

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

Langversion 2.0 - März 2021
AWMF-Registernummer: 032/033OL

Leitlinie (Langversion)

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|---|---|-----------|
| Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie (Version 2.0, 2021)..... | | 15 |
| 1. | Informationen zu dieser Leitlinie..... | 17 |
| 1.1. | Herausgeber | 17 |
| 1.2. | Federführende Fachgesellschaften | 17 |
| 1.3. | Finanzierung der Leitlinie | 17 |
| 1.4. | Kontakt..... | 17 |
| 1.5. | Zitierweise | 17 |
| 1.6. | Besonderer Hinweis | 18 |
| 1.7. | Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie | 18 |
| 1.8. | Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie | 19 |
| 1.9. | Zusammensetzung der Leitliniengruppe 2021 | 20 |
| 1.9.1. | Koordination, Redaktion und Projektteam..... | 20 |
| 1.9.2. | Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen und ihre Mandatsträger | 20 |
| 1.9.3. | Patientinnenbeteiligung | 23 |
| 1.9.4. | Methodische Begleitung | 23 |
| 1.10. | Allgemeine Hinweise zu verwendeten Bezeichnungen | 23 |
| 1.11. | Verwendete Abkürzungen | 24 |
| 2. | Einführung | 31 |
| 2.1. | Geltungsbereich und Zweck..... | 31 |
| 2.1.1. | Zielsetzung und Fragestellung | 31 |
| 2.1.2. | Adressaten | 33 |
| 2.1.3. | Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren | 33 |
| 2.1.4. | Ausblick: Unterstützung der Qualitätssicherung in der Versorgung..... | 34 |
| 2.2. | Grundlagen der Methodik..... | 35 |
| 2.2.1. | Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN | 35 |
| 2.2.2. | Schema der Empfehlungsgraduierung | 36 |
| 2.2.3. | Klassifikation der Konsensusstärke | 37 |
| 2.2.4. | Statements | 38 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 2.2.5. | Expertenkonsens (EK)..... | 38 |
| 2.2.6. | Expertenkonsens (EK) nach systematischer Recherche | 38 |
| 2.2.7. | Unabhängigkeit und Darlegung der Interessenkonflikte | 39 |
| 2.2.8. | Aktualität der Empfehlungen und Statements | 40 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Epidemiologie | | 41 |
| 3. | Epidemiologie..... | 42 |
| 3.1. | Inzidenz und Mortalität | 42 |
| 3.2. | Regionale Unterschiede | 44 |
| 3.3. | Histologische Subtypen | 44 |
| 3.4. | Risikofaktoren und Krankheitsentstehung..... | 45 |
| 3.4.1. | HPV-Infektion..... | 46 |
| 3.4.2. | Hormonelle Kontrazeption | 46 |
| 3.5. | Protektive Faktoren | 47 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Prävention und Früherkennung..... | | 48 |
| 4. | Prävention und Früherkennung..... | 49 |
| 4.1. | Primärprävention – HPV-Impfung | 49 |
| 4.2. | Sekundärprävention – Zervixkarzinomfrüherkennung..... | 50 |
| 4.2.1. | Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland | 50 |
| 4.2.2. | Neues Programm zur Zervixkarzinomfrüherkennung ab dem Jahr 2020 | 51 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Patientinnenaufklärung..... | | 53 |
| 5. | Patientinnenaufklärung | 54 |
| 5.1. | Patientinneninformation und –aufklärungsinhalte | 54 |
| 5.1.1. | Diagnosemitteilung..... | 56 |
| 5.1.2. | Aufklärung über die Behandlung | 58 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Diagnostik | | 65 |
| 6. | Diagnostik..... | 66 |

| | | |
|--------|---|----|
| 6.1. | Stadiendefinition – Begrifflichkeiten | 66 |
| 6.2. | Diagnostik als Grundlage der Therapiewahl | 73 |
| 6.2.1. | Konsentierete Abbildungen der Leitliniengruppe zur Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung | 75 |
| 6.2.2. | Empfehlungen zur Diagnostik | 77 |
| 6.3. | Transvaginale Sonographie in der Diagnostik des Zervixkarzinoms | 82 |

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Pathologie.....83

7. Pathologie85

| | | |
|--------|---|-----|
| 7.1. | Klassifikation invasiver Zervixkarzinome..... | 85 |
| 7.1.1. | Tumortypisierung | 85 |
| 7.1.2. | Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms | 86 |
| 7.1.3. | Definition TNM-relevanter Parameter | 87 |
| 7.2. | Aufarbeitung des Gewebes | 89 |
| 7.2.1. | Diagnostische Biopsien | 89 |
| 7.2.2. | Konisationen..... | 90 |
| 7.2.3. | Trachelektomie | 92 |
| 7.2.4. | Präparat nach radikaler Hysterektomie | 93 |
| 7.2.5. | Lymphonodektomie-Präparate | 96 |
| 7.2.6. | Sentinel-Lymphknoten..... | 98 |
| 7.3. | Morphologische Prognosefaktoren..... | 100 |

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Grundlagen der Therapie 107

8. Grundlagen der Therapie..... 108

| | | |
|--------|--|-----|
| 8.1. | Primäre Therapie..... | 110 |
| 8.1.1. | Operation – Hysterektomie und Lymphonodektomie..... | 110 |
| 8.1.2. | Radio(chemo)therapie | 117 |
| 8.2. | Neoadjuvante medikamentöse Therapie..... | 117 |
| 8.3. | Adjuvante Therapie | 119 |
| 8.3.1. | Adjuvante Therapie nach primärer Operation | 119 |
| 8.3.2. | Adjuvante Therapie nach primärer Radio(chemo)therapie | 120 |
| 8.4. | Therapie des lokal begrenzten Zervixkarzinoms ≤ FIGO-Stadium IIA..... | 120 |
| 8.5. | Therapie des Lokalrezidivs, der Metastasierung und die Palliativsituation..... | 121 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 8.5.1. | Therapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms | 121 |
| 8.5.2. | Therapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (FIGO–Stadium IIB bis IVA und IB2/IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder pN1 und c/pM0) | 121 |
| 8.5.3. | Therapie des Lokalrezidivs (c/pM0) | 122 |
| 8.5.4. | Therapie in der metastasierten Situation (UICC–Stadium IVB bzw. c/pM1) | 122 |
| 8.6. | Stadienabhängige Therapie | 122 |
| 8.6.1. | Therapie der präinvasiven Läsionen..... | 122 |
| 8.6.2. | Standard–Therapie des invasiven Zervixkarzinoms | 122 |

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Operative Therapie 133

9. Operative Therapie 134

| | | |
|------|--|-----|
| 9.1. | Therapieprinzipien und –techniken..... | 134 |
| 9.2. | Operatives Vorgehen | 135 |
| 9.3. | Präoperative Laboruntersuchungen..... | 139 |
| 9.4. | Vorgehen nach primärer Radio(chemo)therapie..... | 139 |

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Strahlentherapie 141

10. Strahlentherapie 142

| | | |
|----------|--|-----|
| 10.1. | Radio(chemo)therapie..... | 142 |
| 10.1.1. | Techniken der Radiatio (perkutane Strahlentherapie) | 142 |
| 10.1.2. | Technik der Brachytherapie in der primären kombinierten Radio(chemo)therapie | 144 |
| 10.1.3. | Technik der simultanen Chemotherapie | 144 |
| 10.1.4. | Indikation zur primären Radiatio oder Radio(chemo)therapie | 145 |
| 10.1.5. | Adjuvante Radio(chemo)therapie | 147 |
| 10.1.6. | Adjuvante (sekundäre) Hysterektomie nach kompletter Radio(chemo)therapie | 148 |
| 10.1.7. | Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie | 149 |
| 10.1.8. | Neoadjuvante Radio(chemo)therapie | 150 |
| 10.1.9. | Ovarerhalt und Fertilität | 150 |
| 10.1.10. | Adjuvante Brachytherapie..... | 151 |
| 10.1.11. | Intraoperative Radiotherapie | 151 |
| 10.1.12. | Anämie unter Radiochemotherapie..... | 151 |
| 10.1.13. | Hyperthermie beim Zervixkarzinom..... | 152 |

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Medikamentöse Therapie 154

| | |
|---|------------|
| 11. Medikamentöse Therapie | 155 |
| 11.1. Primärbehandlung..... | 155 |
| 11.2. Lokalrezidiv und Metastasierung | 158 |
| 11.2.1. Lokalrezidiv | 159 |
| 11.2.2. Metastasen | 159 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Supportivtherapie | 161 |
| 12. Supportivtherapie | 162 |
| 12.1.1. Tumortherapie induzierte Anämie | 162 |
| 12.1.2. Prophylaxe der Tumortherapie induzierten Neutropenie mit granulopetischen Wachstumsfaktoren | 162 |
| 12.1.3. Tumortherapie induzierte Nausea und Emesis | 162 |
| 12.1.4. Tumortherapie induzierte Diarrhoe | 162 |
| 12.1.5. Orale Mucositis durch systemische Tumortherapie | 162 |
| 12.1.6. Tumortherapie induzierte Hauttoxizität..... | 162 |
| 12.1.7. Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN) | 163 |
| 12.1.8. Ossäre Komplikationen | 163 |
| 12.1.9. Paravasate | 163 |
| 12.1.10. Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie | 163 |
| 12.2. Lokoregionäre Nebenwirkungen | 163 |
| 12.2.1. Radiogene Zystitis..... | 163 |
| 12.2.2. Radiogene Vulvovaginitis | 163 |
| 12.2.3. Lymphödem..... | 164 |
| 12.2.4. Vaginaltrockenheit, Vaginalstenose und Vaginalfibrose | 164 |
| 12.2.5. Sexuelle Funktionsstörungen | 164 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Psychoonkologie und Lebensqualität | 165 |
| 13. Psychoonkologie und Lebensqualität..... | 166 |
| 13.1. Psychoonkologische Hilfen | 166 |
| 13.2. Messung der Lebensqualität | 169 |
| 13.2.1. Bedeutung und Erhebung der Lebensqualität..... | 169 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Integrative Medizin..... | 170 |

| | |
|--|------------|
| 14. Integrative Medizin | 171 |
| 14.1. Einführung | 171 |
| 14.2. Begriffsdefinition..... | 171 |
| 14.3. Verbreitung Alternativer und Komplementärer Medizin | 171 |
| 14.4. Beratung zum Bereich Komplementärer und Alternativer Medizin (CAM)..... | 172 |
| 14.5. Bedeutung alternativmedizinischer Methoden | 172 |
| 14.6. Bedeutung komplementärmedizinischer Methoden | 173 |
| 14.6.1. Verbesserung der Therapiewirksamkeit oder der Prognose | 173 |
| 14.6.2. Reduktion von Nebenwirkungen..... | 173 |
| 14.6.3. Fazit für die Praxis | 176 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Rehabilitation..... | 177 |
| 15. Rehabilitation | 178 |
| 15.1. Vor der Rehabilitation..... | 178 |
| 15.2. Ziele der Rehabilitation..... | 178 |
| 15.3. Überwindung körperlicher, seelischer und sozialer Folgen | 179 |
| 15.4. Berufliche Hilfestellungen | 179 |
| 15.5. Studienlage zur Rehabilitation bei onkologischen PatientInnen..... | 180 |
| 15.6. Kostenträger und gesetzliche Grundlage..... | 180 |
| 15.7. Bio-psycho-soziales Modell | 181 |
| 15.8. Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) | 181 |
| 15.9. Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation..... | 181 |
| 15.10. Therapie von Lymphödemen im Rahmen der Rehabilitation..... | 182 |
| 15.11. Behandlung des Fatigue-Syndroms im Rahmen der Rehabilitation..... | 183 |
| 15.12. Sexualität..... | 184 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Nachsorge | 186 |
| 16. Nachsorge..... | 187 |
| 16.1. Nachsorge ohne Rezidivverdacht | 189 |

| | | |
|--|---|------------|
| 16.2. | Anamnese, körperliche Untersuchung und Zytologie..... | 191 |
| 16.3. | Kolposkopie, HPV und Sonographie | 192 |
| 16.4. | Tumormarker | 192 |
| 16.5. | Bildgebende Verfahren | 193 |
| 16.6. | Erweiterte Diagnostik bei Rezidiv-Verdacht | 194 |
| 16.7. | HPV-Impfung nach hochgradiger Dysplasie oder Zervixkarzinom..... | 194 |
| 16.7.1. | HPV-Impfung nach Konisation | 195 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Lokalrezidiv | | 196 |
| 17. | Lokalrezidiv..... | 197 |
| 17.1. | Epidemiologie des Lokalrezidivs und von Metastasen..... | 197 |
| 17.2. | Diagnostik des Lokalrezidivs | 199 |
| 17.3. | Therapie des Lokalrezidiv..... | 199 |
| 17.3.1. | Behandlung des zentralen Tumorrezidivs nach operativer Primärbehandlung..... | 200 |
| 17.3.2. | Behandlung des zentralen Tumorrezidivs nach primärer oder adjuvanter Radio- /Radiochemotherapie..... | 202 |
| 17.3.3. | Behandlung des Beckenwandrezidivs nach operativer Primärbehandlung | 203 |
| 17.3.4. | Behandlung des Beckenwandrezidivs nach primärer oder adjuvanter Radio- /Radiochemotherapie..... | 203 |
| 17.3.5. | Behandlung paraaortaler Lymphknotenmetastasen | 204 |
| 17.3.6. | Systemische Therapie des lokalen/lokoregionären Rezidivs und von Fernmetastasen | 204 |
| 17.3.7. | Palliative Behandlung des (nicht in sano operablen) Lokalrezidivs | 205 |
| 17.3.8. | Bedeutung der Hyperthermie beim Zervixkarzinom | 206 |
| 17.3.9. | Immuntherapie des rezidivierenden/metastasierten Zervixkarzinoms | 207 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Fernmetastasen..... | | 208 |
| 18. | Fernmetastasen | 209 |
| 18.1. | Epidemiologie bei Metastasen..... | 209 |
| 18.2. | Bildgebung..... | 209 |
| 18.3. | Therapieoptionen bei Fernmetastasen | 210 |
| 18.3.1. | Isolierte Fernmetastasen | 210 |
| 18.3.2. | Regionäre Metastasen (pelvin/paraaortal)..... | 210 |
| 18.3.3. | Ossäre Metastasen | 210 |

| | | |
|---|---|------------|
| 18.3.4. | Disseminierte Metastasen | 211 |
| 18.3.5. | Medikamentöse Therapiearten in der metastasierten Situation..... | 212 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Palliativmedizinische Begleitung | | 219 |
| 19. | Palliativmedizinische Begleitung | 220 |
| 19.1. | Bedürfnisse der Patientinnen | 221 |
| 19.2. | Bedürfnisse von Angehörigen | 222 |
| 19.3. | Palliativ- und Hospizversorgung..... | 222 |
| 19.4. | Behandlung spezieller Symptome | 222 |
| 19.4.1. | Symptomorientierte Behandlung bei malignen Lymphödemen (MLÖ)..... | 223 |
| 19.4.2. | Obstipation..... | 224 |
| 19.4.3. | Maligne Intestinale Obstruktion (MIO)..... | 224 |
| 19.4.4. | Umgang mit Anus Praeter /Stoma | 224 |
| 19.4.5. | Maligne Wunden | 224 |
| 19.4.6. | Tumor bedingte Kloakenbildung | 225 |
| 19.4.7. | Schmerzen..... | 225 |
| 19.4.8. | Depression | 226 |
| 19.4.9. | Fatigue | 226 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Kinderwunsch | | 227 |
| 20. | Kinderwunsch..... | 228 |
| 20.1. | Operative Verfahren zum Organerhalt bei Zervixkarzinom | 228 |
| 20.2. | Methoden der Fertilitätsprotektion (Ovariopexie, Kryokonservierung von Oozyten und Ovarialgewebe) | 229 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Zervixkarzinom in der Schwangerschaft..... | | 232 |
| 21. | Zervixkarzinom in der Schwangerschaft | 233 |
| 21.1. | Diagnostik der hochgradigen Dysplasie und des invasiven Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft..... | 233 |
| 21.2. | Epidemiologie und Therapieplanung des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft | 234 |

| | | |
|--|--|------------|
| 21.2.1. | Therapieoptionen des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft in Abhängigkeit des Tumorstadiums und des Gestationsalters | 234 |
| 21.2.2. | FIGO–Stadien IIB, III und IV | 237 |
| 21.3. | Geburtsmodus | 237 |
| 21.4. | Das Zervixkarzinom während der Schwangerschaft –ein lösbares Dilemma | 237 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Akzidentelles Karzinom nach einfacher Hysterektomie | | 239 |
| 22. | Akzidentelles Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie | 240 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Neuroendokrines Zervixkarzinom | | 241 |
| 23. | Neuroendokrines Zervixkarzinom | 242 |
| Wesentliche Neuerungen im Kapitel Versorgungsstrukturen | | 243 |
| 24. | Versorgungsstrukturen | 244 |
| 24.1. | Vorbemerkungen | 244 |
| 24.2. | Behandlung in onkologischen Zentren | 244 |
| 24.2.1. | Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung | 244 |
| 24.2.2. | Zentrumsbegriff – Interdisziplinäre Tumorkonferenz | 246 |
| 24.2.3. | Interdisziplinäre Versorgungskette | 247 |
| 24.2.4. | Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte | 249 |
| 24.2.5. | Qualitätsindikatoren der Zertifizierung als gesetzliche Qualitätssicherungsmaßnahmen | 250 |
| 24.2.6. | Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung | 251 |
| 25. | Qualitätsindikatoren | 253 |
| QI 1: | Vorstellung in Tumorkonferenz (Geprüft 2021) | 253 |
| QI 2: | Angaben im Befundbericht bei Erstdiagnose und Tumorresektion (Geprüft 2021) | 254 |
| QI 3: | Angaben im Befundbericht bei Lymphonodektomie (Geprüft 2021) | 256 |
| QI 4: | zytologisches/histologisches Lymphknotenstaging (Geprüft 2021) | 257 |
| QI 5: | Cisplatinhaltige Radiochemotherapie (Geprüft 2021) | 257 |
| QI 6: | Adjuvante Radio(chemo)therapie (Geprüft 2021) | 257 |

| | |
|---|------------|
| QI 7: Histologische Sicherung (Geprüft 2021) | 258 |
| QI 8: Ausbreitungsdiagnostik beim Lokalrezidiv (Geprüft 2021) | 258 |
| QI 10: Vollständiger Befundbericht Konisation (neu 2021) | 258 |
| 26. Anhang | 260 |
| 27. Abbildungsverzeichnis | 265 |
| 28. Tabellenverzeichnis | 265 |
| 29. Literaturverzeichnis | 267 |

Vorwort 2014

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

September, 2014

Vorwort 2021

In regelmäßiger Weise müssen S3-Leitlinien überarbeitet und den aktuellen Daten angeglichen werden. Im Jahre 2019 hat das Onkologische Leitlinienprogramm zugestimmt, dass die Leitliniengruppe eine Überarbeitung der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom durchführt. Nach entsprechender Auswahl der Mandatsträger durch die Fachgesellschaften, Überprüfung der Conflict of Interest der Mandatsträger und Restrukturierung der Organisation wurde dann im Jahr 2019 und 2021 die Überarbeitung der S3-Leitlinie durchgeführt.

Nach anfänglicher Sichtung der aktuellen Literatur nach vorgegebenem Algorithmus wurden mehrere Felder identifiziert, die im Gegensatz zur Vorläuferversion aus dem September 2014, neue Empfehlungen oder Statements benötigten, um der aktuell publizierten Literatur und der Evidenzaufarbeitung genüge zu tun.

Neben diesen klinischen Informationen zeigt sich darüber hinaus, dass eine Konsolidierung der Qualitätsindikatoren stattgefunden hat. So konnte der Bericht der Zertifizierungs-kommission Gynäkologische Krebszentren des Jahres 2020, basierend auf den Daten des Jahres 2019 zeigen, dass die Zahl der Zentren deutlich angestiegen ist (mehr als 150 in Deutschland) und das für viele der Qualitätsindikatoren, die die Grundlage der Zertifizierung darstellen, über die Jahre hinweg immer bessere Ergebnisse erreicht werden konnten. Einer der Qualitätsindikatoren, die Exenteration, wird mit dem derzeitigen Zertifizierungsverfahren herausgenommen, weil sich die vormals vermutete Fehlsteuerung als nicht haltbar erwiesen hat.

Insgesamt sind durch die gescreente Literatur und die damit verbundene Evidenzarbeit neue Aspekte zu verschiedenen Bereichen der Versorgung der Patientin mit Zervixkarzinom erarbeitet worden. Die Überarbeitung hat dieses herausgearbeitet, so dass die Leitlinie im Januar 2021 nach entsprechender Genehmigung durch die Gremien etc. publiziert ist.

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

Prof. Dr. T. Fehm

Januar 2021

Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie (Version 2.0, 2021)

Zu den neuen Punkten gehören:

- Die 2018 publizierte neue FIGO-Klassifikation:
Diese integriert lange vorhandene Kritikpunkte, wie zum Beispiel Integration von bildgebenden oder operativen diagnostischen Verfahren und die Klassifikation der paraortalen Lymphknoten als pN1 und nicht mehr pM1. Auf Grund der derzeit nicht konkurrenten Klassifikation zwischen FIGO (neu) und TNM (alt) ist in der jetzigen überarbeiteten Version aber weiterhin die alte FIGO Version gültig. Auf Grund der erst 2018 publizierten neuen Klassifikation liegen aktuell auch noch keine Daten aus Studien vor die auf der neuen Klassifikation basieren, so dass die Leitliniengruppe es für gerechtfertigt erachtet hat, hier die alte Version weiter fortzuführen.
- Operative Therapien:
Es gibt mehrere Studien, die gezeigt haben, dass die offene radikale Hysterektomie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom bis FIGO-Stadium 1b1 ein besseres Overall-Survival bei abdominaler als bei minimal invasiver Methode hat. Dieser Aspekt musste überarbeitet und hier eine entsprechende Empfehlung zur Information der Patientin über die aktuelle Datenlage ausgesprochen werden.
Darüber hinaus ist die Integration des Sentinellymphknoten als Konzept bei Tumoren bis zu 2 cm und bei pT1a1 und L1 erfolgt. Methodisch zeigt sich hier darüber hinaus, dass blau und radioaktive Markierung gleichwertig sind zum intraoperativen Indocyaningrün (ICG), so dass hier sich die Technik geändert hat und diese Statements und Empfehlungen dementsprechend überarbeitet worden sind.
- Radio(chemo)therapie:
Bei der Strahlentherapie ist die Radiochemotherapie als der Standard weiter definiert. Nochmals betont wurden die Daten zur intensitätsmodulierten Radiotherapie und die individualisierte MRT-gestützte Brachytherapie, beziehungsweise die image-guided adaptive Brachytherapie. Dieses ist ein obligater Bestandteil der Behandlung der Zervixkarzinompatientin und sollte im Rahmen von einer Planung an einem Ort durchgeführt werden.
- In der Rezidiv- und Metastasierungssituation ist sowohl was die Bildgebung, wie aber auch die Medikamentöse Therapie anbelangt, mehrere Studien durchgeführt worden:

Das PET-CT ist der Rezidivsituation vor geplanter Therapie wie Exenteration oder Radiochemotherapie vorbehalten. In anderen Situationen sollte es nur bei Unklarheit durchgeführt werden, nicht aber in der Routine.

Bei der Medikamentösen Therapie ist die Hinzunahme von Bevacizumab in der First-line der primären Rezidiv-, beziehungsweise Metastasentherapie jetzt Standard. Zusätzlich kann Cisplatin durch Carboplatin äquivalent

Was wurde geändert!
Was ist neu!

ersetzt werden bei Patientin mit Platin-Vorbehandlung. Bei Platin-naiven Patientin sollte Cisplatin weiter verordnet werden.

In Bezug auf die second-line Therapien sind Informationen über Nab-Paclitaxel, Vinorelbine, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed oder Irinotecan vorhanden. Diese können alle in der second-line eingesetzt werden, wobei die Studien hierzu keinen Vergleich zu best-supportive care integriert haben.

Als neue Substanzklasse sind die Checkpointinhibitoren hinzugekommen. Hier zeigt sich das Pembrolizumab bei PD-L1 positiven Karzinomen einen Effekt hat. Wenn es gegeben werden soll, dann sollte es in der second-line gegeben werden und nicht in den höheren Linien.

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 (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, 2.0, 2021, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>, [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 zur Zeit 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 der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion 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 haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und 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 für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des 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. Denn 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 und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus

Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Überarbeitung 2021 der Langversion der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie (inklusive Evidenz)
- Kurzversion – Englisch/Deutsch

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>)
- AWMF (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-033OL.html>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe 2021

1.9.1. Koordination, Redaktion und Projektteam

Leitlinienkoordinatoren

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann (Erlangen) DGGG/AGO/DKG
Prof. Dr. Tanja Fehm (Düsseldorf) DGGG

Zentrale Leitlinienkoordination – Leitliniensekretär

Dr. Martin C. Koch (Erlangen)
Dr. Frederik A. Stübs (Erlangen)

Projektteam

Dr. Anna K. Dietl (Erlangen)
Anna Sevnina (Erlangen)
Dr. Franziska Mergel (Erlangen)
PD Dr. Laura Lotz (Erlangen)
PD Dr. Carolin C. Hack (Erlangen)
Dr. Anne Bartens (Düsseldorf)
Dr. Daniel Gantert (Düsseldorf)
Dr. Franca Martignoni (Düsseldorf)

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 Bildgebung in der Onkologie (ABO) | Prof. Dr. Jan Menke |
| Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) | Prof. Dr. Olaf Ortman |
| Arbeitsgemeinschaft für Palliativmedizin (APM) | PD Dr. Carmen Stromberger Vertretung: Prof. Dr. Karin Oechsle |
| Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO) | Dipl.-Psych. Beate Hornemann Vertretung: Dr. Friederike Mumm |
| Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) | Prof. Dr. Peter Mallmann (Senior Koordinator), Prof. Dr. Tanja Fehm (Mandatsträger) |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen | Mandatsträger |
|---|---|
| Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe/AGO der OEGGG | Prof. Dr. Christoph Grimm (Mandatsträger) Dr. Alina Sturdza (Stellvertreter) |
| Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe/AGO der SGGG | PD Dr. Edward Wight (Mandatsträger) Dr. Kristina Loessl (Stellvertreter) |
| Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Radiologie (AGR) | Prof. Dr. Michael Golatta (bis 03/20) |
| Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) | Dr. Volker Hagen |
| Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS) | Dr. Timm Dauelsberg (Mandatsträger) Prof. Dr. Ingo Diel (Stellvertreter) |
| Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) | Prof. Dr. Ingo Diel |
| Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO) | Prof. Dr. Karsten Münstedt |
| Arbeitsgemeinschaft für Ultraschalldiagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe (ARGUS) | Prof. Dr. Eberhard Merz |
| Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) | Prof. Dr. Dirk Vordermark (Mandatsträger) Prof. Dr. Katja Lindel (Stellvertreter) |
| Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie (ATO) | Prof. Dr. Christian Wittekind |
| Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC) | PD Dr. Volkmar Küppers (Mandatsträger) Prof. Dr. Ralph Lellé (Stellvertreter) |
| Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD) | Prof. Dr. med. Klaus Joachim Neis (bis 31.08.2019) Prof. Dr. Henrik Griesser (ab 01.09.2019) |
| Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e.V. | Birgit Pöschel |
| Berufsverband der Frauenärzte (BVF) | Dr. Manfred Steiner (Mandatsträger) Dipl.-med. Ulrich Freitag (Stellvertreter) |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen | Mandatsträger |
|--|---|
| Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland (BNGO) | Tobias Gilster |
| Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen (BNHO) | PD Dr. Alexander Schmittel |
| Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (BLFG) | Prof. Dr. Michael Friedrich |
| Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs (FSH) | Heidemarie Haase (Mandatsträger) Marion Gebhardt (Stellvertreter) |
| Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) | Prof. Dr. Ludwig Kiesel |
| 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 (Mandatsträger) Prof. Dr. Michael Kreißl (Stellvertreter) |
| Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) | Dr. Marianne Kloke |
| Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) | Prof. Dr. Lars-Christian Horn |
| Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP) | Prof. Dr. Regina Wiedemann |
| Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) | Prof. Dr. Simone Marnitz-Schulze |
| Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM) | Prof. Dr. Eberhardt Merz |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) | Prof. Dr. Anne Letsch |
| Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) | Dr. Isabelle Zraik |
| Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ) | Dr. Bernhard Mangold (Mandatsträger) Dr. Jochen Möckel (Stellvertreter) |
| Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) | PD Dr. Céline Alt |
| European Society for Gynaecological Oncology (ESGO) | Prof. Dr. Pauline Wimberger |
| Komplementäre Leitlinie zur Früherkennung, Zertifizierungskommission gynäkologischer Krebszentren | Prof. Dr. Peter Hillemanns |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen | Mandatsträger |
|--|--|
| Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK) | Kerstin Paradies |
| Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) | Prof. Dr. Alexander Mustea |
| Studiengruppe der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) | Prof. Dr. Dominik Denschlag |
| Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK) | Ulla Henscher (Mandatsträger) Reina Tholen (Stellvertreter) |

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz Centrum Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt. Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich.

1.9.3. Patientinnenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Frau Heidemarie Haase von der FSH erstellt. Ihre Vertretung war Frau Marion Gebhardt. Die Patientenvertreterinnen waren in die Erstellung von Kapiteln der Leitlinie eingebunden, nahmen aktiv an der AG Patientinneninformation teil und waren mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen beteiligt.

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)
- Dr. med. Monika Nothacker MPH (stellvertr. Leiterin – AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement)

Durch externe Auftragnehmer

- PD Dr. Simone Wesselmann, MBA (Deutsche Krebsgesellschaft – Bereich Zertifizierung, Qualitätsindikatoren)
- Dipl. Biologe Gregor Wenzel (Berlin)

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 sowie diverse Personen.

1.11. Verwendete Abkürzungen

Tabelle 2: Verwendete Abkürzungen

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|--|
| ABO | Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (DKG) |
| AIS | Adenocarcinoma in situ |
| ADT | Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren |
| AG | Arbeitsgruppe |
| AG CPC | Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (DGGG) |
| AGO | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (DKG/DGGG) |
| AGORS | Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (DKG) |
| AGR | Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Radiologie (DGGG) |
| AHB | Anschlussrehabilitation |
| AHQR | Agency for Healthcare Research and Quality |
| AIO | Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (DKG) |
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| 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) |
| ART | Abdominell radikale Trachelektomie |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| ASORS | Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin [Zusammenschluss ARNS und ASO] (DKG) |
| ATO | Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie (DKG) |
| AUC | Area under the Curve |
| AUO | Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (DKG) |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| AZÄD | Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland |
| ÄZQ | Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin |
| BÄK | Bundesärztekammer |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| BLFG | Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|---|
| BMI | Body Mass Index |
| BNGO | Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland |
| BNHO | Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland |
| BQS | Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH |
| BDP | Bundesverband Deutscher Pathologen |
| BVF | Berufsverband der Frauenärzte |
| c/o | care of (dt. wörtlich in der Obhut von, sinngemäß wohnhaft bei) |
| Ca-125 | Cancer-Antigen 125 |
| 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 |
| COI | Conflict of interest |
| CT | Computertomographie |
| DEGRO | Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie |
| DEGUM | Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin |
| DELBI | Deutsches Leitlinien-Bewertungsinstrument |
| DET | Datensparsame Einheitliche Tumordokumentation |
| DFS | Disease free survival |
| DGCH | Deutsche Gesellschaft für Chirurgie |
| DGE | Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie |
| 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 |

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|---|
| DGP | Deutsche Gesellschaft für Pathologie |
| DGP | Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin |
| DGP | Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften e.V. |
| 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 |
| DWI | Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie (diffusion-weighted magnetic resonance imaging) |
| EBM | Evidenzbasierte Medizin |
| 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 |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| GOG | Gynecologic Oncology Group |
| GoR | grade of recommendation, Empfehlungsgrad |
| GTV | Gross tumour volume |

| Abkürzung | Erläuterung |
|------------------|--|
| HADS | Hospital Anxiety and Depression Scale |
| Hb | Hämoglobin |
| HBO | Hyperbare Sauerstofftherapie |
| HDR | high dose rate |
| HE | Hysterektomie |
| HE-Färbung | Hämatoxylin-Eosin-Färbung |
| HPV | Humanes Papilloma Virus |
| HR | Hazard Ratio |
| HRCTV | High risk clinical target volume |
| HR-HPV | Hochrisiko-Genotypen des Humanen Papilloma-Virus |
| HSIL | High Grade Squamous Intraepithelial Lesion |
| i.v. | Intravenös |
| ICCR | International Collaboration on Cancer Reporting |
| ICD-10 | Internationale Klassifikation von Krankheiten, 10. Revision |
| ICF | International Classification of Functioning, Disability and Health |
| ICG | Indocyaningrün |
| IECC | International Endocervical Adenocarcinoma Classification |
| IFG® | Institut für Frauengesundheit GmbH |
| IGABT | Image-guided adaptive brachytherapy |
| IGRT | Image guided radiotherapy (Bildgeführte Strahlentherapie) |
| IK | Interessenkonflikt |
| IMRT | Intensitäts-modulierte Radiotherapie |
| IORT | Intraoperative Radiotherapie |
| IRCTV | Intermediate risk clinical target volume |
| ITC | Isolierte Tumorzellen |
| ITV | Internal Target Volume |
| IUD | Intrauterine device |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ISTO | Informationszentrum für Standards in der Onkologie |
| ITV | Internal target volume |
| k. A. | Keine Angabe |
| KFE | Krebsfrüherkennung |

| Abkürzung | Erläuterung |
|------------------|---|
| KFRG | Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz |
| KHK | Koronare Herzerkrankung |
| KI | Konfidenzintervall |
| KOF | Körperoberfläche |
| KOK | Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege |
| KPE | Komplexe Physikalische Entstauungstherapie |
| LEEP | Loop Electrical Excision Procedure |
| LEER | laterally extended endopelvic resection |
| LLETZ | Large Loop Excision of the Transformation Zone |
| LK | Lymphknoten |
| LNE | Lymphonodektomie |
| LoE | Level of evidence, Evidenzstärke |
| LSIL | Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion |
| MDK | Medizinischer Dienst der Krankenkassen |
| MFS | Metastasis free survival |
| MPH | Master of Public Health |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MSc | Master of Science |
| NACT | Neoadjuvante Chemotherapie |
| NAKOS | Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NCCPC | National Collaborating Centre for Primary Care |
| NECC | Neuroendokrines Zervixkarzinom (neuroendocrine cervical carcinoma) |
| NGC | National Guideline Clearinghouse |
| NGP | Nominaler Gruppenprozess |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NIH | National Institutes of Health |
| NII. | Nodi lymphatici |
| NOS | Not otherwise specified |
| NSE | neuron-specific enolase |
| OEGGG | Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe |

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|---|
| OL | Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfe |
| OP | Operation |
| OPH | Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (DKG) |
| OR | Odds Ratio |
| OS | Overall survival |
| Pap | Zytologischer Abstrich nach Papanicolaou (George Papanicolaou 1883-1962) |
| PCI | Percutaneous Coronary Intervention |
| PDR | Pulse dose rate |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PFS | Progression free survival |
| PICO | Patient Intervention Comparison Outcome |
| PRIO | Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (DKG) |
| PSO | Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (DKG) |
| PTV | Planning target volume |
| 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, |
| RKI | Robert Koch Institut |
| Rö-Thorax | Röntgenthorax |
| RT | Radiotherapie |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group |
| RVT | Radikale vaginale Trachelektomie |
| SCC | Squamous Cell Carcinoma Antigen, Tumormarker |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SGGG | Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe |
| SIB | Simultan integrierter Boost |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SMILE | stratifizierte-muzinproduzierende-Läsion |
| SNLE/B | Sentinellymphknotenexzision/biopsie |
| SNP | Single Nucleotide Polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismen |

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|---|
| Sono | Sonographie |
| SOP | standard operating procedure, Standard (-vorgehensweise) |
| SPECT | single photon emission computed tomography, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie |
| SR | Systematic review |
| SS | Schwangerschaft |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| STD | sexual transmitted disease |
| STIKO | Ständige Impfkommission des Robert-Koch-Institut |
| Szinti | Skelettszintigrafie |
| TIL | Tumor-infiltrierenden Lymphozyten |
| TNM | Tumor Nodes Metastasen |
| TMMR | Totale mesometriale Resektion |
| UFK | Universitätsfrauenklinik |
| UICC | Union international 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 |

2. Einführung

M.W. Beckmann, M.C. Koch, F.A. Stübs

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). Trotz fortschreitenden technischen Fortschritts 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 bereits vorhandenen S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms“ [1] wurden 2014 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 überarbeiteten 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 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.

Die Zielorientierung der Leitlinie bleibt wie in der 1. Version bestehen. Die Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ versteht sich als ein evidenz- und konsensusbasiertes Instrument zur Versorgung der Patientinnen mit Zervixkarzinom. Sie dient dazu, den Patientinnen dem jeweiligen Stand der Erkrankung angemessene, wissenschaftlich begründete, aktuelle und wirtschaftliche Verfahren in der Diagnostik, Therapie, Nachsorge und Rehabilitation anzubieten. Die aktuelle Version der Leitlinie soll die Grundlagen für handlungsrelevante ärztliche Entscheidungsprozesse liefern. Dies auch vor dem Hintergrund des Konzepts des „shared-decision makings“. Das „Shared Decision Making“ ist ein Modell der partnerschaftlichen Arzt-Patient-Beziehung, die gekennzeichnet ist durch einen gemeinsamen und gleichberechtigten Entscheidungsfindungsprozess. Durch die in der Leitlinie zur Verfügung gestellte Information kann dem Ziel entsprochen werden, den Wunsch des Patienten nach Beteiligung an den Entscheidungen über sein Gesundheitsproblem zu realisieren. Arzt und Patient können auf Basis der Informationen aus der Leitlinie auf einer partnerschaftlichen Ebene über die objektiven und subjektiven Aspekte einer anstehenden Entscheidung kommunizieren.

Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung in der Diagnostik und Therapie und Nachsorge von Patientinnen mit Zervixkarzinom zu garantieren und die Basis für eine individuell stadienadaptierte, den Patientinnenwunsch respektierende, qualitätsgesicherte Therapie bieten. Die überarbeitete S3-Leitlinie erlaubt wie die Vorgängerversion die flächendeckende Umsetzung einer interdisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Therapie. Ziel der flächendeckenden Verbreitung und Implementierung der überarbeiteten S3-Leitlinie ist es, die Diagnosekette und die stadiengerechte Therapie bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv und in der Metastasierung zu verbessern.

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, Radiologen, Pathologen, Radioonkologen, Psychoonkologen und Pflegekräfte.

Die Leitlinie dient weiterhin zur Information von Allgemeinmediziner*innen und Hämatonkologen.

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; ADT, IQWiG, GEKID, „gesundheitsziele.de“, IQTIG),
- Gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene,
- Zertifizierungseinrichtungen (z.B. DKG)
- Kostenträger

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 10/2025 gültig. Eine Überprüfung des Aktualisierungsbedarfs erfolgt kontinuierlich. Im Rahmen der Living-Guideline wird jährlich die aktuelle Literatur recherchiert und methodisch aufgearbeitet.

Die zentrale Leitliniengruppe entscheidet über die Notwendigkeit der Aktualisierung der einzelnen Kapitel.

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
Dr. Frederik A. Stübs
Zentrale Leitlinienkoordination (S3 Leitlinie Zervixkarzinom)
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, Integrative 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 Therapieebenenwirkungen, 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.

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 (siehe Kapitel Qualitätsindikatoren).

Alle relevanten 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.

Im Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren 2019 (Auditjahr 2018 / Kennzahlenjahr 2017) wurden 143 Zentren zertifiziert. Die Zahl der Zentren ist in den letzten Jahren gestiegen (2013: 98). Patientinnen mit Zervixkarzinom hatten einen Anteil von 17,63 % (n=2281) an den Primärfällen und an den Nicht-Primärfällen einen Anteil von 14,65 % (n=759).

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 (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>) 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 3](#) aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>).

Tabelle 3: 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 zugrundeliegenden 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 4](#)), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

| Empfehlungsgrad | Beschreibung | Ausdrucksweise |
|-----------------|-------------------|----------------|
| A | Starke Empfehlung | soll |
| B | Empfehlung | sollte |
| O | 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 Fachexperten, 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 5](#) dargestellt und orientiert sich am Regelwerk der AWMF [2].

Tabelle 5: Klassifikation der Konsensusstärke

| Konsensusstärke | Prozentuale Zustimmung |
|--------------------------|---|
| 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 4](#).

2.2.6. Expertenkonsens (EK) nach systematischer Recherche

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

- randomisiert kontrollierte Studien (RCT) inklusive quasi-randomisierten kontrollierten Studien,
- nicht-randomisierte, kontrollierte Studien (non-RCT), d.h. experimentelle prospektive Studien, die sich von RCT lediglich darin unterscheiden, 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 erfolgte 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 4](#). 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 stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel 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. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>) aufgeführt.

Entsprechend den Vorgaben der AWMF wurden alle Mitglieder der Leitlinie zu Beginn des Leitlinienprojekts dazu aufgefordert ihre Interessenkonflikte (IK) offen zu legen. Dazu wurde allen Mitgliedern ein standardisierter Bogen der AWMF verschickt. Das Vorliegen eines ausgefüllten Conflict of interest (COI)-Formulars war für die weitere Teilnahme an dieser Leitlinie zwingend erforderlich. Dies gilt nicht nur für Mandatsträger, sondern für alle Beteiligten der Leitlinie. Lag dies vor Beginn der inhaltlichen Arbeit nicht vor, führte dies automatisch zum Ausschluss an der Mitarbeit. Das Bewertungsverfahren der COIs wurde der Leitliniengruppe auf der ersten Konsensuskonferenz detailliert dargelegt. Alle Interessenskonfliktformulare wurden von der Leitlinienkoordination gesichtet und nach formalen Kriterien in die [Tabelle 6](#) dargestellten Kategorien eingestuft. Die Koordinatoren der Leitlinie dürfen keine leitlinienspezifischen finanziellen COI (auch nicht geringer Relevanz) haben. Die Ergebnisse dieser Auswertung wurden auf der ersten Konsensuskonferenz der Leitliniengruppe präsentiert.

Tabelle 6: Kategorien für die Bewertung der Interessenkonflikte

| Kategorie | Einstufung |
|-----------|---|
| Gering: | Weniger als moderat |
| Moderat | Advisory Tätigkeit/Industrie-Drittmittel oder Vortragshonorare > 5.000€/a absolut, Aktienbesitz ≤ 5000 Euro |
| Hoch | Aktienbesitz > 5000 Euro; Patentbesitz, Drittmittel > 50.000 Euro/a |

Leitlinienmitarbeiter mit leitender Funktion (z.B. als Mitglieder von Lenkungsgremien / Steuergruppen, Arbeitsgruppenleiter, Hauptverantwortliche für die Evidenzaufbereitung, Moderatoren) dürfen maximal geringe Interessenskonflikte haben. Mandatsträger mit einem moderaten oder hohen IK dürfen zu den themenbezogenen Statements/Empfehlungen nicht abstimmen und müssen sich ihrer Stimme enthalten.

Sie haben, sofern auf ihr Wissen nicht verzichtet werden kann, den Status von beratenden, nicht stimmberechtigten Experten.

Die Leitliniengruppe war mit Vertretern verschiedener Fachdisziplinen sowie aus Mitgliedern des OL-Office, der AWMF, der DKG und Patientinnenvertretern besetzt. Die Studienevidenz wurde durch externe Mitarbeiter aufgearbeitet.

Vor der zweiten Konsensuskonferenz und vor Abstimmung über die Statements und Empfehlungen wurden alle Mandatsträger und Teilnehmer der Leitliniengruppe aufgefordert ihre COI zu aktualisieren. Diese wurden dann auf der zweiten Konsensuskonferenz erneut vorgestellt.

Alle Statements und Empfehlungen wurden mit einem starken oder sehr starken Konsens verabschiedet.

Alle COI werden namentlich im Leitlinienreport der Leitlinie veröffentlicht (ohne Nennung der Summe).

2.2.8. Aktualität der Empfehlungen und Statements

In den Kopfzeilen der Empfehlungen und Statements wurde vermerkt, wann diese erstellt bzw. aktualisiert wurden und ob sie modifiziert oder neu erstellt wurden. Folgende Kategorien der Kennzeichnung werden verwendet:

- Geprüft 2021 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde bei der Erstellung der Leitlinie (2014) erstellt. Die Gültigkeit der Empfehlung bzw. des Statements wurde während der Aktualisierung 2021 geprüft und entschieden den Inhalt bei zu behalten.
- Modifiziert 2021 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde während der Aktualisierung 2021 in Teilen oder gänzlich geändert.
- Neu 2021 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde während der Aktualisierung 2021 neu erstellt.

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Epidemiologie

Dieses Kapitel wurde kaum geändert. In diesem Kapitel sind keine Empfehlungen vorhanden. Die Daten zur Inzidenz und Anzahl der Sterbefälle für die Tumore der Frau wurden auf Grundlage des aktuellen „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ Berichts des Jahres 2019 vom Robert-Koch-Institut aktualisiert.

Zusätzlich wurden die neuen Empfehlungen der STIKO zur Impfung gegen HPV sowie die ersten Ergebnisse der Impflicht aus Australien ergänzt.

3. Epidemiologie

F.A. Stübs, M.C. Koch, F. Mergel, M.W. Beckmann

3.1. Inzidenz und Mortalität

Das Zervixkarzinom ist weltweit das vierthäufigste Malignom der Frau. Im Jahr 2012 wurden 528.000 Frauen neu mit einem Zervixkarzinom diagnostiziert und 266.000 Frauen verstarben daran. In Deutschland ist diese Tumorentität in den letzten Jahrzehnten u.a. durch die Früherkennung zu einer weniger häufigen Tumorart geworden. Diese führte zu einer Reduktion der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms in den letzten 30 Jahren vom häufigsten Karzinom der Frau (1971) zum dreizehnhäufigsten mit einem Anteil von 1,9 Prozent an der Gesamtinzidenz aller Malignome bei Frauen in Deutschland (2016) [3]. Dieser Rückgang der Zervixkarzinome wird unter anderem durch 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 (G-BA-Beschluss 2008). Es besteht aber die Erwartung, dass die Implementierung der HPV-Impfung die Inzidenz- und Mortalitätsraten zukünftig weiter sinken lassen wird. Seit Juni 2018 empfiehlt die STIKO auch die Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. Dies soll bei Erreichen einer ausreichenden Impfquote u.a. durch die Herdenprotektion die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms weiter senken [5].

In Australien wurde zwischen 2007 und 2009 eine Impfprogramm mit dem quadrivalenten Impfstoff (HPV-Typen 6,11,16 und 18) für Mädchen zwischen 12-13 Jahren eingeführt. Zwischen 2006 und 2009 konnte eine Reduktion der Inzidenz der HSIL-Läsionen von 0,85 % auf 0,22 % bei den Frauen unter 18 Jahren gezeigt werden ($p=0,03$). In den anderen Patientinnengruppen konnte eine Reduktion nicht nachgewiesen werden. Es konnte daher nur bei den Patientinnen, die eine Impfung bekommen haben eine Reduktion von HSIL-Läsionen gezeigt werden [6]. In einer Cluster-randomisierten Studie zu HPV-assoziierten invasiven Karzinomen mit insgesamt 9.529 initial 14-17 Jahre alten Frauen, die den bivalenten- oder quadrivalenten-HPV-Impfstoff bekommen haben und 17.838 initial 14-19-jährige nicht HPV-geimpfte Frauen, wurde bei den nicht geimpften Frauen nach sieben Jahren acht Zervixkarzinome diagnostiziert und bei den geimpften Frauen kein Zervixkarzinom. Die Daten liegen der Leitliniengruppe allerdings nicht als Vollpublikation vor. Diese wird für das Jahr 2021 erwartet [7].

Auch in einer Metaanalyse mit 20 Studien aus neun Ländern mit 16.600 Frauen, die gegen HPV geimpft worden sind, konnte eine Reduktion der Inzidenz von Infektionen mit HPV 16 und 18 um 64 % bei den Frauen zwischen 13 und 19 Jahren gezeigt werden (RR ,36 (95 % KI 0,25-0,53)) [8].

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 2019 geben für das Jahr 2016 eine Zahl von 4.380 neu an einem Zervixkarzinom erkrankten Frauen an, sowie 1.562 Sterbefälle. Somit ist im Vergleich zu 2002 die Inzidenz ($n = 6.500$ zu 4.380) weiter

deutlich rückläufig und die Zahl der Sterbefälle (n = 1.700 zu 1.562) beim Zervixkarzinom gering gesunken. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit einem Zervixkarzinom lag 2016 bei 67 % und die 10-Jahres Überlebensrate bei 63 % [3, 9].

Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel zwischen 40 und 59 Jahren. Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose des Zervixkarzinoms mit derzeit 55 Jahren hat sich in den letzten 25 Jahren um 15 Jahre verringert [3]. Das mittlere Erkrankungsalter für präinvasive Vorstufen liegt im Mittel 20 Jahre niedriger [3]. Die 5-Jahresprävalenz lag 2014 bei 17.400 Frauen und damit etwas geringer als 2014 17.500. In 2013-2014 waren 44 % der Zervixkarzinome bei Erstdiagnose im UICC-Stadium I, 13 % im UICC-Stadium II, 23 % im UICC-Stadium T3 und 20 % im UICC-Stadium IV [3].

Tabelle 7: 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, 2013

Tabelle 8: Inzidenzen und Mortalität frauenspezifischer Karzinome 2021

| | Inzidenz n = absolut | Alters- standardisierte Inzidenz nach Europa-bevölkerung pro 100 000 | Gesamt- Sterbefälle n = absolut | Alters- standardisierte Gesamt-mortalität nach Europa-bevölkerung pro 100 000 |
|---------------------------------------|----------------------------|---|---------------------------------------|--|
| Gesamt Frauen | 340.590 | | 105.597 | |
| Gesamt Gynäkologische Karzinome | 95.100 | 153 | 29.155 | 36,7 |
| MaCa | 68.950 | 112,2 | 18.570 | 23,4 |
| EnCa | 11.090 | 16,5 | 2.600 | 3,0 |
| OvCa | 7.350 | 11,1 | 5.486 | 6,9 |
| CxCa | 4.380 | 8,7 | 1.562 | 2,4 |
| VulCa | 3.330 | 4,5 | 937 | 1,0 |

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

Quelle: [3]

Die Prognose für Erkrankte hat sich deutlich verbessert. Die Sterberaten sind seit 1980 deutlich zurückgegangen. In [Tabelle 7](#) 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). Neuere Daten liegen der Leitliniengruppe diesbezüglich nicht vor.

3.2. Regionale Unterschiede

Die Inzidenz des Zervixkarzinoms variiert weltweit zwischen 3,6 (Schweden) und 45 (Peru) pro 100.000 Frauen und Jahr [10]. In Deutschland lag die Inzidenz 1971 bei 45 pro 100.000 (Zahlen des Bundesland Saarland) und im Jahre 2014 bei 9,1 pro 100.000 (Zahlen GEKID Gesamtdeutschland [9]). Damit ist die altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberate im Vergleich der EU-Staaten auf Platz 13 von 28 für die Inzidenz und auf Platz 15 von 28 für die Mortalität. Die Zytologie-Kommission der 17 Kassenärztlichen Vereinigungen hat der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für das Jahr 2016 26.453 Frauen mit zervikaler intraepithelialer Neoplasie 3 und 637 Frauen mit AIS gemeldet [11]. Daten aus Österreich zeigen, dass die Inzidenz zervikaler Präkanzerosen bei Frauen in der Altersgruppe zwischen 21 und 30 Jahren von 1985-1989 im Vergleich zu 1980-1984 signifikant um das 4-fache zugenommen hat [12]. Eine ähnliche Tendenz wurde auch in Einzelstudien für Populationen in Deutschland beschrieben [13]. 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 (s. Abbildung 1) [3, 10, 14]. Andere Tumorentitäten wie z.B. Mischformen (Adenosquamös), das neuroendokrine (groß- oder kleinzellige) oder die klarzelligigen bzw. serös-papillären Karzinome sind selten.

Gründe für die Zunahme der Adenokarzinome können die verbesserte histopathologische Klassifikation des Zervixkarzinoms und die zunehmende Rolle der Co-Faktoren bei der Karzinogenese sein; seltener als die plattenepithelialen präinvasiven Läsionen (CIN) wird die Diagnose eines Adenocarcinoma in situ (AIS) im Screening bei endozervikaler Lokalisation gestellt [15-23]. Ob es durch die HPV-Impfung zu einer Verschiebung der histologischen Subtypen kommt, ist weiter Gegenstand der Forschung. Hier wird auf die korrespondierende S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) und die S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“ (AWMF-Registernummer 082/002) verwiesen.

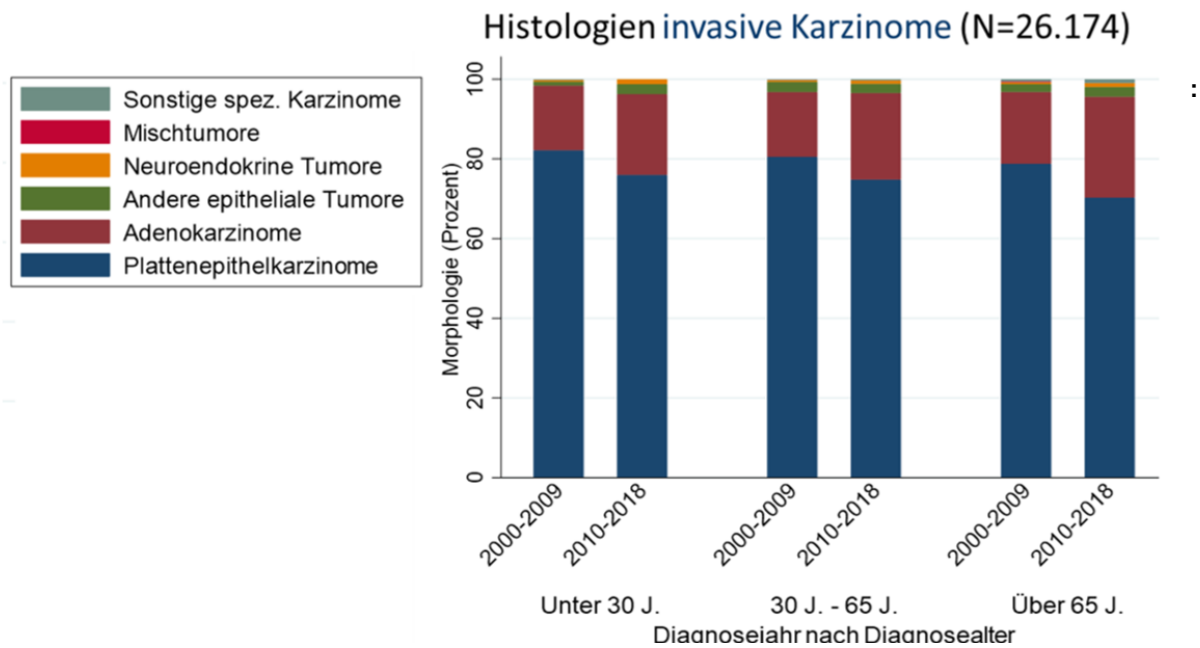


Abbildung 1: Morphologie des Zervixkarzinoms

Quelle: Arbeitsgemeinschaften Deutscher Tumorzentren (2021) [24]

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 (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL); High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL) und Adenocarcinoma in situ; (AIS)

Nicht-genetische Risikofaktoren / Co-Faktoren [25-30]

- 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)
- Große 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 [31, 32]. Im Vergleich dazu liegt die OR bei HPV high-risk Positivität bei 150, bei HPV 16 Positivität sogar bei > 400 [33]. Nikotinabusus birgt mit einer OR von 2,17

ebenfalls ein höheres Risiko [34]. Beispielhaft ohne Anspruch auf Vollständigkeit sind folgende SNPs aktuell im Fokus der Forschung:

- HPV-Persistenz: IRF 3, OAS3, SULF1, DUT, GTF2H4, FOXP3
- Progression zum invasiven Zervixkarzinom: FANCA, IFNG, EVER1/EVER2, FAS
- Zervixkarzinomspezifisch: TP 53, CCND1
- Allgemeine Tumordispositionsgene: ATM

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 3 % Prozent der Frauen, die mit Papillomaviren infiziert sind, tatsächlich an einem Zervixkarzinom [35].

En Detail wird auf diese Thematik in den S3 Leitlinien „Impfprävention HPV-assoziiertes 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 oder immunsuppressiver Therapie 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 [26]. In einer Analyse von 24 epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass die längere Einnahme oraler Kontrazeptiva mit einem höheren Erkrankungsrisiko verbunden ist [25]. Andererseits konnte nach Beendigung der Einnahme oraler Kontrazeptiva eine Risikoreduktion unabhängig von der vorangegangenen Dauer der Einnahme beobachtet werden [25].

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 [28]. Diese Ergebnisse wurden durch eine weitere Kohorten Studie von 2016 bestätigt. Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva war mit einem erhöhten Risiko für sowohl für CIN 3/HSIL als auch für invasive Karzinome verbunden (HR = 1,6 bzw. HR = 1,8 für > 15 Jahre versus nie eingenommen). Die Anlage einer Hormonspirale schien einen protektiven Effekt auf die Entwicklung einer CIN 3/HSIL bzw. eines Zervixkarzinoms zu haben. Dieser war allerdings nicht statistisch signifikant (OR = 0,7, 95 % KI: 0,5–0,96). Die Autoren der Studie erklären den protektiven Effekt mit der chronischen Entzündungsreaktion, der durch die Spirale verursacht wird. Dadurch wird möglicherweise die Persistenz des humanen Papillomavirus reduziert [36].

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 [25, 27]. 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) [27].

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. In einer Meta-Analyse wurde in 17 Studien mit 7537 Frauen und 4945 Fällen von Zervixkarzinom gezeigt, dass eine Anwendung eines intrauterine device (IUD) das Risiko an einem Zervixkarzinom zu erkranken reduziert (OR 0,64, 95 % CI 0,53- 0,77). Die Reduktion der Inzidenz wurde in allen 17 Studien gezeigt. Allerdings konnte in der Meta-Analyse keine Aussage über die Dauer der Anwendung des IUD oder des Typs des IUD (z.B. Kupfer vs. Hormon) getroffen werden [37].

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Prävention und Früherkennung.

Dieses Kapitel wurde deutlich gekürzt. Ausführliche Informationen werden in der komplementären S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinom (AWMF-Registernummer 015/027OL) beschrieben.

4. Prävention und Früherkennung

P. Hillemanns, B. Mangold, R. Lellé, M.C. Koch, M.W. Beckmann, M. Jentschke

| 4.1. | Konsensbasiertes Statement | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Empfehlungen zu Prävention und Früherkennung des Zervixkarzinoms werden in den S3-Leitlinien „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien (AWMF-Registernummer 082/002)“ und „Prävention des Zervixkarzinoms (AWMF-Registernummer 015/027OL)“ bearbeitet. | |
| | Starker Konsens | |

4.1. Primärprävention – HPV-Impfung

Die Primärprävention des Zervixkarzinoms durch die Impfung gegen die Hochrisiko-Genotypen des humanen Papillomvirus (HR-HPV) 16 und 18 wird in Deutschland geregelt durch die S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“, AWMF-Registernummer 082-002, der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (AG HPV-Management-Forum), der Deutschen STI-Gesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, sowie durch die Empfehlungen der ständigen Impfkommission des Robert Koch-Instituts (STIKO).

Die Infektion des Zervixepithels mit Hochrisikotypen des Humanen Papillomvirus (HPV) ist die Hauptursache für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms. Mehr als 95 % aller Zervixkarzinome sind HPV-positiv, wobei weltweit HPV 16 in 50-60 % und HPV 18 in 10-20 % der Karzinome nachweisbar sind [33, 38]. Rund 60 % aller hochgradigen zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN2/3) waren in deutschen Studien mit HPV 16 und 18 assoziiert [39]. 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 [40]. Kofaktoren, die das Risiko von HPV-positiven Frauen beeinflussen, ein invasives Karzinom zu entwickeln, sind lang dauernde Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Rauchen, hohe Parität, Immunsuppression, HIV-Infektion und andere genitale Infektionen wie Chlamydien oder Herpes [29]. Die HPV-Infektion ist häufig, aber nicht alle Patientinnen erkranken an einer manifesten Dysplasie oder einem Karzinom, da die Spontanheilungsrate hoch ist.

Die aktuell zugelassenen bivalenten und nonavalenten HPV-Impfstoffe enthalten nichtinfektiöse „virus-ähnliche Partikel (VLP)“ ohne virale DNA, die gegen HPV 16/18 bzw. beim nonavalenten zusätzlich gegen HPV 6/11/31/33/45/52/58 gerichtet sind. Diese VLPs können unser humorales, teils auch zelluläres Immunsystem stimulieren [41]. Viele Studien belegen eine bemerkenswerte prophylaktische Effektivität bei jungen HPV-naiven Frauen, Frauen im Alter zwischen 25-45 Jahren, aber auch bei HPV-naiven Männern und bei Kindern hinsichtlich impftypspezifischer anogenitaler Erkrankungen [15]. Das Sicherheitsprofil für diese Vakzine ist sehr gut - nach zwei Jahrzehnten der Anwendung. In mehreren Ländern mit hoher Durchimpfungsrate wurde schon ein signifikanter Rückgang von Genitalwarzen (> 90 %) und eine Reduktion von intraepithelialen Neoplasien bei jungen Frauen registriert.

Der 2016 eingeführte 9-fach HPV Impfstoff wird eine deutliche Verbesserung bringen aufgrund der theoretischen Impfeffektivität gegenüber invasiven Zervixkarzinomen von 90 %, gegenüber CIN 2/3 von 75 - 85 % und gegenüber CIN 1 von 50 - 60 % [42]. Es

bestätigte sich in Studien auch eine sehr hohe Wirksamkeit bei den Endpunkten der impftypspezifischen intraepithelialen Neoplasien von Zervix, Vulva und Vagina [43]. Die derzeitige Impfquote liegt nach dem RKI von 2018 bei 44,6 % und nach einer mindestens einmaligen Impfdosis bei 57,9 %. Es mehren sich Hinweise aus nationalen Registeranalysen z.B. aus Australien, dass eine einmalige Impfung eine ausreichende Immunität erzielt.

Die STIKO empfiehlt eine generelle Impfung aller Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. Die Impfung mit 2 Impfdosen im Abstand von sechs Monaten sollte möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein [44]. Im Alter über 14 Jahren ist eine dritte Impfdosis erforderlich. Eine Nachholimpfung sollte bis zum Alter von 17 Jahren erfolgen. Seit 2018 wird die HPV Impfung durch die STIKO nun auch für alle Jungen zwischen 9 und 14 Jahren empfohlen. Hintergrund ist die bei den aktuellen Impfquoten der Mädchen zu erwartende deutliche Reduktion der Krankheitslast von HPV-assoziierten Tumoren in beiden Geschlechtern durch die zusätzliche Impfung der Jungen [45].

4.2. Sekundärprävention – Zervixkarzinomfrüherkennung

Empfehlungen zur Sekundärprävention des Zervixkarzinoms werden in der S3 Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ bearbeitet, Registernummer 015-027OL, unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) [46].

In Deutschland werden das Primäre Screening und die Abklärungsdiagnostik durch die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 22.11.2018 für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme und das Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen geregelt.

4.2.1. Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland

Am 23. Juni 1971 wurde in Deutschland die Früherkennungsuntersuchung von Krebserkrankungen entsprechend den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen eingeführt. Durch den seit 2004 eingerichteten Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde in den Richtlinien gemäß § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 SGB die gesetzlichen Leistungen zur Früherkennung von Krebserkrankungen gemäß § 25 Abs. 2 SGB V weiterentwickelt (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/KFE-RL, 03.03.2011). 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-Abstrich) sowie die gynäkologische Tastuntersuchung von der Scheide aus. Zusätzlich gehört dazu die Befundbesprechung bei auffälligen zytologischen Befunden. Die Kosten werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Die aktuellen durchschnittlichen Teilnahmeraten an den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen zum Zervixkarzinom werden vom Zentralinstitut für Kassenärztliche Versorgung nicht ausgewiesen. Gründe sind die stark voneinander abweichenden Teilnahmeraten der jungen und höheren Altersgruppen sowie die getrennte Erhebung in den einzelnen Bundesländern. Die maximale durchschnittliche jährliche Teilnahmerate liegt laut einer Auswertung von Daten der AOK Niedersachsen bei rund 45 % [47]. Es konnte eine Abnahme der Teilnahmerate mit sinkender beruflicher Qualifikation festgestellt werden. Die höchste Quote lag bei den 25- und 29-Jährigen

(jährlich ca. 60 %; zweijährlich ca. 77 %). Zwischen 30 und 39 Jahren lag die zweijährliche Teilnehmerate bei ca. 70 % und zwischen 50 und 59 Jahren bei ca. 55 %. Insgesamt zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen der 2-jährlichen (63,4 – 66,5 %) und der 3-jährlichen Quote (64,4 – 67,6 %). Mehr als 30 % der Frauen beteiligten sich nicht an der Vorsorge innerhalb eines 3-jährlichen Intervalls.

Im Rahmen der Qualitätsvereinbarung (§ 8) müssen zytologisch tätige Ärzte ihre jährlichen Statistiken an die jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) übermitteln. Die dort einberufenen Zytologie-Kommissionen werten die übermittelten Daten aus. Diese werden anschließend anonymisiert an die Kassenärztliche Bundesvereinigung gesendet. Im Rahmen der Jahresstatistik 2016 wurden 1898 Plattenepithelkarzinome, 679 Adenokarzinome, 26.453 CIN 3, 637 AIS und 1795 extrazervikale Malignome, größtenteils Endometriumkarzinome, registriert. 97,22 % der untersuchten 15.839.847 Frauen hatten ein unauffälliges Ergebnis. Insgesamt hatten 441.027 Screeningteilnehmerinnen einen kontrollbedürftigen zytologischen Befund. Bei 51.195 Frauen wurde eine histologische Abklärung durchgeführt. Dies entspricht 0,32 % aller untersuchten Frauen [11].

