

Matthias W. Beckmann
Grit Mehlhorn, Falk Thiel
Christiane Breuel
Peter A. Fasching
Sven Ackermann

Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom

Zusammenfassung

Die Behandlung des Zervixkarzinoms hat sich in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt. Die Therapieoptionen sind vielfältig, sie werden individuell und stadienadaptiert eingesetzt. Zu den operativen Möglichkeiten zählen die Radikaloperation, das invasive operative Staging, nervensparende Techniken, kombinierte laparoskopisch-vaginale Methoden, das Sentinellymphknoten-Konzept, die radikale Trachelektomie mit Erhalt der Fertilität oder die Exenteration. Die Strahlentherapie hat sich durch die simultane Applikation von Chemotherapeutika ebenfalls verändert. Die Entscheidung über die adäquate primäre Therapiemodalität erfolgt interdisziplinär. Sie ist individuell angepasst und sollte gemeinsam mit der Patientin getroffen werden. Berücksichtigt werden müssen der Allgemeinzustand und die Lebenssituation der Patientin, das Stadium der Erkrankung, Risikofaktoren und das

unterschiedliche Nebenwirkungsprofil der Therapien sowie das Rezidivmuster. Ziel ist die möglichst geringe Beeinflussung der Lebensqualität bei maximalem Überleben. Dieser Anspruch wird durch rehabilitative und psychonkologische Maßnahmen sowie die Nachsorge unterstützt.

Schlüsselwörter: Zervixkarzinom, Krebstherapie, Krebsfrüherkennung, chirurgische Therapie, Strahlentherapie, Krebsnachsorge

Summary

Diagnosis and Therapy of Cervical Cancer
Therapy for patients with cervical cancer has changed significantly over the last decades. There are various new therapeutic options, which are applied according to tumour-stage and on an individual basis. Operative techniques include radical abdominal and vaginal

hysterectomy with open or laparoscopic lymph node extirpation, nerve sparing techniques, the sentinel lymph node concept, the radical trachelectomy with preservation of fertility, exenterative surgery and invasive operative staging. Radiotherapy has evolved with the addition of chemotherapy. The decision which therapeutic method is applied is based on the interdisciplinary consultation and is individualized. The patient has to be involved in the decision process. Age and the life time situation have to be considered as well as the stage of the disease, risk factors and the side effects of the different therapies. The aim is to provide the best quality of life and the best outcome. Follow up care, rehabilitations and psychological support are valuable means to reach this aim.

Key words: cervical cancer, cancer therapy, early diagnosis of cancer, surgical therapy, radiation therapy, cancer follow-up

Die Inzidenz des Zervixkarzinoms zeigt von Anfang der 1970er- bis Mitte der 1980er-Jahre mit Einführung der gesetzlichen Krebsfrüherkennung einen deutlich rückläufigen Trend und lag im Jahre 2003 bei 12 bis 14 Fällen pro 100 000 Frauen. Im Vergleich zum Zervixkarzinom ist die Inzidenz der zervikalen Präkanzerosen um das 50- bis 100fache höher. Damit dürfte in Deutschland die Inzidenz schwergradiger Präkanzerosen der Cervix uteri bei circa einem Prozent liegen. Für 2003 werden nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts 7 000 Erkrankungsfälle erwartet. Dies entspricht einem Anteil von 3,4 Prozent an allen Krebserkrankungen und 1,9 Prozent an allen Krebssterbefällen. Die Erkrankungshäufigkeit wies 2003 eine veränderte Altersverteilung auf. Die Diagnose wird deutlich häufiger bei Frauen im Alter zwischen 25 und 35 Jahren gestellt als bei Frauen über 65 Jahren. Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose des Zervixkarzinoms hat sich deshalb in den

letzten 25 Jahren um 14 Jahre auf ein relativ niedriges mittleres Erkrankungsalter von 52 Jahren verringert (6).

Bei circa 80 Prozent der Fälle liegt ein Plattenepithelkarzinom vor, wobei sich der Anteil der Adenokarzinome in den letzten 25 Jahren von 10 auf 20 Prozent erhöht hat. Ätiologisch ist für die Krebsentstehung eine Infektion mit humanen Hochrisiko-Papillomviren (hauptsächlich die HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52 und 56) gesichert. Kofaktoren der Tumorentstehung sind Langzeiteinnahme von oralen Kontrazeptiva, Zahl der Geburten oder erworbene Immunschwäche. Als weitere Tumorpromotoren werden das Rauchen und Genitalinfektionen mit unterschiedlichsten Erregern diskutiert (41).

Früherkennung und Prävention

Das Zervixkarzinom eignet sich besonders gut für Früherkennungsuntersuchungen (3). Bei langer präklinischer Phase können Vorstadien des invasiven Zervixkarzinoms erkannt und behan-

delt werden. Eine effektive Früherkennung setzt eine regelmäßige und zahlenmäßig hohe Teilnahme am Krebsfrüherkennungsprogramm, insbesondere für Frauen mit anamnestischer Risikokonstellation, voraus. Diese ist nach der Analyse des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung aus dem Oktober 2004 derzeit nicht erreicht. Die 1-Jahres-Beteiligungsrates lag über alle Altersgruppen verteilt insgesamt bei 52,6 Prozent mit deutlich abnehmender Teilnahmerate in zunehmendem Alter (zum Beispiel Altersgruppe 65 bis 69 Jahre: 39,3 Prozent).

Untersuchungen bei asymptomatischen Patientinnen

Gefordert ist eine Spiegeleinstellung und eine gezielte zytologische Abstrichentnahme – möglichst unter kolposkopischer Kontrolle – von der Portiooberfläche sowie aus dem Zervikalkanal, hier nach Möglichkeit mit einem Cyto-Brush (3). Die Diagnosestellung in der Zytologie erfolgt nach der Münchener Nomenklatur II von 1989 (35), die allerdings 1997 um die Integration der nicht flächen-

deckend verbreiteten Kolposkopie ergänzt wurde. Die Dünnschicht- oder Flüssigkeitszytologie sind methodische Variationen, deren Effektivität im deutschen Gesundheitssystem getestet wird.

Die Diagnostik einer HPV-Infektion mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) oder Hybrid-capture-II-Assay (HC-II-Assay) hat in den letzten Jahren die Möglichkeit eröffnet, Patientinnen mit persistierenden HPV-Infektionen zu erkennen (22, 31). Diese Frauen können als Risikopatientinnen für die Entwicklung einer höhergradigen Dysplasie angesehen werden. Der HPV-Nachweis hat derzeit noch keinen Stellenwert im Screening auf Vorstufen des Zervixkarzinoms. Er sollte nur innerhalb klinisch-wissenschaftlicher Studien oder zur Nachbeobachtung bei Zustand nach zervikaler intraepithelialer Neoplasie III (CIN III, „cervical intraepithelial neoplasia III“) erfolgen (6, 38). Auf die Wirksamkeit (Effektivität) und Wirtschaftlichkeit (Effizienz) der HPV-Untersuchung in anderen Konstellationen (Gesundheitssysteme, Untersuchungsintervalle und -kombinationen, Rufsystem) sollte die Ratsuchende objektiv hingewiesen werden. Eine Möglichkeit der primären Prävention des Zervixkarzinoms ist die Vermeidung ei-

ner genitalen Infektion mit humanen Papillomviren. Sexuelle Abstinenz ist hierbei effektiv, die Benutzung von Kondomen nur eingeschränkt präventiv. Jüngste Untersuchungen zur primären Prävention durch Impfstrategien (zum Beispiel HPV-16-negative Frauen mit einer HPV-16-L1-Vakzine) sind viel versprechend (19), aktuell aber noch nicht in die tägliche Praxis umsetzbar. Die sekundäre Prävention wird durch die Krebsfrüherkennungsuntersuchung mit rechtzeitiger Diagnose und Therapie von Krebsvorstufen erreicht.

