

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

Version 1.0 - September 2014

AWMF-Registernummer 032/033OL

Leitlinie (Langversion)

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 Konsensusstärke.....	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.	Konsentierete 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

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. Strahlentherapieinduzierte 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. Zervixkarzinomrelevante 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 \geq FIGO-Stadium IIB und beim rezidierten 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

20.1.	Bedürfnisse der Patientinnen	183
20.2.	Bedürfnisse von Angehörigen	184
20.3.	Palliativmedizinische Versorgung	184
20.4.	Behandlung spezieller Symptome	185
20.4.1.	Lymphödem der unteren Extremitäten	185
20.4.2.	Maligne Intestinale Obstruktion (MIO)	186
20.4.3.	Kloakenbildung	187
21.	Qualitätsindikatoren	188
22.	Forschungsbedarf	195
23.	Anhang	199
23.1.	Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien und UICC-Stadien	199
24.	Abbildungsverzeichnis	203
25.	Tabellenverzeichnis	203
26.	Literatur	204

Vorwort

1995 hat die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) das Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) gegründet, um ein umfassendes Qualitätssicherungsprogramm insbesondere für die onkologische Versorgung zu implementieren. Die Erstellung von Leitlinien für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen spielt dabei die zentrale Rolle. Nur die Entwicklung von neuen Diagnose- und Therapiekonzepten sowie die konsequente Anwendung bewährter Methoden tragen dazu bei, dass sich die Heilungschancen für immer mehr Patientinnen und Patienten mit bösartigen Neubildungen verbessern. In den letzten Jahren haben sich die Anforderungen an die Erstellung von Leitlinien erhöht. Dieses schließt nicht nur die methodischen und technischen Aspekte mit ein, sondern auch die finanziellen Aspekte. Um dieses Problem anzugehen, ist das Onkologische Leitlinienprogramm (OL) in Kooperation der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Krebshilfe (DKH) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) gegründet worden. Förderprojekte des Onkologischen Leitlinienprogrammes werden nach Antragstellung und positiver Begutachtung gefördert. Die hier vorliegende S3-Leitlinie zur Diagnose, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom ist eine über das OL geförderte Leitlinie und die Fortschreibung der 1998 erstmalig als S2k-Leitlinie aufgelegten Version zu dieser Tumorentität. Sie ist unter kontinuierlichem Monitoring erarbeitet worden und soll die Grundlage dazu darstellen, dass die Versorgung der Patientin mit Zervixkarzinom, dessen Inzidenz in den letzten 40 Jahren deutlich geringer geworden ist, weiterhin verbessert wird. Die in der vorherigen S2k-Version noch vorhandenen Bereiche zur Prävention sind Gegenstand einer separaten S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015 - 027OL).

Ziel der flächendeckenden Verbreitung der aktuellen S3-Leitlinie ist es, die Diagnosekette und die stadiengerechte Therapie bei der Ersterkrankung sowie auch beim Rezidiv und bei einer Metastasierung zu optimieren. Dadurch soll mittelfristig und langfristig die Sterblichkeit der Patientin mit Zervixkarzinom gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden. Die aus der Leitlinie erarbeiteten Qualitätsindikatoren bilden darüber hinaus die Grundlage für das Zertifizierungsverfahren für Gynäkologische Krebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Somit verbinden die an der Erstellung und Förderung beteiligten Personen mit der Leitlinie die Hoffnung zur Verbesserung der Versorgung der an einem Zervixkarzinom erkrankten Patientinnen beizutragen. Das alleine reicht aber nicht. Vielmehr sollten sich die Beteiligten auf dem Gebiet - allen voran natürlich die Ärztinnen und Ärzte - in ihrem Vorgehen an der Leitlinie orientieren. Gemeinsam mit der Patientin kann die beste Diagnose und Therapie ausgewählt und durchgeführt werden. Orientierung und Sicherheit können die Patientinnen auch durch die speziell auf sie zugeschnittene Patientinnenversion dieser Leitlinie bekommen.

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. Mangelndes 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)



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

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, [Stand: TT.MM.JJJJ]

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

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

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) und den Autoren der Leitlinie unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des OL oder den Autoren der Leitlinie reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

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.

Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie.

Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen oder Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

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
- Evidenzberichte von Dipl. geogr. Reina Tholen MPH zu Physio- bzw. Bewegungstherapeutischen Verfahren.
- 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

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

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

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK)	Ulla Henscher
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 Krebsgesellschaft – Bereich Zertifizierung)

1.9.3. Patientinnenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von vier Patientenvertreterinnen erstellt. Frau Dorothea Müller, Frau Cordula Mühr MPH und Frau Heide Lakemann wurden von der Frauenselbsthilfe nach Krebs (FSH) benannt. Alle drei schieden im Verlauf des Leitlinienprozesses aus. Daher wurde Frau Heidemarie Haase von der FSH mandatiert und betreute letztendlich die Leitlinienentstehung als Patientenvertreterin. Die Patientenvertreterinnen waren in die Erstellung von Kapiteln der Leitlinie eingebunden, hatten die Leitung der AG Patientinneninformation inne und nahmen mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil. Für die Erstellung der Qualitätsindikatoren und für die Erstellung der Patientinnenleitlinie wurden jeweils drei Patientenvertreterinnen (Frau Heidemarie Haase, Frau Marion Gebhardt und Frau Dorothea Müller) eingeladen.

1.9.4. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

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

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)

- Dr. sc. Viktoria Gloy, Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics (CEB)
- Dr. Heike Raatz MSc, Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics (CEB)
- Dipl. geogr. Reina Tholen MPH (Externe Evidenzaufarbeitung im Auftrag des ZVK)

Für die Entwicklung der Qualitätsindikatoren

- Dr. Simone Wesselmann MBA, Deutsche Krebsgesellschaft – Bereich Zertifizierung (Recherche und Vorschläge zur Ableitung der Qualitätsindikatoren)

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

Das Zervixkarzinom hat in den letzten 30 Jahren in seiner Inzidenz deutlich abgenommen. Dies ist v.a. bedingt durch das 1971 eingeführte gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm. Die Reduktion der Inzidenz, unter anderem auch durch Behandlung der präinvasiven Läsionen, hat aber nicht dazu geführt, dass die Mortalität und insbesondere auch die Morbidität der Patientin mit Zervixkarzinom in den letzten zehn Jahren deutlich reduziert werden konnte (siehe Kapitel 3. Epidemiologie). Trotz fortschreitendem technischen Fortschritt und neuen innovativen Therapieansätzen konnte daran bislang nichts verändert werden. Dennoch zeigen die aktuellen Umfragen zu Qualitätssicherungsmaßnahmen, dass die Therapie der Patientin mit Zervixkarzinom weiterhin ausgesprochen heterogen ist. Viele verschiedene Therapievariationen mit Kombinationen unterschiedlicher Ansätze werden bei den Patientinnen durchgeführt. Fasst man diese Kombinationsansätze und die Literatur zusammen, so bestehen derzeit mehr als 20 verschiedene Therapieoptionen in der adjuvanten Situation für die Patientin mit Zervixkarzinom. Dieses zeigt, dass die eingesetzten Therapiestandards und folglich die Therapiequalität ausgesprochen variabel sind. Indirekt könnte dies ein Grund dafür sein, dass sich in Bezug auf Überleben der Patientin und therapiebedingte Morbiditäten keine signifikanten Verbesserungen in den letzten Jahren nachweisen lassen.

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.

Die Ziele der S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms“ [1] wurden beibehalten, ergänzt bzw. konkretisiert. Teile zur Prävention und Früherkennung wurden in die S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) ausgegliedert. Generell soll den onkologisch tätigen Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, möglichst evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung von geeigneten Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom zur Verfügung gestellt werden.

Die Empfehlungen basieren entweder auf der Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, einer Adaptierung von vorhandenen evidenzbasierten nationalen und internationalen Leitlinien oder – bei Fehlen einer Evidenzgrundlage – auf dem Konsens der beteiligten Fachexperten. Alle Empfehlungen wurden durch eine multidisziplinäre Gruppe von Fachexperten und Vertretern von Patientenorganisationen bewertet und abgestimmt.

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 konsentiertere Empfehlungen;
- Unterstützung der Einbindung der Patientinnen in Therapieentscheidungen unter Berücksichtigung ihrer individuellen Bedürfnisse;
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen mit systematischer Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen 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

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an alle Ärzte und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der ambulanten und/oder stationären Versorgung sowie Rehabilitation von Patientinnen mit Zervixkarzinom befasst sind, vor allem an Gynäkologen, Gynäkologische Onkologen, Allgemeinmediziner, Radiologen, Pathologen, Radioonkologen, Hämatonkologen, Psychoonkologen und Pflegekräfte.

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. Beckmann, 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.

Besonderer Stellenwert wird diesbezüglich auch auf Themen wie Psychoonkologie, Supportivmedizin, Psychosoziale Medizin, Komplementäre und Alternative Medizin, Rehabilitation und Palliativmedizin gelegt. Ebenso von hoher Bedeutung ist die Patientinnenaufklärung (unter Einbeziehung des Partners und der Familie) insbesondere mit Bezugnahme auf Fragen zu Therapienebenwirkungen, Sexualität, Fertilitätserhalt und Möglichkeiten der beruflichen Reintegration.

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

Die erreichte Ergebnisqualität muss kontinuierlich und zeitlich nicht begrenzt durch die Veröffentlichung der Langzeitergebnisse transparent gemacht werden. Kennzahlen zu patientenrelevanten Ergebnisparametern (u. a. zum Gesamtüberleben, zum krankheitsbedingten Überleben, zu Rezidiv-, Metastasen- sowie Progressionsraten) und zu Zeitabschnitten zwischen diesen Ereigniseintritten zeigen stadien- und therapiespezifisch die Qualität der Versorgung an. Diese Kennzahlen machen institutionelle, regionale, nationale und internationale Vergleiche erst möglich.

Alle relevante Befunde und Behandlungen der Primärerkrankung und im Krankheitsverlauf, sollten in gemeinsamen Anstrengungen von den Beteiligten (Kliniken, niedergelassenen Ärzten und Institutionen entsprechend den vorgesehenen Regelungen) an die zuständigen regionalen klinischen Krebsregister übermittelt werden. Funktionsfähige klinische Krebsregister vernetzen wiederum die kooperierenden Kliniken und Ärzte.

Klinische Krebsregister erfassen fachübergreifend alle Daten einschließlich der Verlaufereignisse und der Zweitmalignome und führen sie interdisziplinär zusammen. Der Lifestatus wird systematisch eingearbeitet, d.h. es erfolgt eine einmal jährliche Prüfung, ob die erkrankte Patientin noch lebt. Damit unterstützen sie die Versorgung und machen diese transparent. Zugleich werden die Ergebnisse extern bewertet. Die Versorgungsträger erhalten ihre eigenen und bewerteten Ergebnisse. Auf Basis der in 2013 eingeführten Regelungen im Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) wird der weitere Auf- und Ausbau klinischer Krebsregister in Deutschland zur Unterstützung der Qualitätssicherung der Versorgung angestrebt.

2.2. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 2 aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>).

Tabelle 2: Schema der verwendeten Evidenzklassifikation nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	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
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

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

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

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.

- Ethische Verpflichtungen

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z. B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

- 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, wurden 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].

Tabelle 4: Klassifikation der Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75-95 % der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75 % der Teilnehmer
Kein Konsens/Dissens	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer

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 Studien¹,
- 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.

Da diese Fragestellungen im Vorfeld aufgrund der hohen klinischen Relevanz für eine externe Bearbeitung priorisiert wurden, wurden von der Leitliniengruppe dennoch Statements/Empfehlungen formuliert. Letztendlich erfolge dies bei fehlender Datenlage somit auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe. Diese sind als „Expertenkonsens (EK) nach systematischer Recherche“ ausgewiesen und mit den entsprechenden Schlüsselfragen verlinkt. Die genaue Recherchestrategie und -ergebnisse sind im Leitlinienreport erläutert. 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. In den jeweiligen Hintergrundtexten wird die Festlegung der Empfehlungsgrade angesichts der nicht vorhandenen Evidenzgrundlage erläutert.

2.2.7. **Unabhängigkeit und Darlegung der Interessenkonflikte**

Die Deutsche Krebshilfe (DKH) stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel für die Erstellung der Leitlinie zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

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>).

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 Interessenskonflikten 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.

Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten/persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenkonflikte darstellen können. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, sollte nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen. Gerade vor dem Hintergrund, dass gerade bei Experten häufig Interessenskonflikte jeglicher Couleur aufgrund der beruflichen Tätigkeit auftreten können, ist aus Sicht der Leitliniengruppe ein allzu rigoroser Umgang mit möglichen Interessenskonflikten nicht zielführend.

Alle Interessenskonfliktformulare 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

Kategorie	Einstufung
Kategorie 0	keine Interessenskonflikte
Kategorie I	unbedeutende Interessenskonflikte
Kategorie II	potentiell bedeutsame Interessenskonflikte
Kategorie III	sicher bedeutsame Interessenskonflikte

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.

Es erfolgte eine Sichtung aller potentiellen Interessenkonflikte der nach rein formalen Kriterien in Kategorie II eingeteilten Leitlinienmitarbeiter und eine ausführliche Diskussion des Umgangs mit diesen beim AG-Leitertreffen am 07. und 14.12.2011 mit Beteiligung einer Patientinnenvertreterin. Letztendlich stellte sich heraus, dass keine zervixkarzinomspezifischen Interessenkonflikte bestehen, die den Ausschluss eines Mitarbeiters von bestimmten Fragestellungen erfordern würden. Hier sei im Speziellen darauf hingewiesen, dass gerade Themengebiete wie Impfung und Prävention in anderen Leitlinien abgebildet werden. Des Weiteren war die medikamentöse Therapie des Zervixkarzinoms (Chemotherapie) zum Zeitpunkt der Bewertung der Interessenkonflikte z. B. im Vergleich zum Mammakarzinom sehr standardisiert. Zu diesem Zeitpunkt wurden daher in diesem Bereich keine Interessen von Dritten (z. B. Pharmafirmen), die vertreten werden könnten, von der Leitliniengruppe als bedeutsam angesehen.

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 Interessenkonflikte ausgemacht werden, die einen Ausschluss eines Mitarbeiters von bestimmten Fragestellungen 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 Interessensgruppen 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.

2014 wurde aufgrund der neu publizierten Daten von Tewari et al 2014 eine Bewertung zu Bevacizumab in der Palliativsituation beim Zervixkarzinom durchgeführt (siehe Leitlinienreport). Hier bestehen potentielle Interessen von Dritten (Firma Roche). Es wird daher dezidiert auf die offengelegten Interessenskonflikte der Mandatsträger im Anhang des Leitlinienreports verwiesen.

2.3. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ABO	Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (DKG)
ACIS	Adenocarcinoma in situ
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AG	Arbeitsgruppe
AG CPC	Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (DGGG)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (DKG/DGGG)
AGR	Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Radiologie (DGGG)
AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (DKG)
AOP	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie (DKG)
APM	Arbeitsgemeinschaft für Palliativmedizin (DKG)
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (DKG)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin [Zusammenschluss ARNS und ASO] (DKG)
AUO	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (DKG)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZÄD	Berufsverband zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BLFG	Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
BNGO	Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland
BNHO	Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH
BVF	Berufsverband der Frauenärzte
c/o	care of (dt. wörtlich in der Obhut von, sinngemäß wohnhaft bei)
Ca-125	Cancer-Antigen 125

Abkürzung	Erläuterung
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CAM	complementary and alternative medicine, Komplementär- und Alternativmedizin
CAO-V	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie – Viszeralchirurgie (DKG)
CCO	Cancer Care Ontario
CD	Compact Disc, digitales Speichermedium
CDR	clinical decision rule
CEA	carcinoembryonic antigen
CEBM	Centre For Evidence Based Medicine
CHT	Chemotherapie
CIN	Cervicale Intraepitheliale Neoplasie
CME	Continuing Medical Education
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungsinstrument
DFS	Disease free survival
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGOP	Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
DGS	Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DGZ	Deutsche Gesellschaft für Zytologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DKK	Deutscher Krebskongress der DKG
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
DRV	Deutsche Rentenversicherung
DVSG	Deutsche Vereinigung für Sozialarbeit im Gesundheitswesen
EBM	Evidenzbasierte Medizin

Abkürzung	Erläuterung
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Treatment of Cancer
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
FDG	Tracer: [18F]-Fluor-2-Desoxy-D-Glukose
FG	Fachgesellschaft
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (franz. für „Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde“).
FSH	Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
G-I-N	Guidelines International Network
GKFP	Gesetzliches Krebsfrüherkennungsprogramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOG	Gynecologic Oncology Group
GoR	grade of recommendation, Empfehlungsgrad
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
Hb	Hämoglobin
HE	Hysterektomie
HPV	Humanes Papilloma Virus
HR-HPV	Hochrisiko-Genotypen des Humanen Papilloma-Virus
ICD-10	Internationale Klassifikation von Krankheiten, 10. Revision
IFG®	Institut für Frauengesundheit GmbH
IORT	Intraoperative Radiotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTO	Informationszentrum für Standards in der Onkologie
k. A.	Keine Angabe
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
KOK	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
KoQk	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister
LNE	Lymphonodektomie
LoE	Level of evidence, Evidenzstärke

Abkürzung	Erläuterung
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen
MFS	Metastasis free survival
MPH	Master of Public Health
MRT	Magnetresonanztomographie
MSc	Master of Science
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCCPC	National Collaborating Centre for Primary Care
NGC	National Guideline Clearinghouse
NGP	Nominaler Gruppenprozess
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
NII.	Nodi lymphatici
NSE	neuron-specific enolase
OEGGG	Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
OL	Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfe
OP	Operation
OPH	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (DKG)
OS	Overall survival
Pap	Zytologischer Abstrich nach Papanicolaou (George Papanicolaou 1883-1962)
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free survival
PRIO	Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (DKG)
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (DKG)
QI	Qualitätsindikator
QLQ-CX	Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module
R(CH)T	<u>Simultane</u> Radio(chemo)therapie
RCT	Randomised controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
RFA	Radiofrequenzablation,
Rö-Thorax	Röntgenthorax
RT	Radiotherapie
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen, Tumormarker

Abkürzung	Erläuterung
SGB	Sozialgesetzbuch
SGGG	Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNLE/B	Sentinellymphknotenexzision/biopsie
SNP	Single Nucleotide Polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismen
Sono	Sonographie
SOP	standard operating procedure, Standard (-vorgehensweise)
SPECT	single photon emission computed tomography, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SR	Systematic review
SS	Schwangerschaft
STD	sexual transmitted disease
STIKO	Ständige Impfkommission des Robert-Koch-Institut
Szinti	Skelettszintigrafie
UFK	Universitätsfrauenklinik
UICC	Union internationale contre le cancer
UMIT	Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik
VaIN	Vaginale intraepitheliale Dysplasie
VLP	Virus-like-particles
WHO	World Health Organization. Weltgesundheitsorganisation
ZVK	Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten

3. Epidemiologie

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

3.1. Inzidenz und Mortalität

Das Zervixkarzinom ist in den letzten Jahrzehnten u.a. durch die Früherkennung zu einer weniger häufigen Tumorart in Deutschland geworden. Diese führte zu einer Reduktion der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms in den letzten 30 Jahren vom häufigsten Karzinom der Frau (1971) zum zwölfthäufigsten mit einem Anteil von 2,1 Prozent an der Gesamtinzidenz aller Malignome bei Frauen (2010) [3]. Dieser Rückgang der Zervixkarzinome wird unter anderem durch verbesserte Genitalhygiene und die Früherkennungsuntersuchungen mittels zytologischem Abstrich seit 1971 erklärt, durch die Vor- und Frühstadien der Krebserkrankung rechtzeitig erkannt und erfolgreich behandelt werden können [4]. Die Entwicklung und Einführung der HPV-Impfstoffe kann den bisher beobachteten Rückgang der Inzidenzzahlen nicht erklären, da diese erst 2007 in die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) aufgenommen wurden (GBA-Beschluss 2008). Es besteht aber die Erwartung, dass die Implementierung der HPV-Impfung die Inzidenz- und Mortalitätsraten zukünftig weiter sinken lassen wird.

Die Inzidenz höherer Tumorstadien (\geq 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].

Die Daten des Robert-Koch-Instituts und des GEKID von 2013 geben für das Jahr 2010 eine Zahl von 4.660 neu an einem Zervixkarzinom erkrankten Frauen an, sowie 1.524 Sterbefälle. Somit ist im Vergleich zu 2002 die Inzidenz ($n = 6.500$ zu 4.660) weiter deutlich und die Zahl der Sterbefälle ($n = 1.700$ zu 1.524) beim Zervixkarzinom gering gesunken [3, 5].

Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel zwischen 40 und 59 Jahren. Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose des Zervixkarzinoms mit derzeit 53 Jahren hat sich in den letzten 25 Jahren um 15 Jahre verringert [3]. Das mittlere Erkrankungsalter für präinvasive Vorstufen liegt bei 34 Jahren [3]. Die 5-Jahreprävalenz lag 2010 bei 17.800 Frauen [3]. In 2009-2010 waren 62 % der Zervixkarzinome bei Erstdiagnose im Stadium T1, 25 % im Stadium T2, 8 % im Stadium T3 und 6 % im Stadium T4 [3].

Die Prognose für Erkrankte hat sich ebenfalls deutlich verbessert. Die Sterberaten sind seit 1980 deutlich zurückgegangen. In Tabelle 6 sind die vom Krebsregister Bayern für den Zeitraum 1988-2011 errechneten relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium dargestellt ($N=14.606$).

Tabelle 6: Relative 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei Zervixkarzinom in Abhängigkeit vom UICC-Stadium aus dem Krebsregister Bayern (n=14.606), 1998-2011

UICC-Stadium	0	I	II	III	IV
Relative 5-Jahres-Überlebensrate	100 %	95 %	75 %	58 %	21 %
Relative 10-Jahres-Überlebensrate	100 %	93 %	71 %	51 %	16 %

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

	Inzidenz n = absolut	Altersstan- dardartierte Inzidenz nach Europabe- völkerung pro 100 000	Gesamt- Sterbefälle n = absolut	Altersstan- dardartierte Gesamt- mortalität nach Europabe- völkerung pro 100 000
Gesamt Frauen	224.910		100.403	
Gesamt Gynäkologische Karzinome	97.530	163,3	27.770	37,8
MaCa	70.340	119,6	17.466	24,0
EnCa	11.550	17,7	2.432	3,0
OvCa	7.790	12,1	5.599	7,5
CxCa	4.660	9,3	1.524	2,5
VulCa	3.190	4,6	749	0,8

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

Quelle: [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 Jahre 2010 bei 9,3 pro 100.000 (Zahlen GEKID Gesamtdeutschland [5]). Damit ist die altersstandardisierte

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 Teilnehmerate an den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, aber auch Änderungen des Lifestyle-Verhaltens (Nikotinabusus, Kombinationspillenpräparate, frühere sexuelle Aktivität).

3.3. Histologische Subtypen

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. Der Anteil der Adenokarzinome ist in den letzten 25 Jahren von 10 % auf ca. 20 % gestiegen ist [3, 9]. Andere Tumorentitäten wie z. B. Mischformen (Adenosquamös), das neuroendokrine (groß- oder kleinzellige) oder die klarzelligen bzw. serös-papillären Karzinome sind selten.

Gründe für die Zunahme der Adenokarzinome können die verbesserte histopathologische Klassifikation des Zervixkarzinoms und die zunehmende Rolle der Kofaktoren bei der Karzinogenese sein; seltener als die plattenepithelialen präinvasiven Läsionen (CIN) wird die Diagnose eines Adenocarcinoma in situ (ACIS) im Screening bei endozervikaler Lokalisation gestellt [10-18]. Ob es durch die HPV-Impfung zu einer Verschiebung der histologischen Subtypen kommt, ist weiter Gegenstand der Forschung. Hier wird auf die in Entstehung befindliche korrespondierende S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/27OL) und die publizierte S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“ (AWMF-Registernummer 082/002) verwiesen.

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:

Haupttrisikofaktoren

- 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)

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 zeigen 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]. Beispielhaft 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].

En Detail wird auf diese Thematik in den S3 Leitlinien „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“ (AWMF-Registernummer 082/002) und „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) eingegangen, auf die an dieser Stelle verwiesen werden soll. Vor allem Patientinnen mit bekannter Immunschwäche und HPV-Infektion bedürfen einer besonders engmaschigen Kontrolle im Rahmen der Krebsfrüherkennung.

3.4.2. Hormonelle Kontrazeption

Es wird eine Erhöhung des Zervixkarzinomerkrankungsrisikos bei bestehender HPV-Infektion und gleichzeitiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva diskutiert. Die Verwendung vornehmlich kombinierter oraler Kontrazeptiva (mit Östrogen- und Gestagenkomponente) über einen längeren Zeitraum (5 oder mehr Jahre) ist mit einem erhöhten Risiko für das Zervixkarzinom assoziiert [20]. In einer Analyse von 24 epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass die längere Einnahme oraler Kontrazeptiva mit einem höheren Erkrankungsrisiko verbunden ist [19]. Andererseits konnte nach Beendigung der Einnahme oraler Kontrazeptiva eine Risikoreduktion unabhängig von der vorangegangenen Dauer der Einnahme beobachtet werden [19].

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**

Möglicherweise haben Ernährungsfaktoren eine gewisse protektive Rolle (Zitrusfrüchte, gemüsereiche Kost, Knoblauch, Zwiebeln, Vitamin C, E und A1). Nikotinkarenz und Maßnahmen zur Vermeidung von Genitalinfektionen und sexuell übertragener Erkrankungen sind relativ einfache zu etablierende Maßnahmen zur Risikoreduktion.

4. Prävention und Früherkennung

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

4.1.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence EK	Empfehlungen zu Prävention und Früherkennung des Zervixkarzinoms werden in zwei eigenständigen S3-Leitlinien „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“ (AWMF-Registernummer 082/002) und „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) dargestellt.
	Starker Konsens

4.1. Historie der Früherkennung von Krebserkrankungen

Am 23. Juni 1971 erfolgte in Deutschland die Einführung von Früherkennungsuntersuchungen von Krebserkrankungen entsprechend der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Die Regelung umfasste die Früherkennung des Brust-, Genital- und Rektumkrebses bei Frauen von Beginn des 30. Lebensjahres an. Durch den seit 2004 eingerichteten Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind in den Richtlinien gemäß § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V die gesetzlichen Leistungen zur Früherkennung von Krebserkrankungen gemäß § 25 Abs. 2 SGB V in den Richtlinien des G-BA über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/KFE-RL) weiter entwickelt worden (letzte Änderung vom 16.12.2010, der KFE-RL am 03. 03.2011 in Kraft getreten). Den Anspruch auf die Früherkennung hat der Gesetzgeber im 5. Sozialgesetzbuch (§ 25 und 26) festgelegt. In Bezug auf das Zervixkarzinom erfolgt ab dem 20. Lebensjahr einmal pro Jahr eine Genitaluntersuchung. Diese umfasst eine gezielte Befragung, die Inspektion des Gebärmutterhalses und Muttermundes Spiegeleinstellung der Portio und Entnahme von Untersuchungsmaterial von der Portio-Oberfläche und aus dem Zervikalkanal mit zytologischer Untersuchung (Pap-Test) sowie die gynäkologische Tastuntersuchung von der Scheide aus. Zusätzlich gehört dazu die Befundbesprechung bei auffälligen zytologischen Befunden. Die Kosten für die in der Richtlinie festgelegten Krebsfrüherkennungsuntersuchungen werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Die aktuellen durchschnittlichen Teilnehmeraten an den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen zum Zervixkarzinom werden vom Zentralinstitut für Kassenärztliche Versorgung nicht ausgewiesen. Ein Grund ist die stark voneinander abweichende Teilnehmerate der jungen und höheren Altersgruppen. Ein weiterer Grund ist die getrennte Erhebung in den einzelnen Bundesländern. Die maximale durchschnittliche jährliche Teilnehmerate liegt bei ungefähr 45 %. Allerdings liegt dieser Peak bei Frauen im Alter vom 20.-40. Lebensjahr. Hier ist die Rate an invasiven Karzinomen gering. Ab dem 50. Lebensjahr fällt die Teilnehmerate bei steigendem Risiko ab. Die kumulative Teilnehmerate über 3 Jahre liegt in Deutschland über alle Altersgruppen bei bis zu 85 % [29]. Diese Teilnehmeraten werden mit einem opportunistischen System erreicht. 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

Europäischen Leitlinie definiert worden. Diese Zielsetzung ist umgesetzt worden in dem im April 2013 verabschiedeten Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) (siehe Kapitel 4.3).

In der S2k Leitlinie „Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale“ der DGGG von 08/2010 (AWMF-Registernummer 015/027) wird empfohlen, drei Jahre nach dem ersten Geschlechtsverkehr bzw. mit dem 20. Lebensjahr mit jährlichen zytologischen Abstrichen von der Portio und dem Zervikalkanal zu beginnen. Die hierauf aufbauende S3 Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ befindet sich aktuell in Bearbeitung (AWMF-Registernummer 015/027OL).

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-assoziiierter 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 beiden HPV-Impfstoffe Gardasil® und Cervarix® enthalten nichtinfektiöse „virus-ähnliche Partikel (VLP)“ ohne virale DNA, die gegen HPV 16 und 18 bzw. bei Gardasil zusätzlich gegen HPV 6/11 gerichtet sind. Diese VLPs stimulieren hochwirksam das humorale und zelluläre Immunsystem [33]. Viele Studien belegen mittlerweile eine bemerkenswerte prophylaktische Effektivität bei jungen Frauen, Frauen im Alter zwischen 25-45 Jahren, aber auch bei Männern und bei Kindern hinsichtlich impftypspezifischer anogenitaler Erkrankungen [34]. Das Sicherheitsprofil für beide Vakzine ist sehr gut nach über einem Jahrzehnt der Anwendung belegt. In einigen Ländern mit hoher Durchimpfungsrate wurde schon ein signifikanter Rückgang von Genitalwarzen (>90%) und eine langsame Reduktion von intraepithelialen Neoplasien bei jungen Frauen registriert.

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 Gemeinsamen Bundesausschusses 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.

Im neuen Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) [in Kraft seit 09.04.2013] wurde die Implementierung eines organisierten Zervixkarzinom-Screenings für Deutschland definiert. Aktuell wird noch eine Diskussion über die zugrundeliegenden Methoden zum Erreichen dieses Ziel geführt. In Berichten verschiedener Kommissionen und Gremien des Gesundheitswesens (z.B. DIMDI, IQWiG) sind Daten zum Einsatz verschiedener Methoden im Rahmen eines organisierten Screenings diskutiert worden. Hierzu gehört die HPV-Diagnostik, die Abklärungsdiagnostik mittels Kolposkopie oder Methoden der weiteren zytologischen oder histologischen Differenzierung auffälliger Befunde auf molekularer Ebene. Die Beurteilung dieser Methoden erfolgt im Rahmen der Evidenzaufarbeitung der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027 0L).

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

Die Datenlage zu dem Thema Versorgungsstrukturen der Frau mit Zervixkarzinom ist auf wenige Studien beschränkt. Eindeutige evidenzbasierte Aussagen zu Effekten von Versorgungsstrukturen auf patientenbezogene Outcomeparameter in Deutschland sind nicht möglich. Das Zervixkarzinom ist vermeidbar und bei frühzeitiger Entdeckung heilbar. Daher müssen Strukturen geschaffen werden, die Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge umfassend regeln und damit zu besseren Ergebnissen führen können. Ziele zur Verbesserung der Krebsfrüherkennung, Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen, Sicherstellung einer effizienten onkologischen Behandlung und Stärkung der Patientenorientierung sind im Nationalen Krebsplan (<http://www.bmg.bund.de/praevention/nationaler-krebsplan.html>) neu aufgenommen worden. Klar wurde die Notwendigkeit zur Evaluation der Versorgungssituation in Deutschland erkannt, sowie auch die Notwendigkeit von Studien zur Erhebung des Langzeit-Follow-ups und der Ausbildungssituation.

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

Die Versorgung der Patientin mit Verdacht auf Zervixkarzinom beziehungsweise der Diagnose Zervixkarzinom ist eine interdisziplinäre und sektorübergreifende Aufgabe. Damit für die Patientin ein optimales Behandlungsergebnis erreicht werden kann, ist es erforderlich, dass die verschiedenen Strukturen und handelnden Personen entlang der Versorgungskette aufeinander abgestimmt interdisziplinär und kooperativ zusammen arbeiten [39, 40]. Grundlage für diese Versorgung ist die im Rahmen des Nationalen Krebsplans aufgestellte Definition von Zentren: „Ein Netz von qualifizierten und gemeinsam zertifizierten, interdisziplinären und transsektoralen, ggf. standortübergreifenden Einrichtungen (Krankenhäuser, Praxen, Rehabilitationseinrichtungen), die, sofern fachlich geboten, möglichst die gesamte Versorgungskette für Betroffene abbilden, bildet ein Zentrum“ [39]. Ergebnisse von Befragungen in zertifizierten Brust- und Darmkrebszentren konnten zeigen, dass die Umsetzung des beschriebenen Zentrumskonzepts aus Sicht der Leistungserbringer positive Auswirkungen auf die Qualität der Versorgung der Patienten in den zertifizierten Netzwerken hat [41, 42] und zudem die Patientinnenzufriedenheit sehr hoch ist [43]. Darüber hinaus zeigen die Auswertungen der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren in zertifizierten Zentren, dass die Leitlinieninhalte gut umgesetzt werden und die Patienten entsprechend leitliniengetreu behandelt werden [44].

In diesem System ist eine hohe Qualität in der Prävention, Diagnostik und Therapie bis hin zur Rehabilitation und Palliation für die Patientin anzustreben. Hierzu müssen Abläufe und Strukturen innerhalb des Netzwerks interdisziplinär und sektorübergreifend optimiert werden. Das 3-stufige Zentrumsmodell des Nationalen Krebsplanes mit Bildung von Organkrebszentren, Onkologischen Zentren und Comprehensive Cancer Centern mit kooperierenden Partnern (z.B. Praxen) auf allen Versorgungsebenen ist die Grundlage für diese qualitativ hochwertige Versorgungsstruktur [39, 45].

Seit 2008 werden Gynäkologische Krebszentren von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) zertifiziert. Mit Stand März 2014 sind 100 dieser Zentren zertifiziert.

Analog zu den Brustkrebszentren ist auch hier die Etablierung einer flächendeckenden Versorgung geplant, damit die Versorgung der Patientin mit Zervixkarzinom in qualitäts-gesicherter, zertifizierter, interdisziplinärer und sektorübergreifender Form stattfindet. Insbesondere aufgrund sinkender Fallzahlen invasiver Karzinome ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit ausgewiesener und überprüfter Experten umso wichtiger. Gewisse Mindestfallzahlen sind notwendig, um eine qualitätsgesicherte Versorgung nach derzeitigem Standard zu ermöglichen [39, 46-48]. Die Versorgung in spezialisierten Einheiten [49], beziehungsweise durch spezialisierte Operateure (Gynäkologische Onkologen [50]) führt zum Beispiel zu einer Reduktion des rezidivfreien Intervalls und Verbesserung des Überlebens [49, 50]. Daher ist in den zertifizierten Zentren die qualitative und quantitative Expertise der Behandelnden, zum Beispiel über die Schwerpunktbezeichnung Gynäkologische Onkologie [50] oder die Anzahl der durchgeführten operativen und systemischen Therapien nachzuweisen. Ziel muss es sein, dass die Patientin mit der Diagnose Zervixkarzinom die Möglichkeit hat, sich an die Zentren zu wenden, die ihre Qualität transparent darstellen und die entsprechenden Kriterien erfüllen [39, 45, 51].

5.2.2. Zentrumsbegriff – Interdisziplinäre Tumorkonferenz

5.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.
	Starker Konsens

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. Konsentrierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe Basierend auf Expertenkonsens, Starker Konsens

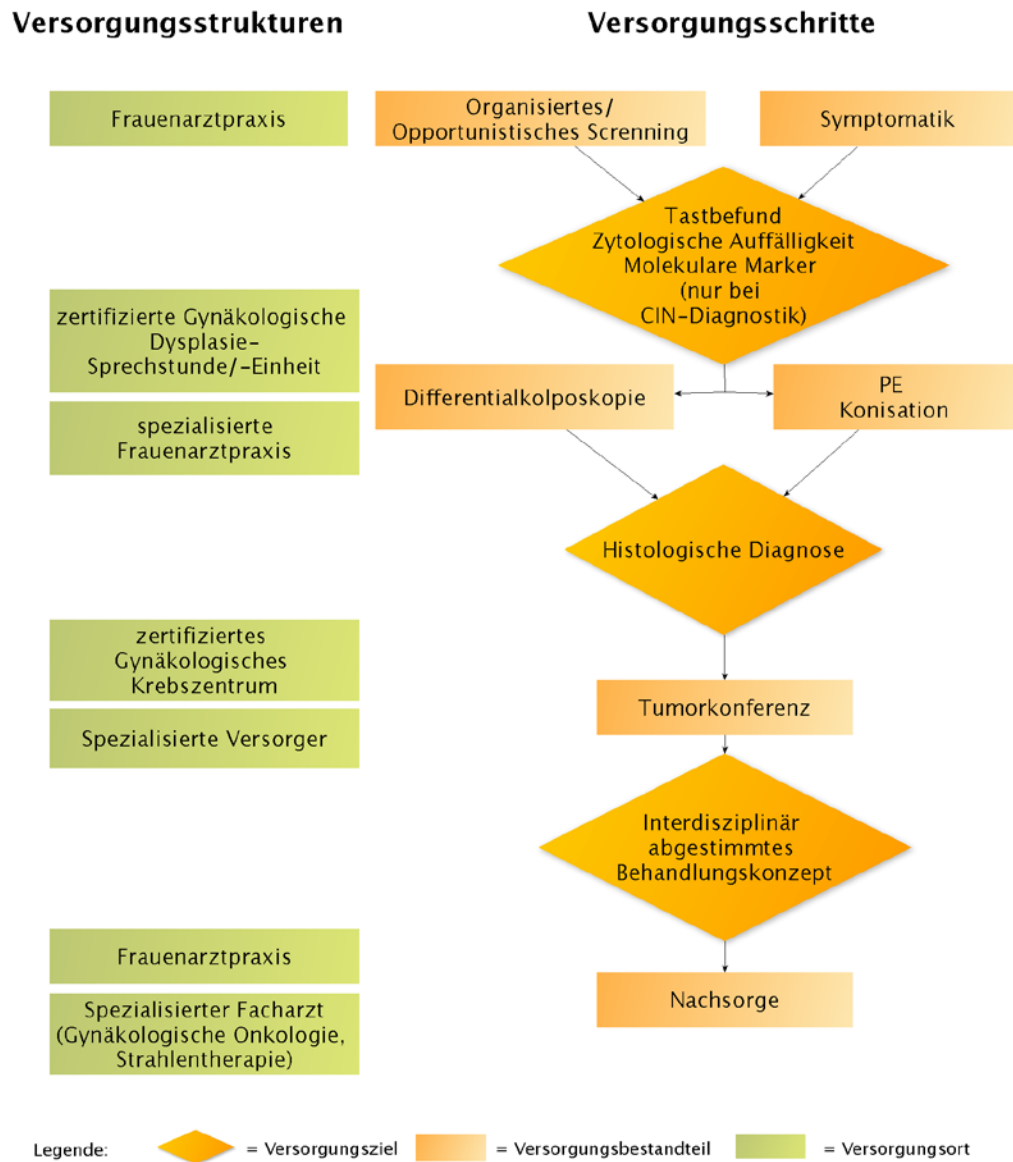


Abbildung 1: konsentrierter Versorgungsalgorithmus

Hierzu werden derzeit kooperative Strukturmodelle (Gynäkologische Dysplasie-Sprechstunde/-Einheit) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) mit der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AGCPC) umgesetzt. Die Differentialkolposkopie mit gezielter Gewebeexzision erfolgt zur histologischen Sicherung. Weiterführende Untersuchungen im Hinblick auf HPV-Diagnostik oder andere molekulargenetische Marker erfolgen in Abhängigkeit von der Art der vorliegenden Läsion, beziehungsweise nach pathologischer Indikation.

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

der Patientin an eine Einheit, die entsprechende Diagnostik und Therapieoptionen gewährleistet. Hierzu sind von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) die zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren etabliert worden [39, 40]. Durch die Zertifizierung wird gewährleistet, dass eine interdisziplinäre und sektorübergreifende Zusammenarbeit stattfindet, die im Rahmen der Interdisziplinären Tumorkonferenz den Diagnostik- und Therapiealgorithmus für die Patientinnen festlegt.

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

5.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ärztliche Aus- und Weiterbildung in der Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom sollte in einem Gynäkologischen Krebszentrum/Onkologischen Zentrum erfolgen.
	Konsens

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

Da heute oft nur noch in zertifizierten Netzwerken eine größere Anzahl von Patientinnen mit Zervixkarzinom behandelt wird, konzentriert sich auch die Ausbildung der Ärzte, die Zervixkarzinompatientinnen behandeln in den zertifizierten Netzwerken [39, 50, 51]. Die in der Weiterbildungsordnung des Jahres 2004 festgelegten Richtlinien über die Leistungszahlen, die im Rahmen der Facharztweiterbildung, der Schwerpunktweiterbildung und/oder der fakultativen Weiterbildungen erbracht werden müssen, können sowohl von den Zeitabläufen wie auch von den Richtzahlen nur schwerlich außerhalb dieser Versorgungsstrukturen erbracht werden. Der Einsatz der Brachytherapie beim Zervixkarzinom, die Durchführung von großen operativen Eingriffen im Rahmen der Schwerpunktweiterbildung Gynäkologische Onkologie oder die krankheitsspezifischen Chemotherapien im Rahmen der Zusatzweiterbildung Medikamentöse Tumorthérapie können nur dort erbracht werden, wo Patientinnen mit diesem Krankheitsbild durch Ärztinnen und Ärzte mit entsprechenden Weiterbildungs- bzw. Qualifikationsanforderungen und ausgewiesener onkologischer Erfahrung in der interdisziplinären Versorgung der Patientin mit Zervixkarzinom behandelt werden. Die derzeit hohe Zahl von Fachärzten und Schwerpunkthinhabern in den verschiedenen Gebieten der Versorgungsbereiche macht gegenwärtig eine flächendeckende Versorgung möglich, die Anzahl der Weiterbildungsberechtigungen stagniert jedoch oder ist leicht rückläufig über die letzten Jahre. Es zeichnet sich ab, dass zukünftig die Anzahl der Personen in der spezialisierten Weiterbildung geringer und damit die zukünftige Versorgung der Patientin mit Zervixkarzinom schwieriger wird [50, 51].

6. Patientinnenaufklärung

H. Haase, M.C. Koch, M.W. Beckmann

6.1. Patientinneninformation und -aufklärungsinhalte

Dieses Kapitel wurde in enger Adaptation an die bereits bestehenden S3-Leitlinien „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (AWMF-Registernummer 032/045OL) und „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Maligner Ovarialtumoren“ (AWMF-Registernummer 032/035OL) als gynäkologische Tumorerkrankungen der Frau, sowie „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ (AWMF-Registernummer 043/022OL) als einen weiteren Unterleibstumor erstellt.

Die Informations- und Aufklärungspflichten gegenüber den PatientInnen sind seit 2013 im neuen „Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechte G) [in Kraft getreten am 26.02.2013] geregelt. Der Deutsche Bundestag hat am 29. November 2012 die Gesetzesvorlage angenommen. Folgende Aspekte sind Gegenstand des Gesetzes: Die Informationspflichten zwischen Behandler und Patient, die Einwilligung, die Aufklärungspflichten, die Dokumentation der Behandlung, die Einsichtnahme in die Patientinnenakte und die Beweislast der Haftung bei Behandlungs- und Aufklärungsfehler. Mit dieser gesetzlichen Regelung verbunden sind Verpflichtungen mit Gesetzescharakter, die über den Rahmen von Empfehlungen einer Leitlinie hinausgehen.

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].