Die Trefferquote für \geq CIN2 lag bei einem PAP IVa-p bei über 90 %. Die Trefferquote für \geq CIN3 lag bei einem PAP V-p bei über 97 %. [11].

Die Jahresstatistik zeigt die Häufigkeit pathologischer Befunde und die Treffsicherheit der Gruppe IV-p und V-p für Karzinome und deren Vorstufen. Allerdings fehlen für die Befundgruppen II, III und IIID1/2 wichtige Informationen wie das korrespondierende histologische Korrelat, sodass Risikoberechnungen oder Rückschlüsse auf zu favorisierende Abklärungsmaßnahmen schwierig sind [11].

4.2.2. Neues Programm zur Zervixkarzinomfrüherkennung ab dem Jahr 2020

Neuere Erkenntnisse aus Metaanalysen zu randomisiert-kontrollierten und Kohortenstudien unter Verwendung des Tests auf genitale Humane Papillomviren (HPV) vom Hochrisikotyp im Vergleich zur Zytologie führten zur Diskussion über die Weiterentwicklung der Zervixkarzinomvorsorge. Ziele dabei waren die Verbesserung der Sensitivität der Untersuchung und die Erhöhung der Teilnehmerate. Nach intensiven Auseinandersetzungen innerhalb der unterschiedlichen Interessenverbände hatte der G-BA in einer Sitzung am 15. September 2018 die Ausgestaltung des künftigen Screenings präzisiert und in der neuen Richtlinie festgelegt [48, 49]. Diese orientiert sich in weiten Teilen an den Empfehlungen der S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms [46, 48]. Das organisierte Screening in Deutschland startete am 01.01.2020:

- Frauen haben erstmalig ab dem Alter von 20 Jahren Anspruch auf Leistungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms: Einladung, Information und Aufklärung der anspruchsberechtigten Frauen (§ 5), zytologiebasiertes oder kombiniertes Primärscreening mit klinischer Untersuchung, Befundmitteilung und Beratung (§ 6) und Abklärungsdiagnostik (§ 7).
- Im Alter von 20 bis 34 Jahren können Frauen jährlich das zytologiebasierte Zervixkarzinomscreening gemäß § 6 Absatz 3 in Anspruch nehmen. Im Falle eines negativen HPV-Tests bei Frauen von 30-34 Jahren und eines Zytologiebefundes der Gruppe II-p oder II-g erfolgt auch wieder die Teilnahme am Primärscreening.
- Frauen ab dem Alter von 35 Jahren wird künftig statt der jährlichen zytologischen Untersuchung alle 3 Jahre eine Kombinationsuntersuchung, bestehend aus einem HPV-Test und einer zytologischen Untersuchung, angeboten.

- Anspruchsberechtigte werden mit Erreichen des Alters für eine erstmalige Anspruchsberechtigung eingeladen. Weitere Einladungen erfolgen jeweils mit Erreichen des Alters von 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 und 65 Jahren.
- Eine obere Altersgrenze wurde nicht festgesetzt. Die Frauen sollten jedoch darüber informiert werden, unter welchen Voraussetzungen eine Beendigung des Screenings nur noch mit einem geringen Risiko für ein Zervixkarzinom verbunden ist.
- In einer Übergangsphase von mindestens sechs Jahren werden im Rahmen des Monitorings Daten erhoben, ob eine weitere Änderung der Screeningstrategie erforderlich ist.

Was wurde geändert?
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Patientinnenaufklärung

Dieses Kapitel wurde kaum verändert. Es wurde in Anlehnung an die bereits bestehenden aktuellen Versionen der Leitlinien zum Mammakarzinom, Ovarialkarzinom und Prostatakarzinom überarbeitet. Das Kapitel wurde um eine Empfehlung in Anlehnung an die S3-Leitlinie Mammakarzinom erweitert und ein Statement wurde überarbeitet.

5. Patientinnenaufklärung

A. Sevnina, F.A. Stübs, H. Haase, R. Wiedemann, F. Mumm, M.W. Beckmann

5.1. Patientinneninformation und -aufklärungsinhalte

Dieses Kapitel wurde in enger Adaptation an die bereits bestehenden S3-Leitlinien „Früherkennung, 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 [50] und wo notwendig an die Besonderheiten der Erkrankung angepasst.

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.

| 5.1. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 4.2, 2019) [51].

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 [52-54]. Eine ergebnisoffene Patientinnenaufklärung in Kombination mit einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung ermöglicht erst ärztliches Handeln.

Nach dem etablierten Modell nach Beachamps & Childress wirken bei diesen Interaktionen 4 ethische Prinzipien:

1. Respekt vor der Patientenautonomie,
2. Nicht-Schaden (Non-Malefizienz),
3. Fürsorge (Benefizienz),
4. Gleichheit und Gerechtigkeit [55].

Zwei ethische Prinzipien wirken bei diesen Interaktionen: die Selbstbestimmung (Autonomie) der Patientin und die ärztliche Fürsorge [55]. Die Autonomie der Patientin ist dabei höchstes Gut. Eine Entscheidung der Patientin ist immer freiwillig und bindet ärztliches Handeln. 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“) [56].

Sie ist durch einen, bestimmten Regeln folgenden, Gesprächsablauf und intensiven Informationsaustausch zwischen Arzt und Patientin gekennzeichnet und mündet in einer von beiden getragenen Entscheidung der Patientin hinsichtlich der Durchführung von medizinischen Maßnahmen.

Voraussetzung für die partizipativen Entscheidungsfindungen 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 [56, 58-61]. 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 [56, 62, 63].

Flankierend, unterstützend und hilfreich für eine Entscheidungsfindung der Patientin sind die Bereitstellung und der Zugang zu schriftlichen Informationen [64] Hierzu zählen fach- und sachkompetente, verständlich aufbereitete und qualitätsgesicherte Informationsmaterialien [56, 62, 63].

5.1.1. Diagnosemitteilung

| 5.2. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin oder Angehörige in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen. | |
| | Starker Konsens | |

Die Aufklärung ist eine interdisziplinäre Aufgabe aller an der onkologischen Versorgung beteiligten Berufsgruppen. Wenngleich die medizinische Aufklärung der Patientin primär Aufgabe des Arztes ist, sollte sie bei spezifischen Themen durch andere Berufsgruppen wie Pflege, Psychoonkologen etc. unterstützt werden [51].

| 5.3. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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. | |
| | Starker Konsens | |

| 5.4. | Konsensbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Die medizinische Aufklärung der Patientin ist primär Aufgabe des behandelnden Arztes, sie sollte jedoch bei spezifischen Themen durch andere Berufsgruppen wie Pflege, Psychoonkologen etc. erbracht werden. | |
| | Starker Konsens | |

Am Beispiel des Dartmouth-Hitchcock Medical Centers in New Hampshire, USA, soll illustriert werden, wie Aufklärung als interdisziplinäre Aufgabe umgesetzt werden kann. Seit 1999 wird Patientinnen und Patienten im Center for Shared Decision Making ein Decision Coaching angeboten, um individuelle Präferenzen zu klären und die Konsultation mit ihrer Ärztin oder ihrem Arzt vorzubereiten. In diesem Prozess werden auch Entscheidungshilfen bereitgestellt. Ziel ist es, Shared Decision Making und informierte Entscheidungen zu ermöglichen. Die Rolle der Decision Coaches wird dabei insbesondere von Pflegenden übernommen [65]. In Deutschland wurden entsprechende Curricula für die Qualifizierung zum Decision Coach bereits für die Bereiche Brustkrebs [66] und Multiple Sklerose entwickelt [67]. Diese Curricula sollen die Pflegenden befähigen, Decision Coaching unter Einbeziehung von evidenzbasierten Entscheidungshilfen durchzuführen. Flankierend, unterstützend und hilfreich für eine Entscheidungsfindung der Patientin sind die Bereitstellung und der Zugang zu schriftlichen Informationen [68, 69]. Hierzu zählen fach- und sachkompetente, verständlich aufbereitete und qualitätsgesicherte Informationsmaterialien [51].

Das Patientenrechtegesetz spricht von dem „Behandelnden“ und nicht von einem „Arzt“ [70]. Die Leitliniengruppe hat sich daher auf den Kompromiss „des behandelnden Arztes“

geeignet. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die große Mehrzahl der medizinischen Aufklärungen durch Ärzte/Innen durchgeführt wird.

| 5.5. | Konsensbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|-----------|--|------------------|
| EK | <p>Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll möglichst frühzeitig nachfolgenden Grundprinzipien einer patientinnenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen:</p> <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. | |
| | Konsens | |

| 5.6. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Der Patientin sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden. | |
| | Starker Konsens | |

| 5.7. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Die Patientin soll auf die Möglichkeit, Selbsthilfegruppen zu kontaktieren, hingewiesen werden. | |
| | Starker Konsens | |

Sobald die histopathologische Diagnose des Zervixkarzinoms gesichert ist, soll die Patientin durch ihren behandelnden Arzt nach den oben beschriebenen Kriterien aufgeklärt werden [56]. 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 erwachsenen 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)
 Otto-Suhr-Allee 115; 10585 Berlin
 Telefon: 030 / 31 01 89 60 Telefax: 030 / 31 01 89 70
 E-Mail: selbsthilfe@nakos.de Internet: www.nakos.de

Kontakt- und Beratungsangeboten und Anlaufstellen 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 [71]. 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 [56]. 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.

5.1.2. Aufklärung über die Behandlung

| 5.8. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|------|--|--------------|
| 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 | |

Der aufklärende Arzt sollte die Empfehlungen für eine spezielle Behandlungsform, insbesondere, wenn eine fallbezogene und konsensusbasierte Behandlungsempfehlung einer multidisziplinären Konferenz vorliegt, erläutern und Prinzipien der Behandlung, Nutzen und Risiken darstellen. Es finden sich Hinweise darauf, dass die wiederholte Erfassung der Wünsche der Patientin (Entscheidungspräferenzen) im Behandlungsprozess erforderlich ist, um die Patientin angemessen in den Entscheidungsprozess einzubinden [51]. 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.

Insbesondere sind bei der Aufklärung prämenopausaler Frauen der Einfluss der Therapie auf die Fertilität sowie Fragen der Antikonzeption Bestandteil der Aufklärung. Darüber hinaus sollten Fragen der Behandlung einer therapiebedingten Ovarialinsuffizienz, ihrer Symptome und Behandlungsmöglichkeiten besprochen werden. Ebenso sollten die Frauen über die Möglichkeiten fertilitätserhaltender Maßnahmen informiert und bei Bedarf an entsprechende Experten zur Beratung weitervermittelt werden [72]. Aufgrund der Bedeutung der tumorassoziierten Fatigue als Folgewirkungen der adjuvanten Therapie sowie der vorliegenden Evidenz für präventive Strategien wie körperliche Aktivität und edukative Maßnahmen sollten die Patientinnen frühzeitig über die Möglichkeiten der Prävention informiert werden [73]. Die Patientin muss über Maßnahmen zur Vermeidung eines Lymphödems, über die Notwendigkeit der onkologischen Nachsorge, über Rehabilitation (s. u.), soziale, finanzielle und psychoonkologische Unterstützung informiert werden [74]. Für die oben genannten Bereiche (Rehabilitation, Sozialberatung, 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. Dieser Abschnitt wurde der neuen S3-Leitlinie zum Mammakarzinom Version 4.3 entnommen [51].

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.

| 5.9. | Konsensbasiertes Statement | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Prinzipien, angestrebte Behandlungsziele, Dauer und die Durchführung der einzelnen Therapiemaßnahmen | |
| | Operative Therapiemaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Konisation; Trachelektomie • operatives Staging und die damit einhergehenden weiteren Maßnahmen • Formen der Lymphadenektomien • Formen der radikalen Hysterektomie • Exenterative Verfahren • Operative Behandlungsmöglichkeiten des Rezidivs | |
| | Strahlentherapie: <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Radiatio/ Radio(chemo)therapie • Sekundäre Radiatio/ Radio(chemo)therapie | |
| | Systemische Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Neoadjuvante/ adjuvante Chemotherapie • Kombinierte Radio(chemo)therapie • Zielgerichtete Therapie | |
| | Nebenwirkungen der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten | |
| | Spätfolgen der Erkrankung und der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten | |
| | Komplementäre Therapie: Erfassen des Hinzuziehens von Komplementärmedizin zur Reduktion von Nebenwirkungen | |
| | Teilnahme an klinischen Studien: <ul style="list-style-type: none"> • Prinzipien und angestrebte Behandlungsziele • Dauer und Durchführung der Therapie • bisher bekannte Wirkungen und Nebenwirkungen • Besonderheiten (Monitoring, zusätzliche Maßnahmen, Mitwirkung, Datenspeicherung und -verarbeitung) | |
| | Sonstige Informationen: <ul style="list-style-type: none"> • 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) | |
| | Starker Konsens | |

Die Empfehlung basiert auf Expertenmeinungen und ist einer entsprechenden Empfehlung in der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom (Version 4.3) entlehnt [51].

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 (siehe Leitlinienprogramm Onkologie S3-LL Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen AWMF-Registernummer: 032/055OL) [75].

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 [56]. 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.

| 5.10. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 an die S3 Leitlinie zum Mammakarzinom (Version 4.3) angelehnt [51]. 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 [69, 76]. 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 [56].

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 [50].

| 5.11. | Konsensbasiertes Statement | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Die Erkrankung Zervixkarzinom ist kein Notfall! Der Patientin ist für ihren Entscheidungsprozess ausreichend Zeit einzuräumen. | |
| | Konsens | |

Die Empfehlung basiert auf Expertenmeinungen und ist einer entsprechenden Empfehlung in der S3-Leitlinie zum Ovarialkarzinom (Version 4.0) entlehnt [77].

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 [78-80]. 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 5.1.2.1). Im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung ist der Umfang der Informationsvermittlung situationsbedingt während der gesamten Diagnose-, Behandlungs- und Versorgungskette an die Bedürfnisse der Patientin anzupassen.

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

| 5.12. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF-Registernummer 128/001OL), „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 [5.1.2](#)).

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Diagnostik

Das Kapitel Diagnostik wurde in einigen Teilen deutlich verändert. Grundlage zur Diagnostik ist weiterhin die bestehende TNM-Klassifikation. In der aktuellen FIGO-Klassifikation von 2018 wurde die Stadieneinteilung mittels bimanueller Untersuchung durch den Gynäkologen verlassen und die radiologische Schnittbildgebung mitberücksichtigt. Die FIGO sieht darin einen Vorteil in der Kommunikation im multidisziplinären Team und der Verbesserung der Betreuung der Patientin mit Zervixkarzinom. Obwohl die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach wie vor eine klinische ist, dürfen die Ergebnisse der radiologischen Bildgebung und die Ergebnisse der Biopsie in die Festlegung sämtlicher Stadien einbezogen werden. Bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom ab mindestens FIGO IB2 bis einschließlich FIGO III bei denen aus technischen Gründen ein MRT-Becken nicht durchgeführt werden kann, sollte die lokoregionäre Bildgebung im Rahmen des Staging CT Thorax/Abdomen/Becken erfolgen. Die PET-CT wird in der Diagnostik des primären Zervixkarzinoms weiterhin nicht empfohlen, kann aber in der Rezidivsituation zum Ausschluss von größeren Lymphknoten- und Fernmetastasen vor geplanten lokalen Verfahren durchgeführt werden.

6. Diagnostik

C.D. Alt, M.C. Koch, F.A. Stübs, E. Merz, J. Menke, M. Reinhardt, B. Zimmer

6.1. Stadiendefinition – Begrifflichkeiten

Für die Tumortypisierung ist die WHO-Klassifikation von 2014 [81] verbindlich. Für die Stadieneinteilung des histologischen Präparats gilt die TNM-Klassifikation von 2010 [82] und fakultativ zusätzlich die FIGO-Klassifikation von 2018 (siehe [Tabelle 19](#)). 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 derzeit bindende TNM/UICC-Klassifikation von 2010 [82] zu übersetzen ([Tabelle 9](#)). 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 [8.6](#)). Auch die Unterscheidung in regionäre und Fernmetastasen sieht die Leitliniengruppe als durch die TNM/UICC-Klassifikation 2010 [82] 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 weiterverwendet. 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 9](#) aufgeführten Definitionen.

Tabelle 9: Definitionen der Nomenklatur zum Zervixkarzinom (Geprüft 2021)

| Name | Synonyme | Englisch | TNM | FIGO | UICC | Besonderheiten | Definition in der Literatur |
|---------------------------|----------|------------|-----|-------------------------|------|--|--|
| Präinvasive Läsion | | | | | | WHO-Klassifikation von 2014 [81] stimmt nicht mit der TNM/UICC-Klassifikation von 2010 (7th edition) [83] überein | WHO 2014 [81], TNM/UICC 2010 [83] |
| CIN 1 | LSIL* | CIN 1/LSIL | - | - | - | - | WHO 2014 [81] |
| CIN 2 | HSIL* | CIN 2/HSIL | - | - | - | Laut WHO [81] HSIL, in TNM nicht erwähnt, da kein pTis | WHO 2014 [81] |
| CIN 3* | HSIL* | CIN 3/HSIL | Tis | FIGO hat kein Stadium 0 | 0 | Wird wie CIS gewertet | WHO 2014 [81], TNM/UICC 2010 [83] |
| CIS* | HSIL* | CIS/HSIL | Tis | FIGO hat kein Stadium 0 | 0 | Wird wie CIN 3 gewertet | WHO 2014 [81], TNM/UICC 2010 [83] |
| Invasive Karzinome | | | | | | Nach der WHO-Klassifikation 2014 [81] wird die Tumorentität eingestuft. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der UICC/TNM Klassifikation 2010 [83] | TNM/UICC 2010 [83], WHO-Klassifikation 2014 [81] |

| Name | Synonyme | Englisch | TNM | FIGO | UICC | Besonderheiten | Definition in der Literatur |
|----------------------------------|---|--|--------------------------------|--|--|---|--|
| 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 [84] SIGN Guideline 2008 [85]: „early stage disease“ = IA1 und IA2) | Keine veröffentlichte Definition TNM/UICC 2010 [83] unterscheidet mikroskopisch und makroskopisch sichtbar |
| Makroinvasives Karzinom* | | Macroinvasive disease | ≥ Ib | ≥ IB | ≥ IB | | Keine veröffentlichte Definition TNM/UICC 2010 [83] unterscheidet mikroskopisch und makroskopisch sichtbar |
| Frühes Zervixkarzinom | Lokal begrenztes Zervixkarzinom | Early cervical cancer | 1A, 1b1, 1a1 | IA, IB1, ausgewählte IIA1 | IA, IB1, ausgewählte IIA1 | Quelle: NCCN 2014 [84] | 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 | ≥ IIB (bis IVB) Oder auch zusätzlich IB2 und IIA2 mit mehreren | Unter fortgeschritten werden in der Literatur häufig lokal fortgeschritten, rezidiert, metastasiert und | Keine veröffentlichte Definition |

| Name | Synonyme | Englisch | TNM | FIGO | UICC | Besonderheiten | Definition in der Literatur |
|---|------------------------------|--|---------------------------|--|--|---|---|
| | | | | histologischen Risikofaktoren oder pN1 | histologischen Risikofaktoren oder pN1 | persistierend zusammengefasst Quelle: NCCN 2014 [84] Definition der Leitliniengruppe dieser Leitlinie siehe Kapitel 8.5.1 | |
| 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 [84] | Keine veröffentlichte Definition |
| 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 |

| Name | Synonyme | Englisch | TNM | FIGO | UICC | Besonderheiten | Definition in der Literatur |
|----------------------------------|---|---|----------------------|------|------|--|---|
| 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, Vaginalrezidiv, isoliertes Beckenrezidiv | Local recurrence, localized recurrence, locoregional recurrence, central pelvic recurrence, - isolated central pelvix relapse | Jedes T, Jedes N, M0 | - | - | Rezidiv im Bereich des Beckens oder der Vagina ohne Fernmetastasen | Keine veröffentlichte Definition |
| Persistierende Primärerkrankung* | Tumorpersistenz | Persistent disease | - | - | - | Fortbestehen der Erkrankung (lokal oder metastasiert) nach Therapie | Keine veröffentlichte Definition |

| Name | Synonyme | Englisch | TNM | FIGO | UICC | Besonderheiten | Definition in der Literatur |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------------|-----------|-----------|---|-----------------------------|
| 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 [83] |
| 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 [83] |
| Fernmetastasen* | | Distant metastasis | Jedes T, Jedes N, M1 | IVB | IVB | Primär metastasierte Situation und Rezidive mit Fernmetastasen werden zusammengefasst. | TNM/UICC 2010 [83] |

| Name | Synonyme | Englisch | TNM | FIGO | UICC | Besonderheiten | Definition in der Literatur |
|--|----------|---|----------------------|------|------|--|---|
| | | | | | | <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> | |
| Isolierte Fernmetastasen* | | Isolated distant metastases | Jedes T, Jedes N, M1 | IVB | IVB | Fraglich therapierelevant | Keine veröffentlichte Definition |
| Disseminierte Fernmetastasen* | | Disseminated metastases, Oligometastatic disease, | Jedes T, Jedes N, M1 | IVB | IVB | Fraglich therapierelevant | Keine veröffentlichte Definition |
| <p>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,</p> | | | | | | | |

6.2. Diagnostik als Grundlage der Therapiewahl

2018 wurde die neue FIGO-Klassifikation nach eingehender Beratung vorgestellt. Bisher war die FIGO-Klassifikation des Zervixkarzinoms eine rein klinische Stadieneinteilung und beruhte auf der bimanuellen Untersuchung der Patientin durch den Gynäkologen. Dies war dem Umstand geschuldet, dass die große Mehrheit von Zervixkarzinomen in Nichtindustrieländern vorkommt und damit diese Frauen nur eingeschränkten Zugang zur radiologischen Schnittbildgebung bzw. histologischen Sicherung haben. Diese Herangehensweise ist in der neuen FIGO-Klassifikation verlassen worden. Neben der Verbesserung von Ressourcen in den Nichtindustrieländern, sieht die FIGO einen Vorteil in der Kommunikation im multidisziplinären Team und der Verbesserung der Betreuung der Patientin mit Zervixkarzinom. Obwohl die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach wie vor eine klinische ist, dürfen die Ergebnisse der radiologischen Bildgebung und die Ergebnisse der Biopsie in die Festlegung sämtlicher Stadien einbezogen werden. Es wird aber leider weiterhin auf eine Empfehlung der zu verwendenden Methoden zur Diagnostik und Stadieneinteilung verzichtet [86]. Dies erschwert natürlich die Möglichkeit von Registervergleichen. In einigen Studien konnte der Benefit ergänzender bildgebender Verfahren (z.B. MRT) gezeigt werden [87, 88]. Narkoseuntersuchung, Zystoskopie, Rekto-sigmoidoskopie, Röntgen-Thorax, i.v.-Pyelogramm oder Kontrastmittelkoloskopie sind speziellen Fragestellungen vorbehalten. Insbesondere das i.v.-Pyelogramm und die Kontrastmittelkoloskopie werden in Deutschland zur diagnostischen Abklärung bei gesichertem Zervixkarzinom nicht mehr durchgeführt. Auch der Röntgenthorax ist weitgehend durch das Staging CT Thorax/Abdomen abgelöst worden, das Patientinnen ab einem lokal begrenzten Tumor > 4cm (FIGO IB2) nach Leitlinie erhalten.

Die Änderungen in der aktuellen FIGO-Klassifikation (2018) haben teilweise grundlegende Auswirkungen auf die Stadieneinteilung und auch die stadienbasierte Therapie. Da TNM und FIGO aktuell nicht deckungsgleich sind, wird empfohlen die bisherige TNM-Klassifikation beizubehalten (s. Kapitel [7.1.2](#)).

Dies macht die Grundlagen zur Therapiewahl umso schwieriger, da die entsprechenden prospektiv randomisierten Studien, die in dieser Leitlinie zitiert werden, grundsätzlich auf das ungenaue digitale FIGO-Klassifikations-System von 2009 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:

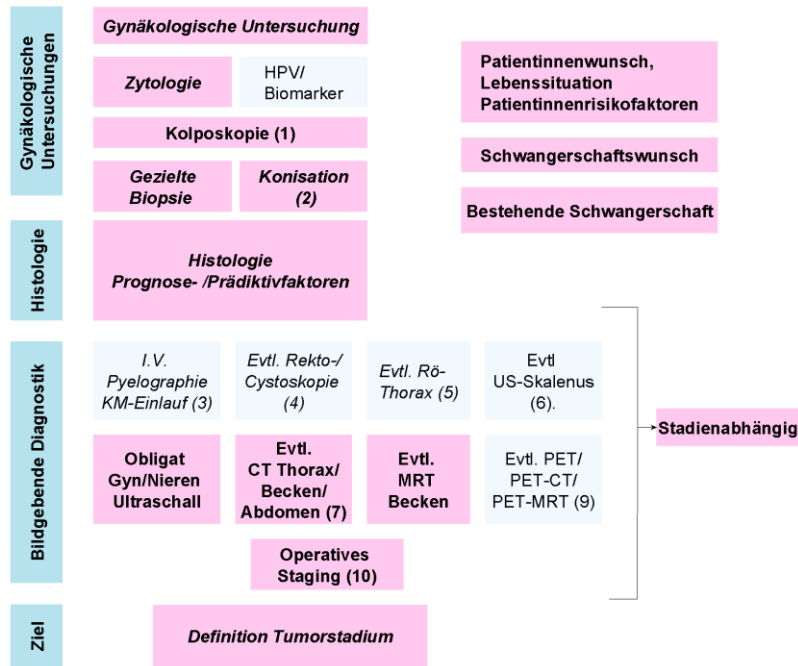
- (1) So ist bei junger Patientin mit Erstdiagnose Zervixkarzinom immer ein potentieller Kinderwunsch oder eine vorliegende Schwangerschaft schwangerschaftswochenabhängig in die Diagnostik- und Therapiewahl mit einzubeziehen.

- (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.

6.2.1. Konsentierete Abbildungen der Leitliniengruppe zur Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung

Basierend auf Expertenkonsens, Konsens Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung ≤ FIGO-Stadium IIB



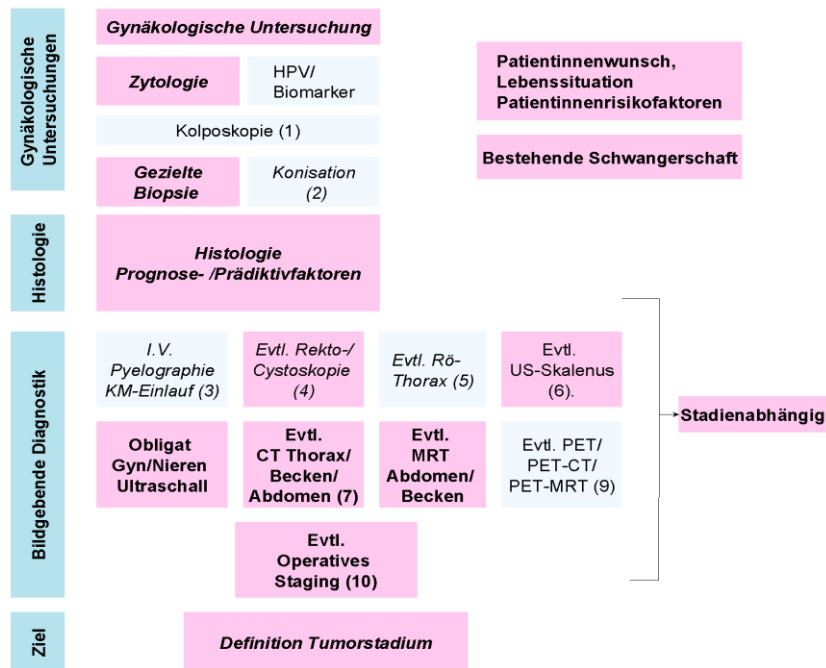
- Legende:
- Fettschrift** = Leitlinienempfehlung
 - Kursiv* = FIGO-Empfehlung
 - Fettschrift und Kursiv** = Übereinstimmende Empfehlung von FIGO und Leitlinie
 - normale Schrift = keine Empfehlung, fakultative in der Literatur beschriebene Möglichkeit
 - = Diagnostische Modalitäten (Überbegriffe)
 - = 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 Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung ≤ FIGO-Stadium IIB (2014/2021)

6.2.1.1. 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) 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 (2014/2021)

6.2.2. Empfehlungen zur Diagnostik

| 6.1. | Konsensbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Zur Festlegung der lokalen Tumorausbreitung soll klinisch bildgebend der vaginale Ultraschall und zum Ausschluss einer Harntransportstörung der Nierenultraschall durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens | |

| 6.2. | Evidenzbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab mindestens FIGO-Stadium IB2 und bis einschließlich III sollten ein MRT-Becken zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung erhalten. | |
| Level of Evidence 1+ | Literatur: [85, 89, 90] | |
| | Starker Konsens | |

| 6.3. | Konsensbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Patientinnen ab mindestens FIGO IB2 bis einschließlich III, bei denen aus technischen Gründen eine MRT-Becken nicht durchgeführt werden kann, sollte das lokoregionäre bildgebende Staging des Beckens im Rahmen der Staging CT Thorax/Abdomen/Becken-Untersuchung erfolgen. | |
| | Starker Konsens | |

Bei dieser Empfehlung zur bildgebenden Diagnostik beim Zervixkarzinom bleibt die Leitliniengruppe ganz nah an den Empfehlungen der SIGN Leitlinie von 2008 [85]. 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 [89]. Auch Daten aus einem systematischen Review von 2013 bestätigen diese Daten und zeigen, 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 [90]. 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 eine MRT Becken zur Einschätzung des Primärtumors. Bei Patientinnen, bei denen aus technischen Gründen eine MRT nicht durchführbar ist, beispielsweise wegen eines Herzschrittmachers, sollten ab dem FIGO Stadium IB2 nicht mehr eine CT des Beckens als Äquivalent, sondern nur das Staging mittels CT Thorax/Abdomen erhalten, das bis einschließlich Symphyse gefahren wird und damit das Becken beinhaltet (zur genauen Identifizierung als CT Thorax/Abdomen/Becken bezeichnet). Bereits 2007 hat die Bundesärztekammer in ihrer

Leitlinie zur Qualitätssicherung in der Computertomographie von 2007 festgelegt, dass das Abdomen in der CT-Aufnahme von der Zwerchfellkuppel bis zum Beckenboden mit lückenlosen Schichten in möglichst gleicher Atemlage dargestellt wird [91]. Somit kann Strahlendosis und Kontrastmittel gespart werden und ist dementsprechend weniger belastend für die Patientin.

| 6.4. | Konsensbasierte Empfehlung | Neu 2021 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei Patientinnen im Stadium FIGO IVA, bei denen aus technischen Gründen eine MRT-Becken nicht durchgeführt werden kann, sollte das lokoregionäre bildgebende Staging des Beckens im Rahmen der Staging CT Thorax/Abdomen/Becken-Untersuchung erfolgen | |
| | Starker Konsens | |

| 6.5. | Konsensbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab mindestens FIGO-Stadium IB2 sollten ein CT-Thorax/Abdomen/Becken zur Beurteilung der Tumorausbreitung erhalten. | |
| | Starker Konsens | |

Bezogen auf den vermehrten Einsatz des CT Thorax/Abdomen zum Staging und ein Verlassen der Leberesonographie und des Röntgen-Thorax-Untersuchung sind die Empfehlungen der aktuellen Leitlinie mit der SIGN-Leitlinie von 2008 übereinstimmend [85]. Auch die Leitliniengruppe folgt diesen Empfehlungen. 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 [8.1.1](#)).

| 6.6. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Bei makroskopisch nicht sicher beurteilbarem Tumor der Portio soll eine Differentialkolposkopie und gezielte Biopsie erfolgen. | |
| | Starker Konsens | |

| 6.7. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 und ab dem 35. Lebensjahr die HPV-Testung erster Bestandteil der Diagnostik. 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 [85, 87, 89, 92]. Unter Verwendung einer MRT mit mindestens 1,5 Tesla Feldstärke, Anwendung der Diffusionsbildgebung in Kombination zur hochaufgelösten T2-Wichtung und Gabe von Buscopan oder Glukagon zur medikamentösen Darmatonie wird die Detektion einer parametranen Infiltration signifikant verbessert [88]. Untersuchungen zum Einsatz des vaginalen Ultraschalls im Vergleich zum MRT haben gezeigt, dass dieser, insbesondere was die Beurteilung der Tumorgröße im Zervikalbereich angeht, eine gute Validität hat (Kappa = 0,81; 95% KI 0,73 - 0,90) [93]. Bezüglich der parametranen Infiltrationstiefe unterschätzt die Untersuchung mittels Sonographie den Befund in bis zu 1/3 der Patienten [93-95]. Untersuchungen mit Beurteilung der Wertigkeit des PET beziehungsweise des PET-CT sind weiterhin sehr heterogen. Insgesamt hat die PET/CT nach Auffassung der Leitliniengruppe bis dato weiterhin keinen Stellenwert in der Routinediagnostik aufgrund einer mangelnden Differenzierung zwischen Superinfektion und infiltrierendem Tumor im Zervikalbereich und fehlende Sensitivität und Spezifität bei Mikrometastasen und Kleinmetastasen im Bereich der Lymphknoten [96-98]. Aufgrund der neueren Studiendaten kann eine prätherapeutische PET/CT aber in Einzelfällen befürwortet werden, z. B. wenn eine histologische Klärung der paraaortalen Lymphknoten nicht möglich ist oder um Patientinnen für eine histologische Klärung der paraaortalen Lymphknoten auszuwählen [99, 100]. Bezüglich der Lymphknotendetektion ergab eine Metaanalyse, dass die MRT mit Diffusionsbildgebung die beste Sensitivität mit 88% aufwies, die PET bzw. PET/CT die beste Spezifität mit 94 % und die AUC von DWI und PET/CT bei jeweils mehr als 90 % lag im Vergleich zum histopathologischen Ergebnis [101].

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 oder bei unklarer Tumorgößenausdehnung im Rahmen der digitalen Untersuchung, die Gewinnung von histologischen Informationen aus diesen Bereichen die Option der Wahl zur Festlegung des histologischen Tumorstadiums. 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. 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 stadienangepasste 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 kommen bildgebende Verfahren zum Einsatz: zur Beurteilung der lokalen Situation insbesondere der vaginale Ultraschall und die MRT-Becken, bei V.a. Metastasen die CT-Thorax/Abdomen/Becken. Bei Unklarheit von Befunden bietet die PET/CT Vorteile zur eindeutigen Identifizierung von Lymphknoten- und Fernmetastasen, was insbesondere bei geplanter Exenteration oder Radio(chemo)therapie von Relevanz ist. Operative Maßnahmen per minimal-invasiven Techniken können auch die Therapiewahl beeinflussen, insbesondere bei Nachweis der peritonealen Metastasierung oder Organüberschreitender Tumorausbreitung.

| 6.8. | Evidenzbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Das PET-CT sollte zur Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms nicht eingesetzt werden. | |
| Level of Evidence 2+ | Literatur: [85, 92, 96-98] | |
| | Starker Konsens | |

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 [85]. 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 [92]. 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 [98]. 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 [96].

In neueren Studien aus 2015 und 2018 befürworten einige Arbeitsgruppen im primärtherapeutischen Setting die Verwendung der PET, wenn im CT suspektae pelvine Lymphknoten sichtbar sind, um die Wahrscheinlichkeit für auftretende Nebenwirkungen aufgrund einer ausgedehnten kombinierten Radiochemotherapie zu reduzieren [102-104]. Andere kommen zu dem Ergebnis, dass die PET/CT zur Steigerung der diagnostischen Genauigkeit zwar empfehlenswert ist, aber aufgrund einer geringen Sensitivität in der LK-Detektion im Abdomen bei lokal fortgeschrittenem Karzinom nicht gerechtfertigt sei [105]. Andere Studien haben volumenbasierte FDG-PET/CT Parameter als prognostische Faktoren für das ereignis-freie Überleben und das Gesamtüberleben definiert [106] und empfehlen die Durchführung einer PET/CT prätherapeutisch vor geplanter Radio(chemo)therapie und 3 Wochen nach Therapiebeginn zur Kontrolle und ggf. Therapieanpassung, da dies das Gesamtüberleben verbessert [107]. Insgesamt hat die PET/CT nach Auffassung der Leitliniengruppe bis dato aber weiterhin keinen Stellenwert in der Routinediagnostik, auch aufgrund der bekanntermaßen mangelnden Differenzierung zwischen Superinfektion und infiltrierendem Tumor im Zervikalbereich und fehlender Sensitivität und Spezifität bei Mikrometastasen und Kleinmetastasen im Bereich der Lymphknoten [96-98]. Daten aus einer Metaanalyse zeigen, dass die MRT mit Diffusionsbildgebung die beste Sensitivität zur Lymphknotendetektion mit 88 % aufwies, die PET bzw. PET/CT die beste Spezifität mit 94 % und die AUC von DWI und PET/CT bei jeweils mehr als 90 % lag [101]. Martinez A et al. berichten über 4/78 (5,1 %) Patientinnen mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen bei FDG-negativen pelvinalen Lymphknotenstationen [100]. De Cuyper M et al. berichten über eine hohe Spezifität der FDG-PET/CT von 93,3 % bei niedriger Sensitivität von 23,5 % [99]. Dabei lagen 7/9 falsch positiven Befunden in der iliaca communis Region. Letztlich sind die Ergebnisse der FDG-PET/CT in der Primärsituation für die Leitliniengruppe noch zu inkonsistent, um eine allgemeine Empfehlung für die PET-CT-Diagnostik in der Primärsituation zu rechtfertigen.

| 6.9. | Evidenzbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Bei Erwägung eines lokalen Verfahrens (RCHT, Exenteration) zur Therapie eines Rezidivs sollte zum Ausschluss von Lymphknoten- und Fernmetastasen eine PET-CT durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 2+ | Literatur: [85, 108-110] | |
| | Starker Konsens | |

In der SIGN-Leitlinie von 2008 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 [85]. Einige Gruppen empfehlen auch die FDG-PET-CT bei Patientinnen mit Rezidivverdacht bei steigendem SCC-Ag Level aber negativen oder uneindeutigen Ergebnissen in der konventionellen Bildgebung mittels CT oder MRT und beschrieben eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 92 % [109, 110]. Andererseits beklagt aber die Gruppe um Meads et al. 2014, dass die Empfehlung einer PET/CT bei Patientinnen mit Rezidiv vor geplanter Exenteration oder auch generell 9 Monate nach Abschluss der Chemotherapie

zwar in Leitlinien verankert, aber nicht evidenzbasiert sei [111-114]. Gerade bei Patientinnen in der lokalen Rezidivsituation, bei denen die Möglichkeit einer Exenteration oder Radio(chemo)therapie bestünde, benötigen einen sicheren Ausschluss von distanten Metastasen, so dass die Leitliniengruppe bei Unklarheiten in der Bildgebung mittels CT und MRT die Durchführung einer PET/CT vor erneuter Therapie zum sicheren Metastasenausschluss befürwortet. Zur Bildgebung bei Rezidiv/Metastasenverdacht siehe auch Kapitel [16.5](#), [16.6](#), [17.2](#) und [18.2](#).

6.3. Transvaginale Sonographie in der Diagnostik des Zervixkarzinoms

Neben der gynäkologischen Tast- und Spekulumuntersuchung gehört die transvaginale Sonographie (TVS) (- in ausgewählten Fällen ergänzt durch die transrektale Sonographie-) in die frauenärztliche Primärdiagnostik des Zervixkarzinoms. Zervixkarzinomgewebe kommt beim Adenokarzinom typischer Weise als hyper- oder isoechogene Raumforderung in Abgrenzung zum umgebenden Gewebe zur Darstellung, bei Plattenepithelkarzinomen stellt sich dieses hypoechogen dar. Die erreichbare Erkennungsrate für eine Tumorausdehnung >4 cm liegt bei 78% bei einer Spezifität von 99% [115]. Für tiefe Stromainfiltration (> 2/3 der Wanddicke) weist die TVS eine Sensitivität von 88-91% auf (Spezifität 93-97%), für die Parametrieninfiltration eine Sensitivität von 60-83% (Spezifität 89-100%). In spezialisierten Zentren können diagnostisch vergleichbare Ergebnisse im Vergleich zum MRT erreicht werden [93, 115]. In der Suche nach Residualtumor nach Konisation wird ein Vorteil der TVS beschrieben. Diese Beobachtung erscheint jedoch nicht auf Beurteilung der Resttumorgröße unter bzw. nach neoadjuvanter Behandlung übertragbar zu sein [93, 116]. Geeignet ist die TVS weiterhin in der Frage nach Möglichkeiten einer fertilitätserhaltenden Operation, da die Entfernung des Tumors zum Os internum und die zu erwartende funktionelle Zervixrestlänge durch die hohe Ortsauflösung akkurat einschätzbar ist. Aufgrund der begrenzten Eindringtiefe, des begrenzten Blickwinkels und der Darmüberlagerungen zeigt die TVS Limitationen in der Einschätzung von pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen [117, 118].

Gesteigerte Angiogenese und Neovaskularisation sind Risikofaktoren und können mittels Dopplersonographie untersucht werden [115]. Neben der farbdopplersonographischen Visualisierung der Vaskularisation ist auf Tumorgefäße mit niedrigen Widerstandsindices zu achten (Cutoff PI < 0,73). Die Datenlage zur mittels 3D-(Power-)Doppler-Sonographie ermittelten Perfusion ist zurzeit noch divergent. In einer größer angelegten prospektiven Studie (PRICE) wurde sie nicht ausreichend prädiktives Responsekriterium bei der neoadjuvanten Radiochemotherapie gewertet [119, 120]. Neuere Techniken, wie z.B. die Einbeziehung des Glass-Body-Modus, können hier jedoch die Beurteilung der Gefäßarchitektur deutlich verbessern. Weitere perspektivische Optionen zur Erweiterung der diagnostischen Aussagekraft des Ultraschalles sind die tomographische 3D-Sonographie und die Elastographie, deren Stellenwert in größeren prospektiv vergleichenden Studien noch zu evaluieren ist [121, 122].

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Pathologie

Wesentliche Neuerungen Kapitel Pathologie durch die Aktualisierung der Leitlinie

Pathologische Diagnostik und Prognosefaktoren

Das Kapitel zur pathologischen Diagnostik und Prognosefaktoren wurde umfassend überarbeitet.

Aktuelle Studien zeigen eine prognostische Relevanz eines histopathologisch auf überwiegend architektonische Kriterien beruhende Definition von Wachstumsmustern (sog. Silva-pattern) beim Adenokarzinom der Cervix uteri. Diese Pattern sind bisher am besten beim HPV high-risk assoziierten Adenokarzinom vom endozervikalen Subtyp (not otherwise specified; NOS) untersucht. Ob die sog. Silva-pattern auch bei anderen histologischen Subtypen des zervikalen Adenokarzinoms prognostisch relevant sind, lässt sich derzeit nicht abschließend beurteilen.

Die sog. International Endocervical Adenocarcinoma Classification (IECC) ist 2019 erarbeitet worden, die das Adenokarzinom der Cervix uteri prinzipiell in HPV-assoziierte und non-HPV-assoziierte Karzinome und ihre jeweiligen Subtypen unterteilt. Auch diese Klassifikation hat eine prognostische Bedeutung.

Auch wenn der Nutzen dieser beiden neuen Klassifikationen (Silva-pattern; IECC) noch durch prospektive klinische Studien belegt werden muss und sich derzeit keine therapeutische Konsequenz ergibt, erfolgt die Darstellung in der Leitlinie.

Die von der FIGO 2018 vorgeschlagene Neudefinition der Stadien des Zervixkarzinoms ist in der Leitlinie dargestellt worden und wird diskutiert. Sie kommt aber nicht zur Anwendung.

Neu ist die Definition der Multifokalität bei mikronvasiven Zervixkarzinomen.

- Siehe dazu Empfehlung 7.9- multifokales mikroinvasives Karzinom

Unter Berücksichtigung der intratumoralen Heterogenität, die insbesondere bei Adenokarzinomen auftreten kann, liegen jetzt besondere Bearbeitungshinweise für den Umfang der Aufarbeitung in Abhängigkeit von der Tumorgroße vor.

· siehe dazu Empfehlung 7.13. – intratumorale Heterogenität

Neu aufgenommen wurde eine Empfehlung zur Dokumentation von isolierten Tumorzellen (ITC) und Mikrometastasen (pN1 mic) in Lymphknoten entsprechend der Anforderungen im TNM-System.

· siehe dazu Empfehlung 7.19. - isolierten Tumorzellen und Mikrometastasen

Auch beim Zervixkarzinom gewinnt das Sentinellymphknoten-Konzept zunehmend an Bedeutung. Dazu wurde ein separates Kapitel zur Aufarbeitung und Befundung, einschließlich einer ggf. notwendigen intraoperativen Schnellschnittuntersuchung neu erstellt.

· siehe dazu die Empfehlungen 7.21, 7.22, 7.23

Das Kapitel morphologische Prognosefaktoren wurde komplett überarbeitet.

Siehe Kapitel zur pathologischen Diagnostik und Prognosefaktoren inklusive:

- modifizierte Empfehlung 7.15 - Befundbericht radikale Hysterektomie
- neue Empfehlung 7.9- multifokales mikroinvasives Karzinom
- neue Empfehlung 7.13 - intratumorale Heterogenität
- neue Empfehlung 7.19. - isolierten Tumorzellen und Mikrometastase
- neue Empfehlungen 7.21, 7.22, 7.23. - Sentinellymphknoten

7. Pathologie

L.-C. Horn, B. Pöschel, D. Schmidt

7.1. Klassifikation invasiver Zervixkarzinome

7.1.1. Tumortypisierung

Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms erfolgt nach der aktuellen WHO-Klassifikation der Tumoren des weiblichen Genitale [123].

| 7.1. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuell gültigen Auflage der WHO-Klassifikation erfolgen. | |
| | Starker Konsens | |

| 7.2. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 %) [124]. Andere Tumorentitäten sind selten.

Prognostisch ungünstige Tumortypen sind insbesondere das neuroendokrine (groß- oder kleinzellige) und die nicht HPV-assoziierten Adenokarzinome, mit Ausnahme des klarzelligen Adenokarzinoms. Das seröse Karzinom wurde aus der aktuellen WHO-Klassifikation gestrichen. Die WHO-Klassifikation unterscheidet neuroendokrine Tumoren (low grade) und neuroendokrine Karzinome (high grade) [125]. Ein Viertel bis ein Drittel aller neuroendokrinen Karzinome (high grade) haben eine nicht-neuroendokrinen Komponente [126, 127]. Aufgrund der extrem schlechten Prognose [127-131] 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 [126, 132, 133].

7.1.2. Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms

| 7.3. | Konsensbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation erfolgen. | |
| | Starker Konsens | |

Die postoperative Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation [83] (siehe auch Anhang [Tabelle 19](#)) optional. Prinzipiell werden mikro- und makroinvasive Karzinome unterschieden.

| 7.4. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 9](#)). Das Stadium pT1a1 wird definiert als ein Tumor mit einer Stromainvasion von ≤ 3 mm und einer horizontalen Ausdehnung von ≤ 7 mm [81, 83]. Das Stadium pT1a2 beinhaltet Tumoren mit einer Stromainvasion von > 3 mm bis ≤ 5 mm und einer horizontalen Ausdehnung von ≤ 7 mm.

Die FIGO hat 2018/2019 vorgeschlagen, das mikroinvasive Zervixkarzinom nur noch über die Invasionstiefe mit den o.g. Grenzwerten unter Wegfall der horizontalen Tumorausdehnung zu definieren, ohne jedoch Studien zu benennen, die dieses Vorgehen belegen [134, 135]. Diese Änderung hätte jedoch grundlegende Auswirkung auf die Stadieneinteilung und auch die stadienbasierte Therapie [136]. Hinzu kommt, dass eine Überarbeitung der TNM-Klassifikation durch die AJCC und die UICC erst 2025 zu erwarten ist, so dass empfohlen wird, die bisherige TNM-Klassifikation (s. [Tabelle 19](#)) beizubehalten. Die Leitlinienkommission hat deshalb beschlossen die neue FIGO-Klassifikation derzeit nicht umzusetzen. In Ergänzung kann die von der FIGO vorgeschlagene Klassifikation in einem Kommentar zum histopathologischen Befundbericht mit angeführt werden [136]

Die neue FIGO-Klassifikation 2018 ist nachfolgend evaluiert worden und bestätigt die verbesserte prognostische Diskrimination des Stadiums IB/T1b und bestätigt die ungünstigere Prognose von Patientinnen mit para-aortalen Lymphknotenmetastasen [137, 138]. Nicht adressiert in diesen Studien ist die neue Definition des Stadiums IA/T1a.

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 [139]. Beim mikroinvasiven Adenokarzinom wird die Stromainvasion gemessen von der Basis der zugrundeliegenden Drüse des Adenocarcinoma in situ (AIS).

7.1.3. 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 [140, 141].

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) [142]. 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 [142], da es sich zumeist um schrumpfbedingte Fixationsartefakte handelt. Jedoch ist der routinemäßige Einsatz der Immunhistochemie zum Nachweis von Lymphendothelien (z.B. D2-40) außerhalb von Studien nicht indiziert. Eine Quantifizierung von Lymphgefäßinfiltrationen, wie sie z.B. beim Endometriumkarzinom beschrieben ist [143, 144] wird aufgrund des Fehlens einer allgemein akzeptierten Definition sowie relevanter Studien beim Zervixkarzinom nicht empfohlen.

Die Invasion in Venen (V-Kategorie) unterscheidet zwischen einer makroskopisch sichtbaren (V2) und einer histologisch gesicherten Veneninfiltration (V1) [83]. 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 [142].

Das Grading ist bei Zervixkarzinom nicht stagingrelevant, soll jedoch integraler Bestandteil der Befunddokumentation sein (s.u.) und wird u.a. auch bei der Tumordokumentation im Rahmen der Gynäkologischen Krebszentren gefordert. Für das Plattenepithel- sowie für die Mehrzahl der Adenokarzinome der Cervix uteri gibt es kein von der WHO empfohlenes Grading-System [81]. Ungeachtet neuerer Studien zum Plattenepithelkarzinom [145-147] gibt es auch bis dato kein einheitlich akzeptiertes Grading beim Plattenepithelkarzinom [148, 149],

Für das primäre endometrioides Adenokarzinom der Cervix uteri wird ein Grading in Analogie zum FIGO-Grading des endometrioiden Adenokarzinoms des Endometriums empfohlen [81, 148]. Erkenntnisse der letzten Jahre legen jedoch die Annahme nahe, dass es sich bei der Majorität der endometrioiden Zervixkarzinome um eine Variante des Adenokarzinoms vom endozervikalen Subtyp (not otherwise specified; NOS) handelt und ein zumeist auf dem Boden einer endozervikalen Endometriose entstandenes primäres endometrioides Adenokarzinom der Cervix uteri extrem selten ist [150-153]

Für den mit 75 % häufigsten Subtyp, das Adenokarzinom vom endozervikalen Subtyp (syn. not otherwise specified; NOS) wurde in den letzten Jahren ein auf dem Wachstumsmuster (pattern) basierendes Graduierungssystem entwickelt [154-156], welche auch als Silva-Pattern bezeichnet wird und dessen Kriterien in Tabelle 10 zusammengefasst sind: [157, 158].

Der seltenste Typ mit dem Pattern A weist dabei die wenigsten Lymphgefäßinfiltrationen und die geringste Zahl an pelvinen Lymphknotenmetastasen auf, wohingegen das Pattern C mit den meisten Lymphgefäßinfiltrationen und der konsekutiv höchsten Zahl an Lymphknotenmetastasen prognostisch am ungünstigsten ist [155, 156]. Daher erscheint es sinnvoll das überwiegend auf architektonischen Tumorkriterien basierende Wachstumsmuster (Pattern) im Befundbericht zu erwähnen. In diesem Kontext wichtig

ist, dass dieses Pattern-basierte System zumeist beim endozervikalen Subtyp untersucht worden ist [155, 156], möglicherweise aber auch auf andere, HPV-assoziierte Subtypen des Adenokarzinoms der Cervix uteri anwendbar ist [159].

Die Verwendung der sog. Silva-Pattern beim endozervikalen Subtyp wird in der überarbeiteten Version der NCCN-Guidelines empfohlen [160].

Tabelle 10: Histologische Kriterien der verschiedenen Invasionsmuster (Pattern) des endozervikalen Adenokarzinoms (sog. Silva-System; [158-160])

| Pattern-Klassifikation nach dem Silva-System (neu 2021) | |
|--|---|
| Pattern A | <p>Scharf begrenzte Drüsenproliferate mit runder Außenkontur</p> <p>Häufig gruppenförmige Lagerung der Drüsen</p> <p>Kein einzelliges Wachstum</p> <p>Keine destruktive Stromainvasion (keine peritumorale Desmoplasie)</p> <p>keine soliden Tumoranteile</p> <p>Komplexe intraglanduläre Morphologie möglich (z.B. kribriiformes, papilläres Wachstum etc.)</p> <p>Keine Lymphgefäßeinbrüche</p> |
| Pattern B | <p>Fokales (initiales) destruktives Tumorwachstum, ausgehend von Drüsen mit Pattern A-Morphologie</p> <p>Infiltration von kleinen Tumorzellgruppen oder Einzelzellen neben Pattern A-Proliferaten (oft in Assoziation zu peritumorale Desmoplasie und/oder peritumorale Entzündung)</p> <p>Lymphgefäßeinbrüche möglich</p> <p>keine soliden Tumoranteile</p> |
| Pattern C | <p>Diffus-destruktives Tumorwachstum (oft in Assoziation zu einer hochgradigen peritumorale Desmoplasie)</p> <p>Unschärf begrenzte Drüsenproliferate mit z.T. Fragmentierung der Drüsen</p> <p>Konfluierende Drüsen, die ein low-power field (ca. 4-fache Vergrößerung; 5mm²) einnehmen mit Nachweis solider Tumoranteile und/oder papillärem Wachstum und /oder Muzin deposits im Stroma</p> <p>Polymorphe Tumorzellen</p> <p>Mit oder ohne Lymphgefäßeinbrüche</p> |

7.2. Aufarbeitung des Gewebes

7.2.1. Diagnostische Biopsien

| 7.5. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Das entnommene Biopsat soll in Stufenschnitten aufgearbeitet werden. | |
| | Starker Konsens | |

| 7.6. | Konsensbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Der Befundbericht sollte zum Nachweis und zum Grad der CIN, eines AIS (und dessen Variante in Form der stratifizierten-muzinproduzierenden-Läsion (SMILE)) sowie zu virusassoziierten Veränderungen und einer eventuellen Invasion Stellung nehmen. | |
| | Starker Konsens | |

Das zur histologischen Sicherung einer Präkanzerose bzw. eines invasiven Karzinoms entnommene Gewebe muss in Stufen geschnitten werden [161, 162]. Dies gilt insbesondere für Biopsien, die auf den initialen Schnitten keine Korrelation zum zytologischen und/oder kolposkopischen Befund aufweisen [161, 163]. Die Anfertigung von Stufenschnitten erhöht die diagnostische Sicherheit bezüglich der Ausdehnung der CIN, des AIS bzw. einer stratifizierten-muzinproduzierenden-Läsion (SMILE), die eine besondere Variante des AIS darstellt, 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 AIS 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) [81].

Beim Nachweis einer Invasion muss zusätzlich zur Lymph-, Blutgefäß- bzw. Perineuralscheideninvasion Stellung bezogen werden [164-167].

7.2.2. Konisationen

| 7.7. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 | |

| 7.8. | Konsensbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Im histologischen Befundbericht vermerkt sein sollen die Art der Läsion (CIN, AIS und dessen Variante in Form der stratifizierten-muzinproduzierenden-Läsion SMILE)), 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 mit verschiedenen Techniken erfolgen, z.B. 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>) [168] (siehe [Tabelle 11](#)) 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; [164, 169-171]. Der pathologische Befundbericht muss zur Beschaffenheit des Exzidates Stellung nehmen [164, 165, 167, 170, 171]. Die Größe des Exzidates soll dreidimensional metrisch angegeben werden [172]. Das Exzidat muss vollständig aufgearbeitet werden [164, 165, 167, 170, 171], wobei die segmentale Aufarbeitungstechnik favorisiert wird [164]. Von jedem Paraffinblock sollen Stufenschnitte angefertigt werden [164]. 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 [164, 169]. 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 [173, 174]. Thermische Schädigungen können die diagnostische Sicherheit der Histologie beeinträchtigen.

Im histologischen Befundbericht vermerkt sein sollten die Art der Läsion (CIN, AIS, SMILE), 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 [172]. Beim Nachweis einer Invasion muss die Angabe der Größenausdehnung erfolgen und zur Lymph-, Blutgefäß- sowie Perineuralscheideninvasion Stellung bezogen werden [164-167].

Mikroinvasive Karzinome können multifokal auftreten [175-177]. Basierend auf vorangegangenen Untersuchungen, mit allerdings limitierter Fallzahl [176, 177] wird von der International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) ein multifokales Wachstum definiert als der Nachweis voneinander histologisch klar separierter invasiver Foci, die einen minimalen Abstand von 0,2 cm aufweisen [149]. In der ESGO-Leitlinie zum Zervixkarzinom ist festgelegt, dass jeder invasive Tumor separat in seiner Größe angegeben werden soll, wobei die größte Einzelläsion stagingrelevant ist [170, 171]. Zum Ausschluss einer Konfluenz der jeweiligen separaten invasiven Foci ist es zweckmäßig (weitere) Stufenschnitte anzufertigen.

| 7.9. | Konsensbasierte Empfehlung | Neu 2021 |
|-----------|---|----------|
| EK | <p>Ein multifokales mikroinvasives Karzinom ist definiert als der Nachweis voneinander histologisch klar separierter invasiver Foci, die einen minimalen Abstand von 0,2 cm aufweisen.</p> <p>Jeder invasive Tumorfokus soll separat in seiner Größe angegeben werden, wobei die größte Einzelläsion stagingrelevant ist.</p> | |
| | Starker Konsens | |

Obligat sind genaue Angaben zum Status der Resektionsränder (frei, befallen=; [161, 164-167, 170, 171], 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 [161, 178, 179].

Tabelle 11: RIO-Klassifikation (2011) Addendum 1

| Addendum (Geprüft 2021) | |
|---------------------------------------|--|
| Exzisionstypen | Typ 1: flach – Typ 2: mittel – Typ 3: steil (Anm. der Red.: in Analogie zur Nomenklatur der Transformationszone) |
| Dimensionen des Konisationspräparates | Höhe (Länge): Distanz zervikaler zu vaginalem Resektionsrand Breite (Dicke): Distanz stromaler Resektionsrand zu epithelialer Oberfläche Zirkumferenz (optional): Perimeter des geöffneten Konuspräparates |

7.2.3. Trachelektomie

| 7.10. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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. | |
| | Konsens | |

| 7.11. | Konsensbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Der Befundbericht zur Trachelektomie 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), • Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2, • dreidimensionale Tumorgröße in cm (ab pT1b1), • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma), • R-Klassifikation (UICC). | |
| | Konsens | |

Voraussetzung für eine standardisierte morphologische Aufarbeitung ist die Übersendung eines intakten und markierten Präparates (üblicherweise Fadenmarkierung bei 12 Uhr; [164, 169]). Der pathologische Befundbericht muss zur Größe und Beschaffenheit des Präparates (Zervixanteil, Parametrien, ggf. Scheidenmanschette) Stellung nehmen [165, 167, 170, 171]. Die ESGO-Leitlinie empfiehlt die Beschreibung von Veränderungen nach vorangegangener Konisation (z.B. Erosionen, Ulzerationen; [170, 171]). Das Präparat sollte vollständig aufgearbeitet werden [165, 167], dies gilt

insbesondere für den proximalen und vaginalen Resektionsrand [170, 171]. Dabei sollte die Aufarbeitung so erfolgen, dass alle im Abschnitt zur radikalen Hysterektomie aufgeführten erforderlichen Angaben erhoben werden können [165-167, 180]. Die ESGO-Leitlinie empfiehlt die vollständige Einbettung/Aufarbeitung des resezierten parametranen Gewebes [170, 171]. Die ICCR nimmt dazu keine Stellung [149]. Der Befunderstellung ist die WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung [81] und die aktuelle pTNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung [83] sowie zur R-Klassifikation die aktuelle UICC-Klassifikation (siehe auch [Tabelle 20](#)) obligater Bestandteil der pTNM-Klassifikation ist, zugrunde zu legen. Zur Definition und Stadieneinteilung multifokaler (mikroinvasiver) Karzinome siehe Abschnitt 7.2.2.

Nach 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. Dabei ist es zweckmäßig darauf hinzuweisen, dass die additiv ermittelte Tumorgröße eine kalkulierte Tumorgröße ist, die ggf. auch Befunde aus unterschiedlichen Pathologien zusammenführt [149, 170, 171]. Sind die Konisation und die Trachelektomie in verschiedenen Pathologien beurteilt worden, obliegt die Ermittlung der kalkulierten Tumorgröße den zuletzt behandelnden Gynäkologen.

Beim Nachweis eines Adenokarzinoms ist derzeit die Angabe des Wachstumspattern (sog. Silva-Pattern [154, 156, 160]; (siehe [Tabelle 10](#) und Kapitel [7.1.3](#)) sowie der IECC-Klassifikation [159]; siehe Kapitel [7.3](#) und [Tabelle 12](#)) optional empfohlen [149]

7.2.4. Präparat nach radikaler Hysterektomie

| 7.12. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 | |

Ist vor der (radikalen) Hysterektomie eine Konisation erfolgt, ist es zweckmäßig, entsprechende makroskopisch sichtbare Veränderungen in der makroskopischen Beschreibung mit anzugeben (z.B. Erosionen, Ulzerationen)[170, 171].

Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle in der unten stehenden Auflistung genannten Angaben erhoben werden können [149, 164-167, 170, 171, 180, 181].

Dabei empfiehlt unter anderem die ESGO-Leitlinie die vollständige Einbettung/Aufarbeitung des resezierten parametranen Gewebes sowie des distalen vaginalen Resektionsrandes [170, 171, 181].

Um die insbesondere bei Adenokarzinomen [182-184], sowie neuroendokrinen Karzinomen [126, 127] beschriebene intratumorale Heterogenität zu erfassen, empfiehlt die ESGO makroskopisch sichtbare Tumoren ≤ 2 cm vollständig aufzuarbeiten und bei Tumoren ab 2 cm mindestens einen Block pro Zentimeter größter Tumorausdehnung einzubetten [170, 171]. Die adäquate Einbettung von Tumorgewebe erscheint auch im

Hinblick auf die exakte Zuordnung des Invasionspatterns beim endozervikalen Subtyp des Adenokarzinoms bedeutsam [156].

| 7.13. | Konsensbasierte Empfehlung | Neu 2021 |
|-----------|---|----------|
| EK | Zur Dokumentation einer intratumoralen Heterogenität sollen makroskopisch sichtbare Tumoren $\leq 2\text{cm}$ vollständig aufgearbeitet und von Tumoren ab 2 cm Größe mindestens ein Block pro Zentimeter größter Tumorausdehnung eingebettet werden. | |
| | Starker Konsens | |

Der Befunderstellung ist die WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung [81] und die aktuelle pTNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung [83] sowie zur R-Klassifikation die aktuelle UICC-Klassifikation (siehe [Tabelle 20](#)) die obligater Bestandteil der pTNM-Klassifikation ist, zugrunde zu legen. Zur Definition und Stadieneinteilung multifokaler (mikroinvasiver) Karzinome siehe Abschnitt [7.2.2 Konisationen](#)).

Nach vorangegangener Exzision der Transformationszone (sog. Konisation) und Vorliegen des Befundes sollten die Tumorgößen aus dem vorhergehenden Konisationspräparat und/oder aus dem vorhergehenden Trachelektomiepräparat zur Kalkulierung der endgültigen Tumorgöße zusammengeführt werden. Dabei ist es zweckmäßig darauf hinzuweisen, dass die additiv ermittelte Tumorgöße eine kalkulierte Tumorgöße ist, die ggf. auch Befunde aus unterschiedlichen Pathologien zusammenführt [149, 170, 171]. Sind die Konisation und die Trachelektomie in verschiedenen Pathologien beurteilt worden, obliegt die Ermittlung der kalkulierten Tumorgöße den zuletzt behandelnden Gynäkologen.

Anforderungen an den histologischen Befundbericht beim Hysterektomiepräparat sogenannte Standardfaktoren [149, 160, 165, 167, 170, 171, 181, 185]:

- 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 Tumorgöße in cm (ab pT1b1),
- minimaler Abstand zum nächsten Resektionsrand des endozervikalen Stromas bei pT1b-Tumoren
- minimaler Abstand zum vaginalen Rand bei pT2a-Tumoren,
- 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.

Untersuchungen der letzten Jahre haben beim Adenokarzinom gezeigt, dass das Wachstumsmuster (sog. Silva-Pattern; siehe [Tabelle 10](#) und Kapitel [7.1.3](#)) mit dem Tumorstadium, dem Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen und Lymphknotenmetastasen korreliert sowie prognostische Relevanz besitzt [154-157]. In Übereinstimmung mit der

Empfehlung der ICCR [149] sowie der überarbeiteten Version der NCNN-Guidelines von 2020 [160] wird die Angabe im histologischen Befundbericht empfohlen.