Diagnostik

Symptomatische Patientinnen

Die notwendigen Untersuchungen bei einer symptomatischen Patientin umfassen die Inspektion der Vagina und Portio uteri durch Spiegeleinstellung bei der gynäkologischen Untersuchung, die bimanuelle vaginale und die rektovaginale Untersuchung. Diese werden im Einzelfall ergänzt durch die Kolposkopie der Vagina und der Portio uteri, bei endozervikalem Prozess durch die Kürettage der Zervix, und durch Siche-

rung der Verdachtsdiagnose mittels kolposkopisch gezielter Gewebeentnahme bei auffälligem (kolposkopischem) Befund oder makroskopisch sichtbarem Tumor.

Untersuchungsverfahren zum prätherapeutischen Staging nach histologischem Nachweis

Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms erfolgt nach der Übereinkunft der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) „klinisch-diagnostisch“. Die Definitionen entsprechen denen der Tumor-Nodus-Metastase- (TNM-)Klassifikation, wobei diese aber auf histopathologisch gesicherten Befunden basiert (42). Dieses Defizit der FIGO-Klassifikation sollte in künftigen wissenschaftlichen Untersuchungen unbedingt behoben werden (1, 23, 24). Zur Diagnostik stehen verschiedene technische Möglichkeiten, sowohl nichtinvasive als auch invasive, zur Verfügung, dabei erlauben nur die invasiven Methoden eine exakte Beurteilung der Tumorausdehnung.

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

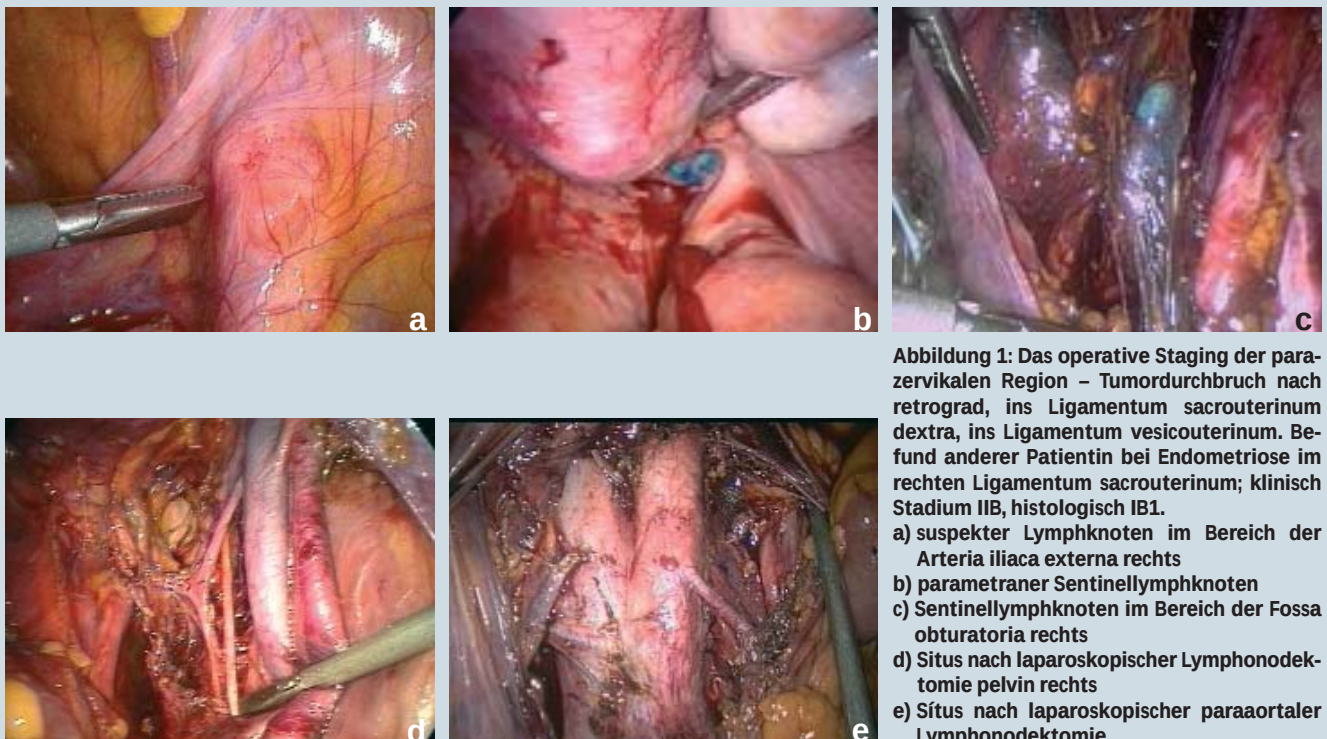
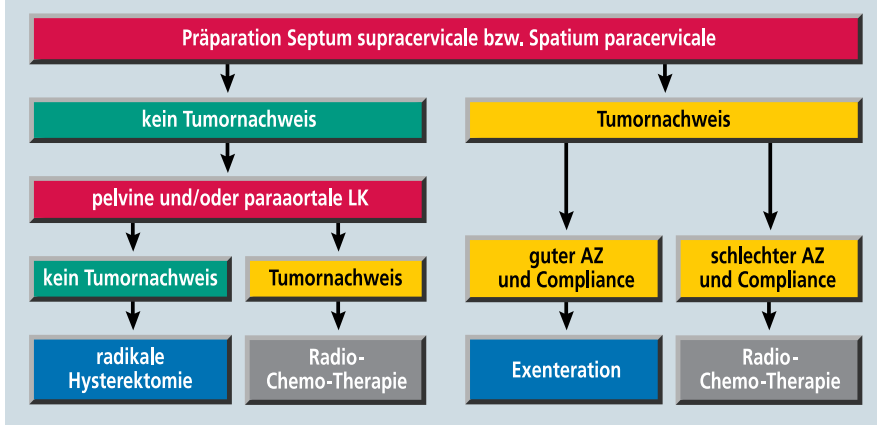


Abbildung 1: Das operative Staging der paravervikalen Region – Tumordurchbruch nach retrograd, ins Ligamentum sacrouterinum dextra, ins Ligamentum vesicouterinum. Befund anderer Patientin bei Endometriose im rechten Ligamentum sacrouterinum; klinisch Stadium IIB, histologisch IB1.

- a) suspekter Lymphknoten im Bereich der Arteria iliaca externa rechts
- b) parametraner Sentinellymphknoten
- c) Sentinellymphknoten im Bereich der Fossa obturatoria rechts
- d) Situs nach laparoskopischer Lymphonodektomie pelvin rechts
- e) Situs nach laparoskopischer paraaortaler Lymphonodektomie

Grafik 1



Das operative Staging der Lymphknoten – makroskopischer Lymphknoten; Sentinellymphknoten in situ; Sentinellymphknoten präpariert; Lymphonodektomie pelvin und paraaortal. LK, Lymphknoten; AZ, Allgemeinzustand

des Untersuchers abhängig. Wesentliche Grundlage sind die gynäkologische bimanuelle Untersuchung (vaginal und rektal) und damit der Tastbefund – wenn nötig auch in Narkose – sowie die Spekulumuntersuchung. Dabei müssen die Ausdehnung des pathologischen Prozesses in der Vagina möglichst kolposkopisch genau festgelegt und die vaginalen Tumorgrenzen gegebenenfalls durch Biopsien dokumentiert werden (3, 14, 16).