Durch die Nutzung neuer Informationstechnologien wie beispielsweise das Internet und dem zunehmenden Bedürfnis von Patientinnen nach Information und Mitbestimmung bei der Behandlung ihrer Erkrankung kommt der verständlichen Informationsvermittlung und differenzierten Aufklärung der Patientin eine zunehmende Bedeutung zu. Ihre Bedeutung für die Arzt-Patienten-Beziehung, den Krankheitsverlauf und die Erreichung des Therapiezieles ist durch zahlreiche Studien belegt [53-55]. Eine ergebnisoffene Patientinnenaufklärung in Kombination mit einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung ermöglicht eine vertrauensvolle Zusammenarbeit. Nach dem etablierten Modell nach Beachamps & Childress wirken bei diesen Interaktionen 4 ethische Prinzipien:

1. Respekt vor der Patientenautonomie,
2. Nicht-Schaden (Non-Malefizien),
3. Fürsorge (Benefizienz),
4. Gleichheit und Gerechtigkeit [56].

Zwei dieser Prinzipien stehen dabei zueinander häufig in einem Spannungsverhältnis: die Selbstbestimmung (Autonomie) der Patientin und die ärztliche Fürsorge [56]. Ziel ist die weitmögliche Achtung der Autonomie der Patientin, begründet sie doch die Grundsätze im "informed consent". Patientinnen können sich für oder gegen medizinische Maßnahmen in Diagnostik und Therapie aussprechen oder sich auch für ein „Nicht-Wissen-Wollen“ entscheiden. Damit Patientinnen eine Entscheidung im Sinne einer wirksamen Einwilligung („informed consent“) treffen können, sind bestehende Informationsdefizite durch den Arzt auszugleichen. Dem persönlichen Gespräch zwischen Patientin und Arzt kommt als Grundlage für eine vertrauensvolle und respektvolle Verständigung eine besondere Bedeutung zu. Der partizipativen Entscheidungsfindung kommt dabei ein hoher Stellenwert zu („shared decision making“) [52]. Voraussetzung hierfür ist das patientinnenzentrierte Gespräch. Die Aufklärung durch den Arzt sollte umfassend, wahrheitsgemäß, vollständig hinsichtlich Art der Maßnahme, Zweck, Nutzen und Risiken und insbesondere verständlich (u. a. Angaben von Häufigkeiten statt Relativprozenten) erfolgen [57, 58]. Die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, das Alter und die Komorbiditäten der Patientin sind im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Dabei sind die Ängste und Sorgen, die spezifischen Belastungen, insbesondere jedoch auch der Informationsbedarf der Patientin, ihre Behandlungserwartungen und ihre Präferenzen vom Arzt direkt anzusprechen [52, 59-63]. Die ärztliche Aufklärung der Patientin sollte die folgenden Aspekte umfassen: Informationen über die Krankheit, erhobene Untersuchungsergebnisse, den bisherigen Behandlungsverlauf, Diagnose- und Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden Nebenwirkungen sowie die Einschätzungen über die damit verbundenen Prognosen und der Einfluss auf die Lebensplanung der Patientin [52, 64, 65].

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 qualitätsgesicherte Informationsmaterialien [52, 64, 65].

6.1.1. Diagnosemitteilung

6.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin oder Angehörige in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.
	Starker Konsens

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: <ul style="list-style-type: none"> • 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 Ermutigung, 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 andererseits bei dieser Empfehlung erscheint auf den ersten Blick verwirrend, ist im Hinblick auf die verwendete Terminologie aber stringent.

Die Gesetzeslage und die öffentliche Wahrnehmung zur Patientenaufklärung haben sich in den letzten Jahren geändert. Abweichend von den anderen gynäkologischen S3-Leitlinien und dem Gesetzestext des neuen „Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechte G) [in Kraft getreten am 26.02.2013] konnte bei der vorliegenden Empfehlung im Plenum der Konsensuskonferenz kein abschließender Konsens bezüglich der Stärke des Empfehlungsgrad („soll = A, „sollte“= B“) erreicht werden. Im Hintergrundtext werden daher die gegensätzlichen Ansichten anhand von Stellungnahmen dargelegt. Zudem wurde aufgrund des Dissenses, die Anonymität der Abstimmung aufgehoben und es wurde beschlossen die Mandatsträger namentlich Ihrer Abstimmung zuzuordnen (siehe Kapitel 23.1.).

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.

„Das Votum für die Empfehlungsgraduierung ‘sollte‘ beruht lediglich auf dem strittigen Punkt der Forderung nach einem ‘Ausdruck von Empathie‘, der letztendlich nicht operationalisierbar ist. Alle anderen Punkte betreffend, stehen auch wir hinter einer Soll-Empfehlung. Aufgrund der Vermengung unterschiedlichster Aspekte, muss aus unserer Sicht die schwächere Empfehlungsform gewählt werden, da ansonsten auch dieser strittige Teilaspekt zur „Soll-Bestimmung“ wird. Wir möchten dabei dennoch ausdrücklich betonen, dass es außerordentlich wichtig ist, die Patienten einfühlsam zu behandeln.

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.

Mangelhaftes Vorsorgeverhalten (Mitverantwortung der Patientin) kann es gerade bei Diagnose eines fortgeschrittenen Karzinoms (\geq FIGO-Stadium IIB) möglich machen, dass eine Ärztin / ein Arzt die Erkrankung in dieser Ausprägung als vermeidbar ansieht. In dieser Situation kann es schwierig sein, die geforderte Empathie generell in der geforderten Art und Weise aufzubringen. Die Formulierung einer „Soll-Empfehlung“ fordert hingegen, dass es dem behandelnden Arzt gelingen muss, sich jedes entsprechenden Gedankens einer möglichen Mitverantwortung der Patientin zu entledigen. Ob das in der Breite für eine Tumorentität umsetzbar ist, bei der gute Möglichkeiten der primären und sekundären Prävention bestehen, wird von uns bezweifelt. Da eine „Soll-Empfehlung“ potentiell justiziabel ist, besteht somit die Aussicht auf Anklagen vor dem Hintergrund einer nicht ausreichend einfühlsam / empathisch mitgeteilten Diagnose. Zur Umsetzung einer generellen „Soll-Empfehlung“ müsste zunächst eine genaue Operationalisierung des Grades der Empathie bei der Patientinnenaufklärung erfolgen.

Ein weiterer Punkt ist die Empfehlung zur patientenzentrierten Kommunikation der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL). Sie formuliert einen weitgehend identischen Text unter 11.3 als „Sollte-Empfehlung“ (EK). Unseres Erachtens soll(te) die Organleitlinie hier nicht über die spezielle Psychoonkologie-Leitlinie hinausgehen.“

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 imminent. 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 Frauenselbsthilfe nach Krebs, Bundesverband verwiesen:

„Bei einer Krebserkrankung kommt dem persönlichen Gespräch und der Arzt-Patientenkommunikation eine besondere Bedeutung zu. Das Aufklärungsgespräch muss zum einen frühzeitig nach den im Leitlinientext Vorversion unter 7.5. (Anm. d. Red.: jetzt 6.4.) genannten Grundprinzipien und zum anderen grundsätzlich umfassend erfolgen. Daher wurde bei der obigen Abstimmung für "soll" gestimmt.

Krebspatientinnen sind durch das einschneidende Erlebnis der Diagnose, deren Einordnung und Verarbeitung oftmals verunsichert und beunruhigt. Sie nehmen alle Bereiche der verbalen und nonverbalen Kommunikation besonders empfindsam wahr. Deshalb darf die Kommunikation zwischen Arzt und Patientin nicht unterschätzt werden. Sie hat einen entscheidenden Einfluss auf den weiteren Verlauf und damit den Erfolg der Behandlung. Die Patientin ist auf sorgsame Unterstützung angewiesen, denn sie betritt das Neuland der Medizin und des Medizinsystems. Es werden Wissen und Kenntnisse von ihr gefordert, die ihr erst ermöglichen, Fragen zu stellen. Der Arzt hat die Aufgabe, das große Wissensgefälle durch eine verständliche Sprache auszugleichen („Vermeidung von medizinischem Fachvokabular“; „Wiederholung und Zusammenfassung wichtiger Informationen“). Dieses Aufklärungsgespräch muss deshalb so früh und so ausführlich wie möglich erfolgen.

Im ersten Gespräch erwartet die Patientin in erster Linie Information und Aufklärung. Ein weiteres, wichtigstes Anliegen ist aber auch, Verständnis zu finden, wahrgenommen zu werden mit Ängsten und Gefühlen, um Vertrauen zum Arzt aufbauen zu können. Das Recht auf Information und Beratung ist ein markantes und sehr umfangreiches Patientenrecht, das ohne eine gute Kommunikation nicht eingelöst werden kann. Es ist gut geeignet, eine feste Grundlage für eine Arzt-Patienten-Beziehung zu schaffen, die während des Behandlungsprozesses wachsen und sich in Krisenzeiten bewähren kann. Dieses Patientenrecht ist seit dem 01.01.2013 gesetzlich im Patienten-Rechte-Gesetz verankert. Hier steht klar und deutlich, dass Patienten umfassend über alles informiert und aufgeklärt werden müssen. Dazu gehören sämtliche wesentlichen Umstände der Behandlung wie Diagnose, Folgen, Risiken und mögliche Alternativen der Behandlung. Die notwendigen Informationen beziehen sich nicht nur auf medizinische, sondern können sich auch auf wirtschaftliche Aspekte der Behandlung beziehen. Als einzige Ausnahme gilt, wenn die Patientin diese Aufklärung ablehnt und dies unterschreibt.“

6.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Patientin sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden.
	Starker Konsens

6.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Patientin soll auf die Möglichkeit, Selbsthilfegruppen zu kontaktieren, hingewiesen werden.
	Starker Konsens

Dieses Kapitel wurde in enger Adaptation an die bereits bestehenden S3-Leitlinien „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (AWMF-Registernummer 032/045OL) und „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Maligner Ovarialtumoren“ (AWMF-Registernummer 032/035OL) als gynäkologische Tumorerkrankungen der Frau, sowie „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ (AWMF-Registernummer 043/022OL) als einen weiteren Unterleibstumor erstellt. Die auch dort auf Expertenkonsensniveau verabschiedeten Empfehlungen wurden von der Leitliniengruppe als übertragbar angesehen [67] und wo notwendig an die Besonderheiten der Erkrankung angepaßt.

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/Ärztin oder dem Arzt/Ärztin, 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 Selbsthilfegruppe in der Umgebung können bei der Nationalen Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS) erfragt werden:

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

Kontakt- und Beratungsstellen für Patientinnen mit Zervixkarzinom werden auch in der begleitenden Patientinnenleitlinie zur Verfügung stehen.

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

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens und ist einer entsprechenden Empfehlung in der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom (Version 2.0) entlehnt [67]. Der behandelnde Arzt ist neben seiner Informationspflicht (§ 630c) nach § 630d des „Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechte G) verpflichtet mündlich, persönlich und rechtzeitig „...den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dazu gehören insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie. Bei der Aufklärung ist auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können.“

Im Speziellen ist das eine Aufklärung über die Behandlungsempfehlungen, insbesondere wenn sie in einer fallbezogenen interdisziplinären Konferenz konsentiert 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.

Inhalte des Aufklärungsgesprächs können ohne Anspruch auf Vollständigkeit und Erfassung aller spezifischen Situationen und Patientinnenwünsche im Sinne eines Orientierungsleitfadens dem Infokasten entnommen werden. Wichtig ist hier zu unterscheiden zwischen den Standardtherapieverfahren, d.h. der derzeit durch Evidenz unterstützten besten und flächendeckend einsetzbaren Therapie und den experimentellen Therapieverfahren, d. h. z. B. nur durch Einzelzentren evaluierte Verfahren. Für die besondere Situation des Aufklärungsgesprächs in der Palliativsituation wurde eine gesonderte Empfehlung formuliert, diese ist aber ebenfalls ohne Anspruch auf Vollständigkeit in Bezug auf mögliche Inhalte eines Aufklärungsgesprächs. Selbstverständlich sollen diese Vorschläge auch stadienadaptiert mit der Patientin erörtert werden.

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 Hinzuwachsens 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 allen Frauen auf die Sexualität ist Bestandteil der Aufklärung [52, 68, 69].

Ein weiterer wichtiger Punkt ist auf Nebenwirkungen und Interaktionen von Medikamenten und Komplementärmedizin einzugehen. Diese sollen explizit Teil der Patientinnenaufklärung sein, da sowohl in der Primär- als auch in der Rezidiv- oder metastasierten Situation eine große Nachfrage der Patientinnen nach Maßnahmen der Komplementärmedizin besteht.

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
EK	Die Patientin soll auf die Patientinnen-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom hingewiesen werden.
	Konsens

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>) erstellt. Ein anderes unabhängiges Patienteninformationsportal <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].

Der Wunsch nach Information und die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen sind bei betroffenen Patientinnen (und ggf. auch deren Angehörigen) sehr unterschiedlich und können sich über die Zeit verändern [72-74]. Bei der Informationsvermittlung soll der behandelnde Arzt diesen Umstand berücksichtigen, indem er der Patientin genug Zeit zur Verarbeitung lässt, bei Bedarf statt einem möglichst mehrere kurze Gespräche anbietet, den Emotionen genug Raum bietet und emotionale Sicherheit durch empathisches Verhalten vermittelt (siehe Empfehlung 6.3.). Im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung ist der Umfang der Informationsvermittlung situationsbedingt während der gesamten Diagnose-, Behandlungs- und Versorgungskette an die Bedürfnisse der Patientin anzupassen.

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

6.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Als Inhalte eines Gesprächs in der Palliativsituation können folgende Punkte angesprochen werden:</p> <p><u>Ziele der palliativmedizinischen Therapie</u> (Linderung von Leiden, Behandlung von Schmerzen – oberstes Ziel: Lebensqualität der Patientin):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Tumorthherapie 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 <p><u>Problemsituationen im Krankheitsverlauf:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen • Ureterstenosen mit konsekutivem Nierenversagen • Fisteln • Fötider Ausfluss • Blutungen • Paralytischer oder mechanischer Ileus • Thrombose, Lungenembolie <p><u>Symptomatische, supportive Therapie:</u> (Verw. Supportivtherapie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von Lymphödemen der unteren Extremitäten • Schmerztherapie • Dysurie/Blasenspasmen • Psychosoziale und religiöse/spirituelle Begleitung der Patientin sowie ihrer Angehörigen. • Hilfsmittel
	Konsens

Die Empfehlung basiert auf dem Konsens der beteiligten Fachexperten. Ansonsten verweist die Leitliniengruppe auf die übergeordneten fachübergreifenden S3-Querschnittsleitlinien „Palliativmedizin“ (AWMF-Registernummer 128/001OL), die in Erstellung befindliche Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ (AWMF-Registernummer 032/054OL) und die Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL) sowie die entsprechenden Kapitel in der vorliegenden Leitlinie. Auch hier sollte die

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

Für die Tumortypisierung ist die WHO-Klassifikation von 2014 [75] verbindlich. Für die Stadieneinteilung des histologischen Präparats gelten die UICC/TNM-Klassifikation von 2010 [76] und fakultativ zusätzlich die FIGO-Klassifikation (siehe Tabelle 8). Neben diesen klar definierten Tumorstadien werden in der Literatur eine Reihe von Wortschöpfungen und unklar definierten Begrifflichkeiten gefunden. Diese werden hier zusammengestellt und versucht in die bindende TNM/UICC-Klassifikation von 2010 [76] zu übersetzen (siehe Tabelle 8). Die Leitliniengruppe übernimmt hier die Unterscheidung in mikro- und makroinvasive Karzinome, allerdings wird hier deutlich dargestellt, dass zudem die Nennung der histologischen Risikofaktoren zur klaren Stadien-, Risiko- und Prognosedefinition und somit letztlich zur Therapieindikation erfolgen muss (siehe Kapitel 9.6 Stadienabhängige Therapie). Auch die Unterscheidung in regionäre und Fernmetastasen sieht die Leitliniengruppe als durch die TNM/UICC-Klassifikation 2010 [76] ausreichend definiert an. Ansonsten kam die Leitliniengruppe überein für die Tumorstadien, wo dies möglich war, die genauen TNM und/oder FIGO-Stadien anzugeben und auf Begriffe wie fortgeschrittenes, lokal (weit) fortgeschritten und frühes Zervixkarzinom 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 Tumorstadiums einer multimodalen Therapie bedarf. Dies geht aufgrund der somit vorliegenden Tumorbiologie/-ausdehnung mit einer schlechteren Prognose für die Patientin (Mortalität) bzw. mit höheren Therapienebenwirkungen (Morbidität) einher.

Althergebrachte Definitionen wie persistierend, metastasiert und rezidiert 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

Name	Synonyme	Englisch	TNM	FIGO	UICC	Besonderheiten	Definition in der Literatur
Präinvasive Läsion						WHO-Klassifikation von 2014 [75] stimmt nicht mit der TNM/UICC-Klassifikation von 2010 (7th edition) [76] überein	WHO 2014 [75], TNM/UICC 2010 [76]
CIN 1	LSIL*	CIN 1/LSIL	-	-	-	-	WHO 2014 [75]
CIN 2	HSIL*	CIN 2/HSIL	-	-	-	Laut WHO [75] HSIL, in TNM nicht erwähnt, da kein pTis	WHO 2014 [75]
CIN 3*	HSIL*	CIN 3/HSIL	Tis	FIGO hat kein Stadium 0	0	Wird wie CIS gewertet	WHO 2014 [75], TNM/UICC 2010 [76]
CIS*	HSIL*	CIS/HSIL	Tis	FIGO hat kein Stadium 0	0	Wird wie CIN 3 gewertet	WHO 2014 [75], TNM/UICC 2010 [76]

Name	Synonyme	Englisch	TNM	FIGO	UICC	Besonderheiten	Definition in der Literatur
Invasive Karzinome						Nach der WHO-Klassifikation 2014 [75] wird die Tumorentität eingestuft. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der UICC/TNM Klassifikation 2010 [76]	TNM/UICC 2010 [76], WHO-Klassifikation 2014 [75]
Mikroinvasives Karzinom*	Frühinvasives Karzinom, frühe Stromainvasion, Mikrokarzinom	Microinvasive disease Early (minimal) stromal invasion, - early stage disease	T1a (T1a1 und T1a2)	IA (IA1 und IA2)	IA (IA1 und IA2)	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)	Keine veröffentlichte Definition TNM/UICC 2010 [76] unterscheidet mikroskopisch und makroskopisch sichtbar
Makroinvasives Karzinom*		Macroinvasive disease	≥ Ib	≥ IB	≥ IB		Keine veröffentlichte Definition TNM/UICC 2010 [76] unterscheidet mikroskopisch und makroskopisch sichtbar

Name	Synonyme	Englisch	TNM	FIGO	UICC	Besonderheiten	Definition in der Literatur
Frühes Zervixkarzinom	Lokal begrenztes Zervixkarzinom	Early cervical cancer	1A, 1b1, IIA1	IA, IB1, ausgewählte IIA1	IA, IB1, ausgewählte IIA1	Quelle: NCCN 2014 [77]	Keine veröffentlichte Definition
Fortgeschrittenes Zervixkarzinom		Advanced (stage) disease	≥ 2b und/oder pN1 und/oder pM1	≥ IIB (bis IVB) Oder auch zusätzlich IB2 und IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder pN1	≥ IIB (bis IVB) Oder auch zusätzlich IB2 und IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder pN1	Unter fortgeschritten werden in der Literatur häufig lokal fortgeschritten, rezidiert, metastasiert und persistierend zusammengefasst Quelle: NCCN 2014 [77] Definition der Leitliniengruppe dieser Leitlinie siehe Kapitel 9.5.1	Keine veröffentlichte Definition
Lokal fortgeschrittenes Zervixkarzinom		Locally advanced Disease	2b bis 4 und/oder pN1 pM0	IIB bis IVA Oder auch zusätzlich IB2 und IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder pN1 und c/pM0	IIB bis IVA Oder auch zusätzlich IB2 und IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder pN1 und c/pM0	Quelle: NCCN 2014 [77]	Keine veröffentlichte Definition

Name	Synonyme	Englisch	TNM	FIGO	UICC	Besonderheiten	Definition in der Literatur
Lokal weit fortgeschrittenes Zervixkarzinom		Disease limited to the pelvis, more advanced disease	3 bis 4 und/oder pN1 pM0	IIIA bis IVA oder pN1 und c/pM0	IIIA bis IVA oder pN1 und c/pM0	Mit Blasen-, Vaginal- oder Rektuminfiltration, oder Ausdehnung bis zur Beckenwand (z.B. Harnstau) ohne Fernmetastasen	Keine veröffentlichte Definition
Inzidentelles Zervixkarzinom*	Akzidentelles Zervixkarzinom	Incidental cervical cancer	-	-	-	Zufällig entdecktes Karzinom i.R.e. anderen Operation	Keine veröffentlichte Definition
Rezidiv		Recurrent disease, Relapse	-	-	-	Wiederauftreten der Erkrankung (Lokal oder metastasiert) nach Therapie	Keine veröffentlichte Definition
Frührezidiv			-	-	-	Unterschieden wird stattdessen in symptomatisch und asymptomatisch	Keine veröffentlichte Definition
Spätrezidiv			-	-	-	Unterschieden wird stattdessen in symptomatisch und asymptomatisch	Keine veröffentlichte Definition
Lokalrezidiv*	Lokoregionäres Rezidiv Zentrales Rezidiv, Beckenrezidiv,	Local recurrence, localized recurrence, locoregional	Jedes T, Jedes N, M0	-	-	Rezidiv im Bereich des Beckens oder der Vagina ohne Fernmetastasen	Keine veröffentlichte Definition

Name	Synonyme	Englisch	TNM	FIGO	UICC	Besonderheiten	Definition in der Literatur
	Vaginalrezidiv, isoliertes Beckenrezidiv	recurrence, central pelvic recurrence, - isolated central pelvic relapse					
Persistierende Primärerkrankung*	Tumorpersistenz	Persistent disease	-	-	-	Fortbestehen der Erkrankung (lokal oder metastasiert) nach Therapie	Keine veröffentlichte Definition
Metastasierte Erkrankung*		Metastatic Disease	Jedes T, Jedes N, M1	IVB	IVB	Primär metastasierte Situation und Rezidive mit Fernmetastasen werden zusammengefasst. Paraaortale, inguinale, intraperitoneale, supraklavikuläre, mediastinale Lymphknotenmetastasen, Lungen- Leber- und Knochen- sowie cerebrale Metastasen gelten als M1. Metastasen der Vagina, Serosa des Beckens und der Adnexe sind nicht eingeschlossen (M0).	TNM/UICC 2010 [76]

Name	Synonyme	Englisch	TNM	FIGO	UICC	Besonderheiten	Definition in der Literatur
Regionäre Metastasen*	Lokoregionäre Metastasen	Regional lymph node metastasis	Jedes T, N1, M0	IIIB, IVa	IIIB, IVA	Regionäre pelvine Lymphknotenmetastasen umfassen: parazervikal, parametran, hypogastrisch (A. iliaca interna, A. obturatoria-Region), A. iliaca communis, A. iliaca externa, präsakral, sakral	TNM/UICC 2010 [76]
Fernmetastasen*		Distant metastasis	Jedes T, Jedes N, M1	IVB	IVB	<p>Primär metastasierte Situation und Rezidive mit Fernmetastasen werden zusammengefasst.</p> <p>Paraaortale, inguinale, intraperitoneale, supraklavikuläre, mediastinale Lymphknotenmetastasen, Lungen- Leber- und Knochen- sowie cerebrale Metastasen gelten als M1.</p> <p>Metastasen der Vagina, Serosa des Beckens und der Adnexe sind nicht eingeschlossen (M0).</p>	TNM/UICC 2010 [76]

Name	Synonyme	Englisch	TNM	FIGO	UICC	Besonderheiten	Definition in der Literatur
Isolierte Fernmetastasen*		Isolated distant metastases	Jedes T, Jedes N, M1	IVB	IVB	Fraglich therapie relevant	Keine veröffentlichte Definition
Disseminierte Fernmetastasen*		Disseminated metastases, Oligometastatic disease,	Jedes T, Jedes N, M1	IVB	IVB	Fraglich therapie relevant	Keine veröffentlichte Definition

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,

Entw

7.2. Diagnostik als Grundlage der Therapiewahl

Auch im Jahr 2014 bleibt das Zervixkarzinom das letzte Karzinom, welches klinisch klassifiziert wird. Das FIGO-Komitee für Gynäkologische Onkologie hat in der letzten Version von 2006 die klinische FIGO-Klassifikation für das Zervixkarzinom (siehe Anhang 23.1) mit epidemiologischen Gründen gerechtfertigt. Auch dem FIGO-Komitee war klar, dass diese Begründung sich auf Länder bezieht, in denen das Zervixkarzinom das häufigste Genitalkarzinom der Frau ist und die nicht über entsprechende Infrastrukturmaßnahmen zur Durchführung von modernen, bildgebenden oder operativen Verfahren verfügt. Deshalb geht die Bildgebung zwar nicht in die Definition des Tumorstadiums und damit prospektive Therapieplanung direkt ein, der Einsatz von bildgebenden Verfahren zur Beurteilung der Tumorgröße ist anzustreben, aber nicht verpflichtend. Gleiches gilt für die von der FIGO vormals obligaten und jetzt noch fakultativ genannten Maßnahmen wie Narkoseuntersuchung, Zystoskopie, Rektosigmoidoskopie, Röntgen-Thorax, i.v.-Pyelogramm oder Kontrastmittelkoloskopie.

Der Einsatz von modernen bildgebenden Verfahren wird zwar ermöglicht, findet aber in die FIGO-Klassifikation derzeit keinen Eingang. Gleiches gilt für das Operative Staging. Somit bleibt die Problematik, dass die Beurteilung mittels gynäkologischem Ultraschall, beziehungsweise Nierenultraschall und Scalenus-Ultraschall, CT-Thorax-Abdomen oder MR-Abdomen keine Beachtung im Rahmen des TNM/FIGO-Klassifikations-Systems finden (siehe Anhang 23.1). Dies macht die Grundlagen zur Therapiewahl umso schwieriger, da entsprechende prospektiv randomisierte Studien grundsätzlich auf das ungenaue digitale FIGO-Klassifikations-System zurückgreifen und die aktuelle Wahl der Therapiemethoden zumeist nicht auf den operativen oder bildgebenden Verfahren basiert. Diese Unklarheit in der FIGO-Klassifikation wird darüber hinaus noch durch die Definition der „makroskopisch sichtbaren“ Läsionen, insbesondere der oberflächlichen Invasion verstärkt. Die als „mikroskopisch“ klassifizierte Läsion der Zervix verändert explizit nicht die Klassifikation im Hinblick auf die Erhöhung in das Stadium Ib, sondern bleibt selbst bei kolposkopisch sichtbarer Läsion beim Stadium IA. Nur bei pathologischem T-Stadium nach Exzision, bzw. Konisation wird das Stadium bei einer Stromainvasion von größer als 5 mm und einem oberflächlichen Ausmaß von größer als 7 mm als Ib klassifiziert.

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

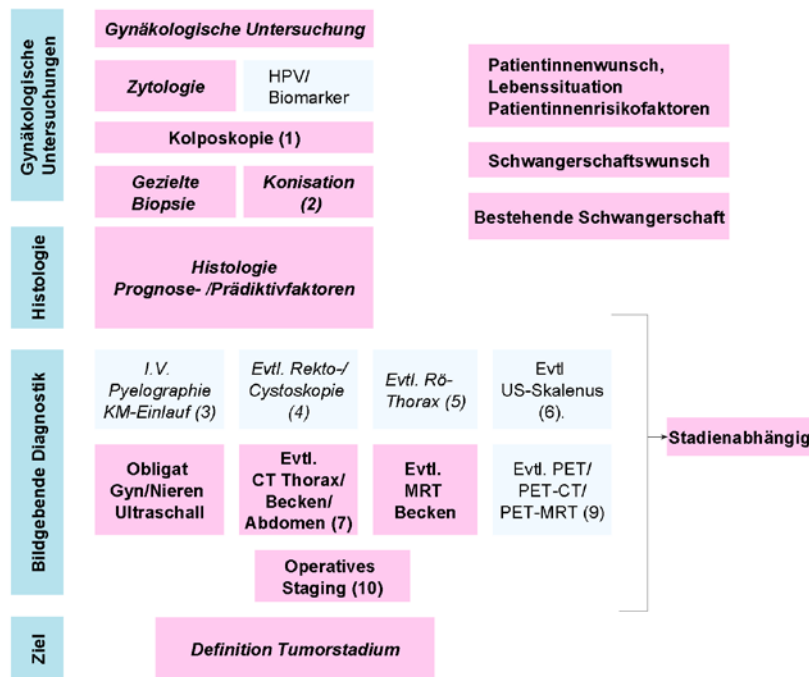
- (1) So ist bei jungen Patientinnen immer ein potentieller Kinderwunsch oder eine vorliegende Schwangerschaft bei Erstdiagnose schwangerschaftswochenabhängig in die Diagnostik- und Therapiewahl mit einzubeziehen.
- (2) Des Weiteren ist der Menopausenstatus (Prä/Peri/Post) unter dem Aspekt des Ovarerhalts zum Erhalt der intrinsischen Hormonfunktion von Bedeutung für das Wohlbefinden und die Lebenserwartung der Patientin mit Zervixkarzinom.

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

7.2.1. Konsentrierte 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



Legende:

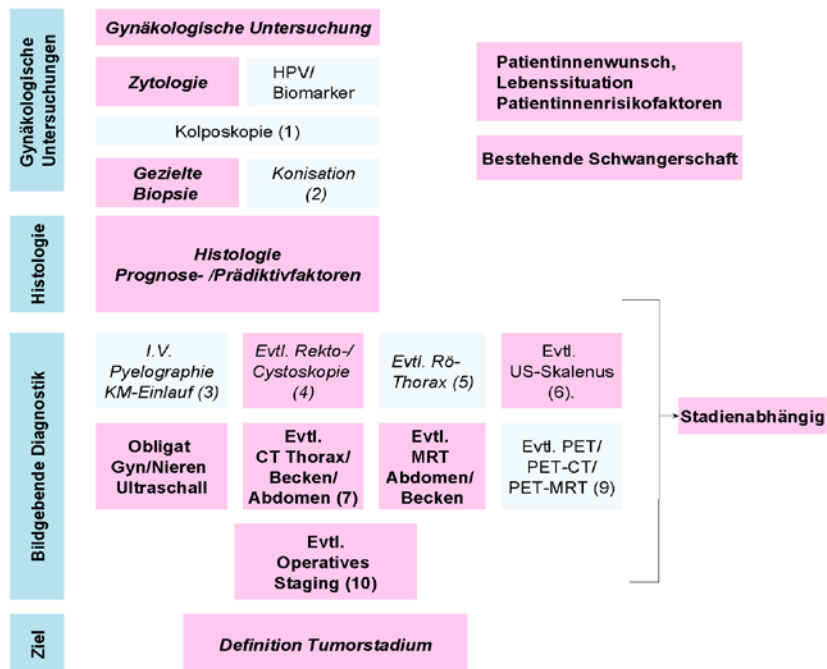
Fettschrift	= Leitlinienempfehlung
<i>Kursiv</i>	= FIGO-Empfehlung
Fettschrift und Kursiv	= Übereinstimmende Empfehlung von FIGO und Leitlinie
normale Schrift	= keine Empfehlung, fakultative in der Literatur beschriebene Möglichkeit
	= Diagnostische Modalitäten (Überbegriffe)
	= Leitlinienempfehlung
	= mögliche Diagnostika außerhalb der Leitlinienempfehlung

Fußnoten:

- (1) Kolposkopie nur bei nicht bereits makroskopisch beurteilbarem Tumor nötig
- (2) diagnostische Konisation 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 Primärtumoreinschätzung zum Staging auf pulmonale Metastasen. Nicht indiziert, wenn bereits ein CT-Thorax/Abdomen gelaufen 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
- (9) Nur in Ausnahmefällen in der Rezidiv- oder metastasierten Situation und im Rahmen von Studien
- (10) > IA1 (ohne Risikofaktoren) bis IIB, unter bestimmten Voraussetzungen steht alternativ auch das alleinige oder Kombination durchgeführte Sentinelverfahren zur Verfügung (siehe Kapitel 9.1.1.2)

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



Fußnoten:

- (1) Kolposkopie nur bei nicht bereits makroskopisch beurteilbarem Tumor nötig
- (2) diagnostische Konisation 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 Primärtumoreinschätzung zum Staging auf pulmonale Metastasen. Nicht indiziert, wenn bereits ein CT-Thorax/Abdomen gelaufen 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
- (9) Nur in Ausnahmefällen in der Rezidiv- oder metastasierten Situation und im Rahmen von Studien
- (10) Stadium > IA1 (ohne Risikofaktoren) bis Stadium IIB, unter bestimmten Voraussetzungen steht alternativ auch das alleinige oder Kombination durchgeführte Sentinelverfahren zur Verfügung (siehe Kapitel 9.1.1.2)

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

7.2.2. Empfehlungen zur Diagnostik

7.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Festlegung der lokoregionären Tumorausbreitung sollte der vaginale Ultraschall und der Nierenultraschall bzw. bei Unklarheit das MRT eingesetzt werden.
	Starker Konsens

7.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	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.
Level of Evidence 1+	Literatur: [78-80] Starker Konsens

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
EK	Zusätzlich sollte im Stadium FIGO IVA ein MRT-Becken oder ein CT-Becken zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung erfolgen.
	Starker Konsens

7.4.	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

Bezogen auf den vermehrten Einsatz des CT Thorax/Abdomen zum Staging und ein Verlassen der Leberonographie und des Röntgen-Thorax-Untersuchung sind die Empfehlungen der Leitlinie mit der SIGN-Leitlinie von 2008 übereinstimmend [78]. Auch der der Leitliniengruppe erscheint die diagnostische Genauigkeit der CT bei der Fernmetastasensuche für die präoperative Therapieentscheidung deutlich überlegen. Dennoch wird im Gegensatz zur SIGN Leitlinie von 2008 das Operative Staging deutlich in den Vordergrund der Diagnostik zur Therapiewahl gesetzt. Dies v.a. deswegen da der Leitliniengruppe die genaue Einschätzung des Lymphknotenstatus (pelvin und paraaortal) zur Therapieplanung gerade im Setting der Versorgung in Deutschland besonders wichtig erscheint (siehe auch Kapitel 9.1.1).

7.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei makroskopisch nicht sicher beurteilbarem Tumor der Portio soll eine Differentialkolposkopie und gezielte Biopsie erfolgen.
	Starker Konsens

7.6.	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 \geq 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].

Aufgrund der Problematik der klinischen FIGO-Klassifikation bestehen Unklarheiten in der Wahl der Therapieoptionen, sowohl hinsichtlich der operativen Therapie als auch der Radio(chemo)therapie. Somit ist insbesondere bei unklarer Bildgebung zum Beispiel im Bereich der paraaortalen Lymphknoten, die bei Tumorbefall als M1 zu werten sind, oder bei unklarer TumorgröÙenausdehnung im Rahmen der digitalen Untersuchung, die Gewinnung von histologischen Informationen aus diesen Bereichen die Option. Das Operative Staging ermöglicht eine Beurteilung der Lymphknoten, des Peritoneums oder der lokalen Tumorausbreitung. Dies führt zu einem exakteren Staging. Es erlaubt eine exaktere Therapieplanung und Diskriminierung der Therapieoptionen mit dem Ziel, möglichst die Auswirkungen der Erkrankung und der Behandlung auf Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Aufgrund dessen hat das Operative Staging in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen, wenngleich die einzige randomisierte Studie mit 61 Patientinnen einen negativen Effekt zeigte. Bei dieser Studie sind deutliche technische Mängel laut Cochrane 2013 vorhanden [86], so dass die Aussage nicht übernommen werden kann. Andere Studien untersuchen dies derzeit (NCT 0149100). Diese schließen die Beurteilung der Lymphknoten (sowohl Sentinel- oder totale Lymphonodektomie pelvine und paraaortal) sowie die lokoregionäre Beurteilung, das heißt Befall der Serosa im Becken oder Befall der Adnexe sowie Befall von Blase und Rektum mit ein. Durch das Operative Staging sollte eine exakte Klassifikation möglich sein. Bei bilateralen negativen Sentinel-Lymphknoten bräuchte keine weiterführende komplettierende Lymphonodektomie durchgeführt werden. Bei positiven Lymphknoten paraaortal beziehungsweise pelvin ist die Durchführung einer radikalen Hysterektomie als Therapiemaßnahme mit anschließender Radio(chemo)therapie kritisch zu diskutieren, die Erweiterung des Strahlenfeldes aber in jedem Fall notwendig. Bei im Schnellschnitt negativen Lymphknoten ist die radikale Hysterektomie bei niedrigen Tumorstadien gerechtfertigt. Ziel des Operativen Stagings ist es deshalb, eine exakte Definition des Tumorstadiums zu erreichen und damit insbesondere in der Primärsituation die Grundlage für die entsprechende stadienangepaÙte Therapie zu legen. Zum Erhalt der Hormonproduktion ist bei prämenopausalen Frauen die simultane Verlagerung der Eierstöcke durchzuführen.

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:
Level of Evidence 2+	Das PET-CT hat keinen Stellenwert in der Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms.
	Literatur: [78, 81, 85] Starker Konsens

Bereits die SIGN Leitlinie von 2008 empfiehlt die PET-CT in der Primärsituation (Empfehlungsgrad C) nur als Möglichkeit für Patientinnen, die nicht operiert werden und aufgrund ihres höheren Tumorstadiums eine statistisch hohe Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen haben. Der negative Vorhersagewert in kleineren Tumorstadien ist nicht ausreichend und Mikrometastasen werden häufig nicht detektiert [78]. Eine Meta-Analyse von 2010 zeigte, dass die PET/PET-CT eine höhere diagnostische Performance hatte als die CT oder die MRT allerdings bei sehr heterogener Datenlage. Zudem wurde nicht zwischen den verschiedenen CT und MRT Entwicklungsstufen unterschieden [81]. Eine weitere Meta-Analyse von 2010 untersuchte die diagnostische Güte der PET-CT bei der Diagnostik paraaortaler Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit Zervixkarzinom. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die PET-CT paraaortale Lymphknotenmetastasen nur in Patientinnenpopulationen mit hoher Wahrscheinlichkeit für Metastasen ausreichend sicher detektiert [85]. Eine weitere Studie mit 237 Patientinnen (Stadium IB2 bis IVa) verglich das laparoskopische Staging der paraaortalen Lymphknoten mit den Ergebnissen der PET-CT Bildgebung. Es zeigte sich, dass das Überleben der Patientinnen mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen > 5 mm deutlich schlechter war und diese nicht mittels PET-CT detektiert werden konnten [83]. Für die Leitliniengruppe ist somit die Datenlage dahingehend zu unsicher um der PET-CT-Diagnostik in der Primärsituation einen Stellenwert einzuräumen.

7.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Das PET-CT sollte speziellen Fragestellungen in der Rezidivsituation vorbehalten sein.
Level of Evidence 2+	Literatur: [78, 87] Starker Konsens

Die Empfehlung lehnt sich an die Empfehlung der SIGN-Leitlinie von 2008 an. Hier wird das Ganzkörper PET-CT nur für Patientinnen empfohlen, die ein im MRT oder CT nachgewiesenes Rezidiv oder ein persistierendes Zervixkarzinom haben und bei denen eine Salvage-Operation geplant ist [78]. Ein neuer HTA-Bericht von 2013 untersuchte die Fragestellung der Kosteneffektivität eines PET-CTs verglichen mit CT- oder MRT-Diagnostik bei der Diagnostik des Zervixkarzinomrezidivs. Es zeigte sich nur eine minimale Steigerung der Sensitivität durch das PET-CT bei heterogener Datenlage (v.a.

der Techniken und der Vergleichsarmer), 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].

8.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Tumortypisierung soll nach der letzten Auflage WHO-Klassifikation erfolgen.
	Starker Konsens

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 kleinzellige) und die klarzelligen bzw. serös-papillären Karzinome. Die WHO-Klassifikation unterscheidet neuroendokrine Tumoren (low grade) und neuroendokrine Karzinome (high grade).

Ein Viertel bis ein Drittel aller neuroendokrinen Karzinome (high grade) haben eine nicht-neuroendokrinen Komponente [88]. Aufgrund der extrem schlechten Prognose [89, 90] und eventuell resultierender Therapiemodifikationen beim Nachweis einer neuroendokrinen Differenzierung sollte diese mit Angabe des Prozentsatzes des neuroendokrinen Anteils am Gesamttumor im Pathologiebericht explizit ausgewiesen werden [88, 91, 92].

8.1.2. Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms

8.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Stadieneinteilung soll nach der letzten Auflage der TNM-Klassifikation erfolgen.
	Starker Konsens

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 ≤ 3 mm und einer horizontalen Ausdehnung von ≤ 7 mm [75, 76]. Das Stadium pT1a2 beinhaltet Tumoren mit einer Stromainvasion von > 3 mm bis ≤ 5 mm und einer horizontalen Ausdehnung von ≤ 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

8.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das entnommene Biopat soll in Stufenschnitten aufgearbeitet werden.
	Starker Konsens

8.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Befundbericht sollte zum Nachweis und zum Grad der CIN, eines ACIS sowie zu virusassoziierten Veränderungen und einer eventuellen Invasion Stellung nehmen.
	Starker Konsens

Das zur histologischen Sicherung einer CIN bzw. eines invasiven Karzinoms entnommene Gewebe muss in Stufen geschnitten werden [97, 98]. Dies gilt insbesondere für Biopsien, die auf den initialen Schnitten keine Korrelation zum zytologischen und/oder kolposkopischen Befund aufweisen [97, 99]. Die Anfertigung von Stufenschnitten erhöht die diagnostische Sicherheit bezüglich der Ausdehnung der CIN bzw. des ACIS sowie den Nachweis einer Mikroinvasion. Weiterhin erlauben Stufenschnitte eine bessere Korrelation zwischen zytologischem/kolposkopischem und dem histologischen Befund (im Sinne der Qualitätssicherung). In der Regel sind mindestens drei Stufenschnitte in einem Abstand von ca. 200 µm ausreichend. Der Befundbericht sollte zum Nachweis und zum Grad der CIN oder eines ACIS sowie zu virusassoziierten Veränderungen, die sich am HE-Schnitt nachweisen lassen, und einer eventuellen Invasion Stellung nehmen. Der routinemäßige Einsatz molekularpathologischer und/oder immunhistochemischer Methoden zum HPV-Nachweis ist außerhalb von Studien nicht indiziert. Zudem erfolgt eine Unterscheidung in LSIL (=CIN 1) und HSIL (= CIN 2 und CIN 3/CIS) [75].

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

8.2.2. Konisationen

8.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	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.
	Starker Konsens

8.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	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-, Blutgefäß- sowie Perineuralscheideninvasion sowie zum Grading Stellung bezogen werden. Zum Status der Resektionsränder soll Stellung genommen werden.
	Starker Konsens

Die diagnostische bzw. therapeutische Resektion der Transformationszone kann mittels verschiedenen 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.

Die Klassifikation des Exzidates und der Dimensionen des Präparats erfolgt nach der RIO-Klassifikation von 2011 (<http://www.ifcpc.org/images/docs/nomenclature7-11.pdf>) [104] (siehe Tabelle 9) und ist von den Klinikern vorzunehmen. Die dreidimensionale Größenangabe des Resektates erfolgt durch den Pathologen.

Voraussetzung für eine standardisierte morphologische Aufarbeitung dieser Exzidate ist die Übersendung eines intakten und markierten Präparates (üblicherweise Fadenmarkierung bei 12 Uhr; [100, 105]). Der pathologische Befundbericht muss zur Beschaffenheit des Exzidates Stellung nehmen [100, 101, 103]. Die Größe des Exzidates soll dreidimensional metrisch angegeben werden [106]. Das Exzidates muss vollständig aufgearbeitet werden [100, 101, 103], wobei die segmentale Aufarbeitungstechnik favorisiert wird [100]. Von jedem Paraffinblock sollen Stufenschnitte angefertigt werden [100]. In der Regel sind mindestens drei Stufenschnitte in einem Abstand von ca. 200 µm ausreichend. Präkanzerosen der Cervix uteri entstehen in der Regel im Bereich des Übergangs von Endo- zu Ektozervix, der sog. Transformationszone. Daher sollte im Befundbericht erwähnt werden, ob diese im Exzisionspräparat enthalten ist, oder ob bzw. wo sie fehlt [100, 105]. Gleiches gilt für den Nachweis iatrogenen Veränderungen (wie z. B. thermischer Schäden), wie sie z. B. bei Konisaten, die mittels Laser- oder Diathermiemethoden gewonnen wurden, auftreten [107, 108]. Thermische Schädigungen können die diagnostische Sicherheit der Histologie beeinträchtigen.