Die Angabe der Eingruppierung eines Adenokarzinoms in die IECC-Klassifikation[152]; (siehe Kapitel 7.3 und [Tabelle 12](#)) ist optional, wird jedoch empfohlen.

| 7.14. | Konsensbasiertes Statement | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 %; [94, 186]). Die ICCR ordnet die Infiltrationstiefe als "required data item" ein [149], daher soll die Angabe im Befundbericht erfolgen. 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.

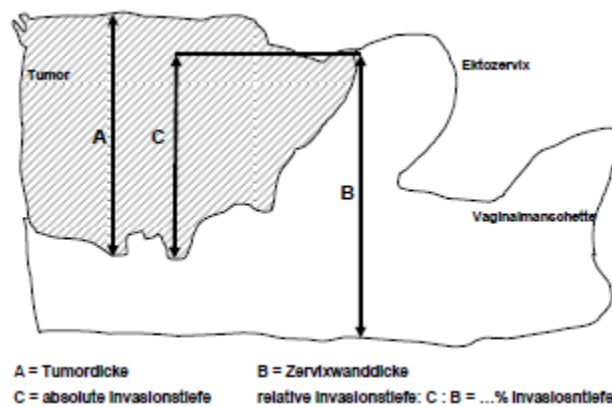


Abbildung 4: Bestimmung der Stromainfiltration
Die relative Stromainfiltration ergibt sich aus dem Quotienten des metrisch bestimmten tiefsten Punktes der Tumordinfiltration und der Gesamtdicke der Zervixwand [180, 181].

| 7.15. | Konsensbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|-----------|--|------------------|
| 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, • Invasionstiefe in Relation zur Zervixwanddicke (metrisch oder Prozentangabe) • dreidimensionale Tumorgröße in cm (ab pT1b1), • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma, pT2a-Tumoren Vagina, pT2b Parametrium), • 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.

7.2.5. Lymphonodektomie-Präparate

| 7.16. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 | |

| 7.17. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Zervixkarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden. | |
| | Starker Konsens | |

| 7.18. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 [165-167, 180]; die Anfertigung von Stufenschnitten erhöht die Detektierung kleinerer Metastasen bzw. von Mikrometastasen [187].

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 [142, 188]. Tumorzellen von $< 0,2$ mm Gesamtausdehnung werden als isolierte Tumorzellen im Lymphknoten definiert [142, 188].

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. Der isolierte Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe bzw. der Lymphknotenkapsel, ohne gleichzeitig vorliegende Lymphknotenmetastasen sollte im Befundbericht erwähnt werden und ist als L1 zu klassifizieren [181].

In einer Überarbeitung der FIGO-Klassifikation zum Zervixkarzinom hat die FIGO vorgeschlagen, den Nachweis von isolierten Tumorzellen nicht im Befundbericht zu erwähnen [134]. Der Vorschlag der FIGO widerspricht allgemeinen Stagingempfehlungen im TNM [142]. Aufgrund zu weniger Daten, ist die prognostische Bedeutung isolierter Tumorzellen beim Zervixkarzinom unklar [189, 190]. Dennoch soll der Nachweis von isolierten Tumorzellen im Befundbericht angegeben werden, [136, 170, 171, 181].

| 7.19. | Konsensbasierte Empfehlung | Neu 2021 |
|-----------|--|----------|
| EK | Der Nachweis von isolierten Tumorzellen bzw. von Mikrometastasen soll im histologischen Befundbericht erwähnt werden und in die TNM-Klassifikation einfließen. | |
| | Starker Konsens | |

| 7.20. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 [165-167, 170, 171, 180]:

- 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.

7.2.6. Sentinel-Lymphknoten

| 7.21. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 [149, 171, 190-192]. Aufgrund von Ergebnissen großer Studien [191, 193-196] und der ESGO-Leitlinie wird folgendes Vorgehen zur Aufarbeitung von Sentinel-Lymphknoten empfohlen [170, 171, 192]:

- Lamellierung des übersandten Fettgewebes mit Identifikation aller Sentinel-Lymphknoten,
- vollständige Einbettung aller Lymphknoten,
- Halbierung aller Lymphknoten $\leq 0,3$ cm Größe,
- Lamellierung aller Lymphknoten $> 0,3$ cm in 0,2 cm dicke Lamellen,
- Anfertigung von Stufenschnitten (s.u.),
- immunhistochemisches Ultrastaging (s.u.).
- vollständige Einbettung des Fettgewebes bei makroskopisch nicht identifizierbaren Sentinel-Lymphknoten.

| 7.22. | Konsensbasierte Empfehlung | Neu 2021 |
|-----------|--|----------|
| EK | Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom sollten wie folgt aufgearbeitet werden: <ul style="list-style-type: none"> • Lamellierung des übersandten Fettgewebes mit Identifikation aller Sentinel Lymphknoten, • vollständige Entfernung aller Lymphknoten • Halbierung aller Lymphknoten $\leq 0,3$ cm Größe, • Lamellierung aller Lymphknoten $> 0,3$ cm in 0,2 cm dicke Lamellen, • Anfertigung von Stufenschnitten • Immunhistochemisches Ultrastaging • Vollständige Einbettung des Fettgewebes bei makroskopisch nicht identifizierbaren Sentinel-Lymphknoten | |
| | Starker Konsens | |

Zur Anfertigung von Stufenschnitten gibt es keine allgemein gültigen Empfehlungen [149, 171, 180, 192]. In Analogie zu anderen AWMF-Leitlinien und vorangegangenen Empfehlungen [180, 181] sollten von den Paraffinblöckchen mindestens drei Stufenschnitte jeweils in einem Abstand von maximal 200 µm angefertigt und HE-gefärbt werden.

Lassen sich in den HE-gefärbten Schnittpräparaten keine Tumorzellen nachweisen, ist eine immunhistochemische Untersuchung mit einem (oder mehreren) Pan-Zytokeratinantikörper (sog. *Ultrastaging*) sinnvoll [190-194]. Zusätzlich kann ein Antikörper gegen p16 verwendet werden. Hierbei ist zu beachten, dass insbesondere beim Adenokarzinom nicht alle histologischen Tumortypen p16 positiv sind [152, 197, 198].

Für die *intraoperative Schnellschnittuntersuchung* von Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom gibt es keine allgemeingültigen Richtlinien [149, 190, 199] Die ESGO-Leitlinie zum Zervixkarzinom empfiehlt [170]:

- makroskopische Aufarbeitung wie oben beschrieben,
- Untersuchung ALLER Sentinel-Lymphknoten im Schnellschnitt,
- bei makroskopisch sichtbarem Tumor ist die intraoperative Untersuchung einer Probe des befallenen Lymphknotens ausreichend,
- makroskopisch unauffällige Lymphknoten sollen vollständig intraoperativ untersucht werden,
- von den Gefrierblöckchen sollen (drei) Stufenschnitte angefertigt werden, s.u.,
- die histologische Gefrierschnittuntersuchung kann durch eine intraoperative Imprintzytologie ergänzt werden.

| 7.23. | Konsensbasierte Empfehlung | Neu 2021 |
|-----------|---|----------|
| EK | <p>Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung (wenn klinisch indiziert) von Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom soll wie folgt durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufarbeitung der Sentinellymphknoten nach Standard. • Untersuchung ALLER Sentinel-Lymphknoten im Schnellschnitt, • bei makroskopisch sichtbarem Tumor ist die intraoperative Untersuchung einer Probe des befallenen Lymphknotens ausreichend, • makroskopisch unauffällige Lymphknoten sollen vollständig intraoperativ untersucht werden, • von den Gefrierblöckchen sollen (drei) Stufenschnitte angefertigt werden, • Die histologische Gefrierschnittuntersuchung kann durch eine intraoperative Imprintzytologie ergänzt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Die ESGO-Leitlinie nimmt zur Zahl der Stufenschnitte im Rahmen der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung keine Stellung [171]. In Analogie zu den Empfehlungen in anderen AWMF-Leitlinien (z.B. Vulva- und Vaginakarzinom, Endometriumkarzinom) und zu o.g. Empfehlungen der Aufarbeitung der Sentinel-Lymphknoten im Paraffinblock, erscheint die Anfertigung von drei Stufenschnitten vom Gefrierblock sinnvoll.

Bei im Schnellschnitt tumorfreien Lymphknoten sollen die Aufarbeitung und das Ultrastaging wie oben beschrieben erfolgen.

7.3. Morphologische Prognosefaktoren

Etablierte Prognosefaktoren beim Zervixkarzinom sind das Tumorstadium, der Nachweis von pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknotenmetastasen [200-206].

Die prognostische Relevanz eines positiven Resektionsrandes nach radikaler Hysterektomie ist ein vergleichsweise selten untersuchter Parameter. Dennoch zeigt die Majorität der Studien ein ungünstiges rezidivfreies und Gesamtüberleben [200, 207] [129, 208-210]. Die ungünstige prognostische Bedeutung kann jedoch durch eine adjuvante Radiatio oder Radiochemotherapie positiv beeinflusst werden [203].

Die Tumorgröße stellt unabhängig vom Tumortyp einen etablierten Prognosefaktor dar [205, 211-213], der im Stadium FIGO IB/T1b stagingrelevant ist (FIGO IB1/T1b1 versus FIGO IB2/T1b2; [204] bzw. entsprechend eines Vorschlages der FIGO: FIGO IB1/T1b1 versus FIGO IB2/T1b2 versus FIGO IB3/T1b3; [134, 135]). In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass FIGO IB1/T1b1-Tumoren ≤ 2 cm eine bessere Prognose aufweisen, als solche mit einer Tumorgröße von 2-4 cm [213, 214] und möglicherweise ein eingeschränkt radikaleres operatives Vorgehen möglich ist [215]. Daher wurde von der FIGO vorgeschlagen, IB/T1b-Tumoren anhand ihrer Tumorgröße weiter aufzugliedern [134, 135]: FIGO IB1/T1b1 makroinvasive Tumoren ≤ 2 cm, FIGO IB2/T1b2 Tumoren 2-4 cm und FIGO IB3/T1b3 Tumoren > 4 cm).

Im Stadium FIGO II/T2 ist die Tumorgröße bei operativer Therapie (cut-off 4 cm; [213, 216]), sowie bei primärer Radiatio (cut-off 6 cm; [213]) prognostisch relevant.

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. Eine Ausnahme dazu stellt pT1a1 Tumore mit Lymphgefäßinvasion dar. Bei ihnen wird eine Sentinelnodebiopsie empfohlen (s. Empfehlung [8.11.](#)).

Bezüglich des histologischen Tumortyps ist bedeutsam, dass neuroendokrine Karzinome eine schlechte Prognose aufweisen [127-129, 217]. Bezüglich des prognostischen Unterschiedes zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinom gibt es widersprüchliche Ergebnisse [203, 218]. Im Hinblick auf heutige Therapiemodalitäten kommt der Unterscheidung zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinom offenbar nur eine untergeordnete prognostische Relevanz zu [148, 218-223]. Inwieweit sich dies unter Berücksichtigung des HPV-Status und spezieller histologischer Subtypen sowie der IECC-Klassifikation beim Adenokarzinom (s.u.) bestätigt, ist derzeit unklar. Unabhängig vom HPV-Status zeigen Adenokarzinome nach wie vor ein ungünstigeres Ansprechen auf eine alleinige Radiotherapie [220].

Basierend auf dem HPV-Status und damit dem pathogenetischen Hintergrund ist die sog. IECC-Klassifikation (International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification) entstanden [153, 224] (siehe [Tabelle 12](#)). Dabei weisen non-HPV-assoziierte Adenokarzinome eine signifikante Assoziation zu einem höheren Erkrankungsalter, größeren Tumoren, einer höheren Zahl an Lymphgefäßinbrüchen bzw. (pelvinen) Lymphknotenmetastasen, einem höheren Tumorstadium sowie dem Silva-pattern C auf [157, 224] und somit auch eine ungünstigere Prognose.

Tabelle 12: IECC-Klassifikation (International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification) des Adenokarzinoms der Cervix uteri [153, 224]

| IECC-Klassifikation (neu 2021) | |
|--|--|
| 1) HPV-assoziierte Adenokarzinome | <p>a. Endozervikaler Subtyp (syn. usual type, not otherwise specified (NOS))</p> <p>i. Villo-glanduläres Wachstum</p> <p>ii. Mikropapilläres Wachstum</p> <p>iii. Endometrioider Phänotyp (entspricht der sekretarmen Variante des endozervikalen Subtyps; s. Text)</p> <p>b. Muzinöser Subtyp</p> <p>i. Intestinal</p> <p>ii. siegelringzellig</p> <p>iii. stratifizierten-muzinproduzierenden-Läsion (i-SMILE)</p> <p>c. unklassifiziert</p> |
| 1) HPV-negative Adenokarzinome | <p>a. Gastrischer Subtyp</p> <p>b. Klarzelliger Subtyp</p> <p>c. Mesonephrisches Karzinom</p> <p>d. Endometrioider Subtyp</p> <p>e. Unklassifiziert</p> <p>f. (serös)</p> |

Unabhängig von der HPV-Assoziation und der IECC-Klassifikation haben Untersuchungen der letzten Jahre ergeben, dass das Adenokarzinom mit gastrischer [225] und mikropapillärer Morphologie [182] sowie das invasive, stratifizierte, muzinproduzierende Karzinom [153, 184] eine ungünstige Prognose mit untypischer (Fern-)Metastasierung (insbesondere Lunge) zeigen [226].

Die Lymphgefäßinfiltration beim mikroinvasiven Zervixkarzinom wurde lange Zeit als prognostisch Relevant diskutiert [227-230], wobei bisherige Fallzahlen als zu gering eingestuft wurden. Eine neuere Untersuchung weist darauf hin, dass sowohl im Stadium pT1a1 als auch pT1a2 beim Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen die Zahl der pelvinen Lymphknotenmetastasen doppelt so hoch ist mit konsekutiv ungünstigerer Prognose [231]. Beim *makroinvasiven* Plattenepithelkarzinom besteht eine enge Korrelation zwischen dem Nachweis von Lymphgefäßinfiltraten und dem Tumorstadium, der Tumorgöße, der Invasionstiefe in das zervikale Stroma sowie der Lymphknotenmetastasierung [232]. Multivariate Analysen mit Cox-Regressionsanalyse und Studien mit größeren Fallzahlen nodalnegativer Patientinnen innerhalb eines definierten Tumorstadiums fehlen [219], so dass der Lymphgefäßstatus beim makroinvasiven Plattenepithelkarzinom bisher nicht als gesicherter Prognosefaktor angesehen werden kann [233]. Für die Bedeutung der Quantifizierung einer Lymphgefäßinfiltration beim Plattenepithelkarzinom ist die Evidenzlage als zu gering einzuschätzen [234]. Eine Quantifizierung von Lymphgefäßeinbrüchen, wie sie z.B. beim Endometriumkarzinom beschrieben ist [143, 144], wird aufgrund des Fehlens einer allgemein akzeptierten Definition sowie relevanter Studien beim Zervixkarzinom nicht empfohlen.

Beim Adenokarzinom der Cervix uteri korreliert die Lymphgefäßinfiltration mit der Tumorgröße und der Invasionstiefe [211] sowie dem Wachstumsmuster (Pattern C) [152, 155, 182]. Eine Quantifizierung der Lymphgefäßinfiltration scheint beim Pattern C Wachstumsmuster prognostisch relevant zu sein [153, 182, 235] wobei eine allgemein akzeptierte Definition der Quantifizierung bislang fehlt.

In der WHO-Klassifikation [81] gibt es kein einheitliches *Grading* für jeglichen histopathologischen Subtyp des Zervixkarzinoms. Beim *Plattenepithelkarzinom* wird ein auf dem Ausmaß der Keratinisierung basierendes sog. konventionelles Grading in der WHO-Klassifikation erwähnt [81]. Für dieses liegen aufgrund fehlender detaillierter stage-by-stage und multivariater Analysen sehr unterschiedliche Ergebnisse vor [94, 172, 236]. Möglicherweise erlaubt ein auf dem konventionelles Grading beruhendes binäres Gradingmodell (low- versus high-grade Fälle) eine bessere prognostische Unterscheidung [147, 237]. Gleiches gilt für ein auf dem Grad der Tumorzelldissoziation basierendes und an das Adenokarzinom des Kolorektums angelehntes Gradingssystem mit der Unterscheidung verschiedener sog. „budding-Typen“ [145]. Zusammenfassend besitzen jedoch derzeit alle bisherigen Gradingssysteme beim Plattenepithelkarzinom keine ausreichende prognostische Evidenz [149, 219]. Beim Adenokarzinom wird für den endometrioiden Subtyp ein Grading in Analogie zum FIGO-Grading des endometrioiden Endometriumkarzinoms empfohlen [81, 148]. Allerdings bestehen zunehmend Zweifel daran, ob es sich beim primären endometrioiden Zervixkarzinom um eine eigenständige Entität handelt, oder nicht eher um eine Variante des endozervikalen Subtyps [152, 153]). Inwieweit das Wachstumsmuster (sog. Pattern oder Silva-System; [155, 156]; siehe oben Punkt 7.1.3) als Surrogat für das Grading beim endozervikalen Subtyp (not otherwise specified; NOS) bzw. beim HPV-assoziierten Adenokarzinom der Cervix uteri, unabhängig vom histologischen Subtyp [159] dienen kann, ist derzeit offen. Auch beim Adenokarzinom wurde in einer Studie über ein auf dem Grad der Tumorzelldissoziation basierendes und an das Adenokarzinom des Kolorektums angelehntes Gradingssystem mit der Unterscheidung verschiedener sog. „budding-Typen“ mit prognostischer Relevanz [238] berichtet. Dieses budding-basierte System weist Überschneidungen zu den o.g. Silva-Pattern auf. Unklar ist derzeit, ob nicht bestimmte histologische Subtypen des zervikalen Adenokarzinoms wie der HPV-negative gastrische [225] und der HPV-positive mikro-papilläre Subtyp [182] sowie das zumeist HPV 18-assoziierte invasive SMILE [153, 184] in Analogie zum serösen Endometriumkarzinom aufgrund ihrer ungünstigen Prognose per se als „high-grade“ i.S. von G3 einzuordnen sind.

Die Beurteilung der prognostischen Relevanz der *Veneninfiltration* ist problematisch, da diese mit bis zu 11 % selten ist [239] und nur wenige Studien diesen Parameter analysiert haben [240]. 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 ein selten untersuchter Parameter [241], der jedoch in einer Metaanalyse als prognostisch relevant eingestuft wurde [242] mit allerdings aufgrund der bisher untersuchten Fallzahl mit eingeschränkter Evidenz.

Die *Infiltrationstiefe* des Zervixkarzinoms in das zervikale Stroma ist ein in zahlreichen Studien untersuchter Parameter [94, 186, 211, 243-245] Dieser zeigt zumeist auch eine prognostische Bedeutung, ist aber oft assoziiert mit der Tumorgröße und einer pelvinen Lymphknotenmetastasierung. Die Definition einer tiefen Stromainfiltration ist nicht einheitlich und schwankt in den einzelnen Studien zwischen > 50 % bis > 75 % [94, 186,

211, 243-246]. 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. Die ICCR ordnet die Infiltrationstiefe als "required data item" ein [149].

Inwieweit der Unterscheidung zwischen *Mikro- und Makrometastasen* in pelvinen Lymphknoten eine prognostische Bedeutung zukommt, kann anhand der geringen Zahl vorliegender Studien [206, 247-249] nicht abschließend beurteilt werden. Nicht selten werden zudem der Nachweis isolierter Tumorzellen und von Mikrometastasen als „minimal nodal disease“ zusammengefasst [134, 135, 250]. Dennoch scheint es so zu sein, dass Patientinnen mit konventioneller Lymphonodektomie und dem Nachweis von Mikrometastasen eine ungünstigere Prognose als solche ohne Lymphknotenbeteiligung aufweisen [206, 247, 250], inwieweit das für Patientinnen mit Sentinel-Lymphknoten gilt, bleibt abzuwarten [195]. Zudem stellt der Nachweis von Mikrometastasen zumeist eine Indikation für eine adjuvante Radiatio dar, was in eingeschränkterem Maße auch für isolierte Tumorzellen gilt [189]. Für den Nachweis isolierter Tumorzellen bzw. der Unterscheidung zwischen Mikro- und Makrometastasen in para-aortalen Lymphknoten liegen noch weniger Daten vor [187, 251, 252].

Ein *immunhistochemisches Ultrastaging* von pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknoten (außerhalb der Aufarbeitung von Sentinel-Lymphknoten) kann die Detektionsrate von (Mikro-) Metastasen bzw. isolierten Tumorzellen erhöhen [187, 251, 252]. Die prognostische Bedeutung dieser Art des Ultrastagings ist aufgrund zu kleiner Fallzahlen noch unzureichend geklärt [187, 251, 252].

In den letzten Jahren ist der *HPV-Status* beim Zervixkarzinom Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Die Rate HPV-negativer *Plattenepithelkarzinome* ist mit deutlich $< 10\%$ aller Wahrscheinlichkeit nach prognostisch nicht relevant [197, 253]. Demgegenüber stellen HPV-negative *Adenokarzinome* eine Gruppe mit ungünstiger Prognose dar [153, 198, 253, 254]. HPV-negative Adenokarzinome zeigen im Vergleich zu HPV-positiven Adenokarzinomen ein signifikant höheres Alter, eine größere horizontale Tumorausdehnung, eine größere Invasionsstiefe, mehr Lymphgefäßeinbrüche, ein höheres Tumorstadium und ein vermehrt destruierendes Tumorstadium (Silva-Pattern C; [153, 224]). Bei HPV-negativen Tumoren handelt es sich zumeist um gastrische bzw. klarzellige oder mesonephrische, seltener echte primäre endometrioide Adenokarzinome [153, 224]. Zur IECC-Klassifikation des endozervikalen Adenokarzinoms, die neben morphologischen Kriterien auch auf dem HPV-Status beruht [152], sei auf den Abschnitt histologischer Tumortyp und [Tabelle 12](#) verwiesen. Zur Einordnung des Adenokarzinoms in die IECC-Klassifikation genügt zumeist die HE-Färbung, die ggf. durch eine p16-Immunhistochemie ergänzt werden kann. Die HPV-Bestimmung bzw. -Typisierung ist nur in Einzelfällen notwendig.

Aufgrund der Assoziation HPV-negativer Adenokarzinome mit den o.g. ungünstigen Prognosefaktoren [153] und den oben aufgeführten (seltenen) histologischen Subtypen und auch hier fehlender stage-by-stage und multivariater Analysen ist die prognostische Evidenz eingeschränkt. Jedoch sollte der histopathologische Nachweis eines gastrischen, klarzelligen bzw. mesonephrischen Adenokarzinoms im Rahmen der multidisziplinären Tumorkonferenz in die adjuvante Therapieentscheidung und Prognoseabschätzung einbezogen werden.

Zur Relevanz molekularer Marker und der auf molekularen Untersuchungen des The Cancer Genome Atlas-Projektes beruhende TCGA-Klassifikation (keratin-low versus -high Plattenepithelkarzinome) stehen derzeit nur eingeschränkte Daten zur Verfügung [204, 255, 256]. Die mit rund 33 % vermutlich häufigste Mutation beim Zervixkarzinom ist die PIK3CA-Mutation, wobei zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen hinsichtlich der Mutationsfrequenz keine Unterschiede bestehen, jedoch mutierte Tumoren ein signifikant kürzeres Überleben zeigen [257]. Eine KRAS-Mutation scheint ausschließlich in Adenokarzinomen vorzukommen [257], wobei diese möglicherweise charakteristisch für mesonephrische Karzinome ist [258]. Die TCGA-Analyse ergab auch eine Amplifikation immunmodulatorischer Gene [256]. In diesem Kontext zu erwähnenswert ist, dass die Bestimmung der intratumoralen Mikrosatelliteninstabilität [259], sowie der Mutationslast (tumor mutational burden; TMB) als auch die Evaluierung der PD-L1-Expression [260, 261] pathologisch-anatomisch auch an archiviertem Tumorgewebe (FFPE-Material) a posteriori möglich ist. Die Testung der PD-L1-Expression ist eine Voraussetzung für eine immunmodulatorische Therapie beim lokal fortgeschrittenen bzw. rezidierten Zervixkarzinom beschrieben [261-263]. Pembrolizumab ist von der FDA in den USA zugelassen (FDA 2018), derzeit jedoch nicht von der EMA. In der FDA-Zulassung ist der combined positive score (CPS) mit dem Antikörper PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Kit hinterlegt [264]. Der Einsatz von Pembrolizumab in der second-line Therapie wird in der überarbeiteten Version der NCCN-Guidelines bezüglich seiner Evidenz als category 2A eingestuft [160], setzt jedoch die Testung des Tumorgewebes mit einem PD-L1-Antikörper bzw. die Untersuchung bezüglich des Mikrosatellitenstatus voraus. Im gleichen Setting wird der Einsatz von NTRK-Inhibitoren mit dem Evidenzlevel category 2B nach vorangegangener Testung eingestuft.

Aufgrund der derzeit eingeschränkten Datenlage spielen molekulare Marker und die TCGA-Klassifikation zur Prognoseabschätzung des Zervixkarzinoms bzw. als mögliche therapeutische Targets noch keine Rolle [204, 223, 265-270]

Tabelle 13: Zusammenfassung von Standard-, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim mikroinvasiven Karzinom (Stadium T1a laut TNM-Klassifikation) (modifiziert 2021)

| Name | Standard-Faktor ¹ | Risiko-/Prognosefaktor | Therapierelevanz ² |
|---|------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| Tumorstadium | ja | Ja | ja |
| Tumortyp | ja | ja (nur neuroendokrin) | unklar |
| Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status) | ja | unklar | nein |
| Lymphgefäßinfiltration (L-Status) | ja | unklar (ggf. Sentinel bei pT1a1) | ja 3 |
| Veneninvasion (V-Status) | ja | unklar | ja3 |
| Lokalisation (endo-/ektozervikal) | ja | nein | nein |
| Resektionsränder (R-Klassifikation) | ja | ja | ja |
| Grading | ja | Unklar4 | 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 | Ja5 |
| Pelvine Lymphknotenmetastasen | ja | ja | ja6 |
| Mikro-/Makrometastasen | ja | unklar | ja (pN0 versus pN1) |
| Immunhistochemisches Ultrastaging von Lymphknoten (außer Sentinel-Lymphknoten) | nein | unklar | nein |
| <p>1 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>2 Therapierelevanz versteht sich für die Aussagen der Leitlinie. Bei unklaren Faktoren wurde auf Expertenniveau entschieden.</p> <p>3 nur in Kombination mit anderen Risikofaktoren; nicht als Einzelfaktor</p> <p>4 zudem kaum G3 beim mikroinvasiven Karzinom</p> <p>5 entsprechend Tumorstadium</p> <p>6 paraaortale Lymphknotenmetastasen beim mikroinvasiven Karzinom nahezu ausgeschlossen</p> | | | |
| EK | Konsens | | |

Tabelle 14: Zusammenfassung von Standard-, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim makroinvasiven Karzinom (Stadium > T1a laut TNM-Klassifikation) (modifiziert 2021)

| Name | Standard-Faktor ¹ | Risiko-/Prognosefaktor | Therapie-relevanz ² |
|---|------------------------------|---|--|
| Tumorstadium | ja | Ja | ja |
| Tumortyp | ja | ja (nur neuroendokrin) | Ja (nur neuroendokrin) |
| Wachstumspattern beim Adenokarzinom | ja/nein ³ | ja (vermutlich nur endozervikaler Subtyp) | unklar |
| Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status) | ja | unklar | nein |
| Lymphgefäßinfiltration (L-Status) | ja | unklar | unklar |
| Veneninvasion (V-Status) | ja | unklar | unklar |
| Lokalisation (endo-/ektozervikal) | nein | unklar | nein |
| Resektionsränder (R-Klassifikation) | ja | Ja | ja |
| Tiefe Stromainvasion | ja | Unklar ⁴ | Ja ⁴ |
| Grading | ja | Ja | Ja ⁵ |
| 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 Tumorgröße in cm | ja | Ja ⁶ | ja |
| Pelvine Lymphknotenmetastasen (N-Status) | ja | Ja | ja |
| Paraaortale Lymphknotenmetastasen (M-Status) | ja | Ja | ja |
| Mikro-/Makrometastasen | ja | unklar | ja (pN0 versus pN1) |
| Isolierte Tumorzellen in Lymphknoten | ja | unklar | unklar |
| Immunhistochemisches Ulrastaging von Lymphknoten (außer Sentinel-Lymphknoten) | nein | unklar | nein |
| HPV-Status beim Adenokarzinom | nein | Unklar ⁷ | nein |
| PD1/PDL1-Testung | nein | unklar | Unklar (mögl. beim fortgeschrittenen Ca) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Unter Standardfaktoren werden die regelhaft in der Routine erhobenen Faktoren der Tumorklassifikation verstanden und sind in den entsprechenden Kapiteln zur Aufarbeitung des Präparats beschrieben. 2. Therapierelevanz versteht sich für die Aussagen der Leitlinie. Bei unklaren Faktoren wurde auf Expertenniveau entschieden. 3. Die Angabe des sog. Wachstumspatterns (sog. Silva-Pattern) wird insbesondere beim endozervikalen Subtyp des Adenokarzinoms der Cervix uteri empfohlen; dort ist sie offenbar prognostisch relevant; bzgl. der prognostischen Relevanz auch bei anderen histologischen Subtypen liegen derzeit zu wenige Daten vor 4. Verschiedene Studien mit unterschiedlichen Definitionen 5. Nur in Kombination mit 2 weiteren Faktoren, nicht als Einzelfaktor 6. Bei FIGO IB/T1b-Tumoren cut-off der maximalen Tumorausdehnung 2 bzw. 4 cm (s. Text), bei FIGO IIA/T2a-Tumoren cut-off 4cm 7. HPV-negative Adenokarzinome haben wahrscheinlich eine ungünstigere Prognose; siehe dazu auch IECC-Klassifikation und WHO 2020 | | | |
| EK | Konsens | | |

Was wurde geändert?
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Grundlagen der Therapie

Dieses Kapitel wurde wenig überarbeitet. Es wurden die neuen Änderungen zum Sentinel-Konzept eingearbeitet. Frauen mit einem Zervixkarzinom FIGO IA1 und L1 sowie mit Zervixkarzinome bis 2 cm ohne Risikofaktoren sollten die Sentinelnodebiopsie angeboten werden. Zum Zeitpunkt der Leitlinie lag der Leitliniengruppe bereits die neue FIGO-Klassifikation vor. Die Datenlage beruht auf der vorherigen Klassifikation. Daher beziehen sich alle Tumorstadien auf der alten FIGO-Klassifikation

8. Grundlagen der Therapie

D. Denschlag, M.W. Beckmann, F.A. Stübs, M.C. Koch, C. Dannecker

| 8.1. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 (Diagnostik; Operative Therapie; Strahlentherapie; Medikamentöse Therapie; Lokalrezidiv; Fernmetastasen; Zervixkarzinom in der Schwangerschaft; Akzidentelles Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie; Neuroendokrines Zervixkarzinom) 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 Einteilung des Zervixkarzinoms nach der bisher gültigen FIGO-Klassifikation aus dem Jahr 2009 beruhte auf der bimanuellen klinischen Untersuchung des Gynäkologen. Dies begründet sich vor allem in der Tatsache, dass über 85% der Zervixkarzinome in Ländern mit eingeschränktem Zugang zur radiologischen Schnittbildgebung diagnostiziert

werden [271]. Diese Herangehensweise ist in der aktuellen Klassifikation von 2018 verlassen worden und es wurden einige klinisch höchst sinnvolle Aspekte übernommen, die letztlich bereits in die Routineversorgung Eingang gefunden haben (Tabelle 19). 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. Bislang galt die Diktion der Vermeidung von Kombinationstherapien bei der Behandlung der Frau mit Zervixkarzinom. Diese wurde in der Erstlinien-Therapie des rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms verlassen. Analog zu den Ergebnissen der GOG240-Studie wird zur Kombinationstherapie Cisplatin/Paclitaxel der Antikörper Bevacizumab hinzugenommen.

Konsenterte Abbildungen der Leitliniengruppe zu Therapiearten und deren Kombinationen beim Zervixkarzinom

Basierend auf Expertenkonsens, Konsens

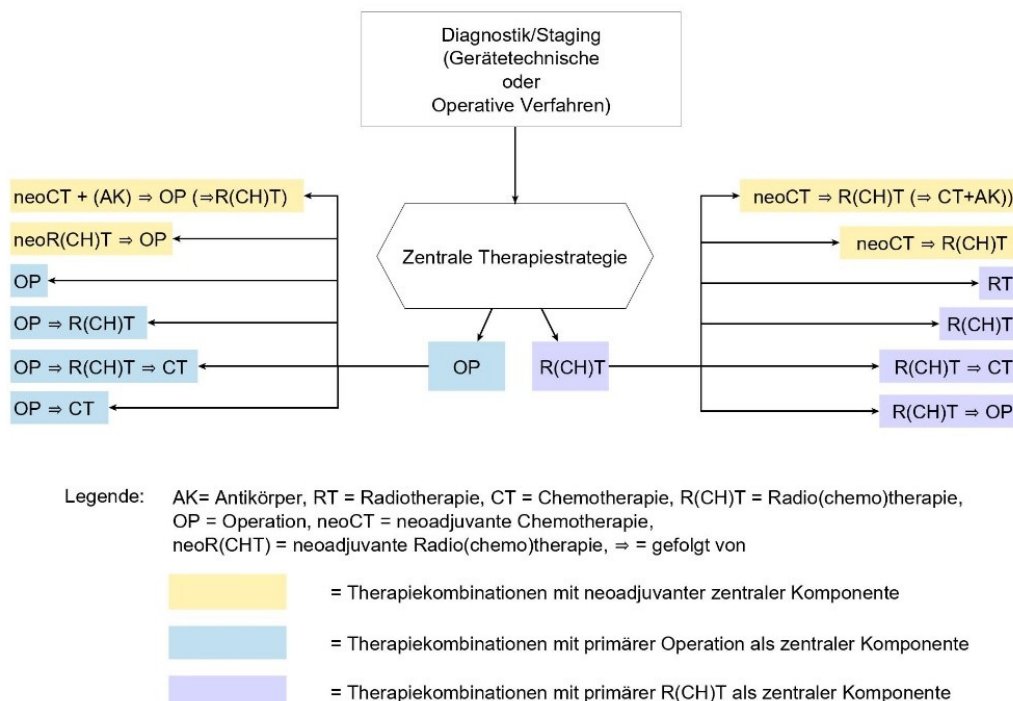


Abbildung 5: Therapiearten und deren Kombinationen für die Frau mit primärem Zervixkarzinom (Nicht alle sind Standardverfahren oder in größeren prospektiv-randomisierten Studien untersucht) (2021)

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 11: [Medikamentöse Therapie](#)), strahlentherapeutischen Optionen (Kapitel 10: [Strahlentherapie](#)) und operativen Therapien (Kapitel 9: [Operative 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 24: [Versorgungsstrukturen](#) dargestellt.

8.1. Primäre Therapie

Die primäre Therapie besteht entweder aus einer Operation oder einer Radio(chemo)therapie. Dass sich der unimodale Ansatz in Deutschland immer weiter durchsetzt, lässt sich mittlerweile an den QI der Gynäkologischen Krebszentren abbilden (Kapitel 25 [Qualitätsindikatoren](#)). 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 (Kapitel 9 [Operative Therapie](#) und Kapitel 8.6) [272]. Dies ist ein Unterschied zur internationalen v.a. angelsächsischen Literatur, wo ab Stadium IB2 die primäre Radio(chemo)therapie eingesetzt wird [273]. Im Stadium IIB wird in dieser Leitlinie im Gegensatz zu älteren Leitlinien auch für Deutschland 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. (s. [Tabelle 13](#) und [Tabelle 14](#)) wird ebenfalls die Radi(chemo)therapie empfohlen. 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 IIB), 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 gleichwertigen Langzeitergebnissen bei unterschiedlichem Rezidivmuster und Nebenwirkungsprofil der Therapien.

8.1.1. Operation – Hysterektomie und Lymphonodektomie

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

8.1.1.1. Operation der Gebärmutter

Zur Klassifikation der radikalen Hysterektomie wird als Standard die Piver-Rutlege-Klassifikation von 1974 verwendet [274]. 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) [275-277], die sich aber als Standard nicht durchgesetzt haben. Die vorliegende Leitlinie bezieht sich deshalb auf die Piver-Rutledge-Klassifikation [274], die hauptsächlich in der publizierten Literatur und in den meisten Studien verwendet wird bzw. wurde.

8.1.1.1.1. Konsensbasierte Abbildung zu operativen Therapietechniken und -prinzipien (2014)

Basierend auf Expertenkonsens, Konsens

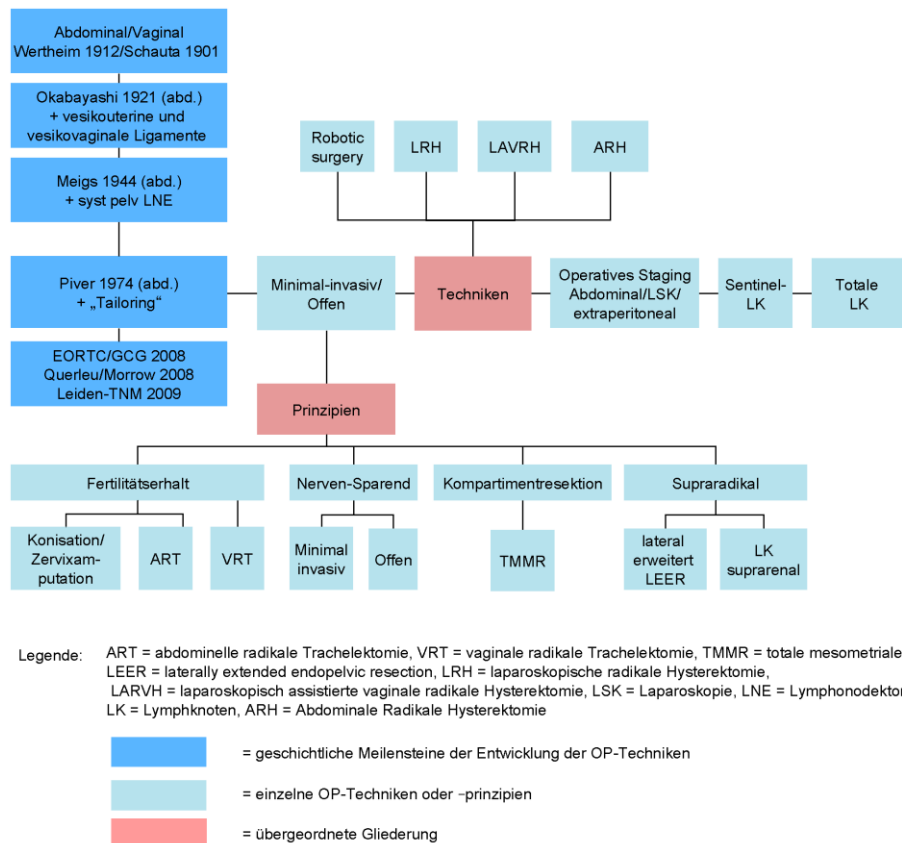


Abbildung 6: Operative Therapietechniken und -prinzipien (2014, 2021)

8.1.1.2. Lymphonodektomien bzw. Sentinellymphknoten zur Definition des Tumorstadiums

| 8.2. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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.

| 8.3. | Konsensbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Die alleinige Sentinel-Lymphonodektomie sollte eingesetzt werden bei: <ul style="list-style-type: none"> • Präoperativer Darstellung (Patentblau und radioaktiv), • oder intraoperativer Darstellung (Indocyaningrün), • Bei Darstellung bzw. Detektion von Sentinel Lymphknoten <u>beidseits</u>, • Bei Primärtumoren im Stadium T IA 1 L1 und/oder FIGO IA 2, • Bei Primärtumoren im Stadium T IB1 (≤ 2 cm) • Entfernung aller dargestellten bzw. detektierten Sentinel Lymphknoten. | |
| | Starker Konsens | |

| 8.4. | Evidenzbasiertes Statement | Modifiziert 2021 |
|---------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Wenn die alleinige Sentinel-Lymphonodektomiemethode durchgeführt wird, sollen folgende Färbemethoden durchführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Anfärbung Darstellung bzw. Detektion mittels Patentblau und radioaktivem Tracer oder • Anfärbung Darstellung bzw. Detektion mittels Indocyaningrün | |
| Level of Evidence 2++ | Literatur: [278-280] | |
| | Starker Konsens | |

Die bildgebenden Verfahren CT, MRT oder FDG-PET-CT weisen keine ausreichende Sensitivität und Spezifität zur sicheren Detektion von Lymphknotenmetastasen auf [278, 281-283]. Exemplarisch sei hier die Meta-Analyse mit 72 eingeschlossenen Studien und

5.042 Patientinnen genannt, welche die Sentinel-Methodik beim Zervixkarzinom mit den diversen bildgebenden Verfahren (CT, MRT, PET-CT) bzgl. Detektion einer Lymphknoten-Metastasierung verglich [283]. In dieser Arbeit 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. Dies zeigt das die Sentinel-Methodik den verglichenen bildgebenden Verfahren überlegen ist.

Speziell kleine Metastasen bleiben oft durch die herkömmliche Bildgebung unentdeckt (siehe Kapitel 6). Auf der anderen Seite geht eine systematische Lymphonodektomie mit einer erheblichen intra- und postoperativen Komplikationsrate (Parästhesien Lymphocelen, Lymphödeme etc.) einher. Daher erscheint das Konzept der Sentinel-Lymphknoten Detektion beim primären Zervixkarzinom unter bestimmten Voraussetzungen (s. Empfehlung 8.3.) sinnvoll und empfehlenswert. Die SENTICOL I-Studie zeigte allerdings, dass nach spätestens 6 Monaten kein Unterschied bezüglich der Lymphödem-Symptomatik zwischen den Vergleichsgruppen nachweisbar war (radikale LNE vs. SNL) [284].

Diesbezüglich scheint beim Zervixkarzinom als einem „Mittellinientumor“ die Sentinel-Methodik nur eine hinreichende Sicherheit bei einem Primärtumor < 2 cm, einer kombinierten Darstellung mittels Patentblau und radioaktivem Tracer, und bei beidseitiger Darstellung von Sentinel-Lymphknoten zu haben [282]. Die neueren Senticol-Studien schließen allerdings Patientinnen mit Tumoren bis 4 cm ein. Hier liegen allerdings noch keine Vollpublikationen vor [285]. Mittlerweile ist die intraoperative Darstellung der Sentinel-Lymphknoten mittels ICG der kombinierten Darstellung mittels radioaktivem Tracer und Patentblau mindestens gleichwertig [279].

Das Sentinel-Konzept bei Frauen mit Zervixkarzinom wird seit mehr als 15 Jahren evaluiert. Die überwiegende Mehrzahl der vorliegenden Publikationen berichten allerdings lediglich über uni-zentrische retrospektive Erfahrungen so dass deren Aussagekraft begrenzt ist. In der bisher größten prospektiven multizentrischen Studie (AGO Uterus 3) an insgesamt 590 Patientinnen, lag die Detektionsrate bei 94 %, wenn mittels Technetium und Patent-Blau in Kombination markiert worden war. Darüber hinaus konnte mittels einer nachträglichen Stratifizierung zwischen Tumoren > und < 2 cm gezeigt werden, dass der entscheidende negative Vorhersagewert lediglich bei kleinen Tumoren akzeptable Werte (< 99 %) erreichte [281].

Die Überlegenheit des kombinierten Einsatzes von Technetium und Blaulösung bzgl. der Detektionsraten (94-97 % - vgl. Tax et al 2015 bzw. Wang et al 2014) wurden in der Zwischenzeit durch diverse Metaanalysen bzw. systematischen Reviews bestätigt.

Gleiches gilt für die Abhängigkeit von der Tumorgröße. Exemplarisch sei hier die Meta-Analyse von Kadkhodayan et al von 2014 erwähnt. In dieser Arbeit ergab die gepoolte Analyse eine Detektionsrate von 94 % bzw. eine Sensitivität von 95 % für Tumore < 2 cm im Gegensatz zu Tumoren > 2 cm, wo die Detektionsrate lediglich bei 74 % und die Sensitivität bei 82 % lag.

Die Notwendigkeit der bilateralen Darstellung wurde von Cibula et al in ihrer Publikation über 645 Patientinnen beschrieben. In dieser Arbeit konnten die Autoren eine signifikant höhere Rate an Lymphknoten-Metastasen detektieren als im Vergleich zu einer lediglich uni-lateralen Detektion [286].

Die Sicherheit bei bilateraler Detektion wird auch durch die Daten der prospektiven SENTICOL I Studie bestätigt [284]. In dieser Studie trat bei 104 Patientinnen, bei denen

eine bilaterale Darstellung gelungen war, kein einziger falsch-negativer Sentinel-Lymphknoten auf.

Bisher galt die Markierung der Lymphknoten mittel Patentblau und radioaktivem Tracer als Standard für die Sentinel-Methode beim Zervixkarzinom [287, 288]. Mit der Kombination der beiden Methoden wurden die höchsten Raten an detektierten Lymphknoten und Sensitivitäten für positive Lymphknoten erreicht (Sensitivität: 91,3%; 95% KI 87,5 - 94,2) [289].

In den letzten Jahren hat sich hierzu durch den Einsatz von Indocyaningrün (ICG) visualisiert durch „near-infrared“ Fluoreszenz-Filter zunehmend eine valide Alternative etabliert (Einsatz allerdings off-label), mit dem Vorteil hierbei komplett auf den Einsatz radioaktiver Substanzen und Patentblau (allergenes Potential in der Schwangerschaft) verzichten zu können. [290].

In einem systematischen Review mit 538 eingeschlossenen Patienten konnte gezeigt werden, dass ICG im Vergleich zur Kombination aus Technetium und Patent Blau gleichwertige Detektionsraten erzielt (OR 0,96; 95 %: KI 0,45–2,02; p = 0,91). In der Detektion von bilateralen Lymphknoten war ICG der Kombination von Patentblau und Radioaktivem Tracer tendenziell überlegen ohne allerdings statistische Signifikanz zu erreichen (OR 0,37; 95 % KI 0,07–2,12; p = 0,27) [279].

Bezüglich der histologischen Aufarbeitung des Gewebes sollte in Analogie zum Mammakarzinom das sogenannte Ultra-Staging zur Anwendung kommen um eine suffizient hohe Detektionsrate vorliegender Metastasen zu erreichen. Diese Technik wird im Detail im Kapitel [7 Pathologie](#) abgehandelt.

Die alleinige Sentinel-Lymphonodektomie ist damit weiterhin kein Standardverfahren für alle Stadien. Die überwiegende Mehrzahl der Studien bis dato beschreiben die Sentinel-Technik lediglich in Verbindung mit einer systematischen Lymphonodektomie und enthalten keinerlei Daten bzgl. Überleben. Eine Aussage über die Sicherheit der alleinigen Sentinel-Lymphonodektomie ist daher nur bedingt möglich. Auch die maximale Tumorgröße von 2 cm [281] zum Erreichen einer ausreichenden Sicherheit der Methode beruht auf retrospektiven Analysen.

Die geplante Durchführung der prospektiv randomisierten Phase III (Senticol III) Studie (ClinicalTrials.gov identifiziert: NCT03386734) hat als primäre Ziele das 3-Jahres krankheitsfreie Überleben und die Lebensqualität bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom. Dafür werden die Patientinnen 1:1 in folgende zwei Gruppen randomisiert: Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation vs. pelvine systematische Lymphonodektomie. Insgesamt sollen 950 Patientinnen eingeschlossen werden. Diese Studie wird hoffentlich die Frage nach der Sicherheit dieser Technik auf höchster Evidenz-Ebene final beantworten. Diese Studie schließt auch Tumore höherer Stadien ein (FIGO IA1 bis IIa1) [285].

Auch die Publikation einer vergleichbaren prospektiv randomisierten Studie mit 1200 Patientinnen der AGO/ARO zur Evaluierung des Sentinel-Konzepts steht zum Zeitpunkt der Überarbeitung der Leitlinie aus (NCT01157962). Den Autoren der Leitlinie erscheinen aber vor allem in Anbetracht der geringen Rate an Lymphknotenmetastasen in frühen Stadien (T1a1 + L1, IA2, IB1 < 2cm) die Daten aber ausreichend, um die Methode unter den genannten Bedingungen zu empfehlen.

8.1.1.3. **Begriffsdefinition der Lymphonodektomie**

Im Rahmen einer Lymphonodektomie beim Zervixkarzinom werden zum einen die unterschiedlichen anatomischen Lymphabflussgebiete (pelvin bzw. paraaortal) welche den Uterus drainieren differenziert.

Zudem existieren in der Literatur unterschiedliche Begrifflichkeiten hinsichtlich der Radikalität einer Lymphonodektomie die nachfolgend zum besseren Verständnis der Empfehlungen erläutert werden.

Generell ist im Rahmen einer histologischen Lymphknoten-Evaluation zusätzlich eine Beurteilung der parametranen, der vesikouterinen, sowie einer peritonealen Ausbreitung möglich bzw. sinnvoll.

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.

Falls ein pelviner Lymphknotenbefall besteht, erfolgt eine paraaortale Lymphonodektomie entlang der Aorta bzw. Vena Cava bis zum Abgang bzw. Einmündung der Nierengefäße.

Selektives Lymphknotenstaging

Das selektive Lymphknotenstaging dient der histologischen Diagnostik. Es wird versucht eine repräsentative Anzahl von Lymphknoten der entsprechenden Lymphabflussgebiete zur Stadien-Definition zu entfernen.

Prinzipiell wird dieses Vorgehen von der LL-Gruppe nicht empfohlen, da bzgl. des Nutzens dieser Technik keine validen Daten vorliegen.

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 [291, 292].

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. Abgesehen von der geringeren Morbidität beinhaltet diese Technik das Potential ungewöhnliche Lymphabflusswege zu detektieren (9) bzw. durch die Anwendung von histologischem Ultrastaging die Detektion von Mikrometastasen zu erhöhen (8, 10). Die Rolle der Detektion von intrauterinen (Lucas Championniere) und oder parametranen Lymphknoten ist unklar. Diese Lymphknoten sind bei der Sentinel-Technik mittels Technetium aufgrund der Nähe zum Primärtumor schwer zu detektieren [293].

8.1.1.4. Drainageeinlage nach Lymphonodektomie

| 8.5. | Evidenzbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|--------------------------------|--|--------------|
| 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+ | Literatur: [294] | |
| | 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 [294] untersuchte die Effekte retroperitonealer Drainagen bezogen auf die Prävention von Lymphozelen und davon abhängiger Beschwerden (symptomatische Lymphozelen) bei pelvinen Lymphonodektomien 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.

8.1.2. 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.

8.2. Neoadjuvante medikamentöse Therapie

| 8.6. | Evidenzbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Eine medikamentöse neoadjuvante Therapie kann bei ausgewählten Risikopatientinnen durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 1- | Literatur: [295, 296] | |
| | Starker Konsens | |

Die Therapieoptionen und Indikationen der neoadjuvanten medikamentösen Therapie sowie die hierzu verfügbaren Daten werden in Kapitel [11: Medikamentöse Therapie](#) abgehandelt. Aktuell ist diese Therapieoption kein Standard. Es gibt nach neoadjuvanter Therapie eine höhere Rate an operablen Befunden [296]. Dies ist auch unter dem Aspekt eines etwaigen Kinderwunsches in Spezialsituationen diskutierbar. In einem Systematic Review mit 88 schwangeren Patientinnen mit Zervixkarzinom (FIGO I-IV), die eine platinhaltige neoadjuvanten Chemotherapie bekommen haben, waren nach einem medianen Follow-up von 17 Monaten alle Kinder gesund [297]. Es konnte keine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens durch den Einsatz der neoadjuvante Chemotherapie gezeigt werden. In einer Metaanalyse wurden 739 Patientinnen aus randomisierten RCT's mit Patientinnen mit Zervixkarzinom (FIGO IB1 - III) eingeschlossen (Gesamtüberleben: (OR 1,17; 95 % KI: 0,85 - 1,61; P = 0,35) und Krankheitsfreies Überleben (OR 1,09; 95 % KI: 0,77 - 1,56; P = 0,62)) [298]. Allerdings konnte eine signifikante Reduktion der Lymphknotenmetastasen (OR 0,45 95 % KI 0,29 - 0,7; P = 0,0005) und der Parametrieninfiltration (OR 0,48 95 % KI 0,25 - 0,92; P = 0,03) gezeigt werden, ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben. Eine genaue Darstellung der Risikopatientinnen, sowie der potentiellen Risiken finden sich in Kapitel [11.1 Primärbehandlung](#).

| 8.7. | Konsensbasiertes Statement nach systematischer Recherche | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Die Bedeutung tumorbefallener Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie für die weitere Therapieplanung ist unklar. | |
| | Konsens | |

Trotz systematischer Suche konnte keine Literatur identifiziert werden, 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.

8.3. Adjuvante Therapie

8.3.1. Adjuvante Therapie nach primärer Operation

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

| 8.8. | Konsensbasiertes Statement nach systematischer Recherche | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 | |

Bei der systematischen 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 Lokalrezidivraten, 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 [96]. 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 [10.1.5](#) [11.2](#) [11.2.2](#) dargelegt. Zudem werden die Risikofaktoren in Kapitel [7.3](#) ausführlich aufgearbeitet.

Die Datenlage zum Vorgehen bei Fernmetastasen und das genaue Vorgehen werden in den Kapiteln [11.2](#) und Kapitel [18](#) ausführlich dargelegt. Bei bereits präoperativ ≥ 3 bekannten Risikofaktoren (z.B. L1, V1, G3) ist analog der obenstehenden 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 Therapie Nebenwirkungen, Wunsch nach maximaler Sicherheit).

8.3.2. Adjuvante Therapie nach primärer Radio(chemo)therapie

Nach einer primären Radio(chemo)therapie kann eine sekundäre Hysterektomie unter bestimmten Voraussetzungen (siehe Kapitel [9](#)) oder eine erweiterte Chemotherapie (siehe Kapitel [11](#)) diskutiert werden.

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

| 8.9. | Konsensbasierte Empfehlung nach systematischer Recherche | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | In den Stadien ≤ FIGO-Stadium IIA sollte bei nicht zu erwartender adjuvanter Therapie (fehlende präoperative Risikofaktoren) die primär operative Therapie erfolgen. | |
| | Konsens | |

Bei der systematischen Suche 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 [273, 299] (siehe hierzu Kapitel [8.6](#)). 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 [85].

8.5. 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.

8.5.1. Therapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms

Der Begriff des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms ist unklar definiert. 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.

8.5.2. 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 [273]. 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 [8.5.4](#)). Nach der neuen FIGO Klassifikation von 2018 gelten paraaortale Lymphknotenmetastasen als regionäre Lymphknotenmetastasen und nicht wie bisher als Fernmetastasen. Davon unabhängig ist es 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.) im Bauchraum haben keine ausreichende diagnostische Sicherheit. Die MRT zur Einschätzung der lokoregionären Ausbreitung des zentralen Tumors bzw. die CT zur Beurteilung der Lymphknoten und der Beckenwände können eingesetzt werden. Die PET hat derzeit keine Bedeutung für die Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms und sollte speziellen Fragestellungen in der Rezidiv-Situation vorbehalten sein. Bei V.a. einen Tumor muss die histologische Sicherung vor der Therapieplanung erfolgen.

8.5.3. Therapie des Lokalrezidivs (c/pM0)

Zur Definition des Lokalrezidivs siehe Kapitel [17 Lokalrezidiv](#). Grundlage der Behandlung des Lokalrezidivs ist der histologische Nachweis und die Ausbreitungsdiagnostik (bildgebend, operativ). Siehe hierzu Kapitel [6 Diagnostik](#).

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

Zur Definition der metastasierten Situation siehe Kapitel [18 Fernmetastasen](#). Grundlage der Behandlung von Metastasen ist der histologische Nachweis und die Ausbreitungsdiagnostik (bildgebend, operativ). Siehe hierzu Kapitel [6 Diagnostik](#).

8.6. Stadienabhängige Therapie

8.6.1. 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.

8.6.2. 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 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 dargestellt.

Die stadienabhängigen Risikofaktoren zur Therapiegrundlage sind in Kapitel [7.3](#) in [Tabelle 13](#) (Mikroinvasives Karzinom) und [Tabelle 14](#) (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.

Die FIGO-Stadien in den folgenden Empfehlungen beziehen sich auf die FIGO-Klassifikation von 2009. Zum Zeitpunkt der Verfassung der Leitlinie lag den Autoren

bereits die aktuelle FIGO-Klassifikation von 2018 vor. Allerdings sind die Studien, die Grundlage der Evidenz für diese Leitlinie sind, noch unter der alten FIGO-Klassifikation durchgeführt worden. Die Empfehlungen in dieser Leitlinie beziehen sich daher auf die alte FIGO-Klassifikation.

8.6.2.1. FIGO-Stadium IA

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

| 8.10. | Konsensbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Im <i>Stadium IA1</i> ohne <u>Risikofaktor</u> soll folgendermaßen therapiert werden: | |
| | Operation: <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. | |
| | Radio(chemo)therapie: <ul style="list-style-type: none"> • nicht indiziert. | |
| | Konsens | |

| 8.11. | Konsensbasierte Empfehlung | Neu 2021 |
|-----------|---|----------|
| EK | Im Stadium IA1 mit <u>Lymphgefäßinfiltration (L1)</u> soll folgendermaßen therapiert werden: | |
| | Operation: <ul style="list-style-type: none"> • Sentinellymphonodektomie ist 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. | |
| | Radio(chemo)therapie: <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 % [300]. Im Stadium pT1a1 mit Vorliegen von bis zu einem Risikofaktor ist deshalb eine radikale Lymphonodektomie nicht indiziert [84]. Bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom pT1A1 und Lymphgefäßinfiltration (L1) empfiehlt die Leitliniengruppe die beidseitige Sentinellymphonodektomie (SNB) (s. Empfehlung 8.11.).

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/LLETZ) oder als Laserkonisation durchzuführen. Die beiden Verfahren sind onkologisch vergleichbar und sind je nach örtlichen Gegebenheiten und Erfahrung des Operateurs anzuwenden [301-304]. Bereits die Vorgängerleitlinien lehnen die Messerkonisation und im speziellen die Sturmdorfnahrt ab [1]. Die Sturmdorfnahrt wird aufgrund der deutlich veränderten postoperativen Anatomie und der somit erschwerten bis nahezu unmöglichen suffizienten Nachsorge abgelehnt [302, 304]. Die Rezidivrate ist auch nach alleiniger Konisation (mit negativen Schnitträndern) niedrig [305].

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 [7.3 Tabelle 13](#) (Mikroinvasives Karzinom) und [Tabelle 14](#) (Makroinvasives Karzinom) dargestellt.

| 8.12. | Konsensbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|-----------|---|------------------|
| 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 mittels SNB: <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 mittels SNB: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Konisation mit Zervixkürettage oder ◦ radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage. • bei tumorbefallenen 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 tumorbefallenen 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 und/oder paraaortalen 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 bei mikroinvasiven Tumoren (IA1-IA2) und maximal 2 Risikofaktoren die alleinige Durchführung der Sentinelmethode durchgeführt werden. (siehe Kapitel [8.1.1.2](#)).

Die stadienabhängigen Risikofaktoren zur Therapiegrundlage sind in Kapitel [7.3 Tabelle 13](#) (Mikroinvasives Karzinom) und [Tabelle 14](#) (Makroinvasives Karzinom) dargestellt.

Unter R(CH)T wird in der vorliegenden Leitlinie die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer verstanden (siehe für Details Abschnitt [8.6.2.4](#)).

| 8.13. | Konsensbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Im <i>Stadium IA2</i> <u>mit mindestens zwei Risikofaktoren</u> sollte folgendermaßen therapiert werden: | |
| | Operation (kein Fertilitätserhalt möglich) mit SNB: <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 medialen (Uterus-nahen) Hälfte 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. | |
| | Radio(chemo)therapie: <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 [300]. 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 [306-309].

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 [310, 311]. Auch bei fehlendem Wunsch nach Fertilitätserhalt besteht aus onkologischer Sicht keine Indikation zur Durchführung einer Hysterektomie [310, 311]. 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 Kapitel [7.3 Tabelle 13](#) (Mikroinvasives Karzinom) und [Tabelle 14](#) (Makroinvasives Karzinom) dargestellt.

Unter R(CH)T wird in der vorliegenden Leitlinie die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer verstanden (siehe für Details Abschnitt [8.6.2.4](#)).

8.6.2.2. FIGO-Stadium IB1 und IIA1

Histologisch gesichertes Zervixkarzinom Stadium IB1 und IIA1

| 8.14. | Konsensbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Im <i>Stadium IB1 und IIA1</i> sollte folgendermaßen therapiert werden: | |
| | <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 medialen (Uterus-nahen) Hälfte der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion im Gesunden (Piver II) ○ mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette (IIA1). • bei Tumoren < 2 cm ohne Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Operatives Staging mittels SNB und ○ radikale Hysterektomie mit Resektion der medialen (Uterus-nahen) Hälfte 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 mittels SNB 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. <p>Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.</p> | |
| | Konsens | |

Patientinnen mit Zervixkarzinom bis FIGO IB1 sollte eine offene radikale Hysterektomie angeboten werden (s. Empfehlung [8.14.](#)). Die Empfehlung beruht auf einer randomisiert kontrollierten Studie von Ramirez et al. Es wurden 631 Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO IA1 bis FIGO IB1 entweder in den Arm einer laparoskopischen radikalen Hysterektomie (inklusive robotic surgery) oder einer abdominalen offenen radikalen Hysterektomie randomisiert. Die Studie lässt keine Aussage über die Stadien IIA1 und IIA2 zu. Die genaue Datenlage wird im Kapitel [9 Operative Therapie](#) dargelegt.

Die stadienabhängigen Risikofaktoren zur Therapiegrundlage sind in Kapitel [7.3 Tabelle 13](#) (Mikroinvasives Karzinom) und [Tabelle 14](#) (Makroinvasives Karzinom) dargestellt.

Unter R(CH)T wird in der vorliegenden Leitlinie die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer verstanden (siehe für Details Abschnitt [8.6.2.4](#)).

8.6.2.3. FIGO-Stadium IB2, IIA2 und IIBHistologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom *Stadium IB2, IIA2 und IIB*

| 8.15. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Im <i>Stadium IB2, IIA2 und IIB</i> mit maximal 2 Risikofaktoren sollte folgendermaßen therapiert werden: | |
| | <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. <p>Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.</p> | |
| | Starker Konsens | |

Die zugrunde liegende Datenlage ist in den Kapiteln [9](#); [10](#); [8.3](#); [11](#) und [18](#) aufgeführt.

Die stadienabhängigen Risikofaktoren zur Therapiegrundlage sind in Kapitel [7.3 Tabelle 13](#) (Mikroinvasives Karzinom) und [Tabelle 14](#) (Makroinvasives Karzinom) dargestellt.

Unter R(CH)T wird in der vorliegenden Leitlinie die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer verstanden (siehe für Details Abschnitt [8.6.2.4](#)).

| 8.16. | Konsensbasiertes Statement nach systematischer Recherche | Modifiziert 2021 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Die radikale Hysterektomie vor der geplanten Radio(chemo)therapie hat keinen Vorteil für das krankheitsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben der Patientin. | |
| | Starker Konsens | |

Trotz systematischer Suche (siehe Leitlinienreport) konnten keine Studien identifiziert werden, die eine klare Beantwortung der Frage ermöglicht hätten, ob bei pelvinen und/oder paraortalen Lymphknotenmetastasen die radikale Hysterektomie einen Vorteil für die Patientin in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben hat, Aufgrund der erhöhten Morbidität durch die Kombination der Verfahren (siehe auch Kapitel 9) ist die Leitliniengruppe der Ansicht, dass daher nicht von einem Nutzen für die Patientin auszugehen ist. Die Patientin ist in jedem Fall über die erhöhte Morbidität aus Standardoperation und Radio(chemo)therapie zu informieren.

8.6.2.4. FIGO-Stadium III

Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom Stadium III

| 8.17. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 paraortalen 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 10 dargestellt.

8.6.2.5. FIGO-Stadium IV

Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom Stadium IVA und IVB

| 8.18. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------------|---|--------------|
| 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 [17 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 [312].

Unter R(CH)T wird in der vorliegenden Leitlinie die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer verstanden (siehe für Details Abschnitt 8.6.2.4).

| 8.19. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------------|--|--------------|
| EK | Im Stadium IVB 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.

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Operative Therapie

Das Kapitel wurde stark verändert. Auf Grundlage der neuen Evidenz aus dem LACC-Trial wurde die Empfehlung zum operativen Vorgehen bei der radikalen Hysterektomie der Patientin mit Zervixkarzinom geändert. Hier soll das offene Verfahren gegenüber laparoskopischen Verfahren klar präferiert werden. Die entsprechende Empfehlung dazu wurde überarbeitet. Die Leitliniengruppe bewertet die prophylaktische Salpingektomie bei geplanter Hysterektomie als positiv.

9. Operative Therapie

D. Denschlag, C. Dannecker, M.W. Beckmann, F.A. Stübs, M.C. Koch

9.1. Therapieprinzipien und -techniken

Für die Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom haben sich neben dem therapeutischen Standard in den letzten 20 Jahren vielfältige operative Therapieprinzipien und -techniken entwickelt (siehe [Abbildung 6](#)). Diese werden im Kapitel [8](#) 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, Kompartimentresektion (TMMR), 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).

Ziel der operativen Therapie des frühen Zervixkarzinoms ist es multimedialen Therapien zu vermeiden, sprich eine adjuvante Radiochemotherapie oder adjuvante Operation zu vermeiden und die Morbidität gering zu halten. Diese Zielsetzung folgt v.a. der nervenschonenden Therapieansatz der totalen mesometrialen Resektion (TMMR). In über 500 Patientinnen konnten unizentrisch prospektiv sehr vielversprechende Survivaldaten nachgewiesen werden [291, 292]. Eine offene multizentrische Beobachtungsstudie wird klären, ob die excellenten Überlebensdaten multizentrisch bestätigt werden können.

