

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

Kurzversion 2.1 – Mai 2021
AWMF-Registernummer: 032/033OL

Leitlinie (Kurzversion)

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie	10
1.1.	Herausgeber	10
1.2.	Federführende Fachgesellschaften	10
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	10
1.4.	Kontakt	10
1.5.	Zitierweise	10
1.6.	Bisherige Änderungen an der Version 2	10
1.7.	Besonderer Hinweis	11
1.8.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	11
1.9.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	12
1.10.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe 2021	13
1.10.1.	Koordination, Redaktion und Projektteam.....	13
1.10.2.	Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen und ihre Mandatsträger	13
1.10.3.	Patientinnenbeteiligung	16
1.10.4.	Methodische Begleitung	16
1.11.	Allgemeine Hinweise zu verwendeten Bezeichnungen	16
1.12.	Verwendete Abkürzungen	17
2.	Einführung.....	24
2.1.	Geltungsbereich und Zweck.....	24
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung	24
2.1.2.	Adressaten	26
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	26
2.1.4.	Ausblick: Unterstützung der Qualitätssicherung in der Versorgung.....	27
2.2.	Grundlagen der Methodik.....	28
	Wesentliche Neuerungen im Kapitel Epidemiologie	29
3.	Epidemiologie	29
3.1.	Inzidenz und Mortalität	29

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Prävention und Früherkennung.....	32
4. Prävention und Früherkennung	32
4.1. Primärprävention – HPV-Impfung	32
4.2. Sekundärprävention – Zervixkarzinomfrüherkennung.....	32
4.2.1. Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland	33
4.2.2. Neues Programm zur Zervixkarzinomfrüherkennung ab dem Jahr 2020	33
Wesentliche Neuerungen im Kapitel Patientinnenaufklärung	34
5. Patientinnenaufklärung	34
Wesentliche Neuerungen im Kapitel Diagnostik	38
6. Diagnostik	39
6.1. Stadiendefinition – Begrifflichkeiten.....	39
6.2. Diagnostik als Grundlage der Therapiewahl	46
6.2.1. Konsentierete Abbildungen der Leitliniengruppe zur Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung	47
6.2.2. Empfehlungen zur Diagnostik	49
Wesentliche Neuerungen im Kapitel Pathologie.....	50
7. Pathologie	51
7.1. Klassifikation invasiver Zervixkarzinome.....	51
7.1.1. Tumortypisierung	51
7.1.2. Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms	51
7.1.3. Definition TNM-relevanter Parameter	51
7.2. Aufarbeitung des Gewebes	54
7.2.1. Diagnostische Biopsien	54
7.2.2. Konisationen.....	54
7.2.3. Trachelektomie	55
7.2.4. Präparat nach radikaler Hysterektomie	56
7.2.5. Lymphonodektomie-Präparate	57
7.2.6. Sentinel-Lymphknoten.....	57

7.3.	Morphologische Prognosefaktoren.....	59
------	--------------------------------------	----

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Grundlagen der Therapie.....61

8. Grundlagen der Therapie61

8.1.	Primäre Therapie.....	63
8.1.1.	Operation – Hysterektomie und Lymphonodektomie.....	63
8.1.2.	Radio(chemo)therapie	67
8.2.	Neoadjuvante medikamentöse Therapie.....	67
8.3.	Adjuvante Therapie	68
8.3.1.	Adjuvante Therapie nach primärer Operation	68
8.3.2.	Adjuvante Therapie nach primärer Radio(chemo)therapie	68
8.4.	Therapie des lokal begrenzten Zervixkarzinoms ≤ FIGO–Stadium IIA.....	69
8.5.	Therapie des Lokalrezidivs, der Metastasierung und die Palliativsituation	69
8.5.1.	Therapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms	69
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).....	69
8.5.3.	Therapie des Lokalrezidivs (c/pM0)	70
8.5.4.	Therapie in der metastasierten Situation (UICC–Stadium IVB bzw. c/pM1)	70
8.6.	Stadienabhängige Therapie	70
8.6.1.	Therapie der präinvasiven Läsionen.....	70
8.6.2.	Standard–Therapie des invasiven Zervixkarzinoms	70

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Operative Therapie.....79

9. Operative Therapie.....79

9.1.	Therapieprinzipien und –techniken.....	79
9.2.	Operatives Vorgehen	80
9.3.	Präoperative Laboruntersuchungen.....	81
9.4.	Vorgehen nach primärer Radio(chemo)therapie.....	82

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Strahlentherapie.....83

10. Strahlentherapie.....83

10.1.	Radio(chemo)therapie.....	83
10.1.1.	Techniken der Radiatio (perkutane Strahlentherapie)	83
10.1.2.	Technik der Brachytherapie in der primären kombinierten Radio(chemo)therapie	83
10.1.3.	Technik der simultanen Chemotherapie	83
10.1.4.	Indikation zur primären Radiatio oder Radio(chemo)therapie	84
10.1.5.	Adjuvante Radio(chemo)therapie	84
10.1.6.	Adjuvante (sekundäre) Hysterektomie nach kompletter Radio(chemo)therapie	84
10.1.7.	Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie	85
10.1.8.	Neoadjuvante Radio(chemo)therapie	85
10.1.9.	Ovarerhalt und Fertilität	85
10.1.10.	Adjuvante Brachytherapie.....	85
10.1.11.	Intraoperative Radiotherapie	85
10.1.12.	Anämie unter Radiochemotherapie.....	86
10.1.13.	Hyperthermie beim Zervixkarzinom	86

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Medikamentöse Therapie87

11.	Medikamentöse Therapie	87
11.1.	Primärbehandlung.....	87
11.2.	Lokalrezidiv und Metastasierung	89
11.2.1.	Lokalrezidiv	89
11.2.2.	Metastasen	89

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Supportivtherapie.....91

12.	Supportivtherapie	91
12.2.	Lokoregionäre Nebenwirkungen	91
12.2.1.	Radiogene Zystitis.....	92
12.2.2.	Radiogene Vulvovaginitis	92
12.2.3.	Lymphödem.....	92
12.2.4.	Vaginaltrockenheit, Vaginalstenose und Vaginalfibrose	92
12.2.5.	Sexuelle Funktionsstörungen	93

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Psychoonkologie und Lebensqualität ..94

13.	Psychoonkologie und Lebensqualität	94
13.1.	Psychoonkologische Hilfen	94

13.2.	Messung der Lebensqualität	94
13.2.1.	Bedeutung und Erhebung der Lebensqualität.....	95
Wesentliche Neuerungen im Kapitel Integrative Medizin.....		96
14.	Integrative Medizin	96
14.1.	Einführung	96
14.2.	Begriffsdefinition.....	96
14.3.	Verbreitung Alternativer und Komplementärer Medizin	96
14.4.	Beratung zum Bereich Komplementärer und Alternativer Medizin (CAM).....	97
14.5.	Bedeutung alternativmedizinischer Methoden	97
14.6.	Bedeutung komplementärmedizinischer Methoden	97
Wesentliche Neuerungen im Kapitel Rehabilitation.....		98
15.	Rehabilitation	98
15.2.	Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation.....	98
15.3.	Therapie von Lymphödemen im Rahmen der Rehabilitation.....	99
15.4.	Behandlung des Fatigue-Syndroms im Rahmen der Rehabilitation.....	99
15.5.	Sexualität.....	99
Wesentliche Neuerungen im Kapitel Nachsorge.....		100
16.	Nachsorge	100
16.1.	Nachsorge ohne Rezidivverdacht	100
16.2.	Anamnese, körperliche Untersuchung und Zytologie.....	102
16.3.	Kolposkopie, HPV und Sonographie	102
16.4.	Tumormarker	103
16.5.	Bildgebende Verfahren	103
16.6.	Erweiterte Diagnostik bei Rezidiv-Verdacht.....	104
16.7.	HPV-Impfung nach hochgradiger Dysplasie oder Zervixkarzinom.....	104
16.7.1.	HPV-Impfung nach Konisation	104

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Lokalrezidiv 105

17. Lokalrezidiv 105

17.1.	Epidemiologie des Lokalrezidivs und von Metastasen.....	105
17.2.	Diagnostik des Lokalrezidivs	105
17.3.	Therapie des Lokalrezidiv.....	105
17.3.1.	Behandlung des zentralen Tumorrezidivs nach operativer Primärbehandlung.....	106
17.3.2.	Behandlung des zentralen Tumorrezidivs nach primärer oder adjuvanter Radio- /Radiochemotherapie.....	107
17.3.3.	Behandlung des Beckenwandrezidivs nach operativer Primärbehandlung	107
17.3.4.	Behandlung des Beckenwandrezidivs nach primärer oder adjuvanter Radio- /Radiochemotherapie.....	108
17.3.5.	Behandlung paraaortaler Lymphknotenmetastasen	108
17.3.6.	Systemische Therapie des lokalen/lokoregionären Rezidivs und von Fernmetastasen	108
17.3.7.	Palliative Behandlung des (nicht in sano operablen) Lokalrezidivs	109
17.3.8.	Bedeutung der Hyperthermie beim Zervixkarzinom	109
17.3.9.	Immuntherapie des rezidivierenden/metastasierten Zervixkarzinoms	109

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Fernmetastasen..... 110

18. Fernmetastasen 110

18.1.	Epidemiologie bei Metastasen.....	110
18.2.	Bildgebung.....	110
18.3.	Therapieoptionen bei Fernmetastasen	111
18.3.1.	Isolierte Fernmetastasen	111
18.3.2.	Regionäre Metastasen (pelvin/paraaortal)	111
18.3.3.	Ossäre Metastasen.....	111
18.3.4.	Disseminierte Metastasen	111
18.3.5.	Medikamentöse Therapiearten in der metastasierten Situation.....	112

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Palliativmedizinische Begleitung 113