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-, Blutgefäß- 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]

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

8.2.3. Trachelektomie

8.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>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.</p>
	Starker Konsens

8.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Der Befundbericht zur Trachelektomie soll folgende Angaben beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Tumorgroße 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.

Scheidenmanschette) Stellung nehmen [101, 103]. Das Präparat sollte vollständig aufgearbeitet werden [101, 103]. Dabei sollte die Aufarbeitung so erfolgen, dass alle im Abschnitt zur radikalen Hysterektomie aufgeführten erforderlichen Angaben erhoben werden können [101-103, 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 (siehe auch Anhang 23.1), die obligater Bestandteil der pTNM-Klassifikation ist, zugrunde zu legen.

Bei vorangegangener Exzision der Transformationszone (sog. Konisation) und Vorliegen des Befundes sollten die Tumorgrößen aus dem Konisationspräparat und aus dem Trachelektomiepräparat zur Kalkulierung der endgültigen Tumorgröße zusammengeführt werden.

8.2.4. Präparat nach radikaler Hysterektomie und Lymphknotenentfernung

8.11.	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

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 Tumordinfiltration 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 Tumordinfiltration. 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.

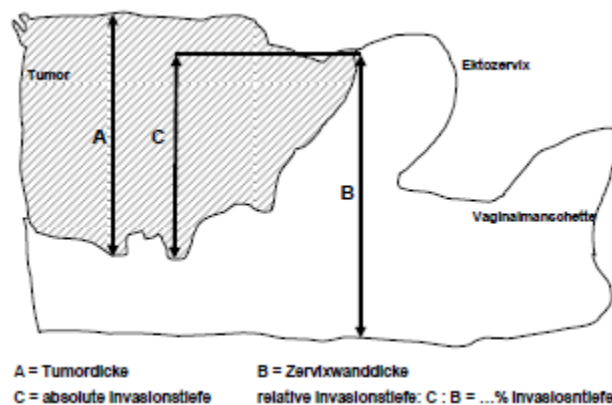


Abbildung 4: Bestimmung der Stromainfiltration

Die relative Stromainfiltration ergibt sich aus dem Quotienten des metrisch bestimmten tiefsten Punktes der Tumordinfiltration und der Gesamtdicke der Zervixwand [111].

8.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Befundbericht zur radikalen Hysterektomie soll folgende Angaben beinhalten: <ul style="list-style-type: none"> • 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

Bei vorangegangener Exzision der Transformationszone (sog. Konisation) und Vorliegen des Befundes sollten die Tumorgrößen aus dem Konisationspräparat und dem Hysterektomiepräparat zur Kalkulierung der endgültigen Tumorgröße zusammengeführt werden.

8.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Mikrometastasen sind definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von $\geq 0,2$ 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,

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 $\geq 0,2$ 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].

Die prognostische bzw. therapeutische Bedeutung isolierter Tumorzellen ist bisher unklar, ebenso der molekularbiologische Nachweis von HPV-DNA in pelvinen bzw. para-aortalen Lymphknoten. Gleiches gilt für den isolierten Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe bzw. der Lymphknotenkapsel, ohne gleichzeitig vorliegende Lymphknotenmetastasen.

8.17.	Konsensbasierte Empfehlungen:
EK	Der Befundbericht zu den Lymphknoten soll folgende Angaben beinhalten: Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (pelvin/para-aortal)
	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	Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom sollen vollständig eingebettet und in Stufenschnitten untersucht werden.
	Starker Konsens

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

auch Mikrometastasen besser detektiert werden können. Bezüglich der prognostischen Wertigkeit von Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen siehe Kapitel 8.3. Dabei ist es sinnvoll, diesen/diese entlang seiner/ihrer Längsachse in ca. 0,2 cm starke Scheiben zu lamellieren und einzubetten [119, 120]. Von den Paraffinblöckchen sollten mindestens drei Stufenschnitte jeweils in einem Abstand von ca. 200 µm angefertigt und HE-gefärbt werden. Lassen sich in den HE-gefärbten Schnittpräparaten keine Tumorzellen nachweisen, ist eine immunhistochemische Untersuchung mit einem Pan-Zytokeratinantikörper sinnvoll [118-120], wenn dies im klinischen Kontext gefordert wird. Zusätzlich kann ein Antikörper gegen p16 verwendet werden. Hierbei ist zu beachten, dass insbesondere beim Adenokarzinom nicht alle histologischen Tumortypen p16 positiv sind. Im Fall einer intra-operativen Schnellschnittuntersuchung erfolgt die makroskopische Aufarbeitung wie beschrieben. Von den Gefrierblöcken sollten drei Stufenschnitte angefertigt werden.

8.3. Morphologische Prognosefaktoren

Etablierte Prognosefaktoren beim Zervixkarzinom sind das Tumorstadium, der Nachweis von pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknotenmetastasen, die Resektionsränder und die Tumorgröße [121-128]. Alle anderen Risikofaktoren bzw. Prognosefaktoren sind als Einzelfaktoren ohne prädiktive, prognostische oder therapeutische Relevanz. Nur in Kombination von mindestens 2 weiteren Faktoren haben sie Auswirkung auf die Therapieentscheidung.

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

Der Lymphgefäßinfiltration könnte beim mikroinvasiven Zervixkarzinom eventuell eine prognostische Bedeutung zu kommen, wobei hier die Fallzahl von Karzinomen mit Lymphgefäßinfiltraten limitiert ist [131-134]. Beim makroinvasiven Zervixkarzinom besteht eine enge Korrelation zwischen dem Nachweis von Lymphgefäßinfiltraten und dem Tumorstadium, der Tumorgröße, der Invasionstiefe in das zervikale Stroma sowie der Lymphknotenmetastasierung [123, 127, 135, 136]. Multivariate Analysen mit schrittweiser Cox-Regressionsanalyse und Studien mit größeren Fallzahlen nodalnegativer Patientinnen innerhalb eines definierten Tumorstadiums fehlen [126], so dass so dass der Lymphgefäßstatus beim makroinvasiven Karzinom bisher nicht als gesicherter Prognosefaktor angesehen werden kann [137].

In der WHO-Klassifikation [75] gibt es kein einheitliches Grading für das Zervixkarzinom, so dass bezüglich der prognostischen Relevanz sehr unterschiedliche Ergebnisse vorliegen [106, 112, 138] und somit dieser Parameter keine ausreichende prognostische Evidenz hat [126].

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.

Die Infiltrationstiefe des Zervixkarzinoms in das zervikale Stroma ist ein in zahlreichen Studien untersuchter Parameter [112, 113, 122, 123, 125, 144, 145]. Dieser zeigt zumeist auch eine prognostische Bedeutung, ist aber oft assoziiert mit der TumorgroÙe und einer pelvinen Lymphknotenmetastasierung. Die Definition einer tiefen Stromainfiltration ist nicht einheitlich und schwankt in den einzelnen Studien zwischen > 50 % bis > 75 % [112, 113, 122, 123, 125, 144, 145]. Aufgrund der bisherigen Studienergebnisse und zur Vereinheitlichung des Vorgehens, auch innerhalb zukünftiger Studien wird eine Infiltration des zervikalen Stromas durch das Karzinom von oder mehr als zwei Drittel ($\geq 66\%$) als tiefe Stromainfiltration definiert. Neben der relativen Infiltrationstiefe wird nicht selten auch die absolute Infiltrationstiefe betrachtet ohne Definition einheitlicher Grenzwerte und ohne multivariate Analysen der jeweiligen Kohorten. Insgesamt ist die tiefe Stromainfiltration als eigenständiger Prognosefaktor nicht ausreichend belegt.

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)

Name	Standard-Faktor*	Risiko-/Prognosefaktor	Therapierelevanz**
Tumorstadium	ja	Ja	ja
Tumortyp	ja	ja (nur neuroendokrin)	unklar
Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)	ja	Unklar	nein
Lymphgefäßinfiltration (L-Status)	ja	ja (eventuell)	ja ***
Veneninvasion (V-Status)	ja	Unklar	ja ***
Lokalisation (endo-/ektozervikal)	ja	Nein	nein
Resektionsränder (R-Klassifikation)	ja	Ja	ja
Grading	ja	unklar ****	nein
p16	nein (nur CIN)	nein (nur CIN)	nein
Ki-67	nein (nur CIN)	nein (nur CIN)	nein
Invasionstiefe und Ausdehnung in mm	ja	Ja	ja*****
Pelvine Lymphknotenmetastasen	ja	Ja	ja*****
Mikro-/Makrometastasen	ja	Unklar	ja (pN0 versus pN1)
Immunhistochemisches Ultrastaging von Lymphknoten	nein	Unklar	nein
<p>* Unter Standardfaktoren werden die regelhaft in der Routine erhobenen Faktoren der Tumorklassifikation verstanden und sind in den entsprechenden Kapiteln zur Aufarbeitung des Präparats beschrieben.</p> <p>** Therapierelevanz versteht sich für die Aussagen der Leitlinie. Bei unklaren Faktoren wurde auf Expertenniveau entschieden.</p> <p>*** bei ausgeprägter Infiltration; nur in Kombination mit anderen Risikofaktoren; nicht als Einzelfaktor</p> <p>**** zudem kaum G3 beim mikroinvasiven Karzinom</p> <p>***** entsprechend Tumorstadium</p> <p>***** paraaortale Lymphknotenmetastasen beim mikroinvasiven Karzinom nahezu ausgeschlossen</p>			
Level of Evidence: EK	Konsens		

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

Name	Standard-Faktor*	Risiko-/Prognosefaktor	Therapierelevanz**
Tumorstadium	ja	Ja	ja
Tumortyp	ja	ja (nur neuroendokrin)	ja (nur neuroendokrin)
Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)	ja	unklar	nein
Lymphgefäßinfiltration (L-Status)	ja	unklar	ja ***
Veneninvasion (V-Status)	ja	unklar	ja ***
Lokalisation (endo-/ektozervikal)	nein	unklar	nein
Resektionsränder (R-Klassifikation)	ja	Ja	ja
Tiefe Stromainvasion	ja	unklar****	ja ***
Grading	ja	Ja	ja****
p16	nein (nur CIN)	nein (nur CIN)	nein
Ki-67	nein (nur CIN)	nein (nur CIN)	nein
Invasionstiefe und Ausdehnung in mm	ja	unklar	nein
Dreidimensionale Tumorgroße in cm	ja	ja*****	ja
Pelvine Lymphknotenmetastasen (N-Status)	ja	Ja	ja
Paraaortale Lymphknotenmetastasen (M-Status)	ja	Ja	ja
Mikro-/Makrometastasen	unklar	unklar	ja (pN0 versus pN1)
Immunhistochemisches Ultrastaging von Lymphknoten	nein	unklar	nein
<p>* Unter Standardfaktoren werden die regelhaft in der Routine erhobenen Faktoren der Tumorklassifikation verstanden und sind in den entsprechenden Kapiteln zur Aufarbeitung des Präparats beschrieben.</p> <p>** Therapierelevanz versteht sich für die Aussagen der Leitlinie. Bei unklaren Faktoren wurde auf Expertenniveau entschieden.</p> <p>*** bei ausgeprägter Infiltration; nur in Kombination mit mehreren anderen Faktoren; nicht als Einzelfaktor</p> <p>**** verschiedene Studien mit unterschiedlichen Definitionen</p> <p>***** nur in Kombination mit 2 weiteren Faktoren, nicht als Einzelfaktor</p> <p>***** cut-off maximale Tumorausdehnung > 4 cm)</p>			
Level of Evidence: EK	Konsens		

9. Grundlagen der Therapie

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

9.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Ziel der Therapie des primären Zervixkarzinoms sollte eine individuelle Therapie sein.</p> <p>Die Therapiewahl sollte unter Berücksichtigung folgender Faktoren erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • des Allgemeinzustands (bei hoher Komorbidität), • der Lebenssituation der Patientin, • des klinisch/histologisch definierten Stadiums der Erkrankung, • des Menopausenstatus, • des potentiellen Kinderwunschs, • der Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten, • etwaiger Risikofaktoren. <p>Über- bzw. Untertherapien sollten vermieden werden.</p>
	Starker Konsens

Dieses Kapitel zeigt die übergeordnete Struktur, die die detaillierten diagnostischen Methoden und die Therapiemodalitäten und ihre Indikationen aus den entsprechenden Kapiteln (7. Diagnostik, 10. Operative Therapie, 11. Strahlentherapie, 12. Medikamentöse Therapie, 18. Lokalrezidiv, 19. Metastasen) zusammenfasst und das Standardvorgehen beschreibt. Der Standard ist definiert als die derzeit bestmögliche, auf wissenschaftlichen Erkenntnissen basierende und flächendeckend zur Verfügung stehende Behandlung.

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.

Entscheidungskriterien sind hierbei Faktoren wie die Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten, der Allgemeinzustand mit Risikofaktoren und die Lebenssituation der Patientin, das Stadium der Erkrankung, der Menopausenstatus und der Kinderwunsch. Die Therapieentscheidung ist individuell und in einer partizipativen Entscheidung gemeinsam mit der Patientin zu treffen.

Ziel der Therapie der Frau mit primärem Zervixkarzinom sollte sein, Über- bzw. Untertherapien zu vermeiden. Aufgrund der erhöhten Komorbidität bei der Kombination mehrerer Therapien ist möglichst nur ein primäres Therapieverfahren einzusetzen.

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 Tumorbilogie 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

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.

Konsentirierte Abbildungen der Leitliniengruppe zu Therapiearten und deren Kombinationen beim Zervixkarzinom

Basierend auf Expertenkonsens, Konsens

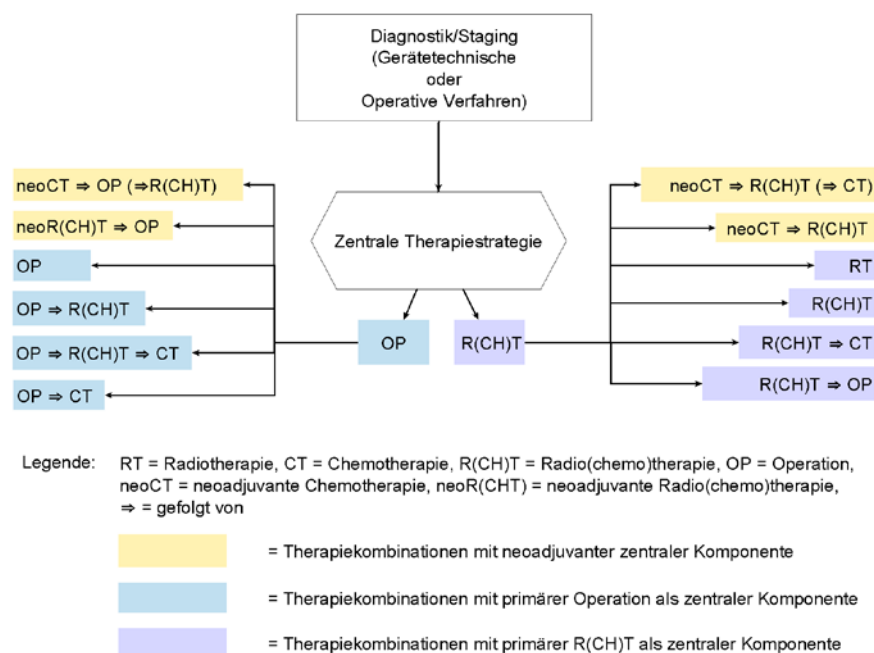


Abbildung 5: Therapiearten und deren Kombinationen für die Frau mit primärem Zervixkarzinom (Nicht alle sind Standardverfahren oder in größeren prospektiv-randomisierten Studien untersucht)

Die Abbildung 5 zeigt die möglichen Therapien und deren Kombinationen. Zuerst werden die zentralen Therapieoptionen der primären Radio(chemo)therapie (rechts) und der primären Operation (links) unterschieden. Dann werden die möglichen Kombinationen entsprechend des jeweiligen zeitlichen Behandlungsablaufes strukturiert dargestellt (ohne hierarchische Wertung möglicher Therapieoptionen). Die Abbildung versteht sich als Übersicht möglicher und/oder in der Literatur beschriebener Optionen. Diese sind aber nicht alle Standard und auch nicht als gleichwertige Therapieoptionen zu verstehen. Welche Therapie in welcher Situation indiziert ist oder abzulehnen ist, wird in den jeweiligen Kapiteln erläutert.

Es gibt eine Vielzahl an Chemotherapieregimen (Kapitel 12. Medikamentöse Therapie), strahlentherapeutischen Optionen (Kapitel 11. Strahlentherapie) und operativen Therapien (siehe Kapitel 10. Operative Therapie und Kapitel 9.6. Stadienabhängige Therapie). Diese verschiedenen Optionen machen es bei oben genannten Kriterien schwierig den Standard in der Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom zu definieren. Erst ein neues Klassifikationssystem mit pathologischer Grundlage zur Definition des Stadiums wird die Grundlage für den richtigen stadienadaptierten Behandlungsstandard schaffen. Dies betrifft neben den verschiedenen Protokollen der Radio(chemo)therapie bzw. Chemotherapie auch die große Anzahl an operativen Möglichkeiten. Bei fallender Inzidenz lässt dies die Frage aufkommen, welche

Behandlungsart noch als „Standard“ bezeichnet werden kann und wie eine strukturierte Aus- und Weiterbildung in diesen Techniken zukünftig möglich ist. Dieser Themenkomplex wird in Kapitel 5. Versorgungsstrukturen dargestellt.

9.1. Primäre Therapie

Die primäre Therapie besteht entweder aus einer Operation oder einer Radio(chemo)therapie. In Deutschland werden im Vergleich zum angelsächsischen und internationalen Raum mehr operative Verfahren bei der Therapie des Zervixkarzinoms angewandt. Operative Verfahren finden in Deutschland hauptsächlich in den Frühstadien (IA bis IIA) bzw. beim lokal begrenzten Zervixkarzinom Anwendung (siehe Kapitel 10. Operative Therapie und Kapitel 9.6. Stadienabhängige Therapie) [156]. Dies ist ein Unterschied zur internationalen v.a. angelsächsischen Literatur, wo ab Stadium IB2 die primäre Radio(chemo)therapie eingesetzt wird [157]. Im Stadium IIB wird in dieser Leitlinie im Gegensatz zur Vorläufer Leitlinie auch für Deutschland erstmals die primäre R(CH)T nach einem operativen Staging präferiert. Bei Vorliegen mehrerer präoperativ nachgewiesener Risikofaktoren (d. h. Lymphangiosis (L1), R1, G3 (fragliche Bedeutung und nur in Kombination mit zwei weiteren Risikofaktoren), neuroendokrines Karzinom, Tumor > 4 cm [Stadium], oder intraoperativer Befund pN1 bzw. histologisch positive Lymphknotenmetastasen siehe 8.3., Tabelle 10 und Tabelle 11; Die Bedeutung der tiefen Stromainvasion ist unklar und kann weder präoperativ noch intraoperativ eingeschätzt werden) erfolgt ein Operatives Staging und oder die interventionelle Abklärung. Davon abhängig ist intraoperativ die Entscheidung zur radikalen Hysterektomie oder zum Abbruch der Operation und Durchführung einer Radio(chemo)therapie. Die primäre Radio(chemo)therapie wird v. a. in den ausgedehnten Stadien (ab Stadium III), sowie bei Lymphknotenbefall und Inoperabilität eingesetzt. Die Therapiewahl im Stadium IV sollte individuell erfolgen. Insgesamt werden diesbezüglich bei der Therapieentscheidung keine Unterschiede zwischen den histologischen Tumorentitäten (z. B. Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom) gemacht.

Operation und simultane Radio(chemo)therapie führen in den Stadien IB und II bei unterschiedlicher prätherapeutischer Indikationsstellung zu prinzipiell gleichwertigen Langzeitergebnissen bei unterschiedlichem Rezidivmuster und Nebenwirkungsprofil der Therapien (siehe Kapitel 11.1.4 Indikation zur primären Radiatio oder Radio(chemo)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

Zur Klassifikation der radikalen Hysterektomie wird als Standard die Piver-Rutlege-Klassifikation von 1974 verwendet [158]. Diese ist in einigen Aspekten nicht vollständig. Nachfolgend gab es Vorschläge zur Optimierung der Klassifikation (z. B. TNM-Leiden 2009, Querleu/Morrow 2008, EORTC/GCG 2008) [159-161], die sich aber als Standard nicht durchgesetzt haben. Die vorliegende Leitlinie bezieht sich deshalb auf die Piver-Rutlege-Klassifikation [158], die hauptsächlich in der publizierten Literatur und in den meisten Studien verwendet wird bzw. wurde.

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

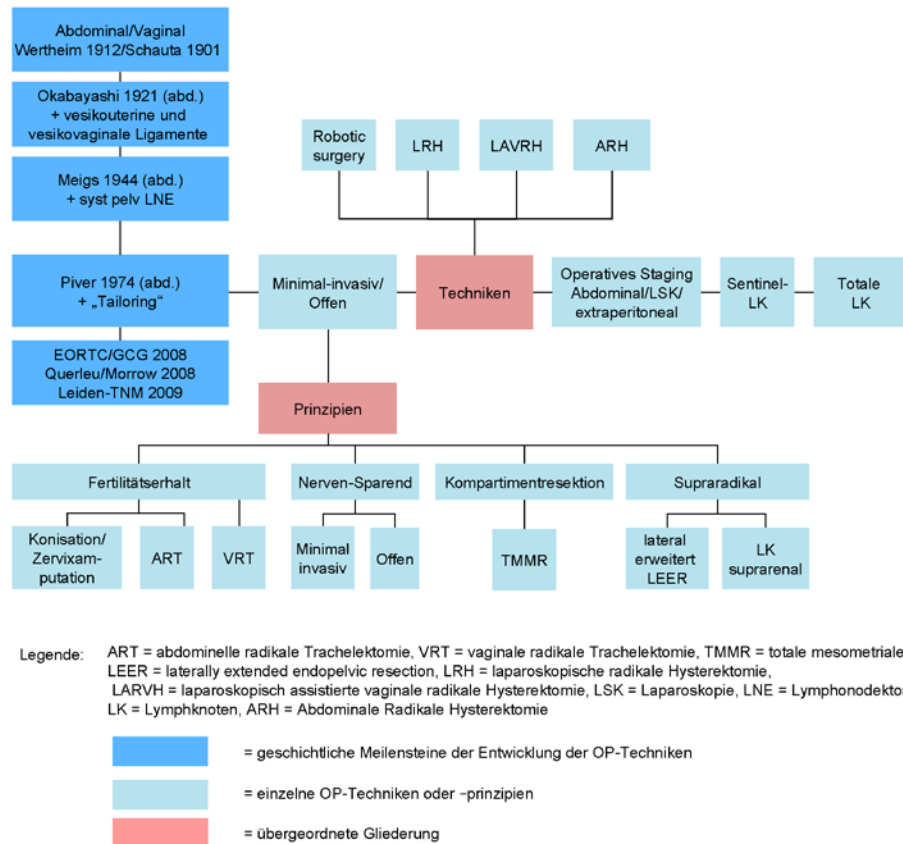


Abbildung 6: Operative Therapietechniken und -prinzipien

9.1.1.2. Lymphonodektomien bzw. Sentinellymphknoten zur Definition des Tumorstadiums

9.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Therapie soll in Abhängigkeit des histologischen Tumorstadiums erfolgen, verifiziert mittels Operativem Staging oder interventioneller Diagnostik.
	Konsens

Die Therapie in Abhängigkeit des intraoperativen Lymphknotenstatus (Schnellschnittuntersuchung) ist integriert unter den jeweiligen Stadien dargestellt. Zentraler Bestandteil der Therapieentscheidung ist die Festlegung des histologischen Tumorstadiums 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.

9.3.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die alleinige Sentinellymphonodektomie ist kein Standardverfahren.
	Starker Konsens

9.4.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die alleinige Sentinelmethode hat nur Aussagekraft bei: <ul style="list-style-type: none"> • Präoperativer beidseitiger Darstellung mittels Szintigraphie, • <u>beidseitiger</u> intraoperativer Darstellung von Sentinellymphknoten, • Primärtumor < 2 cm <u>ohne</u> Risikofaktoren, • Entfernung aller bildgebend dargestellten Sentinellymphknoten.
	Konsens

9.5.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2++	Die alleinige Sentinelmethode hat nur Aussagekraft bei: <ul style="list-style-type: none"> • Anfärbung mittels Patentblau <u>und</u> radioaktivem Tracer.
	Literatur: [162] Konsens

Die bildgebenden Verfahren CT, MRT oder FDG-PET-CT weisen keine ausreichende Sensitivität und Spezifität zur sicheren Detektion von Lymphknotenmetastasen auf [162-165]. Es können keine Mikrometastasen nachgewiesen werden, welche gerade bei jungen Frauen mit Zervixkarzinom ein Metastasierungsmuster darstellen. Die systematische Lymphonodektomie geht einher mit einer deutlichen intra- und postoperativen Komplikationsrate (Parästhesien und Schwellungen der Beine, Lymphödeme, Lymphozelen). Mikrometastasen werden in der Routine nicht standardmäßig erfasst. Dies macht das Sentinelkonzept beim Zervixkarzinom zu einer potentiell sensitiven und nebenwirkungsarmen Option für frühinvasive Karzinome ohne Risikofaktoren. Bei der Diagnose und Therapie von Malignen Melanomen und Mammakarzinomen sowie bei Frauen mit Vulvakarzinom ist das Sentinel-Konzept in den klinischen Alltag integriert. Die Detektionsrate der Sentinellymphknoten beim Zervixkarzinom ist vergleichbar mit der beim Malignen Melanom (95-98 %) und beim Mammakarzinom (94-98 %) [162].

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.

Die alleinige Sentinellymphonodektomie ist damit weiterhin kein Standardverfahren. Die vorliegenden Studien, die in einer Cochrane-Analyse von 2007 [162] analysiert wurden (20 eingeschlossene Studien) zeigten eine Sensitivität bei der kombinierten Methode (Technetium und Patentblau) von 92 % und eine Detektionsrate von 97 %. Allerdings wurden die Daten zum Rezidiv bzw. Überleben jeweils nur für die Sentinellymphonodektomie in Kombination mit der radikalen Lymphonodektomie erhoben. Eine Aussage über die Sicherheit der alleinigen Sentinellymphonodektomie ist daher nur bedingt möglich. Auch die maximale Tumorgöße von 2 cm [163] zum Erreichen einer ausreichenden Sicherheit der Methode beruht auf retrospektiven Analysen. Der positive Effekt einer Sentinellymphknotenbiopsie ist auch zum Teil der geringen Metastasierungsrate dieser Tumoren geschuldet.

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 potentielltem Kinderwunsch und frühinvasivem Tumorstadium ohne Risikofaktoren die Sentinelmethode eine genaue und minimal-invasive Methode sein könnte. Allerdings weisen sie auf eine berechnete 4,4 %-ige Rate an falsch-negativen Befunden (ohne Berücksichtigung 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

Die Radikale systematische Lymphonodektomie verfolgt das Ziel der Entfernung aller Lymphknoten entlang der Gefäßbahnen des entsprechenden Lymphabflussgebiets. Es dient der Diagnostik (ergänzt durch Schnellschnittuntersuchungen) und der Therapie. Validierte Zahlen der zu entfernenden Lymphknoten pro Lymphabflussgebiet zum Erreichen einer ausreichenden Sicherheit liegen der Leitliniengruppe nicht vor. Als

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

Die systematische pelvine Lymphadenektomie umfasst die Entfernung sämtlicher Lymphknoten und des Fettgewebes im Bereich der Beckengefäße. Entfernt werden die Lymphbahnen und die Lymphknoten medial und lateral der Arteria iliaca externa und interna, um die Arteria iliaca communis sowie im Bereich der Arteria und Vena obturatoria bis zum Beckenboden. Begonnen wird im Bereich der A. iliaca communis.

Falls ein pelviner Lymphknotenbefall besteht, erfolgt eine paraaortale Lymphonodektomie bis zum Abgang der Nierengefäße. Ab Stadium IB2 erfolgt als Vorschlag der Leitliniengruppe die Operation mit einer Entfernung der unterhalb der Arteria mesenterica inferior gelegenen Lymphknoten. Bei Befall der inframesenterialen Lymphknoten erfolgt die Entfernung der oberen infrarenalen paraaortalen Lymphknoten.

Selektives Lymphknotenstaging

Das selektive Lymphknotenstaging dient der histologischen Diagnostik (außerhalb der FIGO-Klassifikation). Es wird versucht eine repräsentative Anzahl von Lymphknoten der entsprechenden Lymphabflussgebiete zur Stadiendefinition zu entfernen. Eine Beurteilung der parametranen und der vesikouterinen, sowie peritonealen Ausbreitung ist im Rahmen einer Staginglaparoskopie oder -laparotomie möglich.

Lymphknotendebulking

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

Therapeutische Lymphonodektomie

Die therapeutische Lymphonodektomie ist eine Begrifflichkeit, die nur in Verbindung mit der totalen mesometrialen Resektion (TMMR) gesehen werden kann. Hier wird eine systematische radikale Lymphonodektomie in anatomisch-embryonalen Entwicklungsgrenzen zur Vermeidung einer adjuvanten Radio(chemo)therapie trotz befallener Lymphknoten durchgeführt. Aufgrund lediglich unizentrischer Daten kann dieses Vorgehen derzeit nicht als Standardverfahren angesehen werden.

Sentinel-Lymphonodektomie

Die Sentinellymphonodektomie erfolgt analog des bereits etablierten Vorgehens beim Mammakarzinom. Ziel ist eine ausreichende diagnostische/onkologische Sicherheit bei maximaler Gewebeschonung. Hier werden beidseits die Wächterlymphknoten (Sentinel) zunächst detektiert und dann entfernt. Das Sentinelverfahren wird auch parallel zur radikalen Lymphonodektomie eingesetzt. Hier besteht ein potentieller Nutzen beim Ultrastaging, der am wahrscheinlichsten betroffenen Lymphknoten [166], dem Auffinden von ungewöhnlichen Lymphabflusswegen [167], sowie der besseren Detektion von Mikrometastasen [167, 168], die ein unabhängiger prognostischer Faktor sein können. Beim Zervixkarzinom als einem „Mittellinientumor“ hat die Sentinelmethode nur eine ausreichende Aussagekraft bei beidseitiger Darstellung von Sentinellymphknoten, einem Primärtumor < 2 cm und Anfärbung mittels Patentblau und radioaktivem Tracer [164]. Eine Optimierung des Verfahrens könnte durch die generelle Entfernung und histologische Untersuchung des Lymphknotens (auch bei nicht-Markierung) an der Bifurkation der Arteria iliaca externa und Arteria iliaca interna

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 02, IVA n=1) in 70 % der Fälle ein Sentinellymphknoten [169]. Von den 406 detektierten Sentinellymphknoten, 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. Drainageeinlage nach Lymphonodektomie

9.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Nach pelviner Lymphonodektomie sollte auf die Einlage einer retroperitonealen Drainage in das OP-Gebiet zur Vermeidung von Lymphozysten verzichtet werden.
Level of Evidence 1+	[170] Starker Konsens

Die pelvine Lymphonodektomie ist essentieller Bestandteil des operativen Vorgehens bei vielen gynäkologischen Malignomen und insbesondere beim Zervixkarzinom. Im Rahmen dieser Operation kann es zu Komplikationen, v. a. Lymphozelen kommen. Diese sind wiederum assoziiert mit Beschwerden wie Beinschwellung, Ureterstenose, tiefer Beinvenenthrombose, Obstipation und Infektionen. Die Einlage von passiven oder auch aktiven Saugdrainagen hat sich ohne klare Evidenzgrundlage traditionell zur Prävention dieser Komplikationen durchgesetzt. Eine Cochrane-Analyse von 2010 [170] untersuchte die Effekte retroperitonealer Drainagen bezogen auf die Prävention von Lymphozelen und davon abhängiger Beschwerden (symptomatische Lymphozelen) bei pelvinen Lymonodektomien im Rahmen von Operationen gynäkologischer Malignome. Es konnten 4 RCTs mit insgesamt 571 Patientinnen eingeschlossen werden. Hauptsächlich waren dies Patientinnen mit Zervix- oder Endometriumkarzinom und in einer Studie Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Es konnte - bei geringem Verzerrungsrisiko der Studien - gezeigt werden, dass die Drainageeinlage mit verschlossenem Peritoneum im Vergleich zum Offenlassen des Peritoneums keinen Vorteil bei der Prävention von Lymphozelen hat. Stattdessen sind bei der Drainageeinlage sowohl die kurzfristigen als auch die langfristigen Risiken für symptomatische Lymphozelen tendenziell erhöht. Daher raten die Autoren von einer pelvinen Drainageeinlage nach pelviner Lymphonodektomie ab.

9.1.2. Radio(chemo)therapie

Die Radio(chemo)therapie kann neoadjuvant, primär und als adjuvante Therapie durchgeführt werden. Analog des unimodalen Therapieprinzips ist es gewünscht, die R(CH)T hauptsächlich als alleinige Primärtherapie bei entsprechender Indikation einzusetzen. Sie wird standardmässig mit Cisplatin als Radiosensitizer durchgeführt. Es werden eine perkutane Radiotherapie und eine Brachytherapie unterschieden. Die Bestrahlungsfelder (pelvin/paraaortal) werden dem histologisch nachgewiesenen und nicht dem alleinigen bildgebenden Verdacht auf Lymphknotenbefall angepasst. Die Standardradio(chemo)therapie ab Stadium IIb bzw. bei niedrigeren Stadien mit

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
Empfehlungsgrad 0	Eine medikamentöse neoadjuvante Therapie kann bei ausgewählten Risikopatientinnen durchgeführt werden.
Level of Evidence 1-	Literatur: [171, 172] Starker Konsens

Die Therapieoptionen und Indikationen der neoadjuvanten medikamentösen Therapie sowie die hierzu verfügbaren Daten werden in Kapitel 12. Medikamentöse Therapie abgehandelt. Aktuell ist diese Therapieoption kein Standard. Die bisher vorliegenden Daten sind vielversprechend. Es gibt z. B. eine höhere Rate an nach neoadjuvanter Therapie operablen Befunden [172]. Dies ist auch unter dem Aspekt eines etwaigen Kinderwunsches in Spezialsituationen diskutierbar. Zudem konnte ein signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben für ein bestimmtes Risikokollektiv gezeigt werden [172]. Eine genaue Darstellung der Risikopatientinnen, sowie der potentiellen Risiken finden sich in Kapitel 12.1 Primärbehandlung.

9.8.	Konsensbasiertes Statement nach systematischer Recherche
EK	Die Bedeutung tumorbefallener Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie für die weitere Therapieplanung ist unklar.
	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.

9.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die adjuvante Therapie nach primär operativer Therapie sollte anhand des postoperativen histologischen Tumorstadiums folgendermaßen erfolgen:
	Negative Lymphknoten; R0; keine Risikofaktoren <ul style="list-style-type: none"> • Nachsorge;
	Negative Lymphknoten; R0; ein oder 2 Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Stromainvasion, Tumorgöße > 4 cm) <ul style="list-style-type: none"> • Individuelle Entscheidung;
	Histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen pelvin (pN1) oder R1 oder simultan mehrere [≥3] Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Stromainvasion, Tumorgöße > 4 cm sowie Grading G3, falls 2 weitere Risikofaktoren vorliegen) <ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante Radio(chemo)therapie inklusive Lymphabflussgebiete des histologisch nachgewiesenen Bereichs (pelvin); EK nach systematischer Recherche (siehe Leitlinienreport) für pN1
	Histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen paraaortal (pM1) <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterte adjuvante Radio(chemo)therapie inklusive Lymphabflussgebiete des histologisch nachgewiesenen Bereichs (pelvin und paraaortales Feld); EK nach systematischer Recherche (siehe Leitlinienreport) für pM1
	Fernmetastasen M1 (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, Ovarmetastasen) <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Chemotherapie; Radiotherapie nur bei Blutungsproblematik indiziert.
	Konsens

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 Lokalrezidivaten, 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.

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 angeraten und richtet sich nach den Patientinnenwünschen (Kinderwunsch, Organerhalt, Reduktion von Therapienebenwirkungen, Wunsch nach maximaler Sicherheit).

9.3.2. Adjuvante Therapie nach primärer Radio(chemo)therapie

Nach einer primären Radio(chemo)therapie kann eine sekundäre Hysterektomie unter bestimmten Voraussetzungen (siehe hierzu Kapitel 10. Operative Therapie) oder eine erweiterte Chemotherapie (siehe Kapitel 12. Medikamentöse Therapie) diskutiert werden.

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

9.10.	Konsensbasierte Empfehlung nach systematischer Recherche
EK	In den Stadien ≤ FIGO-Stadium IIA sollte bei nicht zu erwartender adjuvanter Therapie (fehlende präoperative Risikofaktoren) die primär operative Therapie erfolgen.
	Konsens

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 unweigerlich 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 Tumorstadiums 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)

Unter einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom werden Patientinnen mit einem Stadium IIB bis IVa Zervixkarzinom verstanden. Mittlerweile wird bereits ab einem Stadium IB2 und IIA2 mit mehreren histologisch nachgewiesenen Risikofaktoren (Tumoreigenschaften bzw. befallene pelvine Lymphknoten) ebenfalls von einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom gesprochen [157] (siehe Tabelle 8). Bei einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom und damit potentiell Einsatz von mehreren sukzessiv eingesetzten Therapiemodalitäten, liegt die Indikation zur cisplatinhaltigen Radio(chemo)therapie mit Brachytherapie vor. Gegebenenfalls wird die extended-field-Radiotherapie bei histologisch nachgewiesenen paraaortalen Lymphknoten (pM1) nötig. Hier liegt dann bereits eine metastasierte Situation (UICC-Stadium IVB) vor (siehe Kapitel 9.5.4). Es ist entscheidend für das Zielvolumen der Radiotherapie zu definieren, ob ein pelviner und/oder paraaortaler Lymphknotenbefall vorliegt. Hierzu wird in Deutschland ein (laparoskopisches) Operatives Staging durchgeführt zur histologischen Detektion von Lymphknotenmetastasen (inklusive Mikrometastasen) bzw. zur Diagnostik der pelvinen Ausbreitung (z. B. Peritonealkarzinose, etc.) (siehe hierzu Empfehlungen 7.6., 8.14. bis 8.18. und 9.2.). Bildgebende Verfahren (siehe Kapitel 7. Diagnostik) im Bauchraum haben keine ausreichende diagnostische Sicherheit (siehe Empfehlungen 7.6. bis 7.8., 9.2.). Die MRT zur Einschätzung der lokoregionären Ausbreitung des zentralen Tumors bzw. die CT zur Beurteilung der Lymphknoten und der Beckenwände (siehe Empfehlungen 7.1. bis 7.3.) können eingesetzt werden. Die PET hat derzeit keine Bedeutung für die Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms und sollte speziellen Fragestellungen in der Rezidivsituation vorbehalten sein (siehe Empfehlungen 7.7. und 7.8.). Bei V. a. einen Tumor muss die histologische Sicherung vor der Therapieplanung erfolgen (siehe Empfehlung 7.6.).

9.5.3. Therapie des Lokalrezidivs (c/pM0)

Zur Definition des Lokalrezidivs siehe Tabelle 8. Grundlage der Behandlung des Lokalrezidivs ist der histologische Nachweis und die Ausbreitungsdiagnostik (bildgebend, operativ). Siehe hierzu Kapitel 18. Lokalrezidiv.

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

Zur Definition der metastasierten Situation siehe Tabelle 8. Grundlage der Behandlung von Metastasen ist der histologische Nachweis und die Ausbreitungsdiagnostik (bildgebend, operativ). Siehe hierzu Kapitel 19. Metastasen.

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 Empfehlungen dieses Kapitels beruhen größtenteils auf Expertenniveau der Leitliniengruppe. Zu vielen der Unterpunkte besteht keine ausreichende Datenlage für eine evidenzbasierte Empfehlung. Die Leitliniengruppe hat auf Basis Ihres Expertenwissens und in Anlehnung an internationale Leitlinien (SIGN, NCCN) einen möglichst genauen Behandlungskorridor der stadienabhängigen Therapie des Zervixkarzinoms entwickelt, der als Standard für die Versorgung in Deutschland gelten soll. Die Datenlage ist in den entsprechenden Kapiteln (10. Operative Therapie, 11. Strahlentherapie, 9.3. Adjuvante Therapie, 12. Medikamentöse Therapie und 19. Metastasen) dargestellt.

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. Diese unterscheidet sich von anderen Regimen einer sequentiellen und konsekutiven Radiochemotherapie, die in verschiedenen Studiendesigns Anwendung finden, aber nicht das Standardverfahren darstellen. Ab Stadium III ist sie der therapeutische Goldstandard (bereits ab Stadium IIb ist der bevorzugte Einsatz indiziert). Kontraindikationen gegen eine kombinierte simultane cisplatinhaltige Radiochemotherapie sind z.B. eine Niereninsuffizienz. Hier ist nur eine alleinige Radiotherapie möglich.

9.6.2.1. FIGO-Stadium IA

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

9.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Im <i>Stadium IA1</i> mit <u>bis zu einem Risikofaktor</u> soll folgendermaßen therapiert werden:</p> <p>Operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphknotenentfernung ist nicht indiziert. • nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei Sicherheitsbedürfnis der Patientin: <ul style="list-style-type: none"> ○ einfache Hysterektomie. • bei Kinderwunsch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Konisation (in sano) mit Zervixkürettage. • bei positiven Rändern im Konisat (R1): <ul style="list-style-type: none"> ○ Wiederholung der Konisation oder ○ Durchführung einer Trachelektomie (in sano, mit prophylaktischer Permanentcerclage). • nach erfolgreicher Schwangerschaft: <ul style="list-style-type: none"> ○ sekundäre Hysterektomie möglich, v.a. bei HPV-Persistenz, Pap-Auffälligkeiten, Wunsch nach maximaler Sicherheit, eingeschränkter oder aufgehobener Beurteilbarkeit der Zervix. <p>Radio(chemo)therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht indiziert.
	Konsens

Das Stadium pT1a1 ist in etwa 4,4 % (Invasionstiefe < 1 mm) bis 16,4 % (Invasionstiefe 1 – 3 mm) mit einer Lymphgefäßinfiltration (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 den operativen Verfahren sind der Patientin die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Therapieverfahren darzulegen (z. B. Konisation vs. Trachelektomie vs. einfache Hysterektomie). Daten zur Konisation liegen hauptsächlich zu den präinvasiven Läsionen vor. Die Leitliniengruppe erlaubt hier für das mikroinvasive Zervixkarzinom den Analogieschluss. Eine Konisation ist bevorzugt als Hochfrequenzschlingenexzision (LEEP/LEETZ) oder als Laserkonisation durchzuführen. Die beiden Verfahren sind onkologisch vergleichbar und sind je nach örtlichen Gegebenheiten und Erfahrung des Operateurs anzuwenden [175-178]. Bereits die Vorgängerleitlinien lehnen die Messerkonisation und im speziellen die Sturmdorfnah ab [1]. Die Sturmdorfnah wird aufgrund der deutlich veränderten postoperativen Anatomie und der somit erschwerten bis nahezu unmöglichen suffizienten Nachsorge abgelehnt [176, 178]. Die Rezidivrate ist auch nach alleiniger Konisation (mit negativen Schnittträgern) niedrig [179].

