Nachweis des Zervixkarzinoms

Die Stadieneinteilung (Tabelle I) des Zervixkarzinoms erfolgt nach der Übereinkunft der FIGO (16) derzeit noch »klinisch-diagnostisch«. Die Definitionen entsprechen denen der TNM-Klassifikation (42). Die TNM-Klassifikation basiert auf histopathologisch gesicherten Daten.

Präoperative Untersuchungsverfahren

Die prätherapeutische Stadieneinteilung (entsprechend der FIGO-Klassifikation) des Zervixkarzinoms ist ganz entscheidend von der klinischen Erfahrung des

Untersuchers abhängig. Wesentliche Grundlage stellen die gynäkologische bimanuelle Untersuchung (vaginal und rektal) und damit der Tastbefund – wenn nötig auch in Narkose – sowie die Spekulumuntersuchung dar. Dabei müssen die Ausdehnung des pathologischen Prozesses in der Vagina, möglichst kolposkopisch, genau festgelegt und die vaginalen Tumorgrenzen ggf. durch Biopsien dokumentiert werden.

Notwendige bildgebende Diagnostik:

- Ab Stadium FIGO Ib ist eine Diagnostik der Tumorausbreitung vorzugsweise durch Kernspintomographie (MRT) notwendig. Die Kernspintomographie ist geeignet, die Größe des Tumors im kleinen Becken, die Beziehung zu den Nachbarorganen und die Infiltrationstiefe zu bestimmen. Ein MRT kann die palpatorische Beurteilung der Parametrien nicht ersetzen, aber sinnvoll ergänzen. Seitenabhängige Abflussstörungen der Nieren können diagnostiziert werden. Für die Diagnostik des Lymphknotenstatus ergibt die Kernspintomographie keine zusätzliche Information.
- Röntgen-Thorax
- transvaginale Sonographie, Sonographie der Nieren bds. und der Leber
- Zystoskopie und Rektoskopie zum Ausschluss eines Tumoreinbruchs in Harnblase oder Rektum
- bei endozervikalem Prozess eine Kürettage des Uterus, evtl. mit Hysteroskopie

Im Einzelfall und abhängig vom Stadium sinnvolle bildgebende Verfahren:

Die Ergebnisse weiterer bildgebender Untersuchungen, eine Staging-Laparoskopie und der Befund bei der Operation finden zwar für die Stadieneinteilung bis heute noch keine Berücksichtigung, sind aber für die Therapieplanung wichtig und werden je nach der Ausdehnung der Erkrankung und dem geplanten Vorgehen berücksichtigt.

Insbesondere bei ausgedehnten Karzinomen gibt es zusätzliche Untersuchungsverfahren:

- seitengetrennte Clearance zum Ausschluss einer stummen Niere
- Sonographie der Skalenusregion zur Detektion von Lymphknotenmetastasen, die der Palpation entgangen sind
- FDG-PET (Positronenemissionstomographie) ermöglicht eine Information über den Stoffwechsel des Tumors und seiner Metastasen. Der Einsatz ist bislang rein experimentell.

Im Einzelfall und abhängig vom Stadium sinnvolle chirurgische Maßnahmen:

- Zur Untersuchung der Tumorausdehnung in der Vagina sind in Zweifelsfällen multiple Biopsien nötig.
- Feinnadelpunktion suspekter Lymphknoten (Hals- und Skalenusregion, inguinal) unter sonographischer Führung oder CT-gesteuert bzw. *Stanzbiopsie* von Infiltraten im kleinen Becken, wenn der positive Metastasennachweis für weitere Behandlungsmaßnahmen relevant ist.

- Endoskopie (operatives Staging) zur Bestimmung der lokoregionären Tumorausdehnung, insbesondere zur Abklärung einer Tumordinfiltration von Harnblasen- und Rektumwand sowie zum Ausschluss bzw. zur Bestätigung von paraaortalen und/oder pelvinen Lymphknotenmetastasen.
- Der intraoperative Nachweis des Sentinel-Lymphknotens scheint nützlich, ist aber noch experimentell und für die klinische Entscheidung derzeit nicht zu werten.

Tabelle 1. Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms.

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

Präoperative Laboruntersuchungen

Notwendige präoperative Laboruntersuchungen:

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

Im Einzelfall nützliche Laboruntersuchungen:

- Markerbestimmungen (bei Plattenepithelkarzinomen SCC, bei Adenokarzinomen CEA bzw. CA 125)
- Kreatininclearance bei Vorliegen einer Harnstauungsniere und geplanter Chemotherapie-Applikation; Cystatin C kann für die Nierenfunktionsbestimmung genauer sein als die Kreatininclearance

Obsoleete Maßnahmen:

- diagnostische Lymphographie

Patientinneninformation – Diagnostische Maßnahmen

Die Diagnosestellung und Stadieneinteilung des Gebärmutterhalskrebses erfolgt zuerst durch die gynäkologische Untersuchung. Eine Kernspin- oder Computertomographie ist nicht in jedem Fall erforderlich. Bei fortgeschrittenen Tumoren sind allerdings zusätzliche bildgebende Verfahren sinnvoll. Die Diagnose ist durch eine feingewebliche Untersuchung einer Probe aus dem Tumor zu sichern.

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

Pathologie

Klassifikation der Präkanzerosen

Die Definition der Dysplasie (syn. cervicale intraepitheliale Neoplasie – CIN) beinhaltet zelluläre Atypien des (Platten-) Epithels mit Störung des geweblichen Aufbaus, die als Präkanzerosen bzw. präkanzeröse Läsionen bezeichnet werden. Je nach Schweregrad der zellulären Atypien und Ausdehnung der Veränderung werden drei Grade unterschieden:

CIN I = geringgradige Dysplasie

CIN II = mäßiggradige Dysplasie

CIN III = hochgradige Dysplasie und Carcinoma in situ (CIS).

Aufgrund des fehlenden klinisch relevanten Unterschiedes im biologischen Verhalten der hochgradigen Dysplasie und des CIS werden diese unter CIN III subsumiert. Teilweise sind CIN-Läsionen mit einem Adenocarcinoma in situ der Endozervix (ACIS) vergesellschaftet. Die Majorität aller invasiven Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome (80%), gefolgt von den Adenokarzinomen (5–15%). Andere Tumortypen sind selten. Prognostisch ungünstige Tumortypen sind neuroendokrine (groß- oder kleinzellige), klarzellige bzw. serös-papilläre Karzinome. Aufgrund notwendiger Therapiemodifikationen ist auf den Nachweis eines neuroendokrinen (groß- oder kleinzellig), klarzelligen bzw. serös-papillären Typs zu achten. Die Tumortypisierung erfolgt nach der WHO-Klassifikation (32), die Stadieneinteilung nach der pTNM-Klassifikation (44) mit zusätzlicher Angabe des FIGO-Stadiums.

Aufarbeitung des Gewebes

Diagnostische Biopsien

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

Konisationen

Voraussetzung für eine adäquate morphologische Aufarbeitung ist die Übersendung eines intakten und markierten Präparates (üblicherweise Fadenmarkierung bei 12 Uhr). Das Konisat muss vollständig eingebettet werden, wobei die segmentale Aufarbeitungstechnik favorisiert wird (13). Von jedem Paraffinblock sollten mindestens vier bis sechs Stufenschnitte angefertigt werden. Der pathologische Befundbericht muss zur Größe und Beschaffenheit des Konisates Stellung nehmen. Vermerkt sein sollten die Art der Läsion (CIN, ACIS), die Lokalisation der Läsion (endo-, ektozervikal) und die Ausdehnung (Angaben im Uhrzeigersinn; z. B. 2 Uhr bis 6 Uhr) sowie vorhandene invasive Veränderungen. Beim Nachweis eines

invasiven Karzinoms sollte zusätzlich die Angabe der Größenausdehnung erfolgen (Ausnahme: sog. frühe Stromainvasion bei pT1a1) und zur Lymph- bzw. Blutgefäßinvasion Stellung bezogen werden. Obligat sind dezidierte Angaben zu den Resektionsrändern (frei, befallen; vaginal, endozervikal, lateral).

Präparat nach radikaler Hysterektomie und Lymphknotenstatus

Die morphologische Aufarbeitung sollte so erfolgen, dass alle in der nachfolgenden Liste erforderlichen Angaben erhoben werden können (12, 13). Der Befunderstellung ist, wie erwähnt, die WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die pTNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung zugrunde zu legen.

Anforderungen an den histologischen Befundbericht bei Hysterektomiepräparat

- histologischer Typ nach WHO
- Grading
- Lymph- oder Blutgefäßeinbruch
- Staging (pTNM und FIGO)
- Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2
- dreidimensionale Tumorgöße in cm (ab pT1b1)
- minimaler Abstand zum vaginalen Rand bei pT2a
- Abstand zum lateralen (parametranen) Rand bei pT2b
- R-Klassifikation (UICC)
- bzgl. des Lymphknotenstatus Angabe von
 - Zahl und Lokalisation der untersuchter Lymphknoten (minimal entnommene Anzahl: 15–20 Lymphknoten)
 - Zahl und Lokalisation der befallenen Lymphknoten
 - größter Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase

Patientinneninformation – Pathologie

Bei der Behandlung der Vorstufen des Gebärmutterhalskrebses ist es wichtig, dass die betroffene Läsion im Gesunden entfernt wird. Bei der histologischen Beurteilung der Konisation sollte eine eindeutige schriftliche Information über die Größe, Ausdehnung der Läsion, die Resektionsränder und zu eventuell vorliegenden invasiven Läsionen vorliegen.

Grundlagen der Therapiearten

Die Entscheidung über die adäquate Therapiemodalität erfolgt interdisziplinär unter Einbeziehung der gynäkologischen Onkologie, der Strahlentherapie, der Anästhesiologie und der Pathologie. Dies sollte die Diskussion über Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten mit einschließen. Die Therapieentscheidung ist individuell und gemeinsam mit der Patientin zu treffen. Berücksichtigt werden müssen Allgemeinzustand und Lebenssituation der Patientin sowie das Stadium der Erkrankung und die Risikofaktoren.