19. Palliativmedizinische Begleitung 113

19.1.	Bedürfnisse der Patientinnen	113
19.2.	Bedürfnisse von Angehörigen	114

19.3.	Palliativ- und Hospizversorgung.....	114
19.4.	Behandlung spezieller Symptome	115
19.4.1.	Symptomorientierte Behandlung bei malignen Lymphödemen (MLÖ).....	115
Wesentliche Neuerungen im Kapitel Kinderwunsch		116
20.	Kinderwunsch	116
20.1.	Operative Verfahren zum Organerhalt bei Zervixkarzinom	116
20.2.	Methoden der Fertilitätsprotektion (Ovariopexie, Kryokonservierung von Oozyten und Ovarialgewebe)	116
Wesentliche Neuerungen im Kapitel Zervixkarzinom in der Schwangerschaft.....		118
21.	Zervixkarzinom in der Schwangerschaft	118
21.1.	Diagnostik der hochgradigen Dysplasie und des invasiven Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft.....	118
21.2.	Epidemiologie und Therapieplanung des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft	118
21.2.1.	Therapieoptionen des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft in Abhängigkeit des Tumorstadiums und des Gestationsalters	119
21.2.2.	FIGO-Stadien IIB, III und IV	120
21.3.	Geburtsmodus	120
21.4.	Das Zervixkarzinom während der Schwangerschaft –ein lösbares Dilemma	121
Wesentliche Neuerungen im Kapitel Akzidentelles Karzinom nach einfacher Hysterektomie		123
22.	Akzidentelles Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie	123
Wesentliche Neuerungen im Kapitel Neuroendokrines Zervixkarzinom		124
23.	Neuroendokrines Zervixkarzinom.....	124
Wesentliche Neuerungen im Kapitel Versorgungsstrukturen		125

24.	Versorgungsstrukturen	125
24.1.	Vorbemerkungen	125
24.2.	Behandlung in onkologischen Zentren	126
24.2.2.	Zentrumsbegriff – Interdisziplinäre Tumorkonferenz	126
24.2.6.	Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung	127
25.	Qualitätsindikatoren	128
26.	Anhang.....	135
26.1.	Erläuterungen zur Methodik	135
26.1.1.	Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN	135
26.1.2.	Schema der Empfehlungsgraduierung	135
26.1.3.	Klassifikation der Konsensusstärke	136
26.1.4.	Statements	137
26.1.5.	Expertenkonsens (EK).....	137
26.1.6.	Expertenkonsens (EK) nach systematischer Recherche	137
26.1.7.	Unabhängigkeit und Darlegung der Interessenkonflikte	138
26.1.8.	Aktualität der Empfehlungen und Statements	139
27.	Abbildungsverzeichnis	145
28.	Tabellenverzeichnis	145
29.	Literaturverzeichnis	147

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, Kurzversion, 2.1, 2021, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>, [Stand: TT.MM.JJJJ]

1.6. Bisherige Änderungen an der Version 2

April 2021: Version 2.1: Korrektur von [Abbildung 1](#) / [Abbildung 2](#) (Änderung der Stadien in den Fußnoten) und [Abbildung 3](#) (Ergänzung der Legende).

1.7. 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.

1.8. 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.

1.9. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

- Langversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie (inklusive Evidenz)
- Diaversion

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/>



1.10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe 2021

1.10.1. 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)

1.10.2. 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 Centrums 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.

1.10.3. Patientinnenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Frau Heidemarie Haase von der FSH erstellt. Ihre Vertetung 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.

1.10.4. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

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

1.11. 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.

1.12. 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
EG	Empfehlungsgrad
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

Abkürzung	Erläuterung
GTV	Gross tumour volume
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

Abkürzung	Erläuterung
KFE	Krebsfrüherkennung
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
NIL	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
SSW	Schwangerschaftswoche
ST	Statement
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 konsenterte 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 Allgemeinmedizinerinnen 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. 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.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Evidenz- und Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad, Level of Evidence) sowie das Vorgehen beim Interessenkonfliktmanagement sind im Anhang [26.1](#) erläutert.

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 Impfpflicht 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) [2]. 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 [3]. 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 [4].

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 [5]. 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 [6].

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)) [7].

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 [2].

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 % [2, 8].

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 [2]. Das mittlere Erkrankungsalter für präinvasive Vorstufen liegt im Mittel 20 Jahre niedriger [2]. 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 [2].

Tabelle 3: 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 4: 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

	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
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: [2]

Die Prognose für Erkrankte hat sich deutlich verbessert. Die Sterberaten sind seit 1980 deutlich zurückgegangen. In Tabelle 3 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.

Weitere Informationen zu Regionalen Unterschieden, histologischen Subtypen und Risikofaktoren befinden sich in der Langversion der Leitlinie.

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.1. Geprüft 2021	Empfehlungen zu Prävention und Früherkennung des Zervixkarzinoms werden in den S3-Leitlinien „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien (AWMF-Registernummer 082/002)“ und „Prävention des Zervixkarzinoms (AWMF-Registernummer 015/027OL)“ bearbeitet.			EK

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-assoziiierter 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 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 [9]. 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 [10].

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) [11].

In Deutschland werden das Primäre Screening und die Abklärungsdiagnostik durch die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss (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.

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 [12, 13]. Diese orientiert sich in weiten Teilen an den Empfehlungen der S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms [11, 12]. 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.1. Geprüft 2021	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.		EK	
5.2. Geprüft 2021	Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin oder Angehörige in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.		EK	
5.3. geprüft 2021	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.		EK	
5.4. mod. 2021	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.		EK	
5.5. mod. 2021	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: <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, 		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	<ul style="list-style-type: none"> • 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. 			
5.6. Geprüft 2021	Der Patientin sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden.		EK	
5.7. Geprüft 2021	Die Patientin soll auf die Möglichkeit, Selbsthilfegruppen zu kontaktieren, hingewiesen werden.		EK	
5.8. Geprüft 2021	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.		EK	
5.9. Geprüft 2021	<p>Prinzipien, angestrebte Behandlungsziele, Dauer und die Durchführung der einzelnen Therapiemaßnahmen</p> <p>Operative Therapiemaßnahmen:</p> <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 <p>Strahlentherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Radiatio/ Radio(chemo)therapie • Sekundäre Radiatio/ Radio(chemo)therapie <p>Systemische Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neoadjuvante/ adjuvante Chemotherapie • Kombinierte Radio(chemo)therapie • Zielgerichtete Therapie <p>Nebenwirkungen der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten</p>		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	<p>Spätfolgen der Erkrankung und der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten</p> <p>Komplementäre Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassen des Hinzuziehens von Komplementärmedizin zur Reduktion von Nebenwirkungen <p>Teilnahme an klinischen Studien:</p> <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) <p>Sonstige Informationen:</p> <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) 			
5.10. Geprüft 2021	Die Patientin soll auf die Patientinnen-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom hingewiesen werden.		EK	
5.11. Geprüft 2021	Die Erkrankung Zervixkarzinom ist kein Notfall! Der Patientin ist für ihren Entscheidungsprozess ausreichend Zeit einzuräumen.		EK	
5.12. Geprüft 2021	<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) 		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 			

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 mit berücksichtigt. 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 [14] verbindlich. Für die Stadieneinteilung des histologischen Präparats gilt die TNM-Klassifikation von 2010 [15] 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 [15] zu übersetzen (Tabelle 5). 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 [15] 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 5 aufgeführten Definitionen.

Tabelle 5: Definitionen der Nomenklatur zum Zervixkarzinom (geprüft 2021)

Name	Synonyme	Englisch	TNM	FIGO	UICC	Besonderheiten	Definition in der Literatur
Präinvasive Läsion						WHO-Klassifikation von 2014 [14] stimmt nicht mit der TNM/UICC-Klassifikation von 2010 (7th edition) [16] überein	WHO 2014 [14], TNM/UICC 2010 [16]
CIN 1	LSIL*	CIN 1/LSIL	-	-	-	-	WHO 2014 [14]
CIN 2	HSIL*	CIN 2/HSIL	-	-	-	Laut WHO [14] HSIL, in TNM nicht erwähnt, da kein pTis	WHO 2014 [14]
CIN 3*	HSIL*	CIN 3/HSIL	Tis	FIGO hat kein Stadium 0	0	Wird wie CIS gewertet	WHO 2014 [14], TNM/UICC 2010 [16]
CIS*	HSIL*	CIS/HSIL	Tis	FIGO hat kein Stadium 0	0	Wird wie CIN 3 gewertet	WHO 2014 [14], TNM/UICC 2010 [16]
Invasive Karzinome						Nach der WHO-Klassifikation 2014 [14] wird die Tumorentität eingestuft. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der UICC/TNM Klassifikation 2010 [16]	TNM/UICC 2010 [16], WHO-Klassifikation 2014 [14]

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 [17] SIGN Guideline 2008 [18]: „early stage disease“ = IA1 und IA2)	Keine veröffentlichte Definition TNM/UICC 2010 [16] unterscheidet mikroskopisch und makroskopisch sichtbar
Makroinvasives Karzinom*		Macroinvasive disease	≥ Ib	≥ IB	≥ IB		Keine veröffentlichte Definition TNM/UICC 2010 [16] unterscheidet mikroskopisch und makroskopisch sichtbar
Frühes Zervixkarzinom	Lokal begrenztes Zervixkarzinom	Early cervical cancer	1A, 1b1, Ila1	IA, IB1, ausgewählte IIA1	IA, IB1, ausgewählte IIA1	Quelle: NCCN 2014 [17]	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 [17] 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 [17]	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 [16]
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 [16]
Fernmetastasen*		Distant metastasis	Jedes T, Jedes N, M1	IVB	IVB	Primär metastasierte Situation und Rezidive mit Fernmetastasen werden zusammengefasst.	TNM/UICC 2010 [16]

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 [19]. Dies erschwert natürlich die Möglichkeit von Registervergleichen. In einigen Studien konnte der Benefit ergänzender bildgebender Verfahren (z.B. MRT) gezeigt werden [20, 21]. 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:

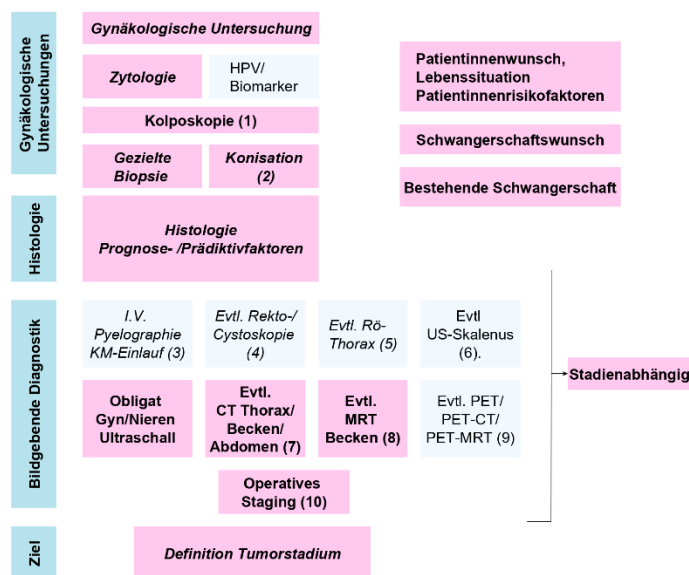
- (1) So ist bei junger Patientin mit Erstdiagnose Zervixkarzinom immer ein potentieller Kinderwunsch oder eine vorliegende Schwangerschaft schwangerschaftswochenabhängig in die Diagnostik- und Therapiewahl mit einzubeziehen.