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](#)).

Mit der 2018 veröffentlichten Phase III Studie, die 631 Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO IA1 bis FIGO IB1 entweder in den Arm einer laparoskopischen radikalen Hysterektomie (inklusive roboterassistierter Chirurgie) oder einer abdominalen offenen radikalen Hysterektomie randomisiert hat, liegt der Leitliniengruppe erstmals eine randomisiert kontrollierte Studie vor, die Stellung zum operativen Zugang bei den o.g. Tumorstadien bezieht. Es konnte keine Nicht-Unterlegenheit der mikrochirurgischen vs. Offenen Chirurgie bzgl. des krankheitsfreien Überlebens gezeigt werden: 96,5 % vs. 86,0 % (95 % Konfidenz Intervall -16,4 bis -4,7; P = 0,87 für Nichtunterlegenheit). In Bezug auf das Gesamtüberleben nach 3 Jahren war die offene Hysterektomie der laparoskopischen

Hysterektomie ebenso signifikant überlegen: 99,0 % vs. 93,8 % (Hazard Ratio (HR): 6,00; 95 % KI, 1,77 bis 20,30).

Dem gegenüber stehen die aktuellen Zahlen der 8. Onkologischen Qualitätskonferenz 2020. Dafür wurden zwischen 2000-2018 die Zahlen der Tumorzentren von 43.091 Patientinnen aus 11 Bundesländern retrospektiv ausgewertet. Eine der ausgewerteten Punkte war die operative Therapie: minimal invasiv vs. offen chirurgisch. Die minimal invasiven Operationen haben über die Zeit unabhängig von Alter und Stadium zugenommen. Mit fast 60 % der Fälle stellte die vaginale Hysterektomie den Hauptzugangsweg dar. Im Gegensatz zu den international publizierten prospektiven Daten konnte in dieser Auswertung die Überlegenheit der minimalinvasiven OP-techniken in Bezug auf das Gesamtüberleben unabhängig vom Stadium der Erkrankung gezeigt werden (HR 1,494 KI 1,334 - 1,673; $p < 0.0001$) [24]. Aufgrund der deutlich höheren Aussagekraft beruft sich die Leitliniengruppe auf den RCT.

9.2. Operatives Vorgehen

Die klassische Operationstechnik ist die radikale Hysterektomie. Diese wird stadienabhängig in der Klassifikation nach Piver-Ruthledge et al. 1974 [274] in Anlehnung an die Empfehlungen von Wertheim, Meigs, Latzko, Okabayashi und anderen durchgeführt (siehe [Abbildung 6](#) und Klassifikation der radikalen Hysterektomie).

Die Grundprinzipien der Operation bestehen bei der abdominalen Radikaloperation aus folgenden Schritten. Das Vorgehen bei den laparoskopischen oder Roboterunterstützten 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 [8.1.1.3](#))
- Darstellung und Absetzen der Parametrien stadienabhängig mit ausreichendem Sicherheitsabstand zum Tumor (siehe Klassifikation der radikalen Hysterektomie)
- 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
- Verschluss der Bauchdecken

Die Klassifikation nach Piver et al. unterscheidet fünf Grade der Radikalität der Hysterektomie [274]:

Klassifikation der radikalen Hysterektomie (Geprüft 2021)

- **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 IV:** Resektion von Teilen der Blase und des distalen Ureters mit Ureterneuimplantation

| 9.1. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | In der Postmenopause sollte bei makroinvasivem Karzinom eine beidseitige Adnexektomie im Rahmen einer Hysterektomie durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens | |

Eine Entfernung der Eileiter scheint keinen negativen Folgen für die ovarielle Funktion zu haben [313, 314], vermag aber potentiell das Risiko für die Entstehung eines Ovarial- oder Tubenkarzinoms zu reduzieren [315] Falconer H et al, 2015. Schätzungen zufolge könnte die Rate an High-Grade serösen Ovarialkarzinomen in den nächsten 20 Jahren um 40 % reduziert werden, wenn im Rahmen einer Hysterektomie beide Eileiter mit entfernt würden [316]. Zudem scheint diese Prozedur nicht mit einer erhöhten Morbidität für die Patientin einherzugehen [317]. Von daher sollte diese zusätzliche Maßnahme bzw. deren potentieller Benefit mit der Patientin individuell diskutiert werden.

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 % [318]. Daher empfiehlt die Leitliniengruppe die Adnexektomie für alle postmenopausalen Patientinnen ab Stadium IB1 und bei prämenopausale Patientinnen

mit einem Adenokarzinom im Stadium IB2, IIA2 und IIB (siehe Empfehlungen 8.14 und 8.15.).

| 9.2 | Evidenzbasierte Empfehlung | Neu 2021 |
|--------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad B | Die offene radikale Hysterektomie sollte den Patientinnen bis FIGO IB1 angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1+ | Literatur: [319] | |
| | Starker Konsens | |

Eine Entfernung in einer großen multizentrischen Phase III Studie publiziert im Jahr 2018 wurden 631 Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO IA1 bis FIGO IB1 entweder in den Arm einer laparoskopischen radikalen Hysterektomie (inklusive robotic surgery) oder einer abdominalen offenen radikalen Hysterektomie randomisiert. Die primäre Zielgröße war das Krankheitsfreie-Überleben nach 4,5 Jahren und die nicht Unterlegenheit der Minimalinvasiven Gruppe. Als sekundäre Zielgrößen wurden die Rezidivrate und das Gesamtüberleben nach 3 Jahren bestimmt. Es konnte keine Nicht-Unterlegenheit der mikrochirurgischen vs. Offenen Chirurgie bzgl. des krankheitsfreien Überlebens gezeigt werden: 96,5 % vs. 86,0 % (95 % Konfidenz Intervall -16,4 bis -4,7; P = 0,87 für Nichtunterlegenheit). In Bezug auf das Gesamtüberleben nach 3 Jahren war die offene Hysterektomie der laparoskopischen Hysterektomie ebenso signifikant überlegen: 99,0 % vs. 93,8 % (Hazard Ratio (HR): 6,00; 95 % KI, 1,77 bis 20,30). Die Rate an intra- und postoperativen Komplikationen war in beiden Armen gleich hoch. Für die Subgruppen der niedrig-Risiko Tumore < 2 cm, ohne Lymphgefäßinvasion, mit einer Invasionstiefe von <10 mm bzw. negativen Lymphknoten konnte keine Aussage getroffen werden [319]. Die Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) der Deutschen Gesellschaft und Geburtshilfe (DGGG) stellen fest, dass Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO IA1 mit Lymphgefäßinvasion, IA2, bzw. IB1 vor einer Entscheidung über den geplanten Zugangsweg bei indizierter radikaler Hysterektomie über die Ergebnisse der o.g. Studie zu informieren sind [320].

In einer ebenso 2018 publizierten Kohortenstudie aus den USA wurden 1225 Patientinnen (FIGO IA2-IB1), welche per Laparoskopie operiert worden waren, mit 1236 Patientinnen verglichen, welche per Bauchschnitt operiert worden waren. Nach einem medianen Follow-Up von 45 Monaten konnte gezeigt werden, dass die 4-Jahresmortalitäts-Rate 9,1 % nach laparoskopischer Hysterektomie und lediglich 5,3 % nach offener Hysterektomie betrug (Hazard Ratio, 1,65; 95 % Konfidenzintervall [KI], 1,22 - 2,22; P=0,002 log-rank test). Gemäß einer longitudinalen Analyse sei seit Einführung der laparoskopischen Hysterektomie in 2006 die 4-Jahresüberlebensrate um 0,8 % (95 % KI, 0,3 - 1,4) pro Jahr gesunken (p=0,01) [321].

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine weitere Kohortenstudie an 958 Patientinnen (475 offen abdominal operiert bzw. 483 minimal-invasiv - 90 % laparoskopisch bzw. 10 % robotisch) [322]. Nach Adjustierung ergab sich für die Anwendung eines minimal-invasiven Verfahrens ein signifikant höheres Risiko zu versterben (Hazard Ratio [HR],

2,20; 95 % Konfidenz Intervall [KI], 1.15-4.19) bzw. ein Rezidiv zu erleiden (HR, 1.97; 95 % KI, 1,10-3,50) im Vergleich zu einem offenen abdominalen Vorgehen für das Tumorstadium FIGO IB – nicht allerdings im Tumorstadium FIGO IA (n = 244; Tod HR, 0,73; 95 % KI, 0,13-4,01; Rezidiv HR, 0,34; 95 % KI, 0,10-1,10).

Dieser Unterschied im Ergebnis in Abhängigkeit der Tumorgröße wird auch durch eine weitere Kohortenstudie bestätigt, welche allerdings lediglich als Abstract vorliegt [323]. In dieser Studie wurden insgesamt 721 Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO IB1 eingeschlossen und die unterschiedlichen Zugangswege (offen vs. minimal-invasiv) bzw. Techniken (mit bzw. ohne Uterus-Manipulator) retrospektiv miteinander verglichen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass lediglich für Tumore >2 cm der offene Zugang bzgl. krankheitsfreiem Überleben dem minimal-invasiven Zugang signifikant überlegen war. Darüber hinaus war dieser Vorteil gegenüber der Subgruppe, welche ohne uterinen Manipulator operiert worden war nicht nachweisbar.

Bzgl. dieser spezifischen Fragestellung, ob eine radikale Hysterektomie offen abdominal oder minimal-invasiv laparoskopisch bzw. robotisch durchgeführt werden sollte, existieren darüber hinaus 3 Metaanalysen [324-326].

In der Publikation von Jin et al, 2018 werden 229 Patientinnen mit einer robotisch radikalen Hysterektomie mit 913 laparoskopisch bzw. 948 offenen Hysterektomien verglichen. Es wird hier lediglich ein geringerer Blutverlust, weniger postoperative Komplikationen bzw. kürzere Krankenhaus-Aufenthaltsdauer bei Anwendung eines minimal-invasiven Verfahrens berichtet. Daten zum Gesamtüberleben oder krankheitsfreien Überleben werden in dieser Arbeit nicht berichtet [324].

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt die Arbeitsgruppe von Park et al. bereits 2016, welche in Ihrer Analyse allerdings deutlich mehr Patientinnen mit einer robotisch radikalen Hysterektomie einschlossen (n=821) [325].

Über den reinen Vergleich Laparoskopie versus offener Operation wurde schließlich in der Metaanalyse von Wang et al 2015 berichtet. Auch diese Arbeit bestätigt den Benefit des minimal-invasiven Zugangs bzgl. geringerem Blutverlust, weniger postoperativen Komplikationen bzw. kürzerer Krankenhaus-Aufenthaltsdauer bei jedoch signifikant längerer Operations-Zeit [326].

In einer deutschen Kohortenstudie wurden entsprechend den LACC-Studienkriterien insgesamt 389 Patientinnen eingeschlossen, die - im Gegensatz zur laparoskopischen/robotischen Technik der LACC-Studie - mittels eines kombinierten transvaginal-laparoskopischen Ansatzes ohne Uterusmanipulator operiert wurden [327]. Nach einem medianen Follow-up von 99 (1 – 288) Monaten betragen die 3, 4,5 und 10-jährigen krankheitsfreien Überlebensraten 96,8 %, 95,8 %, und 93,1 % und das Gesamtüberleben 98,5 %, 97,8 % bzw. 95,8 %. Dieses sehr gute onkologische Ergebnis auf Basis retrospektiver Daten unterstreicht die Hypothese einer notwendigen operativen Tumorhygiene und sollte in weiteren randomisierten Studien validiert werden.

Der Stellenwert einer reinen robotischen Operation bzgl. des onkologischen Outcomes ist unklar. Hier fehlen große randomisierte Studien um die Wertigkeit dieses minimal-invasiven Verfahrens beurteilen zu können. Allerdings erscheint der generelle Einsatz minimal-invasiver Techniken vor dem Hintergrund der von Ramirez et al veröffentlichten Phase III Studie nicht empfehlenswert. Die Leitliniengruppe empfiehlt daher die Patientinnen mit einem Zervixkarzinom < FIGO IIB über die Datenlage zu informieren und eine offene abdominale radikale bis zum Stadium FIGO IIA zu empfehlen. Die Lymphonodektomie ist ein diagnostisches Verfahren. Der optimale Zugang zur

Lymphonodektomie lässt sich aus der aktuellen Datenlage nicht ableiten. Allerdings zeigten gestagte Patientinnen eine bessere Prognose.

9.3. Präoperative Laboruntersuchungen

Notwendige präoperative Laboruntersuchungen sind:

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

9.4. Vorgehen nach primärer Radio(chemo)therapie

| 9.3 | Konsensbasiertes Statement nach systematischer Recherche | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 | |

| 9.4 | Konsensbasiertes Statement | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 | |

| 9.5 | Konsensbasiertes Statement nach systematischer Recherche | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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) [328]. Auch die wenigen anderen Studien zeigten keinen Überlebensvorteil durch die sekundäre Hysterektomie nach Radio(chemo)therapie [329, 330]. Eine Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie bei klinischer und bildgebender Komplettremission hat eine höhere Morbidität im Vergleich zur alleinigen primären Radio(chemo)therapie [328, 331-333]. 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 [328, 331-333]. Dennoch kann eine einfache Hysterektomie für größere Tumoren (> 4 cm) nach primärer R(CH)T erwogen werden, insbesondere dann, wenn der primär kurative Effekt einer alleinigen R(CH)T als nicht erreicht eingeschätzt wird [332]. Dabei erlaubt die gegenwärtige Datenlage keine Empfehlung hinsichtlich der zu wählenden operativen Radikalität (einfache HE versus radikale HE). Ob eine solche 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). Dennoch hat in diesem Fall die in der Mehrzahl durchgeführte Komplettierungsoperation zum Ziel die komplette Entfernung noch vorhandener Tumorreste.

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Strahlentherapie

Nach Überarbeitung wurden die Empfehlungen zur primären Radiochemotherapie bestehend aus den Elementen externe Strahlentherapie, simultane Cisplatin-haltige Chemotherapie und Brachytherapie bestätigt. Dabei wurde der Empfehlungsgrad für den Einsatz von intensitätsmodulierten Bestrahlungstechniken sowie der MRT-gestützten Planung der Brachytherapie im Rahmen der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms erhöht, da für diese Techniken nun neue Daten für einen klinischen Nutzen vorliegen.

10. Strahlentherapie

D. Vordermark, S. Marnitz, K. Loessl, A. Sturdza, C. D. Alt

10.1. Radio(chemo)therapie

S. Marnitz

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

10.1.1. Techniken der Radiatio (perkutane Strahlentherapie)

| 10.1. | Evidenzbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Intensitätsmodulierte Techniken sollten zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes in der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms zum Einsatz kommen. | |
| Level of Evidence 1+ | Literatur: [334] | |
| | Starker Konsens | |

Der Einsatz moderner Techniken in der Radioonkologie, insbesondere intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und ihrer verwandten Techniken wie die helikale Tomotherapie und volumetrische Arc-Techniken tragen dazu bei, die Risikoorgane wie Blase, Enddarm, Dünndarm, Ovarien etc. zu schonen und erlauben sowohl eine Reduktion der therapiebedingten Akut- und Spätreaktionen als auch die sichere Anwendung von selektiver Dosisescalation bzw. simultan integrierten Boost (SIB-) Konzepten. Welche der oben genannten Techniken hier eingesetzt werden sollte, kann aus der verfügbaren Literatur nicht abgeleitet werden [335-338]. der Vergleich verschiedener Techniken ist von vielen Planungsvariablen abhängig [339-342]. Eine große randomisierte Studie ergab bei Anwendung von überwiegend modernen IMRT-Techniken ein sehr günstiges Toxizitätsprofil und Therapieadhärenz [343]. Während die Daten zur Toxizitätsreduktion durch IMRT sich überwiegend auf Studien zur definitiven Radiochemotherapie beziehen [334] ist davon auszugehen, dass die Absenkung der Dosis in Risikoorganen auch in der postoperativen Situation einen günstigen Effekt auf das Nebenwirkungsprofil hat.

Die Fraktionierung sollte konventionell fraktioniert mit Einzeldosen von 1,8 - 2 Gy und 5 Fraktionen pro Woche erfolgen. 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. Die Lymphknotenmetastasenengröße korreliert mit der Prognose [344]. Für makroskopisch vergrößerte Lymphknoten kann, sofern kein operatives Staging erfolgen konnte, eine lokale Dosiserhöhung (Boost) erwogen werden. Es besteht ein klarer Dosis-Outcome-Zusammenhang. Die Rate an Infield-Rezidiven war bei pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen < 10 mm signifikant geringer als bei Lymphknotenengröße > 10

mm [345]. Dies rechtfertigt im Einzelfall die Applikation eines sog. sequentiellen oder simultanen Boosts in Regionen mit höherem Rezidivrisiko.

Bei Indikation für eine paraaortale Bestrahlung der histologisch oder bildmorphologisch gesicherten paraaortalen Lymphknotenmetastasen erfolgt diese zeitgleich mit der Beckenbestrahlung. Eine prophylaktische paraaortale Bestrahlung ist nicht gerechtfertigt. Sie erhöht die therapiebedingte Toxizität ohne Nachweis einer Prognoseverbesserung [346-348]. Patientinnen mit histologisch gesicherten paraaortalen Metastasen sollten mittels Extended field-Konzept und simultaner Chemotherapie in kurativer Intention behandelt werden [349-353].

Die Zielvolumina schließen die iliakal internen, externen, interiliakalen und iliakal kommunen Lymphknotenregionen sowie die präsakrale Gruppe bis Wirbelkörper S2/S3 ein (Konsensus Leitlinie der RTOG) [354]. 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 [354]. Bei kleinen Tumoren ist die Mitbehandlung des kompletten Uterus derzeit in Diskussion. Es existieren jedoch keine prospektiven Daten, die eine Abkehr von der bisher üblichen Praxis der Mitbehandlung des gesamten Uterus rechtfertigen. Die Diskussionen bezüglich adäquater Sicherheitssäume für Organbeweglichkeit und Lagerungsungenauigkeit sowie Patientinnenbeweglichkeit werden kontrovers geführt und lassen derzeit keine generelle Empfehlung zu [354]. Für die Zielvolumendefinition der postoperativen perkutanen Strahlentherapie existieren Empfehlungen der RTOG [354, 355]. Die Wahl des Sicherheitsaumes (sog. planning target volume=PTV) hängt von der Beweglichkeit der einzelnen Strukturen (mobiler Uterus versus weniger mobile Lymphknotenareale) sowie der Technik und Frequenz des sog. on board imagings ab. Bei täglicher IGRT und Strukturen mit wenig Mobilität können die PTVs auf üblicherweise 5-8 mm reduziert werden. Für bewegliche Strukturen bietet sich eine Berücksichtigung z.B. mittels ITV (internal target volume) an. Vor diesem Hintergrund sollten während der Therapie regelmäßige Kontrollen einer reproduzierbaren Blasen- und Darmfüllung z.B. mittels cone beam CT erfolgen. Im Hinblick auf die optimale lokale Kontrolle empfiehlt sich, die Gesamttherapiedauer der perkutanen Therapie und der Brachytherapie möglichst kurz zu halten und Therapieunterbrechungen zu vermeiden. Ältere Empfehlungen gehen von einem Verlust an lokaler Kontrolle durch eine Verlängerung der Therapie > 56 Tage aus [342]. Neuere Daten in der Ära der kombinierten Radiochemotherapie sehen erst eine Verschlechterung des Outcomes jenseits der 11. Therapiewoche [356]. Eine gelegentlich unvermeidliche Therapieverzögerung kann durch eine Dosiserhöhung kompensiert werden [357].

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

| 10.2. | Leitlinienadaptierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-------------------------------|--|--------------|
| 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: [85] | |
| | Starker Konsens | |

| 10.3. | Konsensbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|-----------|--|------------------|
| EK | In der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms sollte die MRT-geplante Brachytherapie eingesetzt werden, um die Rate und den Schweregrad gastrointestinaler und urogenitaler Toxizitäten zu reduzieren | |
| | Starker Konsens | |

Die Brachytherapie im Bereich des makroskopischen Tumors ist eine obligate Komponente der Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms [358]. Die Brachytherapie sollte bevorzugt als „Image-guided adaptive brachytherapy“ (IGABT), durchgeführt werden. Grundlage ist die Durchführung eines MRT der Beckenregion vor Einleitung der Radiochemotherapie und mindestens eines MRT zum Beginn des Afterloadings. Die Empfehlungen zur technischen Durchführung der MRTs sind publiziert, sie sollten einheitlich gehandhabt werden [359]. Repetitiv durchgeführte MRT-Untersuchungen ermöglichen eine adaptive Bestrahlungsplanung. Dabei werden nach MRT-gestützter Planung im HDR- (high dose rate) oder PDR- (pulse dose rate) Verfahren 40 - 50 Gy Äquivalenzdosis (EQD2, Alpha/Beta 10 Gy) in drei bis fünf Fraktionen appliziert. Die EQD2 im Bereich des Tumors aus perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie sollte mindestens 85 Gy erreichen [360]. Die Zielvolumina schließen den Tumorrest nach bzw. unter laufender perkutaner Strahlentherapie als Gross tumour volume (GTV), die gesamte Zervix inklusive des vermuteten mikroskopischen Befall als sog. High risk clinical target volume (HRCTV) ein. Das GTV ist Teil des HRCTV. Als Intermediate risk clinical target volume (IRCTV) wird die initiale Ausdehnung vor Beginn der perkutanen Therapie definiert. Die abgestuften Dosisempfehlungen werden in den GEC-ESTRO Empfehlungen und im ICRU Report 89 definiert [361, 362]. Die Dosisverschreibung in der 4D-Brachytherapie entspricht den Zielvolumina und Dosis-Effekt-Kurven. [7,8,9] Die Gesamtbehandlungsdauer aus Tele- und Brachytherapie sollte 45 – 50 Kalendertage nicht überschreiten [6], da jeder zusätzliche Tag das Gesamtüberleben nach fünf Jahren um jeweils ein Prozent reduziert. [2]

10.1.3. 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 [363-365] (siehe auch Kapitel 10.1.4). 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 [366] (siehe auch Kapitel [10.1.5 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 [367]. 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.

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

| 10.4. | Evidenzbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|---------------------------------|--|--------------|
| 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: [363, 364] | |
| | 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 [85].

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 [368-372]. Insgesamt wurden 25 randomisierte Studien zu dem Thema publiziert, von denen 15 für eine Metaanalyse ausgewählt wurden [373]. 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 [363-365] 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 % [363]. Die kombinierte platinbasierte Radio(chemo)therapie mit einer absoluten Überlebensverbesserung um 13 % [363] ist diesbezüglich besser (allerdings nicht signifikant) als die nicht platinbasierte [363, 365]. Hauptnebenwirkungen der simultanen Chemotherapie sind eine Erhöhung der akuten hämatologischen und gastrointestinalen Toxizität bei geringerer urogenitaler Toxizität [363, 364] (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; $p = 0,0002$) [363].

Da über 70 % der oben genannten Studien Patientinnen der FIGO-Stadien \geq II und III einschlossen, ist die kombinierte Radiochemotherapie für Tumoren \geq FIGO-Stadium IIB Therapiestandard. Bei Patientinnen der Stadien IIA, ohne Risikofaktoren besteht die Möglichkeit der primären Operation oder der primären Radiochemotherapie. 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 [374]. Aus der Ära der kombinierten Radio(chemo)therapie liegt für kein FIGO-Stadium ein prospektiv randomisierter Vergleich zwischen radikaler HE mit Lymphonodektomie und kombinierter Radiochemotherapie mit bzw. ohne paraaortalem Feld vor [375]. Für Patientinnen mit FIGO Stadium III gilt die Radiochemotherapie als Standardtherapie (siehe Kapitel [8.6.2.4](#)). Für Patientinnen im FIGO-Stadium IVA sollte eine individuelle Entscheidung nach interdisziplinärer Beratung der Patientin getroffen werden (siehe Kapitel [8.6.2.5](#)). Die Strahlentherapie im Stadium IVA ist mit einem hohen Fistelrisiko verbunden [376].

Bei gegebener Indikation sollte die Radiochemotherapie in der primären Situation und auch in der adjuvanten Situation (siehe Empfehlung 10.4) erfolgen.

Für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen verbessert eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von einer radikalen Hysterektomie im Vergleich zur primären Radiochemotherapie die onkologischen Ergebnisse nicht. Zwei randomisierte Studien haben dazu nicht nur negative Ergebnisse gezeigt, sondern ergaben auch gravierend erhöhte hämatologische Toxizität zuungunsten der neoadjuvanten Chemotherapie [377, 378]. Diskutiert wird in diesem Kontext die Dosisdichte der applizierten Chemotherapie, die für die zitierten Studien als problematisch angesehen wird. Deshalb kann der Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie nicht als onkologisch sichere Alternative zur primären kombinierten Radiochemotherapie außerhalb klinischer Studien empfohlen werden [379, 380]. Der Vorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie vor einer simultanen Radiochemotherapie ist nicht belegt und wird deshalb nicht empfohlen. Die frühen Ergebnisse einer randomisierten Studie an lediglich 80 Patientinnen zeigen für beide Arme (Radiochemotherapie plus/minus neoadjuvante Chemotherapie vergleichbare Responsraten, die onkologischen Endpunkte stehen aus [381].

10.1.5. Adjuvante Radio(chemo)therapie

| 10.5. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad B | Die adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren zum Einsatz kommen. | |
| Level of Evidence 1- | Literatur: [366, 382] | |
| | Konsens | |

Die adjuvante Radiochemotherapie kommt bei Patientinnen mit Risikofaktoren nach histopathologischer Aufarbeitung der radikalen Operation zum Einsatz. Die in der Leitliniengruppe definierten Indikationen hierzu sind bereits in Empfehlung 10.5 dargestellt. Im Folgenden wird auf die Hintergründe dieser Indikationen weiter eingegangen. Unabhängig von der jeweiligen Indikation ist die verschriebene Dosis. Die Standarddosis der adjuvanten Behandlung entspricht der elektiven Dosis der primären Radiotherapie von 45 - 50 Gy (ED 1.8) (u.a. NCCN). Auch das Bestrahlungsvolumen (PTV) gleicht dem oben beschriebenen Volumen der Lymphabflusswege und des Primärtumorbettes, des oberen Vaginaldomes. Wie oben beschrieben sollte auch in der adjuvanten Situation der komplette Lymphabfluss (obturatorische Lymphknoten, iliakal intern, extern sowie iliakal commune Lymphknotenstationen, sowie bei Befall auch die para-aortale Region) behandelt werden, wie es die RTOG-Guidelines zur Konturierung für intensitätsmodulierte Bestrahlungsvolumen 2008 empfehlen [383]. Da nach der Operation veränderte Lymphabflusswege vorherrschen können, kann ein reduziertes Behandlungsvolumen, wie es die alten Bestrahlungsgrenzen der früheren 4-Felder-Box oder „verkürzten 4-Felder-Box“ (bis zur Höhe des Promontoriums) vorgaben, zu Randrezidiven führen und sollte vermieden werden [384]. Um die Langzeittoxizitäten gering zu halten wird auch hier, wie bei der primären Radio-Chemotherapie, der Einsatz neuer Bestrahlungstechniken zum Schutz der Risiko-Organen (siehe oben) gefordert.

International besteht der Konsens nach der GOG-92 sowie -109-Studie zur adjuvanten Situation des Zervixkarzinoms, die Indikationsstellung nach den sogenannten „Sedlis“-Kriterien zu beurteilen [385]. Hier werden die Risikofaktoren in „high- und intermediate risk“ eingeteilt. Zu den „high-risk“-Faktoren zählen die Lymphknotenmetastasierung, die parametranne Infiltration sowie die positiven Schnittränder. Es genügt ein High risk Faktor, um die Indikation zur postoperativen Radio-Chemotherapie zu stellen. Während in den 90er Jahren über die Bestrahlungsindikation bei nur einem befallenen Lymphknoten diskutiert wurde, ist nach der GOG 109-Studie und deren Folgepublikationen der Lokoregionäre und Overall-survival-Benefit auch in dieser Situation belegt [386]. Es konnte gezeigt werden, dass die Prognose von der Anzahl an befallenen Lymphknoten abhängig ist und insbesondere der Einsatz der simultanen Chemotherapie bei mehreren Lymphknotenmetastasen zum Tragen kommt. Ungeklärt bleibt die Situation der Mikrometastasen. Hierzu lassen sich nur wenige retrospektive Daten finden. Da jedoch die Voraussetzung für eine Mikrometastase eine lymphovaskuläre Invasion ist, sollte auch die Mikrometastasierung eine klare Indikation zur adjuvanten Bestrahlung darstellen [249], im Sinne einer „intermediären Risiko Indikation“ (siehe im Folgenden).

Bei den „intermediate-risk“-Faktoren, zu denen neben der lymphovaskulären Invasion die tiefe zervikale Stromainvasion (siehe Kapitel [7](#)), sowie die Tumorgroße zählt, sollte eine Kombination von mindestens zwei Risikofaktoren vorliegen, um die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie zu stellen. Die 12-Jahres-Follow-up-Daten der GOG-92-Studie (FIGO IB, nach Operation und Lymphadenektomie, ohne Lymphknotenmetastasen, aber mit „intermediate“-risk-Faktoren) zeigen weiterhin ein verbessertes Progressionsfreies Überleben für die adjuvante Therapie bei Risiko-Patientinnen gegenüber der alleinigen Operation. Für das Overall survival gibt es einen klaren Trend zum besseren Outcome für die zusätzliche Radiotherapie. Dies bestätigt eine Meta-Analyse aus China von 2016. Während es hier nur einen Overall survival Benefit für die „high-risk“-Patientinnen durch die zusätzliche Chemotherapie gibt, zeichnet sich dies nicht für die intermediate-Faktoren ab [387]. Gegebenenfalls können hier weitere Faktoren mitberücksichtigt werden, wie junges Alter, Gefäßeinbruch, Grading oder das Vorliegen eines Adenokarzinoms. Einen weiteren Aufschluss könnten hier die Ergebnisse der GOG 0263 bringen, die Ende 2020 erwartet werden (randomisierte Studie bei postoperativen Zervixkarzinompatientinnen im Stadium FIGO I-IIA, mit intermediären Risikofaktoren, Radio-Chemotherapie versus Radiotherapie alleine).

Bei selteneren Histologien wie dem Adenokarzinom oder dem adenosquamösen Karzinom, welche ca. 5 – 20 % aller Zervixkarzinom Histologien ausmachen, stehen vor allem die systemische Metastasierung im Vordergrund, weshalb hier der Einsatz einer Radiotherapie gerechtfertigt ist und ggfs über eine weitere adjuvante Chemotherapie diskutiert werden kann.

Noch seltener (ca. 2 % aller Histologien) ist das neuroendokrine Zervixkarzinom, welches gemäß der Literatur eine sehr schlechte Prognose hat. Es zählt zu den kleinzelligen Tumoren und sollte analog dieser auch primär mit einer intensivierten Radio-Chemotherapie oder gar einer trimodalen Therapie behandelt werden [388, 389].

Unabhängig von der Diskussion einer notwendigen adjuvanten Radiotherapie nach Operation des Zervixkarzinoms, gibt es zur Aufklärung wenig randomisierte Daten weder zur postoperativen Situation sowie zur Therapieentscheidung zwischen Operation und definitiver Radio-Chemotherapie. Die einzige randomisierte Studie zur Frage Operation versus Radiotherapie aus dem Jahr 1997 (41), die im Abschnitt 10.1.4 bereits beschrieben wurde, hat ihre 20 Jahres-Follow-up-Daten 2017 veröffentlicht [374]. Während einwandfrei zwischen Operation und Radiotherapie im damaligen FIGO-Stadium IB2 und IIA1 randomisiert wurde, zeigte sich zwar ein gleiches Overall-Survival, jedoch wurden ca. 50 % der operierten Patientinnen zusätzlich adjuvant bestrahlt. In dieser Gruppe der operierten und bestrahlten Patientinnen zeigte sich eine deutlich vermehrte Spättoxizitätsrate.

Die trimodale Therapie (OP+Radio(chemo)therapie) verdoppelt somit die Rate schwerwiegender Langzeittoxizitäten ohne Verbesserung der onkologischen Ergebnisse und ist durch geeignete Maßnahmen der Patientinnenselektion (siehe Kapitel [8.1.1.2](#)) entweder für die alleinige Operation ODER für die primäre Radio(chemo)therapie auf ein Mindestmaß zu reduzieren.

10.1.6. 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 [390-392]. Unklar ist die Datenlage bei Patientinnen mit Residualtumor

nach der Primärtherapie. Hierzu liegen retrospektive Daten vor, die einen möglichen Benefit für die Patientinnen mit nachgewiesenem Restbefund nahelegen [393] bzw. für eine Subgruppe von Patientinnen mit Adenokarzinomen [394]. Die Operation kann das Risiko für Komplikationen erhöhen. Deshalb wird als Salvage-Hysterektomie eher eine eifche HE als eine radikale empfohlen[395]. Der Nutzen des Eingriffs und seine Risiken sollten deshalb mit der Patientin differenziert diskutiert werden. Das Vorhandensein residueller Tumorbefunde ist ein Surrogatparameter für eine höhere Progressionswahrscheinlichkeit. Die Mehrzahl der sekundär hysterektomierten Patientinnen entwickelt im Verlauf eine Fernmetastasierung [328, 396-398]. (siehe Kapitel [9.4 Vorgehen nach primärer Radio\(chemo\)therapie](#)).

10.1.7. Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie

| 10.6. | Evidenzbasiertes Statement | Geprüft 2021 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Level of Evidence 1- | Der Stellenwert der konsolidierenden Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie ist nicht gesichert. | |
| | Literatur [367, 399] | |
| | 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 [400, 401]. Eine weitere aktuelle randomisierte Studie (n = 515) [399] 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)[399]. 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 durch die Anteil der Studie von Duenaz-Gonzales [367]. Eine zweite randomisierte Studie testete vierarmig die alleinige Radiotherapie mit und ohne adjuvante Chemotherapie sowie die simultane Radiochemotherapie mit und ohne adjuvante Chemotherapie und konnte weder für die alleinige Radiotherapie noch für die Radiochemotherapie durch die Hinzunahme einer adjuvanten Chemotherapie einen onkologischen Benefit nachweisen [400]. Auf der Basis der derzeit vorliegenden Literatur kann daher keine Empfehlung für eine zusätzliche Chemotherapie außerhalb von Studien gegeben werden. Möglicherweise wird sich die

Datenlage durch den adjuvanten Einsatz von Immuntherapien für diese konkrete klinische Situation ändern.

10.1.8. Neoadjuvante Radio(chemo)therapie

| 10.7. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 [402-406]. Zwei Metaanalysen von 2012 und 2013 spiegeln die unklare Datenlage wider [295, 296] (siehe Kapitel [11.1](#)). 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 [402-406] (siehe Kapitel [11.1](#)).

10.1.9. Ovarerhalt und Fertilität

| 10.8. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 [407, 408]. Voraussetzung ist eine suffiziente Ovariopexie deutlich oberhalb des pelvinen Bestrahlungsfelds [409] (siehe Kapitel [8.6](#)). Nutzen und Risiken sind mit der Patientin zu besprechen. Das Vorliegen von Adenokarzinomen, schlecht differenzierten Tumoren, der Nachweis von lymphovaskulärer Invasion sind als Risikofaktoren anzusehen [410]. Das Risiko für ovarielle Metastasen beträgt 1 % für Plattenepithelkarzinome und 6 % für Adenokarzinome [411].

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).

10.1.10. 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 in Kombination mit Teletherapie möglich [412].

10.1.11. Intraoperative Radiotherapie

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 nachgewiesenen befallenen Lymphknotenstationen. Sie wird typischerweise mit hohen Einzeldosen von 10-20 Gy mit Elektronen, niedrigenergetischen 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 [413-417]. 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.

10.1.12. Anämie unter Radiochemotherapie

D. Vordermark

| 10.9. | Leitlinienadaptierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|---------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Während einer Radiotherapie oder Radio(chemo)therapie des Zervixkarzinoms sollte der Hämoglobinwert überwacht werden und bei Werten unterhalb von 10 g/dl (6,2 mmol/l) mittels Transfusion korrigiert werden. | |
| Level of Evidence 2++ | Leitlinienadaptation: SIGN 2008 [85] | |
| | Starker Konsens | |

Eine Anämie vor oder während einer primären Radio(chemo)therapie der Patientin mit Zervixkarzinom ist mit klinischen Faktoren (Tumorgröße, Stadium) assoziiert und ist ein unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben [418, 419]. In klinischen Serien von Patientinnen, bei denen keine systematische Transfusion erfolgte, waren erniedrigte Hämoglobin- (Hb-) Werte im Therapieverlauf mit einem ungünstigen Überleben verbunden [419]. 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 [418].

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 [420]. In einer

modernen Analyse an 2454 Patientinnen aus dem Therapiezeitraum 1980 bis 2011 war das Auftreten eines Hämoglobin-Tiefstwertes unter Therapie von < 10 ng/ml in der multivariaten Analyse sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Gruppe der mit simultaner Radiochemotherapie behandelten Patientinnen prognostisch für das krankheitsfreie Überleben [421]. Die Autoren empfahlen eine Transfusion bei Patientinnen mit prätherapeutischen Werten < 10 ng/ml.

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 [422-425].

10.1.13. Hyperthermie beim Zervixkarzinom

| 10.10. | Evidenzbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|--------------------------------|---|--------------|
| 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: [426] | |
| | Starker Konsens | |

| 10.11. | Evidenzbasiertes Statement | Modifiziert 2021 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Level of Evidence 1- | Ein Vorteil im Gesamtüberleben oder krankheitsfreien Überleben durch Hinzunahme der lokoregionären Hyperthermie zur primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms konnte in randomisierten Studien bisher nicht nachgewiesen werden. | |
| | Literatur: [427] | |
| | Starker Konsens | |

| 10.12. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| EK | Die lokoregionäre Hyperthermie soll qualitätsgesichert und standardisiert erfolgen, möglichst im Rahmen von wissenschaftlichen Studien. | |
| | Starker Konsens | |

Durch den Einsatz der Hyperthermie bei malignen Erkrankungen soll deren eigenständige zytotoxische Wirkung sowie der fördernde Einfluss der Temperaturerhöhung auf eine gleichzeitig verabreichte Radiotherapie oder Chemotherapie („Radiosensitizer“, „Chemosensitizer“) ausgenutzt werden [428]. Es wird die lokale/lokoregionäre Hyperthermie von der Ganzkörper-Hyperthermie

unterschieden. Da sich die bislang publizierten Studie zur Anwendung der Hyperthermie beim Zervixkarzinom mit einer Ausnahme [429] nur auf die lokale/regionale Anwendung der Hyperthermie beziehen, gelten die folgenden Aussagen ausschliesslich für die lokale/regionale Hyperthermie-Behandlung des Zervixkarzinoms. Die praktische Durchführung einer lokalen/regionalen Tiefenhyperthermie muss sich an Guidelines halten [430].

Im Rahmen einer 2012 publizierten Cochrane-Meta-Analyse wurden verschiedene Studien betreffend die Primärtherapie (Radiotherapie +/- Hyperthermie) von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Tumorstadium FIGO IIB-IVA, davon 74 % FIGO IIB) verglichen [426]. Während die einzelnen Studien teilweise widersprüchliche Daten lieferten, konnte in der Meta-Analyse durch die Kombination von Radiotherapie mit Hyperthermie eine statistisch signifikante Verbesserung der Ansprechraten, eine Verminderung der Lokalrezidiv-Rate, sowie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden, wobei sich die therapiebedingten Nebenwirkungen in den beiden Kollektiven nicht unterschieden [426]. Da heute die Radiochemotherapie bei der Primärtherapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms als Standardbehandlung angesehen wird, war es von Bedeutung, ob auch die Kombination Hyperthermie + Radiochemotherapie zu einer Verbesserung des Therapieerfolgs führen würde. Harima et al. (2016) zeigten in einer kleinen, randomisierten, multizentrischen Studie an 101 Patientinnen (FIGO-Stadium IB-IVA), dass weder das krankheitsfreie Überleben noch das Gesamtüberleben durch die Kombination der Radiochemotherapie mit Hyperthermie signifikant verbessert werden konnten [427].

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Medikamentöse Therapie

Dieses Kapitel wurde wenig verändert. Es wurden die neusten Studien und Daten zur neoadjuvanten Chemotherapie beim Zervixkarzinom ergänzt. Die neoadjuvante Chemotherapie ist weiterhin ein experimenteller therapeutischer Ansatz und sollte außerhalb von Studien nicht eingesetzt werden. Des Weiteren wurden die Daten der GOG240-Studie zum Einsatz von Bevacizumab bei Frauen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom ergänzt. Eine weitere Therapieoption ist der Checkpointinhibitor Pembrolizumab. Er wurde bei Frauen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom in den USA in der metastasierten Situation zugelassen.

11. Medikamentöse Therapie

F.A. Stübs, 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 [8](#) Grundlagen der Therapie, [9](#) Operative Therapie, [10](#) Strahlentherapie, [17](#) Lokalrezidiv, [18](#) 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 [10.1.4](#) Indikation zur primären Radiatio oder Radio(chemo)therapie und [10.1.5](#) Adjuvante Radio(chemo)therapie).

11.1. 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 [8](#) Grundlagen der Therapie). Mitte der 90er Jahre sind randomisiert kontrollierte Studien mit Vergleich Strahlentherapie plus/ minus simultane Chemotherapie durchgeführt worden (siehe Kapitel [10.1.4](#) 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 [363-365, 368-373] (siehe Kapitel [10.1.4](#)). 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 [363-365, 373]. Zielgerichtete Therapien haben lediglich aufgrund der vorgestellten Daten der GOG 240-Studie) in der primär metastasierten, persistierendem oder rezidierten Situation einen potentiellen Nutzen bei erhöhtem Nebenwirkungsspektrum (siehe Kapitel [18.3.5.1](#) Zielgerichtete Therapie). Die individuellen Therapieziele müssen hier mit der Patientin besprochen werden (siehe Empfehlung [8.6](#))

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 [94, 245, 366, 431] (siehe auch Kapitel [10.1.5](#) 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 [432] (siehe Kapitel 8 Grundlagen der Therapie).

Zwei Therapieoptionen 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 (NACT) 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 4.3) [433]). 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 [296]. Bei Verwendung des Random-Effekt-Modells 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 zugrundeliegenden 6 Studien (n=1.078) empfehlen die Autoren aber weiterhin keinen Einsatz außerhalb von Studien.

Eine Meta-Analyse von 2016 konnte in den Stadien IB1 bis III keine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens (Gesamtüberleben: (OR 1,17; 95 % KI: 0,85 – 1,61; P = 0,35) und des krankheitsfreien Überlebens (OR 1,09; 95 % KI: 0,77 – 1,56; P = 0,62) durch die neoadjuvante Chemotherapie zeigen [298]. In diese Metaanalyse wurden 739 Patientinnen aus 5 randomisierten RCT's eingeschlossen. Es konnte eine signifikante Reduktion der Lymphknotenmetastasen (OR 0,45 95 % KI 0,29 – 0,7; P = 0,0005) und an Parametrieninfiltration (OR 0,48 95 % KI 0,25 – 0,92; P = 0,03) gezeigt werden, allerdings ohne Einfluss auf das Gesamt- oder Krankheitsfreie Überleben. In einer Phase III Studie wurden Patientinnen mit einem Zervixkarzinom FIGO IB2 – IIB entweder zu NACT (Bleomycin 7 mg Tag 1-5, Vincristin 0,7mg/m² Tag 5, Mitomycin 7 mg/m² Tag 5, Cisplatin 14 mg/m² Tag 1-5) mit radikaler Hysterektomie oder direkt zur radikalen Hysterektomie randomisiert. Insgesamt wurden 134 Patientinnen gleichmäßig in die beiden Arme randomisiert. Die Studie wurden nach der ersten Interimsanalyse vier Jahre nach Studienbeginn vorzeitig beendet, da die Patientinnen des NACT-Arms unterlegen waren (HR 2,11 99 % KI 0,34-13,2). Die Rate an adjuvanten Bestrahlungen wurden im NACT-Arm deutlich reduziert (58 % vs. 80 %) [434]. Dies hatte wie bereits beschrieben keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben oder das krankheitsfreie Überleben. In einem weiteren RCT von 2016 wurden 109 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom (FIGO Ib2-IIb) neoadjuvant mit Chemotherapie behandelt. 50 Patientinnen bekamen Irinotecan (60 mg/m² d1 d8 d15, q21d) und Cisplatin (70mg/m² d1 q21d) und 59 Patientinnen bekamen Cisplatin in der gleichen Dosis in Kombination mit Paclitaxel (175 mg/m² d1, q21d). 110 Patientinnen wurden direkt mittels PIVER III und pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie operiert. Nach drei Jahren waren noch 95,3 % der Patientinnen aus dem Kontrollarm am Leben und 92,5 % im Interventionsarm (p=0,341). Beim krankheitsfreiem Überleben war der Kontrollarm ebenfalls überlegen (94,4 % vs. 90,6; P= 0,280). Zwischen den beiden Chemotherapie-Armen konnte ebenfalls kein klinisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamt- und das krankheitsfreie Überleben festgestellt werden. In den Interventionsarmen waren die Lymphgefäßinvasion (P = 0,002) und die Strominvasion deutlich geringer (P = 0,001). Allerdings konnte kein Unterschied in der Anzahl der positiven Lymphknoten dargestellt werden (P = 0,698). Auch in diesem RCT wurde die Anzahl der adjuvanten Bestrahlungen (58,9 % vs. 63,3 %, P = 0,472) und adjuvanten Radiochemotherapien (41,1 % vs. 48,2 %, P = 0,296) durch die neoadjuvante Chemotherapie gesenkt. Die Rezidivrate war im

Interventionsarm deutlich höher als im Kontrollarm (10 vs. 6 Rezidive) [435]. In einer Metaanalyse mit 1302 Patientinnen mit Zervixkarzinom (FIGO IB-IIB) konnte beim Gesamtüberleben zwischen den Patientinnen, die neoadjuvante Chemotherapie bekommen haben, und den Patientinnen, die direkt operiert worden sind, kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (OR 1,07 95 % KI 0,48 – 2,41, P = 0,86). Allerdings war die Rate an positiven Lymphknotenmetastasen in dieser Metaanalyse durch die neoadjuvante Chemotherapie signifikant reduziert (OR 0,57 95 % KI 0,41 – 0,79 P = 0,0008) [436].

Die neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Operation versus primärer Radiochemotherapie wurde in einem RCT mit 633 Patientinnen verglichen. Es wurden Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO IB2-IIB eingeschlossen. Es wurden drei Zyklen Carboplatin AUC5 oder AUC6 d1, q21d und Paclitaxel 175mg d1, q21d gegeben. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben. Die primäre Radiochemotherapie war der Kombination aus neoadjuvanter Chemotherapie und radikaler Hysterektomie in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben überlegen (HR 1,38, 95% KI 1,02 – 1,87, P = 0,038). Ein klinisch nicht signifikanter Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben konnte für die neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit der radikalen Hysterektomie gezeigt werden (75,4 % vs. 74,7 %; HR 1,025 95% KI 0,752 – 1,398 P= 0,87). Die hämatologischen Nebenwirkungen haben in der Gruppe der Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie deutlich überwogen. [377].

Entscheidend für die Effektivität einer neoadjuvanten Chemotherapie ist die Ansprechrate unter Therapie. In mehreren Metaanalysen konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und des krankheitsfreien Überlebens zwischen Respondern und Non-Respondern gezeigt werden [437-440]. Zhu et al. haben in einer Metaanalyse mit 4727 Patientinnen mit Zervixkarzinom (FIGO IB2-IVa) eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei klinischen Respondern gezeigt (HR 3,36 95 % KI 2,41 – 4,69). Die Hazard ratio war bei den Patientinnen, die pathologisch angesprochen hatten noch höher (HR 5,45 95 % KI 3,42 – 8,70). Die Effekte waren auch für das krankheitsfreie Überleben darstellbar [437]. In einer weiteren Metaanalyse war die Odds Ratio für das 5-jahres Überleben 5,785 (95 % KI 4,124 – 8,115) [438]. Eine wesentliche, wenn auch experimentelle Indikation der neoadjuvanten Chemotherapie beim Zervixkarzinom ist der Wunsch nach Fertilitätsershalt bei Frauen im gebärfähigen Alter. Der Leitliniengruppe liegen dazu zwei Systematic Reviews vor. Laios et al. haben insgesamt sieben Studien mit 86 Patientinnen mit Zervixkarzinom im gebärfähigem Alter eingeschlossen. Die meisten Chemotherapieprotokolle waren Cisplatin-basiert. Nach neoadjuvanter Chemotherapie und fertilitätsershaltender Chirurgie wurden fünf von zehn Frauen schwanger (0,49 95 % KI 0,32 – 0,66) und vier von zehn Frauen haben ein Kind lebend geboren (0,42 95 % KI 0,32- 0,53) [441]. In einer weiteren Metaanalyse mit 88 schwangeren Frau, die neoadjuvante Chemotherapie bei Zervixkarzinom bekommen haben, waren 80,7 % der Kinder bei Geburt gesund. Nach einem medianen Follow-Up von 17 Monaten waren alle Kinder gesund. Das durchschnittliche Gewicht der Neugeborenen betrug 2.163,2 g. Zu 81 Frauen lagen Langzeitdaten vor. Davon bekamen 16 Frauen (19,8 %) ein Rezidiv und 11 Frauen (90 %) sind am Zervixkarzinom verstorben [297].

Eine neoadjuvante medikamentöse Therapie kann Patientinnen angeboten werden, wenn im Rahmen der präoperativen Diagnostik bereits Risikofaktoren festgestellt wurden, die die Notwendigkeit einer postoperativen Radiochemotherapie definieren (siehe Empfehlung 8.6). 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 [295, 296]. Weiterhin wird durch eine neoadjuvante medikamentöse Chemotherapie die Notwendigkeit einer adjuvanten Radiochemotherapie reduziert (OR 0,57; 95 % KI 0,33 - 0,98) [295]. Diesen möglichen Nutzen müssen die Risiken und Nebenwirkungen einer dosisintensivierten platinhaltigen Chemotherapie (z.B. Nephrotoxizität, Ototoxizität und hämatologische Nebenwirkungen) gegenübergestellt 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 [6](#) 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. Intraoperativ ist eine suffiziente Beurteilung der ehemaligen Tumorausbreitung nicht möglich. Daher 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 [442] (siehe auch Kapitel [10.1.7](#) Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie).

11.2. Lokalrezidiv und Metastasierung

Bei der Patientin mit Zervixkarzinom liegt häufig bei der Erstdiagnose bereits eine fortgeschrittene Erkrankung vor. In Analogie zur aktuellen FIGO-Klassifikation von 2019 gelten Patientinnen mit paraaortalen Lymphknoten nicht als Fernmetastasiert. Allerdings haben diese Patientinnen weiterhin eine schlechte Prognose. Dieser Aspekt ist ein wichtiger Bestandteil des Aufklärungsgespräches über die Prognose und der Auswahl der Therapiestrategien, um eine unnötige Morbidität bei nicht effektiver Langzeittherapie zu vermeiden.

11.2.1. Lokalrezidiv

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 [17](#) 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 [10](#) 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 [443]. Die Kombinationstherapien unterscheiden sich nicht wesentlich in ihrer Wirksamkeit [444], wobei bis dato einzig die Kombination aus Cisplatin mit Topotecan einen Überlebensvorteil gegenüber der Cisplatinmonotherapie gezeigt hat [445]. 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 weiterverfolgt 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 [443, 444]. Die am häufigsten verwendeten Therapien sind die Kombination aus Cisplatin mit Paclitaxel und Cisplatin mit Topotecan.

11.2.2. 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.

Seit 2015 ist Bevacizumab in Deutschland für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der ersten Linie in Kombination mit Cisplatin/Topotecan oder Cisplatin/Paclitaxel zugelassen. In der GOG240-Studie konnte ein Überlebensvorteil für beide Therapien von 3,5 Monaten (13,3 Monate vs. 16,8 Monate; HR 0,77 [95 %-KI 0,062-0,95]; p=0,007) und ein verbessertes progressionsfreies Intervall (8,2 Monate vs. 6 Monate; HR 0,68 [95 %-KI 0,56-0,84]; p = 0,0002) sowie höhere Ansprechraten (49 % vs. 36 %; p = 0,003) erreicht werden [446]. Mittlerweile gilt die Kombination aus Cisplatin/Paclitaxel und Bevacizumab als Standard in der first-line Therapie des persistierenden, rezidivierten oder metastasiertem Zervixkarzinom. Analog den Daten aus der JCOG0505-Studie kann Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden. Dies führt bei gleicher Effektivität zu einer geringeren Raten an Neutropenien und Niereninsuffizienz [447]. Eine kürzlich publizierte Netzwerkmetanalyse bestätigt dieses Vorgehen auf Grund der anzunehmenden Äquieffektivität [448]. Bei den platinnaiven Patientinnen konnte ein Überlebensvorteil von Cisplatin vs. Carboplatin in der gleichen

Studie gezeigt werden (Gesamtüberleben 13,0 Monate vs. 23,2 Monate; HR, [1,571; 95 %-KI, 1,06 - 2,32]) [447].

Für Patientinnen mit Progress nach der ersten Therapielinie wird in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Es gibt keine Daten, die belegen, dass es eine Verbesserung des Overall-Survival im Vergleich zu „best-supportive care“ gibt. Mögliche Therapieoptionen bei Wunsch nach Therapie werden in Kapitel [18.3.5.2](#) beschrieben.

Eine weitere Option für die Second-line oder höhere Therapielinie ist der Checkpointinhibitor Pembrolizumab (200 mg q3w) für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (Combined positive score (CPS) ≥ 1). Im Rahmen der einarmigen Keynote-028-Studie (Phase 1b) war die Gesamtansprechrates unter Pembrolizumab (10 mg/kg q2w) in der Kohorte der schwer vorbehandelten Zervixkarzinompatientinnen mit PD-L1 Expression 17 % (95 % KI, 5 % - 37 %) bei einer medianen Ansprechdauer von 5,4 Monate (4.1 - 7.5 Monate) (s. Kapitel [18.3.5.2](#)) [449].

Die Überlebenschancen 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 Kapitel [8.6.2.5](#), Empfehlung [8.19](#)).

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Supportivtherapie

Diese Kapitel wurde deutlich gekürzt und verweist im Wesentlichen auf die Dachleitlinie die „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 1.3 – Februar 2020 AWMF-Registernummer: 032/054OL “

12. Supportivtherapie

K. Jordan, T. Dauelsberg

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.

| 12.1 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Die Supportivtherapie zur Prophylaxe und Minimierung therapie- oder tumorbedingter Symptome soll leitliniengerecht erfolgen. | |
| | Starker Konsens | |

Wir verweisen an dieser Stelle auf die „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 1.3 – Februar 2020 AWMF-Registernummer: 032/054OL“ [433].

Die Querschnittsleitlinie behandelt ausführlich folgende Bereiche:

- 12.1.1. Tumorthherapie induzierte Anämie**
Verweis auf Kapitel 3 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.
- 12.1.2. Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Neutropenie mit granulopetischen Wachstumsfaktoren**
Verweis auf Kapitel 4 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.
- 12.1.3. Tumorthherapie induzierte Nausea und Emesis**
Verweis auf Kapitel 5 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.
- 12.1.4. Tumorthherapie induzierte Diarrhoe**
Verweis auf Kapitel 6.6 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.
- 12.1.5. Orale Mucositis durch systemische Tumorthherapie**
Verweis auf Kapitel 7 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.
- 12.1.6. Tumorthherapie induzierte Hauttoxizität**
Verweis auf Kapitel 8 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.1.7. Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

Verweis auf Kapitel 9 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.1.8. Ossäre Komplikationen

Verweis auf Kapitel 10 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.1.9. Paravasate

Verweis auf Kapitel 11 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.1.10. Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie

Verweis auf Kapitel 12 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.2. Lokoregionäre Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten lokoregionären Nebenwirkungen sind nicht Bestandteil der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.2.1. Radiogene Zystitis

Die akute Strahlentherapie-induzierte Zystitis führt zu Symptomen wie Dysurie, steigende Miktionsfrequenz und Nykturie. Im Vordergrund steht die symptomatische Behandlung der Beschwerden mittels Analgesie und Spasmolyse (Metamizol, zentral wirksame Analgetika, Butylscopolamin, Oxybutynin). Eine Alkalisierung des Harns sowie die Eisensubstitution bis hin zu Transfusionen bei rezidivierenden Mikro- und Makrohämaturien ergänzen die Therapie. Bakterielle Superinfektionen erfordern eine entsprechende antibiotische Therapie. Der präventive Einsatz von Amifostin (= Aminothiol) zur Reduktion 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 [450].

12.2.2. 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.

12.2.3. Lymphödem

Die Standardtherapie der Lymphödeme ist die komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE). Diese besteht aus folgenden aufeinander abgestimmten Komponenten:

- Hautpflege und falls erforderlich Hautsanierung
- Manuelle Lymphdrainage, bei Bedarf ergänzt mit additiven manuellen Techniken
- Kompressionstherapie mit speziellen mehrlagigen, komprimierenden Wechselverbänden und/oder lymphologischer Kompressionsstrumpfversorgung
- Entstauungsfördernde Sport-/Bewegungstherapie
- Aufklärung und Schulung zur individuellen Selbsttherapie

Die Therapieziele bestehen darin, die Erkrankung in einen ödemfreien Zustand oder in ein niedrigeres Lymphödem Stadium zurückzuführen und dadurch eine nachhaltige Befundstabilität, Verbesserung der Lebensqualität, Teilhabe an gesellschaftlichen und beruflichen Lebensbereichen zu ermöglichen und Komplikationen vorzubeugen. Die Kombination der KPE mit dem Selbstmanagement und Aufklärung sichert die Langzeit-Therapieerfolge [451].

12.2.4. 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 mögliches Instrument zur Prophylaxe der Vaginalstenose [452].

12.2.5. 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 [452] (siehe auch Kapitel [15.12 Sexualität](#)).

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Psychoonkologie und Lebensqualität

Das vorliegende Kapitel wurde kaum verändert. In Abschnitt 13.1 Psychoonkologische Hilfen dieses Kapitels finden sich keine neuen Statements oder wesentliche Änderungen. Abschnitt [13.2 Messung der Lebensqualität](#) wurde deutlich gekürzt.

13. Psychoonkologie und Lebensqualität

B. Hornemann, J. Weis, H. Haase, F. Mumm

13.1. Psychoonkologische Hilfen

Patientinnen mit einem Zervixkarzinom weisen eine Reihe von psychosozialen Belastungen auf [453-457]. 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 [458, 459].

| 13.1 | Konsensbasiertes Statement | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 [456, 457, 460-462]. 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.

| 13.2 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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.

| 13.3 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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; Version 1.1 Januar 2014) 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, Version 1.1 Januar 2014, Aktualisierung in 2021 erwartet) erfolgen [461]. 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 [456].

Zur Feststellung der psychosozialen Belastungen sowie des psychoonkologischen Behandlungsbedarfs sollen standardisierte und validierte Screeningverfahren eingesetzt werden [463]. 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 [464]. Im Falle eines positiven Ergebnisses eines Screenings soll ein diagnostisches Gespräch zur weiteren diagnostischen Abklärung erfolgen.

| 13.4 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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.

| 13.5 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 Version 1.1 Januar 2014) 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 [461, 465]. Die psychoonkologischen Interventionen sollten am individuellen Bedarf der Patientin ausgerichtet werden [466] und dem in der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL, Version 1.1 Januar 2014) 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.

13.2. Messung der Lebensqualität

B. Hornemann, O. Damm, W. Greiner, H. Haase, F. Mumm

| 13.6 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|------|---|--------------|
| EK | Untersuchungen zur Lebensqualität bei Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen sowohl in klinischen Studien als auch in der Versorgungsforschung durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens | |

13.2.1. Bedeutung und Erhebung der Lebensqualität

Die Einbeziehung von Lebensqualität als patientenrelevanter Ergebnisparameter gewinnt in der medizinischen und gesundheitswissenschaftlichen Forschung zunehmend an Relevanz [467]. 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 [467]. Neben dem körperlichen Status liegt der Fokus der Lebensqualitätsforschung also u. a. auch auf dem psychischen Zustand und den sozialen Beziehungen.

Mittlerweile existiert eine Vielzahl von standardisierten und validierten Instrumenten, mit denen das komplexe Konstrukt Lebensqualität gemessen werden kann.

Zur Erfassung der Lebensqualität empfiehlt die EORTC eine komplementäre Erhebung der Lebensqualität [467]: generische (EORTC QLQ-C30; FACT-G) [467], entitätsspezifische (EORTCQLQ-CX24; FACT-Cx) [467] sowie ggf. ergänzende Einzelitems (z.B. aus der EORTC Item-Library) für bisher nicht abgebildete Symptombereiche [467].

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Integrative Medizin

Es wurde die Begriffsdefinition der Integrativen Medizin angepasst. Das Kapitel wurde um den Einsatz von Probiotika und Kaffee in der Integrativen Medizin erweitert.

14. Integrative Medizin

C.C. Hack, M.W. Beckmann

14.1. 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 [468]. 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.

14.2. Begriffsdefinition

Integrative Medizin ist ein übergeordneter Begriff, unter dem das Zusammenspiel von wissenschaftlicher evidenzbegründeter Medizin („Schulmedizin“) und komplementärer erfahrungsbezogener Medizin („Komplementärmedizin“) verstanden wird. Hierbei werden komplementäre Methoden, die zur ganzheitlichen Betreuung beitragen sollen, als Ergänzung in die derzeitigen Medizinkonzepte integriert [469, 470]. Der Begriff Komplementäre und Alternative Medizin (im Englischen: Complementary and Alternative Medicine; (CAM)) ist nicht klar definiert.

14.3. 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 [471]. 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 %) [472]. 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 [473]. Entsprechende Priorisierung bezüglich Nutzung und Auswahl der Methoden basieren auf interkulturellen Unterschieden bezüglich der Laienätiologie.

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

| 14.1 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 [474]. Der medizinischen Notwendigkeit einerseits und dem Wunsch der Patientinnen andererseits sollte Rechnung getragen werden (siehe S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen [75]

14.5. Bedeutung alternativmedizinischer Methoden

| 14.2 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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) [475] 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 [475]. Auch im zweiten Fall kann es zu einem fatalen Verlauf [476]. 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 [477, 478].

Untersuchungen zur Alternativen Medizin in anderen Tumorentitäten zeigten ausschließlich ein ungünstigeres Überleben bei Anwendung alternativer Methoden [479-484]. Daher sind diese Methoden abzulehnen.

14.6. 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.

14.6.1. Verbesserung der Therapiewirksamkeit oder der Prognose

14.6.1.1. 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 [485].

14.6.2. Reduktion von Nebenwirkungen

14.6.2.1. 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 [486]. Bei anderen Tumorentitäten konnte bislang kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden [487]. Im Hinblick auf die Lebensqualität soll sich die Misteltherapie positiv auswirken, qualitativ hochwertige Studien dazu stehen aus [487].

14.6.2.2. 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 [488]. Aufgrund dieser Datenbasis sind weitere Studien sinnvoll, eine allgemeine Empfehlung zur Enzymtherapie kann derzeit jedoch nicht abgeleitet werden.

14.6.2.3. 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 Zervixkarzinom Zelllinien gezeigt [489, 490].
- 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 [490]. 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 [491]. Patientenrelevante Endpunkte wie Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben wurden nicht untersucht. Auch aus Studien bei anderen Tumorentitäten liegen keine entsprechenden Daten vor [492]. Topisch appliziertes Vitamin C linderte nach den Daten von Halperin et al. eine Strahlendermatitis nicht [493].

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 [494]. Hinweise für ein ungünstigeres rezidivfreies und Gesamtüberleben fanden sich nicht. Eine krebsspräventive Wirkung der Selensupplementation konnte in einer aktuellen Cochrane-Analyse von 2011 nicht belegt werden [495].

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 [496, 497]. Eine unkontrollierte Studie stellte ein verstärktes Ansprechen der Strahlentherapie bei einer Kombination von Retinoiden und Interferonen fest [498]. Es spricht einiges dafür, dass Vitamin A eine Bedeutung beim Zervixkarzinom haben könnte [499].

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.

14.6.2.4. **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 [500]. 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 [500]. 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.

14.6.2.5. 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 [501]. 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 [502-506]. In in-vitro Studien konnte gezeigt werden, dass Genistein in Kombination mit einer Strahlentherapie ebenfalls das Zellwachstum hemmt und die Apoptose einleitet [507].

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 [508].

Ein Präparat aus der indischen Siddha-Medizin (*Rasagenthi Mezhu*) ergab in präklinischen Untersuchungen Hinweise auf Wirksamkeit in Bezug auf eine DNS-Schädigung und eine vermehrte Apoptose [509].

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.

14.6.2.6. Probiotika

Die strahlentherapie-induzierte Diarrhoe ist eine der häufigsten Nebenwirkungen der Strahlentherapie beim Cervixkarzinom. Es existiert eine randomisierte kontrollierte Studie mit 57 Cervixkarzinompatientinnen, die einen signifikanten Effekt auf die Inzidenz und Schwere der strahlentherapie-induzierten Diarrhoe nachgewiesen hat [510]. Die Inzidenz der Diarrhoe war in der Gruppe, die mit Probiotika (*Lactobacillus acidophilus* LA-5 plus *Bifido - bacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12) behandelt wurde geringer als in der Placebo-Gruppe (53,8 vs. 82,1 %, $p < 0,05$). Die Schwere der Diarrhoe war ebenfalls signifikant reduziert ($p < 0,05$) [510]. Der Gebrauch von Loperamid war in der Probiotikagruppe geringer als in der Placebo-Gruppe ($p < 0,01$) [510]. Daher kann die Supplementierung eines Probiotikums aus *Lactobacillus* - und *Bifidobacterium* - Stämmen chemo- und strahleninduzierten-Diarrhoe beim Zervixkarzinom reduzieren.