Die Ergebnisse der bildgebenden Untersuchungen (10, 43), einer Staging-Laparoskopie/-Laparotomie und der intraoperativen Befund werden zwar für die Stadieneinteilung bis heute noch nicht berücksichtigt, sind aber für die Therapiewahl (Operation oder Radio) und Planung des Therapieausmaßes (zum Beispiel paraaortale Radio) essenziell (1, 14, 18, 32). Zur Entscheidungsfindung sollte eine Beurteilung der parametranen und der vesikouterinen Ausbreitung sowie der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten erfolgen. Die erhobenen Befunde werden je nach der Ausdehnung der Erkrankung und dem sich anschließenden geplanten therapeutischen Vorgehen berücksichtigt (Grafik 1, Abbildung 1) (1).

Die notwendige ergänzende bildgebende Untersuchung ab Stadium FIGO Ib umfasst die Diagnostik der lokalen Tumorausbreitung vorzugsweise durch Kernspintomographie (MRT) (25, 32, 43). Die MRT ist geeignet, die Größe des Tumors im kleinen Becken, die Beziehung zu den Nachbarorganen und die

Infiltrationstiefe zu bestimmen. Ein MRT kann die palpatorische Beurteilung der Parametrien nicht ersetzen, aber ergänzen. Seitenabhängige Abfluss-

störungen der Nieren können diagnostiziert werden. Für die Diagnostik des Lymphknotenstatus ergibt die Kernspintomographie keine zusätzliche Information. Daneben erfolgen ein Röntgen-Thorax, die transvaginale Sonographie, Sonographie der Nieren (beidseitig) und der Leber, die Zystoskopie und Rektoskopie zum Ausschluss eines Tumoreintritts in Harnblase oder Rektum und – bei endozervikalem Prozess – eine Kürettage des Uterus, eventuell mit Hysteroskopie. Insbesondere bei ausgedehnten Karzinomen gibt es im Einzelfall zusätzliche Untersuchungsverfahren wie die seitengetrennte Clearance zum Ausschluss einer stummen Niere, die Sonographie der Skalenusregion zur Detektion von Lymphknotenmetastasen, die der Palpation entgangen sind, und die Positronenemissionstomographie (FDG-PET). Letztere ermöglicht eine Information über den Stoffwechsel des



Abbildung 2: Therapieoptionen für Frauen mit primärem Zervixkarzinom

- a) Tumordinfiltration linkes Ligamentum sacrouterinum
- b) Infiltration des linken Parametrium
- c) Infiltration des Ligamentum vesicouterinum und der Blasen hinterwand
- d) Endometrioseherd im linken Ligamentum sacrouterinum bei Zervixkarzinom

Tumors und seiner Metastasen zu erhalten, wird aber bisher rein experimentell angewendet.

Chirurgische Maßnahmen, die im Einzelfall oder abhängig vom Stadium zur Untersuchung der Tumorausdehnung in der Vagina sinnvoll sind, umfassen – neben dem operativen Staging – multiple Biopsien und die Feinnadelpunktion suspekter Lymphknoten (Hals- und Skalenusregion, inguinal), unter sonographischer Führung oder CT-gesteuert. Weiterhin zählen hierzu die Stanzbiopsie von Infiltraten im kleinen Becken, wenn der positive Metastasennachweis für weitere Behandlungsmaßnahmen relevant ist.

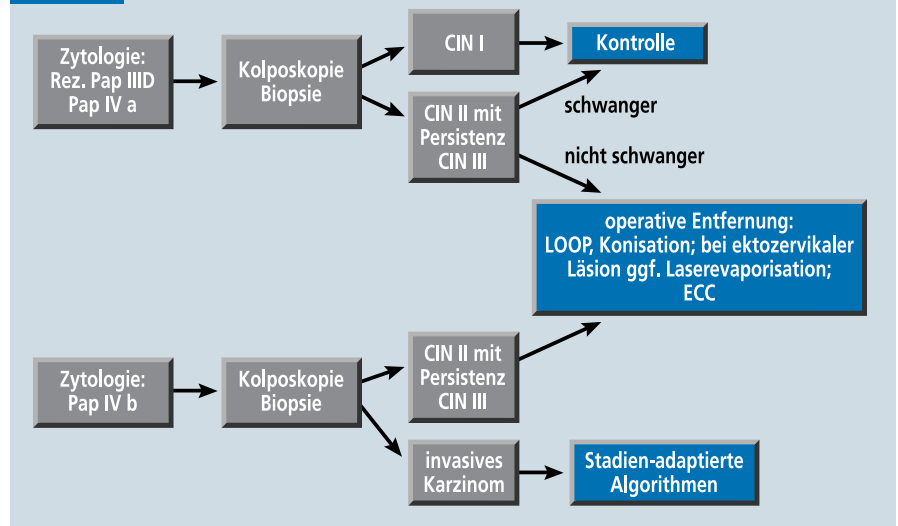
Pathologie

Der Befunderhebung ist die WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die postoperative Tumor-Nodus-Metastase- (pTNM-)Klassifikation zur Stadieneinteilung zugrunde zu legen (33, 42). Die morphologische Aufarbeitung des Präparates nach radikaler Hysterektomie und Lymphadenektomie schließt nachfolgende Anforderungen für das Hysterektomiepräparat mit ein: den histologischen Typ nach WHO, das Grading, den Lymph- oder Blutgefäßeinbruch, das Staging (pTNM und FIGO), die Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2, die dreidimensionale Tumorgröße in cm (ab pT1b1), den minimalen Abstand zum vaginalen Rand bei pT2a, den Abstand zum lateralen (parametranen) Rand bei pT2b und die R-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (17). Für den Lymphknotenstatus erfolgt die Angabe von Zahl und Lokalisation der untersuchten Lymphknoten (minimal entnommene Anzahl: 15 bis 20 Lymphknoten), Zahl und Lokalisation der befallenen Lymphknoten und des Durchmessers der größten Lymphknotenmetastase.

Therapiearten

Die Entscheidung über die adäquate primäre Therapiemodalität erfolgt interdisziplinär unter Einbeziehung der gynäkologischen Onkologie, der Strahl-

Grafik 2



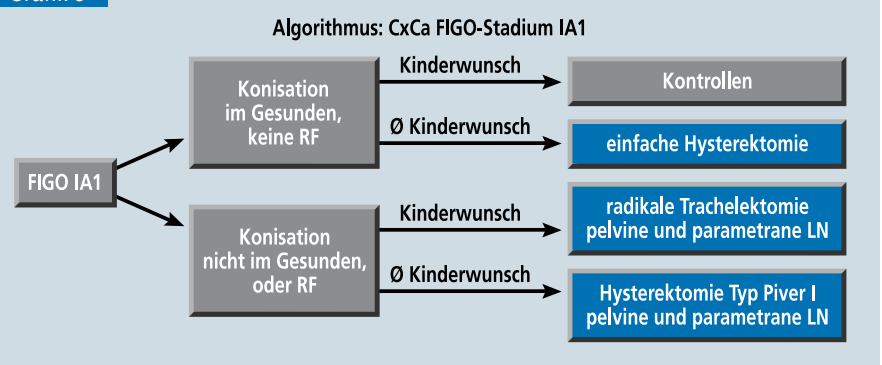
Algorithmus zur Therapie der histologisch gesicherten zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) Rez. PAP, rezidivierender PAP-Abstrich; LOOP, Eigenname für eine elektrische Schlinge; ECC, endozervikale Kürettage

lenthherapie, der Anästhesie und der Pathologie. Die Diskussion sollte die Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten mit einschließen (Abbildung 2).