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	<p>Im <i>Stadium IA1</i> <u>mit mindestens zwei Risikofaktoren</u> und <i>Stadium IA2</i> <u>mit bis zu einem Risikofaktor</u> sollte folgendermaßen therapiert werden:</p> <p>Operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei besonderem Sicherheitsbedürfnis der Patientin und histologisch negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) ohne Resektion der Parametrien (Piver I). • bei Kinderwunsch und histologisch negativen Lymphknoten nach Operativem Staging: <ul style="list-style-type: none"> ○ Konisation mit Zervixkürettage oder ○ radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage. • bei tumorbehafteten Sentinellymphknoten oder pelvinen Lymphknotenmetastasen: <ul style="list-style-type: none"> ○ paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). • bei prämenopausalen Patientinnen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion • bei makroskopisch tumorbehafteten pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: <ul style="list-style-type: none"> ○ operative Entfernung vor einer Radio(chemo)therapie • nach erfolgreicher Schwangerschaft: <ul style="list-style-type: none"> ○ sekundäre Hysterektomie, v.a. bei HPV-Persistenz, Pap-Auffälligkeiten, Wunsch nach Sicherheit, eingeschränkter oder aufgehobener Beurteilbarkeit der Zervix. <p>Radio(chemo)therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei histologisch nachgewiesenen pelvinen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> ○ R(CH)T im histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsfeld.
	Starker Konsens

Bei histologisch negativen Sentinellymphknoten 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
EK	<p>Im <i>Stadium IA2</i> <u>mit mindestens zwei Risikofaktoren</u> sollte folgendermaßen therapiert werden:</p> <p>Operation (kein Fertilitätserhalt möglich):</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging: <ul style="list-style-type: none"> ◦ radikale Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) mit Resektion der Parametrien (Piver II). • bei tumorbefallenen Sentinellymphknoten oder pelvinen Lymphknotenmetastasen: <ul style="list-style-type: none"> ◦ zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). • bei prämenopausalen Patientinnen: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion. • bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: <ul style="list-style-type: none"> ◦ operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie. <p>Radio(chemo)therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> ◦ R(CH)T im histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsfeld.
	Starker Konsens

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 Sentinellymphonodektomie) erfolgen sollte [174]. Ob die radikale Trachelektomie im Vergleich zur Konisation (mit freien Schnitträndern) 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 zusätzlichem 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

9.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Im <i>Stadium IB1 und IIA1</i> sollte folgendermaßen therapiert werden:</p>
	<p>Operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging: <ul style="list-style-type: none"> ○ radikale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion im Gesunden (Piver II) ○ mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette (IIA1). • bei Kinderwunsch und Tumoren < 2 cm ohne Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Operatives Staging und ○ radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage. • nach abgeschlossener Familienplanung: <ul style="list-style-type: none"> ○ sekundäre Hysterektomie. • bei pelvinen Lymphknotenmetastasen: <ul style="list-style-type: none"> ○ zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). • bei postmenopausalen Patientinnen <ul style="list-style-type: none"> ○ Adnexektomie beidseits • bei prämenopausalen Patientinnen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion. • bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: <ul style="list-style-type: none"> ○ operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie. <p>Radio(chemo)therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren nachgewiesenen Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> ○ R(CH)T. • bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin: <ul style="list-style-type: none"> ○ R(CH)T. • Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.
	Konsens

Die Empfehlung der Leitliniengruppe beruht auf Expertenniveau. Die zugrunde liegende Datenlage ist in den Kapiteln 10. Operative Therapie, 11. Strahlentherapie, 9.3. Adjuvante Therapie, 12. Medikamentöse Therapie und 19. Metastasen dargestellt.

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*

9.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Im <i>Stadium IB2, IIA2 und IIB</i> sollte folgendermaßen therapiert werden:</p>
	<p>Operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging: <ul style="list-style-type: none"> ○ radikale Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) Typ Piver III ○ mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette. • bei pelvinen Lymphknotenmetastasen: <ul style="list-style-type: none"> ○ zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). • bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: <ul style="list-style-type: none"> ○ operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie. • bei Scheidenbefall: <ul style="list-style-type: none"> ○ (partielle) radikale Kolpektomie mit tumorfreiem Resektatrand. • bei postmenopausalen Patientinnen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Adnexektomie beidseits • bei prämenopausalen Patientinnen mit Adenokarzinom: <ul style="list-style-type: none"> ○ Adnexektomie beidseits. • bei prämenopausalen Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom: <ul style="list-style-type: none"> ○ prätherapeutische Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion, sowohl vor geplanter R(CH)T als auch während der OP bei notwendiger adjuvanter Therapie. <p>Radio(chemo)therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> ○ R(CH)T. • bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin: <ul style="list-style-type: none"> ○ R(CH)T. • Stadium IIB: <ul style="list-style-type: none"> ○ R(CH)T bevorzugt. • Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.
	Starker Konsens

Die Empfehlung der Leitliniengruppe beruht auf Expertenniveau. Die zugrunde liegende Datenlage ist in den Kapiteln 10. Operative Therapie, 11. Strahlentherapie, 9.3. Adjuvante Therapie, 12. Medikamentöse Therapie und 19. Metastasen dargestellt.

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).

9.16.	Konsensbasiertes Statement nach systematischer Recherche
EK	Die radikale Hysterektomie vor der geplanten Radio(chemo)therapie hat keinen Vorteil für die Patientin.
	Starker Konsens

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

9.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im <i>Stadium III</i> sollte folgendermaßen therapiert werden:
	Operation: <ul style="list-style-type: none"> • histologische Verifizierung der Ausbreitung <ul style="list-style-type: none"> ○ Operatives Staging oder interventionelle Abklärung. • bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: <ul style="list-style-type: none"> ○ operative Entfernung vor einer Radio(chemo)therapie.
	Radio(chemo)therapie: <ul style="list-style-type: none"> • R(CH)T nach Operativem Staging.
	Starker Konsens

Unter R(CH)T wird in der vorliegenden Leitlinie die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer verstanden. Diese unterscheidet sich von anderen Regimen einer sequentiellen und konsekutiven Radiochemotherapie, die in verschiedenen Studiendesigns Anwendung finden, aber nicht das Standardverfahren darstellen. Ab Stadium III ist sie der therapeutische Goldstandard (bereits ab Stadium IIB ist der bevorzugte Einsatz indiziert). Kontraindikationen gegen eine kombinierte simultane cisplatinhaltige Radiochemotherapie sind z.B. eine Niereninsuffizienz. Hier ist eine alleinige Radiotherapie möglich. Die zugrundeliegende Datenlage und die Rationale der Empfehlung ist in den entsprechenden Unterkapiteln des Kapitels 11. Strahlentherapie dargestellt.

9.6.2.5. FIGO-Stadium IV

Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom Stadium IVA und IVB

9.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im <i>Stadium IVA</i> sollte folgendermaßen therapiert werden:
	Operation: <ul style="list-style-type: none"> • in ausgesuchten Fällen: <ul style="list-style-type: none"> ○ primäre Exenteration;
	Radio(chemo)therapie: <ul style="list-style-type: none"> • R(CH)T ist Therapie der Wahl.
	Starker Konsens

Die Datenlage zu dieser Empfehlung ist im Kapitel 18. Lokalrezidiv dargestellt. Hier werden auch die speziellen Situationen in denen eine Exenteration möglich ist dargestellt. Insgesamt ist die Datenlage hier aber auch sehr eingeschränkt. So konnte ein aktuelles Cochrane Review von 2014, das die Effektivität und Sicherheit exenterativer Verfahren bei gynäkologischen Malignomen (ohne Ovarialkarzinom) im Vergleich zu anderen Therapieoptionen untersuchte, kein RCT identifizieren, das den Einschlusskriterien entsprach [186].

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).

9.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im <i>Stadium IVB</i> sollte folgendermaßen therapiert werden:
	Operation: <ul style="list-style-type: none"> • Symptomorientierte Therapie;
	Radiotherapie oder Radio(chemo)therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Symptomorientierte Therapie;
	Medikamentöse Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Die palliative Systemtherapie ist die Therapie der Wahl;
	Weitere Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • best supportive care;
	Palliativmedizin: <ul style="list-style-type: none"> • Palliativmedizinische Frühintervention.
	Starker Konsens

Der Begriff „palliative Therapie“ umfasst in der vorliegenden S3-Leitlinie die komplette Behandlung der Patientinnen mit unheilbarer Erkrankung. Dies ist zum Beispiel in der metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Situation (\geq FIGO-Stadium IIB) der Fall. „Palliative Therapie“ meint somit nicht ausschließlich die spezielle Palliativmedizin nach Abschluss der onkologischen Therapie. Die palliative Therapie erfolgt unter verschiedenen stadien- und situationsabhängigen Zielvorstellungen: (1) die Verbesserung der Lebensqualität, (2) die Symptomkontrolle und (3) die Lebensverlängerung. Die interdisziplinäre Tumorkonferenz stellt eine gute Gelegenheit dar, sich festzulegen, welches dieser Ziele in der jeweiligen Situation für die Patientin im Vordergrund steht. Eine Therapieempfehlung wie „weitere Therapie unter palliativen Gesichtspunkten“ ist in diesem Zusammenhang zu unspezifisch.

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 akzidentiellem 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 IIA) 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 Parametrektomiegruppe [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 Parametrektomie 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 Langzeitmorbidity – 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 Hochrisikofom des Zervixkarzinoms dar. Es handelt sich meist um exophytisch wachsende Tumore [92]. Unterschieden werden hauptsächlich zwei Typen. Das kleinzellige und das großzellige neuroendokrine Zervixkarzinom. Analog der neuroendokrinen Lungentumore listet die WHO-Klassifikation noch das Karzinoid und das atypische Karzinoid [92] auf.

Es kommt häufig bei jungen Frauen vor und insbesondere das kleinzellige 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 progredienter Krankheit [92]. Die Prognose der Erkrankung wird vornehmlich durch das FIGO-Stadium und den Lymphknotenstatus

beeinflusst [192], sowie durch die tiefe Stromainvasion [190], Rauchen und rein kleinzellige Histologie [91]. Die Therapie in den Stadien IIB-IVB erfolgt in Analogie zum kleinzelligen Bronchialkarzinom mit einer Cisplatin/Etoposidhaltigen Radio(chemo)-therapie. Vermutlich ist auch in den früheren Stadien aufgrund der häufigen Metastasenbildung, die eine systemische Therapie nötig macht [90], die R(CH)T der Operativen Therapie überlegen [192].

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 [193].

Meist ist das Zervixkarzinom bei schwangeren Patientinnen asymptomatisch. Wenn Symptome auftreten, handelt es sich um fötiden gelblichen Ausfluss oder Kontaktblutungen. In höheren Stadien (\geq FIGO-Stadium IIB) können Harnstausymptomatik und Obstipation hinzukommen [193].

9.21.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	In der Schwangerschaft soll jeder zytologische Verdacht auf eine höhergradige Dysplasie oder auf ein Karzinom kolposkopisch und bioptisch abgeklärt werden.
Level of Evidence 2+	Literatur: [193] Starker Konsens

Die Schwangerschaft ist eine zusätzliche Möglichkeit zur Erstdiagnose einer präinvasiven Läsion oder frühinvasiver Karzinome aufgrund der in der Schwangerenvorsorge 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 fehlzuinterpretieren [193].

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 zwischend der 14. und 20. SSW. Die Laserkonisation scheint im

Nebenwirkungsspektrum den anderen operativen Methoden überlegen zu sein [176-178, 193]. Laserevaporisationen und Endozervixkürettagen sind in der Schwangerschaft nicht indiziert [193-195].

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 Schwangerschaftstrimester, in dem die Erstdiagnose erfolgt ist [200].

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

FIGO-Stadium	Schwanger	Nicht-Schwanger
I	70-80 %	42 %
II	11-20 %	35 %
III	3-8 %	21 %
IV	0-3 %	2 %

Quelle:[193]

Die Therapiewahl erfolgt optimalerweise in derselben Weise, wie bei nicht schwangeren Patientinnen [200]. Das Zervixkarzinom in der Schwangerschaft führt zu einem klinischen Dilemma [196-199, 201]. Die Patientin muss nach Aufklärung und Beratung durch den behandelnden Arzt entscheiden, ob eine sofortige stadienadaptierte Therapie mit potentiell Verlust des Feten oder eine Verzögerung der onkologischen Behandlung bis zur Lungenreife mit potentiell negativen Auswirkungen auf die mütterliche Prognose erfolgen soll [198, 199]. Nach Abwarten der fetalen Lungenreife ist als Geburtsmodus ein Kaiserschnitt ratsam [199, 202, 203]. Dies erfordert eine individuelle Therapieplanung unter Berücksichtigung der Wünsche der Patientin in einem interdisziplinären Team (inklusive Geburtshelfer, Neonatologe, Psychologe, Gynäkologischer Onkologe). Dies legt die Geburt in einem spezialisierten Zentrum mit Neonatologie (Perinatalzentrum I nach GBA) und Gynäkologischem Krebszentrum nahe. Steroide (RDS-Prophylaxe) zur Lungenreife, Surfactantgabe, Intubation oder CPAP-Beatmung sind bei hoher Frühgeburtsrate häufig nötig.

9.7.3.2.1. CIN-Läsionen

Die Regressionswahrscheinlichkeiten 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

geringer (27,4-34,2 %), die Progressionsrate beträgt 2,7 9,7 % [193, 195]. CIN-Läsionen (inklusive hochgradige Läsionen) werden daher - trotz eines geringen Progressionsrisikos - in der Schwangerschaft zumeist kolposkopisch kontrolliert und nach der Geburt reevaluiert und ggf. therapiert [193-195, 204]. Während der Schwangerschaft ist das empfohlene Kontrollintervall alle 8-12 Wochen. Die finale Re-Evaluation erfolgt 6-8 Wochen postpartum [193, 195]. Diese Fragestellungen werden ausführlich in der aktuell in Bearbeitung befindlichen S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) abgehandelt. Auf diese soll an dieser Stelle verwiesen werden.

9.7.3.2.2. Mikroinvasives Karzinom

FIGO IA1 und IA2

Beim mikroinvasiven Zervixkarzinom (FIGO-Stadium IA1 und IA2, siehe Tabelle 8) gibt es in der Literatur keinen einheitlichen Konsens bzgl. Geburtsmodus und Therapiebeginn. Bis zur 14. SSW empfehlen Goncalves et al. die Konisation [193]. Ab der 14. SSW sind kolposkopische Kontrollen alle 4-8 Wochen und die Therapie ca. 6 Wochen postpartum das Mittel der Wahl [193]. Somit besteht primär keine medizinische Indikation zum Schwangerschaftsabbruch.

9.7.3.2.3. Makroinvasives Karzinom

FIGO-Stadium IB, IIA

Bis zur 16. SSW steht die Therapie der Patientin im Vordergrund. Dies inkludiert in den meisten Fällen unter Berücksichtigung der Patientinnenwünsche den Schwangerschaftsabbruch. Bei Diagnose im 2. Trimenon ist das Abwarten der fetalen Lungenreife möglich [78, 193]. Eine Chemotherapie kann ab dem 2. Trimenon bis zur 35. SSW zur Stabilisierung der Erkrankung bis zur Geburt dienen [193].

FIGO-Stadium IIB, III, IV

Diese Stadien werden selten in der Schwangerschaft erstdiagnostiziert. Die Therapie der Mutter steht hier im Vordergrund und sollte mit einer cisplatinhaltigen Radio(chemo)therapie erfolgen. Dies inkludiert in den meisten Fällen unter Berücksichtigung der Patientinnenwünsche und der Schwangerschaftswoche den Schwangerschaftsabbruch. Dieser muss nicht in einer direkten Evakuierung der Schwangerschaft (ggf. auch Fetozid) münden. Bei Erstdiagnose im zweiten Trimester wird bis zum Beginn einer Therapie die fetale Lungenreife abgewartet. Diese erfolgt mit einer primären Sektio und Radio(chemo)therapie. Bei Erstdiagnose am Termin ist dieses Vorgehen der Goldstandard [193].

9.7.3.2.4. Geburtsmodus

Der Geburtsmodus hängt vom Stadium der Läsion ab. Bei Patientinnen mit präinvasiven Läsion (inklusive hochgradigen Läsionen) ist eine 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.

Bei makroinvasiven Karzinomen (FIGO IA2, IB, IIA), mikroinvasiven Karzinomen R1 oder ohne Konisation ist der Goldstandard die Sektio gefolgt von einer Hysterektomie und Lymphonodektomie. Bei einer Spontangeburt sind das Risiko einer lymphovaskulären Dissemination der Erkrankung und das Blutungsrisiko stark erhöht. Zudem könnte es zu einer Tumoraussaat im Bereich etwaiger Geburtsverletzungen kommen. Auch erlaubt der Zugangsweg zur Sektio die gleichzeitige stadiengerechte operative Therapie (z.B. Operatives Staging) des invasiven Karzinoms [193].

9.7.3.3. Optionen bei Erstdiagnose und Kinderwunsch

Fertilitätserhalt ist bei immer besseren Überlebenskurven v. a. in Früstadien des Zervixkarzinoms bei jungen Patientinnen ein großes Thema [193]. Mögliche Optionen, die im Beratungsgespräch mit der Patientin erörtert werden können, sind hier fertilitätserhaltende Operationen (Konisation, radikale Trachelektomie, Zervixamputation) und die Ovariopexie. Ein experimentelles Verfahren, das aber bereits seit über einem Jahrzehnt untersucht wird, ist die Kryokonservierung mit Retransplantation von Ovarialgewebe [205]. Es sind weltweit über 25 Geburten nach Transplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe beschrieben, davon 4 in Deutschland (Stand 12/2013) [205]. Die Entnahme und Kryokonservierung des Gewebes kann dabei unabhängig vom Zyklus erfolgen und führt somit zu keiner Verzögerung der onkologischen Therapie [205]. Kryokonservierung von befruchteten oder unbefruchteten Eizellen hingegen ist eine Option bei Frauen, bei denen keine sofortige Therapie nötig ist, da eine Verzögerung der Therapie durch die fertilitätserhaltenden Maßnahmen von bis zu 6 Wochen eintritt [205]. Weitere experimentelle Verfahren sind die neoadjuvante Chemotherapie mit konsekutiver fertilitätserhaltender Operation. Sollte ein Organerhalt nicht möglich sein, bleibt als Option die Leihmutterchaft. Diese ist in Deutschland derzeit gesetzlich nicht erlaubt, wird aber von den Patientinnen bei leichter Erreichbarkeit im nahen Ausland angenommen.

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

Für die Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom haben sich neben dem therapeutischen Standard in den letzten 15 Jahren vielfältige operative Therapieprinzipien und -techniken entwickelt (siehe Abbildung 6). Diese werden im Kapitel 9. Grundlagen der Therapie dargestellt. Somit herrscht leider eine große in den Ergebnissen nicht vergleichbare Therapievarianz in Deutschland ohne, dass die einzelnen Therapieverfahren in größeren randomisiert kontrollierten Studien belegt sind. Hierunter leidet letztendlich die Patientin, da sie flächendeckend Zugang zur standardisierten, stadienabhängigen und somit auch vergleichbaren Therapie haben sollte, deren Effektivität nachgewiesen ist und von der erwartet werden kann, dass die Patientinnen profitieren.

Somit ist es das Ziel, die stadienabhängige Standardbehandlung zu definieren. Abweichungen und Modifikationen müssen der Patientin dargestellt und Vor- und Nachteile (Morbidität, eigene Erfahrung und Ausbildung) kritisch diskutiert werden.

Es stehen unterschiedliche Prinzipien (Fertilitätserhaltend, Nerve-Sparing, Kompartiment-resektion, supraradikale Operationen) und deren Kombinationen zur Verfügung. Zudem werden verschiedene operative Techniken unterschieden wie: Konisation (Messerkonisation, Laserkonisation, Hochfrequenzschlingenexzision (LEEP)), Zervixamputation (einfache Trachelektomie), radikale Trachelektomie, einfache totale Hysterektomie, radikale Hysterektomie und verschiedene erweiterte Techniken (z.B. Lateral erweiterte endopelvine Resektion [LEER], Exenteration). Zu diesen Techniken muss auch über den Zugangsweg (abdominal, vaginal, laparoskopisch, roboterassistiert) und über die Lymphonodektomie (diagnostische Sentineltechnik, diagnostisches Operatives Staging, therapeutische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie) entschieden werden. Diese Prinzipien und Techniken überschneiden sich in einigen Bereichen (siehe Abbildung 6).

10.2. Operatives Vorgehen

Die klassische Operationstechnik ist die radikale Hysterektomie. Diese wird stadienabhängig in der Klassifikation nach Piver-Ruthledge et al. 1974 [158] in Anlehnung an die Empfehlungen von Wertheim, Meigs, Latzko, Okabayashi und anderen durchgeführt (siehe Abbildung 6 und Infokasten 3).

Die Grundprinzipien der Operation bestehen bei der abdominalen Radikaloperation aus folgenden Schritten. Das Vorgehen bei den laparoskopischen oder Roboter-unterstützten Verfahren verläuft analog.

- 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 Binde- 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]:

Infokasten 3: Klassifikation der radikalen Hysterektomie

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

10.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	In der Postmenopause sollte bei makroinvasivem Karzinom eine beidseitige Adnexektomie im Rahmen einer Hysterektomie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

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
Empfehlungsgrad 0	Die laparoskopische radikale Hysterektomie kann alternativ zur abdominalen offenen radikalen Hysterektomie eingesetzt werden.
Level of Evidence 2++	Literatur: [209, 210] Starker Konsens

Ein HTA-Bericht von 2010 [209] sowie ein systematischer Review [210] von 2012 belegen die onkologische Gleichwertigkeit der laparoskopischen mit der abdominalen radikalen Hysterektomie bei unterschiedlichem Nebenwirkungsspektrum. Hier konnte in mehreren nicht-randomisierten Studien und Fallberichten ein vergleichbares rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben (3-5 Jahre Beobachtungsintervall) gezeigt werden. Die Operationszeiten, die Anzahl entfernter Lymphknoten und die „non in sano“-Resektionsrate waren zwischen den beiden Verfahren vergleichbar. Der Blutverlust, die Hospitalisierungszeit, die Bluttransfusionsrate und die postoperative Infektionsrate waren bei der abdominalen Hysterektomie deutlich erhöht. Blasenverletzungen waren bei den laparoskopischen Verfahren deutlich häufiger. Auf Grund der Heterogenität der operativen Techniken (z.B. nerven-sparend, robotic, laparoskopisch, offen, radikal, tailored, pelvine und/oder paraaortale Lymphonodektomie, Sentinel, etc.) zur Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom sind prospektiv-randomisierte vergleichende Studien der verschiedenen Techniken nicht vorhanden. Die meisten Techniken werden als unizentrische Techniken beschrieben beziehungsweise die Datenlage zur Etablierung dieser Techniken basieren auf den Erfahrungen von Einzelzentren [211-219]. Deshalb ist es ausgesprochen schwierig, Unterschiede zwischen den einzelnen OP-Techniken und ihren onkologischen Langzeitfolgen zu beschreiben beziehungsweise nachzuweisen und Empfehlungen auszusprechen, ob einzelne Techniken eingesetzt oder nicht eingesetzt werden sollten.

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].

Somit können zum aktuellen Zeitpunkt nur die Daten der derzeitigen Standardverfahren als langzeitevaluiert gelten. Andere Modifikationen der OP-Techniken einschließlich auch der Roboter-assistierten Operationen [215] zeigen zum derzeitigen Zeitpunkt im Hinblick auf den kurzen Beobachtungszeitraum keinen Vorteil gegenüber den Standardtechniken in der operativen Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom.

10.3. Präoperative Laboruntersuchungen

Notwendige präoperative Laboruntersuchungen sind:

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

10.4. Vorgehen nach primärer Radio(chemo)therapie

10.3.	Konsensbasiertes Statement nach systematischer Recherche:
EK	Die Wertigkeit der sekundären Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie bezogen auf die Lokalrezidivrate, das krankheitsfreie Überleben, das metastasenfremie Überleben oder das Gesamtüberleben ist unklar.
	Starker Konsens

10.4.	Konsensbasiertes Statement:
EK	Eine Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie bei klinischer und bildgebender Komplettremission hat eine höhere Morbidität im Vergleich zur alleinigen primären Radio(chemo)therapie.
	Starker Konsens

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

Die Datenlage zur Beantwortung der Frage des Einflusses einer sekundären einfachen Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie ist gering. Zu dieser Fragestellung wurde von der Leitliniengruppe eine systematische Recherche in Auftrag gegeben (siehe Leitlinienreport). Es existiert nur eine kleine und vorzeitig abgebrochene randomisierte Studie (n=61), welche eine alleinige Radio(chemo)therapie mit einer R(CH)T gefolgt von einer einfachen Hysterektomie untersuchte. Diese zeigte für die Stadien IB2/II in der kombinierten Gruppe (R(CH)T plus OP) eher ein schlechteres Ergebnis im Vergleich zur alleinigen Radio(chemo)therapie (Ereignisfreies Überleben nach 3 Jahren 72 % [Standardabweichung 9 %] vs. 89 % [Standardabweichung 6 %] und Gesamtüberleben nach 3 Jahren 86 % [Standardabweichung 6 %] vs. 97 % [Standardabweichung 3 %]; nicht signifikant) [222]. Auch die wenigen anderen Studien zeigten keinen Überlebensvorteil durch die sekundäre Hysterektomie nach Radio(chemo)therapie [223, 224]. Eine Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie bei klinischer und bildgebender Komplettremission hat eine höhere Morbidität im Vergleich zur alleinigen primären Radio(chemo)therapie [222, 225-227]. In retrospektiven Analysen zeigten sich vornehmlich symptomatische Lymphozelen, Blutungen, Blasen- und Ureterverletzungen, sowie Fistelbildung und Blasen- und Beckenentzündungen. Des Weiteren sind Lymphozelen, Abszesse, Chylaszites, Inkontinenz und Wundheilungsstörungen (z.B. auch Dehiszenzen des Vaginalstumpfs) beschrieben. Weniger häufig traten Verletzungen des Darms ebenfalls mit Fistelbildung und Lungenembolien auf [222, 225-227]. Dennoch kann eine einfache Hysterektomie für größere Tumoren (etwa ab 6 cm) nach primärer R(CH)T erwogen werden, insbesondere dann, wenn der therapeutische Effekt einer alleinigen R(CH)T als gering eingeschätzt wird [226]. Dabei erlaubt die gegenwärtige Datenlage keine Empfehlung hinsichtlich der zu wählenden operativen Radikalität (einfache HE versus radikale HE). Ob die Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie ohne klinische Komplettremission mit histologischem Tumornachweis Vorteile in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben hat ist unklar (EK nach systematischer Recherche). Ziel einer ggf. durchgeführten Komplettierungsoperation kann die komplette Resektion eventuell noch vorhandener Tumorreste sein.

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)

11.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Neue intensitätsmodulierte Techniken sollten zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes in der Therapie des Zervixkarzinoms zum Einsatz kommen.
	Starker Konsens

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 präsakrale 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 Lagerungsungenauigkeit 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].

11.1.2. Technik der Brachytherapie in der primären kombinierten Radio(chemo)therapie

11.2.	Leitlinienadaptierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Brachytherapie sollte Bestandteil des kurativen Therapiekonzeptes in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms, die eine Radio(chemo)therapie beinhaltet, sein.
Level of Evidence 4	Leitlinienadaptation: SIGN 2008 (EK) [78] Starker Konsens

11.3.	Konsensbasiertes Statement:
EK	Die MRT-geplante Brachytherapie kann dazu beitragen, Risikoorgane zu schonen und die Dosisverteilung dem Tumor besser anzupassen.
	Starker Konsens

Die Empfehlung 11.15. basiert auf einem Expertenkonsens und stellt eine Adaptation einer entsprechenden Empfehlung in der SIGN-Leitlinie von 2008 dar, die ebenfalls auf einem Expertenkonsens basierte. Die Brachytherapie ist integraler Bestandteil des kurativen Konzeptes in der primären Therapie des Zervixkarzinoms. Verschiedene Techniken (LDR, HDR, PDR) stehen zur Verfügung. Die äquivalente Dosis (EOD_{2Gy}) aus der Kombination von perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie liegt bei mindestens 85-90 Gy [234-236]. Eine MRT-gestützte Brachytherapieplanung macht eine individualisierte Therapie unter bestmöglicher Schonung der Risikoorgane möglich [237].

11.1.3. Technik der simultanen Chemotherapie

Drei systematische Reviews zeigen, dass die primäre kombinierte Radio(chemo)therapie einen hoch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben im Vergleich zu Radiotherapie alleine bringt [238-240] (siehe auch Kapitel 11.1.4). Eine weitere Metaanalyse von drei randomisierten Studien konnte auch in der adjuvanten Situation beim frühen Zervixkarzinom zeigen, dass durch eine zusätzliche platinhaltige Chemotherapie zu einer Strahlentherapie einheitlich in allen Studien das Todesfallrisiko reduziert und das progressionsfreie Intervall signifikant verlängert wird sowie eine Erhöhung der lokalen Kontrolle erreicht wird [241] (siehe auch Kapitel 11.1.5 Adjuvante Radio(chemo)therapie).

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 Bestrahlungswoche [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

11.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei der Patientin mit Zervixkarzinom soll bei Indikationsstellung zu einer primären Radiotherapie ab Stadium IB2 diese in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie erfolgen.
Level of Evidence 1++	Literatur: [238, 239] Konsens

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 Cochrane-Analyse von 2005 (24 eingeschlossene RCTs, n=4921) entspricht die HR von 0,69 gepoolt über alle Studien (95 % KI: 0,61 – 0,77, p < 0,00001) einer 31 % Riskoreduktion des Sterberisikos oder einer absoluten Überlebensverbesserung um 10 % (95 % KI: 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 % KI: 3,08 – 6,79; p < 0,00001) und Grad III/IV (OR: 8,97 95 % KI: 6,11 – 13,15; p < 0,00001) hämatologische Toxizität; Grad I/II (OR: 2,40 95 % KI: 1,91 – 3,00; p < 0,00001) und Grad III/IV (OR: 6,32 95 % KI: 4,39 – 9,07; p < 0,00001) Leukopenie; Grad III/IV gastrointestinale Toxizität (OR: 2,77 95 % KI: 1,90 – 4,02; p < 0,00001) und Grad I/II neurologische Toxizität (OR: 6,04 95 % KI: 2,35 – 15,55; p = 0,0002) [238].

Da über 70 % der oben genannten Studien Patientinnen der FIGO-Stadien \geq II und III einschlossen, ist die kombinierte Radio(chemo)therapie für Tumoren (\geq 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,

allerdings bei unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil. Aus der Ära der kombinierten Radio(chemo)therapie liegt für kein FIGO-Stadium ein prospektiv randomisierter Vergleich zwischen radikaler HE mit Lymphonodektomie und kombinierter Radio(chemo)therapie mit bzw. ohne paraaortalem Feld vor [114]. Für Patientinnen mit FIGO Stadium III gilt die Radio(chemo)therapie als Standardtherapie (siehe Kapitel 9.6.2.4. FIGO-Stadium III). Für Patientinnen im FIGO-Stadium IVA sollte eine individuelle Entscheidung nach interdisziplinärer Beratung der Patientin getroffen werden (siehe Kapitel 9.6.2.5 FIGO-Stadium IV). Die Strahlentherapie im Stadium IVA ist mit einem hohen Fistelrisiko verbunden [249].

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

11.5.	Konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren zum Einsatz kommen.
Level of Evidence 1-	Literatur: [241, 250] Konsens

Die adjuvante Radio(chemo)therapie kommt bei Patientinnen mit mehreren (≥ 3 Risikofaktoren) Risikofaktoren zum Einsatz. Die in der Leitliniengruppe definierten Indikationen hierzu sind in Empfehlung 9.3. dargestellt.

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 Tumorgroße > 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

Nach lege artis durchgeführter kombinierter simultaner Radio(chemo)therapie profitieren Patientinnen nicht quoad vitam von einer sekundären („adjuvanten“) Hysterektomie. Unklar ist die Datenlage bei Patientinnen mit Residualtumor nach der Primärtherapie. Die Operation erhöht das Risiko für Komplikationen, ohne das bisher klar ist, ob die onkologischen Ergebnisse positiv beeinflusst werden [222] (siehe Kapitel 10.4 Vorgehen nach primärer Radio(chemo)therapie).

11.1.7. Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie

11.6.	Evidenzbasiertes Statement:
Level of Evidence 1 -	Der Stellenwert der konsolidierenden Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie ist nicht gesichert.
	Literatur [242, 260] Starker Konsens

Aufgrund der hohen Rate von Fernmetastasen bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumoren (\geq 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 q21d 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

11.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die neoadjuvante Radio(chemo)therapie sollte außerhalb von Studien nicht angewandt werden.
	Starker Konsens

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 verglichen 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

Durch eine Ovariopexie bei jungen prämenopausalen Patientinnen vor Beginn der Radio(chemo)therapie kann im Kontext mit modernen Techniken eine deutliche Reduktion der Ovardosis erreicht werden kann [205, 267]. Voraussetzung ist eine suffiziente Ovariopexie deutlich oberhalb des pelvinen Bestrahlungsfelds [268] (siehe Kapitel 9.6 Stadienabhängige Therapie).

Zu den Fragen zur Hormonsubstitution nach Plattenepithel- bzw Adenokarzinom und nach Adnexektomie beidseits oder nach Radiatio mit Verlust der ovariellen Funktion verweisen wir auf die in Überarbeitung befindliche Leitlinie zur „Hormontherapie (HT) in der Peri- und Postmenopause“ (AWMF-Registernummer: 015/062).

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

Die intraoperative Radiotherapie (IORT) ist ein Verfahren zur lokalen Dosisaufsättigung von im Rahmen einer operativen Resektion definierten Hochrisikobereichen, z. B. Arealen mit erwartetem oder gesichertem Tumorrest sowie klinisch oder histologisch nachgewiesen befallenen Lymphknotenstationen. Sie wird typischerweise mit hohen Einzeldosen von 10-20 Gy mit Elektronen, niedrigerenergetischen Photonen (100-250 kV) oder als Brachytherapie unter Einsatz von an das Tumorbett angepassten Moulagen eingesetzt. In Fallserien und nicht randomisierten Studie wurde die IORT sowohl in Konzepte der Rezidivtherapie als auch der Primärbehandlung integriert [269-273]. Einzelfälle zeigen einen positiven Effekt, wobei dieser aber auch durch zusätzliche Risikofaktoren beeinflusst wird. Dies ist ein Verfahren, welches außerhalb von Studien aktuell keinen Stellenwert hat.

11.2. Anämie unter Radio(chemo)therapie

D. Vordermark

11.9.	Leitlinienadaptierte Empfehlung:
Empfehlungsgrad B	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.
Level of Evidence 2++	Leitlinienadaptation: SIGN 2008 [78] Starker Konsens

11.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Korrektur der Anämie unter Radio(chemo)therapie sollte mittels Transfusion erfolgen.
Level of Evidence 1+	Leitlinienadaptation: SIGN 2008 [78] + Aktualisierungsrecherche Starker Konsens

11.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	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.
Level of Evidence 1+	Leitlinienadaptation: SIGN 2008 [78] + Aktualisierungsrecherche Konsens

Eine Anämie vor oder während einer primären Radio(chemo)therapie der Patientin mit Zervixkarzinom ist mit klinischen Faktoren (Tumorgroße, 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 ($\geq 7,452$ 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, Tumorphoxie 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.

Der Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Faktoren zur Vorbeugung oder Behandlung einer Anämie bei der Radio(chemo)therapie der Patientin mit Zervixkarzinom erbrachte in vier randomisierten Studien keine positiven Ergebnisse: es zeigten sich erhöhte Raten an thromboembolischen Ereignissen ohne Verbesserung der Tumorkontrolle, des Gesamtüberlebens oder des rezidivfreien Überlebens [278-281].

Eine aktualisierter Cochrane-Review der Daten von 20.102 Patienten mit Tumoren verschiedener Entitäten in 91 Studien, bei denen Erythropoetin oder Darbepoetin zur Prophylaxe oder Therapie einer Anämie eingesetzt wurde, fand starke Evidenz für erhöhte Mortalität während der Studienteilnahme und für gehäufte thromboembolische Ereignisse bei Einsatz dieser Wachstumsfaktoren sowie Evidenz für reduziertes Gesamtüberleben [282]. Die Anwendung Erythropoese-stimulierender Faktoren in kurativen Therapiekonzepten ist deshalb zurückhaltend zu betrachten.

Während in der SIGN-Leitlinie (2008) noch die Korrektur einer Anämie bei Radio- oder Radio(chemo)therapie des Zervixkarzinoms mittels Bluttransfusion oder Erythropoetin empfohlen wurde, hat die systematische Aktualisierungsrecherche und Bewertung der seitdem hierzu publizierten Literatur zusätzliche Erkenntnisse bezüglich fehlender positiver Effekte bzw. auch vorliegender negativer Auswirkungen der Gabe Erythropoese-stimulierender Faktoren (siehe oben) erbracht. Insgesamt wurden 4 zervixkarzinomspezifische RCTs gefunden [278-281]. Diese sind im Text erläutert. Somit wird nur die Empfehlung zur Korrektur der Anämie unter Radiotherapie adaptiert und aufgrund der Datenlage aus der Updaterecherche weiter auf lediglich mittels Transfusion spezifiziert. Ergänzend ist zur Prophylaxe von Bluttransfusionen mittels Erythrozytenkonzentraten die Substitution essenzieller Nahrungsbestandteile (z.B. Eisenpräparate) der Erythropoese möglich.

12. Medikamentöse Therapie

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

Die medikamentöse Systemtherapie der Patientin mit Zervixkarzinom wird in unterschiedlichen Situationen (neoadjuvant, adjuvant, Rezidiv- beziehungsweise Palliativsituation) entweder alleine als medikamentöse Therapie (Chemotherapie, zielgerichtete Therapie) oder in Kombination mit der Strahlentherapie eingesetzt (siehe Kapitel 9 Grundlagen der Therapie, 10 Operative Therapie, 11 Strahlentherapie, 18 Lokalrezidiv, 19 Metastasen). Grundsätzlich ist es so, dass die zervixkarzinomspezifischen Tumortypen (Plattenepithel- und Adenokarzinom) weniger gut als andere Genitalkarzinome (zum Beispiel das Ovarialkarzinom) auf eine medikamentöse Therapie ansprechen. Die stärkste Auswirkung der medikamentösen Therapie auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben zeigen sich beim Zervixkarzinom sowohl in der primären als auch in der adjuvanten Situation in der simultanen Kombination von Cisplatin und Strahlentherapie (siehe Kapitel 11.1.4 Indikation zur primären Radiatio oder Radio(chemo)therapie und 11.1.5 Adjuvante Radio(chemo)therapie).

12.1. Primärbehandlung

Der Standard der Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom in den Stadien \leq FIGO Stadium II ist entweder die Operation oder die Radio(chemo)therapie (siehe Kapitel 9 Grundlagen der Therapie). Mitte der 90er Jahre sind randomisiert kontrollierte Studien mit Vergleich Strahlentherapie plus/ minus simultane Chemotherapie durchgeführt worden (siehe Kapitel 11.1.4 Indikation zur primären Radiatio oder Radio(chemo)therapie).

Die medikamentös eingesetzte Substanz war zumeist die Cisplatin-Monotherapie. Medikamentöse Kombinationstherapien haben bei erhöhter Toxizität keine signifikante Verbesserung des Progressionsfreien- oder des Gesamtüberlebens gezeigt [238-240, 243-248] (siehe Kapitel 11.1.4 Indikation zur primären Radiatio oder Radio(chemo)therapie). In der primären und der adjuvanten Situation hat sich in keiner Studie ein Vorteil dafür gezeigt, neben der Chemotherapie eine zusätzliche zielgerichtete Therapie einzusetzen. Somit sind die derzeitigen Standardtherapie-Protokolle in der Primärsituation Protokolle ohne zielgerichtete Therapien.

Die systemische Chemotherapie ist als integraler Bestandteil der kombinierten Radio(chemo)therapie einer der Standards in der Primärbehandlung der Patientin mit Zervixkarzinom [238-240, 248]. Zielgerichtete Therapien haben lediglich aufgrund der auf dem ASCO 2013 vorgestellten Daten der GOG 240-Studie (Vollpublikation ist mittlerweile auch erschienen [283]) in der primär metastasierten, persistierendem oder rezidierten Situation einen potentiellen Nutzen bei erhöhtem Nebenwirkungsspektrum (siehe Kapitel 19.3.4.1 Zielgerichtete Therapie). Die individuellen Therapieziele müssen hier mit der Patientin besprochen werden (siehe Empfehlung 6.9.).

Das gleiche Prinzip gilt für die adjuvante Radio(chemo)therapie, bei der Studien ebenfalls einen Vorteil der Radio(chemo)therapie gegenüber der alleinigen Radiatio gezeigt haben [112, 125, 241, 256] (siehe auch Kapitel 11.1.5 Adjuvante Radio(chemo)therapie). Aufgrund der Erhöhung der Morbidität durch die Kombination mehrerer Verfahren gilt das unimodale Prinzip der alleinigen Operation

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 sowie 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.

Prinzipiell 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 Tumorgroße 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 abzuwiegen. 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 da intraoperativ eine suffiziente Beurteilung der ehemaligen Tumorausbreitung nicht möglich ist, sollte in der Form operiert werden, die zuvor geplant gewesen war.

Bezüglich einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie nach Operation oder nach Bestrahlung bzw. Radio(chemo)therapie ist aufgrund der großen Heterogenität der Studien und der zum Teil kleinen Fallzahlen keine Aussage möglich. Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie wurde bei Hochrisikopatientinnen mit mehreren Risikofaktoren L1, V1, tiefer Stromainfiltration, bei R1-Resektion oder fortgeschrittenen Tumoren (\geq FIGO-Stadium IIB) gestellt. Nach den vorliegenden Studien führt eine konsolidierende Chemotherapie nach Operation bzw. nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie zu keiner sicheren Verbesserung des Gesamtüberlebens bei erhöhter Toxizität [286] (siehe auch Kapitel 11.1.7 Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie).

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 lokoregionärer Ausbreitung aber betroffenen paraaortalen Lymphknoten als primär metastasiert gelten. Dieser Aspekt ist ein wichtiger Bestandteil des Aufklärungsgesprächs 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), Vinorelbin (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
EK	Die Supportivtherapie zur Prophylaxe und Minimierung therapie- oder tumorbedingter Symptome soll leitliniengerecht erfolgen.
	Starker Konsens

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

Emesis Risiko in % (ohne antiemetische Prophylaxe)	Substanz
Hoch (> 90 %)	Cisplatin, Cyclophosphamid (> 1500 mg/m ²)
Moderat (30-90 %)	Doxorubicin*, Epirubicin*, Carboplatin, Ifosfamid, Cyclophosphamid (< 1500 mg/m ²), Oxaliplatin
Gering (10-30 %)	Mitomycin, Mitoxantron, Docetaxel, Paclitaxel, Doxorubicin HCL liposome Injektion, Etoposid, 5-Fluorouracil, Gemcitabin, Topotecan, Methotrexat (> 100 mg/m ²)
Minimal (<10 %)	Bevacizumab, Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin
* diese Anthracycline werden, wenn sie mit Cyclophosphamid kombiniert werden, dem hohem Risiko zugeordnet	

Tabelle 14: Emetogenes Potenzial oral applizierter antineoplastischer Substanzen

Emesis Risiko in % (ohne antiemetische Prophylaxe)	Substanz
Hoch (> 90 %)	Keine
Moderat (30-90 %)	Cyclophosphamid
Gering (10-30 %)	Capecitabin, Etoposid
Minimal (<10 %)	Methotrexat
Bei den oral applizierten Zytostatika kann die antiemetische Prophylaxe mitunter von dem in Tabelle 15 angegeben Schema abweichen und muss individualisiert werden.	

13.1.2. Antiemetische Strategie

Wichtig ist vor Beginn der Chemotherapie die antiemetische Strategie für die akute und verzögerte Phase des Erbrechens festzulegen (Tabelle 15). Eine erst im Verlauf der Therapie einsetzende symptomorientierte Behandlung ist nur noch bedingt wirksam, insbesondere auch für die Prophylaxe in der verzögerten Phase des Erbrechens. Als erstes wird das emetogene Potenzial der Chemotherapie festgelegt. Hierbei ist das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potenzial ausschlaggebend; es ergibt sich kein additiver Effekt durch weitere Zytostatika (Ausnahme: AC basierte Chemotherapie). Insbesondere bei ambulant behandelten Patienten ist die schriftliche Erstellung und Aushändigung eines Medikamentenplanes unverzichtbar. Die einmalige tägliche Gabe der Antiemetika ist häufig ausreichend. Die orale Einnahme der Antiemetika ist bei äquipotenter Dosierung unter Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit der i.v.-Gabe in ihrer Wirksamkeit ebenbürtig (siehe Fachinformation). Mehrtageschemotherapien mit unverändertem emetogenen Potential an den Einzeltagen erfordert die Gabe der Antiemetika an jedem Chemotherapie-tag wie an Tag 1 bzw. bei Anwendung von Palonosetron jeden zweiten Tag (z.B. d1, d3, d5). Nach Ende der Chemotherapie ist eine Prophylaxe des verzögerten Erbrechens einzuleiten.