Eine allgemeine Empfehlung zur Probiotika-Therapie kann jedoch auf Grund der geringen Datenlage nicht abgeleitet werden.

14.6.2.7. Kaffee

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde bei 114 Patientinnen mit Endometrium-, Ovarial-, Cervix- oder Tubenkarzinom nach vollständiger stadiengerechter Operation untersucht, ob der Konsum von Kaffee postoperativ die Wiederherstellung der Darmfunktion beschleunigt [511]. Die Zeit bis zum Auftritt von Blähungen, zur Defäkation und zur Fähigkeit, Nahrung zu tolerieren, war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert ($p < 0,001$) [511].

Größere, aussagekräftigere Studien, die die Wirksamkeit von postoperativem Kaffeekonsum auf die Darmfunktion untersuchen, existieren bisher nicht, so dass der Einsatz als experimentell einzustufen ist.

14.6.3. 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.

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Rehabilitation

Die Statements sind unverändert. Der Hintergrundtext zur Rehabilitation wurde neu konzipiert, Antragsverfahren, Ziele und Durchführung sind beschrieben ebenso wie der gesetzliche Rahmen und der theoretische Hintergrund. Neu ist die Aufführung von Evidenzen von Therapien, die in den Rehabilitationskliniken durchgeführt werden. Das Kapitel Lymphödem wurde komplett geändert und der S2k-Leitlinie zu dem Thema angeglichen. Der Hintergrundtext vom Fatiguekapitel wurde ergänzt.

15. Rehabilitation

T. Dauelsberg, M.C. Koch, U. Henschler, R. Tholen, L. Kiesel, R. Wiedemann

| 15.1 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 | |

| 15.2 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Therapiebedingte Störungen sollen bei der Rehabilitation und Nachsorge erfragt und behandelt werden. | |
| | Starker Konsens | |

15.1. Vor der Rehabilitation

Alle Patientinnen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussrehabilitation (AHB), Heilbehandlung und ambulanten Rehabilitationsangeboten eingehend zu informieren und zu beraten. Hierzu sollen die jeweils behandelnde Ärztin (m/w/d) und Sozialarbeiterin (m/w/d) zusammenarbeiten. Die Rehabilitationsfähigkeit ergibt sich aus einer positiven Motivation der Patientin und der körperlichen und psychischen Fähigkeit, die angebotenen Reha-Programme zielorientiert zu nutzen.

Der Rehabilitationsbedarf im somatischen und psychosozialen Bereich ergibt sich aus der Feststellung der Krankheits- und Behandlungsfolgestörungen in Orientierung an Einteilungsprinzipien der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF; International Classification of Functioning, Disability and Health)-der WHO (2001). Diese lassen sich in Funktionsstörungen, Fähigkeitsstörungen, Beeinträchtigungen sowie Kontext- und Risikofaktoren detaillierter unterscheiden und auch kodiert erfassen.

Entsprechend erfordert die Beurteilung von Rehabilitationsbedürftigkeit (z. B. im Rahmen des Antragsverfahrens) neben Betrachtung der biomedizinischen Gesundheitsprobleme die Berücksichtigung bio-psycho-sozialer Beeinträchtigungen.

Die Rehabilitation erfolgt stationär oder ambulant, gegebenenfalls als Mischform, jedoch immer interdisziplinär und multimodal.

15.2. Ziele der Rehabilitation

Die Onkologische Rehabilitation ist bei Patientinnen mit Zervixkarzinom nach Abschluss der Primärtherapie der nächste Therapieschritt, um in die alltägliche familiäre, soziale und berufliche Normalität zurückzufinden.

Die Onkologische Rehabilitation hat als globales Gesamtziel die Wiedererlangung eines körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens. Bei chronischen Krankheitsfolgeschäden 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.

Die Onkologische Rehabilitation hat das Ziel eine erheblich gefährdete oder bereits geminderte Erwerbsfähigkeit wesentlich zu bessern oder wiederherzustellen, zumindest aber eine Verschlechterung abzuwenden.

Die Onkologische Rehabilitation hat das Ziel Pflegebedürftigkeit zu vermeiden oder den Zeitpunkt einer Pflegebedürftigkeit nach hinten zu verschieben.

15.3. Überwindung körperlicher, seelischer und sozialer Folgen

In der Onkologischen Rehabilitation erfolgt in einem multidisziplinären Setting basierend auf ICF und bio-psycho-sozialem Model:

- Diagnostik der Folgestörungen von Krebserkrankung und -therapie
- Erstellung eines individuellen Rehabilitationsplanes
- Multidisziplinäre Behandlung der spezifischen Folgestörungen, z.B. lokale Folgestörungen aufgrund der Operation oder Strahlentherapie oder wegen Östrogenmangels, Dyspareunie, Störungen am unteren Harntrakt oder Darm, Lymphödeme oder chronisches tumorassoziiertes Fatigue Syndrom.
- Sport- und Physiotherapeutisches Trainingsprogramm zur Steigerung von Kraft und Kondition sowie zur Überwindung oder Kompensation spezifischer Folgestörungen
- Physikalische Therapie, Hilfsmittelversorgung
- Ergotherapie
- Psychoonkologisches Angebot mit Einzel- und Gruppenangeboten, Entspannungsverfahren, Kreativtherapien
- Soziale Beratung zur beruflichen, häuslichen, familiären oder sozialen Situation
- Informationsvermittlung zur Erkrankung und zu gesunder Lebensführung
- Motivation und Schulung zu gesunder Lebensführung sowie zum eigenverantwortlichen Umgang mit Erkrankung und Gesundheit

15.4. Berufliche Hilfestellungen

Folgestörungen durch das Zervixkarzinom und die durchgeführten antitumoralen Therapien können eine Beeinträchtigung der beruflichen Leistungsfähigkeit mit sich bringen. Nach einer Krebserkrankung besteht ein höheres Risiko auf Arbeitslosigkeit, Arbeitsplatzwechsel, Reduzierung der Stundenzahl und geringere Entlohnung.

Eine wichtige Aufgabe der Onkologischen Rehabilitation ist es, zu helfen diese Nachteile und Risiken auszugleichen:

- Reicht die Leistungsfähigkeit der Rehabilitandinnen mittelfristig für die Anforderungen am Arbeitsplatz aus?
- Kann die Rehabilitandin ihre Tätigkeit weiterhin im bisherigen zeitlichen Umfang ausüben?
- Benötigt die Rehabilitandin eine leidensgerechte Ausstattung des Arbeitsplatzes?
- Ist ein innerbetrieblicher Arbeitsplatzwechsel nötig?

- Benötigt die Rehabilitandin Leistungen zur Teilhabe (zum Beispiel berufliche Weiterbildungsmaßnahmen)?
- Ist die Leistungsfähigkeit im Erwerbsleben aufgehoben?

Die Onkologische Rehabilitation ist geeignet, Patientinnen auf ihrem Weg zurück ins Erwerbsleben kompetent zu unterstützen. Dabei wird sie dem Auftrag aus dem Grundgesetz „Niemand darf wegen seiner Behinderung benachteiligt werden“ (Art. 3 Abs. 3 Satz 2 GG) und dem Sozialgesetzbuch IX „Recht auf Teilhabe“ gerecht.

Im ärztlichen Entlassungsbericht der Rehabilitationsklinik wird für die Patientinnen, die sich im erwerbsfähigen Alter befinden, eine sozialmedizinische Leistungsbeurteilung erstellt, die sich neben der Beurteilung des bisherigen Tätigkeitsprofils auch auf die Leistungsfähigkeit für den allgemeinen Arbeitsmarkt bezieht.

15.5. Studienlage zur Rehabilitation bei onkologischen PatientInnen

Viele therapeutische Maßnahmen in der Onkologischen Rehabilitation werden aufgrund wissenschaftlich nachgewiesener Wirksamkeit erbracht. Entsprechende Studien werden aus methodischen Gründen meist mit den häufigen Diagnosen Brustkrebs, Prostatakrebs und Darmkrebs durchgeführt. Für die im Folgenden beschriebenen Effekte sind Evidenzen beschrieben, wir halten den Analogschluss zu Patientinnen mit Zervixkarzinom für angemessen:

- Bewegungstherapie: Verbesserung der Fatigue-Symptomatik, Erhöhung der Leistungsfähigkeit und der physischen Funktionalität, Verbesserung des Körperbilds, Abnahme der Depression, Verbesserung der Lebensqualität [512-518]
- Gesundheitsbildung: Verminderung der Unsicherheit, Erhöhung der Lebensqualität, Verbesserung des Wohlbefindens [519-522]
- Patientenschulung: Reduzierung der körperlichen Beschwerden, Verbesserung der Lebensqualität, Verbesserung der Stimmung [519, 523-526]
- Ernährungsschulung praktisch: gewollte Gewichtsabnahme durch praktische Intervention [527]
- Entspannungstraining: Schmerzreduktion, Erhöhung der Lebensqualität, Reduktion von Angst und Depression [528-530]
- Psychologische Beratung und Therapie: Besserung der Lebensqualität, Besserung von Fatigue und Stress, Besserung von Angst und Depression [462, 531-544]

15.6. Kostenträger und gesetzliche Grundlage

Rehabilitationsleistungen sind Leistungen zur Teilhabe, die zulasten eines Rehabilitationsträgers erfolgen können (z. B. Deutsche Rentenversicherung, gesetzliche Krankenversicherung, gesetzliche Unfallversicherung). Im Bereich der Onkologischen Rehabilitation sind die Rentenversicherungen die Leistungsträger mit der häufigsten Zuständigkeit. Nach der deutschen Sozialgesetzgebung erhalten behinderte oder von Behinderung bedrohte Menschen Rehabilitationsleistungen, um ihre Selbstbestimmung und gleichberechtigte Teilhabe am Leben in der Gesellschaft zu fördern, Benachteiligungen zu vermeiden oder ihnen entgegenzuwirken. Die Leistungen werden durch den zuständigen Rehabilitationsträger nach dem Neunten Buch Sozialgesetzbuch (SGB) und nach den für den jeweiligen Rehabilitationsträger geltenden Leistungsgesetzen (beispielweise SGB V im Falle der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) oder SGB VI im Falle der Deutschen Rentenversicherung (DRV) erbracht.

15.7. Bio-psycho-soziales Modell

Das bio-psycho-soziale Krankheitsverständnis ist in der medizinischen wie beruflichen Rehabilitation Voraussetzung für die Initiierung (inklusive Antrag/Befundbericht) ebenso wie für die (therapeutischen) Inhalte der Rehabilitation und Planung der individuellen Reha-Ziele. Die Träger der Rehabilitation setzen dabei die Empfehlung der WHO um, die Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) im Bereich des Gesundheitswesens anzuwenden.

15.8. Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF)

Die ICF ergänzt die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) dort, wo nicht die Krankheiten (Diagnose und Befunde) selbst, sondern auch damit einhergehende Beeinträchtigungen unter anderem der Erwerbsfähigkeit, Mobilität, Kommunikation, Selbstversorgung, des häuslichen Lebens oder der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben im Vordergrund der Betrachtung stehen.

15.9. Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation

| 15.3 | Evidenzbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|---------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad B | Bei Belastungsharninkontinenz und/oder Stuhlinkontinenz sollte den Patientinnen mit Zervixkarzinom ein Beckenbodentraining angeboten werden. | |
| Level of evidence 1++ | Literatur: [545-551] | |
| | Konsens | |

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 Lymphödemem 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.

In Bezug auf die Harninkontinenz ist Beckenbodentraining nach wie vor die Therapie der Wahl [546, 548, 552]. 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 [545]. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass supervidiertes Training erfolgreicher ist, als wenn das Training eigenverantwortlich durchgeführt wird [552]. Werden zusätzlich zum Beckenbodentraining unterstützende Therapieformen nach entsprechender Diagnostik eingesetzt, wie beispielsweise apparatives Biofeedback oder Elektrostimulation, können diese das Beckenbodentraining verstärken [553, 554].

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 [555]. Eine weitere Option bei der Behandlung von Dranginkontinenz könnte die Behandlung mit funktioneller Elektrostimulation sein [556, 557].

Bei der Behandlung von Stuhlinkontinenz gibt es eine starke Evidenz für Afterschließmuskel- bzw. Beckenbodentraining [547, 549]. Ob der zusätzliche Einsatz von Biofeedback und Elektrostimulation bessere Ergebnisse zeigen als Beckenbodentraining allein ist unklar [547, 549].

15.10. Therapie von Lymphödemen im Rahmen der Rehabilitation

| 15.4 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Bei manifestem Lymphödem sollte eine kombinierte Therapie aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression angeboten werden. | |
| | Starker Konsens | |

Die Standardtherapie der Lymphödeme ist die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE). Diese besteht aus folgenden aufeinander abgestimmten Komponenten:

- Hautpflege und falls erforderlich Hautsanierung
- Manuelle Lymphdrainage, bei Bedarf ergänzt mit additiven manuellen Techniken
- Kompressionstherapie mit speziellen mehrlagigen, komprimierenden Wechselverbänden und/oder lymphologischer Kompressionsstrumpfversorgung
- Entstauungsfördernde Sport-/Bewegungstherapie
- Aufklärung und Schulung zur individuellen Selbsttherapie

Die Therapieziele bestehen darin, die Erkrankung in einen ödemfreien Zustand oder in ein niedrigeres Lymphödem Stadium zurückzuführen und dadurch eine nachhaltige Befundstabilität, Verbesserung der Lebensqualität, Teilhabe an gesellschaftlichen und beruflichen Lebensbereichen zu ermöglichen und Komplikationen vorzubeugen. Die Kombination der KPE mit dem Selbstmanagement und Aufklärung sichert die Langzeit-

Therapieerfolge (analog zur S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme, AWMF Reg.-Nr. 058-001, Mai 2017) [558].

15.11. Behandlung des Fatigue-Syndroms im Rahmen der Rehabilitation

| 15.5 | Evidenzbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|---------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad B | Bei Fatigue sollte den Patientinnen aktive Trainingsformen (Kraft- und/oder Ausdauertraining) angeboten werden. | |
| Level of evidence 1++ | Literatur: [559-561] | |
| | Konsens | |

Krebsbedingte Müdigkeit wurde bei 53 % der Frauen, die wegen gynäkologischer Krebserkrankungen behandelt wurden, berichtet, mit einem höheren Anteil in der Gruppe der Gebärmutterhalskrebserkrankungen, gefolgt von Eierstockkrebs. Jüngere Teilnehmerinnen berichteten häufiger über Müdigkeit als ältere Teilnehmerinnen. Bei der Anpassung an das Alter zeigte sich, dass die Art des Krebses, die eine Frau erfährt, wenig Einfluss auf ihr Risiko, Ermüdung zu erleben, hat. Die Teilnehmerinnen mit Müdigkeit berichteten über ein höheres Maß an Angst und Depression als die Teilnehmerinnen ohne Müdigkeit. Es bestand ein Zusammenhang zwischen Müdigkeit und Lebensqualität, gemessen an den Gesundheitsfragebögen: SF-36-Domänen.

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 [559-561]. 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 [562-575]. Ein wichtiger Faktor der ausbleibenden Verbesserungen des Fatigue-Syndroms ist die fehlende Compliance der Patientinnen in Bezug auf Bewegungsinterventionen. Zusätzliche kognitive Interventionen konnten keine eindeutige Verbesserung der Ergebnisse nachweisen [567, 572, 573, 576].

Der allgemeine Ansatz für das Cancer-related fatigue (CRF) -Management umfasst Aufklärung, Beratung und andere Strategien. Zu den nicht-pharmakologischen Interventionen gehören psychosoziale Interventionen, Bewegung, Yoga, physikalisch basierte Therapie, Ernährungsmanagement und Schlaftherapie [577]. Der erste Ansatz für jede Müdigkeitsbehandlung ist die Aufklärung und Beratung des Patienten und seiner Familie. Aufklärung, Festlegung eines individuellen Behandlungsplans, Selbstvertrauen und Stressbewältigung können wichtige und entscheidende Faktoren sein, die die Behandlung der CRF der Patienten beeinflussen. Darüber hinaus sollte ein individualisierter Behandlungsplan im Wesentlichen Ernährung, Bewegung, Schlaf und Stressbewältigungstaktiken beinhalten, um der Patientin zu helfen, Vertrauen in den Behandlungsplan zu gewinnen. Nicht-pharmakologische Behandlungen haben vielversprechende Ergebnisse in den Bereichen Bewegung, Schlaftherapie und kognitiv-verhaltensbezogene Interventionen erbracht [578].

Obwohl derzeit keine Goldstandard-Behandlung für Müdigkeit zur Verfügung steht, hat eine Vielzahl von Interventionsansätzen in randomisierten kontrollierten Studien positive Auswirkungen gezeigt, darunter körperliche Aktivität, psychosoziale, körperlich-geistige und pharmakologische Behandlungen [579].

15.12. 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 [580, 581]. Darüber hinaus sind mit der Erkrankung und Ihrer Therapie ausgeprägte Konsequenzen für die emotionale Integrität auch im Rahmen der Veränderung der sexuellen Anatomie verbunden [581]. Identitätskrisen sind nicht selten [581-583].

Die Auswirkungen der Erkrankung auf die sexuelle Gesundheit sind epidemiologisch gut dokumentiert, aber Literatur bezüglich ihrer Behandlung ist begrenzt [584]. Allerdings konnte für Patientinnen, die mit kurativer Intention behandelt wurden, die positive Wirksamkeit psychoedukativer Maßnahmen auf die Lebensqualität nachgewiesen werden [585]. Diese Patientinnen profitierten von Informationen bezüglich alternativer Hormontherapien, Scheidenzäpfchen und Vaginaldilatoren [586, 587]. 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.

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Nachsorge

Das Kapitel wurde redaktionell komplett überarbeitet und neue Literatur zur Thematik ergänzt. Insgesamt wurde der Stellenwert der PET-CT bei symptomatischen Patientinnen in der Nachsorge in speziellen Situationen zur Therapieplanung gestärkt. Neue Empfehlungen oder Statements wurden nicht generiert.

16. Nachsorge

M.C. Koch, P. Hillemanns, F.A. Stübs, V. Küppers, 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 [588-594].

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 [595]. 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 [595].

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 [595].

Eine Studie von 2017 mit 358 Patientinnen, von denen 64 (17,8 %) ein Rezidiv erlitten, zeigte das 34 (53,1 %) symptomatisch waren und 30 (46,9 %) asymptomatisch. Bei den meisten Patientinnen wurde das Rezidiv durch die gynäkologische Untersuchung entdeckt, sowohl bei den symptomatischen Patientinnen (50 %) als auch bei den asymptomatischen (66,7 %; $p = 0,27$). Die zytologische Untersuchung konnte in beiden Gruppen je nur ein Rezidiv entdecken. Dies entspricht 2,9 % bei den symptomatischen Patientinnen und 3,3 % bei den asymptomatischen ($p = 0,99$). Bildgebende Verfahren konnten 10 Rezidive (29,4 %) bei den symptomatischen Patientinnen und 8 Rezidive bei den asymptomatischen bestätigen ($p = 0,77$). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen oder zwischen den verschiedenen Methoden zur Detektierung eines Rezidivs. Auch nach Adjustierung an potentielle Confounder wie Alter oder Art der Primärbehandlung konnte keine Assoziation detektiert werden [596]. Die Autoren schlossen daraus, dass die gynäkologische Untersuchung die meisten Rezidive sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen Patientinnen detektieren konnte und alle anderen Untersuchung effizient Rezidive nachweisen konnten. Aus Ihrer Sicht sind daher gerade für Nachsorge prospektive Studien nötig, die die Follow-Up-Intervalle und Follow-Up-Untersuchungen in Bezug auf Überlebensverbesserung, Lebensqualität und Kosten analysieren.

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 [597, 598].

| 16.1 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 [599].

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 [597]. Auch die zytologische Diagnostik [600] 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. 17.400 Frauen liegt (entspricht der Anzahl, der Patientinnen in der Nachsorge). Im Vergleich hierzu betrug die 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen mit Mammakarzinom 313.500 [601]

Die ESMO Guideline von 2017 konstatiert, dass es keine general gültige Nachsorgeregelung für Patientinnen mit Zervixkarzinom gibt. Das Minimum sollte die Anamneseerhebung und eine gynäkologische Untersuchung (inklusive rektaler Untersuchung) durch einen in der Nachsorge gynäkologischer Malignome versierten Arzt oder Ärztin sein. Zudem verweist sie auf eine möglicherweise Verbesserung der Früherkennung von Rezidiven durch die Hinzunahme einer zytologischen Untersuchung. Routinemässige Bildgebung oder Tumormarker bei asymptomatischen Patientinnen werden nicht empfohlen, da es diesbezüglich keine ausreichende Studienlage gibt. Eine CT oder PET/CT sollten nur, wenn klinisch indiziert durchgeführt werden. Als sinnhaftes Nachsorgeintervall wird ein Follow-Up alle 3-6 Monate in den ersten beiden Jahren und alle 6-12 Monate im Jahr 3 bis 5 empfohlen. Danach sollte eine Rückkehr in die jährliche Vorsorgeuntersuchung mit gynäkologischer Untersuchung möglich sein [602, 603].

16.1. 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.

| 16.2 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 | |

| 16.3 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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. Bei höheren Tumorstadien, bei fertilitätserhaltenden Operationen mit höherem Risikoprofil und unklaren Befunden oder Ergebnissen hat sich die Nachsorge im Wechsel zwischen Primärbehandler und betreuendem Facharzt/betreuender Fachärztin etabliert. Ein Nachsorgepass bzw. eine tumorspezifische Dokumentation wird vom Primärbehandler ausgestellt und optimalerweise von allen an der Nachsorge beteiligten Ärzten (Gynäkologen, Strahlentherapeuten, Hausärzte) zur fallbezogenen Kommunikation geführt.

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

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

Zur Erläuterung der Empfehlungen siehe auch die Kapitel [16.2](#), [16.3](#), [16.4](#) und [16.5](#).

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

Tabelle 15: Obligate lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle (Geprüft 2021)

| 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> | | |
| EK | Starker Konsens | |

Tabelle 16: Fakultative lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle (Geprüft 2021)

| 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> | | |
| EK | Starker Konsens | |

Tabelle 17: Fakultative erweiterte Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle (Geprüft 2021)

| 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> | | |
| EK | Starker Konsens | |

16.2. 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 [15](#) Rehabilitation und [12](#) 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 [15.12](#) 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) [600]. Insgesamt kam es zu 147 Rezidiven, von denen nur 12 (8,1 %) mittels Zytologie detektiert wurden. Die Zytologie im Rahmen der Nachsorge ist ein mögliches Diagnostikum. Ohne weitere symptomorientierte klinische Untersuchung ist sie jedoch keinesfalls ausreichend [600].

16.3. 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>) [168]

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 [604]. 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 [605]. 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.

16.4. Tumormarker

| 16.4 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 [606, 607]. Die regelmäßige SCC-Kontrolle wird daher nicht empfohlen [607]. 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.

16.5. 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. 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) weiterhin keine klare Aussage gemacht werden. Es deuten sich Hinweise an, dass in der Rezidivsituation gerade vor exenterativen Therapieoptionen oder Radio(chemo)therapie, die PET-CT einen gewissen Stellenwert hat und Einfluss auf die Therapieplanung nehmen kann (s. Kapitel 6 Diagnostik).

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 % im Vergleich zur endgültigen Histologie [608].

Eine Metaanalyse von 2018 mit 707 eingeschlossenen Patientinnen aus 17 Studien untersuchte den klinischen Wert der PET und PET/CT bei Patientinnen mit vermutetem Zervixkarzinomrezidiv. Es wurde die diagnostische Güte sowohl personenbezogen als auch bezogen auf die Region ausgewertet. Die gepoolte Sensitivität für die PET und PET/CT betrug 0,97 (0,95 – 0,99). War der Tumormarker SCC erhöht betrug die gepoolte Sensitivität 0,99 (0,93 – 1,00). Hierbei wurden vergleichbar hohe Werte in der Lunge, dem Mediastinum, Leber, Milz, inguinalen, paraaortalen und supraclaviculären Lymphknoten gesehen. Zudem konnte gezeigt werden, dass es in 57 % der Fälle zu einer Änderung des Therapieplans kam. Daraus schlossen die Autoren, dass es sich bei der PET-CT um eine verlässliche Diagnostik bei Verdacht auf Zervixkarzinomrezidiv handelt und sie Einfluss auf das weitere Therapiemanagement hat [609].

Eine brasilianische Metaanalyse von 2019 untersuchte den Einsatz der PET und PET/CT zum Staging und Re-Staging bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im Vergleich zum Einsatz von CT oder MRT. Es konnten 6 Studien mit 233 Patientinnen eingeschlossen werden die die Detektionsrate des Lokalrezidivs untersuchten. Hier zeigte die FDG-PET signifikant bessere Ergebnisse (AUC 0,9882 PET vs. AUC 0,606 Kontrolle; $p < 0,000001$). Es konnte keine Studie identifiziert werden, die die PET/CT mit anderen bildgebenden Verfahren bei der Suche nach Fernmetastasen untersuchte. Vier Studien mit 162 inkludierbaren Patientinnen untersuchten die Detektionsrate der FDG-PET im Vergleich zur CT und oder MRT beim Staging und Re-Staging. Diese vier Studien erfolgten durch die selbe Forschungsgruppe und es ist nicht ersichtlich, ob es ggf. Überschneidungen der Patientinnenkollektive gibt. Es zeigte sich auch hier ein positive Aspekt für die FDG-PET, allerdings bei hohem Verzerrungsrisiko [610].

Eine weitere Publikation von 2018 fasst die Literatur zum Einsatz der PET und PET/CT beim Zervixkarzinom zusammen. Auch diese kommt zu dem Schluss, dass die PET-CT international routinemässig in der Primärsituation, zur Evaluation des Therapieansprechens und auch in der Nachsorge eingesetzt wird [611].

Die NCCN-Leitlinie von 2020 empfiehlt klar die PET-CT als primäres bildgebendes Diagnostikum bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Zervixkarzinomrezidiv, bei den bekannten methodischen Schwächen dieser klinischen Leitlinie [612].

Bei Frauen mit klinischem oder bildgebendem Rezidivverdacht kann die PET-CT die Suche nach distanten Metastasen unterstützen [613]. 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 [614].

16.6. Erweiterte Diagnostik bei Rezidiv-Verdacht

| 16.5 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 [17.2 Diagnostik des Lokalrezidivs](#) und [18.2 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 [17.1](#) und [17.2](#)).

Zur Einschätzung des [Lokalbefunds](#) eignen sich die gynäkologische Untersuchung (vaginale und rektale Palpation und SpekulumEinstellung), die Vaginalsonographie, die Nierenultraschall, 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 biopsische Sicherung des Rezidivs erfolgen.

Zum [Ausschluss von Fernmetastasen](#) eignen sich die CT Thorax/Abdomen und in speziellen Situationen die PET-CT (Organmetastasen, Lymphknotenmetastasen) Der Skalenus-Ultraschall (Lymphknotenmetastasen) kann ergänzend einfach durchgeführt werden, wird aber bei initialen Re-Staging zugunsten einer Ganzkörperbildgebung immer mehr verlassen.

16.7. HPV-Impfung nach hochgradiger Dysplasie oder Zervixkarzinom

Aktuell wird die Impfung für Frauen und Männer im Alter von 12 bis 17 Jahren vor dem ersten Geschlechtsverkehr durch die STIKO empfohlen und die Kosten von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen [615]. Zwei Impfstoffe 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 [616-619] und zur Absenkung der Reinfektionsrate nach stattgehabter HPV-Infektion sinnvoll sein kann [620-625]. 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 nehmen die S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“ (AWMF-Registernummer 082/002) und die S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) Stellung.

16.7.1. HPV-Impfung nach Konisation

| 16.6 | Konsensbasiertes Statement | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 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+ [625]. 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 [625]. 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) [626]. Alle CIN-Rezidivpatientinnen hatten einen positiven HR-HPV Befund nach Konisation [626].

Eine Impfung nach Dysplasie bzw. nach Therapie einer Dysplasie erscheint vor diesem Hintergrund, wenn auch mit deutlich geringeren Erfolgsraten, als mögliche Option [616, 617, 625-630].

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Lokalrezidiv

Das Kapitel „Lokalrezidiv“ wurde stark geändert. Die Empfehlungen sind gleichgeblieben. Das Unterkapitel „Immuntherapie des rezidivierenden/metastasierten Zervixkarzinoms“ wurde hinzugefügt. Der Bereich Hyperthermie wurde in das Kapitel [10](#) Strahlentherapie verlegt. In den anderen Bereichen wurden die Hintergrundtexte durch neue Literatur ergänzt.

17. Lokalrezidiv

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

17.1. 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 regionale Lymphknotenmetastasen (pelvin) und in 12 % ist die Erkrankung primär metastasiert (paraaortale Lymphknoten- oder Organmetastasen) [631]. 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 primär nicht oder nicht vollständig durchgeführter Lymphknotenexstirpation) (= lokoregionäres Rezidiv), und/oder paraaortal, sowie zu Organmetastasen kommen. Beim pelvinen Lokalrezidiv wird das zentrale Rezidiv vom Beckenwand-Rezidiv unterschieden.

Die Rezidivrate beim Zervixkarzinom über alle Tumorstadien und alle Therapieformen beträgt zwischen 22 und 31 % [632, 633]. Als Risikofaktoren für ein lokales/lokoregionäres Rezidiv konnten das FIGO-Stadium (Tumordurchmesser, parametrale Tumorinvasion, metastatischer Befall pelviner Lymphknoten), jüngeres Alter (< 45), der histologische Subtyp, sowie Lymphgefäßinvasion L1 nachgewiesen werden [633-637]. 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 [637]. Die Aufschlüsselung der Rezidivrate nach dem histologischen Subtyp ergab 20.6 % Rezidive beim Plattenepithelkarzinom, 28.6 % beim adenosquamösen Karzinom, 33.6 % beim Adenokarzinom und 42.8 % beim undifferenzierten Karzinom [633, 635].

Bei 526 Patientinnen mit Zervixkarzinom (alle Stadien) kam es in 20 % der Fälle zu einem Tumorrezidiv innerhalb von 6 Monaten bis 12 Jahren nach Therapie, wobei 58 % der Rezidive innerhalb des 1. Jahres und 76 bis 82 % innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Primärtherapie (Operation oder Bestrahlung) auftraten [632, 634]. Lediglich 6% der Patientinnen mit einem Rezidiv überlebten 3 oder mehr Jahre [632].

Die Risikofaktoren für Fernmetastasen wurden von Fagundes et al 1992 im gleichen Patientinnenkollektiv ermittelt, welches auch Perez et al 1991 zur Verfügung gestanden hatte. In einer retrospektiven Analyse 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 [638]. Neben dem FIGO-Stadium (von besonderer Bedeutung war das Einwachsen des Zervixkarzinoms ins Cavum uteri), war ein erhöhter Wert des Tumormarkers SCC-Antigen vor Behandlungsbeginn mit einer erhöhten Metastasierungswahrscheinlichkeit im Krankheitsverlauf assoziiert [634]. Die Erstmanifestation einer Fernmetastasierung betraf die paraaortalen, supraclaviculären und inguinalen Lymphknoten in 11 %, respektive 7 % und 3 %. Organmetastasen traten in 21 % in der Lunge, 4 % in der Leber, 7 % in der Abdominalhöhle, 4 % im Gastrointestinal-trakt und in 7 % im Knochen (vorwiegend in der Wirbelsäule) auf [638]. Die Fernmetastasen traten in 77 % der Fälle im Zeitraum von 3 Jahren und in 88 % innerhalb von 5 Jahren nach Abschluss der Radiotherapie auf [638]. Wang et al, 1999 fand in einer retrospektiven Erhebung von

177 Patientinnen (FIGO Stadium IB-II) nach radikaler Hysterektomie und pelviner Lymphonodektomie, dass bei Auftreten eines Rezidivs die Prognose ungünstig war mit einem 5-Jahresüberleben von 10,1 % [639]. Der Lymphknotenbefall anlässlich der Primärtherapie und das Vorliegen eines Adenokarzinoms oder adenosquamösen Karzinoms erwiesen sich dabei als ungünstige prognostische Faktoren. Hong et al, 2004 bestätigte die schlechte Prognose der Patientinnen mit Lokalrezidiv und Fernmetastasierung (10 resp. 11 % 5-Jahresüberleben), konnte aber Subgruppen von Patientinnen definieren, die eine deutlich bessere Prognose und sogar eine Heilungschance hatten. Es handelte sich dabei um Patientinnen mit zentralem Lokalrezidiv nach Radiotherapie eines Plattenepithelkarzinoms der Zervix uteri das chirurgisch exstirpiert werden konnte (5-Jahresüberleben: 29 %). Die Ausdehnung des Lokalrezidivs war für die Prognose von erheblicher Bedeutung: 5-Jahresüberleben bei auf die Zervix beschränktem Lokalrezidiv 22 %, bei Ausbreitung des Tumors auf Parametrien, Uterus und/oder Vagina 9 % und wenn die Beckenwand erreicht wurde 4 %. Die Subgruppenanalyse der Patientinnen mit Fernmetastasierung ergab ein 5-Jahresüberleben bei Metastasen in den paraaortalen Lymphknoten von 27 %, während die Patientinnen mit supraclavikulären Lymphknoten-metastasen oder mit Organmetastasen zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben waren. Die Autoren folgerten, dass bei Vorliegen von paraaortalen Lymphknotenmetastasen noch kurative Behandlungsoptionen (Radiotherapie, Radiochemotherapie) bestehen würden, während bei darüber hinaus gehender Metastasierung eine palliative Situation vorläge [634]. Betrug die Zeitspanne zwischen dem Abschluss der Primärbehandlung (Radiochemotherapie) gynäkologischer Karzinome (2/3 davon waren Zervixkarzinome) und der Rezidivbehandlung mittels Exenteration weniger als 2 Jahre zeigte sich in der Studie von McLean et al. 2001 ein signifikant verkürztes Überleben (8 vs. 33 Monate), als wenn die Rezidive später (> 2 Jahre) aufgetreten waren [640]. Nikotinabusus hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Überleben [640]. Das Therapiekonzept sollte für jede Patientin mit Lokalrezidiv individuell im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz festgelegt werden.

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 [641]. Danach sind 6-monatliche Kontrollen während weiterer 2 Jahre indiziert, bevor 5 Jahre nach der Primärbehandlung auf Jahreskontrollen übergegangen werden kann.

Die Symptomentrias Gewichtsverlust, Beinödeme 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 Tumorzidiv bedingt. Ein wiederholt positiver HPV-Test (im zytologischen Abstrich) im Rahmen der Nachsorge nach Radiotherapie eines Zervixkarzinoms ist mit einem erhöhten Risiko eines Lokalrezidivs verbunden [642].

17.2. Diagnostik des Lokalrezidivs

| 17.1 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 eines Zervixkarzinoms muss eine histologische Sicherung erfolgen und die Ausdehnung, der Umfang, sowie die Lokalisation einer eventuell vorliegenden Metastasierung abgeklärt werden, da die Wahrscheinlichkeit von Fernmetastasen im Falle eines Lokalrezidivs, je nach FIGO-Stadium des Primärtumors, um den Faktor 4-17 erhöht ist [643].

Die Diagnostik des Lokalrezidivs kann in Abhängigkeit von der Lokalisation mit vaginalem Ultraschall, CT oder MRT erfolgen [90, 644]. Die Datenlage zum PET-CT in der Rezidivsituation ist unklar [108]

17.3. Therapie des Lokalrezidiv

| 17.2 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Therapieentscheidungen beim lokalen Tumorrezidiv sollten sich an folgenden Punkten orientieren: <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, in welcher oft individuell angepasste Therapiemodalitäten zur Anwendung kommen, macht die Auflage von Studien schwierig was sich in einer geringen Anzahl an randomisiert-kontrollierten Studien widerspiegelt. Dieses Kapitel ist 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. Alter unter 45 Jahren, HPV-Persistenz nach Primärtherapie, HIV-Status) in die Überlegungen mit einbezogen werden [634, 642, 645]. Das Therapiekonzept sollte für jede Patientin individuell im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz festgelegt werden. Die Behandlung sollte in einem

spezialisierten (Tumor-) Zentrum erfolgen. [Tabelle 18](#) gibt einleitend einen Überblick über die möglichen Therapieoptionen in den verschiedenen Situationen:

Tabelle 18: Therapieoptionen beim Zervixkarzinomrezidiv (modifiziert 2021)

| Vorbehandlung | Lokalrezidiv/lokoregionäres Rezidiv | |
|----------------------------|--|-----------------------------------|
| | zentral | lateral |
| Trachelektomie | radikale HE Exenteration RCHT[/RT]± BT | RCHT± BT [ev. LEER] |
| radikale HE | RCHT[/RT] ± BT Exenteration | RCHT[/RT] ± BT [LEER] |
| radikale HE + RT/R(CH)T | Exenteration± IORT | CT+/- Bevacizumab [LEER± IORT] |
| RT/R(CH)T | Exenteration± IORT [radikale HE± IORT] | CT+/- Bevacizumab [LEER± IORT] |

Legende: RT = Radiotherapie, CT = Chemotherapie, R(CH)T = Radio(chemo)therapie, LEER = laterally extended endopelvic resection, HE = Hysterektomie, [...] = experimentell, BT = Brachytherapie; IORT: intraoperative Radiotherapie
(Rutledge S 1994, del Carmen MG 2000, Friedlander M 2002, Hong JH 2004, Berek JS 2005, Marintz S 2006, Gadducci A 2010, Jurado M 2010, Foley OW 2013, Höckel M 2012, Yoo HJ 2012, Peiretti M 2012, Tewari KS 2014, Boussios S, 2016, Cibula D 2018)

| | |
|-----------|-------------------------|
| EK | Konsens (92,3% [12/13]) |
|-----------|-------------------------|

17.3.1. Behandlung des zentralen Tumorrezidivs nach operativer Primärbehandlung

| 17.3. | Konsensbasiertes Statement | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Beim zentralen Rezidiv der nicht vorbestrahlten Patientin sind die Exenteration oder die Radiochemotherapie möglich. | |
| | Starker Konsens | |

| 17.4 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Aufgrund der geringeren Morbidität sollte bei nicht vorbestrahlten Patientinnen mit Rezidiv eine Radiochemotherapie durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens | |

30 bis 45 % aller Zervixkarzinom-Rezidive nach radikaler Hysterektomie sind am Vaginalstumpf, zentral im kleinen Becken lokalisiert [646]. Die Therapie der ersten Wahl ist die Radiochemotherapie [171] in Anlehnung an die Studien für die Primärbehandlung des Zervixkarzioms [368, 371, 372, 647] mit Ansprechraten bis 74 % [648], wobei neben einer perkutanen Radiotherapie ± Brachytherapie sowohl Monochemotherapien als auch kombinierte Chemotherapieschemata zum Einsatz kamen. Randomisiert kontrollierte Studien, die die Radiochemotherapie mit der alleinigen Radiotherapie in dieser Situation verglichen hätten, fehlen [646]. Retrospektive Untersuchungen sprachen für einen Therapievorteil der Kombinationsbehandlung in Bezug auf Tumorregression, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben [646, 648]. Die Radiotherapie hatte im Vergleich zur Exenteration eine geringere Morbidität, weswegen sie üblicherweise als Therapieoption bevorzugt wurde. Der Therapieerfolg hing einerseits von der Größe des Rezidivs ab. Ito et al. 1997 berichteten 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 % [649]. Andererseits wurde der Therapieerfolg durch die Lokalisation des Rezidivs beeinflusst. Jain et al. 2007 zeigten bei alleinigem Befall des Vaginalstumpfes ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 55 %. Bei pelvinem Lymphknotenbefall reduzierte sich das 5-Jahres-Gesamtüberleben auf 12.5 % [650]. Erreichte das Tumorrezidiv die Beckenwand, verminderte sich in der Studie von Ijaz et al. 1998, das 5-Jahres-Gesamtüberleben von 69 % auf 18 %. Im untersuchten Kollektiv zeigte sich zudem, dass auch die Histologie des Rezidivs das 5-Jahresüberleben signifikant beeinflusste: 51 % beim Plattenepithelkarzinom, 14 % beim Adenokarzinom [651]. Neue Radiotherapie-Techniken (intensity modulated radiotherapy = IMRT, Dreidimensionale RT) versprachen im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie bei der Behandlung des lokoregionären Tumorrezidivs in einer retrospektiven Studie ein besseres 5-Jahresüberleben (35 % vs. 21 %) und in einer Meta-Analyse weniger Nebenwirkungen (gastrointestinal, urogenital) [334], durch Fokussierung auf die Zielvolumina, verbunden mit einer geringeren Strahlenschädigung der Umgebung. Prospektive Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten (progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben) fehlen zurzeit noch. Eine entsprechende Studie ("The re-irradiation of recurrent cervical cancer by IMRT", NTC03170570) rekrutiert Patientinnen.

| 17.5 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 [17.3.7 Palliative Behandlung des \(nicht in sano operablen\) Lokalrezidivs](#)). 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 berichteten bei im Gesunden exzidierten Lokalrezidiv, über ein

Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 61 %. Bei Tumorbefall der Resektatränder lebte nach 3 Jahren keine Patientin mehr [652]. Es werden die vordere, hintere oder totale Exenteration, wie auch die supralevatorische, infralevatorische und die Exenteration mit Vulvektomie unterschieden [653]. Ist bereits im Vorfeld einer geplanten Exenterations-Operation zu befürchten, dass eine Tumorentfernung in sano möglicherweise nicht zu erreichen ist, sollte die Indikation für diesen belastenden Eingriff hinterfragt werden [654]. Bei zentralem oder rein vaginalem Sitz des Rezidivs ist eine radikale Kolpektomie mit oder ohne Anlage einer Neovagina (z. B. Sigma) eine Option [655]. Eine prätherapeutische (neoadjuvante) Chemotherapie [656], eine intraoperative Radiotherapie [413] respektive die Erweiterung der Operation im Sinne einer „laterally extended endopelvic resection“ (LEER) kann erwogen werden, wenn das Tumorrezidiv gegen die Beckenwand vorwächst [657].

17.3.2. **Behandlung des zentralen Tumorrezidivs nach primärer oder adjuvanter Radio-/Radiochemotherapie**

Die Häufigkeit von Tumorrezidiven oder einer Tumorpersistenz nach primärer Radiotherapie oder Radiochemotherapie eines Plattenepithelkarzinoms der Zervix uteri wird mit 32 % angegeben [634]. 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 anlässlich der primären Tumordiagnose beschrieben [634].

Die Therapie der 1. Wahl beim zentralen Tumorrezidiv nach primärer oder adjuvanter Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie ist die Exenteration. Gemäß der Übersichtsarbeit von Peiretti et al, 2012 mit nahezu 3.000, in den Jahren 1957 bis 2010 behandelten Patientinnen, betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben 33,8 % [646]. Höhere Heilungsraten von 56 % bis 61 % 5-Jahresgesamtüberleben waren in einer selektionierten Population (Alter unter 70 Jahren, histologisch kein Befall der Resektatränder, kein Befall der Beckenwand oder des Rektums) möglich [652, 658]. Der Selektionsprozess muss wegen der hohen Morbidität einer Exenteration nach vorausgegangener Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie restriktiv sein aufgrund der Gesamtkomplikationsrate von 44 %. Im Vordergrund stehen als Frühkomplikationen Wundinfekte und als Spätkomplikationen Fisteln [652, 658]. Eine Fernmetastasierung sollte präoperativ ausgeschlossen werden. Das Zeitintervall zwischen der Primärtherapie und der Diagnose des Rezidivs korrelierte signifikant mit dem Überleben nach Exenteration. So fanden Marnitz et al. 2006, ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von nur 17 % bei Auftreten des Rezidivs innerhalb der ersten beiden Jahre nach Erstdiagnose. Betrug das Zeitintervall 2 bis 5 Jahre, oder mehr als 5 Jahre, erhöhte sich das 5-Jahres-Gesamtüberleben auf 28 % bzw. 83 % [659]. Lymphogene Metastasen paraaortal und möglicherweise auch pelvin (diesbezüglich sind die Angaben in der Literatur kontrovers) [660, 661], verschlechterten die Prognose nach Exenteration. Fanden sich intraoperativ, trotz diesbezüglich negativer Diagnostik präoperativ, eine peritoneale Tumoraussaat, metastatisch befallene paraaortale Lymphknoten, oder ein Tumorbefall der Beckenwand (gemäß Estape et al. 1999, etwa in einem Drittel der Fälle), war die Durchführung einer Exenteration nicht sinnvoll [662]. Alternative therapeutische Massnahmen in dieser Situation könnten LEER und IORT sein [171, 657], wobei beide Optionen als experimentell anzusehen sind.

Ein auf die Zervix uteri beschränktes, kleines Tumorrezidiv bzw. eine Tumorpersistenz nach primärer Radiotherapie/Radiochemotherapie kann mit einer erweiterten Hysterektomie anstelle einer Exenteration behandelt werden [663]. Allerdings war die postoperative Komplikationsrate mit 42 % hoch (vorwiegend vesikovaginale und

rektovaginale Fisteln, Ureterverletzungen, postoperative Blasendysfunktion). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug in diesem Kollektiv 72 %.

17.3.3. Behandlung des Beckenwandrezidivs nach operativer Primärbehandlung

Die Radiotherapie oder Radiochemotherapie 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 55 bis 69 %, beim Beckenwandrezidiv 13 bis 28 % [650, 651, 664]. Im Vorfeld einer Salvage-Radio-/Radiochemotherapie sollte zur Abschätzung der Prognose die Ermittlung der relevanten Faktoren (Zeitintervall zwischen Primärtherapie und Auftreten des Rezidivs, Ausdehnung und Lokalisation des Rezidivs) und insbesondere der Ausschluss von Organmetastasen erfolgen. Studien zur Optimierung der Radio-/Radiochemotherapie in der Rezidivsituation durch Anwendung alternativer Bestrahlungstechniken (IORT, 3D radiation therapy, intensity modulated whole pelvis radiation therapy, stereotactic body RT, image guided interstitial brachytherapy, 3D conformal brachytherapy, interstitial brachytherapy) [665-668], sowie betreffend die Kombination mit systemischen Therapien und/oder lokoregionärer Hyperthermie sind publiziert [428, 648, 669-671]. Beachtenswert sind Spätkomplikationen in 15 % der Fälle in Form von rektovaginalen Fisteln, Strikturen (Rektum, Ureter) und chronischen Schmerzen [416, 668]. Eine Behandlungsalternative beim Beckenwandrezidiv besteht in einer „laterally extended endopelvic resection“ (LEER) allenfalls nach einer neoadjuvanten Chemotherapie und in Kombination mit einer IORT. Die Indikation für eine IORT wird durch die Annahme begründet, dass im Fall knapper oder befallener Resektatränder die lokale Kontrolle durch eine IORT verbessert werden könnte. Praktische Erfahrungen mit diesen Methoden sind allerdings sehr limitiert. Prospektive randomisierte Studien fehlen bislang [656, 657, 672, 673].

17.3.4. Behandlung des Beckenwandrezidivs nach primärer oder adjuvanter Radio-/Radiochemotherapie

| 17.6 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Im vorbestrahlten Volumen soll keine erneute Radiotherapie mit kurativer Dosis verabreicht werden. | |
| | Starker Konsens | |

Jurado M et al, 2010 berichtete in einem Review-Artikel betreffend die radikale Operation (Exenteration) bei Patientinnen mit Beckenwandrezidiv nach primärer RT, dass in 29 % der Fälle eine Resektion im Gesunden (R0) möglich war. Im Gegensatz dazu gelang eine R0-Resektion beim zentralen Rezidiv bei 65 % der Patientinnen [654]. Das tumorspezifische Überleben war signifikant assoziiert mit tumorfreien Resektaträndern sowie mit der lokalen Tumorkontrolle und betrug nach einer medianen Beobachtungszeit von 115 Monaten 14.9 % für Patientinnen mit Beckenwandrezidiv, respektive 27 % mit zentralem Rezidiv. Die therapiebedingte Morbidität der radikalen Eingriffe an der Beckenwand war mit 73 % ausserordentlich hoch [654]. In Publikationen von Höckel M et al (2003, 2008, 2012) wurde mit der LEER ein Therapiekonzept mit dem Versuch der Kuration beim Beckenwandrezidiv nach Radio-/Radiochemotherapie für eine selektionierte Patientinnenpopulation vorgestellt [657, 674, 675]. Folgende Kriterien für

die Durchführung einer LEER wurden definiert: Kurative Zielsetzung/Lebensverlängerung; Realistische Möglichkeit einer lokalen Tumorkontrolle (tumorfremie Resektatränder, kein Befall des Foramen ischiadicum, keine peritoneale Tumoraussaat); keine Fernmetastasen nachweisbar; Grösse des Rezidivtumors unter 5 cm; keine Multifokalität des Rezidivs; Zeitintervall zwischen Primärtherapie und Rezidivdiagnose grösser als 5 Monate; keine pelvinen, paraaortalen oder inguinalen Lymphknotenmetastasen; Alter unter 70; keine signifikante Ko-Morbidität). Das Konzept umfasste 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 [674]. Bei LEER handelt es sich um ein sehr aufwändiges Operationsverfahren, mit einer Rate schwerer Komplikationen in 70 % der Fälle (Wunddehiszenz, Anastomoseninsuffizienz, Nekrose des Verschiebelappens, Abszessbildung, Thromboembolie) [657]. 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[444].

17.3.5. **Behandlung paraaortaler Lymphknotenmetastasen**

Die Inzidenz eines isolierten, paraaortalen Lymphknotenrezidivs nach Primärtherapie (Operation oder Radiochemotherapie) eines Zervixkarzinoms wird mit 2 bis 12 % angegeben [632, 634, 638]. Die Prognose wird als sehr ungünstig beurteilt, da sich häufig simultan Fernmetastasen finden. Von prognostischer Bedeutung ist beim paraaortalen Lymphknotenrezidiv das Zeitintervall zwischen Primärtherapie und Auftreten des Rezidivs. Die Daten von Chou et al. 2001 zeigten, dass bei Anwendung der Radiochemotherapie (sofern das Rezidiv nicht im ursprünglichen Strahlenfeld einer primären Radio-/Radiochemotherapie liegt) ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 51 % erreicht werden konnte [676]. Waren die paraaortalen Lymphknotenmetastasen klinisch symptomatisch (Beinödem, ischialgiforme Schmerzen, Hydronephrose) zeigte sich bei Singh et al. 2005 nach Radiochemotherapie (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-Radiochemotherapie (45 bis 50 Gy, Cisplatin 40 mg/m², q7d) gute Heilungsaussichten hatten (5-Jahres-Gesamtüberleben bei ebenfalls 7 Patientinnen 100 %) [677]. Im Rahmen einer retrospektiven Studie an 50 Patientinnen mit isoliertem Lymphknoten-Rezidiv wurde für das Gesamtkollektiv ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 47 % und ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 36.2 % ermittelt [678]. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben war dabei stark abhängig von der verabreichten Therapie: Nach Radiochemotherapie 85.7 %; nach Operation 66.7 %; nach Chemotherapie 48.8 %; nach Radiotherapie 41.3 %; nach „best supportive care“ 0 %. Als prognostisch bedeutungsvolle Faktoren für ein Therapieversagen wurde das Alter der Patientinnen (> 57), eine Erhöhung des Tumormarkers SCC-Ag anlässlich der Rezidiv-Diagnose und eine Anzahl von > 3 Lymphknotenmetastasen gefunden. Obwohl die Aussagen der zitierten Studien betreffend die Therapieerfolge konkordant sind, sind Vorbehalte wegen der geringen Fallzahlen angebracht.

17.3.6. **Systemische Therapie des lokalen/lokoregionären Rezidivs und von Fernmetastasen**

Patientinnen mit lokoregionärem Tumorzidiv und/oder Metastasen sollten vor Einleiten einer Systemtherapie an einem interdisziplinären Tumorboard besprochen und

von einem spezialisierten Team behandelt werden. Die Systemtherapie kann mit kurativer Zielsetzung (neoadjuvant, adjuvant) oder palliativ erfolgen. Bei der Indikationsstellung für eine palliative Systemtherapie hat der Erhalt oder die Förderung der Lebensqualität eine zentrale Bedeutung. Organmetastasen sind in der Regel nur einer palliativen Chemotherapie zugänglich mit geringen Ansprechraten. In seltenen Einzelfällen, vornehmlich bei isolierten Lungen- oder Lebermetastasen, stehen als Option auch die Metastasen Chirurgie oder die Radiofrequenzablation zur Verfügung.

Die systemische Therapie des metastasierten Zervixkarzinoms wird in Kapitel [18.3.5](#) «Medikamentöse Therapiearten in der metastasierten Situation» abgehandelt.

17.3.7. Palliative Behandlung des (nicht in sano operablen) Lokalrezidivs

| 17.7 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 übergegriffen hat, liegt eine palliative Situation vor. Eine Exenterationsoperation ist nur in Ausnahmefällen indiziert, da das Ausmaß des Eingriffs, die damit verbundene Morbidität 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) [679] 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 % [659, 661].

| 17.8 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 [680], bei akut lebensbedrohlichen Blutungen ist eine Embolisierung zu bevorzugen. Knochenmetastasen beim Zervixkarzinom kommen in 1 - 4 % der Fälle

vor und sind am häufigsten (36 %) in der Lendenwirbelsäule lokalisiert. Der Nachweis von Knochenmetastasen ist mit einer schlechten Prognose verbunden (medianes Gesamtüberleben 23 Monate) [681, 682]. Knochenmetastasen müssen von Radio-Osteonekrosen im Bestrahlungsfeld unterschieden werden. Aufgrund der Schmerzsymptomatik oder bei Frakturgefährdung sind die Metastasen oft therapiebedürftig, weshalb eine palliative Radiotherapie, unter Beachtung möglicher Strahlenfelder einer Primärbehandlung, indiziert sein kann. Zusätzlich stehen systemisch Bisphosphonate oder der Anti-RANKL-Antikörper (Denosumab) entsprechend den Indikationen bei anderen Tumoren zur Verfügung [682]. Bei Hirnmetastasen kommt neben einer Steroidtherapie zur Reduktion des peritumoralen Ödems die Ganzhirnbestrahlung gelegentlich in Kombination mit einer stereotaktischen Radiochirurgie (Gamma-Knife) zum Einsatz [683].

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.

17.3.8. Bedeutung der Hyperthermie beim Zervixkarzinom

In diesem Abschnitt wird die aktuelle Datenlage der Frau mit rezidivierten bzw. metastasiertem Zervixkarzinom beschrieben. Die Hyperthermie in der Primärsituation wird in Kapitel [10](#) Strahlentherapie abgehandelt. Die Resultate betreffend die Anwendung der Radiochemotherapie in Kombination mit einer lokalen/regionären Hyperthermie beim Rezidiv respektive beim metastasierenden Zervixkarzinom wurden in der Übersichtsarbeit von Burchardt E et al 2018 zusammengefasst [684]. Der Effekt der Hyperthermiebehandlung beim Tumorrezidiv respektive nach Metastasierung wurde in zwei Arbeiten der gleichen Forschungsgruppe unterschiedlich beurteilt. In einer neueren, retrospektiven Studie über 38 Patientinnen [685] mit Lokalrezidiv des Zervixkarzinoms nach primärer Radiotherapie konnte durch die Kombination einer Chemotherapie mit einer Hyperthermie die Ansprechrate im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie signifikant erhöht werden (72 % vs 40 %).

Die Studienergebnisse betreffend die Bedeutung der Hyperthermie bei der Behandlung des Zervixkarzinoms können wie folgt zusammengefasst werden:

- Die Bedeutung der Kombination einer Hyperthermie mit einer Radiotherapie, Chemotherapie oder Radiochemotherapie beim Tumorrezidiv oder beim metastasierten Zervixkarzinom ist uneindeutig. Weitere klinische Studien sind zur Beantwortung dieser Frage notwendig.

17.3.9. Immuntherapie des rezidivierenden/metastasierten Zervixkarzinoms

Verschiedene Möglichkeiten einer Immuntherapie beim Zervixkarzinom werden zurzeit evaluiert [686]. Die bislang vorliegende Evidenz beruht dabei durchwegs auf kleinen Studien und Fallberichten:

Therapeutische Vakzine:

Die prophylaktisch, gegen HPV-Infekte gerichtete Impfstoffe induzieren antivirale Antikörper unter Verwendung des L1-Antigens des Viruskapsids. Die therapeutisch eingesetzten Impfstoffe üben über die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen eine zytotoxische Wirkung auf die Tumorzellen aus, vermittelt durch die exprimierten Tumorantigene E6 und E7. Mittels einer therapeutischen Vakzine unter Verwendung lebender, aber attenuierter Bakterien als Vektor (*Listeria monocytogenes*) konnte eine Ansprechrate von 11 % (Ansprechdauer 9.5 Monate) bei Patientinnen mit rezidiviertem oder progredientem Zervixkarzinom erreicht werden, wobei eine Kombination mit Cisplatin keine verbesserte Wirkung zeigte. Typische Nebenwirkungen einer therapeutischen Vakzine sind Grippe-ähnliche Symptome mit Schüttelfrost, Fieber, Erbrechen und Fatigue [686].

Checkpoint-Inhibitoren:

Checkpoint-Inhibitoren blockieren hemmende Rezeptoren des Immunsystems und können so zu einer Aktivierung zytotoxischer Zellen und damit zu einer Steigerung ihrer antitumoralen Wirkung führen. Eine verstärkte Expression von PD-L1 (programmed death ligand-1) auf Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TIL) kann ein Hinweis sein darauf, dass die Blockade von PD-1/PD-L1 eine therapeutische Option beim Zervixkarzinom sein könnte. In Phase I- und II-Studien zeigte der gegen PD-1 gerichtete Antikörper Pembrolizumab eine Ansprechrate von 17 % bei Patientinnen mit nicht operablem oder metastasiertem Zervixkarzinom nach erfolgloser, vorangegangener Systemtherapie. Die Therapie-bedingte Toxizität war bei 70-75 % der Patientinnen hoch, zumal in 39 % schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten (Fieber, Ödeme, Hautausschlag, muskulo-skelettale Schmerzen, Anämie, Colitis, Guillan-Barré-Syndrom) [687]. Aufgrund dieser Daten wurde Pembrolizumab von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) im Juni 2018 für die Behandlung des rezidivierenden, metastasierten Zervixkarzinom zugelassen (siehe Kapitel [18.3.5.2](#)).

Adoptiver Zelltransfer:

Adoptiver Zelltransfer beinhaltet den autologen Rücktransfer von gegen Tumorantigene (E6, E7) gerichteten, Tumor-infiltrierenden T-Zellen (TIL) in Patientinnen mit Zervixkarzinom, nachdem diese in vitro amplifiziert wurden (mit oder ohne genetischer Modifikation). Ein Bericht über 9 Patientinnen mit metastasiertem Zervixkarzinom, vorbehandelt mit Chemoradiotherapie ergab ein Ansprechen von 3/9, wobei 2 Patientinnen eine fortbestehende Remission 22 respektive 15 Monate nach der Behandlung zeigten [688].

Bei den oben beschriebenen Ansätzen handelt es sich mit Ausnahme von Pembrolizumab um experimentelle Studien. Die Marktzulassung steht aktuell aus.

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Fernmetastasen

Das Kapitel wurde überarbeitet. Die folgenden Statements wurden geändert oder ergänzt: 18.3; 18.4; 18.5, 18.6, 18.7, 18.8 und 18.9

18. Fernmetastasen

T. Fehm, P. Mallmann, M.C. Koch, M.W. Beckmann, A. Sturdza, C. Grimm, A. Letsch, V.Hagen

18.1. Epidemiologie bei Metastasen

In der neuen FIGO-Klassifikation von 2018 werden die paraaortalen Lymphknoten als N1, d.h. regionäre Erkrankung bezeichnet und nicht mehr als Metastasen M1. Damit vereinheitlicht die FIGO die einzelnen Klassifikationen, da auch beim Endometrium- und Ovarialkarzinom die paraaortalen Lymphknoten zu den regionären Lymphknoten zählen [136, 689].

Somit wird zwischen regionären Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen unterschieden. Darüber hinaus wird die ausgedehnte peritoneale Ausbreitung der Serosa des Beckens oder die primäre Infiltration der Nachbarorgane häufig als lokal fortgeschrittenes Stadium (siehe [Tabelle 9](#)) 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 17 und [Tabelle 9](#)). Dies und die in Absolutwerten geringe Zahl an Patientinnen mit isolierter Organmetastasierung ohne simultanes Lokalrezidiv macht Aussagen zur Therapiewahl bzw. -effektivität nur eingeschränkt möglich.

18.2. 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. Das PET-CT findet vor allem seinen Einsatz zur Unterscheidung zwischen benignen Befunden und Rezidiv/Metastase. Dies gilt insbesondere bei der Beurteilung von vergrößerten / suspekten Lymphknoten (siehe Kapitel [6](#)).

Werden anlässlich der Metastasenabklärung malignomverdächtige Lungenbefunde erhoben, ist besonders zu bedenken, dass bei der Patientin neben dem Rezidiv des Zervixkarzinoms differentialdiagnostisch auch ein primäres Lungenkarzinom vorliegen könnte. Lim et al. 2010 konnte dies in 29 % der untersuchten Fälle nachweisen, insbesondere wenn anamnestisch ein Nikotinabusus bekannt ist [690]. Falls möglich ist daher die histologische Sicherung anzustreben.

18.3. Therapieoptionen bei Fernmetastasen

18.3.1. Isolierte Fernmetastasen

| 18.1 | Konsensbasierte Empfehlung nach systematischer Recherche | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 [85].

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 [691]. 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 [692].

18.3.2. Regionäre Metastasen (pelvin/paraaortal)

Bei primärem Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen richtet sich das Bestrahlungsfeld nach dem histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsmuster.

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 [17.3.5](#)).

18.3.3. Ossäre Metastasen

Im Unterschied zu den regionären Metastasen besteht bei einer systemischen Metastasierung (pulmonal, hepatisch, ossär) im Regelfall nur die Option einer systemischen medikamentösen Therapie (siehe Kapitel [11](#) 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.

18.3.4. Disseminierte Metastasen

| 18.2 | Evidenzbasiertes Statement | Geprüft 2021 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Level of Evidence 1+ | Bei einer disseminierten oder einer lokalen Therapie nicht zugänglichen Metastasierung besteht eine Indikation zur Durchführung einer palliativen medikamentösen Therapie. | |
| | Literatur: [444, 693, 694] | |
| | Starker Konsens | |

| 18.3 | Evidenzbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Die palliative medikamentöse Therapie sollte in Form einer platinhaltigen Kombinations-Chemotherapie durchgeführt werden. | |
| Level of Evidence 1+ | Literatur: [444, 447, 693, 694] | |
| | 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 [444]. Es kann eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Kombinationstherapie (Cisplatin plus Topotecan) im Vergleich zur Cisplatin-Monotherapie erreicht werden [695]. In einer Phase III Studie mit 253 Patientinnen konnte gezeigt werden das Carboplatin/Paclitaxel eine vergleichbare Wirkung zu Cisplatin/Paclitaxel hatte bei besserer Verträglichkeit. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens (HR 0,99; 90 %-KI 0,79-1,25) sowie der Gesamtansprechrates (63 % versus 59 %) [447]. Ein Vergleich zu „best supportive care“ liegt nicht vor [444]. 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 [444]. Zwei weitere ältere Meta-Analysen unterstützen die Aussage, dass bei insgesamt geringer absoluter Verlängerung des Gesamtüberlebens cisplatinhaltige Kombinationstherapien bei Metastasen am aussichtsreichsten erscheinen [693, 694].

18.3.5. Medikamentöse Therapiearten in der metastasierten Situation

| 18.4 | Evidenzbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | <p>Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen.</p> <p>Bei Rezidiv/Metastasen nach vorangegangener Chemotherapie mit Cisplatin kann eine erneute Gabe von Cisplatin kombiniert mit Topotecan, Paclitaxel, Gemcitabine oder Vinorelbin oder die Gabe von Carboplatin mit Paclitaxel erfolgen.</p> | |
| Level of Evidence 1+ | Literatur: [444, 447, 696] | |
| | Starker Konsens | |

| 18.5 | Evidenzbasiertes Statement | Geprüft 2021 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Level of Evidence 1+ | <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> | |
| | Literatur: [444, 693, 695] | |
| | Starker Konsens | |

Eine medikamentöse Systemtherapie von Metastasen beinhaltet nach Aussage der Cochrane-Analyse von 2012 optimaler Weise die Gabe von Cisplatin [444]. 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 [445]. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beim Vergleich aller Kombinationstherapien vs. Monotherapie konnte in der vorliegenden Meta-Analyse nicht gezeigt werden [444].

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 [444].

Patientinnen, die auf eine palliative Chemotherapie ansprechen, zeigen trotz erhöhter Toxizität bei den Kombinationstherapien kaum Einschränkungen in der Lebensqualität [444].

Nach den vorliegenden vergleichenden Studien ist eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel den anderen Chemotherapieregimen in Bezug auf Ansprechraten und PFS überlegen [697, 698]. 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 [693].