Die Therapiemöglichkeiten umfassen zwei Grundausrichtungen: die Operation und die Radio-(Chemo)-Therapie. Für die Grundausrichtung Operation bestehen die Kombinationsoptionen der neoadjuvanten Chemotherapie beziehungsweise Radio-Chemo-Therapie und Operation, oder die der Operation und nachfolgenden Radio-Chemo-Therapie, Radiotherapie oder Chemotherapie. Für die Radio-(Chemo)-Therapie besteht die Möglichkeit des kombinierten Einsatzes der neoadjuvanten Chemotherapie und Radiotherapie, der alleinigen Radiotherapie, der Radio-Chemo-

Therapie beziehungsweise der Radio-Chemo-Therapie plus Chemotherapie. Zu den verschiedenen Therapieoptionen ist die Datenlage nicht immer einheitlich und umfassend, sodass nicht alle Kombinationen erwogen werden sollten. Die Therapieentscheidung ist individuell und gemeinsam mit der Patientin zu treffen. Berücksichtigt werden müssen der Allgemeinzustand und die Lebenssituation der Patientin sowie das Stadium der Erkrankung und die Risikofaktoren. Vorschläge zu den verschiedenen Situationen wurden in der S2-Leitlinie erarbeitet (4, 6). Leitlinien sind systematisch entwickelte Darstellungen und Empfehlungen mit dem Zweck, Ärzte und Patientinnen bei der Entscheidung über effektive und angemessene Maßnahmen der Krankenver-

Grafik 3



Algorithmus zur Therapie IA1; RF, Risikofaktoren = lymphovaskulärer Befall, G3; LN, Lymphonodektomie; FIGO, Federation International of Obstetrics and Gynecology

sorgung unter spezifisch medizinischen Umständen (Prävention, Früherkennung, Screening, Diagnostik, Therapie und Nachsorge) zu unterstützen. Leitlinien geben den Stand des Wissens (Ergebnisse von kontrollierten klinischen Studien und Wissen von Experten) zum Zeitpunkt des Verfassens der Leitlinie wieder. Die Empfehlungen der Leitlinien können nicht immer unter allen Umständen angemessen genutzt werden. Die Entscheidung darüber, ob dem Vorgehen einer Leitlinie gefolgt werden kann oder soll, muss von den behandelnden Ärzten unter Berücksichtigung der vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden (4).

In den Frühstadien der Tumorerkrankung und insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen wird die Operation favorisiert. Die Operationstechniken sind stadienabhängig modifizierbar. Operation und Radiotherapie

- das operative Staging per Laparoskopie/Laparotomie mit Beurteilung der parametranen und der vesikouterinen Ausbreitung sowie der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten
- die abdominale Radikaloperation in der Klassifikation nach Rutledge-Piver
- die radikale Trachelektomie bei Frühkarzinomen beziehungsweise die vaginale Radikaloperation (nach Schauta-Amreich)
- die Lymphadenektomie durch Laparotomie beziehungsweise vorzugsweise Laparoskopie der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten
- die primäre beziehungsweise sekundäre Exenteration mit kompletter Rekonstruktion.

Die operative Therapie des Zervixkarzinoms hat sich in den letzten Jahren deutlich verändert. Seit den Anfängen der Radikaloperation, deren Etablierung eng mit den Namen Ernst Wertheim und Friedrich Schauta ver-

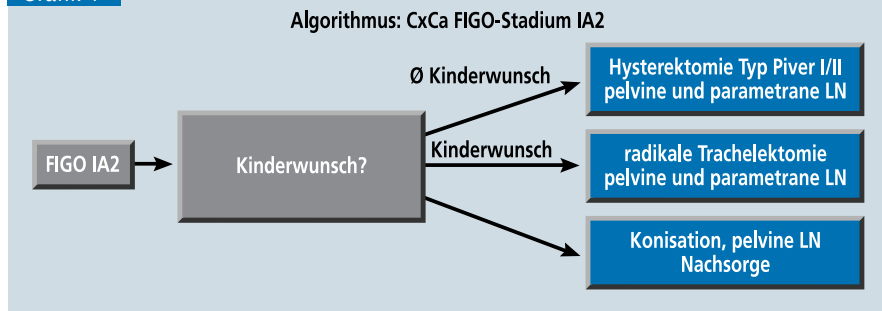
Mit der Einführung der radikalen Trachelektomie kann bei Patientinnen mit bestehendem Kinderwunsch die Fertilität erhalten werden (7, 28, 29, 34). Operative Neuerungen wie die Entwicklung nervensparender Operationstechniken (15, 21, 27) und die Erarbeitung kombinierter laparoskopisch-vaginaler Operationsverfahren ermöglichen eine weitere Senkung der operativen Nebenwirkungen (1). Das Sentinellymphknoten-Konzept könnte zu einer weiteren Verminderung der Morbidität beitragen (1, 8). Die Bedeutung des Sentinellymphknotens beim Zervixkarzinom wird derzeit in klinischen Studien untersucht. Weitere molekularbiologische Ansätze wie der HPV-Nachweis in Lymphknoten oder die Tumorzelldetektion aus dem peripheren Blut sind experimentell und nur innerhalb von Studien gerechtfertigt (1, 40).

Bei weit fortgeschrittenen Karzinomen bietet die exenterative Operation mit gleichzeitiger funktioneller Organrekonstruktion in ausgewiesenen Zentren für einen Teil der Patientinnen einen kurativen Ansatz (15, 18, 20, 36, 37).

Radiotherapie und Radio-Chemo-Therapie

Die primäre Radiotherapie oder Radio-Chemo-Therapie besteht in der Regel aus der Kombination einer intrakavitären Kontakt- mit einer perkutanen Hochvoltbestrahlung (9, 11, 13, 39, 41). Die Kombination der Radiotherapie mit einer gleichzeitigen Cisplatin-haltigen Chemotherapie zeigt eine deutliche Verbesserung der Heilungsergebnisse im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie. Wenn keine Kontraindikationen gegen Cisplatin bestehen, sollte daher bei kurativer Intention die Radiotherapie mit einer gleichzeitigen Chemotherapie mit Cisplatin angewendet werden. Das Behandlungsschema muss so gewählt werden, dass die gesamte planmäßige Bestrahlungszeit acht Wochen nicht überschreitet. Für die perkutane Hochvolttherapie sind Energien von mindestens 6 MeV anzuwenden, günstiger sind Energien von 10 bis 15 MeV. Die Bestrahlung wird individuell geplanter, isozentrischer 4-Felder-technik vorgenommen. Die lokale

Grafik 4



Algorithmus zur Therapie IA2; FIGO, Federation International of Obstetrics and Gynecology; LN, Lymphonodektomie

beziehungsweise simultane Radio-Chemo-Therapie führen in den Stadien IB und II zu gleichwertigen Langzeitergebnissen bei unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil der Therapien und Rezidivmuster. Im Stadium III besteht die Indikation zur primären Radiotherapie vorzugsweise in Form einer simultanen Radio-Chemo-Therapie. Die Therapiewahl im Stadium IV sollte sich an der Lebensqualität und -prognose der Patientin orientieren.

Operative Behandlung

Die operativen Therapiemöglichkeiten umfassen (1):

- die Konisation beziehungsweise einfache Hysterektomie,

bunden ist, haben zahlreiche Modifikationen der Technik und der Radikalität zu durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensraten von mehr als 70 Prozent geführt. Die stadienadaptierte operative Therapie reduziert bei angepasster Radikalität die Morbidität (26). Bei den präinvasiven Läsionen zeigen sich Spontanremissionen. Bei CIN-II-Läsionen haben sich Spontanremissionsraten von bis zu 40 Prozent gezeigt, sodass nur bei Persistenz eine Therapie in Anlehnung an die der CIN-III-Läsionen erfolgt. Kontrolluntersuchungen werden im Abstand von drei Monaten empfohlen, wobei diese nicht evidenzbasiert sind (44). International werden Untersuchungsintervalle von sechs Monaten empfohlen (44).