Tabelle 15: Antiemetische Prophylaxe des chemotherapie-induzierten Erbrechens, gemäß der Leitlinien des ASCO Updates 2011 [290]

Emetogenes Potential	Akute Phase (bis 24 h nach Chemotherapie)	Verzögerte Phase (ab Stunde 24 bis Tag 5 nach CTX)
Hoch (inkl. AC basierte CHT)	5-HT₃-RA Granisetron: 2 mg p.o./1 mg i.v. Ondansetron: 16 mg p.o./8 mg i.v. Palonosetron: 0,5 mg p.o./0,25 mg i.v. Tropisetron: 5 mg p.o./i.v. + Steroid Dexamethason: 12 mg p.o./i.v. + NK-1-RA Aprepitant: 125 mg p.o. oder Fosaprepitant: 150 mg i.v. einmalig	Steroid Dexamethason: 8 mg p.o./i.v. Tag 2-3 (4) + NK-1-RA Aprepitant: 80 mg p.o. Tag 2-3
Moderat	5-HT₃-RA, Palonosetron bevorzugt: 0,5 mg p.o./0,25 mg i.v. + Steroid Dexamethason: 8 mg p.o./i.v.	Steroid Dexamethason: 8 mg p.o./i.v. Tag 2-3
Gering	Steroid Dexamethason: 8 mg p.o./i.v.	keine Routineprophylaxe
Minimal	keine Routineprophylaxe	keine Routineprophylaxe

Abkürzungen: 5-HT₃ RA: 5- Hydroxytryptamine-3 Rezeptorantagonist; i.v.: intravenös, p.o.: per os, NK-1-RA: Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten, CHT: Chemotherapie, AC-basiert: anthrazyklinbasiert

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].

Tabelle 16: Risikokategorien der Strahlentherapie für Übelkeit/Erbrechen

Emesis-Risiko	Bestrahlte Körperregion
hoch (> 90 %)	Ganzkörperbestrahlung, total nodale Bestrahlung
moderat (30-90 %)	Oberes Abdomen, obere Halbkörperbestrahlung
gering (10-30 %)	Unterer Thorax, Becken, Hirnschädel, Neuroachse, HNO
minimal (< 10 %)	Extremitäten, Mamma

Bewährt haben sich folgende Schemata mit Dosierungen analog der Tabelle 15. Bei *hohem emetogenem Risiko (HEC)* sollten 5-HT₃ RA vor jeder Fraktion während der Strahlentherapie, fortgesetzt bis 24 Stunden nach Abschluss der Strahlentherapie sowie Dexamethason während der Fraktionen 1-5 appliziert werden. Bei *moderatem emetogenem Risiko (MEC)* sollten 5-HT₃ RA vor jeder Fraktion während der Strahlentherapie sowie Dexamethason während der Fraktionen 1-5 appliziert werden. Bei *gering emetogenem Potential* sollten 5-HT₃ RA entweder als Rescue Therapie oder als Prophylaxe eingesetzt werden. Wenn eine Rescue-Therapie genutzt wird, sollte eine Weiterbehandlung bis zum Ende der Strahlentherapie erfolgen. Bei *minimal emetogenem Potential* empfiehlt sich Metoclopramid oder Prochlorperazin. Bei Bedarf können die Patientinnen eine Rescue-Therapie erhalten. Wenn eine Rescue-Therapie genutzt wird, sollte eine Weiterbehandlung bis zum Ende der Strahlentherapie erfolgen.

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 Tumorlokalisierung höher sein sollte.

13.1.4. Diarrhoe/Enteritis

Typische Symptome der Diarrhö sind neben der Erhöhung der Stuhlfrequenz häufig Bauchschmerzen und Tenesmen. Blut- und Schleimabgänge sowie Fieber und Übelkeit sind begleitend ebenfalls möglich. In extremen Fällen können der Volumenmangel und die Elektrolytentgleisungen zu lebensbedrohlichen Situationen mit Nierenversagen und metabolischer Azidose führen [292] insbesondere bei Patientinnen mit tumorbedingtem Harnstau und Kreatininerhöhung.

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

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

Eine individuelle Bestrahlungsplanung nach vorgegebenen Standards ermöglicht das Volumen der Mukosa im Bestrahlungsfeld zu reduzieren. Bei radiogener Enteritis wird eine fettarme, glutaminreiche Diät, ggf. mit Zusatz von Vitamin E-Präparaten empfohlen. Die Therapie der Enteritis ist wie auch bei der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe symptomatisch mit Loperamid, Spasmolytika und Anticholinergika. Bei therapieresistenten Situationen wird Octreotid angewendet; bei Nachweis von Clostridiumtoxin im Stuhl orales Metronidazol oder Vancomycin.

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 Myelotoxizität kann dosislimitierend für eine Chemotherapie sein und zu Therapieunterbrechungen führen. Die Leitlinien von ASCO (2006) und EORTC (2011) empfehlen bei der Chemotherapie, G-CSF bereits bei einem Risiko der febrilen Neutropenie (FN) $\geq 20\%$ einzusetzen [297, 298]. Bei einem moderaten FN Risiko von 10-20 % (z. B. Cisplatin/Topotecan, Cisplatin/Paclitaxel (weekly) oder Cisplatin bei Radio(chemo)therapie) empfehlen die Leitlinien vor jedem Chemotherapiezyklus das individuelle FN Gesamtrisiko zu ermitteln (Tabelle 17), um ggf. eine entsprechende G-CSF Prophylaxe zu planen.

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

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

Patientenbezogene Risikofaktoren für febrile Neutropenie (FN)	
Hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Alter > 65 Jahre
Erhöhtes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Fortgeschrittene Erkrankung • Vorhergehende FN-Episoden • Keine Antibiotika-Prophylaxe, kein Einsatz von G-CSF
Andere Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • 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), Natrium, 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 (= Aminothiold) zur Reduktion strahlentherapiebedingter 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 Dexpantenol, Kamillesitzbäder und Sitzbäder mit synthetischen Gerbstoffen wie Phenol-Methanal-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 (Östrogenhaltige Cremes oder Gele, Ovula, Inserts oder Vaginaltabletten) oder Benzylaminhaltige 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 Lymphödem).

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 vermindert werden. Im Einzelfall kann bei hohem Leidensdruck unter sorgfältiger Risikoabwägung und entsprechender Aufklärung der Patientin eine lokale Östrogenbehandlung durchgeführt werden. Ca. 4-6 Wochen nach Ende der Strahlentherapie, die die Vaginalregion einbezogen hat, ist die mechanische Dilatation (Vaginaldilatoren, Bepanthenampons) 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

Patientinnen mit einem Zervixkarzinom weisen eine Reihe von psychosozialen Belastungen auf [302-306]. Neben Beeinträchtigungen der psychischen Befindlichkeit, stehen Störungen der Sexualfunktionen im Vordergrund, die Auswirkungen auf das Selbstwertgefühl, das Körperbild und die wahrgenommene sexuelle Attraktivität und damit auch die Lebensqualität der Patientinnen haben. Beim Zervixkarzinom ist die Sexualität der Patientinnen besonders beeinträchtigt, wenn eine umfassende Operation oder Radio(chemo)therapie durchgeführt werden musste und es zu Verwachsungen im Behandlungsbereich oder zu einer Verkürzung der Scheide gekommen ist. Zudem können therapiebedingte Nervenverletzungen die Lubrikation stören. Eine Radio(chemo)therapie kann zu Strahlenfibrosen oder Fistelbildung führen und das Scheidengewebe anfälliger für Infektionen machen. Alle diese Behandlungen können den Geschlechtsverkehr, unter anderem durch Schmerzen, sehr erschweren, wenn nicht unmöglich machen [307, 308].

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

Die psychosoziale Beratung und psychoonkologische Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom ist integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar [305, 306, 309-311]. Die psychoonkologische Versorgung der Patientinnen wird auf der Basis eines interdisziplinären Ansatzes zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert. Die psychoonkologischen Maßnahmen sollen in ein Gesamtkonzept der onkologischen Behandlung integriert werden.

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

Psychosoziale Hilfen (Beratung und psychoonkologische Behandlung) umfassen eine patientengerechte Information und Beratung, eine qualifizierte psychosoziale Diagnostik, sowie eine gezielte psychosoziale Unterstützung. Diese schließt die Verarbeitung der Erkrankung, der Behandlung und der auftretenden Nebenwirkungen und Folgeprobleme sowie den Umgang mit fortbestehenden Funktionsstörungen und weiteren krankheits- oder behandlungsassoziierten Einschränkungen wie wirtschaftlichen Schwierigkeiten und Fragen zur Rückkehr ins Erwerbsleben ein. Konkret können diese Maßnahmen also im Sinne von psychologischen/psychoonkologischen Interventionen, Beratung durch Sozialarbeiter, onkologische Rehabilitationen oder weitere professionelle Einrichtungen erbracht werden. Diese Hilfen richten sich an Betroffene und Angehörige des Umfeldes und betreffen die gesamte Krankheitsphase von Diagnose, Aufklärung, Therapie, supportiver Behandlung, Rehabilitation, Nachsorge und ggf. palliativmedizinischer Versorgung.

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

Die diagnostische Abklärung sowie Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen sollten entsprechen der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL) erfolgen [310]. Dies beinhaltet, dass die Patientin frühzeitig nach Diagnosestellung oder im Behandlungsverlauf über die Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden sollte. Hierbei sollte eine enge Absprache mit allen in die Versorgung der Patientin involvierten Personen (z. B. Gynäkologischer Onkologe, Hausarzt, Frauenarzt, Radioonkologe, ambulanter Pflegedienst...) angestrebt und ein kontinuierlicher Informationsfluss sichergestellt werden [305].

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 Schambesetztheit 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

Die genannten psychoonkologische Interventionen sind sowohl bei schweren psychischen Belastungen, Paarkonflikten sowie bei psychischen Störungen insbesondere depressive Störungen und Angststörungen indiziert [310, 314]. Die psychoonkologischen Interventionen sollten am individuellen Bedarf der Patientin ausgerichtet werden [315] und dem in der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL) festgelegten Algorithmus folgen. Ebenso sollte der Wunsch der Patientin berücksichtigt sowie der Partner und die Angehörigen in die psychosoziale Beratung und Behandlung der Patientin eingebunden werden.

14.2. Messung der Lebensqualität

O. Damm, W. Greiner

14.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Untersuchungen zur Lebensqualität bei Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen sowohl in klinischen Studien als auch in der Versorgungsforschung durchgeführt werden.
	Starker Konsens

14.2.1. Bedeutung der Lebensqualitätsforschung

Die Einbeziehung von Lebensqualität als patientenrelevanter Ergebnisparameter gewinnt in der medizinischen und gesundheitswissenschaftlichen Forschung zunehmend an Relevanz. Lebensqualität stellt mittlerweile ein gut etabliertes Kriterium zur Bewertung des Therapieerfolges dar, bei dem die Patientenperspektive im Mittelpunkt steht. Insbesondere in der Onkologie kann die Steigerung oder Erhaltung der Lebensqualität neben der Verringerung von Morbidität und Mortalität als ein wichtiges Behandlungsziel bezeichnet werden. Vor allem wenn höhere Responderaten neuer Wirkstoffe oder Kombinationen mit einer erhöhten Toxizität und einem verstärkten Nebenwirkungsprofil einhergehen, erlangt die Lebensqualität von Patienten und Patientinnen an Bedeutung. Die explizite Erwähnung von Lebensqualität im SGB V unterstreicht zudem die gesundheitspolitische Relevanz der Thematik in Deutschland.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als ein multidimensionales Konstrukt zu verstehen, das physische, psychische und soziale Aspekte der Gesundheit zusammenfasst und dabei das subjektive Empfinden in den Vordergrund stellt [316]. Neben dem körperlichen Status liegt der Fokus der Lebensqualitätsforschung also u. a. auch auf dem psychischen Zustand und den sozialen Beziehungen. Die wahrgenommene Lebensqualität kann darüber hinaus durch den kulturellen Hintergrund und individuelle Wertesysteme beeinflusst werden.

14.2.2. Erhebung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Mittlerweile existiert eine Vielzahl von standardisierten und validierten Instrumenten, mit denen das komplexe Konstrukt Lebensqualität gemessen werden kann. Befragungsinstrumente erfassen dabei in der Regel eine Reihe unterschiedlicher Lebensqualitätsdimensionen, die die physische und psychische Befindlichkeit sowie soziale Implikationen umfassen aber auch Einschränkungen in spezifischen Lebensbereichen (z. B. Sexualität) einbeziehen können. Die wichtigsten Dimensionen stellen körperliche Beschwerden (wie z. B. Schmerz), der psychische Zustand, funktionale Einschränkungen in alltäglichen Lebensbereichen sowie Beziehungen mit dem sozialen Umfeld dar.

Bei der Erfassung der Lebensqualität werden generell generische Instrumente, die krankheitsübergreifend eingesetzt werden können, von krankheitsspezifischen Instrumenten unterschieden. Neben dieser Klassifikation nach dem Krankheitsbezug lassen sich Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zudem nach dem Grad der Ergebnisaggregation differenzieren.

Eine allgemeine Übersicht zu Messinstrumenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität findet sich in der „Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database“ (www.proqolid.org). Eine Vernetzung von Forschungsaktivitäten erfolgt durch die „International Society for Quality of Life Research“ (www.isoqol.org).

14.2.3. Zervixkarzinomrelevante Messinstrumente

Neben den generischen Messverfahren existiert auch eine Reihe von krebsspezifischen Instrumenten, die eine höhere Sensitivität bei der Erhebung von krankheits- und therapiebedingten Lebensqualitätsveränderungen aufweisen. Zu den am häufigsten eingesetzten Fragebögen, die sich mit der Erfassung von Lebensqualität bei Tumorerkrankungen beschäftigen, gehören der EORTC QLQ-C30 sowie der FACT-G [317, 318]. Beide Instrumente wurden einer intensiven Validierung unterzogen sowie in eine Vielzahl von Sprachen übersetzt und in entsprechenden Anwendungen getestet [319]. Beide Instrumente haben gemeinsam, dass sie sich aus einem jeweiligen Kernmodul und verschiedenen Zusatzmodulen, die diagnose-, behandlungs- und symptom-spezifische Aspekte aufgreifen, zusammensetzen. So wird gewährleistet, dass neben dem allgemeinen Gesundheitsstatus auch erkrankungsspezifische Implikationen unterschiedlicher Tumorentitäten berücksichtigt werden können. Die Leitliniengruppe äußert sich dezidiert nicht dazu, welcher spezifische Fragebogen als Standard zu werten ist und mit welchen potentiell anfallenden Kosten zu rechnen ist.

Der EORTC QLQ-C30 hat sich mittlerweile als europäisches Standardinstrument zur Lebensqualitätserhebung in der Onkologie etabliert und liegt auch in deutscher Sprache vor. Er besteht aus einem 30 Fragen umfassenden Kernfragebogen und wird durch diagnose- bzw. behandlungsspezifische Module ergänzt. Für den EORTC-Fragebogen liegt mit dem EORTC QLQ-CX24 auch ein zervixkarzinomspezifisches Modul vor, das sich mit 24 Items zervixkarzinomrelevanten Beschwerden und Einschränkungen widmet [320]. Der EORTC QLQ-CX24 enthält dabei hauptsächlich Fragen zu urologischen, gastrointestinalen und vaginalen Symptomen, zur Körperwahrnehmung sowie zu sexuellen Funktionsbeeinträchtigungen.

Bisherige Studien zur Lebensqualität von Frauen mit Zervixkarzinom lassen sich in drei Kategorien einteilen: (I) vergleichende Evaluationsstudien zu den Lebensqualitätseffekten unterschiedlicher Behandlungsalternativen sowie Studien zur Erhebung der Lebensqualität bei einzelnen Therapieregimen oder spezifischen Krankheitsstadien, (II) Studien zur Bewertung der Lebensqualität bei Zervixkarzinomüberlebenden, (III) Studien zur Ermittlung von Lebensqualitätsdaten, die zur Bildung von Nutzwerten für gesundheitsökonomische Evaluationen dienen [321, 322].

Ältere Studien basieren hinsichtlich der Erhebung der Lebensqualität häufig auf selbstentwickelten Instrumenten, zu denen keine Angaben zur Validierung vorliegen. Neuere Studien greifen hingegen zunehmend auf die aktuellen Standards EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-CX24 und FACT-G bzw. FACT-Cx zurück [69, 323-326]. Da immer häufiger auch gesundheitsökonomische Fragestellungen zu beantworten sind, ist zu empfehlen, den EORTC QLQ-CX24 durch den Einsatz des EQ-5D-Fragebogens (<http://www.euroqol.org/>) zu begleiten.

15. Komplementäre und Alternative Medizin

K. Münstedt

15.1. Einführung

Ziele der komplementären und alternativen Medizin, auch oftmals unter dem Begriff Integrative Medizin subsumiert, sind es, das allgemeine Wohlbefinden und/oder die Lebensqualität zu steigern und so einen eigenen Beitrag zur Krankheitsbewältigung zu leisten. Immer mehr Gesunde und Kranke nutzen die umgangssprachlich als „komplementär und alternativ“ bekannten Möglichkeiten. Hierzu zählen exemplarisch Homöopathie, Akupunktur, Yoga, Hypnose, Meditation, Pflanzentherapie, Diätkonzepte, Nahrungsergänzungsmittel oder Sport. Sowohl von Patienten- als auch von ärztlicher Seite gewinnen diese Medizinformen immer mehr Zulauf und werden von vielen bereits als Bestandteil der derzeitigen Medizin gesehen [327]. Insbesondere Frauen scheinen für diese Methoden sehr empfänglich zu sein. Aussagen über die Sicherheit der Therapien sind zumeist aufgrund geringer bis mangelnder Datenlage schwierig. Aufgrund der Prävalenz dieser Methoden muss die konventionelle Medizin sich mit diesen Therapiekonzepten auseinandersetzen, um möglichen Nutzen zu finden aber auch Schaden für die Patientinnen abzuwenden.

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)

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

Aufgrund der vorgenannten Verbreitung der Anwendung der Methoden und deren möglichen Interaktionen bei Radio- und/oder Chemotherapie ist es aus medizinischer Sicht wichtig, die Patientinnen auf Möglichkeiten der Interaktion hinzuweisen. Darüber hinaus haben die Patientinnen den Wunsch, objektive Informationen zu diesen Methoden zu erhalten [332]. Der medizinischen Notwendigkeit einerseits und dem Wunsch der Patientinnen andererseits sollte Rechnung getragen werden.

15.5. Bedeutung alternativmedizinischer Methoden

15.2.	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

Zur Wirksamkeit von alternativen Behandlungsmethoden beim Zervixkarzinom gibt es keine belastbaren Daten, sondern lediglich 2 Fallberichte mit progredienten Krankheitsverläufen. Eine Patientin entwickelte unter Anwendung unspezifischer homöopathischer Therapie, Vitamin C und Mistellektinen (subkutan) [333] bei initial Pap IVa ein Zervixkarzinom. Die weitere Therapie – unter Ablehnung aller konventionellen Maßnahmen – mit lokoregionärer Hyperthermie, Horvi-Reintoxin Enzymtherapie und einer Kombinationstherapie aus Carnivora, Mistel und dem Arzneimittel Ukrain führte letztendlich zu einem dramatischen Verlauf und Tod im Alter von 42 Jahren [333]. Auch im zweiten Fall kann es zu einem fatalen Verlauf [334]. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stuft Ukrain als bedenkliches Arzneimittel ein. Diese Einstufung hat zur Folge, dass Ukrain in Deutschland weder als Arzneimittel in Verkehr gebracht noch bei Patienten

angewendet werden darf. Das BfArM weist insbesondere Angehörige von Heilberufen darauf hin, dass auch der Import von Ukrain verboten ist [335, 336].

Untersuchungen zur Alternativen Medizin in anderen Tumorentitäten zeigten ausschließlich ein ungünstigeres Überleben bei Anwendung alternativer Methoden [337-342]. Daher sind diese Methoden abzulehnen.

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 prospektiven, 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 Zervixkarzinomzelllinien 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.

Beide Theorien basieren auf experimentellen in vitro Untersuchungen [348]. Die Thematik und deren in vivo Übertragbarkeit ist bislang kaum und beim Zervixkarzinom nicht ausreichend erforscht. Eine Studie, bei der eine Gruppe Frauen mit Strahlentherapie wegen eines Zervixkarzinoms eine Kombination von Vitamin C (60 mg), Vitamin E (10 mg), Vitamin A (1000 IU) und Selenium (50 mg) erhielten, ergab Hinweise für geringere Apoptose in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne eine entsprechende Supplementation [349]. Patientenrelevante Endpunkte wie Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben wurden nicht untersucht. Auch aus Studien bei anderen Tumorentitäten liegen keine entsprechenden Daten vor [350]. Topisch appliziertes Vitamin C linderte nach den Daten von Halperin et al. eine Strahlendermatitis nicht [351].

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 krebopräventive Wirkung der Selensupplementation konnte in einer aktuellen Cochrane-Analyse von 2011 nicht belegt werden [353].

Einige Studien haben Vitamin A bei Zervixkarzinom untersucht. In einer kleinen randomisierten Studie (n=42) wurde eine verbesserte Immunreaktion und ein tendenziell geringere Rezidivrate bei Vitamin-A-Gabe festgestellt [354, 355]. Eine unkontrollierte Studie stellte ein verstärktes Ansprechen der Strahlentherapie bei einer Kombination von Retinoiden und Interferonen fest [356]. Es spricht einiges dafür, dass Vitamin A eine Bedeutung beim Zervixkarzinom haben könnte [357].

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 konventionelle 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

Unter dem Überbegriff Phytotherapie werden eine Vielzahl von verordnungsfähigen und nicht verordnungsfähigen Arzneimitteln, sowie Nahrungsergänzungsmitteln oder Lebensmitteln zusammengefasst. Eine Aussage zur Sicherheit nicht verordnungsfähiger Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel ist häufig nicht möglich und somit im Einzelfall zu prüfen.

Zur Phytotherapie existiert ein systematischer Review mit Meta-Analyse zum Zervixkarzinom. Dieser kommt zu dem Schluss, dass eine komplementäre Phytotherapie sowohl die Wirksamkeit der konventionellen Therapie verbessert als auch die Nebenwirkungen lindern kann, allerdings werden weitere methodisch hochwertige und aussagefähigere Studien gefordert, bevor eine diesbezügliche Empfehlung gegeben werden kann [359]. Die am häufigsten eingesetzten Kräuter waren Astragaluswurzel, Ginsengwurzel, die Wurzel vom chinesischen Engelwurz, der Poria-Pilz (*Wolfiporia extensa* (Peck) Ginns), Lakritzwurzel, Curcumawurzel und das Rhizom der Pinellie. Der Review bezieht sich ausschließlich auf chinesische Arbeiten, deren Übertragbarkeit auf Deutschland begrenzt ist. Für diese Substanzen zeigen in-vitro Untersuchungen ein ähnliches Wirkungsprofil in Zervixkarzinomzellen [360-364]. In in-vitro Studien konnte gezeigt werden, dass Genistein in Kombination mit einer Strahlentherapie ebenfalls das Zellwachstum hemmt und die Apoptose einleitet [365].

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 Alopezie, 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**

Eine wissenschaftlich fundierte komplementärmedizinische Behandlung beim Zervixkarzinom ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt kaum möglich. Zu den meisten Methoden liegen zu wenige und qualitativ zu schlechte Studien vor. Entsprechend können die genannten (und auch andere) Methoden nicht empfohlen werden. Weiterführende, gut geplante Studien mit einem klaren Fokus auf einzelne Substanzen oder Methoden und auf die Besonderheiten der Patientin mit Zervixkarzinom erscheinen sinnvoll und notwendig.

16. Rehabilitation

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

16.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die medizinisch-onkologische Rehabilitation dient der spezifischen Behandlung von Krankheits- und Therapiefolgestörungen. Alle Patientinnen sollen über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Beantragung und Inanspruchnahme von Rehabilitationsmaßnahmen informiert und beraten werden.
	Starker Konsens

16.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Therapiebedingte Störungen sollen bei der Rehabilitation und Nachsorge erfragt und behandelt werden.
	Starker Konsens

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. Spezielle Untersuchungen zu Patientinnen mit Zervixkarzinom liegen der Leitliniengruppe nicht vor, so dass die Symptome und Folgen nach den allgemeinen Prinzipien behandelt werden. Die häufigsten Folgen der Therapie des Zervixkarzinoms sind genitale Atrophieerscheinungen Dyspareunie, Lymphödeme der unteren Extremitäten, radiogene Reaktionen am unteren Harntrakt, Darm und Folgen des Östrogenmangels sowie Fatigue.

Bei Vorliegen von Beeinträchtigungen im Sinne einer Rehabilitationsbedürftigkeit kann nach den gesetzlichen Bestimmungen (SGB V, VI, IX) binnen 2 Wochen nach Beendigung der Primärtherapie eine Anschlussheilbehandlung in einer geeigneten Rehabilitationsklinik aufgenommen werden. Die primär behandelnde Klinik leitet diese Massnahme über Sozialarbeiter ein. Alternativ kann auch eine sogenannte Regelheilbehandlung binnen 2 Jahren nach Primärtherapie über die gesetzlichen Renten- oder Krankenversicherungen beantragt und genehmigt werden. Alle Patientinnen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussheilbehandlung, Regelheilbehandlung und ambulanten Reha-Angeboten eingehend zu informieren und zu beraten. Hierzu sollen der jeweils behandelnde Arzt und Sozialarbeiter zusammenarbeiten.

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.

Globales Gesamtziel der Rehabilitation ist die Wiedererlangung eines körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens. Bei bleibendem Krankheitsfolgeschaden 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.

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 Vollzeittätigkeit ermöglicht, von 3 bis unter 6 Stunden, was einer Teilzeittätigkeit 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.

Im Jahr 2010 wurden zu Lasten der DRV Bund insgesamt 1.941 Frauen mit Zervixkarzinom rehabilitiert (davon 487 Patientinnen nach § 31 SGB VI). 1.914 Rehabilitationsleistungen waren stationär und 27 Rehabilitationsleistungen waren ambulant erbracht worden. Hierin enthalten sind alle Rehabilitationsmaßnahmen nach onkologischer Therapie des Zervixkarzinoms, unabhängig, ob es sich um einen kurativen oder palliativen Behandlungsansatz handelt.

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

Anzahl der Patientinnen mit sozialmedizinischer Beurteilung zur zuletzt ausgeübten beruflichen Tätigkeit	> 6 Stunden (Vollzeit)	3 bis unter 6 Stunden (Teilzeit)	< 3 Stunden (arbeitsunfähig)
N = 1.590	n=1.165 (60,02 %)	n= 96 (4,94 %)	n=329 (16,95 %)

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, Strahlen- oder Chemotherapie). Diese umfaßt die Therapie einer Inkontinenz, von Lymphödemen bis hin zu Interventionen zur Linderung des Fatigue-Syndroms.

Bei der Behandlung gynäkologischer Tumore durch Operation oder Strahlentherapie kann es zu Funktionsstörungen im Becken kommen. Hier handelt es sich um Symptome der Harn- (Drang-, Belastungs- und Mischinkontinenz) und Stuhlinkontinenz, Schmerzen, Dyspareunie (z. B. durch verkürzte oder vernarbte Scheide), kreislaufbedingte Veränderungen bzw. mangelnde Elastizität von Narbengewebe.

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
Empfehlungsgrad B	Bei Belastungsharninkontinenz und/oder Stuhlinkontinenz sollte den Patientinnen mit Zervixkarzinom ein Beckenbodentraining angeboten werden.
Level of Evidence 1++	Literatur : [369-375] Konsens

In Bezug auf die Harninkontinenz ist Beckenbodentraining nach wie vor die Therapie der Wahl [370, 372, 376]. Spezifische Daten für Patientinnen mit einem Zervixkarzinom liegen nicht vor, deshalb kommt es zu einem Empfehlungsgrad B. Das Beckenbodentraining ist besonders bei Belastungs- und Mischinkontinenz und vor allem auch bei Frauen unter 60 Jahre effektiv [369]. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass supervidiertes Training erfolgreicher ist, als wenn das Training eigenverantwortlich durchgeführt wird [376]. Werden zusätzlich zum Beckenbodentraining unterstützende Therapieformen nach entsprechender Diagnostik eingesetzt, wie beispielsweise apparatives Biofeedback oder Elektrostimulation, können diese das Beckenbodentraining verstärken [377, 378].

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].

Bei der Behandlung von Stuhlinkontinenz gibt es eine starke Evidenz für Afterschließmuskel- bzw. Beckenbodentraining [371, 373]. Ob der zusätzliche Einsatz von Biofeedback und Elektrostimulation bessere Ergebnisse zeigen als Beckenbodentraining allein ist unklar [371, 373].

16.3. Therapie von Lymphödemen

16.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei manifestem Lymphödem sollte eine kombinierte Therapie aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression angeboten werden.
	Starker Konsens

Durch die ausgedehnte Entfernung der Lymphknoten in pelviner bzw. zusätzlich paraaortaler Lokalisation oder durch die alleinige bzw. adjuvante Radio(chemo)therapie mit unterschiedlichen Zielvolumen, kann es zu Lymphödemen in den unteren Extremitäten kommen. Angaben zur Prävalenz variieren stark. Dies ist bedingt durch die unterschiedlichen Therapien und auch Zeitpunkte der Bestandsaufnahme. Langzeitbeobachtungen zeigen eine Zunahme noch 10 Jahre nach Therapie [221]. Die Diagnose eines Lymphödems erfolgt durch eine genaue klinische Untersuchung über den „Hautfaltentest nach Stemmer“ (Abheben von Gewebe zwischen Daumen und

Zeigefinger), der immer im Seitenvergleich durchgeführt wird. Mithilfe eines Maßbandes kann der Umfang der Beine im Verlauf standardisiert gemessen werden – sinnvollerweise immer an denselben Stellen an mehreren Stellen des Unter- und Oberschenkels und ohne Zug auf das Maßband. Datum und Tageszeit sollten ebenfalls notiert werden, da Ödemschwankungen über den Tag bzw. je nach Jahreszeit (Sommer/Winter) auftreten. Ab einer Volumenvergrößerung von 1-20 % zur gesunden Seite spricht man von einem mäßigen Lymphödem [382]. Bereits vor OP als Ausgangsbefund und regelmäßig danach sollen beide Beine gemessen werden. Als günstige Messzeitpunkte bieten sich z. B. die onkologischen Nachsorgetermine an. Die Studienlage zur Behandlung von Lymphödem der unteren Extremitäten ist sehr unbefriedigend (siehe hierzu den entsprechenden Evidenzbericht zu dieser Leitlinie). Allerdings kann auf Erfahrungen aus der Brustkrebsforschung bei Lymphödem in den oberen Extremitäten zurückgegriffen werden und diese Daten extrapoliert werden. Eine kombinierte Physiotherapie (komplexe physikalische Entstauungstherapie) aus Hautpflege, manuelle Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression ist hier die geeignetste Behandlungsmethode [383]. Im Anfangsstadium wird eine zweimalige wöchentliche Therapiefrequenz und im chronischen Stadium von 1 x wöchentlich empfohlen. Das Bewegungsprogramm stellt kein erhöhtes Risiko dar, wirkt sich aber positiv auf die Mobilität und Lebensqualität aus [384, 385]. Für die bleibende Volumenreduzierung der Lymphödeme eignen sich vor allem die Kompression (Bandagen oder Bestrumpfung) als auch die Lasertherapie [386, 387]. Die Lasertherapie wird in Deutschland bei fehlender Erfahrung kaum eingesetzt. Die Kompression mit Bandagen scheint wirkungsvoller zu sein als die pneumatische Kompression. Das Kinesio-Tape kann eine Alternative zu den konventionellen Bandagen darstellen, ist aber mit erhöhten Kosten verbunden [388]. Für die Wirksamkeit der manuellen Lymphdrainage als Ödemp_rävention gibt es derzeit keinen Hinweis.

16.4. Linderung des Fatigue-Syndroms

16.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Fatigue sollte den Patientinnen aktive Trainingsformen (Kraft- und/oder Ausdauertraining) angeboten werden.
Level of Evidence 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

Brustkrebspatientinnen untersucht, aber auch Prostatakarzinompatienten oder gemischte Kollektive. Die Leitliniengruppe erachtet diese Daten grundsätzlich als übertragbar auf die Situation von Zervixkarzinompatientinnen. Aufgrund der indirekten Evidenz für die Wirksamkeit von Bewegungsinterventionen bei Zervixkarzinompatientinnen wurde der Empfehlungsgrad auf B (Empfehlung) heruntergestuft.

Die berücksichtigten Studien (für eine detaillierte Darstellung siehe entsprechenden Evidenzbericht zur Leitlinie) zeigen, dass Massnahmen der Bewegungstherapie zur Verbesserung der krebsbezogenen Fatigue führen können [389-391]. Das gilt sowohl für Patientinnen während der primären Therapie als auch für sog. *cancer survivors*. Besonders geeignet scheinen hier Trainingsformen wie Ausdauer, als auch Krafttraining bzw. aus einer Kombination aus beidem. Die Frage nach der Trainingsfrequenz kann nicht eindeutig beantwortet werden, im Schnitt wurden Therapiefrequenzen von 2-3 mal pro Woche über 8-12 Wochen untersucht [392-405]. Ein wichtiger Faktor der ausbleibende Verbesserungen des Fatigue-Syndroms ist die fehlende Compliance der Patientinnen in Bezug auf Bewegungsinterventionen. Zusätzliche kognitive Interventionen konnten keine eindeutige Verbesserung der Ergebnisse nachweisen [397, 402, 403, 406].

16.5. Sexualität

Maligne Tumoren des Genitaltraktes und insbesondere das Zervixkarzinom sowie dessen Behandlung haben enorme Auswirkungen auf die Sexualität der Patientinnen. Als subjektiv besonders belastend berichten die Patientinnen häufig neben einer verringerten Libido von vaginaler Trockenheit und Dyspareunie [407, 408]. Darüber hinaus sind mit der Erkrankung und Ihrer Therapie ausgeprägte Konsequenzen für die emotionale Integrität auch im Rahmen der Veränderung der sexuellen Anatomie verbunden [408]. Identitätskrisen sind nicht selten [408-410].

Die Auswirkungen der Erkrankung auf die sexuelle Gesundheit sind epidemiologisch gut dokumentiert, aber Literatur bezüglich ihrer Behandlung ist begrenzt [411]. Allerdings konnte für Patientinnen, die mit kurativer Intention behandelt wurden, die positive Wirksamkeit psychoedukativer Maßnahmen auf die Lebensqualität nachgewiesen werden [412]. Diese Patientinnen profitierten von Informationen bezüglich alternativer Hormontherapien, Scheidenzäpfchen und Vaginaldilatoren [413, 414]. Aus funktioneller, emotionaler und partnerschaftlicher Sicht sollte frühzeitig nach Abschluss der Therapie wieder mit der sexuellen Aktivität in Abhängigkeit von den Wünschen und Ängsten der Patientin begonnen werden. Der Patientin sind hier im Gespräch Ängste zu nehmen und Informationen für Hilfestellungen zu geben. Als Intervall, das meist empfohlen werden kann, haben sich nach Operation und Radio(chemo)therapie etwa 3-6 Wochen nach Abschluss der jeweiligen Therapie etabliert.

Aufgrund der Ganzheitlichkeit des Symptomkomplexes empfiehlt sich die multiprofessionelle und interdisziplinäre Betreuung dieser Patientinnen 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].

Elit et al. zeigten in einer systematischen Literaturübersicht bezüglich der Nachsorgestrategien beim Zervixkarzinom mit 17 eingeschlossenen retrospektiven Studien, dass ein Nachsorgeintervall von 3-4 Monaten für die ersten 2-3 Jahre gefolgt von einem 6-monatlichen Intervall für weitere 2 Jahre als internationaler Standard angesehen werden kann [423]. Ab dann erfolgten jährliche Kontrollen. Die mittleren Intervalle bis zum Rezidiv betragen 7-36 Monate nach Abschluss der Primärtherapie. Die Rezidivraten betragen 8-26 %, davon 14-57 % mit lokalem Beckenrezidiv und 15-61 % mit Fernmetastasen. Von den 8-26 % Patientinnen, die ein Rezidiv erlitten, kam es meistens (89-99 %) innerhalb von 5 Jahren zum Rezidiv. Das mittlere Überleben nach Rezidivkrankung betrug 7-17 Monate [423].

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 Fachkrankenschwestern 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
EK	<p>Im Gespräch in der Nachsorge sollten nachfolgende Punkte angesprochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vorübergehende und langfristige Auswirkungen von Erkrankung und Therapie, • Hilfsangebote (Selbsthilfegruppen, psychosoziale Krebsberatungsstellen), • Psychoonkologische / psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten, • Sexualität und Partnerschaft, • Lebensqualität.
	Starker Konsens

Dieses Kapitel versteht sich als Konsenskapitel zur bestmöglichen Beratung, Betreuung und Begleitung. Den Autoren und der Leitliniengruppe ist bewusst, dass die Evidenzlage zum Nutzen der Nachsorge sehr gering ist und äußerst kritisch zu sehen ist. In der Cochrane Analyse von 2013 zur Nachsorge beim Zervixkarzinom konnte kein RCT zum Einschluss identifiziert werden. Ziel war es den potentiellen Nutzen, die potentiellen Beeinträchtigungen und die die Kosten der Nachsorge sowie das bestmögliche Nachsorgeprotokoll zu evaluieren. Die Autoren schlossen, dass keine Evidenz verfügbar ist [425].

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 betrug 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.

17.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	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.
	Konsens

17.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	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.
	Starker Konsens

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/betruender 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.

Obsoleete Maßnahmen sind regelmäßige bildgebende Verfahren (CT, MRT, PET-CT) bei asymptomatischen Patientinnen und kurzfristige Tumormarkerkontrollen.

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

Ab dem 6. Jahr gelten die Regelungen zu regelmäßigen Kontrollen im Rahmen des Gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms (GKFP).

Tabelle 19: Obligate lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle

Untersuchung	1.- 3. Jahr	4. und 5. Jahr
Anamnese ¹	Kontrollen 3-monatlich	Kontrollen 6-monatlich
Klinische Untersuchung ²	Kontrollen 3-monatlich	Kontrollen 6-monatlich
Spekulumeinstellung und Zytologie (Pap) ³	Kontrollen 3-monatlich	Kontrollen 6-monatlich
<p>¹ Anamnese: allgemeine (Vor- und Nebendiagnosen, Medikamenteneinnahme) und tumor- und therapiespezifische Anamnese; v.a. Juckreiz, Blutungen, Schmerzen, Miktionsprobleme (Inkontinenz, Harnverhalt), Defäkationsprobleme (Inkontinenz, Obstipation), Atembeschwerden, Gewichtsverlust, einseitiges bzw. beidseitiges Beinödem, Lymphödem, Trockenheit der Scheide, Dyspareunie, Hormonausfalls-beschwerden, Sensibilitätsstörungen, Dokumentation des ECOG-Status und des Karnofsky-Index</p> <p>² Klinische Untersuchung: Bimanuelle rektovaginale Untersuchung, exakte Inspektion, Untersuchung der inguinalen und der zervikalen Lymphknoten (inklusive Skalenus) beidseits.</p> <p>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.</p>		
Level of Evidence:EK	Starker Konsens	

Tabelle 20: Fakultative lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle

Untersuchung	1.-3. Jahr	4. und 5. Jahr
HPV ⁴	In Spezialsituationen	In Spezialsituationen
Kolposkopie/Vaginoskopie ⁵	Kontrollen 3-monatlich	Kontrollen 6-monatlich
<p>⁴ HPV-Testung: bei besonderen Fragestellungen (z.B. Z.n. Trachelektomie, V.a. Dysplasie mit „Etagenwechsel“, Z.n. primärer R(CH)T, da Pap schlecht beurteilbar).</p> <p>⁵ Kolposkopie (Auflichtmikroskopische Darstellung der Portio und der Vagina): Auf Expertenkonsensniveau 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.</p>		
Level of Evidence:EK	Starker Konsens	

Tabelle 21: Fakultative erweiterte Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle

Untersuchung	1.-3. Jahr	4. und 5. Jahr
Vaginal-/Nierenultraschall ⁶	6-monatlich	6-monatlich
Ultraschall Leber ⁷	Bei klinischem Verdacht	Bei klinischem Verdacht
Portspülung ⁸	6-monatlich	6-monatlich
Mammadiagnostik ⁹	Zur Basis, dann GKFP	Zur Basis, dann GKFP
Tumormarker ¹⁰	Nicht in der Routine	Nicht in der Routine
Sonstige Bildgebung ¹¹	Bei klinischem Verdacht	Bei klinischem Verdacht
<p>⁶ Vaginal- und Nierenultraschall: Zur Früherkennung von Harnleiterobstruktionen (Z.n. Radio(chemo)therapie, Beckenwandrezidiv) im ca. 6-monatlichen Intervall möglich.</p> <p>⁷ Ultraschall (Oberbauch, Skalenus): Nur bei klinischem Verdacht.</p> <p>⁸ Port: Inspektion des Ports sofern vorhanden und Spülung desselben im 6-monatigen Intervall (auch falls Nachsorgeintervall > 6 Monate).</p> <p>⁹ Mammadiagnostik: Mammographie, Mammasonographie als Basis, danach nach Vorgaben des GKFP.</p> <p>¹⁰ Tumormarker: SCC im Serum bei Plattenepithelkarzinomen, CEA und CA 125 bei Adenokarzinomen nur falls bei Primärdiagnose erhöht, nicht in der Routine.</p> <p>¹¹ Sonstige Bildgebende Untersuchungen: 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.</p>		
Level of Evidence:EK	Starker Konsens	

17.2. Anamnese, körperliche Untersuchung und Zytologie

Die ausführliche Anamnese ermöglicht Erkrankungs- oder Therapiefolgen bei den Patientinnen mit Zervixkarzinom zu eruieren. Es kann dann über spezifische Hilfs- und Therapieangebote informiert werden (siehe Kapitel 16 Rehabilitation und 13 Supportivtherapie). Bei der Inspektion des Genitals können neben Atrophieerscheinungen (Z.n. Radio(chemo)therapie, Hormonausfall), Ulzerationen und Rezidiven auch Lymphödeme der Beine schnell und einfach diagnostiziert werden. Die körperliche Untersuchung mittels Palpation ermöglicht eine Einschätzung der Beckenwände und der Lymphknotenstationen (Skalenus, inguinal). Entzündungen können mittels pH-Untersuchung und Nativpräparat diagnostiziert und behandelt werden. Ein wichtiger Punkt der Anamnese ist auch die Sexualität (siehe Kapitel 16.5 Sexualität).

Im Gegensatz zur Diagnostik der primären CIN und des primären Zervixkarzinoms ist zu bedenken, dass ein Nutzen der Zytologie beim Zervixkarzinomrezidiv nur zu erwarten ist, wenn das Rezidiv als zentrales Rezidiv auftritt und die Vaginalschleimhaut infiltriert ist. Zudem ist die technische Auswertung des Pap-Abstrichs nach einer erfolgten Radio(chemo)therapie aufgrund von ausgeprägten atrophischen und radiogenen Veränderungen erschwert und oft nur bedingt aussagekräftig.

Rimel et al. 2011 zeigten in einer retrospektiven Multicenterstudie mit 929 Patientinnen und 4167 Zytologien, dass es bei einem Drittel der Patientinnen nach Zervixkarzinomerkkrankung in der Nachsorge zu einem abnormen Pap-Befund kommt (vor allem nach Strahlentherapie) [426]. Insgesamt kam es zu 147 Rezidiven, von denen nur 12 (8,1 %) mittels Zytologie detektiert wurden. Die Zytologie im Rahmen der

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

17.3. Kolposkopie, HPV und Sonographie

Analog ist für die Kolposkopie zu bedenken, dass ein Nutzen ebenfalls nur beim zentralen Rezidiv mit Vaginalinfiltration oder bei Residualtumor nach primärer Radio(chemo)therapie zu erwarten ist. Für präinvasive Rezidivläsionen (CIN, VaIN) ist gegebenenfalls von einer früheren Erkennung durch die Kolposkopie auszugehen. Hierfür gibt es keine publizierten Daten. Die Dokumentation kolposkopischer Befunde erfolgt nach der RIO-Klassifikation von 2011 (<http://www.ifcpc.org/images/docs/nomenclature7-11.pdf>) [104]

In Meta-Analysen zur Nachsorge von Frauen mit Konisation wegen CIN 2/3 zeigte sich beim HPV-Test eine signifikant bessere gepoolte Sensitivität von 93 % (95 % KI: 85–97 %) im Vergleich zur Zytologie mit 72 % (95 % KI: 66–78%) bei ähnlicher Spezifität [428]. Für präinvasive Rezidivläsionen nach invasivem Zervixkarzinom ist von einer früheren Erkennung durch den HPV-Test auszugehen, hierfür gibt es allerdings keine publizierten Daten. Pap-Abstriche nach Trachelektomie haben eine eingeschränkte diagnostische Wertigkeit [429]. In Abhängigkeit des HPV-Hochrisikostatus sind bei positivem Befund auch nach den 5 Jahren der Nachsorge weiter Kontrollen im halbjährlichen Intervall zu diskutieren.