In den Frühstadien und insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen wird die Operation favorisiert. Operation und Radiotherapie bzw. simultane Radiochemotherapie führen in den Stadien Ib und II zu prinzipiell gleichwertigen Langzeitergebnissen (18) bei unterschiedlichem Rezidivmuster und Nebenwirkungsprofil der Therapien. Im Stadium III besteht die Indikation zur primären Radiotherapie vorzugsweise in Form einer simultanen Radiochemotherapie. Die Therapiewahl im Stadium IV sollte individuell erfolgen.

Operative Therapie

Konisation

Die Konisation kann als Messerkonisation, mit elektrischer Schlinge oder als Laserkonisation erfolgen. Durch die Konisation sollten die prämaligen oder mikroinvasiven Veränderungen in sano mit tumorfreien Rändern entfernt werden. In 2–3% kommt es nach Konisationen zu Nachblutungen.

Im Falle einer Konisation in der Schwangerschaft ist die Nachblutungsgefahr deutlich erhöht, es kommt vermehrt zu Frühgeburten.

Die Konisation in der Schwangerschaft bedarf einer strengen Indikationsstellung und sollte nur bei zytologischem und/oder kolposkopischem Verdacht auf ein invasives Karzinom durchgeführt werden.

Die früher zum Zwecke der Blutstillung und Adaptation der Wundränder durchgeführte Sturmdorfnahnt muss als obsolet angesehen werden, da eine weitere Evaluierung und Kontrolle der Wundränder dadurch erschwert oder unmöglich gemacht wird.

Operatives Staging

Die Staging-Laparoskopie/-Laparotomie und der intraoperative Befund finden für die Stadieneinteilung noch keine Berücksichtigung. Für die Therapieplanung und die Beurteilung der exakten Ausdehnung der Erkrankung sollte eine Beurteilung der parametranen und der vesikouterinen Ausbreitung sowie der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten erfolgen.

Abdominelle Radikaloperation in der Klassifikation nach Ruthledge-Piver et al. 1974 (27)

Diese Operation wird stadienabhängig in Anlehnung an die Empfehlungen von

Wertheim, Meigs, Latzko, Okabayashi und anderen durchgeführt. Die Grundprinzipien der Operation bestehen aus folgenden Schritten:

- Eröffnung der Bauchhöhle, systematische Inspektion
- Belassung der Ovarien möglich bei prämenopausalen Frauen
- Eröffnung der paravesikalen Grube. Bei Verdacht auf Befall des vesikouterinen Übergangs sollte eine Schnellschnittuntersuchung erfolgen. Bei ausgeprägtem Tumorbefall sollte ein Abbruch der Operation erwogen werden.
- Inzision des Douglasperitoneums und Eröffnung der pararektalen Grube; Entfernung des Binde- und Fettgewebes mit den Lymphbahnen und -knoten medial und lateral der Vasa iliaca communis, externa und interna, mit Ausräumung der Fossa obturatoria bis auf den Beckenboden
- Darstellung und Absetzen der Ligg. cardinalia stadienabhängig (ab FIGO Ib–IIb) ggf. unmittelbar an der Beckenwand
- Mobilisierung des Rektums und Absetzen der Ligg. sacrouterina
- komplette Präparation des Ureters aus den Parametrien
- Mobilisierung des Ureters aus dem Blasenpfeiler
- Absetzen von Parakolpium und Vagina in Abhängigkeit von der Größe des Primärtumors und Befall der Vagina
- die komplette Peritonealisierung des kleinen Beckens kann entfallen, zumal dadurch die Rate an postoperativen Lymphzysten größer wird
- Verschluss der Bauchdecken

Vaginale Radikaloperation (nach Schauta-Amreich) bzw. radikale Trachelektomie

Die radikale vaginale Hysterektomie ist eine methodische Alternative zum abdominalen Vorgehen.

Dies gilt auch für die *radikale Trachelektomie*, ein Verfahren, bei dem ein Teil der Zervix mit Parametrium entfernt und die Gebärmutter und damit die Fertilität erhalten werden können (6).

Diese beiden Operationstechniken in Kombination mit der laparoskopisch-assiierten Lymphadenektomie haben spezifische Indikationen und werden nur an ausgewählten operativ ausgerichteten Zentren durchgeführt.

Lymphadenektomie

Die systematische pelvine Lymphadenektomie (durch Laparotomie bzw. Laparoskopie) umfasst die Entfernung sämtlicher Lymphknoten und des Fettgewebes im Bereich der Beckengefäße. Entfernt werden die Lymphbahnen und die Lymphknoten medial und lateral der Arteria iliaca externa, um die Arteria iliaca communis sowie im Bereich der Arteria und Vena obturatoria bis zum Beckenboden. Bei auffälligen pelvinen Lymphknoten sollte eine Schnellschnittuntersuchung erfolgen. Falls ein pelviner Lymphknotenbefall besteht, erfolgt eine paraaortale Lymphonodektomie bis zum Abgang der Nierengefäße. Bei auffälligen paraaortalen Lymphknoten sollte eine Schnellschnittuntersuchung erfolgen. Bei paraaortalem Lymphknotenbefall sollte ein Abbruch der Operation erwogen werden. Der therapeutische Nutzen einer paraaortalen Lymphadenektomie, im Falle einer bereits erfolgten Metastasierung, ist derzeit nicht bewiesen.

Die Bedeutung des Sentinel-Lymphknotens beim Zervixkarzinom wird derzeit in klinischen Studien untersucht.

Weitere molekularbiologische Ansätze wie der HPV-Nachweis in Lymphknoten oder die Tumorzelldetektion aus dem peripheren Blut sind experimentell und nur innerhalb von Studien gerechtfertigt.

Exenteration – primäre Exenteration

Bei ausgewählten Fällen kann eine Exenteration auch in der Primärsituation indiziert sein, um z. B. eine Kloakenbildung zu verhindern. Eine generelle Empfehlung zur primären exenterativen Therapie kann aufgrund fehlender Studien nicht gegeben werden.

Exenteration – sekundäre Exenteration

Bei zentralem Rezidiv und fehlendem Hinweis auf Fernmetastasen ist die Exenteration nach vorausgegangenen Therapien (Operation, Radiotherapie und Radiochemotherapie) eine Behandlungsmöglichkeit, die ein 30–50%iges Langzeitüberleben ermöglichen kann. In Abhängigkeit von der Lokalisation kann bei Befall der Blase eine vordere bzw. bei Befall des Rektums eine hintere Exenteration erforderlich sein. Bei Befall beider Organe müssen Blase und Rektum im Sinne einer vollständigen Exenteration entfernt werden. In gleicher Sitzung sollte die Rekonstruktion der Harnableitung und des Beckenbodens erfolgen. Diese Eingriffe sollten, ebenso wie die operative Therapie des Beckenwandrezidivs (11) nur in spezialisierten Zentren erfolgen.

Radiotherapie und Radiochemotherapie

Primäre Radio- oder Radiochemotherapie

Die primäre Radiotherapie besteht in der Regel aus der Kombination einer intrakavitären Kontakt- mit einer perkutanen Hochvoltbestrahlung. Die Kombination der Radiotherapie mit einer gleichzeitigen Cisplatin-haltigen Chemotherapie zeigt deutliche Verbesserung der Heilungsergebnisse im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie. Wenn keine Kontraindikationen gegen Cisplatin bestehen (wie z. B. Niereninsuffizienz oder hohes Alter bzw. erheblich beeinträchtigter Allgemeinzustand) sollte deshalb bei kurativer Intention die Radiotherapie mit einer gleichzeitigen Chemotherapie mit Cisplatin angewendet werden.

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

Für die perkutane Hochvolttherapie sind Energien von mindestens 6 MeV anzuwenden, günstiger sind Energien von 10 bis 15 MeV. Die Bestrahlung sollte in individuell geplanter, isozentrischer Vierfelder-Technik durchgeführt werden. Das Bestrahlungsvolumen umfasst den makroskopischen Primärtumor und die regionären Lymphabflusswege bis in den Bereich der A. iliaca communis. Die obere Feldgrenze ist in Höhe von LWK4/LWK5 anzusetzen, die untere in Höhe der Unterkante der Foramina obturatoria bzw. bei vaginalem Befall 3 cm distal der unteren

Tumorgrenze. Die lateralen Felder ergeben sich aus der CT-Ganzabdomen-Planung. Alle Felder sind durch Simulation und Verifikationsaufnahmen zu dokumentieren.

Die lokale Kontakttherapie ist beim Zervixkarzinom von besonderer Bedeutung. Durch die anatomischen Verhältnisse bedingt, lässt sich durch die Kontakttherapie eine hohe Strahlendosis am Tumor erzielen, während die Blase, das Rektum und die Ureteren relativ gering belastet werden. Die Kontaktbestrahlung wird heute in Deutschland aus Gründen des Strahlenschutzes überwiegend mit dem HDR («high dose rate»)- Afterloading (Nachlade)-Verfahren mit Iridium-192 durchgeführt. Sie ist fester Bestandteil in der definitiven Behandlung der Stadien I bis III, im Stadium IV muss individuell entschieden werden (25). In der adjuvanten Situation ist die Indikation für eine Kontakttherapie vom histologischen Befund des vaginalen Absetzungsrandes abhängig.

Die Gesamtdosis unter Berücksichtigung der HDR-Kontakt- und der Hochvolttherapie sollte im Bereich des Primärtumors 70 bis 75 Gy, im Bereich der Lymphabflusswege 50 bis 55 Gy betragen.

Die Radiotherapie der paraortalen Lymphknoten sollte bei gesicherter Histologie (Operation oder interventionelle Radiologie) erfolgen. Die Kombination der Radiotherapie mit einer Chemotherapie zeigt eine deutliche Erhöhung der Nebenwirkungen.