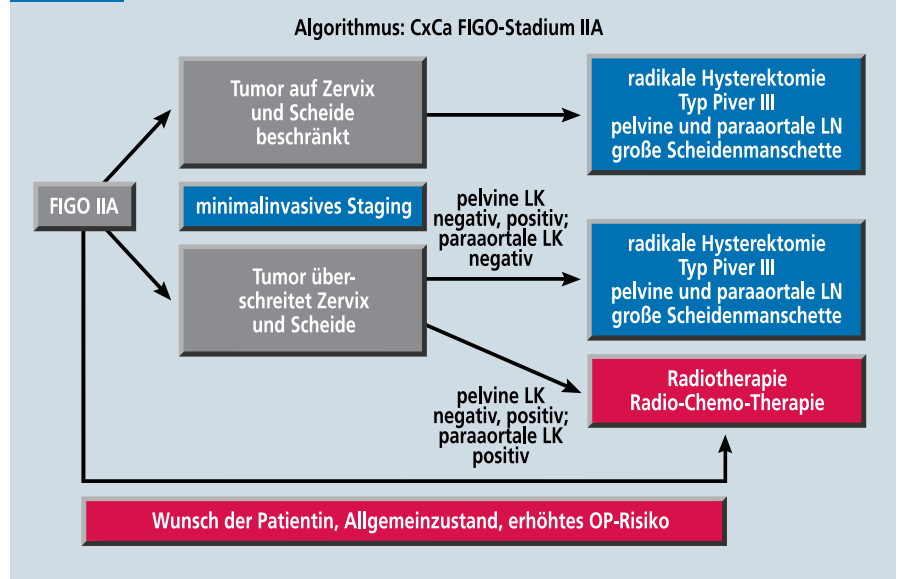
Kontakttherapie ist beim Zervixkarzinom besonders wichtig; durch sie lässt sich eine hohe Strahlendosis am Tumor erzielen. Die Kontaktbestrahlung wird heute in Deutschland aus Gründen des Strahlenschutzes überwiegend mit dem „high dose rate“- (HDR-)Afterloading (Nachlade)-Verfahren mit Iridium-192 durchgeführt. Die Gesamtdosis, unter Berücksichtigung der HDR-Kontakt- und der Hochvolttherapie, sollte im Bereich des Primärtumors 70 bis 75 Gy, im Bereich der Lymphabflusswege 50 bis 55 Gy betragen. Die Radiotherapie der paraaortalen Lymphknoten hat bei gesicherter Histologie (Operation oder interventionelle Radiologie) zu erfolgen. Die Kombination der Radiotherapie mit einer Chemotherapie zeigt eine deutliche Erhöhung der Nebenwirkungen.

Anhand retrospektiver Studien konnte bisher nicht nachgewiesen werden, dass für alle Patientinnen durch eine alleinige postoperative Radiotherapie eine Verbesserung der Überlebensraten erreicht werden kann. Eine postoperative Radiotherapie ist bei der Kombination folgender Risikofaktoren indiziert: inadäquate Lymphadenektomie, Befall des lymphovaskulären Raumes, großer Tumor und tiefe Stromainvasion. Bei zusätzlichen Risikofaktoren (ausgeprägter Befall der Lymphknoten oder der Parametrien, ausgeprägte Lymphangiosis, R1-Resektion) und fehlender Kontraindikation gegen die Gabe von Cisplatin sollte eine Radio-Chemo-Therapie mit Cisplatin vorgenommen werden. Die Durchführung einer postoperativen Radio-Chemo-Therapie hat hier eine signifikante Verbesserung des erkrankungsfreien und des Gesamtüberlebens gezeigt.

Chemotherapie

Die Chemotherapie ist bei Plattenepithel- und bei Adenokarzinomen der Cervix uteri wirksam (41). Als effektiv erwiesen sich Cisplatin, Carboplatin und Ifosfamid, gegebenenfalls auch mit Anthracyclinen, Mitomycin, Bleomycin oder Taxanen kombiniert. Eine kurative Wirkung der Chemotherapie ist bisher nur in der Kombination mit einer gleichzeitigen Radio-

Grafik 5



Algorithmus zur Therapie IIA; FIGO, Federation International of Obstetrics and Gynecology; LK, Lymphknoten; LN, Lymphonodektomie

therapie nachgewiesen. Zur neoadjuvanten Therapie gefolgt von einer Operation oder von einer Radiotherapie sind mehrere Studien veröffentlicht worden. In der Analyse der Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Metaanalysis Collaboration (NACCCMA) (Cochrane Library Issue 2, 2004) wurden 18 Studien mit 2 074 Patientinnen aus dem Zeitraum von Januar 1975 bis September 2000 ausgewertet. Bezüglich des Einflusses auf das Gesamtüberleben, das Lokalrezidivrisiko und das metastasenfrem Überleben zeigte die Analyse eine Abhängigkeit vom Intervall der applizierten Chemotherapie (CHT) (< 14-tägig) und der Cisplatinosis von > 25 mg/m². Diese Voraussetzung erfüllten nur fünf Studien mit 872 Patientinnen. Die Bedeutung der neoadjuvanten Therapie beim Zervixkarzinom ist deshalb weiterhin unklar; diese Behandlung sollte daher nur in klinischen Studien angewendet werden.

Bis heute gibt es keinen Beleg dafür, dass eine adjuvante Chemotherapie ohne gleichzeitige Bestrahlung einen Überlebensvorteil bringt. Zur Wirksamkeit bei speziellen histologischen Subgruppen, wie beispielsweise dem kleinzelligen oder dem neuroendokrinen Tumor, liegen zum Teil widersprüchliche Daten aus kleineren Untersuchungsgruppen vor.

Stadienabhängige Therapie

Vorstufen (Therapie der histologisch gesicherten zervikalen intraepithelialen Neoplasie) (Grafik 2):

CIN I:

- wenn der Befund auf die Ektozervix (gesichert durch Kolposkopie) beschränkt ist, Kontrolle im Abstand von 3 Monaten
- bei Persistenz und ektozervikalem Sitz Biopsie, CO₂-Laserevaporisation möglich
- bei endozervikalem Sitz großzügige Indikation zur Konisation

CIN II:

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

CIN III:

- Behandlung mittels Loop-Exzision oder Konisation

Invasive Karzinome

Nachfolgend werden nur die operativen Optionen detailliert beschrieben, weil diese stadienadaptiert differenziert eingesetzt werden können. Die Technik der Radiotherapie beziehungsweise der Radio-Chemo-Therapie ist – bis auf den Einschluss des paraaortalen Bestrahlungsfeldes bei histologisch gesichertem Lymphknotenbefall – identisch für alle Stadien.

FIGO-Stadium IA

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

Stadium IA1 (Invasion maximal 3 mm, Oberflächenausbreitung bis 7 mm) und keine ungünstigen Prognosekriterien (das heißt, kein dissoziiertes, netzförmiges Wachstum, kein Einbruch in Kapillaren/Lymphbahnen, kein schmaler oder nicht beurteilbarer Absetzungsrand, Messung der Ausdehnung sicher) (*Grafik 3*): Konisation mit Zervixkürettage (in sano); nach abgeschlossener Familienplanung beziehungsweise bei besonderem Sicherheitsbedürfnis der Patientin auch die (einfache) Hysterektomie.