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
EK	Die routinemäßige Kontrolle von Tumormarkern zur Diagnose von Rezidiven soll nicht durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Der SCC-Spiegel nach Primärtherapie zeigt eine starke Korrelation mit dem klinischen Krankheitsverlauf bei Frauen mit Plattenepithelkarzinom. Bisher gibt es keine Evidenz, dass eine frühere Rezidiv- bzw. Metastasendiagnose das Gesamtüberleben der Patientin mit Zervixkarzinom verbessert [430, 431]. Die regelmäßige SCC-Kontrolle wird daher nicht empfohlen [431]. Für die Marker CEA (carcinoembryonic antigen) bzw. Ca-125 (Cancer-Antigen 125) bei Adenokarzinomen und NSE (neuron-specific enolase) bei neuroendokrinen Karzinomen liegen der Leitlineingruppe ebenfalls keine Daten für die Sinnhaftigkeit regelmäßiger Kontrollen vor.

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

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

17.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv soll die histologische Sicherung erfolgen.
	Konsens

Die bildgebende Diagnostik bei symptomatischer Patientin mit Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv oder Metastasen wird auch in den Kapiteln 18.2 Diagnostik des Lokalrezidivs und 19.2 Bildgebung abgehandelt. Besteht ein Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv soll neben dem Ausschluss von Fernmetastasen die histologische Sicherung erfolgen, die bereits erfolgten Vortherapien erhoben werden und die lokoregionäre Therapierbarkeit geprüft werden. Die notwendige Diagnostik entspricht den präoperativen Voruntersuchungen (siehe auch Empfehlungen 18.1. und 18.2.).

Zur Einschätzung des Lokalbefunds eignen sich die gynäkologische Untersuchung (vaginale und rektale Palpation und SpekulumEinstellung), die Vaginalsonographie, die Nieren-sonographie, 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

Aktuell wird die Impfung für Frauen im Alter von 12 bis 17 Jahren vor dem ersten Geschlechtsverkehr durch die STIKO empfohlen und die Kosten von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Zwei Impfstoffe (Gardasil® und Cervarix®) sind ab dem neunten Lebensjahr für beide Geschlechter europaweit ohne Altersbegrenzung nach oben zugelassen. Viele Krankenkassen finanzieren die HPV-Impfung nach Einzelfallentscheidung auch über das von der STIKO vorgegebene Intervall hinaus. Es gibt Hinweise, dass die HPV-Impfung auch nach dem 18. Lebensjahr [435, 436] und zur Absenkung der Reinfektionsrate nach stattgehabter HPV-Infektion sinnvoll sein kann [437-442]. Die Einschränkungen der bestehenden Datenlage sind zu berücksichtigen und werden in den zitierten Studien genannt. Zur Impfung außerhalb der von der STIKO empfohlenen Altersgruppe bzw. nach stattgehabter HPV-Infektion nimmt die S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“ (AWMF-Registernummer 082/002, Stand 12/2013) Stellung.

17.7.1. HPV-Impfung nach Konisation

17.6.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Bedeutung einer prophylaktischen HPV-Impfung nach einer abgeschlossenen Zervixkarzinombehandlung ist unklar.
	Starker Konsens

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 Wiedererkrankung bei Frauen, die während ihrer HPV-Infektion, aber vor der CIN-Erkrankung geimpft wurden. Es besteht kein Einfluss auf den Verlauf der aktiven Infektion, aber nach Therapie (Konisation) bestand eine um 46 % geringere Wiedererkrankungsrate 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].

18. Lokalrezidiv

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

18.1. Epidemiologie des Lokalrezidivs und von Metastasen

Das Zervixkarzinom liegt in knapp 50 % der Fälle bei der Erstdiagnose als eine auf die Zervix beschränkte Erkrankung vor. In gut einem Drittel bestehen regionäre Lymphknotenmetastasen (pelvin) und in 12 % ist die Erkrankung primär metastasiert (paraaortale Lymphknoten oder Organmetastasen) [448]. Ein Fortschreiten der Tumorerkrankung nach der Primärtherapie des invasiven Zervixkarzinoms kann einerseits lokalisiert sein und von einer Tumorpersistenz oder von einem Rezidiv im kleinen Becken nach kompletter Remission des Primärtumors ausgehen. Andererseits kann es zum Auftreten von lymphogenen Metastasen (pelvin bei nicht oder nicht vollständig durchgeführter Exstirpation, respektive paraaortal [primär bzw. sekundär] bzw. suprarenal bzw. kranial) oder von Organmetastasen kommen. Beim pelvinen Lokalrezidiv wird das zentrale Rezidiv vom Beckenwand-Rezidiv unterschieden. Die Häufigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs oder einer Metastasierung ist abhängig vom primären Tumorstadium (FIGO-Stadium), vom Befall der regionären Lymphknoten und von der Histologie [449]. Das Adenokarzinom, klarzellige oder neuroendokrine Karzinome haben diesbezüglich ein höheres Risiko als das Plattenepithelkarzinom (siehe auch Kapitel 19.1 Epidemiologie bei 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 invasivem 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, supraklavikulären 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

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].

Beträgt 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

Die Tumornachsorge nach erfolgter Primärtherapie eines Zervixkarzinoms sollte in den ersten 3 Jahren engmaschig (alle 3 Monate) erfolgen, da $\frac{3}{4}$ aller Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre auftreten [455]. Danach sind 6-monatliche Kontrollen während weiterer 3 Jahre indiziert, bevor 5 Jahre nach der Primärbehandlung auf Jahreskontrollen übergegangen werden kann (siehe auch Kapitel 17 Nachsorge).

Die Symptomtrias Gewichtsverlust, Beinödem und pelvine Schmerzen ist, besonders wenn noch wässrig-blutiger vaginaler Fluor hinzukommt, hoch verdächtig auf das Vorliegen eines Lokalrezidivs und sollte umgehend entsprechende diagnostische Maßnahmen zur Folge haben. Das Auftreten einer Ureterobstruktion im Rahmen der Tumornachsorge ist selten eine Folge einer postradiogenen Fibrose, sondern meist durch ein Tumorrezidiv bedingt. Ein wiederholt positiver HPV-Test im Rahmen der Nachsorge nach Radio(chemo)therapie eines Zervixkarzinoms ist mit einem erhöhten Risiko eines Lokalrezidivs verbunden [456].

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 sowie 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
EK	<p>Therapieentscheidungen beim lokalen Tumorrezidiv sollten sich an folgenden Punkten orientieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeinzustand (Komorbiditäten) der Patientin, • der Lokalisation und der Ausdehnung des Lokalrezidivs, • Vorhandensein von Fernmetastasen, • Ausmaß der Metastasierung, • Art der Primärtherapie/Vortherapien, • Wunsch der Patientin.
	Starker Konsens

Die generell ungünstige Prognose der Patientinnen in der Rezidivsituation mit individuellen Therapieentscheidungen macht die Auflage von Studien schwierig und spiegelt sich in einer geringen Datenlage an randomisiert kontrollierten Studien wider. Dieses Kapitel ist ebenfalls ein konsensbasiertes Kapitel, dem keine systematische Recherche und Bewertung von Studien zugrunde liegt.

Therapieentscheidungen beim Tumorrezidiv sollten sich an der Lokalisation und Ausdehnung des Lokalrezidivs, am Vorhandensein von Fernmetastasen, am Ausmaß der Metastasierung und an der Art der stattgehabten 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

Vorbehandlung	Lokalrezidiv/lokoregionäres Rezidiv	
	Zentral	lateral
Trachelektomie	radikale HE Exenteration RT/R(CH)T	RT/R(CH)T [ev. LEER]
radikale HE	RT/R(CH)T Exenteration	RT/R(CH)T [LEER]
radikale HE + RT/R(CH)T	Exenteration	palliative CT [LEER]
RT/R(CH)T	Exenteration [radikale HE]	palliative CT [LEER]
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

30 bis 45 % aller Zervixkarzinom-Rezidive nach radikaler Hysterektomie sind am Vaginalstumpf, zentral im kleinen Becken lokalisiert. Die Therapie der ersten Wahl ist die Radiotherapie (perkutan ± Brachytherapie) oder in Anlehnung an die Studien für die Primärbehandlung des Zervixkarzioms mit Ansprechraten bis 66 %, die Kombination der Radiotherapie mit einer Chemotherapie, wobei sowohl Monochemotherapien als auch kombinierte Chemotherapieschemata zum Einsatz kommen. Randomisiert kontrollierte Studien, die die Radio(chemo)therapie mit der alleinigen Radiotherapie in dieser Situation vergleichen, fehlen. Retrospektive Untersuchungen sprechen für einen Therapievorteil der Kombinationsbehandlung in Bezug auf Tumorregression, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben [459-461]. Die Radiotherapie hat im Vergleich zur Exenteration eine geringere Morbidität, weswegen sie üblicherweise als Therapieoption bevorzugt wird. Der Therapieerfolg hängt zum einen von der Größe des Rezidivs ab. Ito et al. 1997 berichten von einem 10-Jahres Gesamtüberleben bei nicht-palpablen Tumoren von 72 %, bei einem Tumordurchmesser < 3 cm von 48 % und bei einem Tumordurchmesser > 3 cm von 0 % [462]. Zum anderen wird der Therapieerfolg durch die Lokalisation des Rezidivs beeinflusst. Jain et al. 2007 zeigten bei alleinigem Befall des Vaginalstumpfes ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 55 % [463]. Bei pelvinem Lymphknotenbefall reduzierte sich das 5-Jahres-Gesamtüberleben auf 13 % [463]. Bei Erreichen der Beckenwand durch das Tumorzidiv vermindert sich in einer Studie von Ijaz et al. 1998 das 5-Jahres-Gesamtüberleben von 69 % auf 18 % [464]. Neue Radiotherapie-Techniken (intensity modulated radiotherapy = IMRT) versprechen eine bessere Therapietechnik mit weniger Nebenwirkungen durch Fokussierung auf die Zielvolumina verbunden mit einer geringeren Strahlenschädigung der Umgebung [441]. Prospektive Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben fehlen.

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

Die Exenteration ist die Methode der 2. Wahl beim zentralen Tumorrezidiv nach radikaler Hysterektomie. Wegen der mit einer Exenteration verbundenen Morbidität sollte dieser Eingriff mit kurativer Zielsetzung erfolgen. Ausnahmen von dieser Regel können bestehende oder unmittelbar drohende Fistelbildungen (z. B. bei Tumorbefall der Blase oder des Darms) sein, bei welchen eine Exenteration auch mit palliativer Zielsetzung durchgeführt werden kann (siehe Kapitel 18.3.7). Der Umfang der Exenteration muss sich nach der Ausdehnung des Rezidivtumors richten, da tumorfreie Resektatränder erreicht werden müssen. Eine R1-Resektion ist mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose verbunden. Berek et al. 2005 berichten in ihrem Kollektiv bei im Gesunden exzidierten Lokalrezidiv ein Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 61 %, bei Tumorbefall der Resektatränder lebte nach 3 Jahren keine Patientin mehr [465]. Es werden die vordere, hintere oder totale Exenteration, wie auch die supralevatorische, infralevatorische und die Exenteration mit Vulvektomie unterschieden [466]. Ist bereits im Vorfeld einer geplanten Exenterations-Operation zu befürchten, dass eine Tumorentfernung in sano möglicherweise nicht zu erreichen ist, ist die Indikation für diesen belastenden Eingriff zu hinterfragen. Bei zentralem oder rein vaginalem Sitz des Rezidivs ist eine radikale Kolpektomie mit oder ohne Anlage einer Neovagina (z. B. Sigma) eine Option lokoregionäre Hyperthermie sind publiziert [467-470]. Eine prätherapeutische (neoadjuvante) Chemotherapie [471], eine intraoperative Radiotherapie [269] respektive die Erweiterung der Operation im Sinne einer „laterally extended endopelvic resection“ (LEER) kann erwogen werden, wenn das Tumorrezidiv gegen die Beckenwand vorwächst [472]. Zu diesen Techniken liegen der Leitliniengruppe nahezu keine prospektiven Daten vor.

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 vornämlich 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].

Die Therapie der 1. Wahl beim zentralen Tumorrezidiv nach primärer oder adjuvanter Radiotherapie bzw. Radio(chemo)therapie ist die Exenteration. Gemäß der Übersichtsarbeit von Peiretti M, 2012 mit nahezu 3.000 in den Jahren 1957 bis 2010 behandelten Patientinnen, betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben 33,8 % [459]. Höhere Heilungsraten von 56 bis 61 % 5-Jahresgesamtüberleben sind in einer selektionierten Population (Alter unter 70 Jahren, histologisch kein Befall der Resektatränder, kein Befall der Beckenwand oder des Rektums) möglich [465, 473]. Der Selektionsprozess muss wegen der hohen Morbidität der Exenterationsoperationen nach vorausgegangener Radiotherapie bzw. Radio(chemo)therapie mit einer

Gesamtkomplikationsrate von 44 % (im Vordergrund stehen als Frühkomplikationen Wundinfekte und als Spätkomplikationen Fisteln) restriktiv sein [465, 473]. Eine Fernmetastasierung sollte präoperativ ausgeschlossen werden. Das Zeitintervall zwischen der Primärtherapie und der Diagnose des Rezidivs korreliert signifikant mit dem Überleben nach Exenteration. So zeigten Marnitz et al. 2006 ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von nur 17 % bei Auftreten des Rezidivs innerhalb der ersten beiden Jahre nach Erstdiagnose, dauerte das Zeitintervall 2 bis 5 Jahre oder mehr als 5 Jahre, erhöhte sich das 5-Jahres-Gesamtüberleben auf 28 bzw. 83 % [474]. Lymphogene Metastasen paraaortal und möglicherweise auch pelvin (diesbezüglich sind die Angaben in der Literatur kontrovers) [475, 476] verschlechtern die Prognose nach Exenteration. Finden sich intraoperativ, trotz diesbezüglich präoperativ negativer bildgebender Diagnostik, eine peritoneale Tumoraussaat, metastatisch befallene paraaortale Lymphknoten, oder ein Tumorbefall der Beckenwand (dies wird von Estape et al. 1999 mit etwa einem Drittel der Fälle angegeben), ist die Exenteration nicht sinnvoll [477]. Möglich ist dann die Evaluation weitergehender Maßnahmen (LEER, IORT) [472], wobei beide Optionen als experimentell anzusehen sind.

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**

Die Radiotherapie oder Radio(chemo)therapie kann nicht nur beim zentralen, sondern auch beim Beckenwandrezidiv mit kurativer Zielsetzung angewandt werden. Der Therapieerfolg ist aber geringer (5-Jahres-Gesamtüberleben beim zentralen Rezidiv 53 bis 63 %, beim Beckenwandrezidiv 20 bis 28 % [463, 479]). Auch im Vorfeld einer Salvage-Radio-/Radio(chemo)therapie erfolgt zur Abschätzung der Prognose die Ermittlung der relevanten Faktoren (Zeitintervall zwischen Primärtherapie und Rezidiv, Tumorgröße, usw.) und insbesondere der Ausschluss von Organmetastasen. Erste Studien zur Optimierung der Radio-/Radio(chemo)therapie in der Rezidivsituation durch Anwendung neuer Bestrahlungstechniken (intensity modulated radiation therapy, image guided interstitial brachytherapy), durch die Kombination von systemischen Therapien und/oder durch lokoregionäre Hyperthermie sind publiziert [228, 480, 481]. Größere randomisiert kontrollierte Studien fehlen noch. Eine Behandlungsalternative beim Beckenwandrezidiv besteht in einer „laterally extended endopelvic resection“ (LEER; experimentelles Verfahren) allenfalls nach einer neoadjuvanten Chemotherapie und in Kombination mit einer intraoperativen Radiotherapie. Praktische Erfahrungen mit diesen Methoden sind allerdings sehr limitiert [471, 472].

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

In der Publikation von Höckel M, 2003 wird mit der LEER ein Therapiekonzept mit dem Versuch der Kuration beim Beckenwandrezidiv nach Radio-/Radio(chemo)therapie für eine selektionierte Patientinnenpopulation vorgestellt (tumorfremde Resektatründer; kein Befall der pelvinen und insbesondere der paraaortalen Lymphknoten; Tumordurchmesser bis maximal 5 cm). Das Konzept umfaßt die Operation embryonaler Entwicklungsstrukturen mit kompletter Resektion der lateralen Gewebestrukturen (Muskel, Gefäße, Nerven) bis zum Beckenknochen. Es konnte in der nicht randomisierten, unizentrischen Studie ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 61 % erreicht werden, obwohl bei $\frac{3}{4}$ der Patientinnen der Rezidivtumor an der Beckenwand fixiert war, teilweise mit Ausbildung einer Hydronephrose [482]. Es ist allerdings zu bedenken, dass es sich bei LEER um ein sehr aufwändiges Operationsverfahren handelt, mit einer Rate schwerer Komplikationen von zwischen 50 und 75 % [483]. Die begleitende Anwendung von IORT ist wegen der vorangegangenen Primärtherapie nur eingeschränkt möglich. Eine Chemotherapie ist bei einem im Strahlenfeld aufgetretenen Rezidiv signifikant weniger wirksam [288].

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 asymptomatische 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 supraclaviculäre 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 Metastasen Chirurgie 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 5×20 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].

Carboplatin (400 mg/m² alle 28 Tage, 5 AUC alle 21 Tage) ist deutlich weniger gut untersucht. Ein direkter Vergleich von Cisplatin und Carboplatin wurde bislang nicht durchgeführt. Mit Carboplatin wurden Ansprechraten von 26 % [487, 488] und eine Überlebensraten von 7,5 Monate [488] erreicht.

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) Vinorelbin (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, Ansprechrate, progressionsfreiem Überleben. Es ließ sich aber ein Trend bezüglich der Ansprechrate 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 beim rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinom 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

18.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine operative Intervention beim Lokalrezidiv kann in palliativer Zielsetzung zur Linderung tumorspezifischer Beschwerden erfolgen.
	Starker Konsens

Beim simultanen Vorliegen von Fernmetastasen oder wenn das Lokalrezidiv auf das Beckenskelett oder die Abdominalhöhle übergreifen hat, liegt eine palliative Situation vor (siehe auch Kapitel 20 Palliativmedizinische Begleitung). Eine Exenterationsoperation ist nur selten indiziert, da das Ausmaß des Eingriffs, die damit verbundenen Konsequenzen und die lange Erholungszeit von 3-6 Monaten sich nur rechtfertigen lassen, wenn die Patientin postoperativ auch mit einer verlängerten Lebenszeit und/oder einer verbesserten Lebensqualität rechnen darf. Dies ist üblicherweise nur bei einer R0-Resektion der Fall. Dennoch können in speziellen Situationen Gründe für eine Exenteration bestehen. Dazu gehören tumor- oder therapiebedingte, die Lebensqualität stark beeinträchtigende Symptome (Fistelbildungen, strahlenbedingte hämorrhagische Zystitis / Proktitis, Schmerzzustände) [492] oder aber das Bestreben, trotz einer systemischen Erkrankung, eine lokale Kontrolle des Tumorgeschehens zu erreichen. Verschiedene Untersuchungen zeigten ein 5-Jahresüberleben nach palliativer Exenterationsoperation von 17-19 % [474, 476]. Nach palliativer Chemo- oder Radiotherapie wird ein medianes Überleben von 8-11 Monate beschrieben.

18.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine radiotherapeutische Intervention beim nicht in sano operablen Lokalrezidiv kann in palliativer Zielsetzung zur Linderung tumorspezifischer Beschwerden erfolgen.
	Starker Konsens

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. Knochenmetastasen 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 Indiaktion 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 Chemo- 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 \geq FIGO-Stadium IIB und beim rezidierten Zervixkarzinom

18.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die lokoregionäre Hyperthermie kann bei der Therapie des lokoregionären Rezidivs oder des primären Zervixkarzinoms \geq FIGO-Stadium IIB in Kombination mit der perkutanen Radiotherapie eingesetzt werden.
Level of Evidence 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 IIB) gezeigt werden, dass durch die Kombination der Radiotherapie mit einer lokoregionären Hyperthermie (Hyperthermie mit Erreichen einer Minimaltemperatur von 40° Celsius) 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 IIB-IVA einen Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle, das Überleben oder die therapiebedingte Morbidität hat. Als Standardtherapie galt die Radiotherapie (nur eine Studie mit Radio[chemo]therapie). Es wurden 74 % der Patientinnen in Stadium IIB und nicht in der rezidierten Situation eingeschlossen und die Hyperthermieapplikationschemata variierten stark. Die insgesamt unsichere Datenlage lässt somit nach Ansicht der Autoren keine generelle Empfehlung der Hyperthermie bei der Behandlung des Zervixkarzinoms FIGO-Stadium IIB-IVA ohne Fernmetastasen zu. Eine randomisierte

Phase III-Studie verglich bei Patientinnen mit Zervixkarzinom nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie die HDR-Brachytherapie mit der Kombination von HDR-Brachytherapie und interstitieller Hyperthermie. Es konnte durch die Kombinationstherapie keine Verbesserung der lokalen Kontrolle oder des krankheitsfreien Überlebens erreicht werden [497]. Klar abgegrenzt wird die lokoregionäre standardisierte Tiefenhyperthermie, die qualitätsgesichert erfolgt [498, 499] von den Ganzkörperhyperthermieverfahren, die abzulehnen sind.

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 (\geq 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 Ausbreitungsdiagnostik mittels CT-Abdomen, CT-Thorax erforderlich.

Werden anlässlich der Metastasenabklärung malignomverdächtige Lungenbefunde erhoben, ist zu bedenken, dass bei der Patientin neben dem Rezidiv des Zervixkarzinoms differentialdiagnostisch auch ein primäres Lungenkarzinom vorliegen könnte. Lim et al. 2010 [500] konnte dies in 29 % der untersuchten Fälle nachweisen, insbesondere wenn anamnestisch ein Nikotinabusus bekannt ist. Falls möglich ist daher die histologische Sicherung anzustreben.

19.3. Therapieoptionen bei Metastasen

19.3.1. Isolierte Metastasen

19.1.	Konsensbasierte Empfehlung nach systematischer Recherche
EK	Bei einer isolierten Metastase sollte die Option einer lokalen Therapie in Form einer Operation, lokalen Bestrahlung oder lokal destruierender Therapieverfahren in der Tumorkonferenz interdisziplinär diskutiert werden.
	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].

Es gibt Hinweise aus einer retrospektiven monozentrischen Auswertung, dass bei einer isolierten Fernmetastase bei streng selektierten Patientinnen durch eine komplette operative Resektion der Metastasen oder lokal destruktive Verfahren z. B. Radiofrequenzablation eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens erreicht werden kann [501]. Prospektiv randomisiert kontrollierte Studien oder matched-pair kontrollierte Studien liegen hierzu nicht vor. Bei Patientinnen mit einer Metastase bei der eine Operation nicht möglich ist und die bislang keine Bestrahlung oder Radio(chemo)therapie erhalten haben oder bei denen die Metastase außerhalb des vorhergehenden Bestrahlungsfeldes aufgetreten ist, sollte die Indikation zur Durchführung einer Bestrahlung, ggf. in Form einer Radio(chemo)therapie überprüft werden. Eine Radio(chemo)therapie von Metastasen erfolgt analog der Primärtherapie in Form einer Monotherapie mit Cisplatin [502].

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

19.2.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1+	Bei einer disseminierten oder einer lokalen Therapie nicht zugänglichen Metastasierung besteht eine Indikation zur Durchführung einer palliativen medikamentösen Therapie.
	Literatur: [288, 503, 504] Starker Konsens

19.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die palliative medikamentöse Therapie sollte in Form einer Kombinations-Chemotherapie mit Cisplatin und Topotecan oder Paclitaxel durchgeführt werden.
Level of Evidence 1+	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
Empfehlungsgrad 0	Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen. Bei Rezidiv/Metastase nach vorangegangener Chemotherapie mit Cisplatin kann eine erneute Gabe von Cisplatin kombiniert mit Topotecan, mit Paclitaxel, mit Gemcitabine oder Vinorelbine erfolgen.
Level of Evidence 1+	Literatur: [288] Starker Konsens

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

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 Kombinationchemotherapie 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).

Dies begründet sich auf dem in der Studie von Long et al. 2005 gezeigten leicht aber signifikant erhöhten Gesamtüberleben (6,5 vs 9,4 Monate [HR 0,76]) im Vergleich zur Cisplatinmonotherapie [289]. Diese Studie wurde auch in der aktuellen Cochrane-Analyse von 2012 aufgenommen. Aufgrund der inkompletten und insuffizienten Darstellung der Gesamtüberlebensdaten in den anderen Studien (z. B. häufiger primärer Endpunkt Ansprechraten) konnte aber keine gepoolte Analyse durchgeführt werden. Daher wurden in der Cochrane-Analyse die Ergebnisse der Einzelstudien deskriptiv beschrieben [288].

Platinnaive Patientinnen mit Zervixkarzinomen sollten im Rahmen einer palliativen Chemotherapie eine cisplatinhaltige Kombinationstherapie erhalten. Für Patientinnen, die bereits im Rahmen einer primären oder adjuvanten Radio(chemo)therapie Cisplatin erhalten haben, steht im Rahmen der palliativen Chemotherapie alternativ zu einer erneuten Therapie mit Cisplatin auch Carboplatin zur Verfügung [506]. Daten aus Vergleichsstudien oder Kombinationsschemata liegen nicht vor.

19.3.4.1. Zielgerichtete Therapie

19.6.	Evidenzbasiertes Statement:
Level of Evidence 1+	Die zielgerichtete Antikörpertherapie mit Bevacizumab in der metastasierten oder rezidierten/persistierenden Situation bei der Patientin mit Zervixkarzinom als Kombinationstherapie simultan zur palliativen first-line Chemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel zeigt einen geringen absoluten Überlebensvorteil.
	Kombinationstherapien mit Bevacizumab haben eine höhere Morbidität und Toxizität.
	Kombinationstherapien mit Bevacizumab haben eine höhere Ansprechraten.
	[283] Starker Konsens

Während der Leitlinienerstellung nach Abschluss der systematischen Recherchen wurden auf dem ASCO 2013 neue Daten zu Bevacizumab in der palliativen Situation gezeigt. Es erfolgte eine systematische Recherche die keine zusätzlichen randomisierten Studien zu dieser Thematik identifizieren konnte. Die Leitliniengruppe empfindet die Daten gerade für dieses Patientinnenkollektiv, für das bisher kaum effiziente Therapien zur Verfügung stehen, als ausgesprochen wichtig. Die von Tewari, et al. 2014 veröffentlichten Ergebnisse der GOG 240-Studie mit 452 Patientinnen

(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.

Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab führte vermehrt zu Nebenwirkungen, die aus der Behandlung von Patientinnen bei anderen Tumorentitäten bereits bekannt sind. Hierzu gehören Bluthochdruck (CTCAE Grad II oder höher: 25 % vs. 2 %), thromboembolische Ereignisse (CTCAE Grad III oder höher: 8 % vs. 1 %) und gastrointestinale oder urogenitale Fisteln (Grad III oder höher: 3 % vs. <1 %). Die Lebensqualität der Patientinnen wurde in dieser Studie anhand einer Zusammenstellung einzelner Frage aus verschiedenen Instrumenten (FACT-Cx-TOI, BPI, FACT/GOG-NTX) ermittelt. Bis zu 9 Monaten nach dem ersten Zyklus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen bzgl. der Lebensqualität [283]. Neutropenien (CTCAE Grad IV oder höher), febrile Neutropenien (CTCAE Grad III oder höher) und Schmerzen (CTCAE Grad II oder höher) traten in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede auf [283]. Inwieweit die nicht signifikanten Ergebnisse auch auf größere Populationen übertragbar sind, ist aktuell noch unklar, zumal ein Trend zu verstärkten Nebenwirkungen auch bei den (febrilen) Neutropenien besteht. Andere von Bevacizumab bekannte Nebenwirkungen, wie Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Proteinurie und Asthenie wurden nicht berichtet. Beide Chemotherapieregimes (Cisplatin/Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab vs. Topotecan/Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab) zeigten ein ähnliches Gesamtüberleben, in der Topotecan/Paclitaxelgruppe wurde aber ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben festgestellt [283]. Es handelt sich um eine ausreichend gepowerte (90 % Power), 4-armige randomisierte, unverblindete Phase III Studie mit den primären Endpunkten Überlebensvorteil und Nebenwirkungsprofil. Sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben, Ansprechraten und Lebensqualität. Ein- und Ausschlusskriterien sind gut beschrieben, drop-outs wurden klar aufgezeigt, problematisch sind fehlende Informationen zum Randomisierungsverfahren, zur verdeckten Zuteilung (allocation concealment), die fehlende Verblindung (nicht relevant für OS, sondern subjektive Parameter wie Lebensqualität) sowie die fragliche Validität und Ergebnisdarstellung der Lebensqualitätsmessung. Insgesamt handelt es sich um eine Studie mit geringem Risiko für Verzerrung. Eine Zulassung des Medikaments für diese Indikation steht aufgrund der erst seit kurzem verfügbaren Daten aktuell aus, daher hat eine Aufklärung über den „off-label-use“ zu erfolgen. Eine Nachfrage beim Hersteller (Roche) ergab, dass ein Zulassungsverfahren bis Mitte 2015 geplant ist. Ein direkter Vergleich der Anwendung von Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab gegen die einzige in dieser Situation in Deutschland zugelassene Kombinationstherapie mit Cisplatin/Topotecan liegt nicht vor. Die Chemotherapiepartner zu Bevacizumab in der GOG 240-Studie [283] sind auf Basis der Daten von Monk et al. [287], die ebenfalls in der Cochrane Meta-Analyse von 2012 [288] von genannt werden, ausgewählt worden.

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 rezidierten, 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.	Konsensbasiertes Statement
EK	Palliativmedizin (Synonym: Palliative Care) ist ein therapeutischer Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität sowie der Prävention, Identifikation und Verminderung von Leid von Patientinnen und ihren Angehörigen. Es ist damit integraler Bestandteil des Behandlungskonzepts für Patientinnen mit inkurablem Zervixkarzinom.
	Starker Konsens

20.2.	Konsensbasiertes Statement
EK	Palliativmedizinische Bedürfnisse der Patientinnen sind körperlicher, psychologischer, sozialer und spiritueller Natur. Diese Bedürfnisse können nur von der Patientin selbst eingeschätzt werden.
	Starker Konsens

20.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Aufgrund der individuellen Patientenbedürfnisse erfordert Palliativmedizin (Palliative Care) einen multiprofessionellen und interdisziplinären Ansatz. Dieser soll größtmögliche Patientinnenautonomie gewährleisten.
	Starker Konsens

Palliativmedizin (Synonym: Palliative Care) ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patientinnen und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert werden, die mit der lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen [507-521]. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art [507-522].

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

Das oberste palliativmedizinische Therapieziel – die individuelle Lebensqualität – kann nur von der Patientin selbst bewertet und definiert werden [523, 524]. Es hat sich an ihren Vorstellungen, Prioritäten und Wünschen zu messen [525]. Belastungen der Patientin können körperlicher, psychosozialer, spiritueller und existentieller Art sein [509-521]. Zur Identifikation unberücksichtigter Bedürfnisse erfolgt bei Hinzuziehen

der Palliativmedizin routinemäßig eine kurze Beurteilung, die die multidimensionalen Bedürfnisse der Patientinnen gemäß Ihrer Selbsteinschätzung umfasst. Ein validierter single-item Fragebogen ist das „NCCN Distress Thermometer“ während die „Palliative Outcome Scale (POS) etwas detaillierter nach speziellen Belastungen und Bedürfnissen fragt [526-528]. Auch eine strukturierte Erfassung der körperlichen Symptome (z. B. Edmonton Symptom Assessments Scale (ESAS)) ist unter Umständen hilfreich [529]. Eine solche in verschiedenen Regionen der Welt bereits gesetzlich verpflichtende Erfassung der Patientenbelastung verbessert die Bedürfnisorientierung der Patientinnen [530].

Voraussetzung der Behandlung der Patientinnen und Bestandteil palliativmedizinischer Grundwerte ist die hohe Wertschätzung von Patientenautonomie und -Partizipation [511, 517]. Diese beinhaltet neben der oben genannten routinemäßigen Erfassung der Selbsteinschätzung von Lebensqualität und Symptomlast der Patientin auch die aktive Einbeziehung und umfassende/adäquate Information/Aufklärung der Patientin in die Entscheidungen für bestimmte Therapieoptionen [509, 521]. Die Patientin hat grundsätzlich die Möglichkeit, gemäß ihren Wünschen Angehörige oder andere von der Patientin benannte Vertrauenspersonen in die Gespräche mit einzubeziehen. Um der Patientin zu ermöglichen, dass ihre Vertrauenspersonen auch im Falle von im Laufe der Krankheit möglicherweise auftretenden Bewusstseinsstörungen den mutmaßlichen Willen der Patientin möglichst gut vertreten können, gibt es das Angebot zur Beratung für das Abfassen einer „Vorsorgevollmacht für medizinische Belange“ [525]. Bezüglich weiterer palliativmedizinischer Aspekte unabhängig der zugrunde liegenden Diagnose wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128001OL) verwiesen. Sie erörtert ausführlich und organübergreifend Fragen der Symptomkontrolle, Palliativpflege, psychosozialer Begleitung und Versorgungsstrukturen.

20.2. **Bedürfnisse von Angehörigen**

Ein zentraler Punkt in Palliative Care ist die Einbeziehung der Angehörigen. Die Patientin hat grundsätzlich die Möglichkeit, gemäß ihren Wünschen Angehörige oder andere von der Patientin benannte Vertrauenspersonen in die Gespräche mit einzubeziehen. Aber auch die Wünsche und Ängste der Angehörigen selbst, sowie Ihre Bedürfnisse zum Beispiel nach Information spielen eine wichtige Rolle. Bezüglich weiterer palliativmedizinischer Aspekte zur Betreuung von Angehörigen wird auf die in Erstellung befindliche S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128-001OL) verwiesen.

20.3. **Palliativmedizinische Versorgung**

Palliativmedizinische Versorgung umfasst medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung bis zum Tod [509-521, 531]. In der Palliativsituation werden alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert [509, 521]. Die bedarfsgerechte Verfügbarkeit palliativer Therapieangebote ist Ergebnis langjähriger Konsentierungsprozesse [509]. Abgestufte Palliativversorgung ist die notwendige Voraussetzung die Behandlungsintensität entsprechend der Symptombelastung zu variieren und gleichzeitig eine Kontinuität der palliativen Unterstützung zu gewährleisten [532, 533].

Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung stehen dabei für drei Dimensionen palliativer Behandlung, die in jedem qualifizierten palliativen Betreuungsangebot enthalten sein müssen, unabhängig davon auf welcher Ebene der

Spezialisierung das Angebot angesiedelt ist [510]. Palliativmedizinische Behandlung erfolgt zusätzlich zu (i) krankheitsmodifizierenden Therapien mit primärem Therapieziel der Lebensverlängerung (*palliative Therapie*), (ii) der Prophylaxe oder Behandlung von mit der Erkrankung oder mit diesen Therapien verbundenen Nebenwirkungen (*supportive Therapie*) [507, 508, 512, 521, 534-537] und (iii) der bedarfsgerechten psychosozialen und psychoonkologischen Versorgung. Palliative care ist nicht zu verwechseln mit Begriffen wie z. B. *best supportive care* [538], welche die Versorgung von Patientinnen nach Ausschöpfen aller sinnvollen therapeutischen Optionen oder den Kontrollarm von Interventionsstudien in diesem Patientinnenkollektiv beschreiben [538-540].

Bei Patientinnen, bei denen eine hohe körperliche, psychosoziale oder spirituelle Belastung trotz allgemeiner palliativmedizinischer Maßnahmen fortbesteht, ist eine spezialisierte palliativmedizinische Mitbehandlung sinnvoll. Diese zeichnet sich dadurch aus, dass ein Team (i) mit spezialisierter Ausbildung (z. B. Palliativpflege Ausbildung oder ärztliche Zusatzbezeichnung Palliativmedzin), das (ii) schwerpunktmäßig und überwiegend mit palliativmedizinischen Aufgaben betraut ist, (iii) zusätzlich zur Routineversorgung mit in die Behandlung der Patientinnen eingebunden wird (S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ (AWMF-Registernummer 128/001OL). Eine routinemäßige Integration spezialisierter palliativmedizinischer Angebote in örtliche Therapiestandards wird dabei gemäß aktueller internationaler Leitlinienempfehlungen angestrebt [509, 521].

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 strahlenherapeutischen Behandlungen auf [542, 543]. Nicht selten entstehen diese Lymphödeme erst protrahiert mit einigem zeitlichen Abstand zur primären Läsion der Lymphgewebes.

Diese Lymphödeme können die Lebensqualität der Patientinnen durch die Veränderung des Körperbildes, die Einschränkung der Beweglichkeit, Flüssigkeitssekretion 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

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

Bei Patientinnen mit Tumoren des Genitaltraktes kommt es im Verlauf der Erkrankung überdurchschnittlich häufig zu einer malignen intestinalen Obstruktion (MIO) [549]. Die häufigsten Symptome der MIO sind Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, (z. B. kolikartige, aber auch Dauerschmerzen), Obstipation oder paradoxe Diarrhoe [550]. Die MIO ist jedoch selten ein Notfall [551]. Übelkeit muss nicht dauerhaft vorhanden sein, sondern tritt charakteristischerweise nur kurz vor dem Erbrechen auf und bessert sich zumeist nachher [550]. Typischerweise kann sowohl bei der kompletten und inkompletten MIO die Symptomatik (Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, paradoxe Diarrhoe) auch passager sistieren. Dies spricht daher nicht gegen die Verdachtsdiagnose einer MIO [550, 551]. Neben der körperlichen Untersuchung und der Anamnese gehören Abdomensonografie und radiologische Abdomenleeraufnahmen ebenso wie die Magen-Darm-Passage oder ein CT mit Kontrastmittel zur bildgebenden Basisdiagnostik bei Verdacht auf MIO [550, 551]. Bei Patientinnen mit sehr weit fortgeschrittenen Erkrankungen oder Sterbenden ist die Indikation für bildgebende Diagnostik bei fehlenden therapeutischen Konsequenzen sehr zurückhaltend zu stellen [549, 550].

20.4.2.2. Symptomorientierte Therapie: Ableitung von Magen-Darminhalt

Wenn die MIO nicht ursächlich behandelt werden kann, ist die symptomorientierte Therapie indiziert. Bei ausgeprägtem und belastendem Erbrechen sollte mit den Patientinnen die passagere Anlage einer Nasogastralsonde besprochen und kritisch abgewogen werden [550, 551]. Bei Patientinnen in früheren Krankheitsphasen kann das Gespräch über die Möglichkeit der Anlage einer großlumigen perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) zur dauerhaften Ableitung des Magen-Darminhaltes indiziert sein [550, 551]. Bei vielen Patientinnen kann durch diesen Eingriff eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden [550, 551]. Darüber hinaus können zur symptomatischen Therapie andere operative Eingriffe wie das Anlegen eines Anus präter indiziert sein [552]. Eine Expertengruppe der European Association of Palliative Care (EAPC) hat Kontraindikationen für ein operatives Vorgehen zusammengefasst [552]. Als absolute Kontraindikationen gelten demnach (i) vorausgegangene Laparotomie mit inoperablem Befund oder diffuser Metastasierung, (ii) ausgeprägte Motilitätsstörung, (iii) palpable abdominelle Tumormassen und (iv) ausgeprägter Aszites. Schwer kontrollierbare Symptome (z. B. Dyspnoe), schlechter Allgemein- oder Ernährungszustand und fortgeschrittenes Alter in Kombination mit Kachexie gelten als relative Kontraindikationen [552].

20.4.2.3. 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 100µg 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.

Bei der kompletten MIO sind stimulierende Laxantien und hohe Einläufe nicht indiziert [549, 550]. Schmecken bzw. Schlucken ist für viele Patientinnen ein großer Bestandteil der Lebensqualität, daher ist ein generelles Verbot der Nahrungsaufnahme auch bei Vorliegen einer kompletten MIO nicht Bestandteil des Therapiekonzepts [549-552]. Die Patientinnen müssen informiert werden (1), dass alles, was Sie essen, in der Regel auch wieder erbrochen wird (falls es nicht über eine Magensonde/PEG ablaufen kann) und (2) dass sich andere Symptome (Übelkeit, Schmerzen etc.) durch die Nahrungsaufnahme verschlechtern können und (3) dass es ratsam ist, nur kleine bis kleinste Portionen zu sich zu nehmen [549-552]. Insbesondere beim Auftreten einer MIO in früheren Phasen der Erkrankung kann der durch das anhaltende Erbrechen oder das Ableiten von gastrointestinalen Sekreten bedingte Flüssigkeitsverlust auch symptomatisch werden (Durst, Vigilanzminderung) oder die Lebenszeit verkürzen [549-552]. In diesen Fällen ist die parenterale Flüssigkeitssubstitution (subkutan, i.v.) indiziert [549-552]. Dabei ist es möglich, die parenterale Ernährung auch über den Zeitraum von Wochen und Monaten im häuslichen Umfeld durchzuführen [550, 553]. Die Indikation dafür in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, im Anorexie-Kachexie-Stadium und bei sterbenden Patienten ist in Abhängigkeit von den Bedürfnissen und Symptomen der Patientin zu stellen [550, 553, 554].

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 moderierte 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

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

Tabelle 24: Vorschläge für Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenz- grundlage
QI 1: Vorstellung in Tumorkonferenz		
Zähler: Anzahl Patientinnen mit Vorstellung in der Tumorkonferenz Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose, Rezidiv oder neu aufgetretener Fernmetastasierung eines Zervixkarzinoms	5.2 Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	EK, starker Konsens Anmerkungen: Teilnehmer der Tumorkonferenz sind Gynäkoonkologe, Pathologe, Radiologe, Radioonkologe
QI 2: Angaben im Befundbericht bei Erstdiagnose und Tumorresektion		
Zähler: Anzahl Patientinnen mit Befundberichten mit Angaben zu: <ul style="list-style-type: none"> • histologischer Typ nach WHO • Grading • Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status) • Nachweis/Fehlen von 	8.1 Die Tumortypisierung soll nach der letzten Auflage WHO-Klassifikation erfolgen. 8.3 Die Stadieneinteilung soll nach der letzten Auflage	EK, starker Konsens Anmerkung: WHO-Klassifikation siehe [75]. (Stand: 01.2014) TNM-Klassifikation

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenz- grundlage
<p>Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Staging (pTNM und FIGO) 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) <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und Tumorresektion</p>	<p>der TNM-Klassifikation erfolgen.</p> <p>8.4 Der Diagnose eines mikroinvasiven Zervixkarzinoms soll die Definition der jeweils aktuellen Auflage der WHO- und TNM-Klassifikation zugrunde gelegt werden.</p> <p>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.</p> <p>8.10 Der Befundbericht soll folgende Angaben beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>siehe [76]</p>

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenz- grundlage
	<ul style="list-style-type: none"> • dreidimensionale Tumorgroße in cm (ab pT1b1) • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern • R-Klassifikation (UICC) <p>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.</p> <p>8.13 Der Befundbericht soll folgende Angaben beinhalten:</p> <p>histologischer Typ nach WHO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grading • Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status) • Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status) • Staging (TNM), bei konsultierten Patientinnen unter Berücksichtigung des Konisationsbefundes • Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2 • dreidimensionale 	

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenz- grundlage
	Tumorgröße in cm (ab pT1b1) <ul style="list-style-type: none"> • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern • R-Klassifikation (UICC) 	

QI 3: Angaben im Befundbericht bei Lymphonodektomie

<p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit Befundbericht mit Angabe zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom und Lymphonodektomie</p>	<p>8.15 Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Zervixkarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden</p> <p>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)</p> <p>Hintergrundtext: Anforderungen an den histologischen Befundbericht bei Lymphonodektomiepräparaten sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>EK, starker Konsens (8.15) bzw. Konsens (8.17)</p>
---	--	---

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenz-grundlage
	eines Kapseldurchbruches der LK-metastase	

QI 4: zytologisches/histologisches Lymphknotenstaging

Zähler: Anzahl Patientinnen mit zytologischem/histologischem LK-staging Nenner: Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO Stadium > = IA2 - IVA	9.2 Die Therapie soll in Abhängigkeit des histologischen Tumorstadiums erfolgen, verifiziert mittels Operativem Staging oder Interventioneller Diagnostik.	EK, Konsens Anmerkungen: Zytologisches/Histologisches LK-Staging = für Diagnostik; keine Lymphonod-ektomie
--	--	---

QI 5: Cisplatinhaltige Radiochemotherapie

Zähler: Anzahl Patientinnen mit cisplatinhaltiger Radiochemotherapie Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und primärer Radiochemotherapie	11.4 Bei der Patientin mit Zervixkarzinom soll bei Indikationsstellung zu einer primären Radiotherapie ab Stadium IB2 diese in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie erfolgen.	GoR:A, Konsens LoE 1++ [22, 23]
---	---	---------------------------------------

QI 6: Adjuvante Radio(chemo)therapie

Zähler: Anzahl Patientinnen mit adjuvanter Radio(chemo)therapie Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und radikaler Hysterektomie	Abgeleitet von einer Zielstellung der Leitlinie: Erhebung des Status quo der medizinischen Versorgung, insbesondere Bezugnehmend auf den Qualitätsindikator 6 zur adjuvanter 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 adjuvanter Therapie zugunsten einer alleinigen primären Operation oder einer alleinigen Radio(chemo)-therapie im Risikokollektiv (unimodale Therapie)
--	--	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenz- grundlage
QI 7: Histologische Sicherung		
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 ausreichenden 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 nachgewiesenem Lymphknotenbefall in pelviner Lokalisation und die weitere operative Strategie nach nachgewiesenem 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.