- (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. Konsentrierte 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



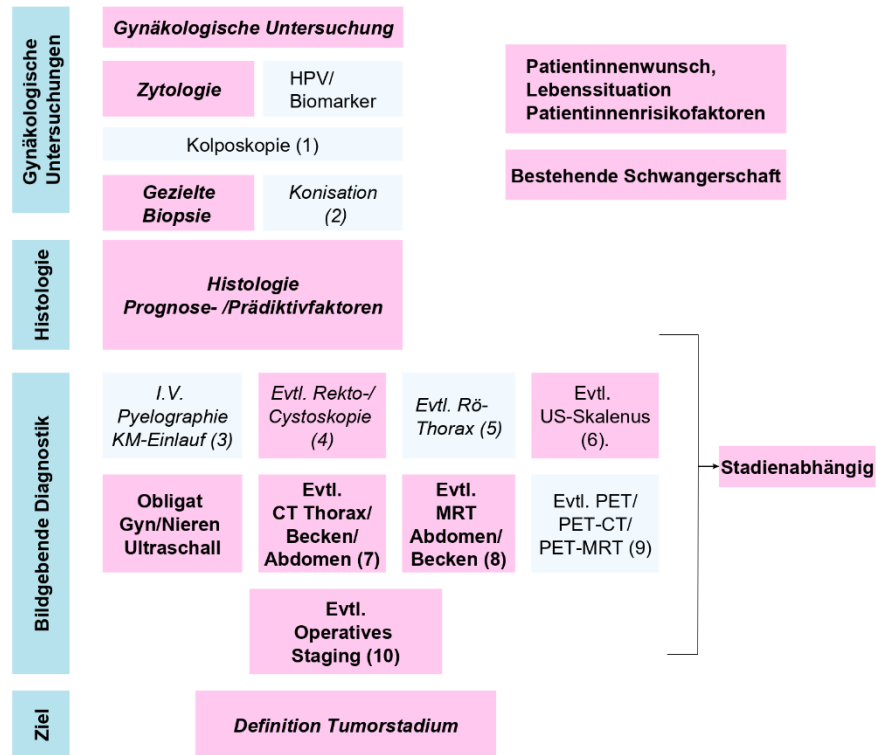
- Legende:
- Fettschrift** = Leitlinienempfehlung
 - Kursiv* = FIGO-Empfehlung
 - Fettschrift und Kursiv** = Übereinstimmende Empfehlung von FIGO und Leitlinie
 - normale Schrift = keine Empfehlung, fakultative in der Literatur beschriebene Möglichkeit
 - = Diagnostische Modalitäten (Überbegriffe)
 - = 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 (IB2 bis III). CT Thorax/Abdomen zur Diagnostik der extrapelvinen Ausbreitung (alle Patientinnen ab Stadium IB2)
- (8) Stadium IB2 bis III
- (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 8.1.1.2)

Abbildung 1: 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 IB2 bis III). CT Thorax/Abdomen zur Diagnostik der extrapelvinen Ausbreitung (alle Patientinnen ab Stadium IB2)
- (8) Stadium IB2 bis III
- (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 8.1.1.2)

Abbildung 2 Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung > FIGO-Stadium IIB (2014/2021)

6.2.2. Empfehlungen zur Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.1. mod. 2021	Zur Festlegung der lokalen Tumorausbreitung soll klinisch bildgebend der vaginale Ultraschall und zum Ausschluss einer Harnttransportstörung der Nierenultraschall durchgeführt werden.			EK
6.2. mod. 2021	Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab mindestens FIGO-Stadium IB2 und bis einschließlich III sollten ein MRT-Becken zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung erhalten.	B	1+	[18, 22, 23]
6.3. mod. 2021	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.			EK
6.4. Neu 2021	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			EK
6.5. mod. 2021	Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab mindestens FIGO-Stadium IB2 sollten ein CT-Thorax/Abdomen/Becken zur Beurteilung der Tumorausbreitung erhalten.			EK
6.6. Geprüft 2021	Bei makroskopisch nicht sicher beurteilbarem Tumor der Portio soll eine Differentialkolposkopie und gezielte Biopsie erfolgen.			EK
6.7. Geprüft 2021	Grundlage der interdisziplinären Therapieentscheidung in der Tumorkonferenz sollte das histologisch gesicherte Tumorstadium sein.			EK
6.8. mod. 2021	Das PET-CT sollte zur Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms nicht eingesetzt werden.	B	2+	[18, 24-27]
6.9. mod. 2021	Bei Erwägung eines lokalen Verfahrens (RCHT, Exenteration) zur Therapie eines Rezidivs sollte zum Ausschluss von Lymphknoten- und Fernmetastasen eine PET-CT durchgeführt werden.	B	2+	[18, 28-30]

Informationen zur Transvaginalen Sonographie in der Diagnostik des Zervixkarzinoms befinden sich in Kapitel 6.3. der Langversion der Leitlinie.

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 Tumorgröße 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.](#) und [7.23.](#)

Das Kapitel morphologische Prognosefaktoren wurde komplett überarbeitet.

Siehe Kapitel zur pathologischen Diagnostik und Prognosefaktoren inklusive:

- modifizierte [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.](#) und [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 [31].

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.1. Geprüft 2021	Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuell gültigen Auflage der WHO-Klassifikation erfolgen.		EK	
7.2. Geprüft 2021	Bei Zervixkarzinomen mit neuroendokriner Komponente soll diese mit Angabe des Prozentsatzes am Gesamttumor ausgewiesen werden.		EK	

7.1.2. Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.3. mod. 2021	Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation erfolgen.		EK	
7.4. Geprüft 2021	Der Diagnose eines mikroinvasiven Zervixkarzinoms soll die Definition der jeweils aktuellen Auflage der WHO- und TNM-Klassifikation zugrunde gelegt werden.		EK	

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 infiltrierte ist, oder nicht [32, 33].

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) [34]. 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 [34], da es sich zumeist um schrumpfungsbedingte Fixationsartefakte handelt. Jedoch ist der routinemäßige Einsatz der Immunhistochemie zum Nachweis von Lymphendothelien (z.B. D2-40) außerhalb von Studien nicht indiziert. Eine Quantifizierung von Lymphgefäßinbrüchen, wie sie z.B. beim Endometriumkarzinom beschrieben ist [35, 36] 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) [16]. 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 [34].

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 [14]. Ungeachtet neuerer Studien zum Plattenepithelkarzinom [37-39] gibt es auch bis dato kein einheitlich akzeptiertes Grading beim Plattenepithelkarzinom [40, 41],

Für das primäre endometrioides Adenokarzinom der Cervix uteri wird ein Grading in Analogie zum FIGO-Grading des endometrioiden Adenokarzinoms des Endometriums empfohlen [14, 40]. 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 [42-45]

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 [46-48], welche auch als Silva-Pattern bezeichnet wird und dessen Kriterien in [Tabelle 6](#) zusammengefasst sind: [49, 50].

Der seltenste Typ mit dem Pattern A weist dabei die wenigsten Lymphgefäßinbrüche und die geringste Zahl an pelvinen Lymphknotenmetastasen auf, wohingegen das Pattern C mit den meisten Lymphgefäßinbrüchen und der konsekutiv höchsten Zahl an Lymphknotenmetastasen prognostisch am ungünstigsten ist [47, 48]. 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 [47, 48], möglicherweise aber auch auf andere, HPV-assoziierte Subtypen des Adenokarzinoms der Cervix uteri anwendbar ist [51].

Die Verwendung der sog. Silva-Pattern beim endozervikalen Subtyp wird in der überarbeiteten Version der NCCN-Guidelines empfohlen [52].

Tabelle 6: 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 peritumoralen 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 Muzindeposits im Stroma</p> <p>Polymorphe Tumorzellen</p> <p>Mit oder ohne Lymphgefäßeinbrüche</p>

7.2. Aufarbeitung des Gewebes

7.2.1. Diagnostische Biopsien

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.5. Geprüft 2021	Das entnommene Biopsat soll in Stufenschnitten aufgearbeitet werden.			EK
7.6. mod. 2021	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.			EK

7.2.2. Konisationen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.7. Geprüft 2021	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.			EK
7.8. mod. 2021	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.			EK
7.9. Neu 2021	Ein multifokales mikroinvasives Karzinom ist definiert als der Nachweis voneinander histologisch klar separierter invasiver Foci, die einen minimalen Abstand von 0,2 cm aufweisen. Jeder invasive Tumorfokus soll separat in seiner Größe angegeben werden, wobei die größte Einzelläsion stagingrelevant ist.			

Tabelle 7: 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.10. Geprüft 2021	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.			EK
7.11. mod. 2021	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 Tumorgöße in cm (ab pT1b1), • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma), R-Klassifikation (UICC).			EK

7.2.4. Präparat nach radikaler Hysterektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.12. Geprüft 2021	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.			EK
7.13. Neu 2021	Zur Dokumentation einer intratumoralen Heterogenität sollen makroskopisch sichtbare Tumoren ≤ 2 cm vollständig aufgearbeitet und von Tumoren ab 2 cm Größe mindestens ein Block pro Zentimeter größter Tumorausdehnung eingebettet werden.			EK
7.14. Geprüft 2021	Eine tiefe Stromainfiltration ist definiert als die Invasion des Zervixkarzinoms bis in das äußere Drittel des zervikalen Stromas (> 66 %).			EK
7.15. mod. 2021	<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), <p>R-Klassifikation (UICC).</p>			EK

7.2.5. Lymphonodektomie-Präparate

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.16. Geprüft 2021	Mikrometastasen sind definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von $\geq 0,2$ mm, aber nicht größer als 0,2 cm.			EK
7.17. Geprüft 2021	Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Zervixkarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden.			EK
7.18. Geprüft 2021	Lymphknoten bis ca. 0,3 cm Größe sollten komplett eingebettet und größere Lymphknoten entlang ihrer Längsachse halbiert und ebenfalls komplett eingebettet werden.			EK
7.19. Neu 2021	Der Nachweis von isolierten Tumorzellen bzw. von Mikrometastasen soll im histologischen Befundbericht erwähnt werden und in die TNM-Klassifikation einfließen.			
7.20. Geprüft 2021	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)			

7.2.6. Sentinel-Lymphknoten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.21. Geprüft 2021	Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom sollen vollständig eingebettet und in Stufenschnitten untersucht werden.			EK
7.22. Neu 2021	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			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.23. Neu 2021	<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, <p>Die histologische Gefrierschnittuntersuchung kann durch eine intraoperative Imprintzytologie ergänzt werden.</p>			EK

Tabelle 8: IECC-Klassifikation (International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification) des Adenokarzinoms der Cervix uteri [45, 53]

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>

7.3. Morphologische Prognosefaktoren

Etablierte Prognosefaktoren beim Zervixkarzinom sind das Tumorstadium, der Nachweis von pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknotenmetastasen [54-60] .