Stadium IA2 (Invasion > 3–5 mm, Oberflächenausbreitung bis 7 mm) und Stadium IA1 mit ungünstigen Prognosekriterien (*Grafik 4*): (Radikale) Hysterektomie mit systematischer Entfernung der pelvinen Lymphknoten (nach Piver I/II).

FIGO-Stadium IB

Therapie des histologisch gesicherten invasiven Karzinoms Stadium Ib (makroskopisch sichtbares Karzinom):

Stadium IB1: Bei Kinderwunsch und einem Tumor < 2 cm sowie histologischem Ausschluss eines neuroendokrinen Karzinoms ist eine radikale Trachelektomie mit pelviner Lymphonodektomie an ausgesuchten Zentren möglich. Bei einem Tumor von > 2 cm Durchmesser oder Nachweis eines neuroendokrinen Karzinoms sollte die radikale Hysterektomie mit pelviner Lymphonodektomie entsprechend einer Piver-II- oder Piver-III-Operation, je nach Befund, erfolgen.

Bei postoperativem Nachweis von Risikofaktoren und unter Berücksichtigung fehlender Kontraindikationen muss entweder die alleinige Radiotherapie oder die Radio-Chemo-Therapie diskutiert werden.

Stadium IB2: Radikale Hysterektomie mit pelviner gegebenenfalls paraaortaler Lymphonodektomie bei prämenopausalen Frauen unter Belassung der Ovarien. Beim Nachweis eines „hochsitzenden Zervixkarzinoms“

(korrekt: Isthmuskarzinom) beziehungsweise bei einer Infiltration des Corpus uteri sollte aufgrund eines erhöhten Risikos der ovariellen Metastasierung auch bei prämenopausalen Patientinnen die Adnexektomie erfolgen. Der Sitz des Karzinoms beziehungsweise der Nachweis einer Corpusinfiltration kann eventuell mittels intraoperativer Schnellschnittuntersuchung geklärt werden.

Bei postoperativem Nachweis von Risikofaktoren und unter Berücksichtigung fehlender Kontraindikationen muss entweder die alleinige Radiotherapie oder die Radio-Chemo-Therapie diskutiert werden.

FIGO-Stadium II

Stadium IIA (*Grafik 5*): Radikalooperation unter Mitnahme eines größeren Scheidenabschnittes (Sicherheitsabstand vom Tumor > 2 cm) und pelviner gegebenenfalls paraaortaler Lymphonodektomie.

Bei postoperativem Nachweis von Risikofaktoren und unter Berücksichtigung fehlender Kontraindikationen muss entweder die alleinige Radiotherapie oder die Radio-Chemo-Therapie diskutiert werden.

Stadium IIB (*Grafik 6*): Radikalooperation bis zur Beckenwand und pelvine gegebenenfalls paraaortale Lymphonodektomie. Bei tumorbefal-

lenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten kann die vollständige operative Entfernung vor einer Radiotherapie sinnvoll sein (12).

Bei postoperativem Nachweis von Risikofaktoren und unter Berücksichtigung fehlender Kontraindikationen muss entweder die alleinige Radiotherapie oder die Radio-Chemo-Therapie erwogen werden.

FIGO-Stadium III

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

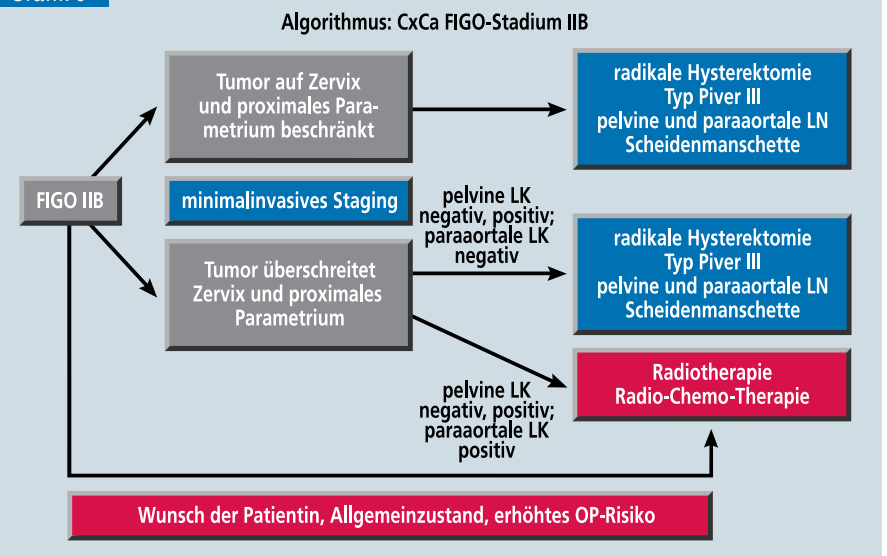
FIGO-Stadium IV

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

Supportivtherapie, Rehabilitation und Nachsorge

Die umfassende Betreuung der Patientin schließt ein weites Spektrum von Maßnahmen ein. Die Supportivtherapie ist vor allem bei intensiven Therapieformen (ausgedehnte Operationen,

Grafik 6



Algorithmus zur Therapie IIB FIGO, Federation International of Obstetrics and Gynecology; LK, Lymphknoten; LN, Lymphonodektomie

simultane Radio-Chemo-Therapie oder alleinige Radiotherapie) sowohl in der adjuvanten als auch in der palliativen Situation Bestandteil des Behandlungskonzeptes. Erwartete unerwünschte Effekte sollen verhindert oder behandelt, das Auftreten von Spätfolgen reduziert werden. Die supportiven Maßnahmen unterteilen sich in allgemeine und organspezifische.

Die Berücksichtigung psychosozialer Aspekte ist ein integraler Bestandteil der Betreuung während des gesamten Krankheitsverlaufs. Die Patientin ist zum frühestmöglichen Zeitpunkt auf psychosoziale und religiös-ethische Behandlungs- und Unterstützungsmöglichkeiten hinzuweisen, insbesondere auf psychoonkologische Therapieoptionen. Dazu zählen auch Paar- und Sexualberatung, Selbsthilfegruppen sowie sozialrechtliche Beratung. Falls es die Patientin wünscht, können ihr Partner oder Angehörige zu jedem Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung in die Betreuung mit einbezogen werden.

Der Rehabilitationsbedarf im somatischen und psychosozialen Bereich ergibt sich aus der Feststellung der Krankheits- und Behandlungsfolgenstörungen in Orientierung an Einteilungsprinzipien der ICF-Klassifikation der WHO (2001) (30). Diese lassen sich detailliert in Funktionsstörungen, Fähigkeitsstörungen, Beeinträchtigungen sowie Kontext- und Risikofaktoren unterscheiden und kodiert erfassen. Die Rehabilitationseignung ergibt sich aus einer positiven Motivation der Patientin und der körperlichen und psychischen Fähigkeit, die angebotenen Reha-Programme zielorientiert zu nutzen. Globales Gesamtziel der Rehabilitation ist die Wiedererlangung eines körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens. Bei bleibenden Krankheitsfolgeschäden soll durch Begleitung und Betreuung Hilfestellung gegeben werden, unvermeidliche Behinderungen und Beschwerden zu akzeptieren oder zu kompensieren, und wieder ein zufriedenes Leben zu führen. Unterstützen können hier Krebsselfhilfe- oder Sportgruppen.