Long et al. 2005 konnten zeigen, dass die Kombinationstherapie aus Cisplatin/Topotecan zu einem leicht aber signifikant erhöhten Gesamtüberleben (6,5 vs 9,4 Monate [HR 0,76]) im Vergleich zur Cisplatinmonotherapie führt [695]. Diese Studie wurde auch in der 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 [444].

| 18.6 | Evidenzbasierte Empfehlung | Neu 2021 |
|---------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad: 0 | Alternativ zu Cisplatin kann auch Carboplatin in der Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt werden. | |
| Level of evidence: 1+ | Literatur: [447, 696] | |
| | Starker Konsens | |

| 18.7 | Evidenzbasierte Empfehlung | Neu 2021 |
|---------------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad: B | Bei Cisplatin-naiven Patientinnen sollte Cisplatin bevorzugt werden. | |
| Level of evidence: 1- | Literatur: [447] | |
| | Starker Konsens | |

Cisplatin kann durch Carboplatin ersetzt werden. Dies gilt insbesondere bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei Patientinnen, die bereits Cisplatin im Rahmen einer Radiochemotherapie erhalten haben. Im Rahmen der JCOG 0505-Studie erhielten die Patientinnen entweder 6 Zyklen Cisplatin (50 mg/m²) d2 / Paclitaxel (135 mg/m²) d1 oder Carboplatin AUC5 d1 / Paclitaxel (175 mg/m²) d1 alle drei Wochen [447]. 43 % bzw. 50 % der Patientinnen hatten bereits eine Radiochemotherapie mit Cisplatin bzw. Carboplatin (nur 2 Patientinnen) erhalten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens (HR 0,99; 90 %-KI 0,79-1,25) sowie der Gesamtansprechrate (63 % versus 59 %). Im Carboplatinarm wurden signifikant weniger Neutropenie sowie Raten an Niereninsuffizienz, Übelkeit und Erbrechen gesehen. Allerdings war die Rate an Thrombozytopenien und sensorischer Neuropathien höher. Im Rahmen einer Posthoc-Analyse konnte gezeigt werden, dass die vorherige Gabe von Cisplatin das Therapienansprechen auf Carboplatin beeinflusst. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Überlebens in der cisplatin-vorbehandelten Gruppe. Hingegen hatten chemo-naive Patientinnen mit Carboplatin tendenziell ein geringeres Überleben (medianes Überleben 13 Monate versus 23 Monate, HR 1,57 95 %-KI 1,06 - 2,23). Im Rahmen eines systematischen Reviews, das insgesamt 17 Studien mit über 1181 Patientinnen einschloss, konnten die Ergebnisse der JCOG 0505 bestätigt werden. Es zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied zwischen Cisplatin / Taxol und Carboplatin / Taxol bezüglich PFS (6,9 Monate versus 5 Monate; p=0,03), jedoch kein Unterschied hinsichtlich OS (12,87 Monate versus 10 Monate; p=0,17) sowie RR (48,5 % versus 49,3 %)[696].

Für Patientinnen, die bereits im Rahmen einer primären oder adjuvanten Radio(chemo)therapie Cisplatin erhalten haben, steht somit im Rahmen der palliativen

Chemotherapie alternativ zu einer erneuten Therapie mit Cisplatin auch Carboplatin zur Verfügung [699].

18.3.5.1. Zielgerichtete Therapie

| 18.8 | Evidenzbasierte Empfehlung | Modifiziert 2021 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Patientinnen mit metastasierten oder rediziviertem/persistierendem Zervixkarzinom sollten simultan Bevacizumab – unabhängig von einer Vorbehandlung mit einer Radio (-chemo) therapie – zur palliativen first-line Chemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel erhalten. | |
| Level of Evidence 1+ | Literatur: [446] | |
| | Konsens | |

Der Stellenwert einer zusätzlichen Gabe von Bevacizumab (15 mg/kg, q3w) zu einer platinhaltigen (Cisplatin/Paclitaxel) bzw. platinfreien Kombinationstherapie (Topotecan/Paclitaxel) wurde in der vierarmig randomisierten GOG-Studie 240 (Phase III) evaluiert. Sie zeigten in der finalen Auswertung, dass durch die zusätzlichen Gabe von Bevacizumab (VEGF-Inhibitor) zur palliativen Chemotherapie (Cisplatin/Paclitaxel bzw. Topotecan/Paclitaxel) ein kombinierter Überlebensvorteil für beide Therapien von 3,5 Monaten (13,3 Monate vs. 16,8 Monate; HR 0,77 [95 %-KI 0,062-0,95]; p=0,007) und ein verbessertes progressionsfreies Intervall (8,2 Monate vs. 6 Monate; HR 0,68 [95 %-KI 0,56-0,84]; p = 0,0002) sowie höhere Ansprechraten (49 % vs. 36 %; p = 0,003) erreicht werden konnten. Es konnte ein negativer Rebound-Effekt nach Bevacizumab (kürzeres Überleben nach Bevacizumab) ausgeschlossen werden, da das Überleben nach Progression („post progression survival“) sich nicht signifikant unterschied (8,4 Monate versus 7,1 Monate; HR 0,83 [95 %-KI 0,66-1,05]; p=0,06) [446]. Auf Grund dieser Daten erhielt Bevacizumab 2015 die Zulassung in Deutschland für diese Indikationsstellung mit den entsprechenden Chemotherapieregimes. Im klinischen Alltag wird allerdings häufig Cisplatin durch Carboplatin auf Grund der vergleichbaren Effektivität (JCOG0505-Studie) und der geringeren Raten an Neutropenien und Niereninsuffizienz ersetzt. Eine kürzlich publizierte Netzwerkmetanalyse bestätigt dieses Vorgehen auf Grund der anzunehmenden Äquieffektivität [448]

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 [9]. 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 [9] sind auf Basis der Daten von Monk et al. [14], die ebenfalls in der Cochrane Meta-Analyse von 2012 [5] von genannt werden, ausgewählt worden.

Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab erhöht die Nebenwirkungsrate.–Hierzu gehören Bluthochdruck (CTCAE Grad II oder höher: 25 % vs. 2 %), thromboembolische Ereignisse (CTCAE Grad III oder höher: 8 % vs. 2 %), Neutropenien (CTCAE Grad IV oder höher: 36 % versus 26 %) sowie gastrointestinale Fisteln (Grad III oder höher: 3 % vs. < 1 %) bzw. urogenitale Fisteln (Grad II: 4 % vs. < 1 %). Fisteln traten in der Regel nur bei Patientinnen mit vorangegangener Strahlentherapie auf. Keine der unter einer Bevacizumab aufgetretenen Fisteln führte zu einer notfallmäßigen chirurgischen Intervention, Tod

oder Sepsis [446]. Febrile Neutropenien (CTCAE Grad III oder höher), gastrintestinal Blutungen (CTCAE Grad III oder höher) und Schmerzen (CTCAE Grad II oder höher) traten in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede auf [221]. Die Lebensqualität der Patientinnen wurde in dieser Studie anhand einer Zusammenstellung einzelner Fragen 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 [221].

18.3.5.2. Second-line Therapien beim Zervixkarzinom

Für Patientinnen mit Progress nach Erst-Linientherapie wird bei Therapiewunsch in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Es gibt derzeit keine Therapiestudie, die in diesem Setting einen Overall-Survival-Benefit gegenüber „Best supportiv care“ gezeigt hat. Mögliche Therapieoptionen stellen unter anderem dar: Nab-Paclitaxel (125 mg/m² d1,8,15 q3w) [700], Vinorelbine (30 mg/m², d1,8, q3w) [701], Ifosfamid (1,2 mg/m², d1-5, q4w)[702], Topotecan (1,5mg/m² d1-5, q3w) [703], Pemetrexed (500mg/m² q3w) [704] oder Irinotecan (125 mg/m²q1w) [705].

| 18.9 | Konsensbasiertes Statement | Neu 2021 |
|-----------|---|----------|
| EK | Bei Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom sind Checkpointinhibitoren eine weitere Therapiemöglichkeit. | |
| | Konsens | |

Eine weitere Option für die Second-line oder höhere Therapielinie ist der Checkpointinhibitor Pembrolizumab (200 mg q3w) für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (CPS-Score ≥ 1) (siehe Kapitel [7.3](#)) [687]. Im Rahmen der einarmigen Keynote-028-Studie (Phase 1b) war die Gesamtansprechrate unter Pembrolizumab (10 mg/kg q2w) in der Kohorte der multipel vorbehandelten Zervixkarzinompatientinnen mit PD-L1 Expression 17 % (95 % KI, 5 % - 37 %) bei einer medianen Ansprechdauer von 5,4 Monate (4.1 - 7.5 Monate). An therapiebedingten Nebenwirkungen traten am häufigsten Rash (21 %) und Pyrexie (17 %) auf. Die Testung auf eine PD-L1 sollte nach Möglichkeit bereits in der ersten Therapielinie erfolgen. Aktuell können Testung auf PD-L1 mehrere Tage dauern. Es bietet sich daher an die Testung bereits zu Beginn der Metastasierung durchzuführen, damit in der zweiten Linie kein Zeitverzug eintritt.

Die Ergebnisse der einarmigen Keynote 158 Studie (Phase II) wurden 2019 publiziert und führten in der USA zur Zulassung von Pembrolizumab [449]. Es handelt sich hierbei um ein Basket-Trial, bei dem unter anderem 77 Zervixkarzinompatientinnen mit positiver PD-L1 Expression und Progress unter oder nach First-Line Therapie eingeschlossen wurden. Die Patientinnen erhielten Pembrolizumab für die Dauer von zwei Jahren oder bis zum Progress. Die Gesamtansprechrate lag bei 14.6 % (95 % KI, 7,8 % -24,2 %); mit 2 Komplettrespondern in der PD-L1 positiven Kohorte nach First-Line Therapieversagen. Die geschätzte 6-Monats-PFS-Rate betrug 25 % bei einem medianen Gesamtüberleben von 11 Monaten (95% KI, 9,1 -14,1 Monate) in der PDL-1 positiven Gesamtkohorte (9,4 Monate ((95% KI, 7,7 - 13,1) in der Gesamtpopulation). Die wichtigsten Nebenwirkungen waren Hypothyreose (10,2 %), Appetitsverlust (9,2 %), sowie Fatigue (9,2 %) und Diarrhoen (8,2 %). Grad 3/4 -Toxizitäten traten in 12,2 % der Patientinnen auf. Die wichtigsten immunvermittelten Toxizitäten waren Hypothyreose (11,2 %) sowie Hyperthyreose (9,2 %). Die FDA hat im Juni 2018 Pembrolizumab für die

Therapie des rezidierten oder metastasierten PD-L1 positiven Zervixkarzinoms nach 1st-line Therapieversagen basierend auf den Ergebnissen der Keynotestudie 158 in dieser Subgruppe die Zulassung erteilt. In Deutschland muss bei entsprechender Indikation und Vorliegen eines positiven PD-L1-Status eine Kostenübernahme bei den Krankenkassen beantragt werden.

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Palliativmedizinische Begleitung

Dieses Kapitel wurde verändert. Es wurde mit Verweis auf die Querschnitts-Leitlinie (S3-LL „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020)) überarbeitet und gekürzt. Des Weiteren wurden die Themenbereiche „Umgang mit Anus Praeter/Stoma“ sowie „Schmerzen“ hinzugefügt.

19. Palliativmedizinische Begleitung

C. Stromberger, M. Kloke, A. Letsch

Weitergehende Ausführungen zu diesem Thema sind in der S3-LL „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020) zu finden. Die folgenden Empfehlungen und Statements sind der genannten Leitlinie entlehnt.

| | |
|--------------------------------|--|
| 19.1 | Evidenzbasierte Empfehlung aus S3-Leitlinie Palliativmedizin (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020) |
| Empfehlungsgrad A | Allen Patienten <i>soll</i> nach der Diagnose einer nicht heilbaren Krebserkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird. |
| Level of evidence 1- | Literatur: [706-714] |
| | Starker Konsens |

| | |
|-------------|--|
| 19.2 | Konsensbasierte Empfehlung aus S3-Leitlinie Palliativmedizin (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020) |
| EK | Bei einer nicht heilbaren Krebserkrankung <i>sollen</i> die physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnisse sowie die Belastungen und Informationsbedürfnisse der Patienten und Angehörigen wiederholt und bei einer Änderung der klinischen Situation erneut erfasst werden. |
| | Starker Konsens |

| | |
|--------------------------------|---|
| 19.3 | Evidenzbasierte Empfehlung aus S3-Leitlinie Palliativmedizin (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020) |
| Empfehlungsgrad A | Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung und einer hohen Komplexität ihrer Situation <i>sollen</i> eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten. |
| Level of evidence 1- | Literatur: [710, 711, 714] |
| | Starker Konsens |

Palliativmedizin oder Palliativversorgung (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 [715-729]. 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 [715-730].

Aus der WHO Definition von Palliative Care leitet sich eine ganzheitliche Herangehensweise unter Berücksichtigung aller vier Dimensionen des Menschen ab. Hierin ist auch die Einbeziehung der Familie in die therapeutischen Bemühungen begründet, die nicht mit dem Versterben des Patienten endet, sondern die Trauerphase einbezieht. Palliative Care erfordert einen multiprofessionellen und interdisziplinären Teamansatz. Die frühe Integration (Prinzip der möglichst systematischen Hinzuziehung von Palliative Care Spezialisten parallel zur tumormodifizierenden Behandlung) hat sich als relevant für die Lebensqualität und in Einzelfällen auch für die Überlebenszeit erwiesen und gilt heute als Behandlungsstandard. Palliative Care bejaht das Leben und erkennt Sterben als normalen Prozess an und hat somit weder die Hinauszögerung noch die Beschleunigung des Sterbens zum Ziel.

Bei Patientinnen mit einem nicht kurativ behandelbaren (OP, Radiochemotherapie oder OP mit adjuvanter Radiochemotherapie) fortgeschrittenen Zervixkarzinom oder dem Vorliegen von Fernmetastasen (M1) kann in der Regel von einer fortschreitenden und zum Tode führenden Erkrankung ausgegangen werden.

19.1. Bedürfnisse der Patientinnen

Das oberste palliativmedizinische Therapieziel – die individuelle Lebensqualität – kann nur gemeinsam mit der Patientin bewertet und definiert werden [731, 732]. Belastungen der Patientin können körperlicher, psychosozialer, spiritueller und existentieller Art sein [717-729]. Der Unterstützungsbedarf soll regelmäßig mittels geeigneter, validierter und multidimensionaler Instrumente mit der Patientin gemeinsam festgestellt werden (siehe auch S3-LL Palliativmedizin)

Voraussetzung der Behandlung der Patientinnen und Bestandteil palliativmedizinischer Grundwerte ist die hohe Wertschätzung von Patienten-Autonomie und -Partizipation. Diese beinhaltet neben der oben genannten routinemäßigen Erfassung der Selbsteinschätzung von Lebensqualität und Symptomlast der Patientin auch die Begleitung von Therapieentscheidungen unter Beachtung der medizinethischen Prinzipien von Benefizienz, Non-Malefizienz und Angemessenheit (Gerechtigkeit) Im Kontext der Förderung und Begleitung von Therapieentscheidungen sollte die Aufklärung über palliativmedizinische Optionen erfolgen. Angehörige oder andere von der Patientin benannte Vertrauenspersonen sollten in die Gespräche mit einbezogen werden. 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 und Unterstützung bei der Festlegung der Behandlungswünsche und -ziele ggf. Erstellung einer Patientenverfügung und Vorsorgevollmacht. Sie sollte so konkret wie möglich abgefasst werden und Pläne für wahrscheinliche oder mögliche Notfallsituationen im Krankheitsverlauf.

Bezüglich weiterer palliativmedizinischer Aspekte unabhängig der Diagnose wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 2.1 – Januar 2020) verwiesen [713]. Sie erörtert ausführlich und organübergreifend Fragen der Symptomkontrolle, Palliativpflege, psychosozialer Begleitung und Versorgungsstrukturen.

19.2. Bedürfnisse von Angehörigen

Ein zentraler Punkt der Palliativversorgung ist die Einbeziehung der Angehörigen. Die Patientin hat die Möglichkeit, gemäß ihren Wünschen Angehörige oder andere von der Patientin benannte Vertrauenspersonen in die Gespräche mit einzubeziehen. 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 erweiterte S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020) verwiesen [713].

19.3. Palliativ- und Hospizversorgung

Palliativmedizinische Versorgung umfasst medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung vom Beginn einer nicht-heilbaren Tumorerkrankung bis zum Tod [717-729, 733]. In der Palliativsituation werden alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert [717, 729]. Die bedarfsgerechte Verfügbarkeit palliativer Therapieangebote ist Ergebnis langjähriger Konsentierungsprozesse [717]. Abgestufte Palliativversorgung ist die notwendige Voraussetzung die Behandlungsintensität entsprechend der Symptombelastung zu variieren und gleichzeitig eine Kontinuität der palliativen Unterstützung zu gewährleisten [734, 735].

Symptomkontrolle, Palliativpflege, psychosoziale und spirituelle Begleitung stehen dabei für vier Dimensionen palliativer Behandlung, die in jedem qualifizierten palliativen Betreuungsangebot enthalten sein müssen, unabhängig davon auf welcher Ebene der Spezialisierung das Angebot angesiedelt ist [718]. Palliativversorgung erfolgt im Sinne einer frühen Integration gleichzeitig zu tumorspezifischen Therapien - idealerweise zeitgleich zu (i) krankheitsmodifizierenden Therapien mit primärem Therapieziel der Lebensverlängerung oder nachhaltigen Symptomkontrolle (palliative Therapie), (ii) der Prophylaxe oder Behandlung von mit der Erkrankung oder mit diesen Therapien verbundenen Nebenwirkungen (supportive Therapie) [715, 716, 720, 729, 736-739] und (iii) der bedarfsgerechten psychosozialen und psychoonkologischen Versorgung.

Bei Patientinnen, bei denen eine hohe körperliche, psychosoziale oder spirituelle Belastung trotz qualifizierter palliativmedizinischer Maßnahmen fortbesteht, ist eine spezialisierte palliativmedizinische Mitbehandlung sinnvoll. Diese erfolgt im ambulanten Bereich durch das Palliative Care Team der SAPV, im Krankenhaus durch den Palliativdienst, ergänzt um den Ambulanten Hospizdienstes. (S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020). [717, 729].

19.4. Behandlung spezieller Symptome

Patientinnen mit Zervixkarzinom haben oftmals bereits im lokal fortgeschrittenen Stadium eine hohe Symptomlast. Komplexe Schmerzsyndrome, malignes Lymphödem, gastrointestinale Beschwerden (Obstipation bis hin zur malignen intestinalen Obstruktion), maligne Wunden, Depression und Fatigue sind häufig. Die allgemeinen und speziellen Prinzipien der symptomatischen Behandlung dieser Beschwerden wird detailliert in der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020) dargestellt [713]. Im Folgenden wird das maligne

Lymphödem speziell bei Patientinnen mit Zervixkarzinom erörtert und bei häufig auftretenden Symptomen bzw. Symptomkomplexen auf die entsprechenden Kapitel der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020) verwiesen [713].

19.4.1. Symptomorientierte Behandlung bei malignen Lymphödemen (MLÖ)

Die sekundären Lymphödeme im Rahmen von Krebserkrankungen sind zumeist multifaktorieller Genese: operative Eingriffe und hier insbesondere die Lymphonodektomie, Zustand nach Radiatio/Radiochemotherapie, Verlegung der Lymphabflusswege durch Tumoren sowie post-/infektiös [740]. Über die Prävalenz von Lymphödemen der unteren Extremität gibt es keine Daten.

Maligne Lymphödeme schränken die Lebensqualität der Betroffenen erheblich ein. Sie führen zu Immobilität, verursachen Schmerzen und verhindern das Tragen von Kleidung. Sie können zu erheblichen Volumenverschiebungen mit Elektrolytentgleisung und Eiweißverlusten ebenso wie zu Erysipelen führen. Im Extremfall verursacht es ein Kompartmentsyndrom mit der Gefahr des Verlustes der Extremität.

19.4.1.1. Erfassung und Evaluation

Die Säulen der Basisdiagnostik sind Anamnese, Inspektion und Palpation und sollten in dieser Reihenfolge durchgeführt werden. Bei Vorliegen differentialdiagnostisch relevanter Komorbiditäten, wie z. B. kardialen Vorerkrankungen, Beinvenenthrombose, Postthrombotischem Syndrom oder Hypo-/Dysproteinämie und/ oder nicht eindeutigen Ergebnissen der klinischen Untersuchung sollten in Abhängigkeit von Allgemeinzustand des Patienten und seiner Belastbarkeit zur Diagnosesicherung geeignete Verfahren ergänzend durchgeführt werden.

19.4.1.2. Therapie

Das MLÖ ist ein behandlungsbedürftiges chronisches Krankheitsbild. Die Therapie von MLÖ weicht von denen der primären und sekundären LÖ nicht-maligner Genese in einigen Punkten ab [740]. Die Basistherapie besteht aus Hautpflege und falls erforderlich Hautsanierung. Bei reversiblen MLÖ können manuelle Lymphdrainage mit anschließender Kompressionstherapie zur Anwendung kommen. Eine komplexe Entstauungstherapie ist immer dann kontraindiziert, wenn der Rückstrom der mobilisierten Flüssigkeit zu neuen Problemen führt, wie z. B. Zunahme des Volumens des dritten Raumes (Aszites, Pleura- Perikarderguss), Verschlechterung der Organfunktion (Herzinsuffizienz), Minderung der arteriellen Durchblutung (z.B. PAVK), Gefahr der Thrombusverschleppung, Hämatombildung bei zellulären oder humoralen Gerinnungsstörungen. Gerade in der Palliativsituation sollte die Belastung des Patienten durch die Therapie in akzeptabler Relation zum möglichen Zugewinn stehen. Diese Abwägung muss mit dem Patienten gemeinsam erfolgen. Es konnte gezeigt werden, dass die von Patienten selbstbeantworteten Fragen zur Lebensqualitäts-einschränkung mit objektiven Funktionseinschränkungen und Umfangsmessungen korreliert [741].

Eine operative Intervention am Lymphabflusssystem ist bei MLÖ nicht indiziert.

Tritt Lymphflüssigkeit spontan aus, so ist die Lebensqualität massiv beeinträchtigt und eine Infektion hoch wahrscheinlich. Dieser Zustand kann durch eine gezielte perkutane Lymphdrainage verhindert werden. Hierzu werden nach Lokalanästhesie (fakultativ) i. d. R. an vier bis acht Stellen der Extremität kleine Nadelstichinzisionen von 0.3 bis 0.5 mm

Tiefe gesetzt. Diese werden dann mit einem Beutelsystem wie es z. B. für neonatale Stomata gebräuchlich ist, versorgt. Ergänzend kann eine spezielle Form der manuellen Lymphdrainage zur Anwendung kommen, bei der das MLÖ in Richtung der Stichkanäle mobilisiert wird. Eine milde Kompressionstherapie mit Antithrombosestrümpfen (mit Löchern an Stellen der Beutelspitzen zur Entleerung) kann unterstützend durchgeführt werden. Dieses auch in Bezug auf die Mobilität des Patienten und Schmerzlinderung hocheffektive Verfahren führt sehr selten zu Infektionen. Auch Kompartmentsyndrome lassen sich so fast immer verhindern. Bei hohem Gewebedruck können so im Extremfall mehrere Liter Flüssigkeit pro Tag aus den Beinen drainiert werden. Dieses Verfahren wurde 2009 erstmals beschrieben und hat im Laufe der Jahre geringe technische Modifizierungen durch die Anwender erfahren. Seitdem hat es zahlreiche Modifikationen erfahren, wobei da Prinzip der Drainage von interstitieller Flüssigkeit bei verlegten durch Stichinzisionen der Haut immer das gleiche ist [742].

19.4.2. **Obstipation**

Zu Definition, Erfassung, Evaluation und den Therapiegrundsätzen der Obstipation verweisen wir auf das Kapitel 13. der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020).

19.4.3. **Maligne Intestinale Obstruktion (MIO)**

Zu Definition, Ursache, Diagnostik und Möglichkeiten der Therapie der MIO verweisen wir auf das Kapitel 14. der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020).

19.4.4. **Umgang mit Anus Praeter /Stoma**

Patientinnen die eine Stomaanlage erhalten erleben zum Teil drastische Veränderungen ihres Lebens mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität. Dabei scheint es einen deutlichen Zusammenhang zwischen stomabedingten Komplikationen und einer Lebensqualitätsverschlechterung der Trägerin zu geben (21). Eine umfassende Stomapflege hat präoperative und postoperative Aufgaben. Die zukünftige Stelle des Stomas kann zB für eine gute intraoperative Positionierung präoperativ mit einer Probeplatte markiert werden. Die postoperative Patientenschulung sollte so früh wie möglich durch Stomatherapeuten erfolgen und eine sichere Selbstversorgung ermöglichen. Ist dies gerade am Anfang noch schwierig oder durch andere Faktoren limitiert, sollte ein individuell angepasstes Versorgungskonzept im ambulanten Setting angestrebt werden.

Besonders belastend sind stomabedingten Komplikationen. Dazu zählen Nachblutung, Hämatombildung, Stomaödem, Hautirritationen, Ulzerationen und Stomanekrosen. Im späteren Verlauf kann es zu Belastungen durch Stomaprolaps, Stomaretraktion, -stenose und parastomale Hernien kommen. Begünstigend für diese Komplikationen können sowohl Patientenfaktoren, wie Adipositas und erhöhter intraabdominaler Druck als auch Chirurgisch-technisch Gründe sein. Weiterhin sind auch in der palliativen Situation die Gefahr von Elektrolytstörungen, Dehydratation und Nierenversagen zu berücksichtigen.

19.4.5. **Maligne Wunden**

Zu Definition, Erfassung, Evaluation und den Therapiegrundsätzen von Maligner Wunden verweisen wir auf das Kapitel 15. erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht

heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020).

19.4.6. Tumor bedingte Kloakenbildung

In der fortgeschrittenen lokalen oder metastasierten Situation kann es durch tumorbedingte Infiltration der Blase oder des Rektums zu Fistelbildung und konsekutiver Kloakenbildung kommen. In Abhängigkeit der Gesamtsituation kann in solchen Situationen eine Exenteration in palliativer Intention zur Symptomkontrolle sinnvoll sein. Die Sinnhaftigkeit und Machbarkeit einer solchen Maßnahme sollte gerade in der palliativen Situation im Konsens mit der Patientin sorgfältig besprochen und abgewogen werden. In Einzelfällen können solche Operationen sogar zu einer Lebensverlängerung führen und für andere palliativ intendierte Therapieoptionen eine bessere Ausgangssituation ermöglichen. In der Diskussion ist v.a. der Leidensdruck der Patientinnen ausschlaggebend und eine individuelle Abwägung zwischen Operationsletalität und der massiven Belastung durch eine Kloakenbildung notwendig.

Erscheint eine operative Resektion oder Exenteration nicht möglich oder sinnvoll sollte eine alternative Harn- und Stuhlableitung über einen suprapubischen Katheter bzw. einen Anus-*praeter* als effektive Maßnahme der Symptomkontrolle evaluiert werden. Diese Maßnahmen sind auch bei Vorliegen von Fernmetastasen häufig geeignet, um die belastenden Auswirkungen der Kloakenbildung zu lindern und kurzfristig eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität für die Patientinnen zu erreichen.

19.4.7. Schmerzen

Zu Definition, Erfassung, Evaluation und den Therapiegrundsätzen bei Tumorschmerz verweisen wir auf das Kapitel 9. erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020).

Besonders zu erwähnen ist die spezielle Situation der Tumorbedingten Nerveninfiltration im kleinen Becken. Tumoren im Becken können zu Schädigungen des Plexus sacralis, des Plexus lumbalis oder des gesamten Beinplexus führen. In manchen Fällen stellen sie sogar das Initialsymptom der fortgeschrittenen Tumorerkrankung dar.

In der Regel liegt den Plexusläsionen eine direkte Tumorausbreitung zugrunde, sie kann aber auch durch benachbarte Knochen- oder Lymphknotenmetastasen verursacht werden. Symptome sind oft zunehmende und meist starke Schmerzen, zu denen z.T. progrediente sensomotorische Ausfallerscheinungen im Versorgungsgebiet des Beinplexus hinzutreten. Zudem kann es bei Befall des sympathischen Grenzstranges zu Trockenheit und Überwärmung des betroffenen Beines kommen. Inkontinenz kann Hinweis auf einen bilateralen Befall sein. Die Diagnostik umfasst rektale, gynäkologische und ggf. urologische Untersuchungen, Abdomensonographie und CT / MRT des Beckens.

Die Therapie kann auch in palliativer Intention ursächlich aus operativen Maßnahmen, Strahlen- und Chemotherapie bestehen. Obligat ist in allen Fällen eine suffiziente Schmerztherapie. Diese kann angesichts der oft vorhandenen neuropathischen Schmerzkomponente komplex sein und sollte ein multimodales Schmerzkonzept beinhalten (siehe S3 LL Palliativmedizin (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020), Kapitel Tumorschmerz).

19.4.8. Depression

Zu Definition, Erfassung, Evaluation und den Therapiegrundsätzen der Depression verweisen wir auf das Kapitel 17. der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020.

19.4.9. Fatigue

Zu Definition, Erfassung, Evaluation und den Therapiegrundsätzen der Fatigue verweisen wir auf das Kapitel 10. der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Kinderwunsch

Dieses Kapitel wurde im Zuge der Überarbeitung der Leitlinie als eigenständiges Kapitel aus dem Kapitel [8](#) aktualisiert. Das Kapitel wurde inhaltlich überarbeitet.

20. Kinderwunsch

L. Lotz, M.C. Koch, M.W. Beckmann

| 20.1 | Konsensbasierte Empfehlung | Neu 2021 |
|-----------|---|----------|
| EK | Frauen mit Zervixkarzinom im Frühstadium und Kinderwunsch sollen Fertilitätserhaltende Therapieoption angeboten werden. | |
| | Starker Konsens | |

Die Empfehlungen dieses Kapitels beruhen auf Expertenniveau sowie der aktuellen S2k Leitlinie zum Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen, (AWMF-Registernummer: 015/082; Version 1.0; September 2017), da keine ausreichende Datenlage für eine evidenzbasierte Empfehlung besteht [743].

Bei Patientinnen in der reproduktiven Lebensphase (unter 40 Jahren) mit Zervixkarzinom spielt die Erhaltung der Fertilität aufgrund zunehmender Überlebensraten in den Frühstadien und der Verschiebung der Familienplanung in eine spätere Lebensphase eine wichtige Rolle im Rahmen des Therapiekonzeptes.

20.1. Operative Verfahren zum Organerhalt bei Zervixkarzinom

Bei Patientinnen mit Plattenepithel- oder Adenokarzinom der Zervix im Stadium FIGO IA1 L1 V0, Stadium IA2 V0 oder Stadium IB1 und IIA1 V0 \leq 2 cm und Kinderwunsch stellt die radikale Trachelektomie mit Permanentcerclage ein fertilitätserhaltendes Verfahren dar [744]. Der histopathologische Nachweis tumorfreier pelviner Lymphknoten ist eine Voraussetzung für diese Therapie. Neuroendokrinen Zervixkarzinome sind häufiger mit Rezidiven, Fernmetastasen und niedriger 5-Jahres-Überlebensrate assoziiert und daher nicht für die radikale vaginale Trachelektomie (RVT) geeignet (siehe Kapitel [8.6.2](#)).

Die ausreichende onkologische Sicherheit der RVT im Vergleich zur radikalen Hysterektomie ist durch mehrere retrospektiven Studien belegt [745, 746]. Die abdominale radikale Trachelektomie (ART) kann zu einer größeren parametranen Breite im Vergleich zur RVT führen [747]. Allerdings findet sich eine parametranne Infiltration in nur 0,4 - 0,6 % bei Zervixkarzinomen unter 2 cm mit N0 L0 V0 und Stromainfiltrationen unter 10mm [306, 748]. Daher bleibt fraglich, ob die Länge der resezierten Parametrien eine entscheidende Rolle in diesen Stadien spielt und ob die RT einen Vorteil gegenüber einer einfachen Trachelektomie oder Konisation bietet. Verschiedene kleinere Studien zur einfachen Trachelektomie bzw. Konisation berichten von einer insgesamt niedrigen Rezidivrate [749, 750].

Die Schwangerschaftsraten nach radikaler Trachelektomie beim Zervixkarzinom variieren zwischen 24 % und 66 % in der Literatur [751, 752]. Dies beruht auf unterschiedlichen verwendeten Techniken in den Analysen und der Anzahl der Frauen, die tatsächlich eine Schwangerschaft nach einer radikalen Trachelektomie anstreben. Laut Speiser et al. [751] ist die Schwangerschaftsraten nach RVT nicht signifikant verändert im Vergleich zu nicht voroperierten Patientinnen. 50 von 76 Frauen, die nach RVT schwanger werden wollten, wurden schwanger (65,8 %). In einem systematischen Review von Bentivegna et al. [752] betrug die Fertilitäts- und Lebendgeburtenraten bei

2.777 Patientinnen mit 944 Schwangerschaften nach radikaler Trachelektomie 55 % und 70 %. Die Lebendgeburtenrate unterschied sich nicht hinsichtlich der angewandten Technik der Trachelektomie (67 % (308/460) RVT, 68 % (120/175) ART oder 78 % (50/649 roboter-assistierten Trachelektomie)).

Hauptrisiko nach radikaler Trachelektomie ist eine erhöhte Rate an Fehlgeburten und Frühgeburten durch Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs bei Chorioamnionitis. Das Risiko für eine Frühgeburt liegt bei 26,6 % - 57 % mit einem signifikant höheren Risiko nach ART [752]. Nach einer radikalen Trachelektomie besteht aufgrund des verkürzten Gebärmutterhalses während einer Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko einer aufsteigenden Infektion und einer Zervixinsuffizienz mit Risiko einer Fehl- oder Frühgeburt. Zervixstenosen treten in 15 % der Fälle auf mit Problemen einer Hämatometra aber auch eingeschränkter Fertilität [753, 754].

Im FIGO-Stadium IA1 und IA2 ohne Risikofaktoren kann auch eine Konisation mit Zervixkürettage oder einfache Trachelektomie erfolgen. Die Schwangerschaftsraten liegen bei 71 % - 75 % mit einem erhöhtem Risiko für Fehlgeburten im zweiten Trimester im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (6 % gegenüber 1,6 %) [749]. Die Rate an Frühgeburten scheinen nach Konisation/einfacher Trachelektomie deutlich geringer im Vergleich zur radikalen Trachelektomie. In einer Metaanalyse mit 347 Frauen betrug das Frühgeburtsrisiko 6,8 % (1,5 %-15,5 %) vs. 26,6 % (19,6 %-34,2 %) [745].

Bei Zervixkarzinom FIGO IB1 von ≥ 2 cm wird zunehmend der Einsatz von neoadjuvanten Chemotherapien (NACT) gefolgt von Konisation oder Trachelektomie mit pelviner Lymphonodektomie zum Organerhalt untersucht. In einer Analyse von Pareja R. et al. [755] wurden 394 Patientinnen mit Zervixkarzinomen von 2 bis 4 cm und radikaler Trachelektomie eingeschlossen. Die Rezidivrate nach ART lag bei 3,8 % bezogen auf alle Größen und bei 6 % bei Tumoren über 2 cm, nach radikaler vaginaler Trachelektomie bei 4,2 % (alle Tumorgrößen eingeschlossen) und bei 17 % bei Tumoren über 2 cm, sowie nach neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von einer radikalen Trachelektomie bei 7,6 %. Die höchsten Schwangerschaftsraten wurden nach neoadjuvanter Chemotherapie und radikaler Trachelektomie erzielt (30,7 % NACT+RT vs. 24 % VRT vs. 16,2 % ART [755]). In einem systematischen Review von Bentivegna et al. konnten nach NACT und Konisation eine Schwangerschaftsrate von 49 % (22/61) und nach radikaler Trachelektomie von 38 % (39/61) erzielt werden. Es zeigte sich zudem, dass die Frühgeburtsrate bei Patientinnen mit NACT geringer war als nach VRT oder ART (11/71 [15 %] vs. 113/285 [39 %] und 59/104 [57 %]; $P < 0,001$) [756]. Die neoadjuvante Chemotherapie kombiniert mit einer fertilitäserhaltenden Operation (Konisation/einfache Trachelektomie oder radikale Trachelektomie) bei Zervixkarzinomen mit 2 - 4 cm Durchmesser stellt aktuell keinen Standard dar bei noch geringen Fallzahlen und fehlendem Langzeit Follow-up Daten. Die Methode kann jedoch als experimentelles Verfahren in Einzelfällen bei Frauen mit Kinderwunsch diskutiert werden.

20.2. Methoden der Fertilitätsprotektion (Ovariopexie, Kryokonservierung von Oozyten und Ovarialgewebe)

Bei einer geplanten Radiochemotherapie stellt die Ovariopexie eine Maßnahme da, um die ovarielle Funktion sowohl hinsichtlich der endokrinen Funktion wie auch der Fertilität zu erhalten (s. Kapitel [10 Strahlentherapie](#)). Die Auswirkungen einer Radiatio auf die Eierstockfunktion sind erheblich. Bereits 2 Gy Strahlendosis für die Ovarien (LD50) reduzieren die Follikeldichte um die Hälfte [757]. Die Strahlenwirkung auf die Ovarien ist dabei stark altersabhängig [758]. Bei 97,5 % der Frauen im Alter von 30 Jahren führt eine Strahlendosis von 14,3 Gy zu einer kompletten Ausschaltung der Ovarialfunktion.

Durch eine Ovariopexie bei jungen prämenopausalen Patientinnen vor Beginn der Radio(chemo)therapie kann im Kontext mit modernen Techniken eine deutliche Reduktion der Ovariosis erreicht werden. [205, 267]. In der Literatur sind verschiedene operative Techniken beschrieben worden. Aufgrund der Inhomogenität der Kollektive und dem Fehlen prospektiv randomisierter Studien ist keine verlässliche Aussage zum Vergleich der verschiedenen Techniken möglich wobei jedoch die kraniale Transposition wohl die sicherste Technik zur Reduktion der Strahlendosis bei einer Bestrahlung des Beckens darstellt. Die Erfolgsrate bzgl. erhaltene Ovarialfunktion wurde in einer Metaanalyse mit 32 Publikationen und insgesamt 1189 Patientinnen mit 80,8 % (min 17 %, max 95 %) angegeben [759]. Die Höhe der Aufhängung der Ovarien gilt als einer der größten Prognosefaktoren für den ovariellen Funktionserhalt. Die Ovarien sollten mindestens 2 cm oberhalb des Beckenkammes liegen [760]. Das Risiko der ovariellen Ischämie, das unabhängig von der Bestrahlung zu einer Amenorrhoe bei 4 % der Patientinnen führte, ist in Relation zum Nutzen dieser Therapie als begrenzt relevant anzusehen [761]. Obwohl die Effektivität der Ovartransposition zum Erhalt der Ovarialfunktion insgesamt als hoch einzustufen ist, sind Berichte über Schwangerschaften nach bestrahltem Zervixkarzinom selten [762]. Da es bei der Ovariopexie meist erforderlich ist, die Adnexe komplett vom Uterus zu trennen, müssen nach Beendigung der onkologischen Therapie reproduktionsmedizinische Maßnahmen erwogen werden [763]. Eine Rückverlagerung ist technisch schwierig und mit einem hohen Risiko für einen funktionellen Ovarverlust verbunden. Des Weiteren reduziert die Bestrahlung der Gebärmutter erheblich die Schwangerschaftschancen. Organdosen am Uterus von mehr als 45 Gy führen zu erheblichen Schäden und bedingen häufig eine uterine Infertilität [764]. Für Frauen mit uteriner Infertilität (Hysterektomie oder uteriner Strahlenschäden) aber erhaltener Ovarfunktion bzw. kryokonservierten Oozyten im Vorfeld, bietet sich die Option einer Leihmutterchaft. Die Leihmutterchaft ist jedoch in Deutschland aufgrund des Embryonenschutzgesetzes verboten. Eine Alternative für Patientinnen nach Hysterektomie stellt die Uterustransplantation dar. Weltweit wurden mittlerweile 13 gesunde Kinder nach Uterustransplantation geboren [765, 766]. Bei einer Patientin wurde eine Uterustransplantation nach Hysterektomie aufgrund eines Zervixkarzinoms durchgeführt und es traten zwei Schwangerschaften ein [767]. Bei Patientinnen nach Organtransplantationen besteht aufgrund der Immunsuppression ein erhöhtes Rezidivrisiko [768]; Daten nach Uterustransplantation, bei der die Gabe von Immunsuppressiva in einem zeitlich begrenzten Rahmen bis zur Explantation des Organs erfolgt, liegen nicht vor.

Vor einer Radiochemotherapie oder neoadjuvanten Chemotherapie gibt es als fertilitätserhaltende Optionen die Kryokonservierung von Oozyten und/oder Ovarialgewebe.

Die Kryokonservierung von fertilisierten und unfertilisierten Oozyten zählen zu den etablierten fertilitätsprotektiven Maßnahmen bei Frauen. Die Erfolgsrate ist abhängig vom Alter zum Zeitpunkt der Kryokonservierung und der zugrundeliegenden Ovarialreserve. Gemäss Register-basierter Kalkulationen beträgt die Geburtenchance pro Stimulation und Kryokonservierung bei Frauen <35 Jahre ca. 30-40%, nimmt aber bei älteren Frau ab [769, 770]. Zu berücksichtigen ist ein Zeitfenster von ca. zwei Wochen bis zum Beginn der zytotoxischen Therapie für die hormonelle Stimulation mit Eizellgewinnung.

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe ist ebenfalls eine etablierte Methode, um die Fertilität nach der Behandlung der Krebserkrankung wiederherzustellen. Das Verfahren kann sehr kurzfristig vor einer zytotoxischen Therapie zu jedem Zykluszeitpunkt durchgeführt werden und führt somit meistens zu keiner Verzögerung der onkologischen

Therapie. Insgesamt wurden weltweit über 120 Geburten nach orthotoper Transplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe erzielt [771-775]. Die Geburtenrate beträgt derzeit ca. 30 – 35 %. Nach einer Radiatio des Uterus muss aufgrund der uterinen Schädigung von einer vermutlich deutlich geringeren Schwangerschaftsrate ausgegangen werden, auch wenn hierzu keine Zahlen vorliegen. Des Weiteren muss bei der Transplantation das Risiko von ovariellen Metastasen berücksichtigt werden, da bei der Autotransplantation des ovariellen Gewebes ein potenzielles Risiko besteht mit dem kryokonserviertem Gewebe ein Rezidiv zu verursachen. Ovarielle Metastasen beim Zervixkarzinom in frühen Stadien ohne Risikofaktoren sind selten, jedoch ist das Risiko bei Adenokarzinomem in Vergleich zum Plattenepithelkarzinom deutlich erhöht (5,31% vs. 0,79% im Stadium IB-IIa) [318].

Bezüglich weiterer Informationen zu den einzelnen Methoden und Erfolgsraten der fertilitätsprotektiven Maßnahmen verweisen wir auf die S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen (AWMF-Registernummer: 015/082).

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Zervixkarzinom in der Schwangerschaft.

Dieses Kapitel wurde komplett neu überarbeitet und aus einem vormaligen Unterkapitel in ein eigenständiges Kapitel überführt. Es ändern sich keine Empfehlungen. Die Literatur wurde umfassend ergänzt und aktualisiert.

21. Zervixkarzinom in der Schwangerschaft

P. Wimberger, F.A. Stübs, M.W. Beckmann, M.C. Koch

Jährlich sind in Deutschland ca. 4500 Neuerkrankungen eines Zervixkarzinoms zu verzeichnen und ca. ¼ aller Erkrankungen unter 35 Jahre und damit das Risiko eines Zervixkarzinoms und Schwangerschaft [776]. Die publizierte Inzidenz von Zervixkarzinomen in der Schwangerschaft ist gering und liegt zwischen 0,02 % und 0,9 % [777].

Es muss zwischen Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms vor einer Schwangerschaft aber mit Kinderwunsch und einer Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms bei bereits vorliegender Schwangerschaft unterschieden werden. In diesem Kapitel wird lediglich das Vorgehen bei Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms und gleichzeitiger Schwangerschaft erläutert. Die Datenlage zu einem frühen Zervixkarzinom außerhalb einer Schwangerschaft mit späterem Kinderwunsch im Sinne eines Fertilitätserhaltenden Vorgehens wird im Kapitel [20.1](#) thematisiert.

21.1. Diagnostik der hochgradigen Dysplasie und des invasiven Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft verändert sich die Portio durch physiologische hormonelle Einflüsse. Die Zervix zeigt gegen Ende der Schwangerschaft eine starke Größenzunahme und die Transformationszone wird durch die Eversion des Endometriums besser einsehbar. Dies ermöglicht eine bessere visuelle Beurteilung, kann aber mit neoplastischen Veränderungen verwechselt werden [778]. Unabhängig davon wird bei Schwangerschaftsfeststellung eine zytologische Kontrolle im Rahmen der Mutterschutzrichtlinie empfohlen.

Häufig ist ein Zervixkarzinom bei Schwangeren asymptomatisch, wenn allerdings Symptome auftreten, dann sind dies fötider gelblicher Fluor oder Kontaktblutungen. In fortgeschrittenen Stadien (\geq FIGO-Stadium IIB) kann es dann zu Symptomen wie u.a. Harnstau und Obstipation kommen [778].

| 21.1 | Evidenzbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|--------------------------------|---|--------------|
| 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 [779] | |
| | Starker Konsens | |

In der Schwangerenvorsorge ist eine Pap-Zytologie vorgeschrieben. Sie hat eine vergleichbare Aussagekraft wie außerhalb der Schwangerschaft. Besonders Frauen, die nicht regelmäßig zum Screening gehen, werden im Rahmen der Schwangerschaft erreicht. Wichtig ist zu beachten, dass auf der Zytologieanforderung die

Schwangerschaft vermerkt wird, damit der Zytologe die physiologischen Veränderungen des Epithels nicht fehldeutet [778].

Auffällige Pap-Abstriche müssen kolposkopisch abgeklärt werden, ggf. mit gezielter Biopsie [779]. Die Sensitivität und Spezifität gezielter Biopsien in der Schwangerschaft beträgt 83,7% bzw. 95,9% [778]. Komplikationen wie Nachblutungen (1-3%), Frühgeburtlichkeit und Blasensprung sind sehr selten [778].

Diagnostische Konisationen sind nur bei kolposkopischem oder makroskopischem Verdacht auf Mikroinvasion indiziert ab dem 2. Schwangerschaftsdrittel. Beschriebene Risiken sind zu 5% Blutungen in den ersten beiden Trimestern und 10% im dritten Trimester, Aborte in bis zu 25% und Frühgeburtlichkeit in 12% und Infektionen zu 2%. Das geringste Risiko für Blutungen und Aborte besteht im 2. Trimester zwischen der 14. bis 20. SSW. Die Laserkonisation erscheint bzgl. des Nebenwirkungsspektrums den anderen operativen Methoden überlegen zu sein [304, 778]. Laservaporisationen und Endozervixkürettagen sind in der Schwangerschaft nicht indiziert [778-781].

Anhand der klinischen Untersuchung wird das FIGO Stadium festgelegt. Das Staging beim invasiven Zervixkarzinom erfolgt mittels vaginaler Sonographie von einem erfahrenen Sonographen [93] und ab dem 2. Trimenon zusätzlich mittels MRT und CT-Untersuchungen nur bei sehr strenger Indikationsstellung nach ausführlicher Abwägung des Nutzen-/Risikoprofils [778]. Das Lymphknotenstaging erfolgt mittels MRT mit guter Korrelation zwischen Pathologie und Morphologie [782] oder anhand einer laparoskopischen Lymphonodektomie mit geringer mütterlicher und neonataler Morbidität. Alternativ kann die Lymphonodektomie offen im Rahmen der Sektio erfolgen [781, 783].

21.2. Epidemiologie und Therapieplanung des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft

Das Zervixkarzinom ist das häufigste gynäkologische Malignom in der Schwangerschaft mit einer Inzidenz von 0,1 - 12:10.000 [781]. In westlichen Industrienationen beträgt die Inzidenz 10-15 auf 100.000 Schwangerschaften. 70 bis 80% der Zervixkarzinome werden im Stadium FIGO I diagnostiziert. Der Handlungsbedarf hängt ab vom Stadium der Erkrankung, Lymphknoten-Status, histologischem Subtyp, Gestationsalter, Wachstumsdynamik, akuten Symptomen (z.B. Blutungen) und dem Kinder- u. Fertilitätswunsch der Patientin [781]. Randomisierte klinische Studien sind nicht möglich und daher stützt sich die Evidenz auf Fallserien, Case Reports und auf Expertenmeinung. Eine interdisziplinäre Behandlung in einem Level 1 Perinatalzentrum und Gynäkologischen Krebszentrum ist zu fordern [781]. Es gibt keine Hinweise, dass eine Schwangerschaft die Zervixkarzinomerkrankung beschleunigt. Die stadienadaptierte, tumortyp- und tumorgrößenspezifische Prognose schwangerer Patientinnen ist vergleichbar zu der von nicht-schwangeren Patientinnen [784, 785].

21.2.1. Therapieoptionen des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft in Abhängigkeit des Tumorstadiums und des Gestationsalters

Die Prognose in Frühstadien (bis zum Stadium IB) scheint ähnlich der von nicht-schwangeren Frauen zu sein [785, 786].

Bei histologisch gesicherter CIN III bzw. einem Carcinoma in situ kann unter engmaschigen kolposkopischen und klinischen Kontrollen das Wochenbett abgewartet werden, bis dann eine operative Therapie durchgeführt werden kann.

Bei Mikroinvasion (Stadium IA1 oder IA2) ist eine Therapieverzögerung vertretbar ohne Einfluss auf den Krankheitsverlauf, aber regelmäßige klinische Kontrollen des Lokalbefundes sind zu fordern [787, 788]. Im Stadium FIGO IA1-IA2 ist bei maximalem onkologischen Sicherheitsdenken eine Konisation zwischen der 14. bis 20. SSW, und danach kolposkopische Kontrollen alle 4 bis 8 Wochen zu empfehlen [787, 788]. Vor der 14. SSW und nach der 20. SSW ist das Blutungsrisiko erhöht.

Die laparoskopische Lymphadenektomie zum Staging liefert wichtige Informationen zur Prognose schon ab dem Stadium IA2 bei Vorliegen von Risikofaktoren wie G3 und/oder L1 und/oder V1, aber auch im Stadium IB. Die Lymphadenektomie ist bei maximalem onkologischen Sicherheitsdenken in der 13.-22. SSW möglich und sicher und ist mit einem guten onkologischen und geburtshilflichen Outcome assoziiert [789, 790]. Nach der 23. SSW ist aufgrund der Größe des Uterus die Radikalität der Lymphadenektomie sehr eingeschränkt und daher ist dann eher die Lymphadenektomie im Rahmen der postponierten Sectio anzustreben. Eine gute Option gerade bei Mikroinvasion und Risikofaktoren oder aber auch bei Tumoren <2cm ist die SNB (Sentinelnodebiopsie) mit geringerer Morbidität. Zu beachten ist hierbei, dass in der Schwangerschaft auf eine Patentblauapplikation wegen Allergierisiko und potentieller Teratogenität verzichtet werden muss. Bei pN0 ist eine Therapieverschiebung um 16 Wochen bis zur fetalen Reife vertretbar [783].

Bei nachgewiesenem Nodalbefall sollte eine Schwangerschaftsbeendigung zumindest diskutiert werden, um zeitnah eine Radiochemotherapie zu initiieren [791]. Bei dringendstem Wunsch des Schwangerschaftserhalts kann als Individualentscheidung auch eine neoadjuvante Chemotherapie erwogen werden, um Zeit zu gewinnen.

Fertilitätserhaltende Operationen sind in frühen Stadien (bis Stadium IB1 <2cm) möglich. Im Stadium IA2-IB1 (< 2cm, pN0) ist eine radikale Trachelektomie (Aborte 33 %: 5/15) eine Alternative zur radikalen Hysterektomie [783].

Bei einem makroinvasiven Karzinom ist ab dem 2. Trimenon dann die Lungenreife und das Verschieben der stadiengerechten Operation im Sinne einer radikalen Hysterektomie und Lymphadenektomie zur Prolongation der Schwangerschaft, ggf. auch eine neoadjuvante Chemotherapie eine Option [792]. Mittlerweile ist bei Wunsch nach Erhalt der Schwangerschaft eine neoadjuvante Chemotherapie Standard geworden.

Eine neoadjuvante Chemotherapie mit der Option der Verzögerung der definitiven operativen Therapie bis zur 32./34. SSW im Rahmen der Sectio caesarea ist zu erwägen. Im 1. Trimenon darf keine Chemotherapie aufgrund der Mutagenität und Teratogenität und der hohen Abortrate verabreicht werden [793].

Eine Chemotherapie ab dem 2. Trimenon ist möglich, das Risiko von Wachstumsstörungen, fetaler Ototoxizität und Myelosuppression ist bekannt. Eine Chemotherapie mit Cisplatin 50-100 mg / m² q3w [783] oder Carboplatin AUC5 q3w / Paclitaxel 80mg/m² KOF weekly sind möglich [776, 794]. Die Chemotherapie ist idealerweise 2 bis 3 Wochen vor geplanter Entbindung zu beenden, damit die Entbindung nicht im Nadir erfolgt. Zum Therapiemonitoring sind MRT und kolposkopische Kontrollen, ggf. auch Tumormarkerverlaufskontrollen zu empfehlen. Unter Cisplatintherapie sind bei 21 Schwangeren keine fetalen Malformationen und perinatale Morbidität beschrieben worden [795]. Es wird ein plazentärer

Filtrationsmechanismus für Platin angenommen, da die gemessenen Platinkonzentrationen im Nabelschnurblut nur 23-65% und in der Amnionflüssigkeit 11-42% der im mütterlichen Blut entsprechen [795]. Die wenn auch geringe Datenlage zum Einsatz von Carboplatin in der Schwangerschaft scheint auf eine geringere Toxizität hinzuweisen [796].

Schwerwiegende Malformationen sind bei einer Chemotherapieapplikation ab dem 2. Trimenon nur bei 1,3 % der geborenen Kinder beschrieben und somit ist das Risiko ähnlich hoch wie bei der Gesamtbevölkerung [793].

Eine Metaanalyse zum Einsatz einer neoadjuvanten Platin-basierten Chemotherapie im 2. oder 3. Trimenon aus 39 Studien mit 88 Patientinnen zeigte insgesamt ermutigende Ergebnisse. 87,5 % wurden im Stadium I bis IIa diagnostiziert, 86 Patientinnen erhielten Cisplatin und nur 2 Carboplatin [297]. 62,5% erhielten Cisplatin mono und 35,2% eine Kombinationstherapie in 17 Fällen (35 %) mit Paclitaxel, 1 Patientin erhielt die Kombination Carboplatin plus Paclitaxel und eine 1 Patientin Carboplatin mono. Eine Komplettremission wurde in 8,7% und eine Partialremission in 46 %, sowie in 42 eine Stable disease nachgewiesen. Nur in 25 % wurden Adverse Events dokumentiert, Grad 3 Toxizitäten wurden selten beschrieben, bei 3 Patientinnen eine Thrombozytopenie und Anämie und bei einer Patientin eine allergische Reaktion auf Paclitaxel [297]. Es wurden 88 Neugeborene bei 84 Schwangerschaften mit einem Zwillingpaar und einmal Drillingen beschrieben. 80,7 % kamen gesund zur Welt. Die Frühgeburtlichkeitsrate lag bei 97,6 % und das durchschnittliche Gestationsalter lag bei 33,1 Schwangerschaftswochen. Bei einem Kind wurde im Follow-up im 5. Lebensjahr ein retroperitoneales embryonales Rhabdomyosarkom diagnostiziert und bei einem anderen Kind mit 29 Monaten eine akute myeloische Leukämie [297]. Bei 19, 8 % der Mütter zeigte sich im Verlauf ein Rezidiv des Zervixkarzinoms, woran leider 90 % verstarben. In 79 % der Fälle wurde im Rahmen der Sectio eine radikale Hysterektomie mit Lymphadenektomie durchgeführt und nur in 2,3 % wurde nach der Sectio zweizeitig dann im Verlauf (mitunter erst nach dem Wochenbett) die radikale Hysterektomie mit pelviner Lymphadenektomie geplant, in 3,9 % erfolgte nur eine Radiochemotherapie im Verlauf [297]. In Deutschland ist die neoadjuvante platinbasierte Chemotherapie bis zur Sectio, die dann mit radikalen Lymphonodektomie erfolgt eine häufig angewandte Variation. Es folgt dann je nach Lymphknoten- und Tumorstadium die Radiochemotherapie oder radikale Hysterektomie nach dem Wochenbett.

Das derzeit empfohlene Chemotherapieregime ist eine platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin 75 mg/m²), präferentiell mit Paclitaxel (175 mg/m²) in einem 3-wöchentlichen Intervall oder Carboplatin AUC5 mit Paclitaxel (80 mg/m²) mit einem akzeptablen Kurzzeittoxizitätsprofil [789].

Daten zu Spättoxizitäten stehen aus. Die überwiegende Zahl der Kinder zeigen eine vergleichbare motorische und kognitive Entwicklung [793, 797, 798]. Die höchsten Risiken einer Chemotherapie während der Schwangerschaft sind für den Feten die Frühgeburtlichkeit und die Wachstumsretardierung [799]. Durch Platintherapien ist das Risiko für eine Myelotoxizität und Ototoxizität beim Feten erhöht. Mit einer Taxanhaltigen Therapie ist die Rate der Notwendigkeit eines Aufenthalts auf einer Neonatologischen Intensivstation erhöht [800, 801]. Natürlich sind auch die maternalen Risiken zu bedenken mit u.a. Myelotoxizität, Ototoxizität, Polyneuropathie, Thrombose und Lungenembolierisiko. Daher ist eine Antikoagulation unter laufender Therapie zu empfehlen.

Falls sich unter neoadjuvanter Chemotherapie ein gutes Ansprechen zeigt kann die Schwangerschaft bis zur 34+0 SSW und sogar ggf. bis zur 37+0 SSW prolongiert werden,

um den Feten möglichst nicht in der extremen Frühgeburtlichkeit zu entbinden mit all den bekannten Folgen der Frühgeburtlichkeit.

21.2.2. FIGO-Stadien IIB, III und IV

FIGO-Stadien II, III und IV werden selten in der Schwangerschaft erstdiagnostiziert. Hier steht die Therapie der Mutter im Vordergrund und hier sollte eine Platin-basierte Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer erfolgen, allerdings ist eine Radiatio nicht einem Fortbestehen der Schwangerschaft vereinbar. Auch hier sind Patientenwunsch und die Schwangerschaftswoche zu berücksichtigen. Bei Diagnosestellung im zweiten Trimenon kann bis zum Beginn der Therapie die fetale Lungenreife abgewartet werden. Die Therapie setzt sich aus primärer Sectio caesarea und Radiochemotherapie zusammen. Bei Erstdiagnose am Termin ist dieses Vorgehen der Goldstandard [778]. Bei dringendem Kinderwunsch kann bei deutlich erhöhtem maternalen Risiko bis zur postponierten primären Sectio und anschließender kombinierter Radiochemotherapie als Einzelfallabwägung eine neoadjuvante Chemotherapie vorab erwogen werden.

21.3. Geburtsmodus

Bei Patientinnen mit präinvasiven Läsionen ist eine vaginale Entbindung nicht kontraindiziert. Es sind sogar Spontanregressionen im Wochenbett nach Spontanpartus beschrieben [778].

Bei mikroinvasiven Karzinomen (FIGO IA1) ist die Datenlage unklar. Eine Spontangeburt kann nur dann erfolgen, wenn zuvor eine in sano Resektion im Rahmen einer Konisation erfolgte, ansonsten sollte eine Sectio caesarea durchgeführt werden. Die Mehrzahl der Autoren empfiehlt aber auch hier eine Sectio caesarea.

Als Geburtsmodus ist bei makroinvasiven Karzinomen (FIGO IB, IIA) die Sectio caesarea kombiniert mit stadiengerechter Therapie im Sinne einer radikalen Hysterektomie und pelvinen Lymphadenektomie der Goldstandard. Dabei wird ein zweizeitiges Vorgehen favorisiert. Die Hysterektomie erfolgt sekundär zur Reduzierung der Morbidität. Beim mikroinvasiven Zervixkarzinom mit Risikofaktoren und bei einem Stadium IB < 2cm kann eine Sentinelnodebiopsie erwogen werden. Bei vaginaler Entbindung bestünde das Risiko der Zellverschleppung mit metastatischen Absiedelung z.B. in der Episiotomienarbe und ein erhöhtes Blutungsrisiko [778, 802].

21.4. Das Zervixkarzinom während der Schwangerschaft - ein lösbares Dilemma

Die Diagnose und Therapie sollte der von Nichtschwangeren entsprechen. Therapeutische Optionen sollten interdisziplinär diskutiert werden in Abhängigkeit vom Gestationsalter und der Präferenz der Patientin. Die fetale Reifung kann oft abgewartet werden. Eine Abruption ist nur in Ausnahmefällen zu erwägen. Die Therapie von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom in der Schwangerschaft erfolgt idealerweise in einem Gynäkologischen Krebszentrum und einem Perinatalzentrum Level I. Die Zentralisierung ist äußerst sinnvoll nicht nur aufgrund der Seltenheit der Fälle. Suspekte oder vergrößerte Lymphknoten sind histologisch zu sichern aufgrund der prognostischen Signifikanz und der Bedeutung für das weitere Management. Das laparoskopische, robotische oder laparotomische Lymphknoten-Staging in der Schwangerschaft bis zur 24. SSW zeigte valide Ergebnisse bzgl. der Zahl der entfernten Lymphknoten bei vergleichsweise niedriger Morbidität. Abhängig vom Tumorstadium

und der Schwangerschaftswoche müssen folgende Therapieoptionen mit der Patientin einschließlich der Risiken und Vorteile individueller Ansätze diskutiert werden:

- die Operation inklusive Tumorentfernung (Konisation, einfache o. radikale Trachelektomie, bis hin zur radikalen Hysterektomie) und Lymphknoten-Staging (ggf. SNB) abhängig vom Erkrankungsstadium mit der Intention die Schwangerschaft zu erhalten
- Radikale Hysterektomie plus pelviner Lymphadenektomie oder primäre Radiochemo: in Analogie zum Stadium ohne Schwangerschaftserhalt, mit oder ohne vorherige Schwangerschaftsbeendigung
- Verzögerung der onkologischen Therapie bis zur Lebensfähigkeit (wenn möglich > 32 SSW.) und Beginn der onkologischen Therapie unmittelbar nach Entbindung per Sectio caesarea oder nach dem Wochenbett.
- neoadjuvante Chemotherapie zur Prolongation der Schwangerschaft bis maximal zum Ende der Frühgeburtlichkeit, gefolgt von einer Sectio caesarea einschließlich der notwendigen onkologischen Therapie vor allem bei einem lokal fortgeschrittenen Stadium oder mit Resttumor nach Konisation, welcher nicht komplett exzidiert werden kann. Hierbei sollte auch das laparoskopische Lymphknotenstaging (ggf. S-LNE) vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie diskutiert werden. Eine neoadjuvante Platin-basierte Chemotherapie kann frühestens ab der 14. SSW in Betracht gezogen werden.
- Die Sectio (wenn möglich) nach der 30. SSW ist der empfohlene Geburtsmodus.
- Entweder zum Zeitpunkt der Sectio oder zweizeitig (spätestens nach dem Wochenbett) wird die definitive stadienadjustierte onkologische Therapie empfohlen in Analogie zu einer nicht schwangeren Patientin unter Einbezug der bereits in der Schwangerschaft durchgeführten Therapie.
- Zusammenfassend sollte jede Patientin mit Zervixkarzinom in der Schwangerschaft durch ein interdisziplinäres Team (Gynäkologischer Onkologe, Geburtshelfer, Neonatologe, Anästhesist, Radioonkologe und Psychoonkologe) betreut werden. Es sollte ein Konsensus-Therapieplan unter Einbeziehung der Intention der Patientin, Tumorstadium, Tumorbiologie und Gestationsalter bei Krebsdiagnose erstellt werden. Primäre Ziele sind onkologische Sicherheit für die schwangere Patientin, sowie das Überleben des Feten möglichst ohne zusätzliche Morbidität.

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Akzidentelles Karzinom nach einfacher Hysterektomie

Diese Kapitel wurde im Zuge der Überarbeitung der Leitlinie als eigenständiges Kapitel aus dem Kapitel [8 Grundlagen der Therapie](#) geupdated. Das Kapitel wurde inhaltlich kaum überarbeitet.

22. Akzidentelles Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie

P. Hillemanns, A. Mustea, F.A. Stübs, M.C. Koch, D. Denschlag

| 22.1 | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|---|--------------|
| 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 [309, 803-805]. 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 observierten Gruppe, 6,8 % in der R(CH)T-Gruppe und 0 % in der radikalen Parametrektomiegruppe [804]. 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 % [803]. In einer aktuelleren Analyse von 15 Studien mit 238 Frauen zeigte sich eine erhöhte Rate von operativen Komplikationen durch die sekundäre Parametrektomie, kraniale Kolpektomie mit pelviner Lymphonodektomie [806]. Allerdings fanden sich keine spezifischen präoperativen Faktoren, welche die Überlebensrate, die Notwendigkeit adjuvanter Behandlungen oder den parametranen Befall vorhersagen konnten. Die Studien lassen daher 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 – möglicherweise Vorteile.

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Neuroendokrines Zervixkarzinom

Das Kapitel wurde wenig verändert. Es wurde aus dem vormaligen Kapitel [8 Grundlagen der Therapie](#) herausgelöst und als eigenständiges Kapitel aktualisiert.

23. Neuroendokrines Zervixkarzinom

T. Fehm, A. Bartens, F. Martogini, A. K. Dietl, D. Gantert

Das Neuroendokrine Zervixkarzinom (neuroendocrine cervical carcinoma [NECC]) stellt mit etwa 1 - 1,5 % aller Zervixkarzinome eine besonders seltene aber Hochrisikoform des Zervixkarzinoms dar [807, 808]. Es kommt häufig bei jüngeren Frauen vor (mittleres Erkrankungsalter 45 Jahre) [809, 810]. Der Nachweis von HPV, insbesondere HPV 16 und 18, scheint ein Risikofaktor zu sein [811]. Beim NECC handelt es sich meistens um exophytisch wachsende Tumore [133].