Zu den Themen Resektionsrand, Tumorgröße, Histologie des Tumortyps, HPV-Status, IECC-Klassifikation, Veneinfiltration, *Perineuralscheideninfiltration*, *Infiltrationstiefe*, *Mikro- und Makrometastasen*, *immunhistochemisches Ultrastaging*, *molekularer Marker*, *TCGA-Klassifikation*, *Mutationslast* und *PD-L1-Expression* siehe Kapitel 7.3 der Langversion der Leitlinie.

Tabelle 9: 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	Unklar ⁴	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
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 nur in Kombination mit anderen Risikofaktoren; nicht als Einzelfaktor ⁴ zudem kaum G3 beim mikroinvasiven Karzinom ⁵ entsprechend Tumorstadium ⁶ paraaortale Lymphknotenmetastasen beim mikroinvasiven Karzinom nahezu ausgeschlossen			
EK	Konsens		

Tabelle 10: 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 Ultrastaging 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)

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.1. Geprüft 2021	<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, <p>der Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten, etwaiger Risikofaktoren.</p> <p>Über- bzw. Untertherapien sollten vermieden werden.</p>			EK

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 [61]. 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. Bisher 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.

Konsentrierte Abbildungen der Leitliniengruppe zu Therapiearten und deren Kombinationen beim Zervixkarzinom

Basierend auf Expertenkonsens, Konsens

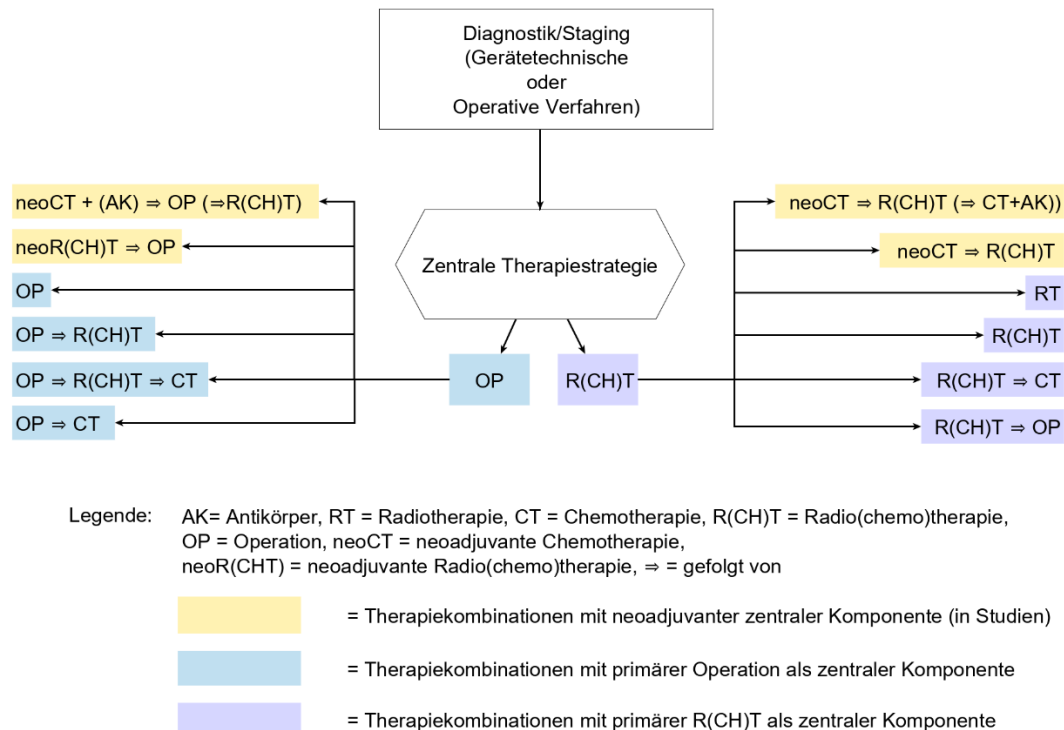


Abbildung 3: Therapiearten und deren Kombinationen für die Frau mit primärem Zervixkarzinom (Nicht alle sind Standardverfahren oder in größeren prospektiv-randomisierten Studien untersucht) (2021)

Die Abbildung 3 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 (siehe 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) [62]. Dies ist ein Unterschied zur internationalen v.a. angelsächsischen Literatur, wo ab Stadium IB2 die primäre Radio(chemo)therapie eingesetzt wird [63]. Im Stadium IIB wird in dieser Leitlinie im Gegensatz zu älteren Leitlinien auch für Deutschland die primäre R(CHT) nach einem operativen Staging präferiert. Bei Vorliegen mehrerer präoperativ nachgewiesener Risikofaktoren (d.h. Lymphangiosis (L1), R1, G3 (fragliche Bedeutung und nur in Kombination mit zwei weiteren Risikofaktoren), neuroendokrines Karzinom, Tumor > 4 cm [Stadium], oder intraoperativer Befund pN1 bzw. histologisch positive Lymphknotenmetastasen. (siehe [Tabelle 9](#) und [Tabelle 10](#)) 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

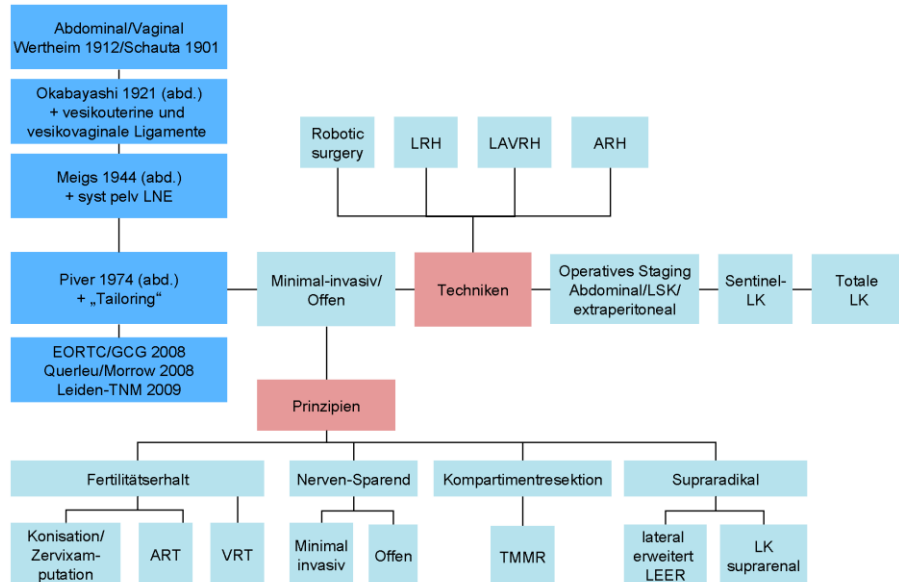
Die operativen Therapieoptionen (primär, adjuvant) sind durch die neuen technischen Entwicklungen vielfältig geworden.

8.1.1.1. Operation der Gebärmutter

Zur Klassifikation der radikalen Hysterektomie wird als Standard die Piver-Rutlege-Klassifikation von 1974 verwendet [64]. 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) [65-67], die sich aber als Standard nicht durchgesetzt haben. Die vorliegende Leitlinie bezieht sich deshalb auf die Piver-Rutlege-Klassifikation [64], 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



Legende: ART = abdominale radikale Trachelektomie, VRT = vaginale radikale Trachelektomie, TMMR = totale mesometriale Resektion, LEER = laterally extended endopelvic resection, LRH = laparoskopische radikale Hysterektomie, LAVRH = laparoskopisch assistierte vaginale radikale Hysterektomie, LSK = Laparoskopie, LNE = Lymphonodektomie, LK = Lymphknoten, ARH = Abdominale Radikale Hysterektomie

- = geschichtliche Meilensteine der Entwicklung der OP-Techniken
- = einzelne OP-Techniken oder -prinzipien
- = übergeordnete Gliederung

Abbildung 4: Operative Therapietechniken und -prinzipien (2014, 2021)

8.1.1.2. Lymphonodektomien bzw. Sentinellymphknoten zur Definition des Tumorstadiums

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.2. Geprüft 2021	Die Therapie soll in Abhängigkeit des histologischen Tumorstadiums erfolgen, verifiziert mittels Operativem Staging oder interventioneller Diagnostik.		EK	
8.3. mod. 2021	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.		EK	
8.4. mod. 2021	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 <ul style="list-style-type: none"> • Anfärbung Darstellung bzw. Detektion mittels Indocyaningrün 	A	2++	[68-70]

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 [71, 72].

Sentinel-Lymphonodektomie

Die Sentinel-Lymphonodektomie 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 [73].

8.1.1.4. Drainageneinlage nach Lymphonodektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.5. Geprüft 2021	Nach pelviner Lymphonodektomie sollte auf die Einlage einer retroperitonealen Drainage in das OP-Gebiet zur Vermeidung von Lymphozysten verzichtet werden.	B	1+	[74]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.6. Geprüft 2021	Eine medikamentöse neoadjuvante Therapie kann bei ausgewählten Risikopatientinnen durchgeführt werden.	0	1-	[75, 76]
8.7. Geprüft 2021	Die Bedeutung tumorbefallener Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie für die weitere Therapieplanung ist unklar.		EK	

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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.8. Geprüft 2021	<p>Die adjuvante Therapie nach primär operativer Therapie sollte anhand des postoperativen histologischen Tumorstadiums folgendermaßen erfolgen:</p> <p>Negative Lymphknoten; R0; keine Risikofaktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> Nachsorge <p>Negative Lymphknoten; R0; ein oder 2 Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Stromainvasion, Tumorgröße > 4 cm)</p> <ul style="list-style-type: none"> Individuelle Entscheidung <p>Histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen pelvin (pN1) oder R1 oder simultan mehrere ≥ 3 Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Stromainvasion, Tumorgröße > 4 cm sowie Grading G3, falls 2 weitere Risikofaktoren vorliegen)</p> <ul style="list-style-type: none"> Adjuvante Radio(chemo)therapie inklusive Lymphabflussgebiete des histologisch nachgewiesenen Bereichs (pelvin); <p>EK nach systematischer Recherche (siehe Leitlinienreport) für pN1</p> <p>Histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen paraaortal (pM1)</p> <ul style="list-style-type: none"> Erweiterte adjuvante Radio(chemo)therapie inklusive Lymphabflussgebiete des histologisch nachgewiesenen Bereichs (pelvin und paraaortales Feld); <p>EK nach systematischer Recherche (siehe Leitlinienreport) für pM1</p> <p>Fernmetastasen M1 (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, Ovarmetastasen)</p> <ul style="list-style-type: none"> Systemische Chemotherapie; Radiotherapie nur bei Blutungsproblematik indiziert. 		EK	