Durchführung der kombinierten Radiochemotherapie

Die Kombination der Radiotherapie mit einer gleichzeitigen Cisplatin-haltigen Chemotherapie erzielt eine deutliche Verbesserung gegenüber der alleinigen Radiotherapie. Eine Kombinations-Chemotherapie bringt in dieser Situation keine besseren Ergebnisse als die Monotherapie mit Cisplatin. Wegen der höheren Myelotoxizität von Carboplatin und des fehlenden wissenschaftlichen Nachweises von Carboplatin als Radiosensitizer ist Cisplatin bei der simultanen Radiochemotherapie dem Carboplatin vorzuziehen.

Postoperative Radiotherapie oder kombinierte Radiochemotherapie

Anhand retrospektiver Studien konnte bisher nicht nachgewiesen werden, dass für alle Patientinnen durch alleinige postoperative Radiotherapie eine Verbesserung der Überlebensraten erreicht werden kann (33). Eine postoperative Radiotherapie ist bei Vorliegen der Kombination aus den Prognosefaktoren: inadäquate Lymphadenektomie, Befall des lymphovaskulären Raumes, Tumorgroße und tiefer Stromainvasion indiziert. Beim Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren (Befall der Lymphknoten oder ausgeprägter Befall der Parametrien, ausgeprägte Lymphangiostis, R1-Resektion) und fehlender Kontraindikation gegen die Gabe von Cisplatin sollte eine Radiochemotherapie mit Cisplatin durchgeführt werden. Die Durchführung einer postoperativen Radiochemotherapie hat hier eine signifikante Verbesserung des erkrankungsfreien und des Gesamtüberlebens (3, 9, 26) gezeigt. Bei fehlendem Nachweis von Lymphknoten im Mediastinum- bzw. Skalenusbereich zeigt die operative Entfernung von paraortalen Lymphknoten mit anschließender Radiochemotherapie Fünfjahres-Überlebensraten von bis zu 40%.

Chemotherapie

Die Chemotherapie ist bei Plattenepithel- und bei Adenokarzinomen der Cervix uteri wirksam. Als effektiv erwiesen sich Cisplatin, Carboplatin und Ifosfamid, ggf. auch mit Anthrazyklinen, Mitomycin, Bleomycin oder Taxanen kombiniert. Eine kurative Wirkung der Chemotherapie ist bisher nur in der Kombination mit einer gleichzeitigen Radiotherapie nachgewiesen (7, 9, 16, 21, 23, 26, 29). Zur neoadjuvanten Therapie gefolgt von einer Operation sind für operable Patientinnen drei Studien mit uneinheitlichem Ergebnis veröffentlicht. Zwei Studien zeigten einen Vorteil bezüglich Verbesserung des erkrankungsfreien und des Gesamtüberlebens (2), eine Studie konnte keinen Überlebensvorteil erbringen (5). Zur neoadjuvanten Therapie gefolgt von einer Radiotherapie sind acht Studien publiziert, die in der Metaanalyse keinen Überlebensvorteil erkennen lassen (36). Die Bedeutung der neoadjuvanten Therapie beim Zervixkarzinom ist derzeit unklar und sollte nur in klinischen Studien angewendet werden.

Bis heute gibt es keinen Hinweis dafür, dass eine adjuvante Chemotherapie ohne gleichzeitige Bestrahlung einen Überlebensvorteil bringt.

Beim **Rezidiv** oder bei **Fernmetastasen** zeigt eine zytostatische Kombinationstherapie in 36–50% der Fälle Remissionen. Auch komplette Remissionen sind möglich. Die mediane progressionsfreie Zeit beträgt vier bis sechs, die mittlere Überlebenszeit sieben bis zehn Monate. Im vorbestrahlten Bereich ist die Wirkung geringer. Eine palliative Chemotherapie ist indiziert, wenn außerhalb des bestrahlten Gebietes Fernmetastasen auftreten, die zu Beschwerden führen und weder operativ entfernt noch bestrahlt werden können.

Obsoleete Maßnahmen:

- Sturmdornnaht bei der Konisation
- neoadjuvante Chemotherapie vor alleiniger Radiotherapie

Patientinneninformation – Therapie

In den frühen Stadien eines Gebärmutterhalskrebses sind die Operation, die Radiotherapie oder die Radiochemotherapie, je nach Tumorstadium und Risikofaktoren alleine oder in Kombination, mögliche Therapieoptionen. Die Therapie sollte an die Lebenssituation und den Allgemeinzustand der Patientin angepasst sein. Bei klinisch grenzgradigem operablem Befund sollte eine operative Beurteilung des Tumorstadiums (idealerweise durch minimalinvasive Maßnahmen) die Therapiewahl unterstützen.

Stadienabhängige Therapie

Vorstufen (siehe Abbildung 1 (Anhang): Algorithmus I: Therapie der histologisch gesicherten zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN))

CIN I:

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

CIN II:

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

CIN III:

- Behandlung mittels Loop-Exzision oder Konisation

Invasive Karzinome

FIGO-Stadium Ia (siehe Abbildung 2 (Anhang): Algorithmus II: Therapie des histologisch gesicherten invasiven Karzinoms Stadium Ia (frühe Stromainvasion, frühinvasives Karzinom, Mikrokarzinom))

Stadium Ia1 (Invasion maximal 3 mm) und keine ungünstigen Prognosekriterien

(d.h. kein dissoziiertes, netzförmiges Wachstum, kein Einbruch in Kapillaren/Lymphbahnen, kein schmaler oder nicht beurteilbarer Absetzungsrand, Messung der Ausdehnung sicher):

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

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

- radikale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien und mit systematischer Entfernung der pelvinen Lymphknoten (nach Piver I, (27))

FIGO-Stadium Ib (siehe Abbildung 3 (Anhang): Algorithmus III)

Therapie des invasiven Zervixkarzinoms Stadium Ib1

Bei Kinderwunsch und Tumor < 2 cm sowie histologischem Ausschluss eines neuroendokrinen Karzinoms ist eine radikale Trachelektomie mit pelviner Lymphonodektomie an ausgesuchten Zentren möglich. Bei Tumor > 2 cm Durch-

messer oder Nachweis eines neuroendokrinen Karzinoms sollte die radikale Hysterektomie mit pelviner Lymphonodektomie entsprechend einer Piver II- oder Piver III-Operation, je nach Befund, erfolgen.

Bei postoperativem Nachweis von Risikofaktoren und unter Berücksichtigung fehlender Kontraindikationen muss entweder die alleinige Radiotherapie oder die Radiochemotherapie diskutiert werden.

Therapie des invasiven Zervixkarzinoms Stadium Ib2

Therapieentscheidungen und -optionen siehe Absatz »Grundlagen der Therapiearten«.

Radikale Hysterektomie mit pelviner ggf. paraaortaler Lymphonodektomie bei prämenopausalen Frauen unter Belassung der Ovarien. Beim Nachweis eines sog. »hoch sitzenden Zervixkarzinoms« (korrekter: Isthmuskarzinom) bzw. bei einer Infiltration des Corpus uteri sollte aufgrund eines erhöhten Risikos der ovariellen Metastasierung auch bei prämenopausalen Patientinnen die Adenexektomie erfolgen (45). Der Sitz des Karzinoms bzw. der Nachweis einer Korpusinfiltration kann ggf. mittels intraoperativer Schnellschnittuntersuchung geklärt werden.

Bei postoperativem Nachweis von Risikofaktoren und unter Berücksichtigung fehlender Kontraindikationen muss entweder die alleinige Radiotherapie oder die Radiochemotherapie diskutiert werden.

FIGO-Stadium II (siehe Abbildung 4 (Anhang): Algorithmus IV)

Therapie des invasiven Zervixkarzinoms Stadium IIa

Therapieentscheidungen und -optionen siehe Absatz »Grundlagen der Therapiearten«.

Radikaloperation unter Mitnahme eines größeren Scheidenabschnittes (Sicherheitsabstand vom Tumor ≥ 2 cm) und pelviner ggf. paraaortaler Lymphonodektomie.

Bei postoperativem Nachweis von Risikofaktoren und unter Berücksichtigung fehlender Kontraindikationen muss entweder die alleinige Radiotherapie oder die Radiochemotherapie diskutiert werden.

Therapie des invasiven Zervixkarzinoms Stadium IIb

Therapieentscheidungen und -optionen siehe Absatz »Grundlagen der Therapiearten«. Die Behandlung erfolgt entweder durch Operation oder durch Radiochemotherapie.

Radikaloperation bis zur Beckenwand und pelvine ggf. paraaortale Lymphonodektomie.

Bei tumorbehafteten pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten kann die vollständige operative Entfernung vor einer Radiotherapie sinnvoll sein.

Bei postoperativem Nachweis von Risikofaktoren und unter Berücksichtigung fehlender Kontraindikationen muss entweder die alleinige Radiotherapie oder die Radiochemotherapie diskutiert werden.

FIGO-Stadium III (siehe Abbildung 5 (Anhang): Algorithmus V)

Therapie des invasiven Zervixkarzinoms Stadium III

Therapieentscheidungen und -optionen siehe Absatz »Grundlagen der Therapiearten«.

Die simultane Radiochemotherapie ist im Stadium III bei Fehlen von Kontraindikationen die Behandlung der Wahl.

FIGO-Stadium IV (siehe Abbildung 5 (Anhang): Algorithmus V)

Therapie des invasiven Zervixkarzinoms Stadium IV

Therapieentscheidungen und -optionen siehe Absatz »Grundlagen der Therapiearten«.

Bei großem Tumorprozess im kleinen Becken sind durch die Radiotherapie oft noch gute palliative, gelegentlich auch kurative Erfolge möglich.

In ausgesuchten Fällen ist auch die primäre Exenteration zu erwägen.

Supportivtherapie

Die Supportivtherapie ist v. a. bei intensiven Therapieformen (ausgedehnte Operationen, simultane Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie) sowohl in der adjuvanten als auch in der palliativen Situation Bestandteil des Behandlungskonzeptes. Erwartete unerwünschte Effekte sollen verhindert oder behandelt, das Auftreten von Spätfolgen reduziert werden. Die supportiven Maßnahmen unterteilen sich in allgemeine und organspezifische.