Im Vordergrund der Nachsorge steht die individuelle Ausrichtung mit einem informativen Gespräch, einer

ausführlichen, strukturierten Anamneseerhebung und einer klinischen, symptomorientierten Untersuchung (5) (Tabelle „Untersuchungsplan Nachsorge“ und Kasten „Spezielle Nachsorge“ siehe Internet). Die Besonderheiten bestehen darin, zwischen eventuellen Strahlenfolgen und einem Rezidiv zu unterscheiden. Es erfolgt eine allgemeine und tumorspezifische Anamnese auf vaginale oder rektale Blutungen, Juckreiz, Ausfluss, Schmerzen, Miktions- und Defäkationsprobleme, einseitiges Beinödem, eine klinische Untersuchung mit SpekulumEinstellung, bimanueller rektovaginaler Untersuchung, Untersuchung der inguinalen Lymphknoten beidseits, Palpation der Skalenuslymphknoten und eine Abstrichentnahme (Zervix-, beziehungsweise vaginalzytologie). Tumormarker (SCC bei Plattenepithelkarzinomen, CEA und CA 125 bei Adenokarzinomen) werden nur durchgeführt, wenn bei der Primärdiagnose eine Erhöhung vorlag, oder bei Verdacht auf ein Rezidiv. Nur bei klinischem Hinweis oder Symptomen besteht die Notwendigkeit einer apparativen Diagnostik.

Der Begriff der „Sprechenden Medizin“ mit persönlicher Betreuung tritt mehr in den Vordergrund und wird als Aspekt der professionellen ärztlichen Tätigkeit anerkannt. Zu den Informationen gehören unter anderem Angaben zu allgemeinen und speziellen supportiven Maßnahmen (zum Beispiel beim „chronic fatigue syndrom“, Schmerzen, Narben und Adhäsionen, Lymphödem, Hormonausfallserscheinungen, Prothetik), zu psychosozialen Maßnahmen, einschließlich der beruflichen und sozialen Reintegration und Förderung des Selbstbewusstseins, zu Therapiemonitoring und Schulungen.

Im Vordergrund stehen die Bedürfnisse der Patientin. Handlungsmaxime sind die Verbesserung der Heilungschancen oder Lebensverlängerung und/oder Verbesserung beziehungsweise Erhaltung der Lebensqualität.

Resümee

Die Diagnostik und Therapie des primären Zervixkarzinoms haben sich im letzten Jahrzehnt deutlich gewan-

delt. Differenzierte Diagnosemethoden, die Integration des intraoperativen Befundes möglichst im Rahmen eines endoskopischen Stagings und die Kombination der Radiotherapie mit Chemotherapeutika haben die Prognose der Patientinnen signifikant verbessert. Die Differenzierung der Therapie hat durch das operative Staging und die Reduktion des Ausmaßes von operativen Eingriffen, insbesondere in den Frühstadien, die Morbidität der Patientinnen bei verbesserten Rezidivquoten gesenkt. Demgegenüber ist die Kombination aus der operativen Therapie mit der adjuvanten Radiotherapie oder Radio-Chemo-Therapie zwar mit einer Verbesserung des Überlebens verbunden, aber auch mit einer deutlichen Erhöhung der Morbidität. Hier gilt es künftig neue Präventions- und Therapiestrategien zu entwickeln, beziehungsweise die einzelnen Therapieverfahren oder deren Kombination differenzierter zu untersuchen. Ziel muss es sein, bei maximaler Lebensqualität das bestmögliche Therapieergebnis zu erreichen.

Die hier vorgestellten Ausführungen basieren auf der interdisziplinären S2-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Mitglieder der Arbeitsgruppe zur Erstellung der S1-Leitlinie Zervixkarzinom der AGO Organkommission Uterus (2001) als Grundlage der S2-Leitlinie (2004) siehe im Internet unter www.ago-online.de



Zusätzliche Informationen im Internet (Tabelle, Kasten, Mitgliederliste): www.aerzteblatt.de/artikel05979

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskript eingereicht 8. 4. 2004; revidierte Fassung angenommen: 21. 9. 2004

■ Zitierweise dieses Beitrags:

Dtsch Arztebl 2005; 102: A 979–986 [Heft 14]



Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit1405 abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Frauenklinik

Universitätsklinikum Erlangen

Universitätsstraße 21

91054 Erlangen

E-Mail: direktion@gyn.imed.uni-erlangen.de

Internet Heft 14/2005:

Matthias W. Beckmann
Grit Mehlhorn, Falk Thiel
Christiane Breuel
Peter A. Fasching
Sven Ackermann

Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom

Mitglieder der Arbeitsgruppe zur Erstellung der S1-Leitlinie Zervixkarzinom der AGO Organkommission Uterus (2001) als Grundlage der S2-Leitlinie (2004):

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

Mitglieder des Leitlinienverfahrens S2 Zervixkarzinom
Leitlinienkoordinator: Prof. Dr. M. W. Beckmann; ISTO der DKG: Frau M. Abu Hani, Herr D. Schulenberg; AWMF: Frau Dr. I. Kopp; Redaktion: Prof. Dr. M. W. Beckmann, Dr. S. Ackermann;

Teilnehmer: Vertretene Gesellschaften und Berufsver- bände (alphabetisch): Abteilung Experimentelle Krebs- forschung, Abteilung Pathologie (AEK-P) Priv.-Doz. Dr. L.C. Horn, Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO) Prof. Dr. J. Weis, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologi- sche Onkologie (AGO) Prof. Dr. J. U. Blohmer, Arbeitsge- meinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Organ- kommission Uterus Prof. Dr. A. Schneider, Arbeitsgemein- schaft Internistische Onkologie (AIO) Frau Prof. Dr. U. Br- untsch, Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) Frau Priv.-Doz. Dr. G. Hänsgen, Arbeitsgemein- schaft Rehabilitation, Nachsorge und Sozialmedizin (ARNS) Prof. Dr. R. Schröck, Arbeitskreis Supportivmas- snahmen (ASO) Frau Dr. I. Fraunholz, Berufsverband der Frauenärzte e.V. Prof. Dr. M. Link, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Prof. Dr. M. W. Beckmann, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) Dr. H. Ewald, Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DG Pathologie) Prof. Dr. T. Löning, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) Prof. Dr. M. Flentje, Deut- sche Röntgengesellschaft (DRG) Prof. Dr. B. Hamm, Frau- enselbsthilfe nach Krebs e.V. Frau B. Hill, Konferenz on- kologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK) Frau A. Sensmeyer

Tabelle

Untersuchungsplan Nachsorge: Zervixkarzinom

Untersuchung	1.–3. Jahr Kontrollen 3-monatlich	4.–5. Jahr Kontrollen 6-monatlich
Anamnese	bei jeder Kontrolle	bei jeder Kontrolle
klinische Untersuchung	bei jeder Kontrolle	bei jeder Kontrolle
Abstriche	bei jeder Kontrolle	bei jeder Kontrolle
Vaginalultraschall	6-monatlich	jährlich
Ultraschall (z. B. Nieren)	6-monatlich	jährlich
Mammadiagnostik	jährlich	jährlich
Tumormarker	nicht in der Routine	nicht in der Routine
sonstige Bildgebung	bei klinischem Verdacht	bei klinischem Verdacht