Ein weiterer gerade in Industrienationen immer wichtiger werdender Punkt liegt im Bereich der Versorgungsstrukturen. Von Interesse ist hier vor allem der im Effekt von zertifizierten Struktureinheiten und Zentralisierung auf die patientenrelevanten Outcomeparameter und das Problem der konsequenten Aus- und Weiterbildung bei abnehmender Fallzahl. Bei fallender Inzidenz des Zervixkarzinoms ist die Frage der lege artis-Versorgung mit entsprechender Expertise sowohl im operativen als auch im radioonkologischen Bereich eine nachhaltig zu lösende Versorgungsforschungsfrage.

Zusammenfassend wurde als zentraler Forschungsbedarf beim Zervixkarzinom, identifiziert, dass zu den meisten Bereichen der Diagnostik, der Therapie, der unterstützenden Maßnahmen aber auch in der Nachsorge kaum ausreichend hochwertige Evidenz vorhanden ist. Da es sich hier vor allem um Themen handelt, die nicht durch Industrieförderungen Unterstützung finden, können diese Ergebnisse nur durch Unterstützung von öffentlichen Geldgebern erarbeitet werden. Dies sollte möglichst mit einer Evaluation der therapiespezifischen Lebensqualität sowie auch unter ökonomischen Aspekten aufgearbeitet werden.

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

- 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 prim 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 Grading beim Zervixkarzinom (möglichst eine prospektive Studie mit pT1b1-Fällen mit und ohne Lymphknotenmetastasen mit multivariatem Ansatz UND mit verschiedenen Grading scores)?
- Wie ist die Interobserver-Variabilität 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 zervixkarzinomassoziierten 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 Forschungsbedarfes in diesem Feld

23. Anhang

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

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

TNM-Kategorien	FIGO-Stadien	Ausbreitungsgrad
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Anhalt für Primärtumor
Tis	*	Carcinoma in situ (CIS, präinvasives Karzinom) entspricht der hochgradigen plattenepithelialen Dysplasie (CIN 3)
T1	I	Tumor begrenzt auf Zervix
> T1a	IA	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
> T1a1	IA1	gemessene Stromainvasion von 3,0 mm oder weniger in die Tiefe und 7,0 mm oder weniger in horizontaler Ausbreitung
> T1a2	IA2	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
T1b	IB	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion >T1a2 / IA2
> T1b1	IB1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
> T1b2	IB2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
T2	II	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
> T2a	IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums
> T2a1	IIA1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
> T2a2	IIA2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung

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

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

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

Quelle: UICC-Klassifikation (7th edition, 2010) [76]

Tabelle 27: Übersicht der UICC-Stadien – Kurzfassung

UICC-Stadium (Kurzfassung)	Entsprechende TNM-Kategorien		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

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 \leq 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 6: Relative 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei Zervixkarzinom in Abhängigkeit vom UICC-Stadium aus dem Krebsregister Bayern (n=14.606), 1998-2011	34
Tabelle 7: Inzidenzen und Mortalität frauenspezifischer Karzinome 2010	34
Tabelle 8: Definitionen der Nomenklatur zum Zervixkarzinom	60
Tabelle 9: RIO-Klassifikation (2011) Addendum 1 [104].....	79
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 15: Antiemetische Prophylaxe des chemotherapie-induzierten Erbrechens, gemäß der Leitlinien des ASCO Updates 2011 [290]	135
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

1. AWMF, *Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms*. 2008.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].
3. RKI. *Krebs in Deutschland 2009/10*. 2013; Available from: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=46DBFE3D158B3FAC7325A798CA3A803F.2_cid372?__blob=publicationFile.
4. Seifert, U. and S.J. Klug, [Early detection of cervical cancer in Germany : Evidence and implementation]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2014. 57(3): p. 294-301.
5. *Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)*. 2014 [cited 2014 25.02.2014]; Available from: <http://www.gekid.de/>.
6. Beckmann, M.W., et al., *Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2005. 102(14): p. A979.
7. Kainz, C., et al., *Influence of age and human papillomavirus-infection on reliability of cervical cytopathology*. *Arch Gynecol Obstet*, 1995. 256(1): p. 23-8.
8. Blohmer, J.U., et al., *Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in young women in the Mitte district, Berlin, Germany*. *Acta Cytol*, 1999. 43(2): p. 195-200.
9. Tattersall, M.H., et al., *Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer*. *Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association*. *J Clin Oncol*, 1995. 13(2): p. 444-51.
10. Bray, F., et al., *Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14(9): p. 2191-9.
11. Liu, S., R. Semenciw, and Y. Mao, *Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women*. *CMAJ*, 2001. 164(8): p. 1151-2.
12. Parkin, D.M., F.I. Bray, and S.S. Devesa, *Cancer burden in the year 2000. The global picture*. *Eur J Cancer*, 2001. 37 Suppl 8: p. S4-66.
13. Sasieni, P. and J. Adams, *Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England*. *Lancet*, 2001. 357(9267): p. 1490-3.
14. Schorge, J.O., L.M. Knowles, and J.S. Lea, *Adenocarcinoma of the cervix*. *Curr Treat Options Oncol*, 2004. 5(2): p. 119-27.
15. Smith, H.O., et al., *The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study*. *Gynecol Oncol*, 2000. 78(2): p. 97-105.
16. Vinh-Hung, V., et al., *Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study*. *BMC Cancer*, 2007. 7: p. 164.
17. Visioli, C.B., et al., *Increasing trends of cervical adenocarcinoma incidence in Central Italy despite Extensive Screening Programme, 1985-2000*. *Cancer Detect Prev*, 2004. 28(6): p. 461-4.
18. Vizcaino, A.P., et al., *International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas*. *Int J Cancer*, 1998. 75(4): p. 536-45.
19. Appleby, P., et al., *Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies*. *Lancet*, 2007. 370(9599): p. 1609-21.
20. Franceschi, S., *The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer*. *Recent Results Cancer Res*, 2005. 166: p. 277-97.
21. IARC, *Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2007. 91: p. 1-528.
22. Moreno, V., et al., *Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study*. *Lancet*, 2002. 359(9312): p. 1085-92.
23. Castellsague, X., F.X. Bosch, and N. Munoz, *Environmental co-factors in HPV carcinogenesis*. *Virus Res*, 2002. 89(2): p. 191-9.

24. Wang, S.S., et al., *Common variants in immune and DNA repair genes and risk for human papillomavirus persistence and progression to cervical cancer*. J Infect Dis, 2009. **199**(1): p. 20-30.
25. Wang, S.S., et al., *Common genetic variants and risk for HPV persistence and progression to cervical cancer*. PLoS One, 2010. **5**(1): p. e8667.
26. Munoz, N., et al., *Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(6): p. 518-27.
27. Plummer, M., et al., *Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study*. Cancer Causes Control, 2003. **14**(9): p. 805-14.
28. Schiffman, M., et al., *Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(5): p. 368-83.
29. Harlfinger, W., *Prävention – das wichtige Standbein der Frauenarztpraxis*. Frauenarzt, 2008. **9**: p. 772-778.
30. Walboomers, J.M., et al., *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*. J Pathol, 1999. **189**(1): p. 12-19.
31. Klug, S.J., et al., *Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany*. J Med Virol, 2007. **79**(5): p. 616-25.
32. Winer, R.L., et al., *Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women*. N Engl J Med, 2006. **354**(25): p. 2645-54.
33. Frazer, I.H., G.R. Leggatt, and S.R. Mattarollo, *Prevention and treatment of papillomavirus-related cancers through immunization*. Annu Rev Immunol, 2011. **29**: p. 111-38.
34. Arbyn, M., et al., *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document*. Ann Oncol, 2010. **21**(3): p. 448-58.
35. Ständige Impfkommision (STIKO) am RKI. *Epidemiologisches Bulletin Nr. 32 - Impfung gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO*. 2009 28.08.2012]; Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/Ausgaben/32_09.pdf.
36. HPV-Managementforum (HPV-MF) and Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). *S3 Leitlinie - Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien*. 2013 30.05.2014]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-002I_Impfpr%C3%A4vention_HPV_assoziiierter_Neoplasien_2013-12.pdf.
37. Laara, E., N.E. Day, and M. Hakama, *Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes*. Lancet, 1987. **1**(8544): p. 1247-9.
38. Arbyn, M., et al. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*. [[http://www.cervicalcheck.ie/_fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20\(2008\).pdf](http://www.cervicalcheck.ie/_fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20(2008).pdf)] 2008.
39. Beckmann, M.W. and S.M. Jud, *Gynäkologische Krebszentren- Kompetenzbündelung zur Qualitätsbesserung*. Frauenheilkunde up2date, 2009. **3**(2): p. 71-74.
40. Wesselmann, S., M.W. Beckmann, and A. Winter, *The concept of the certification system of the German Cancer Society and its impact on gynecological cancer care*. Arch Gynecol Obstet, 2014. **289**(1): p. 7-12.
41. Kowalski, C., et al., *Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonen-Befragung*. Geburtsh Frauenheilk, 2012. **72**: p. 235-242.
42. Huthmann, D., et al., *Zertifizierte Darmkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonenbefragung*. Z Gastroenterol, 2012. **50**: p. 753-759.
43. Kowalski, C., et al., *Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Patientinnen: Stärken und Verbesserungspotenziale*. Geburtsh Frauenheilk, 2012. **71**(1-7).
44. Wesselmann, S., et al., *Documented quality of care in certified colorectal cancer centers in Germany: German Cancer Society benchmarking report for 2013*. Int J Colorectal Dis, 2014. **29**(4): p. 511-8.
45. Beckmann, M.W., et al., *Dreistufenmodell optimiert Behandlung unter Kostendeckung*. Dtsch Arztebl, 2007. **104**(44): p. 3004-3009.
46. Ioka, A., et al., *Influence of hospital procedure volume on uterine cancer survival in Osaka, Japan*. Cancer Sci, 2005. **96**(10): p. 689-94.
47. Diaz-Montes, T.P., et al., *Uterine cancer in Maryland: impact of surgeon case volume and other prognostic factors on short-term mortality*. Gynecol Oncol, 2006. **103**(3): p. 1043-7.
48. Wright, J.D., et al., *The influence of surgical volume on morbidity and mortality of radical hysterectomy for cervical cancer*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **205**(3): p. 225 e1-7.
49. Woo Yin, L., et al. *Centralisation of services for gynaecological cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD007945.pub2.
50. Beckmann, M.W., et al., *Der neue Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie: nationale und internationale Chance?* Geburtsh Frauenheilk, 2006. **66**(02): p. 123-127.

51. Beckmann, M.W., *Frauenarzt/-ärztin der Zukunft: müssen die Kliniken neu strukturiert werden?* Der Gynäkologe, 2010. **43**(9): p. 748-756.
52. DKG - German Cancer Society. *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau (Leitlinienprogramm Onkologie von AWMF, DKG und DKH)*. [Guideline] 2012; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
53. Gysels, M. and I.J. Higginson, *Interactive technologies and videotapes for patient education in cancer care: systematic review and meta-analysis of randomised trials*. Support Care Cancer, 2007. **15**(1): p. 7-20.
54. Nilsen, E.S., et al., *Methods of consumer involvement in developing healthcare policy and research, clinical practice guidelines and patient information material*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(3): p. CD004563.
55. Wofford, J.L., E.D. Smith, and D.P. Miller, *The multimedia computer for office-based patient education: a systematic review*. Patient Educ Couns, 2005. **59**(2): p. 148-57.
56. Horton, J., *Principles of biomedical ethics: Fifth edition*. T. L. Beauchamp & J. F. Childress. New York: Oxford University Press, 2001. xiv+454pp. Price £19.95. ISBN 0-19-514332-9. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2002. **96**(1): p. 107.
57. NHS, *Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decision with people who have cancer*. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Plymouth: Latimer Trend & Company Ltd, 2000.
58. Wright, E.B., C. Holcombe, and P. Salmon, *Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study*. BMJ, 2004. **328**(7444): p. 864.
59. Jansen, S.J., et al., *Explaining differences in attitude toward adjuvant chemotherapy between experienced and inexperienced breast cancer patients*. J Clin Oncol, 2005. **23**(27): p. 6623-30.
60. Katz, S.J., et al., *Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5526-33.
61. Wagner, K., et al., *[Radiotherapy in surgical and nonsurgical patients. Therapy expectations, quality of life and physician assessment]*. Chirurg, 1998. **69**(3): p. 252-8.
62. Weis, J. and J.M. Giesler, *Subjective dimensions of patient competence: relationships with selected healthcare usage behaviors and general features of self-rated competence*. Patient Educ Couns, 2008. **73**(3): p. 511-8.
63. Steinbach K., et al., *Wer soll entscheiden?* Deutsches Ärzteblatt, 2004. **41**: p. A2741.
64. Albert, U.S., et al., *[A guideline for guidelines--methodological report and use of the guideline women's information]*. Zentralbl Gynakol, 2003. **125**(12): p. 484-93.
65. Klemperer D., et al., *Gute Praxis Gesundheitsinformation*. ZEFQ, 2010: p. 66-68.
66. O'Connor, A.M., et al., *Decision aids for patients facing health treatment or screening decisions: systematic review*. BMJ, 1999. **319**(7212): p. 731-4.
67. Urologie, D.-D.G.f., *S3-LL-Prostata-Ca.pdf*. 2011.
68. Leroy, T., et al., *[The impact of radiation therapy on sexual function]*. Cancer Radiother, 2012. **16**(5-6): p. 377-85.
69. Greimel, E.R., et al., *Quality of life and sexual functioning after cervical cancer treatment: a long-term follow-up study*. Psychooncology, 2009. **18**(5): p. 476-82.
70. Crockett, R.A., et al., *Impact on decisions to start or continue medicines of providing information to patients about possible benefits and/or harms: a systematic review and meta-analysis*. Med Decis Making, 2011. **31**(5): p. 767-77.
71. Geburtshilfe, D.-D.G.f.G.u., *S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge Maligner Ovarialtumoren"*. 2013.
72. Butow, P.N., et al., *The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support*. Ann Oncol, 1997. **8**(9): p. 857-63.
73. Degner, L.F., et al., *Information needs and decisional preferences in women with breast cancer*. JAMA, 1997. **277**(18): p. 1485-92.
74. Leinster SJ, Ashcroft JJ, and e.a. Slade PD, *Mastectomy versus conservative surgery: psychosocial effects of the patients choice of treatment*. J Psychosoc Oncol 1989. **7**: p. 179-192.
75. Kurman, R.J., M.L. Carcangiu, and C.S. Herrington, eds. *WHO Classification of Tumours of the Female Genital Tract*. ed. R.H. Young. 2014, IARC Press: Lyon. 169-206.
76. Wittekind, C. and H. Meyer, *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 2010, Weinheim: Wiley-VCH Verlag.
77. *NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines) 1.2014 Cervical Cancer.pdf*. 2014 29.06.2014]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
78. SIGN, *SIGN: Management of Cervical Cancer*. 2008.
79. Bipat, S., et al., *Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review*. Gynecol Oncol, 2003. **91**(1): p. 59-66.

80. Thomeer, M.G., et al., *Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis*. Eur Radiol, 2013. **23**(7): p. 2005-18.
81. Choi, H.J., et al. *Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis (Structured abstract)*. Cancer Science, 2010. **101**, 1471-1479.
82. Epstein, E., et al., *Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - a European multicenter trial*. Gynecol Oncol, 2013. **128**(3): p. 449-53.
83. Gouy, S., et al., *Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging*. J Clin Oncol, 2013. **31**(24): p. 3026-33.
84. Tsai, C.S., et al., *A prospective randomized trial to study the impact of pretreatment FDG-PET for cervical cancer patients with MRI-detected positive pelvic but negative para-aortic lymphadenopathy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(2): p. 477-84.
85. Kang, S., et al. *Diagnostic value of 18F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a meta-analysis (Structured abstract)*. Journal of Nuclear Medicine, 2010. **51**, 360-367.
86. Brockbank, E., et al., *Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **3**: p. Cd008217.
87. Meads, C., et al., *Positron emission tomography/computerised tomography imaging in detecting and managing recurrent cervical cancer: systematic review of evidence, elicitation of subjective probabilities and economic modelling*. Health Technol Assess, 2013. **17**(12): p. 1-323.
88. Horn, L.C., et al., *Mixed small cell carcinomas of the uterine cervix: prognostic impact of focal neuroendocrine differentiation but not of Ki-67 labeling index*. Ann Diagn Pathol, 2006. **10**(3): p. 140-3.
89. Cohen, J.G., et al., *Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(4): p. 347 e1-6.
90. Lee, S.W., et al., *Unfavorable prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a retrospective matched case-control study*. Int J Gynecol Cancer, 2010. **20**(3): p. 411-6.
91. Chan, J.K., et al., *Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis*. Cancer, 2003. **97**(3): p. 568-74.
92. Schmidt, D., L.C. Horn, and F. Kommos, *[Neuroendocrine carcinomas of the cervix]*. Pathologe, 2005. **26**(4): p. 262-5.
93. Nucci, M.R. and C.P. Crum, *Redefining early cervical neoplasia: recent progress*. Adv Anat Pathol, 2007. **14**(1): p. 1-10.
94. Dunn, M., M.B. Morgan, and T.W. Beer, *Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition*. Dermatol Surg, 2009. **35**(2): p. 214-21.
95. Liebig, C., et al., *Perineural invasion in cancer: a review of the literature*. Cancer, 2009. **115**(15): p. 3379-91.
96. Wittekind, C., et al., *TNM Supplement. A Commentary on Uniform Use*. 2012, London: Wiley-Blackwell.
97. Darragh, T.M., et al., *The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*. Int J Gynecol Pathol, 2013. **32**(1): p. 76-115.
98. Luo, Y.V., T.J. Prihoda, and F.E. Sharkey, *Number of levels needed for diagnosis of cervical biopsies*. Arch Pathol Lab Med, 2002. **126**(10): p. 1205-8.
99. Fadare, O. and R. Rodriguez, *Squamous dysplasia of the uterine cervix: tissue sampling-related diagnostic considerations in 600 consecutive biopsies*. Int J Gynecol Pathol, 2007. **26**(4): p. 469-74.
100. Horn, L.C., et al., *[Pathoanatomical preparation and reporting for dysplasias and cancers of the cervix uteri: cervical biopsy, conization, radical hysterectomy and exenteration]*. Pathologe, 2007. **28**(4): p. 249-60.
101. Kurman, R.J. and M.B. Amin, *Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the cervix: a basis for checklists*. Cancer Committee, College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med, 1999. **123**(1): p. 55-61.
102. Lawrence, W.D., *ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease*. Virchows Arch, 2001. **439**(5): p. 601-3.

103. CAP. College of American Pathologists. 2013; Available from: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/Cervix_13protocol_3210.pdf.
104. Girardi, F., et al., *Neue kolposkopische IFCPC-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011) - Approbierte Darstellung und Erläuterung für Deutschland, Österreich und die deutschsprachige Schweiz*. FRAUENARZT, 2012. **53**(11): p. 1064-1066.
105. Horn, L.C. and K. Klostermann, [*Precancerous lesions of the uterine cervix: morphology and molecular pathology*]. Pathologe, 2011. **32 Suppl 2**: p. 242-54.
106. Kristensen, G.B., et al., *Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma*. Gynecol Oncol, 1999. **74**(2): p. 245-51.
107. Miroshnichenko, G.G., et al., *Interpretability of excisional biopsies of the cervix: cone biopsy and loop excision*. J Low Genit Tract Dis, 2009. **13**(1): p. 10-2.
108. Shin, J.W., H.S. Rho, and C.Y. Park, *Factors influencing the choice between cold knife conization and loop electrosurgical excisional procedure for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia*. J Obstet Gynaecol Res, 2009. **35**(1): p. 126-30.
109. Negri, G., et al., *Usefulness of p16ink4a, ProEX C, and Ki-67 for the diagnosis of glandular dysplasia and adenocarcinoma of the cervix uteri*. Int J Gynecol Pathol, 2011. **30**(4): p. 407-13.
110. Reuschenbach, M., et al., *Evaluation of cervical cone biopsies for coexpression of p16INK4a and Ki-67 in epithelial cells*. Int J Cancer, 2012. **130**(2): p. 388-94.
111. Horn, L.C., et al., [*Recommendations for the handling and oncologic pathology report of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease in gynecologic malignancies*]. Pathologe, 2005. **26**(4): p. 266-72.
112. Delgado, G., et al., *Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 1990. **38**(3): p. 352-7.
113. Kodama, J., et al., *Factors associated with parametrial involvement in stage IB1 cervical cancer and identification of patients suitable for less radical surgery*. Gynecol Oncol, 2011. **122**(3): p. 491-4.
114. Landoni, F., et al., *Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer*. Lancet, 1997. **350**(9077): p. 535-40.
115. Zaino, R.J., et al., *Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study*. Cancer, 1992. **69**(7): p. 1750-8.
116. Horn, L.C., et al., *Ultrastaging for micrometastases in para-aortic lymph nodes in patients with carcinoma of the uterine cervix*. Gynecol Oncol, 2012. **124**(2): p. 374-5; author reply 375-6.
117. Hermanek, P., et al., *International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis*. Cancer, 1999. **86**(12): p. 2668-73.
118. Rasty, G., J. Hauspy, and B. Bandarchi, *Assessment of sentinel lymph node in cervical cancer: review of literature*. J Clin Pathol, 2009. **62**(12): p. 1062-5.
119. Roy, M., et al., *Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix*. Gynecol Oncol, 2011. **122**(2): p. 269-74.
120. Euscher, E.D., et al., *Ultrastaging improves detection of metastases in sentinel lymph nodes of uterine cervix squamous cell carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2008. **32**(9): p. 1336-43.
121. Ayhan, A., et al., *A comparison of prognoses of FIGO stage IB adenocarcinoma and squamous cell carcinoma*. Int J Gynecol Cancer, 2004. **14**(2): p. 279-85.
122. Baalbergen, A., et al., *Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix*. Gynecol Oncol, 2004. **92**(1): p. 262-7.
123. Ho, C.M., et al., *Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy*. Gynecol Oncol, 2004. **93**(2): p. 458-64.
124. Pieterse, Q.D., et al., *An individual prediction of the future (disease-free) survival of patients with a history of early-stage cervical cancer, multistate model*. Int J Gynecol Cancer, 2008. **18**(3): p. 432-8.
125. Sartori, E., et al., *Early stage cervical cancer: adjuvant treatment in negative lymph node cases*. Gynecol Oncol, 2007. **107**(1 Suppl 1): p. S170-4.
126. Singh, N. and S. Arif, *Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer--a review*. Int J Gynecol Cancer, 2004. **14**(5): p. 741-50.
127. Takeda, N., et al., *Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2002. **81**(12): p. 1144-51.
128. Kinney, W.K., et al., *Identification of a low-risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment*. Gynecol Oncol, 1995. **57**(1): p. 3-6.

129. Alfsen, G.C., et al., *Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix*. *Cancer*, 2001. **92**(9): p. 2471-83.
130. Mabuchi, S., et al., *Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage IA2-IB cervical cancer: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma*. *Gynecol Oncol*, 2012. **127**(1): p. 114-20.
131. Bean, S.M., D.F. Kurtycz, and T.J. Colgan, *Recent developments in defining microinvasive and early invasive carcinoma of the uterine cervix*. *J Low Genit Tract Dis*, 2011. **15**(2): p. 146-57.
132. Cairns, M., J. Tidy, and M.E. Cruickshank, *Management of Microinvasive Cervical Cancer: A British Society for Colposcopy and Cervical Pathology Audit*. *J Low Genit Tract Dis*, 2012.
133. Costa, S., et al., *Outcome of conservatively treated microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix during a 10-year follow-up*. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. **19**(1): p. 33-8.
134. Lee, K.B., et al., *Lymph node metastasis and lymph vascular space invasion in microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix*. *Int J Gynecol Cancer*, 2006. **16**(3): p. 1184-7.
135. Lim, C.S., et al., *Clinical value of immunohistochemically detected lymphovascular space invasion in early stage cervical carcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(9): p. 2581-8.
136. Morice, P., et al., *Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin-eosin staining in early stage cervical carcinoma: results of a multivariate analysis*. *Ann Oncol*, 2003. **14**(10): p. 1511-7.
137. Creasman, W.T. and M.F. Kohler, *Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer?* *Gynecol Oncol*, 2004. **92**(2): p. 525-9.
138. Stock, R.J., et al., *Evaluation and comparison of histopathologic grading systems of epithelial carcinoma of the uterine cervix: Gynecologic Oncology Group studies*. *Int J Gynecol Pathol*, 1994. **13**(2): p. 99-108.
139. Hockel, M., et al., *Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy*. *Gynecol Oncol*, 2012. **125**(1): p. 168-74.
140. van Bommel, P.F., et al., *A review of prognostic factors in early-stage carcinoma of the cervix (FIGO I B and II A) and implications for treatment strategy*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1987. **26**(1): p. 69-84.
141. Horn, L.C., et al., *Perineural invasion in carcinoma of the cervix uteri--prognostic impact*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010. **136**(10): p. 1557-62.
142. Memarzadeh, S., et al., *Lymphovascular and perineural invasion in the parametria: a prognostic factor for early-stage cervical cancer*. *Obstet Gynecol*, 2003. **102**(3): p. 612-9.
143. Tavares, M.B., et al., *Prevalence of prognostic factors for cancer of the uterine cervix after radical hysterectomy*. *Sao Paulo Med J*, 2009. **127**(3): p. 145-9.
144. Balega, J., et al., *The risk of nodal metastasis in early adenocarcinoma of the uterine cervix*. *Int J Gynecol Cancer*, 2004. **14**(1): p. 104-9.
145. Sevin, B.U., et al., *Prognostic factors of early stage cervical cancer treated by radical hysterectomy*. *Cancer*, 1995. **76**(10 Suppl): p. 1978-86.
146. Fregnani, J.H., et al., *Assessment of pelvic lymph node micrometastatic disease in stages IB and IIA of carcinoma of the uterine cervix*. *Int J Gynecol Cancer*, 2006. **16**(3): p. 1188-94.
147. Horn, L.C., et al., *Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning: Frequency, topographic distribution and prognostic impact*. *Gynecol Oncol*, 2008. **111**(2): p. 276-81.
148. Juretzka, M.M., et al., *Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis*. *Gynecol Oncol*, 2004. **93**(1): p. 107-11.
149. Marchiole, P., et al., *Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgical-pathological study*. *Gynecol Oncol*, 2005. **97**(3): p. 727-32.
150. Martinez, A., et al., *Incidence of micrometastases in histologically negative para-aortic lymph nodes in advanced cervical cancer patients*. *Gynecol Oncol*, 2010. **119**(1): p. 76-80.
151. Zand, B., et al., *Rate of para-aortic lymph node micrometastasis in patients with locally advanced cervical cancer*. *Gynecol Oncol*, 2010. **119**(3): p. 422-5.
152. Rob, L., et al., *Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer*. *Gynecol Oncol*, 2005. **98**(2): p. 281-8.
153. Noordhuis, M.G., et al., *Prognostic cell biological markers in cervical cancer patients primarily treated with (chemo)radiation: a systematic review*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **79**(2): p. 325-34.
154. Zagouri, F., et al., *Molecularly targeted therapies in cervical cancer. A systematic review*. *Gynecol Oncol*, 2012. **126**(2): p. 291-303.
155. Höckel, Geburtshilfe Und Frauenheilkunde, 2007. **67**: p. 1203-1216.
156. GBA, *AQUA Qualitätsreport 2012*. 2013.
157. NCCN, *NCCN Guideline 2.2013 Cervical Cancer.pdf*. 2013.

158. Piver, M.S., F. Rutledge, and J.P. Smith, *Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer*. *Obstet Gynecol*, 1974. **44**(2): p. 265-72.
159. Mota, F., et al., *Classification of radical hysterectomy adopted by the Gynecological Cancer Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2008. **18**(5): p. 1136-8.
160. Querleu, D. and C.P. Morrow, *Classification of radical hysterectomy*. *Lancet Oncol*, 2008. **9**(3): p. 297-303.
161. Trimbos, J.B., *TNM-like classification of radical hysterectomy*. *Gynecol Oncol*, 2009. **113**(3): p. 397-8.
162. Lande, J., et al. *Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review (Provisional abstract)*. *Gynecologic Oncology*, 2007. **106**, 604-613.
163. Altgassen, C., et al., *Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(18): p. 2943-51.
164. Denschlag, D., J. Woll, and A. Schneider, *Stellenwert des Sentinel-Lymphknoten-Konzepts bei uterinen Karzinomen*. *Frauenarzt*, 2011. **52**(1): p. 46-51.
165. Selman, T.J., et al. *Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis (Structured abstract)*. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 2008. **178**, 855-862.
166. Cibula, D., et al., *Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis*. *Gynecol Oncol*, 2012. **127**(3): p. 462-6.
167. Bats, A.S., et al., *The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study*. *Ann Surg Oncol*, 2013. **20**(2): p. 413-22.
168. Cibula, D., et al., *Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer*. *Gynecol Oncol*, 2012. **124**(3): p. 496-501.
169. Marnitz, S., et al., *Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer*. *Gynecol Oncol*, 2006. **103**(1): p. 35-44.
170. Charoenkwan, K. and C. Kietpeerakool *Retroperitoneal drainage versus no drainage after pelvic lymphadenectomy for the prevention of lymphocyst formation in patients with gynaecological malignancies*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD007387.pub2.
171. Kim, H.S., et al., *Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis*. *Eur J Surg Oncol*, 2013. **39**(2): p. 115-24.
172. Rydzewska, L., et al., *Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **12**: p. CD007406.
173. AWMF, *S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms*. 2008.
174. Mota, F., *Micrometastatic squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003. **82**(6): p. 505-9.
175. Kalliala, I., et al., *Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology*. *Gynecol Oncol*, 2007. **105**(1): p. 228-33.
176. Martin-Hirsch, P.P., et al., *Surgery for cervical intraepithelial neoplasia*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(6): p. CD001318.
177. Mehlhorn, G., et al., *GebFra-Refresher: Organerhaltende operative Methoden im Bereich der Cervix uteri*. *Geburtsh Frauenheilk*, 2008. **68**(11): p. R121-R144.
178. Koch, M.C., et al., *Ist die Messerkonisation mit anschließender Sturmdorfnah Out? Gilt die Meinung: „Eine Messerkonisation macht heute kein Mensch mehr!“ Wie ist der Stellenwert der Laserkonisation? Wie ist es mit der Bewertung der Schnittränder beim Lasern? Ist nicht beim Lasern der Aufwand viel zu hoch und teuer?* *gynäkologische Praxis*, 2014.
179. Wright, J.D., et al., *Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access*. *Obstet Gynecol*, 2010. **115**(3): p. 585-90.
180. Covens, A., et al., *How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix?* *Gynecol Oncol*, 2002. **84**(1): p. 145-9.
181. Jolley, J.A., L. Battista, and D.A. Wing, *Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature*. *Am J Perinatol*, 2007. **24**(9): p. 531-9.
182. Schneider, A., et al., *Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early-stage cervical cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2012. **22**(4): p. 659-66.
183. Smith, A.L., et al., *Conservative surgery in early-stage cervical cancer: what percentage of patients may be eligible for conization and lymphadenectomy?* *Gynecol Oncol*, 2010. **119**(2): p. 183-6.
184. Suri, A., et al., *Preoperative pathologic findings associated with residual disease at radical hysterectomy in women with stage IA2 cervical cancer*. *Gynecol Oncol*, 2009. **112**(1): p. 110-3.

185. Lee, S.W., et al., *The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2009. **88**(2): p. 209-15.
186. Ang, C., et al., *Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **2**(2): p. CD010449.
187. Hsu, W.L., et al., *Long-term treatment results of invasive cervical cancer patients undergoing inadvertent hysterectomy followed by salvage radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **59**(2): p. 521-7.
188. Park, J.Y., et al., *Management of occult invasive cervical cancer found after simple hysterectomy*. Ann Oncol, 2010. **21**(5): p. 994-1000.
189. Munstedt, K., et al., *Consequences of inadvertent, suboptimal primary surgery in carcinoma of the uterine cervix*. Gynecol Oncol, 2004. **94**(2): p. 515-20.
190. Tian, W.J., M.Q. Zhang, and R.H. Shui, *Prognostic factors and treatment comparison in early-stage small cell carcinoma of the uterine cervix*. Oncol Lett, 2012. **3**(1): p. 125-130.
191. Moore, D.H., et al., *Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study*. J Clin Oncol, 2004. **22**(15): p. 3113-9.
192. Wang, K.L., et al., *Primary treatment and prognostic factors of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group study*. Eur J Cancer, 2012. **48**(10): p. 1484-94.
193. Goncalves, C.V., et al., *Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy*. Sao Paulo Med J, 2009. **127**(6): p. 359-65.
194. Fader, A.N., et al., *Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(2): p. 113 e1-6.
195. Wright, T.C., Jr., et al., *2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **197**(4): p. 340-5.
196. Van Calsteren, K., et al., *Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes*. J Clin Oncol, 2010. **28**(4): p. 683-9.
197. Smith, L.H., et al., *Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **189**(4): p. 1128-35.
198. Fukushima, K., et al., *Can we diagnose invasive cervical cancer during pregnancy as precise as in nonpregnant women?: maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with cervical cancers*. Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(8): p. 1439-45.
199. Swensen, R., et al., *Cancer in the pregnant patient*. Principles and Practice of Gynecologic Oncology, ed. W.J. Hoskins, C.A. Perez, and R.C. Young. 2004, Philadelphia.
200. Boyd SC, L.K., *Prognostic factors for carcinoma of the cervical stump and cervical carcinoma associated with pregnancy*. Cme J Gynecol Oncol, 2001. **6**: p. 347-56.
201. Sadler, L. and P. Sykes, *How little is known about cervical cancer in pregnancy?* Ann Oncol, 2005. **16**(3): p. 341-3.
202. Sood, A.K. and J.I. Sorosky, *Invasive cervical cancer complicating pregnancy. How to manage the dilemma*. Obstet Gynecol Clin North Am, 1998. **25**(2): p. 343-52.
203. Morice, P., et al., *French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy*. Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(9): p. 1638-41.
204. Tseng, J.Y., E. Bastu, and F. Gungor-Ugurlucan, *Management of precancerous lesions prior to conception and during pregnancy: a narrative review of the literature*. Eur J Cancer Care (Engl), 2012. **21**(6): p. 703-11.
205. Dittrich, R., et al., *Fertilitätserhalt bei Krebserkrankungen*. Frauenarzt, 2014. **55**(3): p. 240-246.
206. Morelli, M., et al., *Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: Primum non nocere*. Gynecol Oncol, 2013. **129**(3): p. 448-51.
207. Dietl, J., J. Wischhusen, and S.F. Hausler, *The post-reproductive Fallopian tube: better removed?* Hum Reprod, 2011. **26**(11): p. 2918-24.
208. Shimada, M., et al., *Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix*. Gynecol Oncol, 2006. **101**(2): p. 234-7.
209. *Laparoscopic radical hysterectomy for early stage cervical cancer (Structured abstract)*. Health Technology Assessment Database, 2010.
210. Geetha, P. and M.K. Nair, *Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: A systematic review*. J Minim Access Surg, 2012. **8**(3): p. 67-73.
211. Canis, M., et al., *[Does endoscopic surgery have a role in radical surgery of cancer of the cervix uteri?]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1990. **19**(7): p. 921.
212. Landoni, F., et al., *Class I versus class III radical hysterectomy in stage IB1-IIA cervical cancer. A prospective randomized study*. Eur J Surg Oncol, 2012. **38**(3): p. 203-9.

213. Lanfranco, A.R., et al., *Robotic surgery: a current perspective*. Ann Surg, 2004. **239**(1): p. 14-21.
214. Li, G., et al., *A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and laparotomy in the treatment of Ib-IIa cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2007. **105**(1): p. 176-80.
215. Lu, D., et al., *Robotic assisted surgery for gynaecological cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **1**: p. CD008640.
216. Nezhat, C.R., et al., *Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection*. Am J Obstet Gynecol, 1992. **166**(3): p. 864-5.
217. Ramirez, P.T., et al., *Total laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy: the M. D. Anderson Cancer Center experience*. Gynecol Oncol, 2006. **102**(2): p. 252-5.
218. Rob, L., M. Halaska, and H. Robova, *Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer*. Lancet Oncol, 2010. **11**(3): p. 292-301.
219. Spirtos, N.M., et al., *Laparoscopic radical hysterectomy (type III) with aortic and pelvic lymphadenectomy in patients with stage I cervical cancer: surgical morbidity and intermediate follow-up*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **187**(2): p. 340-8.
220. Cantrell, L.A., et al., *Survival outcomes for women undergoing type III robotic radical hysterectomy for cervical cancer: a 3-year experience*. Gynecol Oncol, 2010. **117**(2): p. 260-5.
221. Le Borgne, G., et al., *Quality of life in long-term cervical cancer survivors: a population-based study*. Gynecol Oncol, 2013. **129**(1): p. 222-8.
222. Morice, P., et al., *Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer*. Oncologist, 2012. **17**(1): p. 64-71.
223. Chereau, E., et al., *The role of completion surgery after concurrent radiochemotherapy in locally advanced stages IB2-IIb cervical cancer*. Anticancer Res, 2013. **33**(4): p. 1661-6.
224. Darus, C.J., et al., *Chemoradiation with and without adjuvant extrafascial hysterectomy for IB2 cervical carcinoma*. Int J Gynecol Cancer, 2008. **18**(4): p. 730-5.
225. Colombo, P.E., et al., *Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages IIB, IIA and bulky stages IB) after concurrent chemoradiation therapy: surgical morbidity and oncological results*. Gynecol Oncol, 2009. **114**(3): p. 404-9.
226. Keys, H.M., et al., *Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group☆*. Gynecologic Oncology, 2003. **89**(3): p. 343-353.
227. Touboul, C., et al., *Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer*. Oncologist, 2010. **15**(4): p. 405-15.
228. Marnitz, S., et al., *Helical tomotherapy versus conventional intensity-modulated radiation therapy for primary chemoradiation in cervical cancer patients: an intraindividual comparison*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **81**(2): p. 424-30.
229. Portelance, L., et al., *Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2001. **51**(1): p. 261-266.
230. Roeske, J.C., et al., *Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **48**(5): p. 1613-21.
231. Song, S., et al., *The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy*. Cancer, 2012.
232. Lim, K., et al., *Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **79**(2): p. 348-55.
233. www.rtog.org.
234. Small, W., Jr., et al., *American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy*. Brachytherapy, 2012. **11**(1): p. 58-67.
235. Viswanathan, A.N. and B. Thomadsen, *American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles*. Brachytherapy, 2012. **11**(1): p. 33-46.
236. Viswanathan, A.N., et al., *American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy*. Brachytherapy, 2012. **11**(1): p. 47-52.
237. Dimopoulos, J.C., et al., *Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy*. Radiother Oncol, 2012. **103**(1): p. 113-22.

238. Green, J., et al., *Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(3): p. CD002225.
239. Wang, N., et al. *Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis (Structured abstract)*. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2011. **283**, 103-108.
240. Lukka, H., et al., *Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2002. **14**(3): p. 203-12.
241. Rosa Daniela, D., et al. *Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD005342.pub3.
242. *Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD008285.
243. Keys, H.M., et al., *Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma*. N Engl J Med, 1999. **340**(15): p. 1154-61.
244. Morris, M., et al., *Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer*. New England Journal of Medicine, 1999. **340**(15): p. 1137-1143.
245. Peters, W.A., et al., *Cisplatin, 5-Fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high risk, early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Report of a Phase III inter group study*. Soc Gynecol Oncol, 1999.
246. Rose, P.G., et al., *Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer*. N Engl J Med, 1999. **340**(15): p. 1144-53.
247. Whitney, C.W., et al., *Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study*. J Clin Oncol, 1999. **17**(5): p. 1339-48.
248. Group, M.-A., *Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials*. J Clin Oncol, 2008. **26**(35): p. 5802-12.
249. Moore, K.N., et al., *Vesicovaginal fistula formation in patients with Stage IVA cervical carcinoma*. Gynecol Oncol, 2007. **106**(3): p. 498-501.
250. Rogers, L., et al. *Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD007583.pub3.
251. Marnitz, S., et al., *Validity of Laparoscopic Staging to Avoid Adjuvant Chemoradiation following Radical Surgery in Patients with Early Cervical Cancer*. Oncology, 2012. **83**(6): p. 346-53.
252. www.NCCN.org.
253. Peters, W.A., 3rd, et al., *Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix*. J Clin Oncol, 2000. **18**(8): p. 1606-13.
254. Rotman, M., et al., *A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(1): p. 169-76.
255. Sedlis, A., et al., *A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study*. Gynecol Oncol, 1999. **73**(2): p. 177-83.
256. Ryu, S.Y., et al., *Is adjuvant chemoradiotherapy overtreatment in cervical cancer patients with intermediate risk factors?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **79**(3): p. 794-9.
257. Inoue, T. and M. Okumura, *Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma Stages IB, IIA, and IIB. A study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy with or without postoperative irradiation*. Cancer, 1984. **54**(8): p. 1714-9.
258. Schorge, J.O., et al., *Stage IB and IIA cervical cancer with negative lymph nodes: the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy*. Gynecol Oncol, 1997. **66**(1): p. 31-5.
259. Suprasert, P., et al., *Clinical outcomes and prognostic factors of node-negative cervical cancer patients with deep stromal invasion or lymphovascular space involvement following radical hysterectomy*. J Med Assoc Thai, 2006. **89**(9): p. 1368-75.
260. Duenas-Gonzalez, A., et al., *Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix*. J Clin Oncol, 2011. **29**(13): p. 1678-85.