Das NECC wird von der WHO anhand des Differenzierungsgrades hauptsächlich in zwei Typen eingeteilt: das niedrig differenzierte NECC (kleinzelliges oder großzelliges neuroendokrine Zervixkarzinom) sowie das hoch differenzierte NECC (typisches und atypisches Karzinoid) [389, 812]. Das kleinzellige NECC stellt mit 80 % der Fälle den häufigsten Subtyp dar [389] (Kapitel [7.1 Klassifikation invasiver Zervixkarzinome](#)).

Das NECC hat eine insgesamt schlechte Prognose unabhängig von der Therapie sowie eine schlechtere Prognose im Vergleich zum Adeno- oder Plattenepithelkarzinom [128, 129, 813-816]. Die Prognose der Erkrankung wird vornehmlich durch das FIGO-Stadium und den Lymphknotenstatus beeinflusst [817], sowie durch die Infiltrationstiefe [813], Rauchen, Alter und eine rein kleinzellige Histologie [132, 816]. Bereits in den Frühstadien (I bis IIA) kommt es bei 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 [129, 133, 814]. Die 5 Jahres Überlebensrate beträgt zwischen 34 - 37 % mit einem mittleren Gesamtüberleben von 40 Monaten [388, 818]. Das mittlere Rezidivfreie Überleben beträgt 16 Monate [388].

In frühen Stadien (FIGO I-IIA) ist die radikale Hysterektomie, optional gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie (oder primäres neoadjuvantes Konzept), am weitesten verbreitet und scheint die besten Überlebensraten zu zeigen [388, 818]. In Anlehnung zum histologisch ähnlichen kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) erfolgt häufig eine Chemotherapie aus Etoposid und Cisplatin / Carboplatin (PE) oder Vincristin, Adriamycin und Cyclophosphamid (VAC) [388, 818]. Bei lokal fortgeschrittenem NECC (IIB-IVB) oder Rezidiv erfolgt die kombinierte Radiochemotherapie bzw. Chemotherapie [388, 818]. Beim Rezidiv zeigt sich nach platinhaltiger Primärtherapie möglicherweise eine Kombination aus Topotecan, Paclitaxel und Bevacizumab überlegen im Vergleich zu PE oder VAC [388]. Bisher liegen wenige Studien zur Radiochemotherapie vor. Jedoch scheint die Brachytherapie zusätzlich zur Teletherapie das mediane Überleben zu verbessern (48,6 vs. 21,6 Monate) und sollte bei der Planung einer Radiatio diskutiert werden [388]. Zur Therapieplanung kann die Vorstellung in einer spezialisierten Tumorkonferenz für Neuroendokrine Tumore erfolgen.

Im Rahmen der klinischen Nachsorge ist zu beachten, dass im zweiten und dritten Jahr nach Erkrankung insgesamt 68 % der Patientinnen versterben [388].

Was wurde geändert!
Was ist neu!

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Versorgungsstrukturen

Das Kapitel wurde redaktionell komplett überarbeitet und an die neuen gesetzlichen Gegebenheiten sowie die durch die Vorgängerleitlinie entwickelten Qualitätsdaten angepasst. Neue Empfehlungen oder Statements wurden nicht generiert.

In den Versorgungsstrukturen haben sich an einigen Stellen Änderungen ergeben beziehungsweise sind die Dinge, die bereits im Jahr 2014 antizipiert gewesen sind, umgesetzt worden.

Die notwendigen Informationen wurden an den entsprechenden Stellen ergänzt. Bei den Ergänzungen handelt es sich um folgende Themenbereiche:

1. Aktueller Jahresbericht der DKG zur Zertifizierung der Gynäkologischen Krebszentren 2020 mit den Daten für das Jahr 2019.
2. Zusammenfassende Darstellung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren zum Zervixkarzinom für den Krebskongress 2020.
3. Etablierung der Gynäkologischen Dysplasie-Sprechstunden beziehungsweise –Einheiten durch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), die Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC), die Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) und die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) im Jahre 2014.
4. Implementierung des Zervixkarzinom-Screenings nach Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) ab 01.01.2020.
5. Übernahme der Qualitätsindikatoren aus der Leitlinie basierend auf der neuen Evidenzlage nicht nur für den Zertifizierungsprozess, sondern auch für das IQTIG im Rahmen der gesetzlichen Qualitätssicherungsmaßnahmen.

24. Versorgungsstrukturen

M.W. Beckmann, T. Fehm, R. Wiedemann, M.C. Koch, S. Wesselmann

24.1. Vorbemerkungen

Die Datenlage zu dem Thema Versorgungsstrukturen der Frau mit Zervixkarzinom ist weiterhin 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 wurden Strukturen geschaffen, die Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge umfassend regeln und damit zu besseren Ergebnissen führen können. Diese werden kontinuierlich weiterentwickelt, 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. Nun liegt ein 10-Jahres Status quo vor. Aufgrund der nun vorliegenden Daten wurden die Strategien des Nationalen Krebsplans modifiziert. Für das Zervixkarzinom ergaben sich hier allerdings keine Änderungen.

24.2. Behandlung in onkologischen Zentren

| 24.1. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 | |

24.2.1. 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 [819, 820]. 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“ [819]. 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 [821, 822]

und zudem die Patientinnenzufriedenheit sehr hoch ist [823]. Darüber hinaus zeigen die Auswertungen der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren in zertifizierten Zentren, dass die Leitlinieninhalte gut umgesetzt werden und die Patienten entsprechend leitliniengetreu behandelt werden [824].

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 [819, 825].

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.

Die Kennzahlenauswertung 2020 im Jahresbericht der Zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren Auditjahr 2019 – Kennzahlenjahr 2018 weist zum 31.12.2019 155 zertifizierte Zentren auf. Bei Erstellung der Vorläuferversion waren es noch 100 zertifizierte Zentren (Stand März 2014). Dies zeigt die kontinuierliche Steigerung der zertifizierten Zentren seit Beginn der Zertifizierung im Jahre 2008. Insgesamt werden zwischen 43 bis 50 % aller gynäkologischen Karzinome in zertifizierten Zentren behandelt [8]. Mittlerweile liegen aufgrund der hohen Behandlungszahlen eben auch entsprechende Informationen über die Umsetzung der Qualitätsindikatoren der einzelnen Leitlinien vor, so dass eine Zurückspiegelung der Einzeldaten für die Leitlinienkommissionen möglich ist. Die gynäkologischen Tumoren Ovarialkarzinom, Zervixkarzinom und Endometriumkarzinom sind alle mit S3-Leitlinien aus dem Onkologischen Leitlinienprogramm hinterlegt. Zu den Karzinomen Vulvakarzinom, Vaginalkarzinom und sonstige Tumoren (Trophoblastumoren und Sarkome) liegen S2k-Leitlinien vor. Somit ist die Diagnostik, Therapie und Nachsorge der gynäkologischen Karzinome durch Leitlinien sehr gut abgedeckt.

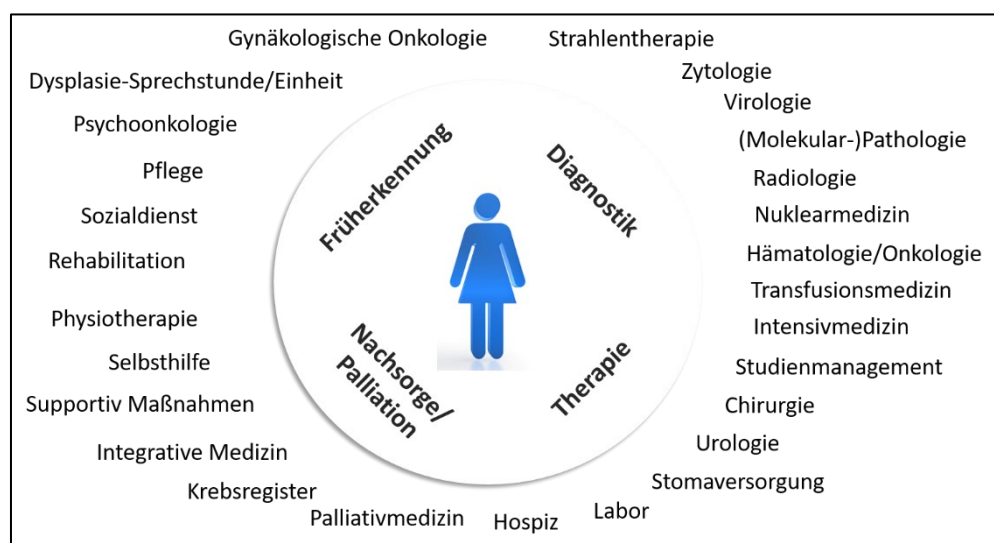


Abbildung 7: Zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum: Netzwerk und Aufgaben für Patientinnen mit Zervixkarzinom

Analog zu den Brustkrebszentren ist auch hier die Etablierung einer flächendeckenden Versorgung geplant, damit die Versorgung der Patientin mit Zervixkarzinom in qualitätsgesicherter, zertifizierter, interdisziplinärer und sektorübergreifender Form stattfindet (siehe [Abbildung 7](#)). 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 [819, 826-828]. Die Versorgung in spezialisierten Einheiten [829], beziehungsweise durch spezialisierte Operateure (Gynäkologische Onkologen [830]) führt zum Beispiel zu einer Reduktion des rezidivfreien Intervalls und Verbesserung des Überlebens [829, 830]. Daher ist in den zertifizierten Zentren die qualitative und quantitative Expertise der Behandelnden, zum Beispiel über die Schwerpunktbezeichnung Gynäkologische Onkologie [830] 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 [819, 825, 831].

24.2.2. Zentrumsbegriff – Interdisziplinäre Tumorkonferenz

| 24.2. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 [825, 831].

24.2.3. 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.

Am 03. April 2013 wurde das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -Registergesetz – KFRG) beschlossen. Im Rahmen des Gesetzes wurde unter anderem der Aufbau von zwei Screening-Programmen, nämlich für Zervixkarzinom und Kolonkarzinom/Rektumkarzinom etabliert. Damit haben gesetzlich Versicherte Anspruch auf die kostenlose Teilnahme am organisierten Screening, die Abklärung bei auffälligen Befunden in zertifizierten Dysplasie-Sprechstunden oder -Einheiten und die Versorgung in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren. Aufgrund der gesetzlichen Verankerung der Krebsregistrierung und damit entsprechenden Dokumentation wurde nach Gründung der Krebsregister die Implementierung des Screenings zum 01.01.2020 umgesetzt.

Nach der gynäkologischen Untersuchung und bei Vorliegen eines auffälligen zytologischen Abstriches und/oder HPV-Testergebnis wird die Patientin bei entsprechender Expertise entweder vor Ort oder in einer zertifizierten Gynäkologischen Dysplasie-Sprechstunde/-Einheit weiter histologisch abgeklärt (siehe [Abbildung 8](#)).

24.2.3.1. Konsentrierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe (2014;2021)
 Basierend auf Expertenkonsens, Starker Konsens

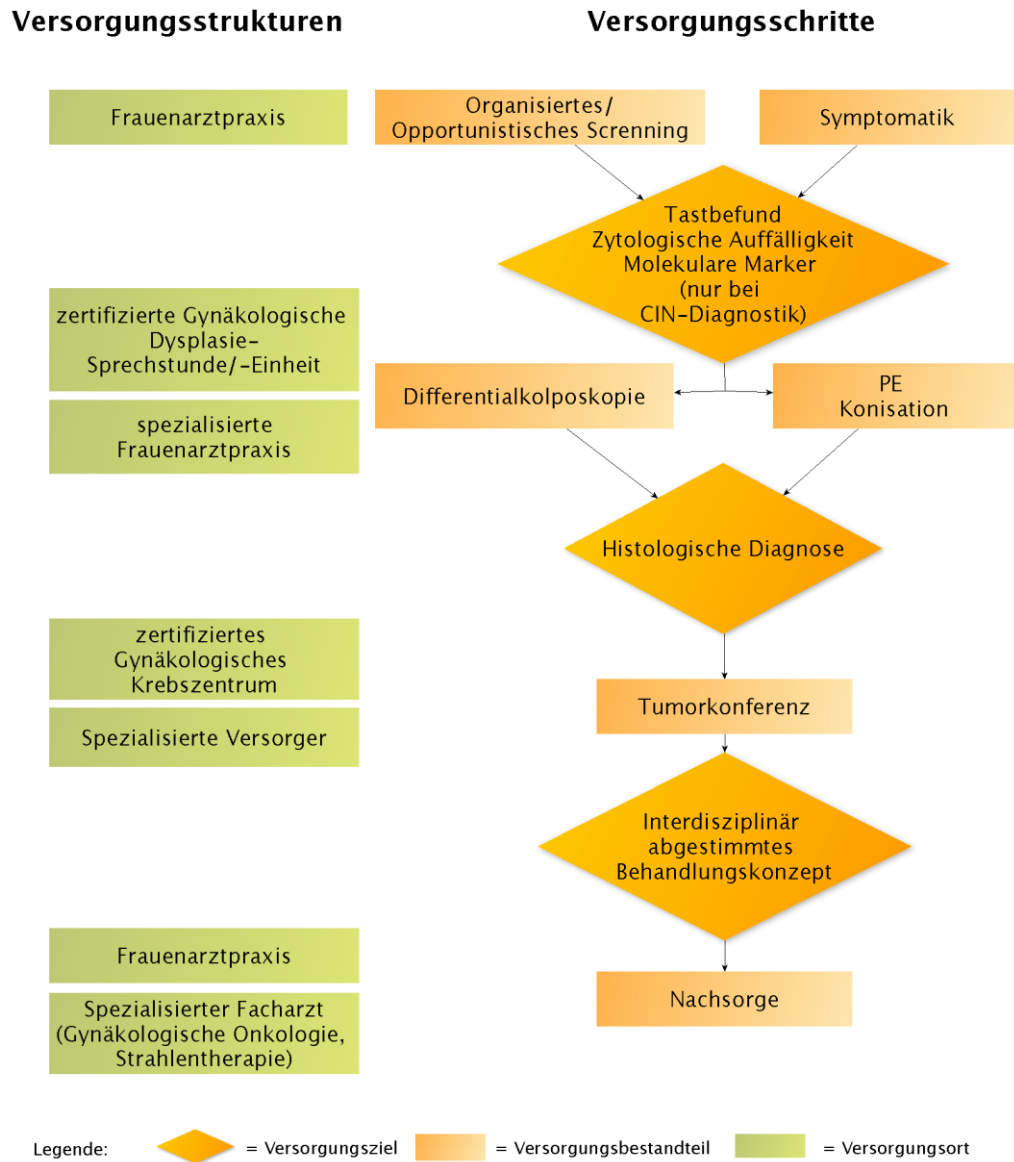


Abbildung 8: Konsentrierter Versorgungsalgorithmus (2014/2021)

Hierzu wurden wie in der Vorgängerversion bereits gefordert 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.

Im Gegensatz zur Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom, beziehungsweise im Rahmen der Mammakarzinom-Früherkennung, war für die Patientinnen mit Zervixkarzinom bisher nur ein opportunistisches und kein organisiertes Screening vorhanden. Insbesondere auch die Abklärung der auffälligen Zytologie- oder Histologie-Befunde ist nicht einheitlich definiert gewesen. Zwar sind 2008 die Gynäkologischen Krebszentren etabliert worden, nicht alle hatten aber auch entsprechende spezialisierte Strukturen für die Abklärung von auffälligen Zervixpathologien. Diese sind nun aber verpflichtend für den Zertifizierungsprozess gefordert.

Durch die Kooperation von vier Gesellschaften und dem Wissen, dass das organisierte Zervixkarzinom-Screening eingeführt werden wird und zu diesem Zeitpunkt Dysplasie-Einheiten oder Dysplasie-Sprechstunden notwendig sind, wurde 2014 die Qualitätskriterien nach dem Zertifizierungssystem der Deutschen Krebsgesellschaft definiert und die zertifizierten Dysplasie-Einheiten, beziehungsweise die zertifizierten Dysplasie-Sprechstunden eingeführt. Mittlerweile sind mehr als 120 dieser zertifizierten Strukturen etabliert, so dass diese ihre Funktion im Rahmen des am 01.01.2020 begonnenen organisierten Zervixkarzinom-Screening wahrnehmen können. Die Zahl reicht aber zum heutigen Zeitpunkt bei weitem nicht aus flächendeckende Versorgung zu garantieren. Hierzu sind mindestens 400 Sprechstunden oder Einheiten nötig, um flächendeckend eine Versorgung der Patientinnen zu garantieren. Ziel ist es, dass durch die zertifizierten Strukturen eine leitlinienkonforme Diagnostik durchgeführt und Therapieempfehlung ausgesprochen werden und somit dann die Versorgungskette im Sinne eines Zentrums geschlossen ist. Im Primärscreening durch die niedergelassenen Frauenärztinnen und Frauenärzte, die Abklärung und weiterführende Diagnostik in der zertifizierten Dysplasie-Sprechstunde oder -Einheit, Therapie in dem zertifizierten gynäkologischen Krebszentrum und Nachsorge bei der niedergelassenen Frauenärztin, beziehungsweise Frauenarzt soll der Patientin dann in einem geschlossenen System die bestmögliche Versorgung zukommen lassen [832].

Mit histologischer Bestätigung der Verdachtsdiagnose und digitaler Festlegung des Tumorstadiums nach FIGO-Klassifikation (siehe Anhang [Tabelle 19](#)) folgt 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 [819, 820]. 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 Hämatologen 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.

24.2.4. 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.

Im Rahmen der 8. Bundesweiten Onkologischen Qualitätskonferenz 2020 beim Deutschen Krebskongress wurden die vorhandenen Daten aus den verschiedenen Tumorzentren aus den Jahren 2000 bis 2018 zusammengefasst. 21 klinische Register aus 11 Bundesländern waren beteiligt. Diese Daten zeigten ein Durchschnittsalter bei Vorliegen eines in situ-Karzinoms von 34 Jahren und eines invasiven Zervixkarzinoms von 50 Jahren. Das mediane Diagnosealter bei den invasiven Karzinomen steigt, bei den in situ-Karzinomen fällt es. Darüber hinaus ändert sich das Verhältnis von in situ- zu invasiven Karzinomen. Hier zeigt sich deutlich eine Zunahme der präinvasiven Läsionen bei gleichzeitiger Abnahme der invasiven Karzinome. Dies kann als Erfolg der Zervixkarzinomprävention gewertet werden [833].

Bezugnehmend auf das Grading, die Morphologie, die T-, N-, M- und UICC-Stadien, zeigen sich keine signifikanten Veränderungen, wobei die Anzahl der untersuchten Lymphknoten signifikant gestiegen sind.

Bei den Therapieansätzen zeigt sich ein Rückgang der Kombination aus OP und Radio-Chemotherapie seit Einführung der Leitlinie, genauso wie für die Operation und alleinige Strahlentherapie. Die Festlegung auf eine alleinige Therapieoption, die primäre Operation oder die primäre Radio-Chemotherapiearm, hat zugenommen. Dies zeigt, dass die Leitlinienempfehlungen flächendeckend implementiert werden konnten [833].

24.2.5. Qualitätsindikatoren der Zertifizierung als gesetzliche Qualitätssicherungsmaßnahmen

Der Qualitätszyklus Onkologie ist ein zentrales Ergebnis des Nationalen Krebsplans und verbindet die dort bearbeiteten Ziele Leitlinien, Zentren und Dokumentation: Ausgangspunkt des Zyklus sind die evidenzbasierten Leitlinien mit ihrem obligat durchzuführenden Schritt der Ableitung von Qualitätsindikatoren (QI) (Methodik siehe Kapitel 25 und Leitlinienreport). Diese QI werden in die Anforderungskataloge der zertifizierten Zentren, hier der Gynäkologischen Krebszentren übernommen. Die Ergebnisse der QI werden jährlich in Form von Jahresberichten veröffentlicht [834]. In

dem Jahresbericht 2020 sind die Ergebnisse von 2.234 Patientinnen mit der Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms 2018 berücksichtigt und somit 51% der inzidenten Fälle [835]. Die Ergebnisse der QI werden in den interdisziplinär und -professionell besetzten Zertifizierungskommissionen besprochen, um den Grad der Umsetzung von Leitlinieninhalten zu überprüfen und die reale Versorgungssituation mit den Empfehlungen der Leitlinien abzugleichen. Die Ergebnisse der QI werden aber auch an die Leitliniengruppe zurückgespiegelt und geben dieser eine Übersicht über den Implementierungsgrad ihrer Arbeit. Da QI vor allem Bereiche mit Verbesserungspotenzial adressieren, können QI aus dem Set gestrichen werden, weil die zugrundeliegenden Empfehlungen flächendeckend umgesetzt sind und sich somit kein weiteres Verbesserungspotenzial zeigt. Es werden aber auch neue QI definiert, die die neuen Empfehlungen aus der Leitlinienaktualisierung in den klinischen Alltag der zertifizierten Zentren verankern und die Anpassung an die aktuelle Evidenz bzw Konsens fördern und fordern.

Das der Qualitätszyklus, bestehend aus Leitlinien, Zentren und Dokumentation im Sinne der PatientInnen zu einer Verbesserung der onkologischen Versorgung aller onkologischen PatientInnen führt, auch unter dem Blickwinkel der patientenrelevanten Endpunkte zeigen verschiedenen Veröffentlichungen: Auswertungen klinischer Krebsregister, gesetzlicher Krankenkassen oder Reha-Einrichtungen zeigen je nach Schwerpunkt der Auswertung eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, eine Reduktion der postoperativen Mortalität und eine Verbesserung des funktionellen Outcomes nach Operationen, wenn die PatientInnen in zertifizierten Zentren behandelt wurden [836-843].

24.2.6. Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung

| 24.3. | Konsensbasierte Empfehlung | Geprüft 2021 |
|-----------|--|--------------|
| 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 [819, 830, 831]. 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 Tumortherapie 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 Schwerpunktinhabern 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 [830, 831].

25. Qualitätsindikatoren

J. Rückher, S. Wesselmann

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrundeliegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [844]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie 2014, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie, der Ergebnisse der bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurde 1 neuer Qualitätsindikator angenommen (QI 10) und 1 Qualitätsindikator aus dem vorbestehenden Set gestrichen (QI 9 R0-Resektion bei Exenteration). In dem Jahresbericht der Gynäkologischen Krebszentren zeigte sich, dass im Jahr 2018 bundesweit lediglich 43 Exenterationen in 23 Zentren (Range: 1-8 Exenterationen pro Zentrum) durchgeführt wurden, während 123 Zentren keine Exenterationen angegeben haben, so dass die Aussagekraft des Indikators als gering eingestuft wurde [834]. Das finale Set besteht somit weiterhin aus 9 Qualitätsindikatoren.

Außerdem bittet die AG QI die klinischen Krebsregister, entsprechend Statement 8.4 Anfärbung bei alleiniger Sentinellymphonodektomie, eine Darstellung der alleinigen Sentinel-LNE stadienspezifisch für das nächste Update der Leitlinie zur Verfügung zu stellen.

| Qualitätsindikator | Zugrundeliegende Empfehlung | Anmerkungen |
|--|---|---|
| QI 1: Vorstellung in Tumorkonferenz (Geprüft 2021) | | |
| 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 Qualitätsziel: Möglichst häufig Vorstellung der Patientinnen in der Tumorkonferenz |
| Anmerkung: Teilnehmer der Tumorkonferenz sind Gynäkologe, Pathologe, Radiologe, Radioonkologe | | |

| Qualitätsindikator | Zugrundeliegende Empfehlung | Anmerkungen |
|---|--|---|
| QI 2: Angaben im Befundbericht bei Erstdiagnose und Tumorresektion (Geprüft 2021) | | |
| <p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit Befundberichten mit Angaben zu:</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 (pTNM und FIGO) bei konisierten Patientinnen unter Berücksichtigung des Konisationsbefundes • Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2 • Invasionstiefe in Relation zur Zervixwanddicke (metrisch oder Prozentangabe) bei radikaler Hysterektomie • dreidimensionale Tumorgöße in cm (ab pT1b1) • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma) • R-Klassifikation (UICC) <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose</p> | <p>8.1 Die Tumortypisierung soll nach der letzten Auflage WHO-Klassifikation erfolgen.</p> <p>8.3 Die Stadieneinteilung soll nach der letzten Auflage 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>8.10 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>8.11 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 Tumorgöße in cm (ab pT1b1) | <p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständige Befundberichte bei Erstdiagnose Zervixkarzinom und Tumorresektion</p> |

| Qualitätsindikator | Zugrundeliegende Empfehlung | Anmerkungen |
|-----------------------------------|---|-------------|
| Zervixkarzinom und Tumorresektion | <ul style="list-style-type: none"> • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma) • R-Klassifikation (UICC) <p>8.12</p> <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> <p>8.15</p> <p>Der Befundbericht zur radikalen Hysterektomie 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), bei konisierten Patientinnen unter Berücksichtigung des Konisationsbefundes • Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2 • Invasionstiefe in Relation zur Zervixwanddicke (metrisch oder Prozentangabe) • dreidimensionale Tumorgöße in cm (ab pT1b1) • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma, pT2a-Tumoren Vagina, pT2b Parametrium), • R-Klassifikation (UICC) | |

| Qualitätsindikator | Zugrundeliegende Empfehlung | Anmerkungen |
|---|--|---|
| QI 3: Angaben im Befundbericht bei Lymphonodektomie (Geprüft 2021) | | |
| <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. • Nachweis von isolierten Tumorzellen oder von Mikrometastasen <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom und Lymphonodektomie</p> | <p>8.17</p> <p>Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Zervixkarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden.</p> <p>8.19</p> <p>Der Nachweis von isolierten Tumorzellen bzw. von Mikrometastasen soll im histologischen Befundbericht erwähnt werden und in die TNM-Klassifikation einfließen.</p> <p>8.20</p> <p>Der Befundbericht soll folgende Angaben beinhalten:</p> <p>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 eines Kapseldurchbruches der LK-metastase | <p>EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig vollständige Befundberichte bei mit Zervixkarzinom und Lymphonodektomie</p> |

| Qualitätsindikator | Zugrundeliegende Empfehlung | Anmerkungen |
|--|--|--|
| QI 4: zytologisches/histologisches Lymphknotenstaging (Geprüft 2021) | | |
| <p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit zytologischem/histologischem LK-staging</p> <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO Stadium \geq IA2 – IVA</p> | <p>9.2</p> <p>Die Therapie soll in Abhängigkeit des histologischen Tumorstadiums erfolgen, verifiziert mittels Operativem Staging oder Interventioneller Diagnostik.</p> | <p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig zytologisch/histologisches LK-staging bei Zervixkarzinom FIGO Stadium \geq IA2 – IVA</p> |
| Anmerkung: Zytologisches/ Histologisches LK-Staging = für Diagnostik; keine Lymphonodektomie. | | |
| QI 5: Cisplatinhaltige Radiochemotherapie (Geprüft 2021) | | |
| <p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit cisplatinhaltiger Radiochemotherapie</p> <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und primärer Radiochemotherapie</p> | <p>11.4</p> <p>Bei der Patientin mit Zervixkarzinom soll bei Indikationsstellung zu einer primären Radiotherapie ab Stadium IB2 diese in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie erfolgen.</p> | <p>EG A, LoE 1++</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig cisplatinhaltige Radiochemotherapie bei Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und primärer Radiochemotherapie</p> |
| QI 6: Adjuvante Radio(chemo)therapie (Geprüft 2021) | | |
| <p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit adjuvanter Radio(chemo)therapie</p> <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und radikaler Hysterektomie</p> | <p>Abgeleitet von einer Zielstellung der Leitlinie:</p> <p>Erhebung des Status quo der medizinischen Versorgung, insbesondere bezugnehmend auf den Qualitätsindikator 6 zur adjuvanten Radio(chemo)therapie, da keine Daten existieren, wie viele Patientinnen stadiengerecht adjuvant mit einer kombinierten cisplatinhaltigen Radio(chemo)therapie behandelt werden.</p> | <p>Qualitätsziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktuell: Erfassung des status quo; • langfristig: Reduktion der adjuvanten Therapie zugunsten einer alleinigen primären Operation oder einer alleinigen Radio(chemo)therapie im Risikokollektiv (unimodale Therapie) |

| Qualitätsindikator | Zugrundeliegende Empfehlung | Anmerkungen |
|---|---|---|
| QI 7: Histologische Sicherung (Geprüft 2021) | | |
| <p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit prätherapeutischer histologischer Sicherung</p> <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom und Therapie eines Lokalrezidivs</p> | <p>17.5</p> <p>Bei Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv soll die histologische Sicherung erfolgen</p> | <p>EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig prätherapeutische histologische Sicherung bei Patientinnen mit Zervixkarzinom und Therapie eines Lokalrezidivs</p> |
| QI 8: Ausbreitungsdiagnostik beim Lokalrezidiv (Geprüft 2021) | | |
| <p>Zähler: Alle Patientinnen mit bildgebender Diagnostik (CT-Thorax u. Abdomen zum Ausschluss von Fernmetastasen</p> <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Lokalrezidiv eines Zervixkarzinoms</p> | <p>18.1</p> <p>Bei Auftreten eines Lokalrezidivs soll zur Therapieplanung eine entsprechende bildgebende Diagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen.</p> | <p>EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig bildgebende Diagnostik bei Patientinnen mit Lokalrezidiv eines Zervixkarzinoms</p> |
| QI 10: Vollständiger Befundbericht Konisation (neu 2021) | | |
| <p>Zähler: Alle Patientinnen des Nenners mit Befundberichten mit Angaben zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art der Läsion (CIN, AIS, SMILE) • Lokalisation (endo-, ektozervikal) • Ausdehnung • bei Invasion mit Angabe Größenausdehnung, Lymph-, Blutgefäß- sowie Perineuralscheideninvasion • Grading • Status Resektionsränder (R-Status) <p>Nenner: Alle Patientinnen mit HSIL (CIN II/III), AIS, SMILE u/o Zervixkarzinom, die eine Konisation erhalten haben</p> | <p>8.8</p> <p>Im histologischen Befundbericht vermerkt sein sollen die Art der Läsion (CIN, AIS und dessen Variante in Form der stratifizierten-muzinproduzierenden-Läsion SMILE)), 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.</p> | <p>EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig vollständiger Befundbericht bei Patientinnen mit Konisation</p> |

| Qualitätsindikator | Zugrundeliegende Empfehlung | Anmerkungen |
|--|-----------------------------|-------------|
| Anmerkung: Der Indikator ist durch Dysplasieeinheiten/-sprechstunden und Gynäkologische Krebszentren zu erheben | | |

Anmerkungen zu den QI: Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners. Die Qualitätsindikatoren 1,5,6 und 7 sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 10.2020).

26. Anhang

Tabelle 19: Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien (modifiziert 2021)

| TNM-Kategorien (2017 & 2020) | FIGO-Stadien (2009) | Definition | FIGO-Stadien (2018) | Definition |
|---------------------------------|------------------------|---|------------------------|---|
| TX | - | Primärtumor kann nicht beurteilt werden | | - |
| 0 | - | kein Anhalt für Primärtumor | | - |
| Tis | - ¹ | Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom; Adenocarcinoma in situ, stratifizierte, muzinproduzierende Läsion; SIMLE) | - ¹ | - |
| I | I | Tumor begrenzt auf Zervix | I | Tumor begrenzt auf Zervix |
| T1a | IA | invasives Karzinom ausschliesslich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe und einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger | IA | invasives Karzinom ausschliesslich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe ² |
| T1a1 | IA1 | Stromainvasion von $\leq 3,0$ mm in die Tiefe und $\leq 7,0$ mm in horizontaler Ausbreitung | IA1 | Stromainvasion von $\leq 3,0$ mm in die Tiefe ² |
| T1a2 | IA2 | Stromainvasion von $> 3,0$ mm, aber nicht mehr $\leq 5,0$ mm mit einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger | IA2 | Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr $\leq 5,0$ mm ² |
| | IB | (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion $> T1a2$ / IA2 | IB | klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion $> T1a2$ / IA2 |

| TNM-Kategorien (2017 & 2020) | FIGO-Stadien (2009) | Definition | FIGO-Stadien (2018) | Definition |
|------------------------------|---------------------|--|---------------------|--|
| T1b1 | IB1 | klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $\leq 4,0$ cm in größter Ausdehnung | IB1 | Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $\leq 2,0$ cm in größter Ausdehnung |
| T1b2 | IB2 | klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $> 4,0$ cm in größter Ausdehnung | IB2 | klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $> 2,0$ cm aber $\leq 4,0$ cm in größter Ausdehnung |
| Tb3 | - | - | IB3 | (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung |
| | II | Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina | 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 | IIA | Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums |
| T2a1 | IIA1 | klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $\leq 4,0$ cm in größter Ausdehnung | IIA1 | klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $\leq 4,0$ cm in größter Ausdehnung |
| T2a2 | IIA2 | klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung | IIA2 | Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung |
| T2b | IIB | Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand | 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 | III | Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere |

| TNM-Kategorien (2017 & 2020) | FIGO-Stadien (2009) | Definition | FIGO-Stadien (2018) | Definition |
|------------------------------|---------------------|---|---------------------|--|
| T3a | IIIA | Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand | 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 | IIIB | Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere |
| pN1 bzw. pM1 | IVa | Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten, ungeachtet der Tumorgöße und -ausbreitung | IIIC | Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten, ungeachtet der Tumorgöße und -ausbreitung ⁴ |
| pN1 | IVa | Metastasen nur in pelvinen Lymphknoten | IIIC1 | Metastasen nur in pelvinen Lymphknoten ⁴ |
| pM1 | IVa | Metastasen in paraaortalen Lymphknoten (unabhängig, ob pelvine Lymphknoten befallen sind, oder nicht) | IIIC2 | Metastasen in paraaortalen Lymphknoten (unabhängig, ob pelvine Lymphknoten befallen sind, oder nicht) ⁴ |
| T4 | IV | Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens | IV | Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens |
| T4 | IVa | Tumorinfiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens | IVa | Ausbreitung in Organe des kleinen Beckens |
| M1 | IVb | Fernmetastasen, einschließlich Metastasen in para-aortalen Lymphknoten | IVb | Fernmetastasen |
| | | | | |

N-Klassifikation der regionären Lymphknoten (pelvin)³:

NX = regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen

M-Klassifikation der Fernmetastasen (inklusive paraaortale Lymphknoten)³:

cM0 = klinisch keine Fernmetastasen

cM1 = klinisch Fernmetastasen nachweisbar

pM1 = Fernmetastasen histologisch gesichert

pM0 = histologisch gesicherte Fernmetastasen

Lymphgefäßeinbruch (L-Status):

LX = Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden

L0 = keine Lymphgefäßinvasion

L1 = Lymphgefäßinvasion nachgewiesen

Blutgefäßeinbruch (V-Status):

VX = Blutgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden

V0 = keine Blutgefäßinvasion

V1 = Blutgefäßinvasion nachgewiesen

Einbruch in die Nervenscheiden (Pn-Status):

PnX = perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden

Pn0 = keine perineurale Invasion

Pn1 = perineurale Invasion nachgewiesen

- 1 Das Carcinoma in situ ist in der jeweiligen FIGO-Klassifikation nicht enthalten, jedoch in der TNM-Klassifikation verankert
- 2 Die horizontale Ausdehnung ist in der FIGO-Klassifikation von 2018 nicht mehr stagingrelevant. Es wird dafür jedoch keine Begründung von der FIGO angeführt und auch keine relevanten Studien zitiert
- 3 In der FIGO-Klassifikation von 2018 werden die para-aortalen Lymphknoten nunmehr als regionäre Lymphknoten definiert; diesem Vorschlag folgt auch der revidierte Nachdruck der TNM-Klassifikation [82]
- 4 Von der FIGO 2019 wurde vorgeschlagen, dass durch das Hinzufügen von der Notation „r“ [Bildgebung] und „p“ [Pathologie], die Methode zu indizieren mit der der Befund erhoben wurde

Tabelle 20: Übersicht der UICC-Stadien (Geprüft 2021)

| 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 |

| UICC-Stadium | Entsprechende TNM-Kategorien | | |
|--------------|------------------------------|---------|----|
| 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) [83]

27. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Abbildung 1: Morphologie des Zervixkarzinoms | 45 |
| Abbildung 2: Diagnosestellung Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung \leq FIGO-Stadium IIB (2014/2021) | 75 |
| Abbildung 3 Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung $>$ FIGO-Stadium IIB (2014/2021) | 76 |
| Abbildung 4: Bestimmung der Stromainfiltration | 95 |
| Abbildung 5: Therapiearten und deren Kombinationen für die Frau mit primärem Zervixkarzinom (Nicht alle sind Standardverfahren oder in größeren prospektiv-randomisierten Studien untersucht) (2021) | 109 |
| Abbildung 6: Operative Therapietechniken und -prinzipien (2014, 2021) | 111 |
| Abbildung 7: Zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum: Netzwerk und Aufgaben für Patientinnen mit Zervixkarzinom | 245 |
| Abbildung 8: Konsentierter Versorgungsalgorithmus (2014/2021) | 248 |

28. Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Tabelle 1: Übersicht der beteiligten Arbeitsgemeinschaften, Fachgesellschaften, Organisationen und Patientenvertretergruppen sowie der entsandten Mandatsträger | 20 |
| Tabelle 2: Verwendete Abkürzungen | 24 |
| Tabelle 3: Schema der verwendeten Evidenzklassifikation nach SIGN | 36 |
| Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung | 37 |
| Tabelle 5: Klassifikation der Konsensusstärke | 38 |
| Tabelle 6: Kategorien für die Bewertung der Interessenkonflikte | 39 |
| Tabelle 7: Relative 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei Zervixkarzinom in Abhängigkeit vom UICC-Stadium aus dem Krebsregister Bayern (n=14.606), 1998-2011 | 43 |
| Tabelle 8: Inzidenzen und Mortalität frauenspezifischer Karzinome 2021 | 43 |
| Tabelle 9: Definitionen der Nomenklatur zum Zervixkarzinom (Geprüft 2021) | 67 |
| Tabelle 10: Histologische Kriterien der verschiedenen Invasionsmuster (Pattern) des endozervikalen Adenokarzinoms (sog. Silva-System; [158-160]) | 88 |
| Tabelle 11: RIO-Klassifikation (2011) Addendum 1 | 92 |
| Tabelle 12: IECC-Klassifikation (International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification) des Adenokarzinoms der Cervix uteri [153, 224] | 101 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 13: Zusammenfassung von Standard-, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim mikroinvasiven Karzinom (Stadium T1a laut TNM-Klassifikation) (modifiziert 2021)..... | 105 |
| Tabelle 14: Zusammenfassung von Standard-, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim makroinvasiven Karzinom (Stadium > T1a laut TNM-Klassifikation) (modifiziert 2021)..... | 106 |
| Tabelle 15: Obligate lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle (Geprüft 2021) | 190 |
| Tabelle 16: Fakultative lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle (Geprüft 2021)..... | 190 |
| Tabelle 17: Fakultative erweiterte Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle (Geprüft 2021)..... | 191 |
| Tabelle 18: Therapieoptionen beim Zervixkarzinomrezidiv (modifiziert 2021) | 200 |
| Tabelle 19: Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien (modifiziert 2021)..... | 260 |
| Tabelle 20: Übersicht der UICC-Stadien (Geprüft 2021)..... | 263 |

29. Literaturverzeichnis

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. **Krebs in Deutschland für 2015/2016, Berlin 2019**. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html;jsessionid=CBD18C719CEBE68AD0F1AF7AB03A9E5F.1_cid372.
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. RKI Epidemiologisches Bulletin Juni 2019 Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/26_18.pdf?__blob=publicationFile.
6. Brotherton, J.M., et al., Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet, 2011. 377(9783): p. 2085-92.
7. Luostarinen, T., et al., Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. Int J Cancer, 2018. 142(10): p. 2186-2187.
8. Drolet, M., et al., Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis, 2015. 15(5): p. 565-80.
9. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). 2014 [cited 2019 11.08.2019]; Available from: <https://atlas.gekid.de/CurrentVersion/atlas.html>.
10. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.; 7. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2018 Zervixkarzinom (Available from: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/7.%20Bundesweite%20Qualitaetskonferenz/Zervix_Qualikonferenz_Jackisch.pdf).
11. Marquardt, K., et al., An der Schwelle zum organisierten Zervixkarzinomscreening. Der Gynäkologe, 2019. 52(8): p. 622-627.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Sasieni, P. and J. Adams, Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. Lancet, 2001. 357(9267): p. 1490-3.
19. Schorge, J.O., L.M. Knowles, and J.S. Lea, Adenocarcinoma of the cervix. Curr Treat Options Oncol, 2004. 5(2): p. 119-27.
20. 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.
21. Vinh-Hung, V., et al., Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. BMC Cancer, 2007. 7: p. 164.
22. 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.
23. 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.
24. C. Jackisch, A.S., C. Schmid, S. Kim-Wanner. 8. Onkologische Qualitätskonferenz 2020. [cited 2020; Available from: https://firmensystem.de/tumorzentren_test/bundesweite_datenzusammenfuehrung/qualitaetskonferenzen/bisherige_auswertungen/8._boqk_2020/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFSaXTDp]

- [HRza29uZmVyZW56LzlwMjAvWmVydml4X0J1bmRlc3dlaXRlIFF1YWxpa29uZmVyZW56MjAyMF9BRFQucGRm.](#)
25. 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.
 26. Franceschi, S., *The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer*. *Recent Results Cancer Res*, 2005. **166**: p. 277-97.
 27. IARC, *Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2007. **91**: p. 1-528.
 28. 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.
 29. Castellsague, X., F.X. Bosch, and N. Munoz, *Environmental co-factors in HPV carcinogenesis*. *Virus Res*, 2002. **89**(2): p. 191-9.
 30. Su, B., et al., *The relation of passive smoking with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2018. **97**(46): p. e13061.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Munoz, N., et al., *Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(6): p. 518-27.
 34. 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.
 35. Schiffman, M., et al., *Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2011. **103**(5): p. 368-83.
 36. Roura, E., et al., *The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort*. *PLoS One*, 2016. **11**(1): p. e0147029.
 37. Cortessis, V.K., et al., *Intrauterine Device Use and Cervical Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Obstet Gynecol*, 2017. **130**(6): p. 1226-1236.
 38. Walboomers, J.M., et al., *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*. *J Pathol*, 1999. **189**(1): p. 12-19.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Hillemanns, P., *HPV-Impfstoff der Zweiten Generation: Gegen neun Virustypen gerichtet*. *Dtsch Arztebl International*, 2013. **110**(51-52): p. 2479-80.
 43. Joura, E.A., et al., *A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **372**(8): p. 711-723.
 44. Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI. *Epidemiologisches Bulletin Nr. 35/2014*. 2014 01.09.2014; Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/35_14.pdf.
 45. Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI. *Epidemiologisches Bulletin Nr. 26/2018*. 2018; Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/26_18.pdf.
 46. *S3-LL_Prävention_des_Zervixkarzinoms_Langversion 1.1 - März 2020 AWMF-Registernummer 015/025OL*. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom_Praevention/LL_Prävention_des_Zervixkarzinoms_Langversion_1.1.pdf.
 47. Geyer, S., J. Jaunzeme, and P. Hillemanns, *Cervical cancer screening in Germany: group-specific participation rates in the state of Niedersachsen (Lower Saxony). A study with health insurance data*. *Arch Gynecol Obstet*, 2014(623-9): p. 623-629.
 48. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss über eine Änderung der Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: zur Erstellung von Einladungsschreiben und Versicherteninformation zum Zervixkarzinomscreening*. 2016 22.11.2016; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2713/2016-09-15_Aenderung_Beauftragung-IQWiG_Einladung_Zervixkarzinom-Screening_vom-2015-03-19.pdf.

49. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie und eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme: Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen* 2018. 22. November 2018; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3597/2018-11-22_oKFE-RL_Zervixkarzinom.pdf.
50. Urologie, D.-D.G.f., *S3-LL-Prostata-Ca.pdf*. 2011.
51. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms - Langversion 4.2 - August 2019 AWMF-Registernummer: 032-045OL* Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4.0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf.
52. 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.
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. 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.
55. 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.
56. 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>.
57. Sieber, W.J. and R.M. Kaplan, *Informed adherence: the need for shared medical decision making*. Control Clin Trials, 2000. **21**(5 Suppl): p. 233s-40s.
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. 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.
61. 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.
62. Chouliara, Z., et al., *Perceptions of older people with cancer of information, decision making and treatment: a systematic review of selected literature*. Ann Oncol, 2004. **15**(11): p. 1596-602.
63. Hagerty, R.G., et al., *Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature*. Ann Oncol, 2005. **16**(7): p. 1005-53.
64. Steinbach, K., et al., *Patienten als Partner: Wer soll entscheiden?* Dtsch Arztebl International, 2004. **1**(41): p. -3-.
65. Leroy, T., et al., *[The impact of radiation therapy on sexual function]*. Cancer Radiother, 2012. **16**(5-6): p. 377-85.
66. Berger-Hoger, B., et al., *Informed shared decision-making supported by decision coaches for women with ductal carcinoma in situ: study protocol for a cluster randomized controlled trial*. Trials, 2015. **16**: p. 452.
67. Rahn, A.C., et al., *Evaluator-blinded trial evaluating nurse-led immunotherapy DEcision Coaching In persons with relapsing-remitting Multiple Sclerosis (DECIMS) and accompanying process evaluation: study protocol for a cluster randomised controlled trial*. Trials, 2015. **16**: p. 106.
68. 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.
69. 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.
70. *Bürgerliches Gesetzbuch §630d Einwilligung*. 2020; Available from: <https://www.buergerliches-gesetzbuch.info/bgb/630d.html>.
71. 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.
72. Runowicz, C.D., et al., *American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline*. CA Cancer J Clin, 2016. **66**(1): p. 43-73.

73. Du, S., et al., *Patient education programs for cancer-related fatigue: A systematic review*. Patient Educ Couns, 2015. **98**(11): p. 1308-19.
74. Wildiers, H., et al., *International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer*. J Clin Oncol, 2014. **32**(24): p. 2595-603.
75. *Konsultationsfassung S3 Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen - Langversion 1.01 - November 2020 AWMF-Registernummer: 032/055OL*. 2020; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Komplement%C3%A4r/Version_1/LL_Komplement%C3%A4r_Langversion_1.01.pdf.
76. 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.
77. *Konsultationsfassung S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren_ Version 4.01_AWMF Registernummer: 032_035OL*. November 2019; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_4/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_4.01.pdf.
78. 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.
79. Degner, L.F., et al., *Information needs and decisional preferences in women with breast cancer*. JAMA, 1997. **277**(18): p. 1485-92.
80. 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.
81. 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.
82. Wittekind, C., *TNM Klassifikation maligner Tumoren - Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019*. 2020: Wiley-VCH, Weinheim.
83. Wittekind, C. and H. Meyer, *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 2010, Weinheim: Wiley-VCH Verlag.
84. *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.
85. SIGN, *SIGN: Management of Cervical Cancer*. 2008.
86. Horn, L.C., et al., *The 2019 FIGO classification for cervical carcinoma-what's new?* Pathologie, 2019. **40**(6): p. 629-635.
87. Dappa, E., et al., *The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review*. Insights Imaging, 2017.
88. Woo, S., et al., *Magnetic resonance imaging for detection of parametrial invasion in cervical cancer: An updated systematic review and meta-analysis of the literature between 2012 and 2016*. Eur Radiol, 2017.
89. 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.
90. 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.
91. *<Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Computertomographie.pdf>*. 2007; Available from: <https://www.bundesaeerztekammer.de/aerzte/qualitaetssicherung/richtlinien-leitlinien-empfehlungen-stellungnahmen/richtlinien-leitlinien-empfehlungen-zur-qualitaetssicherung-bildgebende-verfahren/computertomographie/>.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Lagasse, L.D., et al., *Results and complications of operative staging in cervical cancer: experience of the Gynecologic Oncology Group*. Gynecol Oncol, 1980. **9**(1): p. 90-8.

96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. De Cuyper, M., et al., *Added value of para-aortic surgical staging compared to (18)F-FDG PET/CT on the external beam radiation field for patients with locally advanced cervical cancer: An ONCO-GF study*. Eur J Surg Oncol, 2020. **46**(5): p. 883-887.
100. Martinez, A., et al., *Tumour and pelvic lymph node metabolic activity on FDG-PET/CT to stratify patients for para-aortic surgical staging in locally advanced cervical cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020. **47**(5): p. 1252-1260.
101. Liu, B., S. Gao, and S. Li, *A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies*. Gynecol Obstet Invest, 2017. **82**(3): p. 209-222.
102. Elit, L.M., et al., *Effect of Positron Emission Tomography Imaging in Women With Locally Advanced Cervical Cancer: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Netw Open, 2018. **1**(5): p. e182081.
103. Lin, S.Y., et al. *The Role of Pretreatment FDG-PET in Treating Cervical Cancer Patients With Enlarged Pelvic Lymph Node(s) Shown on MRI: A Phase 3 Randomized Trial With Long-Term Follow-Up*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2015. **92**, 577-85 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.027.
104. Small, W., Jr., et al., *Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of ARM 1 of RTOG 0116*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(4): p. 1081-7.
105. Atri, M., et al., *Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN6671/GOG0233 trial*. Gynecol Oncol, 2016. **142**(3): p. 413-9.
106. Han, S., et al., *Prognostic Value of Volume-Based Metabolic Parameters of (18)F-FDG PET/CT in Uterine Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. AJR Am J Roentgenol, 2018. **211**(5): p. 1112-1121.
107. Liu, F.Y., et al., *Utility of (18)F-FDG PET/CT in patients with advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix receiving concurrent chemoradiotherapy: a parallel study of a prospective randomized trial*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **43**(10): p. 1812-23.
108. 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.
109. Ding, X.P., L. Feng, and L. Ma, *Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer: PET versus PET/CT: a systematic review and meta-analysis*. Arch Gynecol Obstet, 2014. **290**(4): p. 741-7.
110. Xiao, Y., et al., *Positron emission tomography alone, positron emission tomography-computed tomography and computed tomography in diagnosing recurrent cervical carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. Arch Med Sci, 2014. **10**(2): p. 222-31.
111. Meads, C., et al., *Evaluating PET-CT in the detection and management of recurrent cervical cancer: systematic reviews of diagnostic accuracy and subjective elicitation*. Bjog, 2014. **121**(4): p. 398-407.
112. Brooks, R.A., et al., *Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2009. **112**(1): p. 104-9.
113. Schwarz, J.K., et al., *Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma*. Jama, 2007. **298**(19): p. 2289-95.
114. 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.
115. Testa, A.C., et al., *Imaging techniques for the evaluation of cervical cancer*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2014. **28**(5): p. 741-68.
116. Pinkavova, I., et al., *Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in the evaluation of tumor size following neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **42**(6): p. 705-12.

117. Alcázar, J.L., et al., *The role of ultrasound in the assessment of uterine cervical cancer*. J Obstet Gynaecol India, 2014. **64**(5): p. 311-6.
118. Pálsdóttir, K., et al., *Preoperative prediction of lymph node metastasis and deep stromal invasion in women with invasive cervical cancer: prospective multicenter study using 2D and 3D ultrasound*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. **45**(4): p. 470-5.
119. Huang, Y.F., et al., *Three-dimensional power Doppler ultrasound in cervical carcinoma: monitoring treatment response to radiotherapy*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **42**(1): p. 84-92.
120. Testa, A.C., et al., *PROspective Imaging of CERvical cancer and neoadjuvant treatment (PRICE) study: role of ultrasound to predict partial response in locally advanced cervical cancer patients undergoing chemoradiation and radical surgery*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018. **51**(5): p. 684-695.
121. Byun, J.M., et al., *Three-dimensional transvaginal ultrasonography for locally advanced cervical cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2013. **23**(8): p. 1459-64.
122. Bakay, O.A. and T.S. Golovko, *Use of elastography for cervical cancer diagnostics*. Exp Oncol, 2015. **37**(2): p. 139-45.
123. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Female genital tumours*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). 2020 [cited 2020 28.12.2020]; Available from: <https://publications.iarc.fr/592>.
124. Adegoke, O., S. Kulasingam, and B. Virnig, *Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis*. J Womens Health (Larchmt), 2012. **21**(10): p. 1031-7.
125. Rindi, G., et al., *A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal*. Mod Pathol, 2018. **31**(12): p. 1770-1786.
126. 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.
127. Ganesan, R., et al., *Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix: Review of a Series of Cases and Correlation With Outcome*. Int J Surg Pathol, 2016. **24**(6): p. 490-6.
128. 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.
129. 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.
130. Nagao, S., et al., *Clinical Features of Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix: A Single-Institution Retrospective Review*. Int J Gynecol Cancer, 2015. **25**(7): p. 1300-5.
131. He, Y., et al., *A clinical analysis of small-cell neuroendocrine carcinoma of the gynecologic tract: report of 20 cases*. Arch Gynecol Obstet, 2019. **299**(2): p. 543-549.
132. Chan, J.K., et al., *Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis*. Cancer, 2003. **97**(3): p. 568-74.
133. Schmidt, D., L.C. Horn, and F. Kommos, *[Neuroendocrine carcinomas of the cervix]*. Pathologe, 2005. **26**(4): p. 262-5.
134. Bhatla, N., et al., *Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri*. Int J Gynaecol Obstet, 2019. **145**(1): p. 129-135.
135. Bhatla N, B.J., Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, Kehoe ST, Konishi I, Olawaiye AB, Prat J, Sankaranarayanan R. , *Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri*. Int J Gynecol Obstet 2019. **145**: p. 1-7.
136. Horn, L.C., et al., *[The 2019 FIGO classification for cervical carcinoma-what's new?]*. Pathologe, 2019. **40**(6): p. 629-635.
137. Wright, J.D., et al., *Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines*. Obstet Gynecol, 2019. **134**(1): p. 49-57.
138. Matsuo, K., et al., *Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system*. Gynecol Oncol, 2019. **152**(1): p. 87-93.
139. Nucci, M.R. and C.P. Crum, *Redefining early cervical neoplasia: recent progress*. Adv Anat Pathol, 2007. **14**(1): p. 1-10.
140. 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.
141. Liebig, C., et al., *Perineural invasion in cancer: a review of the literature*. Cancer, 2009. **115**(15): p. 3379-91.
142. Wittekind, C., et al., *TNM Supplement. A Comentary on Uniform USe*. 2012, London: Wiley-Blackwell.
143. Bosse, T., et al., *Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials*. Eur J Cancer, 2015. **51**(13): p. 1742-50.

144. Peters, E.E.M., et al., *Reproducibility of lymphovascular space invasion (LVSI) assessment in endometrial cancer*. *Histopathology*, 2019. **75**(1): p. 128-136.
145. Jesinghaus, M., et al., *Introducing a novel highly prognostic grading scheme based on tumour budding and cell nest size for squamous cell carcinoma of the uterine cervix*. *J Pathol Clin Res*, 2018. **4**(2): p. 93-102.
146. Horn, L.C., et al., *Prognostic relevance of low-grade versus high-grade FIGO IB1 squamous cell uterine cervical carcinomas*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019. **145**(2): p. 457-462.
147. Brambs, C.E., et al., *The Prognostic Impact of Grading in FIGO IB and IIB Squamous Cell Cervical Carcinomas*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2019. **79**(2): p. 198-204.
148. Horn, L.C., et al., *[Grading of gynecological tumors : Current aspects]*. *Pathologe*, 2016. **37**(4): p. 337-51.
149. McCluggage, W.G., et al., *Data Set for the Reporting of Carcinomas of the Cervix: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)*. *Int J Gynecol Pathol*, 2018. **37**(3): p. 205-228.
150. Hirschowitz, L., C. Sen, and J. Murdoch, *Primary endometrioid adenocarcinoma of the cervix with widespread squamous metaplasia--a potential diagnostic pitfall*. *Diagn Pathol*, 2007. **2**: p. 40.
151. Park, H.M., et al., *Endometrioid adenocarcinoma arising from endometriosis of the uterine cervix: a case report*. *J Korean Med Sci*, 2009. **24**(4): p. 767-71.
152. Stolnicu, S., et al., *International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix*. *Am J Surg Pathol*, 2018. **42**(2): p. 214-226.
153. Hodgson, A., et al., *International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification: Validation and Interobserver Reproducibility*. *Am J Surg Pathol*, 2019. **43**(1): p. 75-83.
154. Roma, A.A., et al., *Invasive endocervical adenocarcinoma: a new pattern-based classification system with important clinical significance*. *Am J Surg Pathol*, 2015. **39**(5): p. 667-72.
155. Roma, A.A., et al., *New pattern-based personalized risk stratification system for endocervical adenocarcinoma with important clinical implications and surgical outcome*. *Gynecol Oncol*, 2016. **141**(1): p. 36-42.
156. Roma, A.A. and O. Fadare, *The pattern is the issue: recent advances in adenocarcinoma of the uterine cervix*. *Virchows Arch*, 2018. **472**(6): p. 897-905.
157. Stolnicu, S., L. Hoang, and R.A. Soslow, *Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix*. *Virchows Arch*, 2019. **475**(5): p. 537-549.
158. Horn, L.C., et al., *[Grading of gynecological tumors : Current aspects]*. *Pathologe*, 2016. **37**(4): p. 337-51.
159. Stolnicu, S., et al., *Stromal invasion pattern identifies patients at lowest risk of lymph node metastasis in HPV-associated endocervical adenocarcinomas, but is irrelevant in adenocarcinomas unassociated with HPV*. *Gynecol Oncol*, 2018. **150**(1): p. 56-60.
160. Abu-Rustum, N.R., et al., *NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020. **18**(6): p. 660-666.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. CAP. *College of American Pathologists*. 2013; Available from: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/Cervix_13protocol_3210.pdf.

168. Girardi, F., et al., *Neue kolposkopische IFCCP-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.
169. Horn, L.C. and K. Klostermann, [*Precancerous lesions of the uterine cervix: morphology and molecular pathology*]. Pathologe, 2011. **32 Suppl 2**: p. 242-54.
170. ESGO. *ESGO (2018). ESGO/ESTRO/ESP - Guidelines for Cervical Carcinoma*. . 2018; Available from: <https://guidelines.esgo.org/media/2018/04/Cervical-cancer-Guidelines-Complete-report.pdf>.
171. Cibula, D., et al., *The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2018. **28**(4): p. 641-655.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. Reich, O. and H. Pickel, *Multifocal stromal invasion in microinvasive squamous cell carcinoma of the cervix: how to measure and stage these lesions*. Int J Gynecol Pathol, 2002. **21**(4): p. 416-7.
176. McIlwaine, P., H. Nagar, and W.G. McCluggage, *Multifocal FIGO stage 1A1 cervical squamous carcinomas have an extremely good prognosis equivalent to unifocal lesions*. Int J Gynecol Pathol, 2014. **33**(3): p. 213-7.
177. Day, E., et al., *Multifocal FIGO Stage IA1 Squamous Carcinoma of the Cervix: Criteria for Identification, Staging, and its Good Clinical Outcome*. Int J Gynecol Pathol, 2016. **35**(5): p. 467-74.
178. 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.
179. 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.
180. 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.
181. Horn, L.C. and A.K. Höhn, *Processing and Histopathological Workup of Hysterectomy Specimens*. 2017, Springer Nature.
182. Alvarado-Cabrero, I., et al., *Micropapillary Cervical Adenocarcinoma: A Clinicopathologic Study of 44 Cases*. Am J Surg Pathol, 2019. **43**(6): p. 802-809.
183. Ondic, O., et al., *On Histologic Variability of HPV-associated Endocervical Adenocarcinomas*. Am J Surg Pathol, 2019. **43**(6): p. 863-865.
184. Horn, L.C., et al., *Invasive stratified mucin-producing carcinoma (i-SMILE) of the uterine cervix: report of a case series and review of the literature indicating poor prognostic subtype of cervical adenocarcinoma*. J Cancer Res Clin Oncol, 2019. **145**(10): p. 2573-2582.
185. RCP, *RCP Royal College of Pathologists 2011.pdf*.
186. 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.
187. 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.
188. Hermanek, P., et al., *International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis*. Cancer, 1999. **86**(12): p. 2668-73.
189. Dostalek, L., et al., *ESGO Survey on Current Practice in the Management of Cervical Cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2018. **28**(6): p. 1226-1231.
190. Vercellino, G.F., et al., *A GCIG international survey: clinical practice patterns of sentinel lymph node biopsies in cervical cancer*. Arch Gynecol Obstet, 2019. **300**(1): p. 191-199.
191. 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.
192. Dunder, P., et al., *Pathologic Protocols for Sentinel Lymph Nodes Ultrastaging in Cervical Cancer*. Arch Pathol Lab Med, 2019.
193. Roy, M., et al., *Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix*. Gynecol Oncol, 2011. **122**(2): p. 269-74.

194. 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.
195. Guani, B., et al., *Impact of micrometastasis or isolated tumor cells on recurrence and survival in patients with early cervical cancer: SENTICOL Trial*. Int J Gynecol Cancer, 2019. **29**(3): p. 447-452.
196. Kim, C.H., et al., *Reproductive outcomes of patients undergoing radical trachelectomy for early-stage cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2012. **125**(3): p. 585-8.
197. Horn, L.C., et al., [Cervical cancer : Update on morphology]. Pathologe, 2016. **37**(6): p. 542-548.
198. Singh, N. and C.B. Gilks, *The changing landscape of gynaecological cancer diagnosis: implications for histopathological practice in the 21st century*. Histopathology, 2017. **70**(1): p. 56-69.
199. Kim, C.H., et al., *Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging*. Int J Gynecol Cancer, 2013. **23**(5): p. 964-70.
200. Obrzut, B., et al., *Prognostic Parameters for Patients with Cervical Cancer FIGO Stages IA2-IIb: A Long-Term Follow-Up*. Oncology, 2017. **93**(2): p. 106-114.
201. Suprasert, P., et al., *Twelve years experience with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer*. J Obstet Gynaecol, 2010. **30**(3): p. 294-8.
202. Kasamatsu, T., et al., *Radical hysterectomy for FIGO stage I-IIb adenocarcinoma of the uterine cervix*. Br J Cancer, 2009. **100**(9): p. 1400-5.
203. Lee, Y.J., et al., *A postoperative scoring system for distant recurrence in node-positive cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection with para-aortic lymph node sampling or dissection*. Gynecol Oncol, 2017. **144**(3): p. 536-540.
204. Cohen, P.A., et al., *Cervical cancer*. Lancet, 2019. **393**(10167): p. 169-182.
205. Lapuz, C., et al., *Stage IB cervix cancer with nodal involvement treated with primary surgery or primary radiotherapy: Patterns of failure and outcomes in a contemporary population*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2016. **60**(2): p. 274-82.
206. 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.
207. Mabuchi, S., et al., *Comparison of the prognoses of FIGO stage I to stage II adenosquamous carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy*. Int J Gynecol Cancer, 2012. **22**(8): p. 1389-97.
208. Khanna, N., et al., *Margins for cervical and vulvar cancer*. J Surg Oncol, 2016. **113**(3): p. 304-9.
209. Doll, K.M., et al., *Radical hysterectomy compared with primary radiation for treatment of stage IB1 cervix cancer*. Am J Clin Oncol, 2014. **37**(1): p. 30-4.
210. Samlal, R.A., et al., *Identification of high-risk groups among node-positive patients with stage IB and IIA cervical carcinoma*. Gynecol Oncol, 1997. **64**(3): p. 463-7.
211. Baalbergen, A., et al., *Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix*. Gynecol Oncol, 2004. **92**(1): p. 262-7.
212. 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.
213. Wagner, A.E., et al., *Impact of tumor size on survival in cancer of the cervix and validation of stage IIA1 and IIA2 subdivisions*. Gynecol Oncol, 2013. **129**(3): p. 517-21.
214. Horn, L.C., et al., *A cut-off value of 2 cm in tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage IB cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2014. **134**(1): p. 42-6.
215. Andikyan, V., et al., *Cervical conization and sentinel lymph node mapping in the treatment of stage I cervical cancer: is less enough?* Int J Gynecol Cancer, 2014. **24**(1): p. 113-7.
216. Horn, L.C., et al., *Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2007. **107**(2): p. 310-5.
217. Emmett, M., et al., *Cervical cancer - does the morphological subtype affect survival rates?* J Obstet Gynaecol, 2018. **38**(4): p. 548-555.
218. Mabuchi, S., et al., *Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage IA2-IIb cervical cancer: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma*. Gynecol Oncol, 2012. **127**(1): p. 114-20.
219. Singh, N. and S. Arif, *Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer--a review*. Int J Gynecol Cancer, 2004. **14**(5): p. 741-50.
220. Rose, P.G., et al., *Locally advanced adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in gynecologic oncology group trials of cisplatin-based chemoradiation*. Gynecol Oncol, 2014. **135**(2): p. 208-12.