Kasten

Spezielle Nachsorge: Zervixkarzinom

Besonderheiten: z. B. Unterscheidung zwischen ggf. Strahlenfolgen und Rezidiv

- Anamnese: allgemeine und tumorspezifische Anamnese: v. a. vaginale oder rektale Blutungen, Juckreiz, Ausfluss, Schmerzen einschließlich unspezifischer Rückenschmerzen, Miktions- und Defäkationsprobleme, einseitiges Beinödem, Atembeschwerden, Husten, Gewichtsverlust
- klinische Untersuchung: Spekulumuntersuchung, bimanuelle rektovaginale Untersuchung, exakte Inspektion, Untersuchung der inguinalen Lymphknoten beidseits, Palpation der Skalenuslymphknoten
- Abstriche: (Zervix-, bzw. Vaginalzytologie): bei Verdacht auf pathologischen Lokoregionären Befund: Vagino- oder Kolposkopie (bei Z. n. prim. Radiatio) nativ und nach Essig- und Jodprobe: ggf. Biopsie der verdächtigen Areale
- Vaginalultraschall
- Ultraschall (Oberbauch, Nieren)
- Mammadiagnostik: klinische Untersuchung, Mammographie, Mammasonographie
- Tumormarker: SCC im Serum bei Plattenepithelkarzinom, CEA und CA 125 bei Adenokarzinom (Kontrollen nur falls bei Primärdiagnose erhöht oder V. a. Rezidiv)
- sonstige bildgebende Untersuchungen: Thorax-Röntgen, Computertomographie, Magnetreso- nanztomographie

Literaturverzeichnis Heft 14/2005:

Matthias W. Beckmann
Grit Mehlhorn, Falk Thiel
Christiane Breuel
Peter A. Fasching
Sven Ackermann

Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom

Literatur

- Ackermann S, Beckmann MW, Altgassen C: Moderne operative Ansätze in der Therapie des Zervixkarzinoms. *Gynäkologe* 2004; 37: 669–675.
- Baltzer J: [Management of cervix cancer—yes or no to postoperative radiation treatment after Wertheim Operation?]. *Zentralbl Gynäkol* 1991; 113: 661–665.
- Beckmann MW, Werner Y, Renner SP, Fasching PA, Jap D, Kuschel B: Krebsfrüherkennung in der Frauenärztlichen Praxis – aktuelle Aspekte der wissenschaftlichen Diskussion. *Gynäkologe* 2000; 33: 474–482.
- Beckmann MW: Von Standards, Leitlinien und Richtlinien und deren Einfluss auf das tägliche medizinische Handeln. *Frauenarzt* 2003; 44: 950–954.
- Beckmann MW, Minckwitz v G, Pfisterer J, Schnürch HG, Kreienberg R, Bastert G: Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO): Nachsorge bei Mammakarzinom und bei gynäkologischen Malignomen – „To follow-up or not to follow-up“. *Geburtsh Frauenheilk* 2003; 63: 725–730.
- Beckmann MW: S2-Leitlinien Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. Darmstadt: Zuckschwerdt-Verlag 2004.
- Bernardini M, Barrett J, Seaward G, Covens A: Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1378–1382.
- Dargent D, Enria R: Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique-preliminary results and future developments. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48: 305–310.
- Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J et al.: Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and paraaortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90–01. *J Clin Oncol* 2004; 22: 872–880.
- Follen M, Levenback CF, Iyer RB, Grigsby PW, Boss EA, Delpassand ES et al.: Imaging in cervical cancer. *Cancer* 2003; 98: 2028–2038.
- Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ: Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 8: 781–786.
- Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL: Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 250–256.
- Hänsen G, Kuhnt T, Pigorsch S, Strauss H, Dunst J: Adjuvant simultaneous radiochemotherapy after operated uterine cervix carcinoma in high risk situation. Results of a pilot study. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 71–77.
- Hertel H, Kohler C, Elhawary T, Michels W, Possover M, Schneider A: Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 46–51.
- Höckel M: Laterally extended endopelvic resection. Novel surgical treatment of locally recurrent cervical carcinoma involving the pelvic side wall. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 369–377.
- Hoffman MS, Cardosi RJ, Roberts WS, Fiorica JV, Grendys EC, Jr., Griffin D: Accuracy of pelvic examination in the assessment of patients with operable cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 986–993.
- Horn LC, Fischer U, Bilek K: Pathologisch-anatomische Aufarbeitung und morphologische Basisinformation für das Management von Dysplasien und Karzinomen der Cervix uteri. *Zentralbl Gynäkol* 2001; 123: 255–265.
- Kohler C, Tozzi R, Possover M, Schneider A: Explorative laparoscopy prior to exenterative surgery. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 311–315.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645–1651.
- Lampe B, Stief C, Egger H, Raab HR: Lokal weit fortgeschrittene Tumoren im weiblichen Becken – exenterative Operationen und Rekonstruktion. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A 718–728 [Heft 11].
- Maas K, Moriya Y, Kenter G, Trimboos B, van de Velde C: A plea for preservation of the pelvic autonomic nerves. *Lancet* 1999; 354: 772–773.
- Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, Gold K, Barter J, Shah K: Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002; 287: 2372–2381.
- Pecorelli S, ed.: FIGO Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. 23rd ed. *J Epidemiol Biostat* 2001; 3: 1–168.
- Pecorelli S, Odicino F: Cervical cancer staging. *Cancer J* 2003; 9: 390–394.
- Peppercorn PD, Jeyarajah AR, Woolas R, Shepherd JH, Oram DH, Jacobs IJ et al.: Role of MR imaging in the selection of patients with early cervical carcinoma for fertility-preserving surgery: initial experience. *Radiology* 1999; 212: 395–399.
- Piver MS, Rutledge F, Smith JP: Five classes of extended hysterectomy for woman with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 265–272.
- Possover M, Stober S, Plaul K, Schneider A: Identification and preservation of the motoric innervation of the bladder in radical hysterectomy type III. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 154–157.
- Rodriguez M, Guimares O, Rose PG: Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 370–374.
- Schlaerth JB, Spirtos NM, Schlaerth AC: Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 29–34.
- Schmid L, Clemm Ch, Schröck R, Behrends R: Rehabilitation von onkologischen Patienten. In: Heinemann V, ed.: *Manual supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie in der Hämatologie und Onkologie*. München, Bern, Wien, New York: Zuckschwerdt Verlag 2001; 267–277.
- Schneider A: HPV-Nachweis: Aufklärungspflicht und Bezahlung. *Frauenarzt* 2004; 45: 18–19.
- Schneider A, Hertel H: Surgical and radiographic staging in patients with cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 11–18.
- Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ: *WHO International Histological Classification of Tumours: Histological typing of female genital tract tumours*. 2nd ed. New York: Springer 1994.
- Shepherd JH, Mould T, Oram DH: Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG* 2001; 108: 882–885.
- Soost HJ: *Münchener Nomenklatur II – Befundwiedergabe in der gynäkologischen Zytodiagnostik*. *Gynäkol Prax* 1990; 14: 433–438.
- Soper JT, Berchuck A, Creasman WT, Clarke-Pearson DL: Pelvic exenteration: factors associated with major surgical morbidity. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 93–98.
- Stanhope CR, Webb MJ, Podratz KC: Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33: 897–909.
- Stellungnahme DGZ: Stellung der Deutschen Gesellschaft für Zytologie (DGZ) zum primären Screening auf humane Papillomviren (HPV) im Rahmen der gynäkologischen Krebsfrüherkennung – August 2003. *Geburtsh Frauenheilk* 2004; 64: 23–24.
- Thomas GM: Improved treatment for cervical cancer-concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1198–2000.
- Tseng CJ, Pao CC, Lin JD, Soong YK, Hong JH, Hsueh S: Detection of human papillomavirus types 16 and 18 mRNA in peripheral blood of advanced cervical cancer patients and its association with prognosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1391–1396.
- Waggoner SE: Cervical cancer. *Lancet* 2003; 361: 2217–2225.
- Wittekind C, Wagner G: *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 6. Auflage. Berlin Heidelberg New York: Springer 2002.
- Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J: Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 59–66.
- Scheungraber C, Kleekamp N, Schneider A: Management of low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Br J Cancer* 2004; 90: 975–978.