Allgemeine supportive Maßnahmen betreffen die Tumortherapie-induzierte Nausea und Emesis (abhängig vom emetogenen Potenzial der Substanzen), die Anämie (Hb-Werte < 11mg/dl (7 mmol/l); Anämie-Behandlung mit Transfusion oder Erythropoietingabe abhängig von der klinischen Situation) und das Fatigue-Syndrom (Müdigkeit, Leistungsschwäche und depressive Verstimmung; psychoonkologische Maßnahmen, Wechsel von Ruhe und bewusst geplanter Aktivität).

Organbezogene supportive Maßnahmen sind abhängig vom postoperativen und postradiogenen Nebenwirkungsspektrum. Die Nebenwirkungen können als akute Veränderungen während bzw. direkt im Anschluss an die Therapie oder als Spätfolgen auftreten. Sie erfordern spezifische, häufig interdisziplinäre Maßnahmen. Das Nebenwirkungsspektrum der Therapien umfasst die Blasenentleerungsstörungen (Inkontinenz, akute oder chronische radiogene Zystitis), die Darmblutungen (chronische Proktitis, Sigmoiditis, Enteritis, Ulzera im Rektum und Sigma), die Ureterstenose, die Fistelbildung (Ureterscheiden-, Blasenscheiden- oder Rektumscheidenfistel), das Lymphödem der unteren Extremitäten bzw. des Unterbauches, die Alterationen der Haut (Erosionen, feuchte Epitheliolysen, chronisches Strahlenulkus), die Veränderungen der Vagina und Vulva (Erosionen, Reizung, Atrophie, Trockenheitsgefühl, Juckreiz, (Kontakt)blutung, dauerhafte Stenosierung und Verkürzung der Vagina, Ulzerationen, Nekrosen) und des Ovars (vorzeitige Menopause bei jungen Patientinnen).

Psychoonkologische Maßnahmen

Die Berücksichtigung psychosozialer Aspekte ist ein integraler Bestandteil der Betreuung im gesamten Krankheitsverlauf. Die Patientin ist zum frühestmöglichen Zeitpunkt auf psychosoziale und religiös-ethische Behandlungs- und Unterstützungsmöglichkeiten hinzuweisen, insbesondere auf psychoonkologische Behandlungsmöglichkeiten inklusive Paar- und Sexualberatung, Selbsthilfegruppen sowie sozialrechtliche Beratung.

Neben den allgemeinen psychosozialen Problemen wie Angst, Depression und Krankheitsverarbeitung sind insbesondere die spezifischen Probleme im Bereich Sexualität, Partnerschaft, Selbstkonzept, Körperbild sowie Tod und Sterben anzusprechen. Bei entsprechendem Bedarf ist eine qualifizierte psychoonkologische Betreuung der Patientin sicherzustellen und in das Gesamtkonzept der onkologischen Versorgungsstruktur zu integrieren. Bei medizinischen Entscheidungen der Diagnostik oder Behandlung im gesamten Krankheitsverlauf sind die Wünsche und Bedürfnisse der Patientin immer mit einzubeziehen.

Inhalt und Ausmaß der Diagnostik sowie Interventionen sind am individuellen Bedarf der Patientin auszurichten. In den verschiedenen Phasen der Erkrankung erfolgt eine umfassende Aufklärung nach den Grundregeln der patientenzentrierten Kommunikation und Gesprächsführung. Dies ist ein prozesshaftes Geschehen und muss in verständlicher sowie angemessener Form erfolgen. Die Aufklärung beinhaltet die Auswirkungen auf die Lebensführung und Lebensqualität der Patientin.

Falls es die Patientin wünscht, können ihr Partner oder Angehörige zu jedem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf in die Betreuung mit einbezogen werden.

Rehabilitation

Der Rehabilitationsbedarf im somatischen und psychosozialen Bereich ergibt sich aus der Feststellung der Krankheits- und Behandlungsfolgestörungen in Orientierung an Einteilungsprinzipien der ICF-Klassifikation der WHO (2001). Diese lassen sich in Funktionsstörungen, Fähigkeitsstörungen, Beeinträchtigungen sowie Kontext- und Risikofaktoren detaillierter unterscheiden und auch kodiert erfassen. Die Rehabilitationsfähigkeit ergibt sich aus einer positiven Motivation der Patientin und der körperlichen und psychischen Fähigkeit, die angebotenen Reha-Programme zielorientiert zu nutzen (33).

Bei Vorliegen der o. g. Beeinträchtigungen im Sinne einer Rehabilitationsbedürftigkeit kann nach den gesetzlichen Bestimmungen (SGB V, VI, IX) binnen zwei Wochen nach Beendigung der Primärtherapie eine Anschlussheilbehandlung in einer geeigneten Rehabilitationsklinik aufgenommen werden (34). Alternativ kann auch eine sog. Regelheilbehandlung binnen zwei Jahren nach Primärtherapie über die gesetzlichen Renten- oder Krankenversicherungen beantragt und genehmigt werden. Eine ergebnisorientierte Rehabilitation sollte hierzu je nach Notwendigkeit individuelle Therapieziele aus somatischen, funktionsbezogenen, sozialen,

edukativen und psychoonkologischen Bereichen auswählen. Alle Patientinnen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussheilbehandlung, Regelleheilbehandlung und über ambulante Reha-Angebote durch den jeweils behandelnden Arzt eingehend zu informieren und zu beraten.

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

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

Nachsorge

Im Vordergrund der Nachsorge steht die individuelle Ausrichtung mit einem informativen Gespräch, einer ausführlichen, strukturierten Anamneseerhebung, einer klinischen, symptomorientierten Untersuchung. Nur bei klinischem Hinweis oder Symptomen besteht die Notwendigkeit einer apparativen Diagnostik. Der Begriff der »Sprechenden Medizin« mit persönlicher Betreuung tritt mehr in den Vordergrund und wird als Aspekt der professionellen ärztlichen Tätigkeit anerkannt. Im Vordergrund stehen die Bedürfnisse der Patientin. Handlungsmaxime sind die Verbesserung der Heilungschancen oder Lebensverlängerung und/oder Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität. Dies soll erreicht werden durch Früherkennung eines lokoregionären Rezidivs, Diagnose und Therapie postoperativer und radiogener Nebenwirkungen und die psychosoziale Betreuung und Beratung einschließlich der Sexual- bzw. Partnerbetreuung.

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

Diagnostik ohne Rezidivverdacht

- Die gynäkologische Spiegel- und Tastuntersuchung (vaginal/rektal) ist die wichtigste Form der Suche nach einem Rezidiv. Dies ist durch Inspektion, durch Kol-

- poskopie, Zytologie und die Palpation bei der gynäkologischen Untersuchung wesentlich früher zu diagnostizieren als mit sonstigen bildgebenden Verfahren.
- Die Sonographie der ableitenden Harnwege lässt einen Harnaufstau frühzeitig erkennen.
 - Die Bestimmung von Tumormarkern ist im Rahmen der Nachsorge nur sinnvoll, wenn sie bei der Primärdiagnose erhöht waren.

Erweiterte Diagnostik bei Rezidivverdacht

Besteht Verdacht auf ein loko-regionäres Rezidiv, sollten

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

Dazu ist eine umfangreiche Diagnostik nötig (siehe präoperative Voruntersuchungen):

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

Ausschluss von Fernmetastasen:

- Ganzkörpercomputertomographie,
- Histologische Sicherung von Metastasen bzw. supraklavikulären Lymphknotenmetastasen.

Obsoleete Maßnahmen:

- regelmäßige bildgebende Verfahren
- kurzfristige Tumormarkerkontrollen

Patientinneninformation – Nachsorge/Rehabilitation/ Psychosoziale Betreuung

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

Rezidiv-/Metastasen-Behandlung und palliativmedizinische Begleitung

Rezidiv-/Metastasen-Behandlung

Die Rezidivbehandlung erfolgt in Abhängigkeit der Ausdehnung des Rezidivbefundes, der Metastasenlokalisation und der vorausgegangenen Therapie.

- **Laterales Rezidiv nach (ausschließlich) operativer Behandlung** erfordert eine kombinierte Radiochemotherapie (40% Heilung).
- **Tiefsitzendes Vaginarezidiv** nach Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie wird mittels Kolpektomie oder falls technisch noch möglich zweitem Strahlenfeld kaudal therapiert.
- **Zentrales Rezidiv** (im kleinen Becken; nach oder ohne vorherige Radio-(Chemo)therapie oder Operation) kann häufig mit radikaler Operation des Tumors in sano mittels Exenteration behandelt werden. Die Fünfjahres-Überlebensrate für das zentrale Rezidiv liegt nach rein operativer Behandlung zwischen 23 und 74%, je nachdem, welche Kriterien für die Selektion der Patientinnen zur Exenteration verwandt wurden (14). **Beckenwandrezidive** im vorbestrahlten Gebiet lassen sich in Einzelfällen durch spezielle Operationsverfahren ggf. in Kombination mit einer interstitiellen Radiotherapie heilen. Diese Verfahren sind derzeit noch experimentell (IORT).
- **Paraaortale Metastasen** können gelegentlich selektiv operativ entfernt werden (20–30% Dreijahresheilung). Falls noch keine Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie erfolgt ist, sollte diese erwogen werden.
- Ist eine Operation oder eine Radio-(Chemo)therapie eines Rezidivs, von Lymphknotenmetastasen oder von **Organmetastasen** nicht möglich, so muss eine palliative Chemotherapie diskutiert werden.