221. Tewari, K.S., et al., *Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer*. N Engl J Med, 2014. **370**(8): p. 734-43.
222. Winer, I., et al., *The prognostic significance of histologic type in early stage cervical cancer - A multi-institutional study*. Gynecol Oncol, 2015. **137**(3): p. 474-8.
223. Gadducci, A., M.E. Guerrieri, and S. Cosio, *Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables*. Crit Rev Oncol Hematol, 2019. **135**: p. 103-114.
224. Stolnicu, S., et al., *Clinical Outcomes of HPV-associated and Unassociated Endocervical Adenocarcinomas Categorized by the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC)*. Am J Surg Pathol, 2019. **43**(4): p. 466-474.
225. Karamurzin, Y.S., et al., *Gastric-type Endocervical Adenocarcinoma: An Aggressive Tumor With Unusual Metastatic Patterns and Poor Prognosis*. Am J Surg Pathol, 2015. **39**(11): p. 1449-57.
226. Stolnicu, S., et al., *Invasive Stratified Mucinous Carcinoma (iSMC) of the Cervix Often Presents With High-risk Features That Are Determinants of Poor Outcome: An International Multicenter Study*. Am J Surg Pathol, 2020.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. Margolis, B., et al., *Prognostic significance of lymphovascular space invasion for stage IA1 and IA2 cervical cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2020.
232. 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.
233. 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.
234. Qian, Y., et al., *Extent of lymphovascular space invasion may predict lymph node metastasis in uterine serous carcinoma*. Gynecol Oncol, 2017. **147**(1): p. 24-29.
235. Alvarado-Cabrero, I., et al., *Factors Predicting Pelvic Lymph Node Metastasis, Relapse, and Disease Outcome in Pattern C Endocervical Adenocarcinomas*. Int J Gynecol Pathol, 2017. **36**(5): p. 476-485.
236. 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.
237. Horn, L.C., et al., *Prognostic relevance of low-grade versus high-grade FIGO IB1 squamous cell uterine cervical carcinomas*. J Cancer Res Clin Oncol, 2019. **145**(2): p. 457-462.
238. Satabongkoch, N., et al., *Prognostic Value of Tumor Budding in Early-Stage Cervical Adenocarcinomas*. Asian Pac J Cancer Prev, 2017. **18**(6): p. 1717-1722.
239. 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.
240. 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.
241. 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.
242. Cui, L., Y. Shi, and G.N. Zhang, *Perineural invasion as a prognostic factor for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis*. Arch Gynecol Obstet, 2015. **292**(1): p. 13-9.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. Sevin, B.U., et al., *Prognostic factors of early stage cervical cancer treated by radical hysterectomy*. Cancer, 1995. **76**(10 Suppl): p. 1978-86.
247. 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.
248. 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.

249. Marchiole, P., et al., *Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study*. Gynecol Oncol, 2005. **97**(3): p. 727-32.
250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. Rodriguez-Carunchio, L., et al., *HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis*. Bjog, 2015. **122**(1): p. 119-27.
254. Omori, M., et al., *Dysregulation of CDK inhibitors and p53 in HPV-negative endocervical adenocarcinoma*. Int J Gynecol Pathol, 2015. **34**(2): p. 196-203.
255. Ojesina, A.I., et al., *Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas*. Nature, 2014. **506**(7488): p. 371-5.
256. RD, B., *Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer*. Nature, 2017. **543**(7645): p. 378-384.
257. Wright, A.A., et al., *Oncogenic mutations in cervical cancer: genomic differences between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix*. Cancer, 2013. **119**(21): p. 3776-83.
258. Mirkovic, J., et al., *Targeted genomic profiling reveals recurrent KRAS mutations and gain of chromosome 1q in mesonephric carcinomas of the female genital tract*. Mod Pathol, 2015. **28**(11): p. 1504-14.
259. Le, D.T., et al., *Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade*. Science, 2017. **357**(6349): p. 409-413.
260. Meng, Y., et al., *PD-L1 Expression Correlates With Tumor Infiltrating Lymphocytes And Response To Neoadjuvant Chemotherapy In Cervical Cancer*. J Cancer, 2018. **9**(16): p. 2938-2945.
261. Tewari, K.S., *Immune Checkpoint Blockade in PD-L1-Positive Platinum-Refractory Cervical Carcinoma*. J Clin Oncol, 2019. **37**(17): p. 1449-1454.
262. Martinez, P. and J.M. Del Campo, *Pembrolizumab in recurrent advanced cervical squamous carcinoma*. Immunotherapy, 2017. **9**(6): p. 467-470.
263. Kranawetter, M., et al., *Activity of Pembrolizumab in Recurrent Cervical Cancer: Case Series and Review of Published Data*. Int J Gynecol Cancer, 2018. **28**(6): p. 1196-1202.
264. *Federal Drug Administration (2018) - FDA approves pembrolizumab for advanced cervical cancer with disease progression during or after chemotherapy*. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-advanced-cervical-cancer-disease-progression-during-or-after-chemotherapy>.
265. 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.
266. Zagouri, F., et al., *Molecularly targeted therapies in cervical cancer. A systematic review*. Gynecol Oncol, 2012. **126**(2): p. 291-303.
267. Dasari, S., R. Wudayagiri, and L. Valluru, *Cervical cancer: Biomarkers for diagnosis and treatment*. Clin Chim Acta, 2015. **445**: p. 7-11.
268. Leath, C.A., 3rd and B.J. Monk, *Twenty-first century cervical cancer management: A historical perspective of the gynecologic oncology group/NRG oncology over the past twenty years*. Gynecol Oncol, 2018. **150**(3): p. 391-397.
269. Minion, L.E. and K.S. Tewari, *Cervical cancer - State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition*. Gynecol Oncol, 2018. **148**(3): p. 609-621.
270. Roszik, J., et al., *Gene Expression Analysis Identifies Novel Targets for Cervical Cancer Therapy*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 2102.
271. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
272. GBA, *AQUA Qualitätsreport 2012*. 2013.
273. NCCN, *NCCN Guideline 2.2013 Cervical Cancer.pdf*. 2013.
274. 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.
275. 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.
276. Querleu, D. and C.P. Morrow, *Classification of radical hysterectomy*. Lancet Oncol, 2008. **9**(3): p. 297-303.

277. Trimbois, J.B., *TNM-like classification of radical hysterectomy*. Gynecol Oncol, 2009. **113**(3): p. 397-8.
278. 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.
279. Ruscito, I., et al., *Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes-A Meta-Analysis*. Ann Surg Oncol, 2016. **23**(11): p. 3749-3756.
280. Frumovitz, M., et al., *Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial*. The Lancet Oncology, 2018. **19**(10): p. 1394-1403.
281. 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.
282. Denschlag, D., J. Woll, and A. Schneider, *Stellenwert des Sentinel-Lymphknoten-Konzepts bei uterinen Karzinomen*. Frauenarzt, 2011. **52**(1): p. 46-51.
283. 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.
284. Lecuru, F., et al., *Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study*. J Clin Oncol, 2011. **29**(13): p. 1686-91.
285. Lecuru, F.R., et al., *SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study*. Int J Gynecol Cancer, 2019. **29**(4): p. 829-834.
286. 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.
287. Tax, C., et al., *The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review*. Gynecol Oncol, 2015. **139**(3): p. 559-67.
288. Wang, X.J., F. Fang, and Y.F. Li, *Sentinel-lymph-node procedures in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis*. Med Oncol, 2015. **32**(1): p. 385.
289. Kadkhodayan, S., et al., *Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature*. Eur J Surg Oncol, 2015. **41**(1): p. 1-20.
290. Frumovitz, M., et al., *Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial*. Lancet Oncol, 2018. **19**(10): p. 1394-1403.
291. Hockel, M., et al., *Resection of the embryologically defined uterovaginal (Mullerian) compartment and pelvic control in patients with cervical cancer: a prospective analysis*. Lancet Oncol, 2009. **10**(7): p. 683-92.
292. Hockel, M., B. Hentschel, and L.C. Horn, *Association between developmental steps in the organogenesis of the uterine cervix and locoregional progression of cervical cancer: a prospective clinicopathological analysis*. Lancet Oncol, 2014. **15**(4): p. 445-56.
293. Marnitz, S., et al., *Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2006. **103**(1): p. 35-44.
294. 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.
295. 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.
296. Rydzewska, L., et al., *Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**: p. CD007406.
297. Song, Y., et al., *Efficacy of neoadjuvant platinum-based chemotherapy during the second and third trimester of pregnancy in women with cervical cancer: an updated systematic review and meta-analysis*. Drug Des Devel Ther, 2019. **13**: p. 79-102.
298. Peng, Y.H., et al., *Neo-adjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery alone for cervical cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials*. J Obstet Gynaecol Res, 2016. **42**(2): p. 128-35.
299. AWMF, *S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms*. 2008.
300. Mota, F., *Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2003. **82**(6): p. 505-9.

301. Kalliala, I., et al., *Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology*. Gynecol Oncol, 2007. **105**(1): p. 228-33.
302. Martin-Hirsch, P.P., et al., *Surgery for cervical intraepithelial neoplasia*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(6): p. CD001318.
303. Mehlhorn, G., et al., *GebFra-Refresher: Organerhaltende operative Methoden im Bereich der Cervix uteri*. Geburtsh Frauenheilk, 2008. **68**(11): p. R121-R144.
304. Koch, M.C., et al., *Ist die Messerkonisation mit anschließender Sturmdorfnaht 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.
305. 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.
306. 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.
307. 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.
308. 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.
309. 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.
310. 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.
311. 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.
312. Ang, C., et al., *Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **2**(2): p. CD010449.
313. 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.
314. Van Lieshout, L.A.M., et al., *Opportunistic salpingectomy in women undergoing hysterectomy: Results from the HYSTUB randomised controlled trial*. Maturitas, 2018. **107**: p. 1-6.
315. Dietl, J., J. Wischhusen, and S.F. Hausler, *The post-reproductive Fallopian tube: better removed?* Hum Reprod, 2011. **26**(11): p. 2918-24.
316. Falconer, H., et al., *Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study*. J Natl Cancer Inst, 2015. **107**(2).
317. Kho, R.M. and M.E. Wechter, *Operative Outcomes of Opportunistic Bilateral Salpingectomy at the Time of Benign Hysterectomy in Low-Risk Premenopausal Women: A Systematic Review*. J Minim Invasive Gynecol, 2017. **24**(2): p. 218-229.
318. Shimada, M., et al., *Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix*. Gynecol Oncol, 2006. **101**(2): p. 234-7.
319. Ramirez, P.T., et al., *Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer*. N Engl J Med, 2018. **379**(20): p. 1895-1904.
320. Hillemanns, P., et al., *Updated Opinion of the Uterus Commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO) and the Gynecological Endoscopy Working Group (AGE) of the German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG) on the Randomized Study Comparing Minimally Invasive with Abdominal Radical Hysterectomy for Early-stage Cervical Cancer (LACC)*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2019. **79**(2): p. 145-147.
321. Melamed, A., et al., *Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer (Hintergrundtext)*. N Engl J Med, 2018. **379**(20): p. 1905-1914.
322. Cusimano, M.C., et al., *Impact of surgical approach on oncologic outcomes in women undergoing radical hysterectomy for cervical cancer*. Am J Obstet Gynecol, 2019. **221**(6): p. 619.e1-619.e24.
323. L Chiva, et al. *SUCCOR study. An international european cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 (FIGO 2009, <4 cm) cervical cancer operated in 2013-2014*. International Journal of Gynecological Cancer 2019 03.02.2020]; Available from: https://ijgc.bmj.com/content/29/Suppl_4/A1.
324. Jin, Y.M., et al., *Robotic radical hysterectomy is superior to laparoscopic radical hysterectomy and open radical hysterectomy in the treatment of cervical cancer*. PLoS One, 2018. **13**(3): p. e0193033.

325. Park, D.A., et al., *Surgical and clinical safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy compared to conventional laparoscopy and laparotomy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis*. Eur J Surg Oncol, 2017. **43**(6): p. 994-1002.
326. Wang, Y.Z., et al., *Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 928.
327. Kohler, C., et al., *Laparoscopic radical hysterectomy with transvaginal closure of vaginal cuff - a multicenter analysis*. Int J Gynecol Cancer, 2019. **29**(5): p. 845-850.
328. 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.
329. Chereau, E., et al., *The role of completion surgery after concurrent radiochemotherapy in locally advanced stages IB2-IB cervical cancer*. Anticancer Res, 2013. **33**(4): p. 1661-6.
330. 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.
331. 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.
332. 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.
333. 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.
334. Lin, Y., et al., *Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis*. Radiat Oncol, 2018. **13**(1): p. 177.
335. Du, X.L., et al., *Intensity-modulated radiation therapy for advanced cervical cancer: a comparison of dosimetric and clinical outcomes with conventional radiotherapy*. Gynecol Oncol, 2012. **125**(1): p. 151-7.
336. Gandhi, A.K., et al., *Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **87**(3): p. 542-8.
337. Ghadjar, P., et al., *Modern radiation therapy and potential fertility preservation strategies in patients with cervical cancer undergoing chemoradiation*. Radiation Oncology, 2015. **10**.
338. Marnitz, S., et al., *Which technique for radiation is most beneficial for patients with locally advanced cervical cancer? Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon treatment, helical tomotherapy and volumetric arc therapy for primary radiation - an intraindividual comparison*. Radiation Oncology, 2015. **10**.
339. 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.
340. 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.
341. 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.
342. Song, S., et al., *The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy*. Cancer, 2012.
343. Marnitz, S., et al., *Role of Surgical Versus Clinical Staging in Chemoradiated FIGO Stage IIB-IVA Cervical Cancer Patients-Acute Toxicity and Treatment Quality of the Uterus-11 Multicenter Phase III Intergroup Trial of the German Radiation Oncology Group and the Gynecologic Cancer Group*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. **94**(2): p. 243-53.
344. Manders, D.B., et al., *The Significance of Para-Aortic Nodal Size and the Role of Adjuvant Systemic Chemotherapy in Cervical Cancer: An Institutional Experience*. Am J Clin Oncol, 2018.
345. Oh, J., et al., *Clinical significance of lymph node size in locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy*. Yeungnam Univ J Med, 2019. **36**(2): p. 115-123.
346. Judith, H.B., et al., *Randomized prospective trial of extended field radiation therapy versus pelvic radiation therapy alone and with chemotherapy for advanced cervical cancer, preliminary report*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1997. **39**(2): p. 299-299.

347. Rotman, M., et al., *Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20*. JAMA, 1995. **274**(5): p. 387-93.
348. Chantalat, E., et al., *Cervical cancer with paraaortic involvement: do patients truly benefit from tailored chemoradiation therapy? A retrospective study on 8 French centers*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015. **193**: p. 118-22.
349. Jensen, L.G., et al., *Outcomes for Patients With Cervical Cancer Treated With Extended-Field Intensity-Modulated Radiation Therapy and Concurrent Cisplatin*. International Journal of Gynecological Cancer, 2013. **23**(1): p. 119-125.
350. Lee, K., et al., *Promising results of extended-field radiation therapy and high dose rate brachytherapy with concurrent platinum-based chemotherapy for uterine cervical cancer with para-aortic lymph node involvement*. Ejc Supplements, 2007. **5**(4): p. 323-323.
351. Marnitz, S., et al., *Extended field chemoradiation for cervical cancer patients with histologically proven para-aortic lymph node metastases after laparoscopic lymphadenectomy*. Strahlenther Onkol, 2015. **191**(5): p. 421-8.
352. Vargo, J.A., et al., *Extended Field Intensity Modulated Radiation Therapy With Concomitant Boost for Lymph Node-Positive Cervical Cancer: Analysis of Regional Control and Recurrence Patterns in the Positron Emission Tomography/Computed Tomography Era*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2014. **90**(5): p. 1091-1098.
353. Hwang, L., et al., *Para-aortic nodal metastases in cervical cancer: a blind spot in the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system: current diagnosis and management*. Future Oncol, 2015. **11**(2): p. 309-22.
354. 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.
355. www.rtog.org.
356. Shaverdian, N., et al., *Effects of treatment duration during concomitant chemoradiation therapy for cervical cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **86**(3): p. 562-8.
357. Tanderup, K., et al., *Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer*. Radiotherapy and Oncology, 2016. **120**(3): p. 441-446.
358. Han, K., et al., *Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **87**(1): p. 111-9.
359. Haie-Meder, C., et al., *Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV*. Radiother Oncol, 2005. **74**(3): p. 235-45.
360. Tanderup, K., et al., *Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer*. Radiother Oncol, 2016. **120**(3): p. 441-446.
361. Potter, R., et al., *Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology*. Radiother Oncol, 2006. **78**(1): p. 67-77.
362. Report 89. J icru, 2013. **13**(1-2): p. Np.
363. Green, J., et al., *Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(3): p. CD002225.
364. 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.
365. 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.
366. 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.
367. *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.
368. 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.
369. 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.

370. 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.
371. 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.
372. 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.
373. 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.
374. Landoni, F., et al., *Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update*. J Gynecol Oncol, 2017. **28**(3): p. e34.
375. Landoni, F., et al., *Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-Ila cervical cancer*. Lancet, 1997. **350**(9077): p. 535-40.
376. Moore, K.N., et al., *Vesicovaginal fistula formation in patients with Stage IVA cervical carcinoma*. Gynecol Oncol, 2007. **106**(3): p. 498-501.
377. Gupta, S., et al., *Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial*. J Clin Oncol, 2018: p. JCO2017759985.
378. G, K., et al., *Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-Ilb cervical cancer, EORTC 55994*. J Clin Oncol 2019. **37**.
379. Zou, W., et al., *Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus concurrent chemoradiotherapy in stage IB2-IIB cervical cancer: A systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2019. **14**(11): p. e0225264.
380. Marchetti, C., et al., *Survival and toxicity in neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus definitive chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis*. Cancer Treat Rev, 2020. **83**: p. 101945.
381. Tripathi, A. and S. Rawat, *Comparative Study of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Definitive Chemoradiotherapy Versus Definitive Chemoradiotherapy Alone in Locally Advanced Carcinoma of Cervix*. J Obstet Gynaecol India, 2019. **69**(6): p. 546-552.
382. 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.
383. Small, W., Jr., et al., *Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **71**(2): p. 428-34.
384. Marnitz, S., et al., *Interindividual variability of lymph drainages in patients with cervical cancer. Implication on irradiation planning*. Strahlenther Onkol, 2006. **182**(2): p. 80-5.
385. 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.
386. Monk, B.J., et al., *Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial*. Gynecologic Oncology, 2005. **96**(3): p. 721-728.
387. Qin, A.Q., et al., *Significant Efficacy of Additional Concurrent Chemotherapy with Radiotherapy for Postoperative Cervical Cancer with Risk Factors: a Systematic Review and Meta-analysis*. Asian Pac J Cancer Prev, 2016. **17**(8): p. 3945-51.
388. Tempfer, C.B., et al., *Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 530.
389. Salvo, G., et al., *Updates and management algorithm for neuroendocrine tumors of the uterine cervix*. Int J Gynecol Cancer, 2019. **29**(6): p. 986-995.
390. Carcopino, X., et al., *Equivalent survival in patients with advanced stage IB-II and III-IVA cervical cancer treated by adjuvant surgery following chemoradiotherapy*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(5): p. 569-75.
391. Haque, W., et al., *Utilization of Hysterectomy Following Chemoradiation for IB2/IIA2 Cervical Cancer in the National Cancer Data Base*. Anticancer Res, 2018. **38**(5): p. 3175-3179.
392. Shi, D., et al., *The effect of surgery on the survival status of patients with locally advanced cervical cancer after radiotherapy/chemoradiotherapy: a meta-analysis*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 308.

393. Hass, P., et al., *Adjuvant hysterectomy after radiochemotherapy for locally advanced cervical cancer*. *Strahlenther Onkol*, 2017. **193**(12): p. 1048-1055.
394. Huang, X.B., et al., *Survival benefits with the addition of adjuvant hysterectomy to radiochemotherapy for treatment of stage I-II adenocarcinoma of the uterine cervix*. *J Surg Oncol*, 2018.
395. Platt, S.L., et al., *Completion surgery after chemoradiotherapy for cervical cancer - is there a role? UK Cancer Centre experience of hysterectomy post chemo-radiotherapy treatment for cervical cancer*. *J Obstet Gynaecol*, 2019. **39**(1): p. 68-73.
396. Shim, S.H., et al., *Impact of adjuvant hysterectomy on prognosis in patients with locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a meta-analysis*. *J Gynecol Oncol*, 2018. **29**(2): p. e25.
397. Gosset, M., et al., *Should We Cease to Perform Salvage Hysterectomy After Chemoradiation and Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer?* *Anticancer Res*, 2019. **39**(6): p. 2919-2926.
398. Marnitz, S., et al., *Is Routine Curettage a Useful Tool to Evaluate Persistent Tumor in Patients Who Underwent Primary Chemoradiation for Locally Advanced and/or Lymph Node Positive Cervical Cancer?* *Int J Gynecol Cancer*, 2015.
399. 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.
400. 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.
401. 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.
402. 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.
403. 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.
404. 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.
405. Shibata, K., et al., *Usefulness of preoperative chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma*. *Gynecol Obstet Invest*, 2004. **57**(2): p. 93-9.
406. 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.
407. Gross, E., et al., *[Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: ovaries]*. *Cancer Radiother*, 2010. **14**(4-5): p. 373-5.
408. Dittrich, R., et al., *Fertilitätserhalt bei Krebserkrankungen*. *Frauenarzt*, 2014. **55**(3): p. 240-246.
409. 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.
410. Zhao, C., et al., *Analysis of the risk factors for the recurrence of cervical cancer following ovarian transposition*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2013. **34**(2): p. 124-7.
411. Nakanishi, T., et al., *A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix*. *Gynecol Oncol*, 2001. **82**(3): p. 504-9.
412. Small, W., Jr., et al., *American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy*. *Brachytherapy*, 2012. **11**(1): p. 58-67.
413. 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.
414. 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.
415. 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.
416. 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.

417. 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.
418. 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.
419. 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.
420. Fyles, A.W., et al., *Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: a review*. *Radiother Oncol*, 2000. **57**(1): p. 13-9.
421. Bishop, A.J., et al., *Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer: has the impact of anemia been overstated?* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. **91**(1): p. 196-205.
422. 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.
423. 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.
424. 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.
425. 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.
426. 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.
427. Harima, Y., et al., *A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer*. *Int J Hyperthermia*, 2016. **32**(7): p. 801-8.
428. Ohguri, T., et al., *Relationships between thermal dose parameters and the efficacy of definitive chemoradiotherapy plus regional hyperthermia in the treatment of locally advanced cervical cancer: data from a multicentre randomised clinical trial*. *Int J Hyperthermia*, 2018. **34**(4): p. 461-468.
429. Richel, O., et al., *Phase II study of carboplatin and whole body hyperthermia (WBH) in recurrent and metastatic cervical cancer*. *Gynecol Oncol*, 2004. **95**(3): p. 680-5.
430. 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.
431. 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.
432. Greer, B.E., et al., *Cervical cancer*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010. **8**(12): p. 1388-416.
433. *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3 - Februar 2020 AWMF-Registernummer: 032/054OL Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf*.
434. Katsumata, N., et al., *Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102)*. *Br J Cancer*, 2013. **108**(10): p. 1957-63.
435. Yang, Z., et al. *The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: a randomized multicenter study*. *Gynecologic oncology*, 2016. **141**, 231-239 DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.06.027.
436. He, D., et al., *The safety and efficacy of the preoperative neoadjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer: a systematic review and meta analysis*. *Int J Clin Exp Med*, 2015. **8**(9): p. 14693-700.
437. Zhu, Y., et al., *Acquired treatment response from neoadjuvant chemotherapy predicts a favorable prognosis for local advanced cervical cancer: A meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2018. **97**(17): p. e0530.
438. Ye, Q., H.X. Yuan, and H.L. Chen, *Responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery predicts favorable prognosis for cervical cancer patients: a meta-analysis*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013. **139**(11): p. 1887-98.
439. Chen, Z., et al., *Meta-analysis showing that early response to neoadjuvant chemotherapy predicts better survival among cervical cancer patients*. *Oncotarget*, 2017. **8**(35): p. 59609-59617.

440. He, L., et al., *The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in different histological types of cervical cancer*. *Gynecol Oncol*, 2014. **134**(2): p. 419-25.
441. Laios, A., et al., *Obstetric Outcomes in Women With Early Bulky Cervical Cancer Downstaged by Neoadjuvant Chemotherapy to Allow for Fertility-Sparing Surgery: A Meta-analysis and Metaregression*. *Int J Gynecol Cancer*, 2018. **28**(4): p. 794-801.
442. 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.
443. 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.
444. Scatchard, K., et al., *Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **10**: p. CD006469.
445. 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.
446. Tewari, K.S., et al. *Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240)*. *Lancet*, 2017. (no pagination), DOI: 10.1016/S0140-6736%2817%2931607-0.
447. Kitagawa, R., et al. *Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2015. **33**, 2129-35 DOI: 10.1200/JCO.2014.58.4391.
448. Rosen, V.M., et al., *Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2017. **27**(6): p. 1237-1246.
449. Chung, H.C., et al., *Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(17): p. 1470-1478.
450. 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.
451. *S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme AWMF Reg.-Nr. 058-001 - Mai 2017*. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-001I_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2019-07.pdf.
452. Miles, T. and N. Johnson, *Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(9): p. Cd007291.
453. 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.
454. 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.
455. 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.
456. 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.
457. Steele, R. and M.I. Fitch, *Supportive care needs of women with gynecologic cancer*. *Cancer Nurs*, 2008. **31**(4): p. 284-91.
458. 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.
459. Li, C., G. Samsioe, and C. Iosif, *Quality of life in endometrial cancer survivors*. *Maturitas*, 1999. **31**(3): p. 227-36.
460. Kaufmann, M. and B. Ernst, *Was Frauen mit Krebs erfahren, empfinden, wissen und vermissen*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2000. **47**: p. 191-196.
461. Leitlinienprogramm Onkologie, *S3 Leitlinie "Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten" (AWMF-Registernummer 032 - 051OL)*. 2014.
462. 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.
463. Herschbach, P. and J. Weis, *Screeningverfahren in der Psychoonkologie: Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten*. Deutsche Krebsgesellschaft Berlin, 2010. **2. Auflage**.

464. 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.
465. 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.
466. Beesley, V., et al., *Unmet needs of gynaecological cancer survivors: implications for developing community support services*. *Psychooncology*, 2008. **17**(4): p. 392-400.
467. Radoschewski, M., *Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße: Entwicklungen und Stand im Überblick*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2000. **43**(3): p. 165-189.
468. Hack, C., *Integrative Medizin in der Gynäkologischen Onkologie*. Geburtsh Frauenheilk, 2013. **73**: p. R65-R80.
469. Horneber, M., et al., *How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis*. *Integr Cancer Ther*, 2012. **11**(3): p. 187-203.
470. *Consortion of Academic Health Centers for Integrative Medicine*. [cited 2019 30.08.2019]; Available from: <https://imconsortium.org/about/introduction/>.
471. 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.
472. Greenwald, H.P. and R. McCorkle, *Remedies and life changes among invasive cervical cancer survivors*. *Urol Nurs*, 2007. **27**(1): p. 47-53.
473. Horneber, M., et al., *How Many Cancer Patients Use Complementary and Alternative Medicine: A Systematic Review and Metaanalysis*. *Integr Cancer Ther*, 2011.
474. 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.
475. Braun, S., et al., *Fatal invasive cervical cancer secondary to untreated cervical dysplasia: a case report*. *J Med Case Rep*, 2011. **5**: p. 316.
476. 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.
477. *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>.
478. *BfArM-Stellungnahme vom 09.02.2012*. 2012; Available from: http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2012/RI-ukrain2.html;jsessionid=36B93317B8A1D49BFDB4DA0B29FEF84E.1_cid322?nn=1694416.
479. 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.
480. Bagenal, F.S., et al., *Survival of patients with breast cancer attending Bristol Cancer Help Centre*. *Lancet*, 1990. **336**(8715): p. 606-10.
481. 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.
482. 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.
483. 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.
484. 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.
485. 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.
486. 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.
487. 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.
488. 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.
489. Kumar, K.S., et al., *Nutritional approaches to radioprotection: vitamin E*. *Mil Med*, 2002. **167**(2 Suppl): p. 57-9.
490. Prasad, K.N., et al., *Pros and cons of antioxidant use during radiation therapy*. *Cancer Treat Rev*, 2002. **28**(2): p. 79-91.

491. 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.
492. 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.
493. 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.
494. 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.
495. Dennert, G., et al., *Selenium for preventing cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(5): p. CD005195.
496. Kucera, H. and M. Micksche, *Immunstimulation durch Vitamin A beim fortgeschrittenen Gebärmutterhals-Karzinom.pdf*. *Fortschr Med*, 1982.
497. Kucera, H., *[Adjuvanticity of vitamin A in advanced irradiated cervical cancer (author's transl)]*. *Wien Klin Wochenschr Suppl*, 1980. 118: p. 1-20.
498. 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.
499. 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.
500. 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.
501. 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.
502. 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.
503. 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.
504. 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.
505. 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.
506. Yalcin, F.N., et al., *Cycloartane glycosides from Astragalus stereocalyx Bornm*. *Phytochemistry*, 2012. 73(1): p. 119-26.
507. 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.
508. 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.
509. 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.
510. Linn, Y.H., K.K. Thu, and N.H.H. Win, *Effect of Probiotics for the Prevention of Acute Radiation-Induced Diarrhoea Among Cervical Cancer Patients: a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study*. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2019. 11(2): p. 638-647.
511. Gungorduk, K., et al., *Effects of coffee consumption on gut recovery after surgery of gynecological cancer patients: a randomized controlled trial*. *Am J Obstet Gynecol*, 2017. 216(2): p. 145.e1-145.e7.
512. Duijts, S.F., et al., *Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors--a meta-analysis*. *Psychooncology*, 2011. 20(2): p. 115-26.
513. Reuss-Borst, M.A. and S. Wentrock, *Innovative individualized rehabilitation concepts in oncology*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2013. 138(17): p. 895-901.
514. Courneya, K.S., *Exercise in cancer survivors: an overview of research*. *Med Sci Sports Exerc*, 2003. 35(11): p. 1846-52.
515. Friedenreich, C.M. and K.S. Courneya, *Exercise as rehabilitation for cancer patients*. *Clin J Sport Med*, 1996. 6(4): p. 237-44.

516. Oldervoll, L.M., et al., *Physical exercise results in the improved subjective well-being of a few or is effective rehabilitation for all cancer patients?* Eur J Cancer, 2004. **40**(7): p. 951-62.
517. Pinto, B.M. and N.C. Maruyama, *Exercise in the rehabilitation of breast cancer survivors.* Psychooncology, 1999. **8**(3): p. 191-206.
518. Stricker, C.T., et al., *Evidence-based practice for fatigue management in adults with cancer: exercise as an intervention.* Oncol Nurs Forum, 2004. **31**(5): p. 963-76.
519. Goodwin, J.S., et al., *Effect of nurse case management on the treatment of older women with breast cancer.* J Am Geriatr Soc, 2003. **51**(9): p. 1252-9.
520. Maunsell, E., et al., *Randomized trial of a psychologic distress screening program after breast cancer: effects on quality of life.* J Clin Oncol, 1996. **14**(10): p. 2747-55.
521. McArdle, J.M., et al., *Psychological support for patients undergoing breast cancer surgery: a randomised study.* Bmj, 1996. **312**(7034): p. 813-6.
522. Rustoen, T. and S. Begnum, *Quality of life in women with breast cancer: a review of the literature and implications for nursing practice.* Cancer Nurs, 2000. **23**(6): p. 416-21.
523. Watson, M., et al., *Counselling breast cancer patients: A specialist nurse service.* Counselling Psychology Quarterly, 2007. **1**(1): p. 25-34.
524. Andersen, L., et al., *Treatment of breast-cancer-related lymphedema with or without manual lymphatic drainage--a randomized study.* Acta Oncol, 2000. **39**(3): p. 399-405.
525. McNeely, M.L., et al., *The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial.* Breast Cancer Res Treat, 2004. **86**(2): p. 95-106.
526. Box, R.C., et al., *Physiotherapy after breast cancer surgery: results of a randomised controlled study to minimise lymphoedema.* Breast Cancer Res Treat, 2002. **75**(1): p. 51-64.
527. Playdon, M., et al., *Weight Loss Intervention for Breast Cancer Survivors: A Systematic Review.* Curr Breast Cancer Rep, 2013. **5**(3): p. 222-246.
528. Luebbert, K., B. Dahme, and M. Hasenbring, *The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review.* Psychooncology, 2001. **10**(6): p. 490-502.
529. Devine, E.C., *Meta-analysis of the effect of psychoeducational interventions on pain in adults with cancer.* Oncol Nurs Forum, 2003. **30**(1): p. 75-89.
530. Van Kuiken, D., *A meta-analysis of the effect of guided imagery practice on outcomes.* J Holist Nurs, 2004. **22**(2): p. 164-79.
531. Edwards, A., S. Hailey, and M. Maxwell, *Psychological interventions for women with metastatic breast cancer (Cochrane Review).* Cochrane database of systematic reviews (Online), 2004. **2**: p. CD004253.
532. Spiegel, D., et al., *Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer.* Lancet, 1989. **2**(8668): p. 888-91.
533. S, B. and K. DW. *Psychosocial impact of breast cancer: a review of interventions by specialist providers: a summary of the literature 1976-1996.* 1998.
534. Chow, E., M.N. Tsao, and T. Harth, *Does psychosocial intervention improve survival in cancer? A meta-analysis.* Palliat Med, 2004. **18**(1): p. 25-31.
535. Meyer, T.J. and M.M. Mark, *Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments.* Health Psychol, 1995. **14**(2): p. 101-8.
536. Bourbonniere, M. and S.H. Kagan, *Nursing intervention and older adults who have cancer: specific science and evidence based practice.* Nurs Clin North Am, 2004. **39**(3): p. 529-43.
537. Edgar, L., Z. Rosberger, and D. Nowlis, *Coping with cancer during the first year after diagnosis. Assessment and intervention.* Cancer, 1992. **69**(3): p. 817-28.
538. Zibecchi, L., G.A. Greendale, and P.A. Ganz, *Continuing education: Comprehensive menopausal assessment: an approach to managing vasomotor and urogenital symptoms in breast cancer survivors.* Oncol Nurs Forum, 2003. **30**(3): p. 393-407.
539. Allen, S.M., et al., *A problem-solving approach to stress reduction among younger women with breast carcinoma: a randomized controlled trial.* Cancer, 2002. **94**(12): p. 3089-100.
540. Badger, T.A., C.J. Braden, and M.H. Mishel, *Depression burden, self-help interventions, and side effect experience in women receiving treatment for breast cancer.* Oncol Nurs Forum, 2001. **28**(3): p. 567-74.
541. Fawzy, F.I., et al., *Critical review of psychosocial interventions in cancer care.* Arch Gen Psychiatry, 1995. **52**(2): p. 100-13.
542. Sellick, S.M. and D.L. Crooks, *Depression and cancer: an appraisal of the literature for prevalence, detection, and practice guideline development for psychological interventions.* Psychooncology, 1999. **8**(4): p. 315-33.
543. Arathuzik, D., *Effects of cognitive-behavioral strategies on pain in cancer patients.* Cancer Nurs, 1994. **17**(3): p. 207-14.

544. D, K. and B. S, *Psychosocial support for breast cancer patients provided by members of the treatment team: A summary of the literature 1976-1996*. NHMRC National Breast Cancer Centre, 1998.
545. 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.
546. 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.
547. Hosker, G., J.D. Cody, and C.C. Norton, *Electrical stimulation for faecal incontinence in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD001310.
548. 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.
549. 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.
550. 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.
551. 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.
552. 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.
553. 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.
554. 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.
555. Hartmann, K.E., et al., *Treatment of overactive bladder in women*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2009(187): p. 1-120, v.
556. Berghmans, B., et al., *Efficacy of physical therapeutic modalities in women with proven bladder overactivity*. Eur Urol, 2002. **41**(6): p. 581-7.
557. 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.
558. *S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme* AWMF Reg.-Nr. 058-001. 2017; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-001_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2019-07.pdf.
559. 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.
560. Cramp, F. and J. Daniel, *Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD006145.
561. 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.
562. 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.
563. 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.
564. 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.
565. 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.
566. 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.
567. Fillion, L., et al., *A brief intervention for fatigue management in breast cancer survivors*. Cancer Nurs, 2008. **31**(2): p. 145-59.
568. 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.

569. 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.
570. 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.
571. 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.
572. 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.
573. 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.
574. 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.
575. 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.
576. Donnelly, C.M., et al., *A randomized 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.
577. Ebede, C.C., Y. Jang, and C.P. Escalante, *Cancer-Related Fatigue in Cancer Survivorship*. Med Clin North Am, 2017. **101**(6): p. 1085-1097.
578. Mohandas, H., et al., *Cancer-related fatigue treatment: An overview*. J Cancer Res Ther, 2017. **13**(6): p. 916-929.
579. Bower, J.E., *Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments*. Nat Rev Clin Oncol, 2014. **11**(10): p. 597-609.
580. Frumovitz, M., et al., *Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors*. J Clin Oncol, 2005. **23**(30): p. 7428-36.
581. Wilmoth, M.C. and P. Botchway, *Psychosexual implications of breast and gynecologic cancer*. Cancer Invest, 1999. **17**(8): p. 631-6.
582. Juraskova, I., et al., *Post-treatment sexual adjustment following cervical and endometrial cancer: a qualitative insight*. Psychooncology, 2003. **12**(3): p. 267-79.
583. 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.
584. 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.
585. 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.
586. 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.
587. 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.
588. 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.
589. 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.
590. 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.
591. Hurria, A. and C. Hudis, *Follow-up care of breast cancer survivors*. Crit Rev Oncol Hematol, 2003. **48**(1): p. 89-99.
592. Rojas, M.P., et al., *Follow-up strategies for women treated for early breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(1): p. CD001768.
593. 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.
594. 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.
595. Elit, L., et al., *Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review*. Gynecol Oncol, 2009. **114**(3): p. 528-35.

596. Hillesheim, I., et al., *Cervical Cancer Posttreatment Follow-up: Critical Analysis*. Int J Gynecol Cancer, 2017. **27**(8): p. 1747-1752.
597. DKG - German Cancer Society. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 4.2–August 2019 AWMF-Registernummer: 032-0450 (Leitlinienprogramm Onkologie von AWMF, DKG und DKH)*. [Guideline] 2019; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf.
598. Selby, P., C. Gillis, and R. Haward, *Benefits from specialised cancer care*. Lancet, 1996. **348**(9023): p. 313-8.
599. Lancelley, A., et al., *Follow-up protocols for women with cervical cancer after primary treatment*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **11**: p. Cd008767.
600. Rimel, B.J., et al., *Cervicovaginal cytology in the detection of recurrence after cervical cancer treatment*. Obstet Gynecol, 2011. **118**(3): p. 548-53.
601. RKI. *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 2019; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=E24C98E8A5A6CD3A1D73BB6A09D30A39.2_cid363?__blob=publicationFile.
602. Marth, C., et al., *Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2017. **28**(suppl_4): p. iv72-iv83.
603. Marth, C., et al., *Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2018. **29**(Suppl 4): p. iv262.
604. Arbyn, M., et al., *Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer*. Vaccine, 2012. **30 Suppl 5**: p. F88-99.
605. Edey, K., K. Denton, and J. Murdoch, *The role of cytological follow-up after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer*. Cytopathology, 2013.
606. SIGN, *Management of cervical cancer - A national clinical guideline*. 2008.
607. 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.
608. 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.
609. Zhou, Z., et al., *The clinical value of PET and PET/CT in the diagnosis and management of suspected cervical cancer recurrence*. Nucl Med Commun, 2018. **39**(2): p. 97-102.
610. Brito, A.E.T., et al., *Cervical cancer - staging and restaging with 18F-FDG PET/CT*. Rev Assoc Med Bras (1992), 2019. **65**(4): p. 568-575.
611. Viswanathan, C., et al., *[18F]-2-Fluoro-2-Deoxy-D-glucose-PET Assessment of Cervical Cancer*. PET Clin, 2018. **13**(2): p. 165-177.
612. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®) Cervical Cancer Version 1.2020 - January 14, 2020*.
613. 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.
614. Fyles, A. and C. Walker-Dilks, *PET Imaging in Cervical Cancer*. Cancer Care Ontario, 2009.
615. STIKO. *Impfkalender 2019/2020 - RKI_08/2019*. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.pdf?__blob=publicationFile.
616. Beier, D., *HPV-Impfung - Mitteilung der Sächsischen Impfkommission*. Ärzteblatt Sachsen, 2011. **1**.
617. Hampf, M., *[Value of general human papillomavirus vaccination in sexually active women]*. Dtsch Med Wochenschr, 2009. **134 Suppl 2**: p. S95-9.
618. Wheeler, C.M., et al., *Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study*. Lancet Infect Dis, 2016. **16**(10): p. 1154-1168.
619. *Robert Koch-Institut_Epidemiologisches Bulletin Nr. 34_08/2017*. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/34_17.pdf?__blob=publicationFile.
620. 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.

621. 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.
622. 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.
623. 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.
624. 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.
625. 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.
626. 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.
627. 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.
628. *Neues zur HPV-Impfung*. 2012; Available from: http://frauenklinik.charite.de/aktuelles/artikel/detail/neues_zur_hpv_impfung/.
629. al., G.e., *SPERANZA Study: Preliminary results of HPV vaccination after LOOP electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia*. , in EUROGIN congress. 2016: OC-04-06.
630. Ghelardi, A., et al., *SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2*. Gynecol Oncol, 2018. 151(2): p. 229-234.
631. Howlader N, N.A., Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review 1975-2016*. 2019.
632. 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.
633. Guskova, E., et al., *Prognostic factors of cervical cancer recurrence*. Journal of Clinical Oncology, 2016. 34(15_suppl): p. e17025-e17025.
634. 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.
635. Kamura, T., et al., *Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy*. Cancer, 1992. 69(1): p. 181-6.
636. Noh, J.M., et al., *Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG 13-10)*. Gynecol Oncol, 2014. 132(3): p. 618-23.
637. 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.
638. 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.
639. Wang, C.J., et al., *Recurrent cervical carcinoma after primary radical surgery*. Am J Obstet Gynecol, 1999. 181(3): p. 518-24.
640. McLean, K.A., et al., *Pelvic exenteration in the age of modern chemoradiation*. Gynecol Oncol, 2011. 121(1): p. 131-4.
641. Bodurka-Bervers, D., et al., *Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis*. Gynecol Oncol, 2000. 78(2): p. 187-93.
642. 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.
643. 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.
644. James, R.M., M.E. Cruickshank, and N. Siddiqui, *Management of cervical cancer: summary of SIGN guidelines*. Bmj, 2008. 336(7634): p. 41-3.
645. Ferreira, M.P., et al., *Outcomes of cervical cancer among HIV-infected and HIV-uninfected women treated at the Brazilian National Institute of Cancer*. Aids, 2017. 31(4): p. 523-531.
646. Peiretti, M., et al., *Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature*. Surg Oncol, 2012. 21(2): p. e59-66.

647. Morris, M., et al., *Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer*. N Engl J Med, 1999. **340**(15): p. 1137-43.
648. Maneo, A., et al., *Concurrent carboplatin/5-fluorouracil and radiotherapy for recurrent cervical carcinoma*. Ann Oncol, 1999. **10**(7): p. 803-7.
649. Ito, H., et al., *Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy*. Gynecol Oncol, 1997. **67**(2): p. 154-61.
650. 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.
651. Ijaz, T., et al., *Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma*. Gynecol Oncol, 1998. **70**(2): p. 241-6.
652. 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.
653. 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.
654. 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.
655. Possover, M., et al., *Laparoscopic-assisted formation of a colon neovagina*. Surg Endosc, 2001. **15**(6): p. 623.
656. 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.
657. Hockel, M., *Laterally extended endopelvic resection (LEER)--principles and practice*. Gynecol Oncol, 2008. **111**(2 Suppl): p. S13-7.
658. 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.
659. Marnitz, S., et al., *Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2006. **103**(3): p. 1023-30.
660. 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.
661. 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.
662. Estape, R. and R. Angioli, *Surgical management of advanced and recurrent cervical cancer*. Semin Surg Oncol, 1999. **16**(3): p. 236-41.
663. Coleman, R.L., et al., *Radical hysterectomy for recurrent carcinoma of the uterine cervix after radiotherapy*. Gynecol Oncol, 1994. **55**(1): p. 29-35.
664. 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.
665. Mundt, A.J., et al., *Initial clinical experience with intensity-modulated whole-pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies*. Gynecol Oncol, 2001. **82**(3): p. 456-63.
666. Liu, S.P., et al., *3D radiation therapy or intensity-modulated radiotherapy for recurrent and metastatic cervical cancer: the Shanghai Cancer Hospital experience*. PLoS One, 2012. **7**(6): p. e40299.
667. Fokdal, L., et al., *Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study*. Radiother Oncol, 2016. **120**(3): p. 434-440.
668. Seo, Y., et al., *Salvage stereotactic body radiotherapy for locally recurrent uterine cervix cancer at the pelvic sidewall: Feasibility and complication*. Asia Pac J Clin Oncol, 2016. **12**(2): p. e280-8.
669. 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.
670. 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.
671. Windschall, A., et al., *Radiation therapy and simultaneous chemotherapy for recurrent cervical carcinoma*. Strahlenther Onkol, 2005. **181**(8): p. 545-50.
672. Krengli, M., et al., *Intraoperative radiotherapy in gynaecological and genito-urinary malignancies: focus on endometrial, cervical, renal, bladder and prostate cancers*. Radiat Oncol, 2017. **12**(1): p. 18.

673. Stelzer, K.J., et al., *The use of intraoperative radiation therapy in radical salvage for recurrent cervical cancer: outcome and toxicity*. Am J Obstet Gynecol, 1995. **172**(6): p. 1881-6; discussion 1886-8.
674. 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.
675. Hockel, M., *Laterally extended endopelvic resection. Novel surgical treatment of locally recurrent cervical carcinoma involving the pelvic side wall*. Gynecol Oncol, 2003. **91**(2): p. 369-77.
676. 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.
677. 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.
678. Kubota, H., et al., *Comparison of salvage therapies for isolated para-aortic lymph node recurrence in patients with uterine cervical cancer after definitive treatment*. Radiat Oncol, 2019. **14**(1): p. 236.
679. 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.
680. 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.
681. 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.
682. Tsubamoto, H., et al., *Long-term remission after multiple bone metastases following cervical cancer: A case report*. Gynecol Oncol Case Rep, 2013. **5**: p. 22-4.
683. 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.
684. Burchardt, E. and A. Roszak, *Hyperthermia in cervical cancer - current status*. Rep Pract Oncol Radiother, 2018. **23**(6): p. 595-603.
685. Lee, S.Y., et al., *Treatment outcome analysis of chemotherapy combined with modulated electro-hyperthermia compared with chemotherapy alone for recurrent cervical cancer, following irradiation*. Oncol Lett, 2017. **14**(1): p. 73-78.
686. Orbegoso, C., K. Murali, and S. Banerjee, *The current status of immunotherapy for cervical cancer*. Rep Pract Oncol Radiother, 2018. **23**(6): p. 580-588.
687. Frenel, J.S., et al., *Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial*. J Clin Oncol, 2017. **35**(36): p. 4035-4041.
688. Stevanovic, S., et al., *Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells*. J Clin Oncol, 2015. **33**(14): p. 1543-50.
689. Bhatla, N., et al., *Cancer of the cervix uteri*. Int J Gynaecol Obstet, 2018. **143 Suppl 2**: p. 22-36.
690. 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.
691. 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.
692. 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.
693. 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.
694. 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.
695. 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.
696. Lorusso, D., et al., *A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2014. **133**(1): p. 117-23.

697. 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.
698. 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.
699. 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.
700. Alberts, D.S., et al., *Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study*. Gynecol Oncol, 2012. **127**(3): p. 451-5.
701. Muggia, F.M., et al., *Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 2004. **92**(2): p. 639-43.
702. Sutton, G.P., et al., *A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium*. Gynecol Oncol, 1996. **63**(1): p. 25-7.
703. Bookman, M.A., et al., *Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group*. Gynecol Oncol, 2000. **77**(3): p. 446-9.
704. Lorusso, D., et al., *Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group*. Ann Oncol, 2010. **21**(1): p. 61-6.
705. Verschraegen, C.F., et al., *Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix*. J Clin Oncol, 1997. **15**(2): p. 625-31.
706. Haun, M.W., et al., *Early palliative care for adults with advanced cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **6**: p. Cd011129.
707. Adler, K., et al., *Integration of palliative care into intensive care : Systematic review*. Anaesthetist, 2017. **66**(9): p. 660-666.
708. Dalgaard, K.M., et al., *Early integration of palliative care in hospitals: A systematic review on methods, barriers, and outcome*. Palliat Support Care, 2014. **12**(6): p. 495-513.
709. Davis, M.P., et al., *A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses*. Ann Palliat Med, 2015. **4**(3): p. 99-121.
710. Gaertner, J., et al., *Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2017. **357**: p. j2925.
711. Hui, D., et al., *Integration of oncology and palliative care: a systematic review*. Oncologist, 2015. **20**(1): p. 77-83.
712. Tassinari, D., et al., *Early Palliative Care in Advanced Oncologic and Non-Oncologic Chronic Diseases: A Systematic Review of Literature*. Rev Recent Clin Trials, 2016. **11**(1): p. 63-71.
713. *Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung; AWMF-Registernummer: 128/001-OL* [cited Januar 2020; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_2.1_Langversion.pdf].
714. Hui, D., et al., *Referral Criteria for Outpatient Palliative Cancer Care: A Systematic Review*. Oncologist, 2016. **21**(7): p. 895-901.
715. 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.
716. WHO, *Palliative care*. Geneva, 2007: p. 62.
717. 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.
718. 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.
719. network, N.c.c. *Palliative Care 2.2012*. Clinical practical guidelines in oncology 2012 Available from: www.nccn.org.
720. 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>.
721. Improvement, I.f.C.S., *Health care guidelines: palliative care- 3d edition*. 2009.
722. 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.

723. Committee, O.G.A., *Palliative Care: Recognizing Eligible Patients and Starting the Discussion*. 2008.
724. 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.
725. Organization, W.H., *Palliative Care; Cancer control : knowledge into action : WHO guide for effective programmes ; module 5*. 2007.
726. 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.
727. (NICE), N.I.f.C.E., *Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer*, NICE, Editor. 2004: London.
728. *NIH State-of-the-Science Conference Statement on improving end-of-life care*. NIH Consens State Sci Statements, 2004. 21(3): p. 1-26.
729. 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.
730. Excellence, N.I.f.C., *Guidance on Cancer Services; Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer; The manual*. 2004.
731. 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.
732. 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.
733. Lindenfeld, J., et al., *HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline*. J Card Fail, 2010. 16(6): p. e1-194.
734. Gaertner, J., et al., *Palliative care consultation service and palliative care unit: why do we need both?* Oncologist, 2012. 17(3): p. 428-35.
735. 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.
736. 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.
737. Bruera, E. and S. Yennurajalingam, *Palliative Care in Advanced Cancer Patients: How and When?* Oncologist, 2012.
738. Levy, M.H., et al., *NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care*. J Natl Compr Canc Netw, 2009. 7(4): p. 436-73.
739. Gaertner, J., et al., *Integrating Palliative Medicine into Comprehensive Breast Cancer Therapy - a Pilot Project*. Breast Care (Basel), 2011. 6(3): p. 215-220.
740. *Leitlinie Lymphödem der Sektion Pflege der DGP 2014* Available from: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/Leitlinie_Lymphoedem_end.pdf.
741. Ridner, S.H. and M.S. Dietrich, *Development and validation of the Lymphedema Symptom and Intensity Survey-Arm*. Support Care Cancer, 2015. 23(10): p. 3103-12.
742. Pottharst, A., A. Steckkönig, and W. Aulitzky, *Subkutane Drainage zur Behandlung des malignen Lymphödems in der palliativen Situation nach Versagen der komplexen physikalischen Entstauungstherapie*. Zeitschrift für Palliativmedizin, 2009. 10.
743. *S2k_Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen (AWMF-Registernummer 015/082; Version 1.0; September 2017)*. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-082l_S2k_Fertilitaetserhaltung-bei-onkologischen-Therapien_2017-12.pdf.
744. Cibula, D., et al., *The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer*. Virchows Arch, 2018. 472(6): p. 919-936.
745. Zhang, Q., et al., *Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis*. Oncotarget, 2017. 8(28): p. 46580-46592.
746. Plante, M., et al., *Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature*. Gynecol Oncol, 2004. 94(3): p. 614-23.
747. Einstein, M.H., et al., *Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer: a comparison of surgical and pathologic outcomes*. Gynecol Oncol, 2009. 112(1): p. 73-7.

748. Wright, J.D., et al., *Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy*. *Cancer*, 2007. **110**(6): p. 1281-6.
749. Shim, S.-H., et al., *Can simple trachelectomy or conization show comparable survival rate compared with radical trachelectomy in IA1 cervical cancer patients with lymphovascular space invasion who wish to save fertility? A systematic review and guideline recommendation*. *PLoS one*, 2018. **13**(1): p. e0189847-e0189847.
750. Ramirez, P.T., et al., *Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? Gynecologic oncology*, 2014. **132**(1): p. 254-259.
751. Speiser, D., et al., *Radikale vaginale Trachelektomie*. *Dtsch Arztebl International*, 2013. **110**(17): p. 289-295.
752. Bentivegna, E., et al., *Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature*. *Fertil Steril*, 2016. **106**(5): p. 1195-1211.e5.
753. Boss, E.A., et al., *Pregnancy after radical trachelectomy: a real option? Gynecol Oncol*, 2005. **99**(3 Suppl 1): p. S152-6.
754. Selo-Ojeme, D.O., T. Ind, and J.H. Shepherd, *Isthmic stenosis following radical trachelectomy*. *J Obstet Gynaecol*, 2002. **22**(3): p. 327-8.
755. Pareja, R., et al., *Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2 cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes*. *Gynecologic Oncology*, 2015. **137**(3): p. 574-580.
756. Bentivegna, E., et al., *Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature*. *Fertility and Sterility*, 2016. **106**(5): p. 1195-1211.e5.
757. Wallace, W.H., A.B. Thomson, and T.W. Kelsey, *The radiosensitivity of the human oocyte*. *Hum Reprod*, 2003. **18**(1): p. 117-21.
758. Irtan, S., et al., *Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer*. *Lancet Oncol*, 2013. **14**(13): p. e601-8.
759. Mossa, B., et al., *Ovarian transposition in young women and fertility sparing*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015. **19**(18): p. 3418-25.
760. 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.
761. Kim, J., V. Turan, and K. Oktay, *Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. **101**(4): p. 1364-71.
762. Kurt, M., et al., *Successful spontaneous pregnancy in a patient with rectal carcinoma treated with pelvic radiotherapy and concurrent chemotherapy: the unique role of laparoscopic lateral ovary transposition*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2007. **28**(5): p. 408-10.
763. Salih, S.M., et al., *Diminished Utilization of in Vitro Fertilization Following Ovarian Transposition in Cervical Cancer Patients*. *J Reprod Med*, 2015. **60**(7-8): p. 345-53.
764. Teh, W.T., et al., *The Impact of Uterine Radiation on Subsequent Fertility and Pregnancy Outcomes*. *BioMed Research International*, 2014. **2014**: p. 8.
765. Tummers, P., et al., *Meeting Report: First State-of-the-Art Meeting on Uterus Transplantation*. *Transplantation*, 2019. **103**(3): p. 455-458.
766. Brannstrom, M. and P. Dahm-Kahler, *Uterus transplantation and fertility preservation*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2019. **55**: p. 109-116.
767. Brännström, M., et al., *First clinical uterus transplantation trial: a six-month report*. *Fertility and Sterility*, 2014. **101**(5): p. 1228-1236.
768. Piselli, P., et al., *Epidemiology of de novo malignancies after solid-organ transplantation: Immunosuppression, infection and other risk factors*. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2014. **28**(8): p. 1251-1265.
769. Alvarez, R.M. and P. Ramanathan, *Fertility preservation in female oncology patients: the influence of the type of cancer on ovarian stimulation response*. *Hum Reprod*, 2016.
770. Lawrenz, B., et al., *Efficacy and safety of ovarian stimulation before chemotherapy in 205 cases*. *Fertil Steril*, 2010. **94**(7): p. 2871-3.
771. Jensen, A.K., et al., *86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children*. *J Assist Reprod Genet*, 2017. **34**(3): p. 325-336.
772. Pacheco, F. and K. Oktay, *Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis*. *Reprod Sci*, 2017. **24**(8): p. 1111-1120.

773. Donnez, J. and M.M. Dolmans, *Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice*. J Assist Reprod Genet, 2015. **32**(8): p. 1167-70.
774. Van der Ven, H., et al., *Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates*. Hum Reprod, 2016. **31**(9): p. 2031-41.
775. Dittrich, R., et al., *Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center*. Fertil Steril, 2015. **103**(2): p. 462-8.
776. Cordeiro, C.N. and M.L. Gemignani, *Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks With Oncologic Safety*. Obstet Gynecol Surv, 2017. **72**(3): p. 184-193.
777. De Vincenzo, R., et al., *Locally advanced cervical cancer complicating pregnancy: A case of competing risks from the Catholic University of the Sacred Heart in Rome*. Gynecol Oncol, 2018. **150**(3): p. 398-405.
778. Goncalves, C.V., et al., *Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy*. Sao Paulo Med J, 2009. **127**(6): p. 359-65.
779. Fader, A.N., et al., *Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(2): p. 113 e1-6.
780. 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.
781. Han, S.N., et al., *Cervical cancer in pregnant women: treat, wait or interrupt? Assessment of current clinical guidelines, innovations and controversies*. Ther Adv Med Oncol, 2013. **5**(4): p. 211-9.
782. Balleyguier, C., et al., *Management of cervical cancer detected during pregnancy: role of magnetic resonance imaging*. Clin Imaging, 2013. **37**(1): p. 70-6.
783. Morice, P., et al., *Gynaecological cancers in pregnancy*. Lancet, 2012. **379**(9815): p. 558-69.
784. 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.
785. Halaska, M.J., et al., *Characteristics of patients with cervical cancer during pregnancy: a multicenter matched cohort study. An initiative from the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy*. Int J Gynecol Cancer, 2019.
786. 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.
787. Germann, N., et al., *Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer*. Ann Oncol, 2005. **16**(3): p. 397-402.
788. Sorosky, J.I., et al., *Stage I squamous cell cervical carcinoma in pregnancy: planned delay in therapy awaiting fetal maturity*. Gynecol Oncol, 1995. **59**(2): p. 207-10.
789. Amant, F., et al., *Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting*. Int J Gynecol Cancer, 2014. **24**(3): p. 394-403.
790. Vercellino, G.F., et al., *Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in 32 pregnant patients with cervical cancer: rationale, description of the technique, and outcome*. Int J Gynecol Cancer, 2014. **24**(2): p. 364-71.
791. 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.
792. Marnitz, S., et al., *Cisplatin application in pregnancy: first in vivo analysis of 7 patients*. Oncology, 2010. **79**(1-2): p. 72-7.
793. Esposito, S., et al., *Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(38): p. e4899.
794. Zagouri, F., et al., *Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2013. **121**(2 Pt 1): p. 337-43.
795. Kohler, C., et al., *How much platinum passes the placental barrier? Analysis of platinum applications in 21 patients with cervical cancer during pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **213**(2): p. 206.e1-5.
796. Cardonick, E., A. Usmani, and S. Ghaffar, *Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry*. Am J Clin Oncol, 2010. **33**(3): p. 221-8.
797. Cardonick, E.H., et al., *Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **212**(5): p. 658.e1-8.
798. Amant, F., et al., *Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy*. N Engl J Med, 2015. **373**(19): p. 1824-34.

799. Vandenbroucke, T., et al., *Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development*. *Lancet Child Adolesc Health*, 2017. **1**(4): p. 302-310.
800. Capriglione, S., et al., *Management of gynecological cancer in pregnant patients*. *Minerva Ginecol*, 2019. **71**(2): p. 133-145.
801. de Haan, J., et al., *Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(3): p. 337-346.
802. Hopkins, M.P. and G.W. Morley, *The prognosis and management of cervical cancer associated with pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 1992. **80**(1): p. 9-13.
803. 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.
804. Park, J.Y., et al., *Management of occult invasive cervical cancer found after simple hysterectomy*. *Ann Oncol*, 2010. **21**(5): p. 994-1000.
805. Munstedt, K., et al., *Consequences of inadvertent, suboptimal primary surgery in carcinoma of the uterine cervix*. *Gynecol Oncol*, 2004. **94**(2): p. 515-20.
806. Tran, A.Q., et al., *Robotic Radical Parametrectomy With Upper Vaginectomy and Pelvic Lymphadenectomy in Patients With Occult Cervical Carcinoma After Extrafascial Hysterectomy*. *J Minim Invasive Gynecol*, 2017. **24**(5): p. 757-763.
807. Gadducci, A., S. Carinelli, and G. Aletti, *Neuroendocrine tumors of the uterine cervix: A therapeutic challenge for gynecologic oncologists*. *Gynecol Oncol*, 2017. **144**(3): p. 637-646.
808. Burzawa, J., N. Gonzales, and M. Frumovitz, *Challenges in the diagnosis and management of cervical neuroendocrine carcinoma*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015. **15**(7): p. 805-10.
809. Viswanathan, A.N., et al., *Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence*. *Gynecol Oncol*, 2004. **93**(1): p. 27-33.
810. Abeler, V.M., et al., *Small cell carcinoma of the cervix. A clinicopathologic study of 26 patients*. *Cancer*, 1994. **73**(3): p. 672-7.
811. Castle, P.E., A. Pierz, and M.H. Stoler, *A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix*. *Gynecol Oncol*, 2018. **148**(2): p. 422-429.
812. Kurman, R.J., M.L. Carcangiu, and C.S. Herrington, eds., *WHO Classification of Tumours of the Female Genital Tract. ed. R.H. Young*. IARC Press: Lyon. , 2014: p. 169-206. .
813. 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.
814. 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.
815. McCusker, M.E., et al., *Endocrine tumors of the uterine cervix: incidence, demographics, and survival with comparison to squamous cell carcinoma*. *Gynecol Oncol*, 2003. **88**(3): p. 333-9.
816. Chen, J., O.K. Macdonald, and D.K. Gaffney, *Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix*. *Obstet Gynecol*, 2008. **111**(6): p. 1394-402.
817. 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.
818. Xu, F., et al., *Clinicopathological Aspects of Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix: a Multicenter Retrospective Study and Meta-Analysis*. *Cell Physiol Biochem*, 2018. **50**(3): p. 1113-1122.
819. Beckmann, M.W. and S.M. Jud, *Gynäkologische Krebszentren- Kompetenzbündelung zur Qualitätsbesserung*. *Frauenheilkunde up2date*, 2009. **3**(2): p. 71-74.
820. 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.
821. Kowalski, C., et al., *Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonen-Befragung*. *Geburtsh Frauenheilk*, 2012. **72**: p. 235-242.
822. Huthmann, D., et al., *Zertifizierte Darmkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonenbefragung*. *Z Gastroenterol*, 2012. **50**: p. 753-759.
823. Kowalski, C., et al., *Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Patientinnen: Stärken und Verbesserungspotenziale*. *Geburtsh Frauenheilk*, 2012. **71**(1-7).
824. 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.
825. Beckmann, M.W., et al., *Dreistufenmodell optimiert Behandlung unter Kostendeckung*. *Dtsch Arztebl*, 2007. **104**(44): p. 3004-3009.

826. Ioka, A., et al., *Influence of hospital procedure volume on uterine cancer survival in Osaka, Japan*. *Cancer Sci*, 2005. **96**(10): p. 689-94.
827. 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.
828. 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.
829. Woo Yin, L., et al. *Centralisation of services for gynaecological cancer*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD007945.pub2.
830. Beckmann, M.W., et al., *Der neue Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie: nationale und internationale Chance?* *Geburtsh Frauenheilk*, 2006. **66**(02): p. 123-127.
831. Beckmann, M.W., *Frauenarzt/-ärztin der Zukunft: müssen die Kliniken neu strukturiert werden?* *Der Gynäkologe*, 2010. **43**(9): p. 748-756.
832. Beckmann, M.W., et al., *Establishment of the Certification System "Gynaecological Dysplasia" in Germany*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2014. **74**(9): p. 860-867.
833. Tumorzentren, A.D. <8. *Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Zervixkarzinom.pdf*>. Available from: https://firmensystem.de/tumorzentren_test/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/8_boek_2020/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzlwMjAvWmVydml4X0J1bmRlc3dlaXRlIFF1YWxpa29uZmVyZW56MjAyMF9BRFQuCGRm.
834. Deutsche Krebsgesellschaft. *Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren Auditjahr 2019 / Kennzahlenjahr 2018*. 2020. Verfügbar: . Available from: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualit%C3%A4tsindikatoren_gyn%C3%A4kologische-krebserkrankungen_2020-A1_200611.pdf&cid=83501.
835. *Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, Datenbankabfrage 27.02.2020*]; Available from: www.krebsdaten.de/abfrage.
836. Butea-Bocu, M.C., et al., *Is there a clinical benefit from prostate cancer center certification? An evaluation of functional and oncologic outcomes from 22,649 radical prostatectomy patients*. *World J Urol*, 2020.
837. Völkel, V., et al., *Langzeitüberleben von Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinomen: Ein Vergleich von Darmkrebszentren und nicht zertifizierten Krankenhäusern*. *Gesundheitswesen*, 2019. **81**(10): p. 801-807.
838. Kreienberg, R., A. Wöckel, and M. Wischnewsky, *Highly significant improvement in guideline adherence, relapse-free and overall survival in breast cancer patients when treated at certified breast cancer centres: An evaluation of 8323 patients*. *Breast*, 2018. **40**: p. 54-59.
839. Trautmann, F., et al., *Evidence-based quality standards improve prognosis in colon cancer care*. *Eur J Surg Oncol*, 2018. **44**(9): p. 1324-1330.
840. Weinhold, I., et al., *Nutzenanalyse onkologischer Zentrenbildung im Bereich der Behandlung des kolorektalen Karzinoms*. *Zentralbl Chir*, 2018. **143**(2): p. 181-192.
841. Hoffmann H, P.B., Ukena D, Wesselmann S. , *Mindestmengen in der Thoraxchirurgie: Argumente aus der deutschen DRG-Statistik in Dormann, Klauber, Kuhlen (Hrsg.) Qualitätsmonitor*. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin, , 2018.
842. Haj, A., et al., *Extent of Resection in Newly Diagnosed Glioblastoma: Impact of a Specialized Neuro-Oncology Care Center*. *Brain Sci*, 2017. **8**(1).
843. Beckmann, M.W., et al., *Quality assured health care in certified breast centers and improvement of the prognosis of breast cancer patients*. *Onkologie*, 2011. **34**(7): p. 362-7.
844. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 2.1*. 2017; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>.