261. Lorvidhaya, V., et al., *Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **55**(5): p. 1226-32.
262. Ferrandina, G., et al., *Preoperative concomitant chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: safety, outcome, and prognostic measures*. *Gynecol Oncol*, 2007. **107**(1 Suppl 1): p. S127-32.
263. Mancuso, S., et al., *Phase I-II trial of preoperative chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma*. *Gynecol Oncol*, 2000. **78**(3 Pt 1): p. 324-8.
264. Mariagrazia, D., et al., *Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: long-term outcome and complications*. *Gynecol Oncol*, 2005. **99**(3 Suppl 1): p. S166-70.
265. Shibata, K., et al., *Usefulness of preoperative chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma*. *Gynecol Obstet Invest*, 2004. **57**(2): p. 93-9.
266. Wen, H., et al., *A prospective randomized controlled study on multiple neoadjuvant treatments for patients with stage IB2 to IIA cervical cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2012. **22**(2): p. 296-302.
267. Gross, E., et al., *[Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: ovaries]*. *Cancer Radiother*, 2010. **14**(4-5): p. 373-5.
268. Hwang, J.H., et al., *Association between the location of transposed ovary and ovarian function in patients with uterine cervical cancer treated with (postoperative or primary) pelvic radiotherapy*. *Fertil Steril*, 2012. **97**(6): p. 1387-93 e1-2.
269. Gemignani, M.L., et al., *Radical surgical resection and high-dose intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) in patients with recurrent gynecologic cancers*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(3): p. 687-94.
270. Giorda, G., et al., *Multimodality approach in extra cervical locally advanced cervical cancer: chemoradiation, surgery and intra-operative radiation therapy. A phase II trial*. *Eur J Surg Oncol*, 2011. **37**(5): p. 442-7.
271. Jurado, M., et al., *Pilot study of concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, and external beam radiotherapy prior to radical surgery +/- intraoperative electron beam radiotherapy in locally advanced cervical cancer*. *Gynecol Oncol*, 1999. **74**(1): p. 30-7.
272. Mahe, M.A., et al., *Intraoperative radiation therapy in recurrent carcinoma of the uterine cervix: report of the French intraoperative group on 70 patients*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. **34**(1): p. 21-6.
273. Tran, P.T., et al., *Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **69**(2): p. 504-11.
274. Winter, W.E., 3rd, et al., *Association of hemoglobin level with survival in cervical carcinoma patients treated with concurrent cisplatin and radiotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study*. *Gynecol Oncol*, 2004. **94**(2): p. 495-501.
275. Dunst, J., et al., *Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **56**(3): p. 778-87.
276. Fyles, A.W., et al., *Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: a review*. *Radiother Oncol*, 2000. **57**(1): p. 13-9.
277. Kapp, K.S., et al., *Evaluation of the effect of routine packed red blood cell transfusion in anemic cervix cancer patients treated with radical radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **54**(1): p. 58-66.
278. Thomas, G., et al., *Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer*. *Gynecol Oncol*, 2008. **108**(2): p. 317-25.
279. Strauss, H.G., et al., *Effects of anemia correction with epoetin beta in patients receiving radiochemotherapy for advanced cervical cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2008. **18**(3): p. 515-24.
280. Gupta, S., et al., *Role of recombinant human erythropoietin in patients of advanced cervical cancer treated "by chemoradiotherapy"*. *Cancer Biol Ther*, 2009. **8**(1): p. 13-7.
281. Blohmer, J.U., et al., *Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin Alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(28): p. 3791-7.
282. Tonia, T., et al., *Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **12**: p. CD003407.
283. Tewari, K.S., et al., *Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(8): p. 734-43.
284. Greer, B.E., et al., *Cervical cancer*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010. **8**(12): p. 1388-416.
285. Chen, H., et al., *Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage IB2 to IIB) cervical cancer: randomized study*. *Gynecol Oncol*, 2008. **110**(3): p. 308-15.

286. Tzioras, S., et al., *Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis*. *Cancer Treat Rev*, 2007. **33**(1): p. 24-38.
287. Monk, B.J., et al., *Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(28): p. 4649-55.
288. Scatchard, K., et al., *Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **10**: p. CD006469.
289. Long, H.J., 3rd, et al., *Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(21): p. 4626-33.
290. Basch, E., et al., *Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(31): p. 4189-98.
291. Roila, F., et al., *Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference*. *Ann Oncol*, 2010. **21 Suppl 5**: p. v232-43.
292. Stein, A., W. Voigt, and K. Jordan, *Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management*. *Ther Adv Med Oncol*, 2010. **2**(1): p. 51-63.
293. Benson, A.B., III, et al., *Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(14): p. 2918-2926.
294. Cascinu, S., et al., *Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial*. *J Clin Oncol*, 1993. **11**(1): p. 148-51.
295. Zidan, J., et al., *Octreotide in the treatment of severe chemotherapy-induced diarrhea*. *Ann Oncol*, 2001. **12**(2): p. 227-9.
296. Rizzo, J.D., et al., *American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(33): p. 4996-5010.
297. Smith, T.J., et al., *2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(19): p. 3187-205.
298. Aapro, M.S., et al., *2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours*. *Eur J Cancer*, 2011. **47**(1): p. 8-32.
299. Gibson, R.J., et al., *Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients*. *Support Care Cancer*, 2013. **21**(1): p. 313-26.
300. EMA, *PUBLIC SUMMARY OF POSITIVE OPINION FOR ORPHAN DESIGNATION OF sodium butyrate (rectal use) for the prevention of radiation proctitis*. 2005.
301. Hensley, M.L., et al., *American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(1): p. 127-45.
302. Brown, L.F. and K. Kroenke, *Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review*. *Psychosomatics*, 2009. **50**(5): p. 440-7.
303. Hodgkinson, K., et al., *Long-term survival from gynecologic cancer: psychosocial outcomes, supportive care needs and positive outcomes*. *Gynecol Oncol*, 2007. **104**(2): p. 381-9.
304. Reuter, K., et al., *Differences in prevalence rates of psychological distress and mental disorders in inpatients and outpatients with breast and gynaecological cancer*. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2007. **16**(3): p. 222-30.
305. Roth, A.J., J. Carter, and C.L. Nelson, *Sexuality after Cancer*. *Psycho-Oncology*, ed. J.C. Holland, et al. 2010, New York: Oxford University Press.
306. Steele, R. and M.I. Fitch, *Supportive care needs of women with gynecologic cancer*. *Cancer Nurs*, 2008. **31**(4): p. 284-91.
307. Klee, M., I. Thranov, and D. Machin Prof, *The patients' perspective on physical symptoms after radiotherapy for cervical cancer*. *Gynecol Oncol*, 2000. **76**(1): p. 14-23.
308. Li, C., G. Samsioe, and C. Iosif, *Quality of life in endometrial cancer survivors*. *Maturitas*, 1999. **31**(3): p. 227-36.
309. Kaufmann, M. and B. Ernst, *Was Frauen mit Krebs erfahren, empfinden, wissen und vermissen*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2000. **47**: p. 191-196.
310. Leitlinienprogramm Onkologie, *S3 Leitlinie "Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten" (AWMF-Registernummer 032 - 051OL)*. 2014.
311. Devine, E.C. and S.K. Westlake, *The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies*. *Oncol Nurs Forum*, 1995. **22**(9): p. 1369-81.
312. Herschbach, P. and J. Weis, *Screeningverfahren in der Psychoonkologie: Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten*. Deutsche Krebsgesellschaft Berlin, 2010. **2. Auflage**.

313. Mehnert, A., et al., [Assessment of psychosocial distress and resources in oncology--a literature review about screening measures and current developments]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2006. **56**(12): p. 462-79.
314. Chan, Y.M., et al., *Effect of individual psychological intervention in Chinese women with gynecologic malignancy: a randomized controlled trial*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(22): p. 4913-24.
315. Beesley, V., et al., *Unmet needs of gynaecological cancer survivors: implications for developing community support services*. *Psychooncology*, 2008. **17**(4): p. 392-400.
316. Radoschewski, M., *Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße: Entwicklungen und Stand im Überblick*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2000. **43**(3): p. 165-189.
317. Lockett, T., et al., *Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations*. *Ann Oncol*, 2011. **22**(10): p. 2179-90.
318. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. *J Natl Cancer Inst*, 1993. **85**(5): p. 365-76.
319. Fallowfield, L., *Quality of life: a new perspective for cancer patients*. *Nat Rev Cancer*, 2002. **2**(11): p. 873-9.
320. Greimel, E.R., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24*. *Cancer*, 2006. **107**(8): p. 1812-22.
321. Galante, J., et al., *Estimation and comparison of EQ-5D health states' utility weights for pneumococcal and human papillomavirus diseases in Argentina, Chile, and the United Kingdom*. *Value Health*, 2011. **14**(5 Suppl 1): p. S60-4.
322. Jewell, E.L., et al., *Utility scores and treatment preferences for clinical early-stage cervical cancer*. *Value Health*, 2011. **14**(4): p. 582-6.
323. Chase, D.M., et al., *Quality of life and survival in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. *Gynecol Oncol*, 2012. **125**(2): p. 315-9.
324. Ljuca, D. and G. Marosevic, *Quality of life in patients with cervical cancer FIGO IIb stage after concomitant chemoradiotherapy*. *Radiology and Oncology*, 2009. **43**(4): p. 293-298.
325. Nagy, V., et al., *Quality of life and treatment related toxicity in 335 patients with locally advanced cervical carcinoma treated by two chemoradiation regimens*. *J BUON*, 2007. **12**(3): p. 389-94.
326. McQuellon, R.P., et al., *Quality of life (QOL) outcomes from a randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. *Gynecol Oncol*, 2006. **101**(2): p. 296-304.
327. Hack, C., *Integrative Medizin in der Gynäkologischen Onkologie*. *Geburtsh Frauenheilk*, 2013. **73**: p. R65-R80.
328. Münstedt, K. and T. Riepen, *Alternative Medicine in Oncology*. *World Medical Journal*, 2012. **58**: p. 148-152.
329. McKay, D.J., J.R. Bentley, and R.N. Grimshaw, *Complementary and alternative medicine in gynaecologic oncology*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2005. **27**(6): p. 562-8.
330. Greenwald, H.P. and R. McCorkle, *Remedies and life changes among invasive cervical cancer survivors*. *Urol Nurs*, 2007. **27**(1): p. 47-53.
331. Horneber, M., et al., *How Many Cancer Patients Use Complementary and Alternative Medicine: A Systematic Review and Metaanalysis*. *Integr Cancer Ther*, 2011.
332. Hubner, J., et al., *Counseling cancer patients on complementary and alternative medicine. Background, theory, and implementation of nationwide counseling facilities*. *Strahlenther Onkol*, 2013. **189**(8): p. 613-7.
333. Braun, S., et al., *Fatal invasive cervical cancer secondary to untreated cervical dysplasia: a case report*. *J Med Case Rep*, 2011. **5**: p. 316.
334. Jenkins, C.A., A. Scarfe, and E. Bruera, *Integration of palliative care with alternative medicine in patients who have refused curative cancer therapy: a report of two cases*. *J Palliat Care*, 1998. **14**(4): p. 55-9.
335. *BfArM-Stellungnahme vom 28.11.2011*. 2011 [cited 2013 19.11.2013]; Available from: <http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2011/RI-ukrain.html>.
336. *BfArM-Stellungnahme vom 09.02.2012*. 2012; Available from: http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2012/RI-ukrain2.html?sessionid=36B93317B8A1D49BFDB4DA0B29FEF84E.1_cid322?nn=1694416.
337. Han, E., et al., *Alternative therapy used as primary treatment for breast cancer negatively impacts outcomes*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(4): p. 912-6.
338. Bagenal, F.S., et al., *Survival of patients with breast cancer attending Bristol Cancer Help Centre*. *Lancet*, 1990. **336**(8715): p. 606-10.

339. Moertel, C.G., et al., *High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison.* N Engl J Med, 1985. **312**(3): p. 137-41.
340. Chabot, J.A., et al., *Pancreatic proteolytic enzyme therapy compared with gemcitabine-based chemotherapy for the treatment of pancreatic cancer.* J Clin Oncol, 2010. **28**(12): p. 2058-63.
341. Buiatti, E., et al., *Results from a historical survey of the survival of cancer patients given Di Bella multitherapy.* Cancer, 1999. **86**(10): p. 2143-9.
342. Milazzo, S., S. Lejeune, and E. Ernst, *Laetrile for cancer: a systematic review of the clinical evidence.* Support Care Cancer, 2007. **15**(6): p. 583-95.
343. Ward, A.J. and B. Dixon, *Carcinoma of the cervix: results of a hyperbaric oxygen trial associated with the use of the cathetron.* Clin Radiol, 1979. **30**(4): p. 383-7.
344. Grossarth-Maticek, R. and R. Ziegler, *Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of cervical cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador).* Forsch Komplementmed, 2007. **14**(3): p. 140-7.
345. Melzer, J., et al., *Efficacy and safety of mistletoe preparations (Viscum album) for patients with cancer diseases. A systematic review.* Forsch Komplementmed, 2009. **16**(4): p. 217-26.
346. Dale, P.S., et al., *Co-medication with hydrolytic enzymes in radiation therapy of uterine cervix: evidence of the reduction of acute side effects.* Cancer Chemother Pharmacol, 2001. **47** Suppl(Suppl): p. S29-34.
347. Kumar, K.S., et al., *Nutritional approaches to radioprotection: vitamin E.* Mil Med, 2002. **167**(2 Suppl): p. 57-9.
348. Prasad, K.N., et al., *Pros and cons of antioxidant use during radiation therapy.* Cancer Treat Rev, 2002. **28**(2): p. 79-91.
349. Ismail, M.S., et al., *Effect of antioxidants on markers of apoptosis in postoperative radiotherapy of cancer cervix.* Gulf J Oncolog, 2010(7): p. 8-13.
350. Vollbracht, C., et al., *Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany.* In Vivo, 2011. **25**(6): p. 983-90.
351. Halperin, E.C., et al., *A double-blind, randomized, prospective trial to evaluate topical vitamin C solution for the prevention of radiation dermatitis.* CNS Cancer Consortium. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. **26**(3): p. 413-6.
352. Muecke, R., et al., *Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **78**(3): p. 828-35.
353. Dennert, G., et al., *Selenium for preventing cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2011(5): p. CD005195.
354. Kucera, H. and M. Micksche, *Immunstimulation durch Vitamin A beim fortgeschrittenen Gebärmutterhals-Karzinom.pdf.* Fortschr Med, 1982.
355. Kucera, H., *[Adjuvanticity of vitamin A in advanced irradiated cervical cancer (author's transl)].* Wien Klin Wochenschr Suppl, 1980. **118**: p. 1-20.
356. Hoffmann, W., et al., *[Vitamin A in tumor therapy: significance of clinical and pre-clinical findings for radiologic oncology] Vitamin A in der Tumorthherapie Zur Bedeutung klinischer und präklinischer Befunde für die Radioonkologie.* Strahlenther Onkol, 1995. **171**(2): p. 106-12.
357. Abu, J., et al., *Retinoic acid and retinoid receptors: potential chemopreventive and therapeutic role in cervical cancer.* Lancet Oncol, 2005. **6**(9): p. 712-20.
358. Lutgendorf, S.K., et al., *Preservation of immune function in cervical cancer patients during chemoradiation using a novel integrative approach.* Brain Behav Immun, 2010. **24**(8): p. 1231-40.
359. Xu, M., et al., *Adjuvant phytotherapy in the treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis.* J Altern Complement Med, 2009. **15**(12): p. 1347-53.
360. Sreekanth, C.N., et al., *Molecular evidences for the chemosensitizing efficacy of liposomal curcumin in paclitaxel chemotherapy in mouse models of cervical cancer.* Oncogene, 2011. **30**(28): p. 3139-52.
361. Maher, D.M., et al., *Curcumin suppresses human papillomavirus oncoproteins, restores p53, Rb, and PTPN13 proteins and inhibits benzo[a]pyrene-induced upregulation of HPV E7.* Mol Carcinog, 2011. **50**(1): p. 47-57.
362. Singh, M. and N. Singh, *Curcumin counteracts the proliferative effect of estradiol and induces apoptosis in cervical cancer cells.* Mol Cell Biochem, 2011. **347**(1-2): p. 1-11.
363. Yang, Z.G., H.X. Sun, and Y.P. Ye, *Ginsenoside Rd from Panax notoginseng is cytotoxic towards HeLa cancer cells and induces apoptosis.* Chem Biodivers, 2006. **3**(2): p. 187-97.
364. Yalcin, F.N., et al., *Cycloartane glycosides from Astragalus stereocalyx Bornm.* Phytochemistry, 2012. **73**(1): p. 119-26.

365. Shin, J.I., et al., *Sensitization of the apoptotic effect of gamma-irradiation in genistein-pretreated CaSki cervical cancer cells*. J Microbiol Biotechnol, 2008. **18**(3): p. 523-31.
366. Ahn, W.S., et al., *Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of a mushroom extract, Agaricus blazei Murill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy*. Int J Gynecol Cancer, 2004. **14**(4): p. 589-94.
367. Riyasdeen, A., et al., *Chloroform Extract of Rasagenthi Mezhugu, a Siddha Formulation, as an Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine for HPV-Positive Cervical Cancers*. Evid Based Complement Alternat Med, 2012. **2012**: p. 136527.
368. DRV, R.-S., *Sonderauswertung*. 2010: p. Tabelle 111.11 N.
369. Choi, H., M.H. Palmer, and J. Park, *Meta-analysis of pelvic floor muscle training: randomized controlled trials in incontinent women*. Nurs Res, 2007. **56**(4): p. 226-34.
370. Dumoulin, C. and J. Hay-Smith, *Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD005654.
371. Hosker, G., J.D. Cody, and C.C. Norton, *Electrical stimulation for faecal incontinence in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD001310.
372. Imamura, M., et al., *Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence*. Health Technol Assess, 2010. **14**(40): p. 1-188, iii-iv.
373. Norton, C. and J.D. Cody, *Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **7**: p. CD002111.
374. Shamliyan, T.A., et al., *Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women*. Ann Intern Med, 2008. **148**(6): p. 459-73.
375. Theofrastous, J.P., et al., *Effects of pelvic floor muscle training on strength and predictors of response in the treatment of urinary incontinence*. Neurourol Urodyn, 2002. **21**(5): p. 486-90.
376. Hay-Smith, E.J., et al., *Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(12): p. CD009508.
377. Lo, S., J. Naidu, and Y. Cao, *Additive effect of interferential therapy over pelvic floor exercise alone in the treatment of female urinary stress and urge incontinence: a randomized controlled trial*. Hong Kong Physiotherapy Journal, 2003. **21**: p. 37-42.
378. Patil SP, Nagrale AV, and G. SD, *Additive effect of interferential therapy over pelvic floor exercises*. International Journal of Therapy & Rehabilitation, 2010. **17**(11): p. 596-602.
379. Hartmann, K.E., et al., *Treatment of overactive bladder in women*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2009(187): p. 1-120, v.
380. Berghmans, B., et al., *Efficacy of physical therapeutic modalities in women with proven bladder overactivity*. Eur Urol, 2002. **41**(6): p. 581-7.
381. Wang, A.C., Y.Y. Wang, and M.C. Chen, *Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder*. Urology, 2004. **63**(1): p. 61-6.
382. Baumeister, R., et al., *S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Lymphödeme Langfassung (AWMF)*. 2009.
383. Devoogdt, N., et al., *Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial*. BMJ, 2011. **343**: p. d5326.
384. Sagen, A., R. Karesen, and M.A. Risberg, *Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up*. Acta Oncol, 2009. **48**(8): p. 1102-10.
385. Hayes, S.C., H. Reul-Hirche, and J. Turner, *Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits, and research issues*. Med Sci Sports Exerc, 2009. **41**(3): p. 483-9.
386. Kozanoglu, E., et al., *Efficacy of pneumatic compression and low-level laser therapy in the treatment of postmastectomy lymphoedema: a randomized controlled trial*. Clin Rehabil, 2009. **23**(2): p. 117-24.
387. Ahmed Omar, M.T., A. Abd-El-Gayed Ebid, and A.M. El Morsy, *Treatment of post-mastectomy lymphedema with laser therapy: double blind placebo control randomized study*. J Surg Res, 2011. **165**(1): p. 82-90.
388. Tsai, H., et al., *Could kinesio tape replace the bandage in decongestive lymphatic therapy for breast-cancer-related lymphedema? A pilot study*. Supportive Care in Cancer 2009. **17**(11): p. 1353-1360.
389. Velthuis, M.J., et al., *The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010. **22**(3): p. 208-21.
390. Cramp, F. and J. Daniel, *Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD006145.

391. Brown, J.C., et al., *Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011. **20**(1): p. 123-33.
392. Adamsen, L., et al., *Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial*. *BMJ*, 2009. **339**: p. b3410.
393. Bourke, L., et al., *Pragmatic lifestyle intervention in patients recovering from colon cancer: a randomized controlled pilot study*. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011. **92**(5): p. 749-55.
394. Cantarero-Villanueva, I., et al., *Effectiveness of core stability exercises and recovery myofascial release massage on fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled clinical trial*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012. **2012**: p. 620619.
395. Courneya, K.S., et al., *Three independent factors predicted adherence in a randomized controlled trial of resistance exercise training among prostate cancer survivors*. *J Clin Epidemiol*, 2004. **57**(6): p. 571-9.
396. Danhauer, S.C., et al., *Restorative yoga for women with breast cancer: findings from a randomized pilot study*. *Psychooncology*, 2009. **18**(4): p. 360-8.
397. Fillion, L., et al., *A brief intervention for fatigue management in breast cancer survivors*. *Cancer Nurs*, 2008. **31**(2): p. 145-59.
398. Heim, M.E., M.L. v d Malsburg, and A. Niklas, *Randomized controlled trial of a structured training program in breast cancer patients with tumor-related chronic fatigue*. *Onkologie*, 2007. **30**(8-9): p. 429-34.
399. Littman, A.J., et al., *Randomized controlled pilot trial of yoga in overweight and obese breast cancer survivors: effects on quality of life and anthropometric measures*. *Support Care Cancer*, 2012. **20**(2): p. 267-77.
400. Moadel, A.B., et al., *Randomized controlled trial of yoga among a multiethnic sample of breast cancer patients: effects on quality of life*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(28): p. 4387-95.
401. Pinto, B.M., et al., *Maintenance of effects of a home-based physical activity program among breast cancer survivors*. *Support Care Cancer*, 2008. **16**(11): p. 1279-89.
402. Rogers, L.Q., et al., *Physical activity and health outcomes three months after completing a physical activity behavior change intervention: persistent and delayed effects*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. **18**(5): p. 1410-8.
403. van Weert, E., et al., *Cancer-related fatigue and rehabilitation: a randomized controlled multicenter trial comparing physical training combined with cognitive-behavioral therapy with physical training only and with no intervention*. *Phys Ther*, 2010. **90**(10): p. 1413-25.
404. Chandwani, K.D., et al., *Yoga improves quality of life and benefit finding in women undergoing radiotherapy for breast cancer*. *J Soc Integr Oncol*, 2010. **8**(2): p. 43-55.
405. Mustian, K.M., et al., *A 4-week home-based aerobic and resistance exercise program during radiation therapy: a pilot randomized clinical trial*. *J Support Oncol*, 2009. **7**(5): p. 158-67.
406. Donnelly, C.M., et al., *A randomised controlled trial testing the feasibility and efficacy of a physical activity behavioural change intervention in managing fatigue with gynaecological cancer survivors*. *Gynecol Oncol*, 2011. **122**(3): p. 618-24.
407. Frumovitz, M., et al., *Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(30): p. 7428-36.
408. Wilmoth, M.C. and P. Botchway, *Psychosexual implications of breast and gynecologic cancer*. *Cancer Invest*, 1999. **17**(8): p. 631-6.
409. Juraskova, I., et al., *Post-treatment sexual adjustment following cervical and endometrial cancer: a qualitative insight*. *Psychooncology*, 2003. **12**(3): p. 267-79.
410. Andersen, B.L., X.A. Woods, and L.J. Copeland, *Sexual self-schema and sexual morbidity among gynecologic cancer survivors*. *J Consult Clin Psychol*, 1997. **65**(2): p. 221-9.
411. Flynn, P., F. Kew, and R. Kisely Steve *Interventions for psychosexual dysfunction in women treated for gynaecological malignancy*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD004708.pub2.
412. Brotto, L.A., et al., *A psychoeducational intervention for sexual dysfunction in women with gynecologic cancer*. *Arch Sex Behav*, 2008. **37**(2): p. 317-29.
413. Amsterdam, A. and M.L. Krychman, *Sexual dysfunction in patients with gynecologic neoplasms: a retrospective pilot study*. *J Sex Med*, 2006. **3**(4): p. 646-9.
414. Miles, T. and N. Johnson *Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD007291.pub2.
415. Khatcheressian, J.L., et al., *American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(31): p. 5091-7.
416. Grunfeld, E., S. Dhesy-Thind, and M. Levine, *Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update)*. *CMAJ*, 2005. **172**(10): p. 1319-20.

417. Pestalozzi, B.C., et al., *ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer*. Ann Oncol, 2005. **16 Suppl 1**: p. i7-9.
418. Hurria, A. and C. Hudis, *Follow-up care of breast cancer survivors*. Crit Rev Oncol Hematol, 2003. **48**(1): p. 89-99.
419. Rojas, M.P., et al., *Follow-up strategies for women treated for early breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(1): p. CD001768.
420. Palli, D., et al., *Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial*. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. JAMA, 1999. **281**(17): p. 1586.
421. Gulliford, T., et al., *Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study*. BMJ, 1997. **314**(7075): p. 174-7.
422. Rossalli, D.T., 1994.
423. Elit, L., et al., *Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review*. Gynecol Oncol, 2009. **114**(3): p. 528-35.
424. Selby, P., C. Gillis, and R. Haward, *Benefits from specialised cancer care*. Lancet, 1996. **348**(9023): p. 313-8.
425. Lanceley, A., et al., *Follow-up protocols for women with cervical cancer after primary treatment*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **11**: p. Cd008767.
426. Rimel, B.J., et al., *Cervicovaginal cytology in the detection of recurrence after cervical cancer treatment*. Obstet Gynecol, 2011. **118**(3): p. 548-53.
427. RKI. *Krebs in Deutschland*. 2012; Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf;jsessionid=9F08BADEB8097A605A07B1442E1D2375.2_cid290?_blob=publicationFile.
428. Arbyn, M., et al., *Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer*. Vaccine, 2012. **30 Suppl 5**: p. F88-99.
429. Edey, K., K. Denton, and J. Murdoch, *The role of cytological follow-up after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer*. Cytopathology, 2013.
430. SIGN, *Management of cervical cancer - A national clinical guideline*. 2008.
431. Sturgeon, C.M., et al., *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers*. Clin Chem, 2010. **56**(6): p. e1-48.
432. Wong, T.Z., E.L. Jones, and R.E. Coleman, *Positron emission tomography with 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose for evaluating local and distant disease in patients with cervical cancer*. Mol Imaging Biol, 2004. **6**(1): p. 55-62.
433. Mirpour, S., et al., *The role of PET/CT in the management of cervical cancer*. AJR Am J Roentgenol, 2013. **201**(2): p. W192-205.
434. Fyles, A. and C. Walker-Dilks, *PET Imaging in Cervical Cancer*. Cancer Care Ontario, 2009.
435. Beier, D., *HPV-Impfung - Mitteilung der Sächsischen Impfkommision*. Ärzteblatt Sachsen, 2011. **1**.
436. Hampf, M., [Value of general human papillomavirus vaccination in sexually active women]. Dtsch Med Wochenschr, 2009. **134 Suppl 2**: p. S95-9.
437. Munoz, N., et al., *Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial*. Lancet, 2009. **373**(9679): p. 1949-57.
438. Olsson, S.E., et al., *Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection*. Hum Vaccin, 2009. **5**(10): p. 696-704.
439. Schwarz, T.F., et al., *Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years*. Vaccine, 2009. **27**(4): p. 581-7.
440. Castellsague, X., et al., *HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives*. Gynecol Oncol, 2009. **115**(3 Suppl): p. S15-23.
441. Mundt, A.J., L.K. Mell, and J.C. Roeske, *Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **56**(5): p. 1354-60.
442. Joura, E.A., et al., *Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data*. BMJ, 2012. **344**: p. e1401.
443. Kang, W.D., H.S. Choi, and S.M. Kim, *Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)?* Gynecol Oncol, 2013. **130**(2): p. 264-8.

444. Monsonogo, J., et al., *Benefits of vaccinating young adult women with a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine*. *Vaccine*, 2010. **28**(51): p. 8065-72.
445. *Neues zur HPV-Impfung*. 2012; Available from: http://frauenklinik.charite.de/aktuelles/artikel/detail/neues_zur_hpv_impfung/.
446. STIKO, *STIKO-Impfkalender 2011*. 2011.
447. Koch-Institut, R., *Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2011*. *Epid Bulletin*, 2011. **30**: p. 275-94.
448. *Seer Stat Fact Sheets*. 2012; Available from: <http://seer.cancer.gov/>.
449. Quinn, M.A., et al., *Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006. **95 Suppl 1**: p. S43-103.
450. Perez, C.A., et al., *Impact of dose in outcome of irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: analysis of two different methods*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991. **21**(4): p. 885-98.
451. Fagundes, H., et al., *Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992. **24**(2): p. 197-204.
452. van Nagell, J.R., Jr., et al., *Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix*. *Cancer*, 1979. **44**(6): p. 2354-61.
453. Hong, J.H., et al., *Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **60**(1): p. 249-57.
454. McLean, K.A., et al., *Pelvic exenteration in the age of modern chemoradiation*. *Gynecol Oncol*, 2011. **121**(1): p. 131-4.
455. Bodurka-Bevers, D., et al., *Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis*. *Gynecol Oncol*, 2000. **78**(2): p. 187-93.
456. Song, Y.J., et al., *Persistent human papillomavirus DNA is associated with local recurrence after radiotherapy of uterine cervical cancer*. *Int J Cancer*, 2011. **129**(4): p. 896-902.
457. Paunier, J.P., L. Delclos, and G.H. Fletcher, *Causes, time of death, and sites of failure in squamous-cell carcinoma of the uterine cervix on intact uterus*. *Radiology*, 1967. **88**(3): p. 555-62.
458. Guyonnet, J., et al., *Determination of a dosage regimen of colistin by pharmacokinetic/pharmacodynamic integration and modeling for treatment of G.I.T. disease in pigs*. *Res Vet Sci*, 2010. **88**(2): p. 307-14.
459. Peiretti, M., et al., *Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature*. *Surg Oncol*, 2012. **21**(2): p. e59-66.
460. Thomas, G.M., et al., *Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery*. *Int J Gynecol Cancer*, 1993. **3**(4): p. 193-198.
461. Windschall, A., et al., *Radiation therapy and simultaneous chemotherapy for recurrent cervical carcinoma*. *Strahlenther Onkol*, 2005. **181**(8): p. 545-50.
462. Ito, H., et al., *Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy*. *Gynecol Oncol*, 1997. **67**(2): p. 154-61.
463. Jain, P., et al., *Salvaging locoregional recurrence with radiotherapy after surgery in early cervical cancer*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2007. **19**(10): p. 763-8.
464. Ijaz, T., et al., *Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma*. *Gynecol Oncol*, 1998. **70**(2): p. 241-6.
465. Berek, J.S., et al., *Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA*. *Gynecol Oncol*, 2005. **99**(1): p. 153-9.
466. Magrina, J.F., C.R. Stanhope, and A.L. Weaver, *Pelvic exenterations: supralelevator, infralevator, and with vulvectomy*. *Gynecol Oncol*, 1997. **64**(1): p. 130-5.
467. de la Garza, J., S.S. Wilson, and K. Behbakht, *Total pelvic exenteration with a split-thickness skin graft neovagina, continent orthotopic neobladder and rectal reanastomosis, resulting in no external ostomies and adequate sexual function*. *Gynecol Oncol*, 2009. **115**(2): p. 312-3.
468. O'Connell, C., et al., *Formation of functional neovagina with vertical rectus abdominis musculocutaneous (VRAM) flap after total pelvic exenteration*. *Ann Plast Surg*, 2005. **55**(5): p. 470-3.
469. Possover, M., et al., *Laparoscopic-assisted formation of a colon neovagina*. *Surg Endosc*, 2001. **15**(6): p. 623.
470. Jurado, M., et al., *Primary vaginal and pelvic floor reconstruction at the time of pelvic exenteration: a study of morbidity*. *Gynecol Oncol*, 2000. **77**(2): p. 293-7.
471. Lopez-Graniel, C., et al., *Pre-exenterative chemotherapy, a novel therapeutic approach for patients with persistent or recurrent cervical cancer*. *BMC Cancer*, 2005. **5**: p. 118.
472. Hockel, M., *Laterally extended endopelvic resection (LEER)-principles and practice*. *Gynecol Oncol*, 2008. **111**(2 Suppl): p. S13-7.

473. Yoo, H.J., et al., *Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer: ten-year experience at National Cancer Center in Korea*. J Gynecol Oncol, 2012. **23**(4): p. 242-50.
474. Marnitz, S., et al., *Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2006. **103**(3): p. 1023-30.
475. Forner, D.M. and B. Lampe, *Exenteration as a primary treatment for locally advanced cervical cancer: long-term results and prognostic factors*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **205**(2): p. 148 e1-6.
476. Schmidt, A.M., et al., *Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2012. **125**(3): p. 604-9.
477. Estape, R. and R. Angioli, *Surgical management of advanced and recurrent cervical cancer*. Semin Surg Oncol, 1999. **16**(3): p. 236-41.
478. Coleman, R.L., et al., *Radical hysterectomy for recurrent carcinoma of the uterine cervix after radiotherapy*. Gynecol Oncol, 1994. **55**(1): p. 29-35.
479. Haasbeek, C.J., et al., *Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery*. Radiother Oncol, 2008. **89**(2): p. 197-204.
480. Grigsby, P.W., *Prospective phase I/II study of irradiation and concurrent chemotherapy for recurrent cervical cancer after radical hysterectomy*. Int J Gynecol Cancer, 2004. **14**(5): p. 860-4.
481. Westermann, A., et al., *Long-term survival data of triple modality treatment of stage IIB-III-IVA cervical cancer with the combination of radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia - an update*. Int J Hyperthermia, 2012. **28**(6): p. 549-53.
482. Hockel, M., L.C. Horn, and J. Eibenkel, *(Laterally) extended endopelvic resection: surgical treatment of locally advanced and recurrent cancer of the uterine cervix and vagina based on ontogenetic anatomy*. Gynecol Oncol, 2012. **127**(2): p. 297-302.
483. Jurado, M., J.L. Alcazar, and R. Martinez-Monge, *Resectability rates of previously irradiated recurrent cervical cancer (PIRCC) treated with pelvic exenteration: is still the clinical involvement of the pelvis wall a real contraindication? a twenty-year experience*. Gynecol Oncol, 2010. **116**(1): p. 38-43.
484. Chou, H.H., et al., *Isolated paraaortic lymph node recurrence after definitive irradiation for cervical carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **51**(2): p. 442-8.
485. Singh, A.K., et al., *Cervix carcinoma, concurrent chemoradiotherapy, and salvage of isolated paraaortic lymph node recurrence*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **61**(2): p. 450-5.
486. Bonomi, P., et al., *Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study*. J Clin Oncol, 1985. **3**(8): p. 1079-85.
487. McGuire, W.P., 3rd, et al., *A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study*. J Clin Oncol, 1989. **7**(10): p. 1462-8.
488. Lira-Puerto, V., et al., *Phase II trial of carboplatin or iproplatin in cervical cancer*. Cancer Chemother Pharmacol, 1991. **28**(5): p. 391-6.
489. Mounzios, G., et al., *Randomized multicenter phase II trial of cisplatin and ifosfamide with or without paclitaxel in recurrent or metastatic carcinoma of the uterine cervix: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study*. Ann Oncol, 2009. **20**(8): p. 1362-8.
490. Long, H.J., 3rd, et al., *Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 2005. **23**(21): p. 4626-33.
491. Leath, C.A., 3rd and J.M. Straughn, Jr., *Chemotherapy for advanced and recurrent cervical carcinoma: results from cooperative group trials*. Gynecol Oncol, 2013. **129**(1): p. 251-7.
492. Lambrou, N.C., J.M. Pearson, and H.E. Averette, *Pelvic exenteration of gynecologic malignancy: indications, and technical and reconstructive considerations*. Surg Oncol Clin N Am, 2005. **14**(2): p. 289-300.
493. Mishra, S.K., et al., *Monthly palliative pelvic radiotherapy in advanced carcinoma of uterine cervix*. J Cancer Res Ther, 2005. **1**(4): p. 208-12.
494. Thanappapasr, D., et al., *Bone metastasis in cervical cancer patients over a 10-year period*. Int J Gynecol Cancer, 2010. **20**(3): p. 373-8.
495. Patil, C.G., et al., *Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **9**: p. CD006121.
496. Lutgens, L., et al., *Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD006377.
497. Zolciak-Siwinska, A., et al., *HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia in locally advanced cervical cancer patients initially treated with concomitant radiochemotherapy - a phase III study*. Radiother Oncol, 2013.

498. Bruggmoser, G., et al., *Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia: quality management in regional deep hyperthermia*. Strahlenther Onkol, 2012. **188 Suppl 2**: p. 198-211.
499. Bruggmoser, G., et al., *Quality assurance for clinical studies in regional deep hyperthermia*. Strahlenther Onkol, 2011. **187(10)**: p. 605-10.
500. Lim, M.C., et al., *Pathologic diagnosis and resection of suspicious thoracic metastases in patients with cervical cancer through thoracotomy or video-assisted thoracic surgery*. Gynecol Oncol, 2010. **116(3)**: p. 478-82.
501. Fleisch, M.C., et al., *Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers*. J Surg Oncol, 2007. **95(6)**: p. 476-84.
502. Kim, J.S., et al., *Hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for para-aortic lymph node recurrence in carcinoma of the cervix*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **55(5)**: p. 1247-53.
503. Hirte, H.W., et al. *Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review (Structured abstract)*. International Journal of Gynecological Cancer, 2007. **17**, 1194-1204.
504. Tzioras, S., et al. *Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis (Structured abstract)*. Cancer Treatment Reviews, 2007. **33**, 24-38.
505. Tewari, K.S. and B.J. Monk, *Recent achievements and future developments in advanced and recurrent cervical cancer: trials of the Gynecologic Oncology Group*. Semin Oncol, 2009. **36(2)**: p. 170-80.
506. Kitagawa, R., et al., *A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2012. **125(2)**: p. 307-11.
507. Radbruch, L. and S. Payne, *White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 2* European Journal of Palliative Care, 2010. **17(1)**: p. 22-33.
508. WHO, *Palliative care*. Geneva, 2007: p. 62.
509. Smith, T.J., et al., *American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care*. J Clin Oncol, 2012. **30(8)**: p. 880-7.
510. European Association for Palliative Care (EAPC), L.R., Sheila Payne, Board of Directors of the EAPC outline *White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1*. European Journal of Palliative Care, 2009.
511. network, N.c.c. *Palliative Care 2.2012*. Clinical practical guidelines in oncology 2012 Available from: www.nccn.org.
512. Project, N.C. *National Consensus Project for Quality Palliative Care Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care Second Edition*. 2009 January 22nd 2012]; Available from: <http://www.nationalconsensusproject.org>.
513. Improvement, I.f.C.S., *Health care guidelines: palliative care- 3d edition*. 2009.
514. Douglas, C., et al., *Symptom management for the adult patient dying with advanced chronic kidney disease: a review of the literature and development of evidence-based guidelines by a United Kingdom Expert Consensus Group*. Palliat Med, 2009. **23(2)**: p. 103-10.
515. Committee, O.G.A., *Palliative Care: Recognizing Eligible Patients and Starting the Discussion*. 2008.
516. John P. Griffin, M., FCCP; Kathryn A. Koch, MD, FCCP; Judith E. Nelson, MD, JD, FCCP; and Mary E. Cooley, RN, PhD, *Palliative Care Consultation, Quality-of-Life Measurements, and Bereavement for End-of-Life Care in Patients With Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)*. 2007 American College of Chest Physicians.
517. Organization, W.H., *Palliative Care; Cancer control : knowledge into action : WHO guide for effective programmes ; module 5*. 2007.
518. Committee, O.G.A. *Palliative Care: Improving Palliative Care Planning for Identified Patients*. 2007; Available from: http://www.icsi.org/guidelines_and_more/guidelines_order_sets_protocols/other_health_care_conditions/palliative_care/palliative_care_11875.html.
519. (NICE), N.I.f.C.E., *Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer*, NICE, Editor. 2004: London.
520. *NIH State-of-the-Science Conference Statement on improving end-of-life care*. NIH Consens State Sci Statements, 2004. **21(3)**: p. 1-26.
521. Peppercorn, J.M., et al., *American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29(6)**: p. 755-60.
522. Excellence, N.I.f.C., *Guidance on Cancer Services; Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer; The manual*. 2004.
523. Dudgeon, D., et al., *Cancer Care Ontario's experience with implementation of routine physical and psychological symptom distress screening*. Psychooncology, 2012. **21(4)**: p. 357-64.

524. Carlson, L.E., et al., *Online screening for distress, the 6th vital sign, in newly diagnosed oncology outpatients: randomised controlled trial of computerised vs personalised triage*. Br J Cancer, 2012. **107**(4): p. 617-25.
525. Billings, J.A., *The Need for Safeguards in Advance Care Planning*. J Gen Intern Med, 2012.
526. (NCCN), N.C.C.N., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative Care*. 2012.
527. network, N.c.c. *Distress Management*. Clinical practical guidelines in oncology 2011; Available from: www.nccn.org.
528. Simon, S.T., et al., *Enhancing patient-reported outcome measurement in research and practice of palliative and end-of-life care*. Support Care Cancer, 2012. **20**(7): p. 1573-1578.
529. Stiel, S., et al., *Validation of the Symptom and Problem Checklist of the German Hospice and Palliative Care Evaluation (HOPE)*. J Pain Symptom Manage, 2012. **43**(3): p. 593-605.
530. Gilbert, J.E., et al., *Quality improvement in cancer symptom assessment and control: the Provincial Palliative Care Integration Project (PPCIP)*. J Pain Symptom Manage, 2012. **43**(4): p. 663-78.
531. Lindenfeld, J., et al., *HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline*. J Card Fail, 2010. **16**(6): p. e1-194.
532. Gaertner, J., et al., *Palliative care consultation service and palliative care unit: why do we need both?* Oncologist, 2012. **17**(3): p. 428-35.
533. Temel, J.S., et al., *Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2010. **363**(8): p. 733-42.
534. Bruera, E. and D. Hui, *Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care*. J Clin Oncol, 2010. **28**(25): p. 4013-7.
535. Bruera, E. and S. Yennurajalingam, *Palliative Care in Advanced Cancer Patients: How and When?* Oncologist, 2012.
536. Levy, M.H., et al., *NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care*. J Natl Compr Canc Netw, 2009. **7**(4): p. 436-73.
537. Gaertner, J., et al., *Integrating Palliative Medicine into Comprehensive Breast Cancer Therapy - a Pilot Project*. Breast Care (Basel), 2011. **6**(3): p. 215-220.
538. Hui, D., et al., *The Lack of Standard Definitions in the Supportive and Palliative Oncology Literature*. J Pain Symptom Manage, 2011.
539. Cherny, N., *Best supportive care: a euphemism for no care or a standard of good care?* Semin Oncol, 2011. **38**(3): p. 351-7.
540. Ferris, F.D., et al., *Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps -- from the American Society of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 2009. **27**(18): p. 3052-8.
541. Leitlinienprogramm_Onkologie, *S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ (AWMF-Registernummer 128 - 001OL) 2014*.
542. Casey, C., L.M. Chen, and M.W. Rabow, *Symptom management in gynecologic malignancies*. Expert Rev Anticancer Ther, 2011. **11**(7): p. 1077-89.
543. Gould, N., et al., *Predictors of complications after inguinal lymphadenectomy*. Gynecol Oncol, 2001. **82**(2): p. 329-32.
544. Ryan, M., et al., *The experience of lower limb lymphedema for women after treatment for gynecologic cancer*. Oncol Nurs Forum, 2003. **30**(3): p. 417-23.
545. Dennert, G. and M. Horneber, *Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(3): p. CD005037.
546. de Valois, B.A., T.E. Young, and E. Melsome, *Assessing the feasibility of using acupuncture and moxibustion to improve quality of life for cancer survivors with upper body lymphoedema*. Eur J Oncol Nurs, 2012. **16**(3): p. 301-9.
547. Bruns, F., O. Micke, and M. Bremer, *Current status of selenium and other treatments for secondary lymphedema*. J Support Oncol, 2003. **1**(2): p. 121-30.
548. Carlson, J.W., et al., *Multidisciplinary panel discussion of a gynecologic oncology patient: preventing wound complications*. Gynecol Oncol, 2008. **111**(2 Suppl): p. S98-100.
549. Ripamonti, C. and E. Bruera, *Palliative management of malignant bowel obstruction*. Int J Gynecol Cancer, 2002. **12**(2): p. 135-43.
550. Gaertner, J., *Hausärztliche Leitlinie Palliativversorgung*. 2009.
551. Zorn, M., et al., *[Malignant bowel obstruction]*. Z Gastroenterol, 2010. **48**(2): p. 264-73.
552. Ripamonti, C., et al., *Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer*. Support Care Cancer, 2001. **9**(4): p. 223-33.
553. Muscaritoli, M., et al., *Parenteral nutrition in advanced cancer patients*. Crit Rev Oncol Hematol, 2012. **84**(1): p. 26-36.
554. Fearon, K., et al., *Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus*. Lancet Oncol, 2011. **12**(5): p. 489-95.

555. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M., et al., *Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung*. 3. ed. 2008: Dt. Ärzte-Verl.
556. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M. *Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren*. 2009 [cited äzq
Schriftenreihe: 36; Available from:
<http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>.