Palliativmedizinische Begleitung

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

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

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

Literatur

- 1 Angel C, DuBeshter B, Lin JY (1999) Clinical presentation and management of stage I cervical adenocarcinoma: a 25 year experience. *Gynecol Oncol* 44: 71–78
- 2 Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A et al (2002) Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 20: 179–188
- 3 Blohmer JU, Minckwitz G, Paepke S, Thomssen C, Kimmig R et al (2001) Sequential adjuvant chemo-radiotherapy with vs. without erythropoietin for patients with high-risk cervical cancer – second analysis of a prospective randomized open and controlled AGO- and NOGGO-intergroup study. *Proc ASCO* 20: abstr 823
- 4 Blohmer JU, Schmalisch G, Klette I, Grineisen Y, Kohls A, Guski H, Lichtenegger W (1999) Increased incidence of epithelial neoplasia in young women in the Mitte district, Berlin, Germany. *Acta Cytol* 43: 195–200
- 5 Chang TC, Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Huang KG, Chou HH, Tseng CJ, Tsai CS, Chang JT, Lin CT, Chang HH, Chao PJ, Ng KK, Tang SG, Soong YK (2000) Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiotherapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol* 18: 1740–1747
- 6 Dargent D (2000) Uteruserhaltende Radikaloperationen des Zervixkarzinoms. *Gynäkologe* 33: 276–285
- 7 Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ (2001) Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 358: 781–786
- 8 Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL (1995) Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 5: 250–256
- 9 Hänsgen G, Kuhnt T, Pigorsch S, Strauss H, Dunst J (2002) Adjuvant simultaneous radiochemotherapy after operated uterine cervix carcinoma in high risk situation. Results of a pilot study. *Strahlenther Onkol* 178: 71–77
- 10 Hatch KD, Gelder MS, Soong SJ, Baker VV, Shingleton HM (1990) Pelvic exenteration with low rectal anastomosis: survival, complications, and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 38: 462–467
- 11 Höckel M (2001) Die lateral erweiterte endopelvine Resektion (LEER) zur operativen Therapie von Beckenwandrezidiven des Zervixkarzinoms. *Onkologie* 8: 875–879
- 12 Horn LC, Fischer U, Bilek K (2001) Pathologisch-anatomische Aufarbeitung und morphologische Basisinformation für das Management von Dysplasien und Karzinomen der Cervix uteri. *Zentralbl Gynäkol* 123: 255–265
- 13 Horn LC, Riethdorf L, Löning T (1999) Leitfaden für die Präparation uteriner Operationspräparate. *Pathologie* 20: 9–14
- 14 Hünlich T, Egger H (1996) Späterfahrungen mit dem Uropouch. *Coloproctology* 18: 43–47
- 15 Kainz C, Tempfer C, Gitsch G, Heinzl H, Reinhaller A, Breitenacker G (1995) Influence of age and human papillomavirus-infection on reliability of cervical cytopathology. *Arch Gynecol Obstet* 256: 23–28

- 16 Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs Ch III, Walker JL, Gersell D (1999) Cisplatin, radiotherapy, and adjuvant hysterectomy compared with radiotherapy and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma. *N Engl J Med* 340: 1154–1161
- 17 Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU (2002) A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 347: 1645–1651
- 18 Landoni F, Maneo A, Colombo A et al (1997) Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib–IIa cervical cancer. *Lancet* 350: 535–540
- 19 Lawhead RA, Clark DG, Smith DH, Pierce VK, Lewis JL (1989) Pelvic exenteration for recurrent or persistent gynecologic malignancies: a 10-year review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience (1972–1981). *Gynecol Oncol* 33: 279–282
- 20 Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, Gold K, Barter J, Shah K (2002) Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 287: 2372–2381
- 21 Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG (1999) Pelvic radiotherapy with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiotherapy for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340: 1137–1143
- 22 Newton M (1975) Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. A comparison with 5 and 10 years follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 123: 535–542
- 23 Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, MacLean G, Souhami L, Stuart G, Tu D (2002) Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 15: 966–972
- 24 Pecorelli S (ed) (2001) FIGO Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. 23rd ed. *J Epidemiol Biostat* 3: 1–168
- 25 Petereit DG, Pearcey R (1999) Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: is there an optimal fractionation schedule? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 359–366
- 26 Peters WA, Liu PY, Barrett RJ et al (2000) Concurrent chemotherapy and pelvic radiotherapy compared with pelvic radiotherapy therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18: 1606–1613
- 27 Piver MS, Rutledge F, Smith JP (1974) Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 44: 265–272
- 28 Poetter R, Knocke TH, Fellner C, Baldass M, Reinthaller A, Kucera H (2000) Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium 192 in uterine cervix carcinoma: report on the Vienna University Hospital findings (1993–1997) compared to the preceding period in the context of ICRU 38 recommendations. *Cancer Radiother* 4: 159–172
- 29 Roberts KB, Urdaneta N, Vera R, Vera A, Gutierrez E, Aquilar Y, Ott S, Medina I, Sempere P, Rockwell S, Sartorelli AC, Fischer DB, Fischer JJ (2000) Interim results of a randomized trial of Mitomycin C as an adjunct to radical radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous-cell carcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 90: 206–223
- 30 Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen T, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S (1999) Concurrent Cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340: 1144–1153
- 31 Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, Snaidas L, Vighi S, Gomez Rueda N, di Paola G (1997) Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol* 67: 61–69
- 32 Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ (1994) WHO International Histological Classification of Tumours: Histological typing of female genital tract tumours. 2nd ed. Springer, Berlin Heidelberg New York
- 33 Schmid L, Clemm Ch, Schröck R, Behrends R (2001) Rehabilitation von onkologischen Patienten. In: Heinemann V (ed) *Manual Supportive Maßnahmen und symptomorientierte*

- Therapie in der Hämatologie und Onkologie. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York, pp 267–277
- 34 Schwiersch M, Stepien J, Weymayr P, Erbacher G, Schröck R (1999) Die Inanspruchnahme psychosozialer und edukativer Maßnahmen in der stationären onkologischen Nachsorge zwischen Entscheidungsautonomie und rehabilitativer Kompetenz. *Prax Klin Verhaltensmed Rehabil* 45: 73–81
 - 35 Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ (1999) A randomized trial of pelvic radiotherapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymph-adenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 73: 177–183
 - 36 Shueng PW, Hsu WL, Jen YM, Wu CJ, Liu HS (1998) Neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy should not be a standard approach for locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 889–896
 - 37 Soost HJ (1990) Münchener Normenklatur II – Befundwiedergabe in der gynäkologischen Zytodiagnostik. *Gynäkol Prax* 14: 433–438
 - 38 Souhami L, Seymour R, Roman TN, Stanimir G, Trudeau M, Clark BG, Freeman, CR (1993) Weekly Cisplatin plus external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 871–878
 - 39 Strauss HG, Kuhnt T, Laban C, Puschmann D, Pigorsch S, Dunst J, Koelbl H, Hänsgen G (2002) Chemo-radiotherapy in cervical cancer with cisplatin and high-dose rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy. Results of a phase-II study. *Strahlenther Onkol* 178: 378–385
 - 40 Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Wong F, Azhar T, Lee HP, Kang SB, Manalo A, Yen MS et al (1995) Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiotherapy in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol* 13: 444–451
 - 41 Thomas GM (1999) Improved treatment for cervical cancer-concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 340: 1198–2000
 - 42 Vesterinen E, Forss M, Nieminen U (1989) Increase of cervical adenocarcinoma: a report of 520 cases of cervical carcinoma including 112 tumors with glandular elements. *Gynecol Oncol* 33: 49–53
 - 43 Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, Clarke-Pearson DL, Liao S-Y (1999) Randomized comparison of Fluorouracil plus Cisplatin versus Hydroxyurea as an adjunct to Radiotherapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 17: 1139–1148
 - 44 Wittekind C, Wagner G (eds) (2002) TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
 - 45 Yamamoto R, Okamoto K, Yukiharu T, Kaneuchi M, Negishi H, Sakuragi N, Fujimoto S (2001) A study of risk factors for ovarian metastases in stage IB–IIIB cervical carcinoma and analysis of ovarian function after transposition. *Gynecol Oncol* 82: 312–316

Anhang*Glossar*

Biopsie	Probeentnahme
Cisplatin	Chemotherapeutikum
Ektozervix	Gebärmutterhalsoberfläche
Endozervix	Gebärmutterhalskanal
Komplette Exenteration	komplette Entfernung von Blase und Enddarm
Hysterektomie	Gebärmutterentfernung
Hysteroskopie	Gebärmutter Spiegelung
Inspektion	Beurteilung mit dem Auge
Inzidenz	Häufigkeit
Konisation	kegelförmige Gewebeentnahme
Kurettage	Ausschabung
Laparoskopie	Bauchspiegelung
Laserevaporisation	Laserverdampfung
Loop	elektrische Schlinge
Parametrien	Haltegewebe neben dem Gebärmutterhals
Pelvin	im Becken
Präkanzerose	Krebsvorstufe
Rektoskopie	Enddarmspiegelung
Rektum	Enddarm
SCC	Tumormarker
Stenose	Verengung
Supraklavikulär	oberhalb des Schlüsselbeins
Trachelektomie	Entfernung des Gebärmutterhalses unter Belassung des Gebärmutterkörpers
Vakzine	Impfstoff
Zystoskopie	Blasenspiegelung