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.9. Geprüft 2021	In den Stadien ≤ FIGO-Stadium IIA sollte bei nicht zu erwartender adjuvanter Therapie (fehlende präoperative Risikofaktoren) die primär operative Therapie erfolgen.		EK	

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 Aufklärungsgesprächs 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 [63]. 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 9](#) (Mikroinvasives Karzinom) und [Tabelle 10](#) (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)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.10. mod. 2021	<p>Im <i>Stadium IA1</i> ohne <u>Risikofaktor</u></p> <p>soll folgendermaßen therapiert werden:</p> <p>Operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphknotenentfernung ist nicht indiziert. • nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei Sicherheitsbedürfnis der Patientin: <ul style="list-style-type: none"> ○ einfache Hysterektomie. • bei Kinderwunsch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Konisation (in sano) mit Zervixkürettage. • bei positiven Rändern im Konisat (R1): <ul style="list-style-type: none"> ○ Wiederholung der Konisation oder ○ Durchführung einer Trachelektomie (in sano, mit prophylaktischer Permanentcerclage). • nach erfolgreicher Schwangerschaft: <ul style="list-style-type: none"> ○ sekundäre Hysterektomie möglich, v.a. bei HPV-Persistenz, Pap-Auffälligkeiten, Wunsch nach maximaler Sicherheit, eingeschränkter oder aufgehobener Beurteilbarkeit der Zervix. <p>Radio(chemo)therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht indiziert. 		EK	
8.11. Neu 2021	<p>Im <i>Stadium IA1</i> mit <u>Lymphgefäßinfiltration (L1)</u></p> <p>soll folgendermaßen therapiert werden:</p> <p>Operation:</p> <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. <p>Radio(chemo)therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht indiziert. 		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.12. mod. 2021	<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 		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.13. mod. 2021	<p>Im <i>Stadium IA2</i> <u>mit mindestens zwei Risikofaktoren</u> sollte folgendermaßen therapiert werden:</p> <p>Operation (kein Fertilitätserhalt möglich) mit SNB:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging: <ul style="list-style-type: none"> ◦ radikale Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) mit Resektion der medialen (Uterusnahen) Hälfte der Parametrien (Piver II). • bei tumorbefallenen Sentinellymphknoten oder pelvinen Lymphknoten-metastasen: <ul style="list-style-type: none"> ◦ zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). • bei prämenopausalen Patientinnen: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion. • bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: <ul style="list-style-type: none"> ◦ operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie. <p>Radio(chemo)therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> ◦ R(CH)T im histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsfeld. 		EK	

8.6.2.2. FIGO-Stadium IB1 und IIA1

Histologisch gesichertes Zervixkarzinom Stadium IB1 und IIA1

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.14. mod. 2021	<p>Im Stadium IB1 und IIA1 sollte folgendermaßen therapiert werden:</p> <p>Operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging <ul style="list-style-type: none"> ○ radikale Hysterektomie mit Resektion der 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>		EK	

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.15. Geprüft 2021	<p>Im <i>Stadium IB2, IIA2 und IIB</i> mit maximal 2 Risikofaktoren sollte folgendermaßen therapiert werden:</p> <p>Operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging: <ul style="list-style-type: none"> ○ radikale Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) Typ Piver III ○ mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette. • bei pelvinen Lymphknotenmetastasen: <ul style="list-style-type: none"> ○ zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). • bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: <ul style="list-style-type: none"> ○ operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie. • bei Scheidenbefall: <ul style="list-style-type: none"> ○ (partielle) radikale Kolpektomie mit tumorfreiem Resektatrand. • bei postmenopausalen Patientinnen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Adnexektomie beidseits • bei prämenopausalen Patientinnen mit Adenokarzinom: <ul style="list-style-type: none"> ○ Adnexektomie beidseits. • bei prämenopausalen Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom: <ul style="list-style-type: none"> ○ prätherapeutische Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion, sowohl vor geplanter R(CH)T als auch während der OP bei notwendiger adjuvanter Therapie. <p>Radio(chemo)therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> ○ R(CH)T. • bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin: <ul style="list-style-type: none"> ○ R(CH)T. • Stadium IIB: <ul style="list-style-type: none"> ○ R(CH)T bevorzugt. <p>Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.</p>		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.16. mod. 2021	Die radikale Hysterektomie vor der geplanten Radio(chemo)therapie hat keinen Vorteil für das krankheitsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben der Patientin.		EK	

8.6.2.4. FIGO-Stadium III

Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom Stadium III

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.17. Geprüft 2021	<p>Im <i>Stadium III</i> sollte folgendermaßen therapiert werden:</p> <p>Operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologische Verifizierung der Ausbreitung <ul style="list-style-type: none"> ○ Operatives Staging oder interventionelle Abklärung. • bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: <ul style="list-style-type: none"> ○ operative Entfernung vor einer Radio(chemo)therapie. <p>Radio(chemo)therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R(CH)T nach Operativem Staging. 		EK	

8.6.2.5. FIGO-Stadium IV

Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom Stadium IVA und IVB

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.18. Geprüft 2021	<p>Im <i>Stadium IVA</i> sollte folgendermaßen therapiert werden:</p> <p>Operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in ausgesuchten Fällen: <ul style="list-style-type: none"> ○ primäre Exenteration; <p>Radio(chemo)therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R(CH)T ist Therapie der Wahl. 		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.19. Geprüft 2021	<p>Im <i>Stadium IVB</i> sollte folgendermaßen therapiert werden:</p> <p>Operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomorientierte Therapie; <p>Radiotherapie oder Radio(chemo)therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomorientierte Therapie; <p>Medikamentöse Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die palliative Systemtherapie ist die Therapie der Wahl; <p>Weitere Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • best supportive care; <p>Palliativmedizin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palliativmedizinische Frühintervention. 		EK	

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 4). 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 multimodale Therapien zu vermeiden, sprich eine adjuvante Radiochemotherapie oder adjuvante Operation zu vermeiden und die Morbidität gering zu halten. Diese Zielsetzung folgt v.a. der nervenschonende Therapieansatz der totalen mesometrialen Resektion (TMMR). In über 500 Patientinnen konnten unizentrisch prospektiv sehr vielversprechende Survivaldaten nachgewiesen werden [71, 72]. 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 4).

9.2. Operatives Vorgehen

Die klassische Operationstechnik ist die radikale Hysterektomie. Diese wird stadienabhängig in der Klassifikation nach Piver-Ruthledge et al. 1974 [64] in Anlehnung an die Empfehlungen von Wertheim, Meigs, Latzko, Okabayashi und anderen durchgeführt (siehe Abbildung 4 und Klassifikation der radikalen Hysterektomie).

Die Grundprinzipien der Operation bestehen bei der abdominellen 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 Blasenresection 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 [64]:

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.1. Geprüft 2021	In der Postmenopause sollte bei makroinvasivem Karzinom eine beidseitige Adnexektomie im Rahmen einer Hysterektomie durchgeführt werden.		EK	
9.2. Neu 2021	Die offene radikale Hysterektomie sollte den Patientinnen bis FIGO IB1 angeboten werden.	B	1+	[77]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.3. Geprüft 2021	Die Wertigkeit der sekundären Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie bezogen auf die Lokalrezidivrate, das krankheitsfreie Überleben, das metastasenfreie Überleben oder das Gesamtüberleben ist unklar.		EK	
9.4. Geprüft 2021	Eine Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie bei klinischer und bildgebender Komplettremission hat eine höhere Morbidität im Vergleich zur alleinigen primären Radio(chemo)therapie.		EK	
9.5. Geprüft 2021	Ob die sekundäre Hysterektomie nach primärer R(CH)T als einfache oder radikale Hysterektomie durchgeführt werden soll, ist unklar		EK	

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)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.1. mod. 2021	Intensitätsmodulierte Techniken sollten zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes in der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms zum Einsatz kommen.	B	1+	[78]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.2. Geprüft 2021	Die Brachytherapie sollte Bestandteil des kurativen Therapiekonzeptes in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms, die eine Radio(chemo)therapie beinhaltet, sein.	B	4	[18]
10.3. mod. 2021	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		EK	

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 [79-81] (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 [82] (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 [83]. 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.4. Geprüft 2021	Bei der Patientin mit Zervixkarzinom soll bei Indikationsstellung zu einer primären Radiotherapie ab Stadium IB2 diese in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie erfolgen.	A	1++	[79, 80]

10.1.5. Adjuvante Radio(chemo)therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.5. Geprüft 2021	Die adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren zum Einsatz kommen.	B	1-	[82, 84]

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 [85-87]. 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 [88] bzw. für eine Subgruppe von Patientinnen mit Adenokarzinomen [89]. Die Operation kann das Risiko für Komplikationen erhöhen. Deshalb wird als Salvage-Hysterektomie eher eine eifche HE als eine radikale empfohlen[90]. 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 [91-94]. (siehe Kapitel 9.4 Vorgehen nach primärer Radio(chemo)therapie).

10.1.7. Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.6. Geprüft 2021	Der Stellenwert der konsolidierenden Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie ist nicht gesichert.	ST	1-	[83, 95]

10.1.8. Neoadjuvante Radio(chemo)therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.7. Geprüft 2021	Die neoadjuvante Radio(chemo)therapie sollte außerhalb von Studien nicht angewandt werden.		EK	

10.1.9. Ovarerhalt und Fertilität

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.8. Geprüft 2021	Zum Erhalt der hormonellen Funktion des Ovars sollte der jungen Patientin die Ovariopexie und hochkonformale Strahlentherapietechniken angeboten werden.		EK	

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 [96].

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 [97-101]. 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.9. mod. 2021	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.	B	2++	IGN 2008 [18]

10.1.13. Hyperthermie beim Zervixkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.10. Geprüft 2021	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.	0	1-	[102]
10.11. mod. 2021	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.	ST	1-	[103]
10.12. Geprüft 2021	Die lokoregionäre Hyperthermie soll qualitätsgesichert und standardisiert erfolgen, möglichst im Rahmen von wissenschaftlichen Studien.		EK	

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 [79-81, 104-109] (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 [79-81, 109]. 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 [82, 110-112] (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 [113] (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.