Algorithmen

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

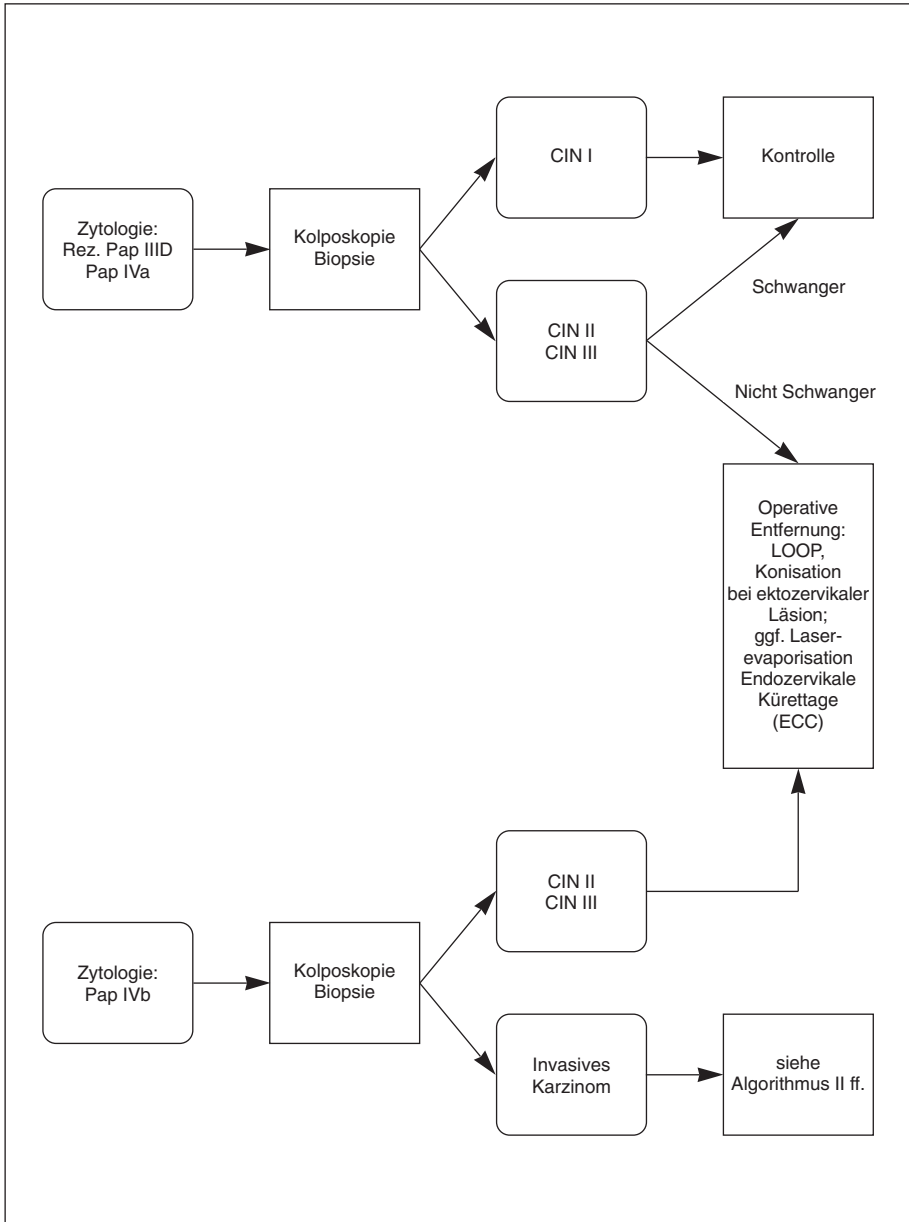


Abbildung 1. Algorithmus I: Therapie der Vorstufen des Zervixkarzinoms.

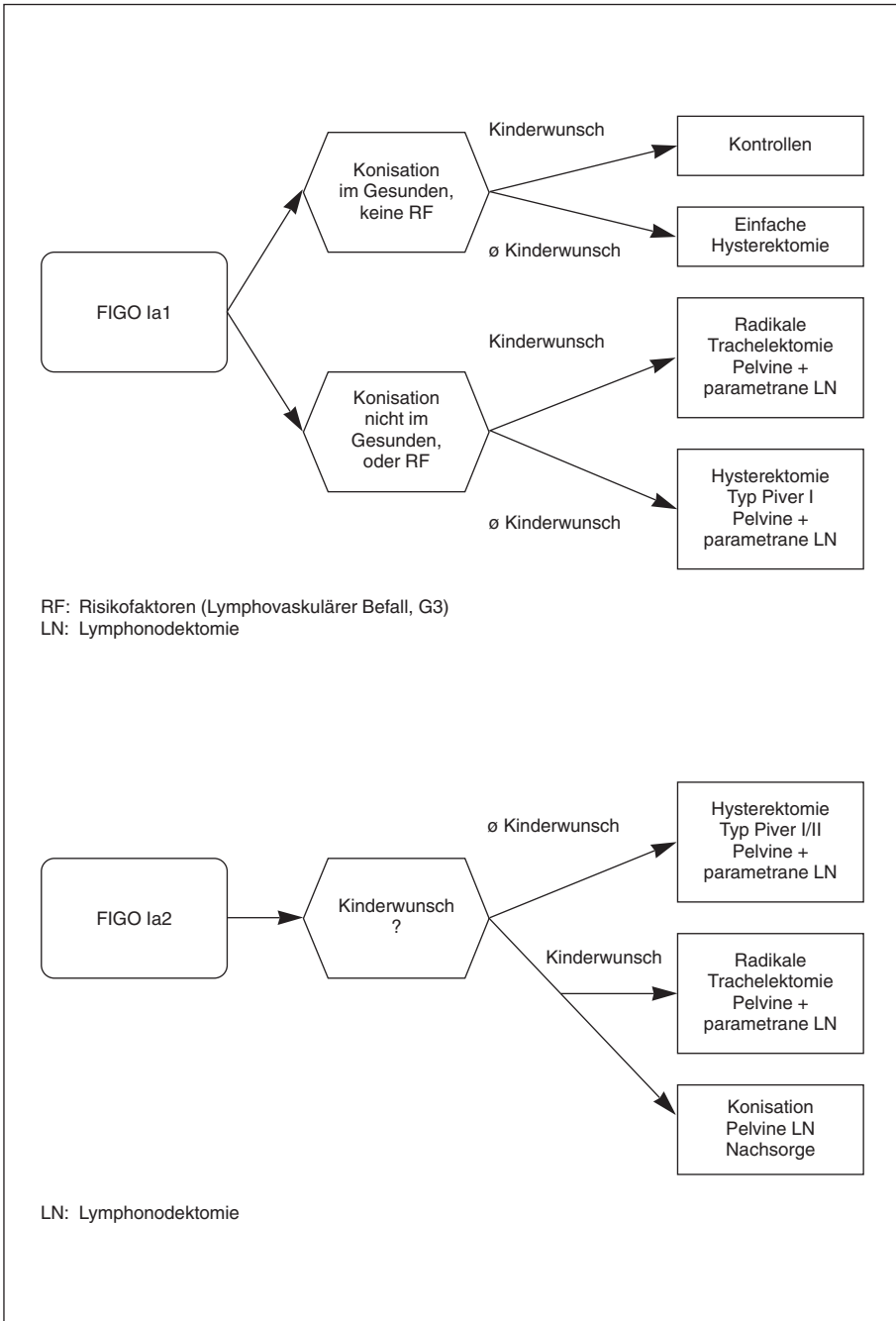


Abbildung 2. Algorithmus II: Zervixkarzinom FIGO-Stadium Ia.

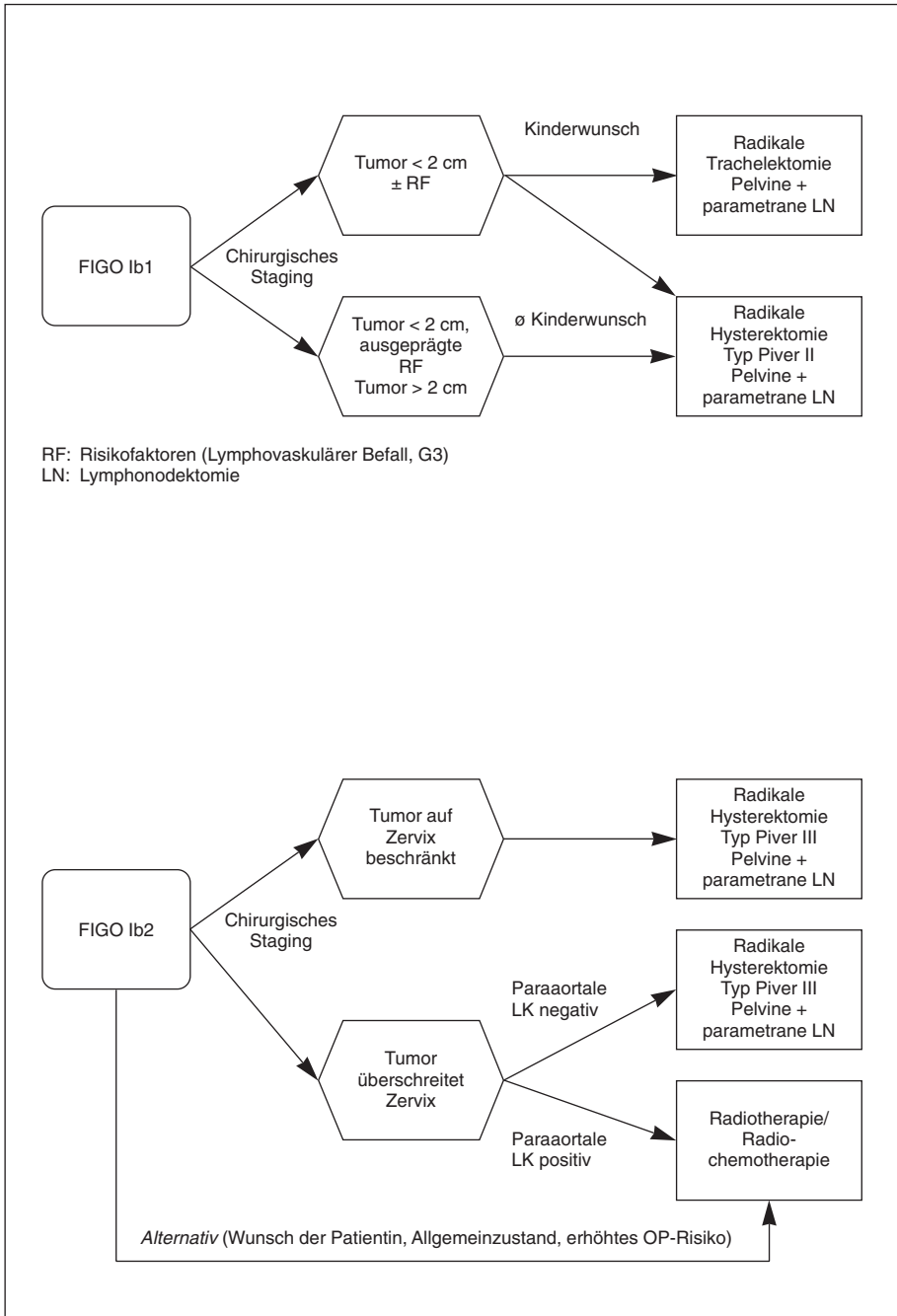


Abbildung 3. Algorithmus III: Zervixkarzinom FIGO-Stadium Ib.

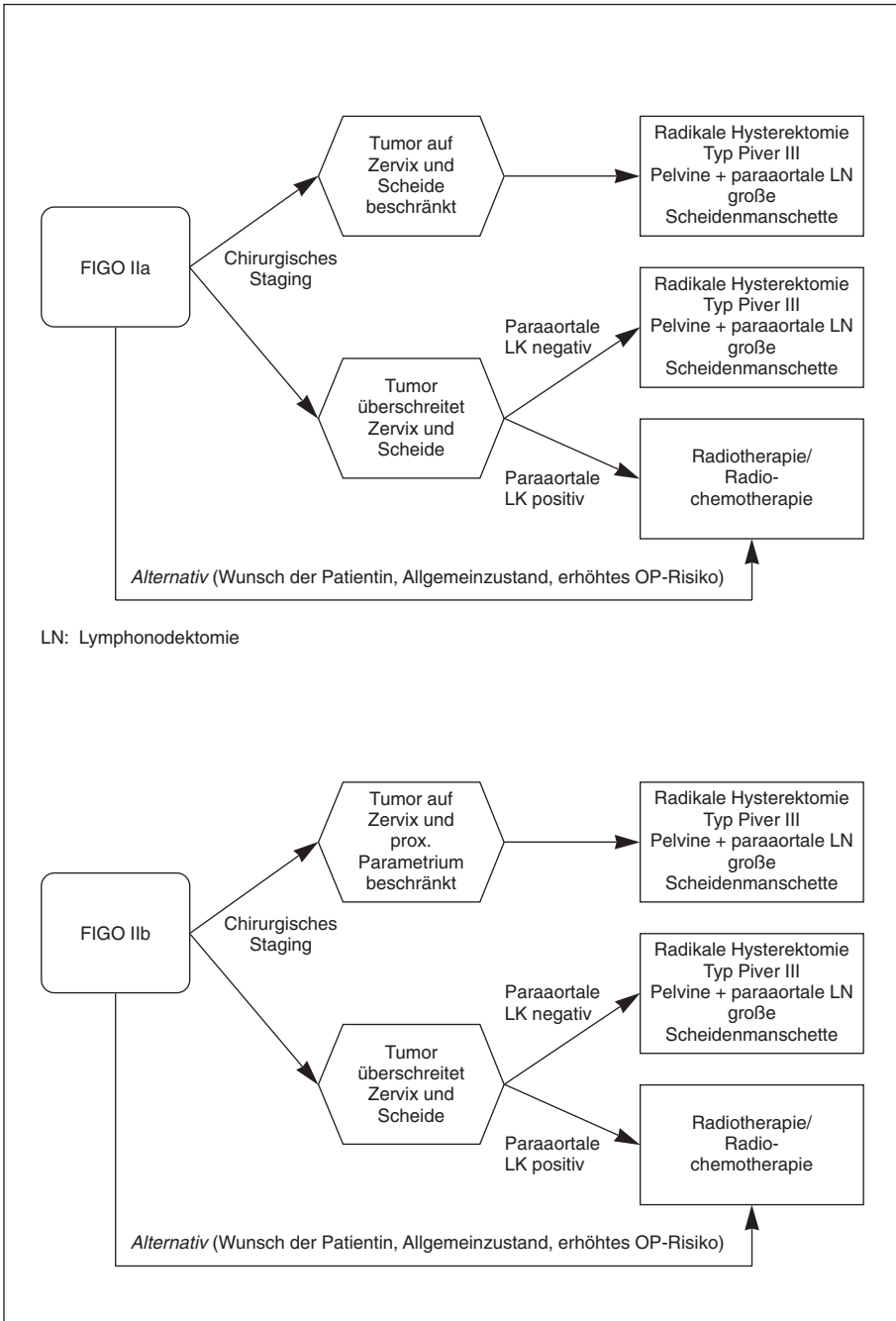


Abbildung 4. Algorithmus IV: Zervixkarzinom FIGO-Stadium II.

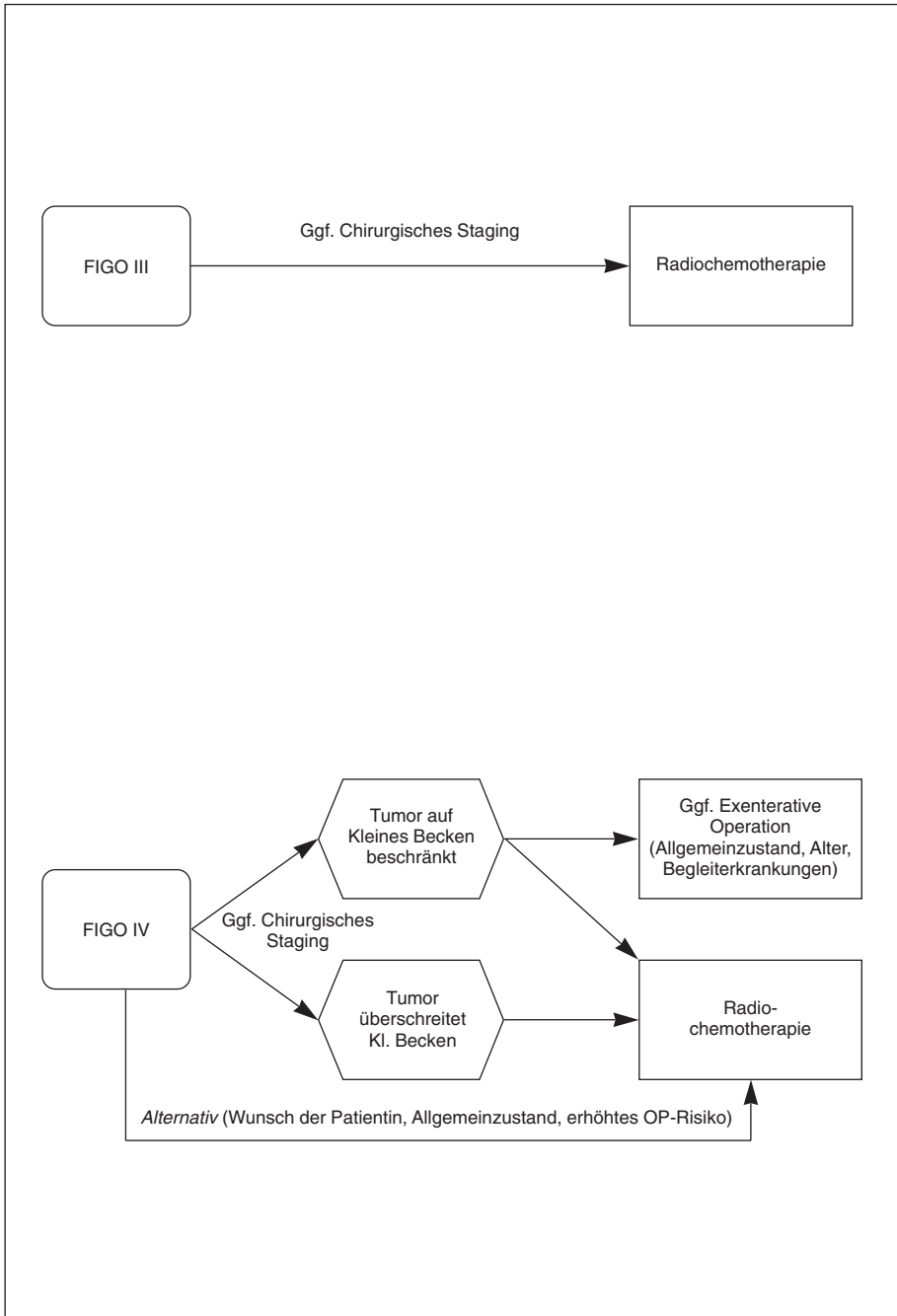


Abbildung 5. Algorithmus V: Zervixkarzinom FIGO-Stadium III und IV.

Methodenreport zur Stufe 2-Leitlinie »Zervixkarzinom«

Dieter Schulenberg (Stellv. Koordinator ISTO),
Maren Abu Hani (ISTO),
Dr. Ina Kopp (AWMF)

I. Einführung

Das **Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO)** der **Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG)** erstellt und aktualisiert seit 1996 Leitlinien zu Diagnostik, Therapie, Nachsorge, Rehabilitation und Palliation onkologischer Erkrankungen. Bisher sind über 50 Leitlinien entwickelt worden (1). Diese Leitlinien werden von der AWMF größtenteils als Stufe 1-Leitlinien eingeordnet (2).

Das Stufenschema der AWMF sieht wie folgt aus:

- Stufe 1: durch eine Expertengruppe im informellen Konsens entwickelt
- Stufe 2: durch eine interdisziplinäre Expertengruppe mit formaler Konsensfindung (nominaler Gruppenprozess, Delphimethode, formale Konsensuskonferenz) entwickelt
- Stufe 3: Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung:
Formale Konsensusfindung (s. o.), systematische Recherche und Bewertung der Literatur sowie Klassifizierung von Studien und Empfehlungen nach den Kriterien der Evidenzbasierten Medizin, Klinische Algorithmen, Outcome-Analyse, Entscheidungsanalyse)

Die Leitlinien als Instrument des Qualitätsmanagements in der Medizin sind wichtige Entscheidungshilfen für Ärzte und Patienten und werden auch von der Gesundheitspolitik gefordert. Die kontinuierliche Verbesserung der methodischen Qualität von Leitlinien ist daher ein wichtiges Ziel. Deshalb wurde im Herbst 2002 von der Kommission Qualitätssicherung beschlossen die Leitlinie »Zervixkarzinom« der **Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der DKG** als eine der ersten Leitlinien auf Stufe 2-Niveau zu erstellen. *Prof. Dr. Matthias W. Beckmann*, Sprecher der Organkommission Uteruskarzinom der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der DKG), wurde als **Leitlinienkoordinator** benannt.

Das ISTO übernahm die Projekt-Koordination.