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 Tumorgöße von größer 4 cm,
- Bildgebender Verdacht auf positive Lymphknoten,
- Vorliegen von mehreren histopathologisch definierten Risikofaktoren wie G3, L1, V1.

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 tumorbehaftete 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 [114] (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 Aufklärungsgesprächs 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 [115]. Die Kombinationstherapien unterscheiden sich nicht wesentlich in ihrer Wirksamkeit [116], wobei bis dato einzig die Kombination aus Cisplatin mit Topotecan einen Überlebensvorteil gegenüber der Cisplatinmonotherapie gezeigt hat [117]. 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 [115, 116]. 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.

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 Gesamtansprechrate 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) [118].

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.1. Geprüft 2021	Die Supportivtherapie zur Prophylaxe und Minimierung therapie- oder tumorbedingter Symptome soll leitliniengerecht erfolgen.		EK	

Wir verweisen an dieser Stelle auf die „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 1.3 – Februar 2020 AWMF-Registernummer: 032/054OL “ [119].

Die Querschnittsleitlinie behandelt ausführlich folgende Bereiche:

- Tumorthherapie induzierte Anämie: Verweis auf Kapitel 3 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“
- Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Neutropenie mit granulopetischen Wachstumsfaktoren, Verweis auf Kapitel 4 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.
- Tumorthherapie induzierte Nausea und Emesis: Verweis auf Kapitel 5 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.
- Tumorthherapie induzierte Diarrhoe: Verweis auf Kapitel 6.6 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.
- Orale Mucositis durch systemische Tumorthherapie: Verweis auf Kapitel 7 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.
- Tumorthherapie induzierte Hauttoxizität: Verweis auf Kapitel 8 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.
- Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN): Verweis auf Kapitel 9 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.
- Ossäre Komplikationen: Verweis auf Kapitel 10 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.
- Paravasate: Verweis auf Kapitel 11 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.
- 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 (= Aminothiolum) 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 [120].

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 [121].

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, Bepanthentampons) ein mögliches Instrument zur Prophylaxe der Vaginalstenose [122].

12.2.5. Sexuelle Funktionsstörungen

Die ausreichende Information der Patientinnen über Auswirkungen der Therapie auf ihr Sexualeben und über die Möglichkeiten prophylaktisch-therapeutischer Maßnahmen (z.B. vaginale Dilatation) ist ein existenzieller Bestandteil der Therapie der Patientin mit Zervixkarzinom [122] (siehe auch Kapitel 15.5 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
13.1. Geprüft 2021	Die psychoonkologische Versorgung von Patientinnen mit Zervixkarzinom ist ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar.		EK	
13.2. Geprüft 2021	Eine psychosoziale Beratung und Unterstützung soll allen Patientinnen und deren Angehörigen bedarfsgerecht angeboten werden.		EK	
13.3. Geprüft 2021	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.		EK	
13.4. Geprüft 2021	Das Thema Sexualität sollte aktiv exploriert werden, um weiteren Unterstützungsbedarf und entsprechende Hilfestellungen einleiten zu können.		EK	
13.5. Geprüft 2021	Psychosoziale Hilfen sollten in allen Krankheitsphasen allen Patientinnen und ihren Angehörigen niedrigschwellig angeboten werden.		EK	

13.2. Messung der Lebensqualität

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
13.6. Geprüft 2021	Untersuchungen zur Lebensqualität bei Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen sowohl in klinischen Studien als auch in der Versorgungsforschung durchgeführt werden.		EK	

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 [123]. 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 [123]. 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 [123]: generische (EORTC QLQ-C30; FACT-G) [123], entitätsspezifische (EORTCQLQ-CX24; FACT-Cx) [123] sowie ggf. ergänzende Einzelitems (z.B. aus der EORTC Item-Library) für bisher nicht abgebildete Symptombereiche [123].

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 [124]. 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 [125, 126]. 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 [127]. 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 %) [128]. 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 [129]. 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)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
14.1. Geprüft 2021	Eine Beratung zu Komplementären und Alternativen Methoden (CAM) sollte erfolgen. Wenn Patientinnen entsprechende Methoden anwenden, sollte dies erfasst werden.		EK	

14.5. Bedeutung alternativmedizinischer Methoden

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
14.2. Geprüft 2021	Alternativmedizinische Behandlungsoptionen, d. h. Maßnahmen, die unter Verzicht auf Methoden der konventionellen Medizin versuchen, Frauen mit Zervixkarzinom zu behandeln, sollen abgelehnt werden.		EK	

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.

Zu den einzelnen komplementärmedizinischen Maßnahmen und deren Effekt auf Verbesserung der Therpiewirksamkeit oder der Prognose und der Reduktion von Nebenwirkungen siehe Kapitel 14.6.1 bis 14.6.3. der Langversion der Leitlinie.

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
15.1. Geprüft 2021	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.		EK	
15.2. Geprüft 2021	Therapiebedingte Störungen sollen bei der Rehabilitation und Nachsorge erfragt und behandelt werden.		EK	

Vollständige Ausführungen zu den Themen „Vor der Rehabilitation“, „Ziele der Rehabilitation“, „Überwindung körperlicher, seelischer und sozialer Folgen“, „Berufliche Hilfestellungen“, „Studienlage zur Rehabilitation bei onkologischen PatientInnen“, „Kostenträger und gesetzliche Grundlage“, „Bio-psycho-soziales Modell“ und „Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF)“ befinden sich in der Langversion der Leitlinie.

15.2. Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
15.3. Geprüft 2021	Bei Belastungsharninkontinenz und/oder Stuhlinkontinenz sollte den Patientinnen mit Zervixkarzinom ein Beckenbodentraining angeboten werden.	B	1++	[130-136]

15.3. Therapie von Lymphödemen im Rahmen der Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
15.4. Geprüft 2021	Bei manifestem Lymphödem sollte eine kombinierte Therapie aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression angeboten werden.		EK	

15.4. Behandlung des Fatigue-Syndroms im Rahmen der Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
15.5. Geprüft 2021	Bei Fatigue sollte den Patientinnen aktive Trainingsformen (Kraft- und/oder Ausdauertraining) angeboten werden.	B	1++	[137-139]

15.5. Sexualität

Maligne Tumoren des Genitaltraktes und insbesondere das Zervixkarzinom sowie dessen Behandlung haben enorme Auswirkungen auf die Sexualität der Patientinnen. Als subjektiv besonders belastend berichten die Patientinnen häufig neben einer verringerten Libido von vaginaler Trockenheit und Dyspareunie [140, 141]. Darüber hinaus sind mit der Erkrankung und Ihrer Therapie ausgeprägte Konsequenzen für die emotionale Integrität auch im Rahmen der Veränderung der sexuellen Anatomie verbunden [141]. Identitätskrisen sind nicht selten [141-143].

Die Auswirkungen der Erkrankung auf die sexuelle Gesundheit sind epidemiologisch gut dokumentiert, aber Literatur bezüglich ihrer Behandlung ist begrenzt [144]. Allerdings konnte für Patientinnen, die mit kurativer Intention behandelt wurden, die positive Wirksamkeit psychoedukativer Maßnahmen auf die Lebensqualität nachgewiesen werden [145]. Diese Patientinnen profitierten von Informationen bezüglich alternativer Hormontherapien, Scheidenzäpfchen und Vaginaldilatoren [146, 147]. 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 [148-154].

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
16.1. Geprüft 2021	<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. 		EK	

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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
16.2. Geprüft 2021	<p>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.</p>		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
16.3. Geprüft 2021	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.			

Tabelle 11: 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

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

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

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

Level of Evidence:EK Starker Konsens

Tabelle 12: 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

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).

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.

Level of Evidence:EK Starker Konsens

Tabelle 13: 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

⁶ **Vaginal- und Nierenultraschall:** Zur Früherkennung von Harnleiterobstruktionen (Z.n. Radio(chemo)therapie, Beckenwandrezidiv) im ca. 6-monatlichen Intervall möglich.

⁷ **Ultraschall (Oberbauch, Skalenus):** Nur bei klinischem Verdacht.

⁸ **Port:** Inspektion des Ports sofern vorhanden und Spülung desselben im 6-monatigen Intervall (auch falls Nachsorgeintervall > 6 Monate).

⁹ **Mammadiagnostik:** Mammographie, Mammasonographie als Basis, danach nach Vorgaben des GKFP.

¹⁰ **Tumormarker:** SCC im Serum bei Plattenepithelkarzinomen, CEA und CA 125 bei Adenokarzinomen nur falls bei Primärdiagnose erhöht, nicht in der Routine.

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.

Level of Evidence: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 [15.5](#) Sexualität).

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

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

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
16.4. Geprüft 2021	Die routinemäßige Kontrolle von Tumormarkern zur Diagnose von Rezidiven soll nicht durchgeführt werden.		EK	

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).

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 [155].

Bei Frauen mit klinischem oder bildgebendem Rezidivverdacht kann die PET-CT die Suche nach distanten Metastasen unterstützen [156]. 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 [157].

16.6. Erweiterte Diagnostik bei Rezidiv-Verdacht

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
16.5. Geprüft 2021	Bei Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv soll die histologische Sicherung erfolgen.		EK	

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 [158]. 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 [159-162] und zur Absenkung der Reinfektionsrate nach stattgehabter HPV-Infektion sinnvoll sein kann [163-168]. 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
16.6. Geprüft 2021	Die Bedeutung einer prophylaktischen HPV-Impfung nach einer abgeschlossenen Zervixkarzinombehandlung ist unklar.		EK	

**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

Zur Epidemiologie des Lokalrezidivs und von Metastasen siehe Kapitel 17.1. der Langversion der Leitlinie.

17.2. Diagnostik des Lokalrezidivs

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
17.1. Geprüft 2021	Bei Auftreten eines Lokalrezidivs soll zur Therapieplanung eine entsprechende bildgebende Diagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen.		EK	

17.3. Therapie des Lokalrezidiv

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
17.2. Geprüft 2021	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. 		EK	

Tabelle 14: 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)		
Level of Evidence: EK	Konsens (92,3% [12/13])	

17.3.1. Behandlung des zentralen Tumorrezidivs nach operativer Primärbehandlung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
17.3. Geprüft 2021	Beim zentralen Rezidiv der nicht vorbestrahlten Patientin sind die Exenteration oder die Radiochemotherapie möglich.		EK	
17.4. Geprüft 2021	Aufgrund der geringeren Morbidität sollte bei nicht vorbestrahlten Patientinnen mit Rezidiv eine Radiochemotherapie durchgeführt werden.		EK	
17.5. Geprüft 2021	Die Exenteration beim Rezidiv soll nur erfolgen, wenn eine Resektion in sano möglich erscheint und keine Fernmetastasierung vorliegt.		EK	

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

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 % [169]. 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 [170, 171]. 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 [170, 171]. 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 % [172]. Lymphogene Metastasen paraaortal und möglicherweise auch pelvin (diesbezüglich sind die Angaben in der Literatur kontrovers) [173, 174], 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 [175]. Alternative therapeutische Massnahmen in dieser Situation könnten LEER und IORT sein [176, 177], 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 [178]. 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 % [179-181]). 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) [182-185], sowie betreffend die Kombination mit systemischen Therapien und/oder lokoregionärer Hyperthermie sind publiziert [186-190]. Beachtenswert sind Spätkomplikationen in 15 % der Fälle in Form von rektovaginalen Fisteln, Strikturen (Rektum, Ureter) und chronischen Schmerzen [100, 185]. 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 [177, 191-193].

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
17.6. Geprüft 2021	Im vorbestrahlten Volumen soll keine erneute Radiotherapie mit kurativer Dosis verabreicht werden.		EK	

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 [194-196]. 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 [197]. 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 %) [198]. 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 [199]. 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 Tumorrezidiv 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
17.7. Geprüft 2021	Eine operative Intervention beim Lokalrezidiv kann in palliativer Zielsetzung zur Linderung tumorspezifischer Beschwerden erfolgen.		EK	
17.8. Geprüft 2021	Eine radiotherapeutische Intervention beim nicht in sano operablen Lokalrezidiv kann in palliativer Zielsetzung zur Linderung tumorspezifischer Beschwerden erfolgen.		EK	

17.3.8. Bedeutung der Hyperthermie beim Zervixkarzinom

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 [200]. Die bislang vorliegende Evidenz beruht dabei durchwegs auf kleinen Studien und Fallberichten zu therapeutischen Vakzinen, Checkpoint-Inhibitoren und adoptivem Zelltransfer (siehe Langversion der Leitlinie).

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 [201, 202].

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 5](#)) 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 5](#)). 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 [203]. Falls möglich ist daher die histologische Sicherung anzustreben.

18.3. Therapieoptionen bei Fernmetastasen

18.3.1. Isolierte Fernmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
18.1. Geprüft 2021	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.		EK	

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 in der Langbversion).

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
18.2. Geprüft 2021	Bei einer disseminierten oder einer lokalen Therapie nicht zugänglichen Metastasierung besteht eine Indikation zur Durchführung einer palliativen medikamentösen Therapie.	ST	1+	[116, 204, 205]
18.3. mod. 2021	Die palliative medikamentöse Therapie sollte in Form einer platinhaltigen Kombinations-Chemotherapie durchgeführt werden.	B	1+	[116, 204-206]

18.3.5. Medikamentöse Therapiearten in der metastasierten Situation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
18.4. mod. 2021	Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen. 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.	0	1+	[116, 206, 207]
18.5. Geprüft 2021	Kombinationstherapien haben eine höhere Morbidität und Toxizität als die Monotherapie. Kombinationstherapien haben eine höhere Ansprechrate. In Bezug auf das Gesamtüberleben konnte bisher nur für die Kombination Cisplatin mit Topotecan ein geringer absoluter Überlebensvorteil gezeigt werden.	ST	1+	[116, 204, 208]
18.6. Neu 2021	Alternativ zu Cisplatin kann auch Carboplatin in der Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt werden.	0	1+	[206, 207]
18.7. Neu 2021	Bei Cisplatin-naiven Patientinnen sollte Cisplatin bevorzugt werden.	B	1-	[206]

18.3.5.1. Zielgerichtete Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
18.8. mod. 2021	Patientinnen mit metastasierten oder rezidiviertem/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.	B	1+	[209]

18.3.5.2. Second-line Therapien beim Zervixkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
18.9. Neu 2021	Bei Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom sind Checkpointinhibitoren eine weitere Therapiemöglichkeit.		EK	

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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
19.1. Geprüft 2021	Allen Patienten <i>soll</i> nach der Diagnose einer nicht heilbaren Krebserkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	A	1-	[210-218]
19.2. Geprüft 2021	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.		EK	
19.3. Geprüft 2021	Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung und einer hohen Komplexität ihrer Situation <i>sollen</i> eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten.	A	1-	[214, 215, 218]

19.1. Bedürfnisse der Patientinnen

Das oberste palliativmedizinische Therapieziel – die individuelle Lebensqualität – kann nur gemeinsam mit der Patientin bewertet und definiert werden [219, 220]. Belastungen der Patientin können körperlicher, psychosozialer, spiritueller und existentieller Art sein [221-233]. 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-Malefizenz 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 [217]. 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 [217].

19.3. Palliativ- und Hospizversorgung

Palliativmedizinische Versorgung umfasst medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung vom Beginn einer nicht-heilbaren Tumorerkrankung bis zum Tod [221-234]. In der Palliativsituation werden alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert [232, 233]. Die bedarfsgerechte Verfügbarkeit palliativer Therapieangebote ist Ergebnis langjähriger Konsentierungsprozesse [232]. Abgestufte Palliativversorgung ist die notwendige Voraussetzung die Behandlungsintensität entsprechend der Symptombelastung zu variieren und gleichzeitig eine Kontinuität der palliativen Unterstützung zu gewährleisten [235, 236].

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 [223]. 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) [224, 233, 237-242] 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). [232, 233].

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 [217]. 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 [217].

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 [243]. 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.

Die Themengebiete „Erfassung und Evaluation“, „Therapie“, „Obstipation“, „Maligne Intestinale Obstruktion (MIO)“, „Umgang mit Anus Praeter /Stoma“, „Maligne Wunden“, „Tumor bedingte Kloakenbildung“, „Schmerzen“, „Depression“ und „Fatigue“ siehe die Langversion der Leitlinie.

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
20.1. Neu 2021	Frauen mit Zervixkarzinom im Frühstadium und Kinderwunsch sollen Fertilitätserhaltende Therapieoption angeboten werden.		EK	

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 [244].

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 [245]. 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 in der Langversion).

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 [246]. Die Strahlenwirkung auf die Ovarien ist dabei stark altersabhängig [247]. 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].

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 [248, 249]. 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 [250-254]. 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) [255].

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 [256]. Die publizierte Inzidenz von Zervixkarzinomen in der Schwangerschaft ist gering und liegt zwischen 0,02 % und 0,9 % [257].

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
21.1. Geprüft 2021	In der Schwangerschaft soll jeder zytologische Verdacht auf eine höhergradige Dysplasie oder auf ein Karzinom kolposkopisch und bioptisch abgeklärt werden.	A	2+	[258]

21.2. Epidemiologie und Therapieplanung des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft

Das Zervixkarzinom ist das häufigstes gynäkologisches Malignom in der Schwangerschaft mit einer Inzidenz von 0,1 - 12:10.000 [259]. 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 [259]. 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 [259]. 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 [260, 261].

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 [261, 262].

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 [263, 264]. 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 [263, 264]. 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 [265, 266]. 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 [267].

Bei nachgewiesenem Nodalbefall sollte eine Schwangerschaftsbeendigung zumindest diskutiert werden, um zeitnah eine Radiochemotherapie zu initiieren [268]. 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 [267].

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 [269]. 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 [270].

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 [267] oder Carboplatin AUC5 q3w / Paclitaxel 80mg/m² KOF weekly sind möglich [256, 271]. 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 [272]. Es wird ein plazentarer Filtrationsmechanismus für Platin angenommen, da die gemessenen Platinkonzentrationen im Nabelschnurblut nur 23-65% und in der Amnionflüssigkeit 11-42% der im mütterlichen Blut entsprechen [272]. Die wenn auch geringe Datenlage zum Einsatz von Carboplatin in der Schwangerschaft scheint auf eine geringere Toxizität hinzuweisen [273].

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 [270].

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 [265].

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 [274]. 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 [274].

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 [274, 275].

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 Frühgeburtslichkeit, 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
22.1. Geprüft 2021	Bei akzidentiellm 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.		EK	

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 [276, 277]. Es kommt häufig bei jüngeren Frauen vor (mittleres Erkrankungsalter 45 Jahre) [278, 279]. Der Nachweis von HPV, insbesondere HPV 16 und 18, scheint ein Risikofaktor zu sein [280]. Beim NECC handelt es sich meistens um exophytisch wachsende Tumore [281].

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) [282, 283]. Das kleinzellige NECC stellt mit 80 % der Fälle den häufigsten Subtyp dar [282] (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 [284-289]. Die Prognose der Erkrankung wird vornehmlich durch das FIGO-Stadium und den Lymphknotenstatus beeinflusst [290], sowie durch die Infiltrationstiefe [286], Rauchen, Alter und eine rein kleinzellige Histologie [289, 291]. 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 [281, 285, 287]. Die 5 Jahre Überlebensrate beträgt zwischen 34 - 37 % mit einem mittleren Gesamtüberleben von 40 Monaten [292, 293]. Das mittlere Rezidiv-freie Überleben beträgt 16 Monate [292].

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 [292, 293]. In Anlehnung zum histologisch ähnlichen kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) erfolgt häufig eine Chemotherapie aus Etoposid und Cisplatin / Carboplatin (PE) oder Vincristin, Adriamycin und Cyclophosphamid (VAC) [292, 293]. Bei lokal fortgeschrittenem NECC (IIB-IVB) oder Rezidiv erfolgt die kombinierte Radiochemotherapie bzw. Chemotherapie [292, 293]. Beim Rezidiv zeigt sich nach platinhaltiger Primärtherapie möglicherweise eine Kombination aus Topotecan, Paclitaxel und Bevacizumab überlegen im Vergleich zu PE oder VAC [292]. 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 [292]. Zur Therapieplanung kann die Vorstellung in einer spezialisierten Tumorkonferenz für Neuroendokrine Tumore erfolgen.

Im Rahmen der klinische Nachsorge ist zu beachten, dass im zweiten und dritten Jahr nach Erkrankung insgesamt 68 % der Patientinnen versterben [292].

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
24.1. Geprüft 2021	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.		EK	

Das Kapitel 24.2.21. „Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung“ ist in der Langversion der Leitlinie zu lesen.

24.2.2. Zentrumsbegriff – Interdisziplinäre Tumorkonferenz

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
24.1. Geprüft 2021	Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.		EK	

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 [294, 295].

Die Themen „Interdisziplinäre Versorgungskette“, „Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe (2014;2021)“, „Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte“ und „Qualitätsindikatoren der Zertifizierung als gesetzliche Qualitätssicherungsmaßnahmen“ (Kapitel 24.2.3. bis 24.2.5.) sind in der Langversion der Leitlinie enthalten.