Das methodische Vorgehen folgte dem in der Standardarbeitsanweisung zur Erstellung interdisziplinärer Leitlinien im Konsensusverfahren der DKG (3) beschriebenen Verfahren.

II. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

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

Die Leitliniengruppe wurde damit wie folgt zusammengesetzt:

Gruppe	Vertreter
Abteilung Experimentelle Krebsforschung – Abteilung Pathologie (AEK-P)	PD Dr. L. C. Horn
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	Prof. Dr. J. Weis
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie (AGO)	Prof. Dr. A. Schneider Prof. Dr. J. U. Blohmer
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Frau Prof. Dr. U. Brunsch
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Frau PD Dr. G. Hänsgen
Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation, Nachsorge und Sozialmedizin (ARNS)	Prof. Dr. R. Schröck
Arbeitskreis Supportivmaßnahmen (ASO)	PD Dr. A. du Bois
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	Prof. Dr. M. Link
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. M. W. Beckmann
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. H. Ewald
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DG Pathologie)	Prof. Dr. T. Lönning
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. M. Flentje
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. B. Hamm
Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.	Frau B. Hill
Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Frau A. Sensmeyer

III. Konsensusverfahren

Vorbereitung

Auf der Grundlage der Stufe 1-Leitlinie »Zervixkarzinom« der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der DKG (Mitglieder der Arbeitsgruppe s. Anhang 1) wurde vom Leitlinienkoordinator, *Prof. M. W. Beckmann*, mit Unterstützung von *Dr. S. Ackermann* (Organkommission Uteruskarzinom der AGO) unter Berücksichtigung der neueren Entwicklungen ein erster Leitlinienentwurf als Fließtext erarbeitet.

Zur Vorbereitung des Abstimmungsprozesses im formalen Konsensusverfahren wurden vom Leitlinienkoordinator 38 Kernaussagen (Schlüssel-Statements) formuliert und im Entwurf hervorgehoben. Die Kernaussagen repräsentieren in erster Linie die wesentlichen Entscheidungspunkte im logischen Fluss des Versor-

gungsprozesses, die durch die formale Erstellung klinischer Algorithmen identifiziert wurden, aber auch Maßnahmen, die als obsolet angesehen werden sowie Stellungnahmen zur Patientenaufklärung.

Dieser erste Leitlinienentwurf wurde an die Leitliniengruppe versandt. Den Mitgliedern wurde vier Wochen Zeit gegeben, Änderungs- und Ergänzungsvorschläge an den Leitlinienkoordinator oder das ISTO zu senden. Die eingegangenen Vorschläge wurden vom Koordinator kenntlich (im Änderungsmodus) in den Leitlinienentwurf eingearbeitet. Dieser zweite Entwurf diente als Grundlage für das Konsensusverfahren und wurde der Leitliniengruppe vier Wochen vor der Sitzung zugesendet. Ergänzungswünsche, die noch nach dieser Frist eingingen, wurden als Statements formuliert, mit in den Abstimmungsprozess aufgenommen und der Leitliniengruppe zwei Tage vorab per E-mail zugesandt.

Der Entwicklungsprozess von Leitlinien der Stufe 2 sieht zumindest eine Diskussion und kritische Würdigung der Literatur durch die Konsensusgruppe vor. Die Literatur, die im Leitlinienentwurf genannt und/oder während des Konsensusverfahrens aufgeführt oder diskutiert wird, muss daher der gesamten Leitliniengruppe bekannt sein.

Daher wurde die Leitliniengruppe gebeten, zusammen mit den Änderungsvorschlägen auch zusätzliche relevante Literatur aus dem jeweiligen Fachgebiet anzugeben. Die so beim ISTO zusammengestellte Literaturliste wurde inklusive aller Abstracts der Leitliniengruppe zusammen mit dem zweiten Leitlinienentwurf vor der Sitzung zugesendet.

Nominaler Gruppenprozess

Am 11.04.03 fand in Frankfurt unter Moderation von *Fr. Dr. I. Kopp* (AWMF) der Abstimmungsprozess über die Kernaussagen der Leitlinie in Form eines nominalen Gruppenprozesses nach Delbecq (4) statt. Teilnehmer der Sitzung waren:

Prof. Dr. M. W. Beckmann	Leitlinienkoordinator; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Prof. Dr. J. U. Blohmer	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Frau Prof. Dr. U. Brunsch	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)
Dr. H. Ewald	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
Prof. Dr. M. Flentje	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Frau Dr. I. Fraunholz	(i. V. für PD Dr. A. du Bois) Arbeitskreis Supportivmaßnahmen (ASO)
Prof. Dr. B. Hamm	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Frau PD Dr. G. Hänsgen	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)
Frau B. Hill	Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.
Prof. Dr. M. Link	Berufsverband der Frauenärzte e.V.
Prof. Dr. A. Schneider	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Prof. Dr. Dr. R. Schröck	Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation, Nachsorge und Sozialmedizin (ARNS)
Prof. Dr. J. Weis	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)

Frau M. Abu Hani (ISTO) und *Frau Dr. G. Mehlhorn* (Universitäts-Frauenklinik Erlangen) waren beobachtend und protokollierend anwesend.

Der nominale Gruppenprozess wurde wie folgt durchgeführt:

- Einführung: – zum geplanten Vorgehen beim nominalen Gruppenprozess durch den Moderator
 - in die Inhalte der Leitlinie durch sechs Kurzvorträge von Teilnehmern der Sitzung mit anschließender Diskussion
- Stille Generierung von Ideen durch die Teilnehmer
- Registrierung der Ideen im Einzel-Umlaufverfahren per Beamerprojektion
- Reihendiskussion zur Klarstellung
- Abstimmung aller Statements (vorgelegte und neugenerierte) durch die Teilnehmer

Während der Diskussion konnte ein Großteil der strittigen Passagen des Leitlinientextes geklärt werden. Auch eine Vielzahl von redaktionellen Änderungen wurde einstimmig von der Leitliniengruppe beschlossen.

Innerhalb der Diskussion wurde festgelegt, dass zu den Themen »Supportive Maßnahmen«, »Palliative Betreuung«, »Psychoonkologie« und »Rehabilitation« durch die jeweiligen Arbeitsgemeinschaften bzw. Fachgesellschaften ergänzende Ausarbeitungen zu den Statements vorgenommen werden. Einige weiterhin kontrovers diskutierte Textstellen wurden während des nominalen Gruppenprozesses als neue Statements formuliert und zur Abstimmung gestellt. Statements, die in dieser Abstimmung mehr als 50% der Stimmen erhielten, wurden in den Leitlinienentwurf aufgenommen. Statements mit weniger als 50% Zustimmung wurden nicht aufgenommen bzw. gestrichen.

Abschließende Konsentierung der Leitlinie durch die Leitliniengruppe (modifiziertes Delphiverfahren (4))

Änderungen und Ergänzungen der Leitlinie auf Grund der Abstimmungsergebnisse des nominalen Gruppenprozesses wurden vom Leitlinienkoordinator *Prof. Dr. M. W. Beckmann* vorgenommen. Zusätzlich wurden die Ausarbeitungen zu den Themenbereichen »Palliative Betreuung«, »Psychoonkologie« und »Rehabilitation« ergänzt. Diese überarbeitete Version wurde allen Mitgliedern der Leitliniengruppe zugesandt mit der Bitte um kritische Beurteilung des Gesamttextes, konkrete Stellungnahme zu den Änderungen und Begründung durch Literaturverweis. Gemäß der Rückmeldungen wurde der Text erneut überarbeitet und ausgesandt; diese Version wurde von allen Teilnehmern der Leitliniengruppe ohne weitere Kommentare angenommen.

Externe Begutachtung

Nach Konsentierung durch die Leitliniengruppe wurde der Leitlinienentwurf der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zur Begutachtung vorgelegt. Änderungswünsche der Gutachter wurden vom Leitlinienkoordinator kenntlich eingearbeitet und nochmals mit der gesamten Leitliniengruppe im Aussendungsverfahren konsentiert.

IV. Publikation

Die Freigabe zur Publikation erfolgte nach Verabschiedung der Leitlinie durch den Vorstand der Deutschen Krebsgesellschaft.

Redaktionelle Unabhängigkeit

Die DKG hat für diese S 2-Leitlinie keine finanziellen oder andere Unterstützung von kommerziellen Interessengruppen erhalten. Hinweise auf mögliche Verpflichtungen, Interessenkonflikte oder Einflussnahmen von Dritten sind nicht bekannt.

Alle Teilnehmer der Leitliniengruppe haben schriftlich dargelegt, dass keinerlei finanzielle oder sonstige kommerzielle Interessenkonflikte gegenüber Dritten vorliegen, die eine Einflussnahme auf die Formulierung der Leitlinieninhalte begründen könnten.

Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis Ende 2005 gültig.

Eine Überprüfung, Aktualisierung und Bekanntmachung wird halbjährlich vom ISTO in Zusammenarbeit mit dem Leitlinienkoordinator durchgeführt.

Zwei Jahre nach Publikation wird eine Überarbeitung der Leitlinie durch ein formales Konsensusverfahren vom ISTO koordiniert.

V. Literaturverzeichnis

- 1 Deutsche Krebsgesellschaft (2002) Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002. Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen. 3. Auflage. Junginger Th (ed) Zuckschwerdt, München Bern Wien New York
- 2 Lorenz W, Ollenschläger G (2001) Das Leitlinien-Manual. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. CD-Version © ÄZQ, Köln; AWMF, Düsseldorf; Urban & Fischer Verlag, Niederlassung Jena
- 3 Schmitt-Reißer B, Abu-Hani M, Junginger Th, Kopp I, Lorenz W (2002) Anleitung zur Erstellung interdisziplinärer Leitlinien der Stufe 2. Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Frankfurt am Main
- 4 Delbecq AL, Van de Ven AH, Gustafson DH (1975) Group techniques for program planning. Scott foresman and Company, Glenview, IL, pp 1–174

VI. Anhang

Mitglieder der Arbeitsgruppe der S 1-Leitlinie

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