24.2.6. Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
24.2. Geprüft 2021	Ärztliche Aus- und Weiterbildung in der Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom sollte in einem Gynäkologischen Krebszentrum/Onkologischen Zentrum erfolgen.		EK	

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 [296]. 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 [297]. 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)		
<p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit Vorstellung in der Tumorkonferenz</p> <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose, Rezidiv oder neu aufgetretener Fernmetastasierung eines Zervixkarzinoms</p>	<p>5.2</p> <p>Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Vorstellung der Patientinnen in der Tumorkonferenz</p>
<p>Anmerkung: Teilnehmer der Tumorkonferenz sind Gynäkologe, Pathologe, Radiologe, Radioonkologe</p>		

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> <p>histologischer Typ nach WHO</p> <p>Grading</p> <p>Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status)</p> <p>Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)</p> <p>Staging (pTNM und FIGO) bei konisierten Patientinnen unter Berücksichtigung des Konisationsbefundes</p> <p>Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2</p> <p>Invasionstiefe in Relation zur Zervixwanddicke (metrisch oder Prozentangabe) bei radikaler Hysterektomie</p> <p>dreidimensionale Tumorgöße in cm (ab pT1b1)</p> <p>minimaler Abstand zu den Resektionsrändern (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma)</p> <p>R-Klassifikation (UICC)</p> <p>Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und Tumorresektion</p>	<p>8.1</p> <p>Die Tumortypisierung soll nach der letzten Auflage WHO-Klassifikation erfolgen.</p> <p>8.3</p> <p>Die Stadieneinteilung soll nach der letzten Auflage der TNM-Klassifikation erfolgen.</p> <p>8.4</p> <p>Der Diagnose eines mikroinvasiven Zervixkarzinoms soll die Definition der jeweils aktuellen Auflage der WHO- und TNM-Klassifikation zugrunde gelegt werden.</p> <p>8.10</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>8.11</p> <p>Der Befundbericht zur Trachelektomie soll folgende Angaben beinhalten:</p> <p>histologischer Typ nach WHO</p> <p>Grading</p> <p>Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status)</p> <p>Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)</p> <p>Staging (TNM)</p> <p>Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2</p> <p>dreidimensionale Tumorgöße in cm (ab pT1b1)</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig vollständige Befundberichte bei Erstdiagnose Zervixkarzinom und Tumorresektion</p>

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Anmerkungen
	<p>minimaler Abstand zu den Resektionsrändern (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma)</p> <p>R-Klassifikation (UICC)</p> <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> <p>histologischer Typ nach WHO</p> <p>Grading</p> <p>Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status)</p> <p>Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)</p> <p>Staging (TNM), bei konisierten Patientinnen unter Berücksichtigung des Konisationsbefundes</p> <p>Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2</p> <p>Invasionstiefe in Relation zur Zervixwanddicke (metrisch oder Prozentangabe)</p> <p>dreidimensionale Tumorgröße in cm (ab pT1b1)</p> <p>minimaler Abstand zu den Resektionsrändern (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma, pT2a-Tumoren Vagina, pT2b Parametrium),</p> <p>R-Klassifikation (UICC)</p>	
<p>QI 3: Angaben im Befundbericht bei Lymphonodektomie (geprüft 2021)</p>		

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Anmerkungen
<p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit Befundbericht mit Angabe zu:</p> <p>Zahl befallener LK im Verhältnis zu entfernten LK</p> <p>Zuordnung zur Entnahmelokalisation (pelvin/paraaortal)</p> <p>Angabe der größten Ausdehnung der größten LK-metastase in mm/cm</p> <p>Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der LK-metastase.</p> <p>Nachweis von isolierten Tumorzellen oder von Mikrometastasen</p> <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> <p>Angabe der Zahl der entfernten/untersuchten LK in Zuordnung zur Entnahmelokalisation</p> <p>Angabe der Zahl der befallenen LK im Verhältnis zur Zahl der entfernten/untersuchten LK in Zuordnung zur Entnahmelokalisation</p> <p>Angabe der größten Ausdehnung der größten LK-metastase in mm/cm</p> <p>Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der LK-metastase</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig vollständige Befundberichte bei mit Zervixkarzinom und Lymphonodektomie</p>
<p>QI 4: zytologisches/histologisches Lymphknotenstaging (geprüft 2021)</p>		
<p>Zähler: Anzahl Patientinnen mit zytologischem/histologischem LK-staging</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:</p> <p>Möglichst häufig zytologisch/histolo</p>

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Anmerkungen
Nenner: Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO Stadium \geq IA2 - IVA		gisches LK-staging bei Zervixkarzinom FIGO Stadium \geq IA2 - IVA
Anmerkung: Zytologisches/ Histologisches LK-Staging = für Diagnostik; keine Lymphonodektomie.		
QI 5: Cisplatinhaltige Radiochemotherapie (geprüft 2021)		
Zähler: Anzahl Patientinnen mit cisplatinhaltiger Radiochemotherapie Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und primärer Radiochemotherapie	11.4 Bei der Patientin mit Zervixkarzinom soll bei Indikationsstellung zu einer primären Radiotherapie ab Stadium IB2 diese in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie erfolgen.	EG A, LoE 1++ Qualitätsziel: Möglichst häufig cisplatinhaltige Radiochemotherapie bei Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und primärer Radiochemotherapie
QI 6: Adjuvante Radio(chemo)therapie (geprüft 2021)		
Zähler: Anzahl Patientinnen mit adjuvanter Radio(chemo)therapie Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und radikaler Hysterektomie	Abgeleitet von einer Zielstellung der Leitlinie: Erhebung des Status quo der medizinischen Versorgung, insbesondere bezugnehmend auf den Qualitätsindikator 6 zur adjuvanten Radio(chemo)therapie, da keine Daten existieren, wie viele Patientinnen stadiengerecht adjuvant mit einer kombinierten cisplatinhaltigen Radio(chemo)therapie behandelt werden.	Qualitätsziel: aktuell: Erfassung des status quo; langfristig: Reduktion der adjuvanten Therapie zugunsten einer alleinigen primären Operation oder einer alleinigen Radio(chemo)therapie im Risikokollektiv (unimodale Therapie)
QI 7: Histologische Sicherung (geprüft 2021)		

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Anmerkungen
<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: Möglichst häufig prätherapeutische histologische Sicherung bei Patientinnen mit Zervixkarzinom und Therapie eines Lokalrezidivs</p>
<p>QI 8: Ausbreitungsdiagnostik beim Lokalrezidiv (geprüft 2021)</p>		
<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: Möglichst häufig bildgebende Diagnostik bei Patientinnen mit Lokalrezidiv eines Zervixkarzinoms</p>
<p>QI 10: Vollständiger Befundbericht Konisation (neu 2021)</p>		
<p>Zähler: Alle Patientinnen des Nenners mit Befundberichten mit Angaben zu:</p> <p>Art der Läsion (CIN, AIS, SMILE)</p> <p>Lokalisation (endo-, ektozervikal)</p> <p>Ausdehnung bei Invasion mit Angabe Größenausdehnung, Lymph-, Blutgefäß- sowie Perineuralscheideninvasion</p> <p>Grading</p> <p>Status Resektionsränder (R-Status)</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: Möglichst häufig vollständiger Befundbericht bei Patientinnen mit Konisation</p>

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Anmerkungen
<p>Nenner: Alle Patientinnen mit HSIL (CIN II/III), AIS, SMILE u/o Zervixkarzinom, die eine Konisation erhalten haben</p>		
<p>Anmerkung: Der Indikator ist durch Dysplasieeinheiten/-sprechstunden und Gynäkologische Krebszentren zu erheben</p>		

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

26.1. Erläuterungen zur Methodik

26.1.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in [Tabelle 15](#) aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>).

Tabelle 15: 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

26.1.2. 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 [26.1.4](#)) und Empfehlungen das Evidenzlevel (nach SIGN, siehe 26.1.1) 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 16](#)), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 16: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

26.1.2.1. 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.

26.1.3. 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 17](#) dargestellt und orientiert sich am Regelwerk der AWMF [298].

Tabelle 17: 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

26.1.4. 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.

26.1.5. 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 16](#).

26.1.6. 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 16](#). In den jeweiligen Hintergrundtexten wird die Festlegung der Empfehlungsgrade angesichts der nicht vorhandenen Evidenzgrundlage erläutert.

26.1.7. 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 18](#) 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 18: 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 verschiedenerer 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).

26.1.8. 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 (mod.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.

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 Tumorgroße und -ausbreitung	IIIC	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten, ungeachtet der Tumorgroße 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 [15]
- 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
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) [16]

27. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosestellung Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung \leq FIGO-Stadium IIB (2014/2021)	47
Abbildung 2 Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung $>$ FIGO-Stadium IIB (2014/2021)	48
Abbildung 3: Therapiearten und deren Kombinationen für die Frau mit primärem Zervixkarzinom (Nicht alle sind Standardverfahren oder in größeren prospektiv-randomisierten Studien untersucht) (2021)	62
Abbildung 4: Operative Therapietechniken und -prinzipien (2014, 2021)	64

28. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der beteiligten Arbeitsgemeinschaften, Fachgesellschaften, Organisationen und Patientenvertretergruppen sowie der entsandten Mandatsträger	13
Tabelle 2: Verwendete Abkürzungen	17
Tabelle 3: Relative 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei Zervixkarzinom in Abhängigkeit vom UICC-Stadium aus dem Krebsregister Bayern (n=14.606), 1998-2011	30
Tabelle 4: Inzidenzen und Mortalität frauenspezifischer Karzinome 2021	30
Tabelle 5: Definitionen der Nomenklatur zum Zervixkarzinom (geprüft 2021)	40
Tabelle 6: Histologische Kriterien der verschiedenen Invasionsmuster (Pattern) des endozervikalen Adenokarzinoms (sog. Silva-System; [158-160])	53
Tabelle 7: RIO-Klassifikation (2011) Addendum 1	55
Tabelle 8: IECC-Klassifikation (International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification) des Adenokarzinoms der Cervix uteri [45, 53]	58
Tabelle 9: Zusammenfassung von Standard-, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim mikroinvasiven Karzinom (Stadium T1a laut TNM-Klassifikation) (modifiziert 2021)	59
Tabelle 10: Zusammenfassung von Standard-, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim makroinvasiven Karzinom (Stadium $>$ T1a laut TNM-Klassifikation) (modifiziert 2021)	60
Tabelle 11: Obligate lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle (geprüft 2021)	101
Tabelle 12: Fakultative lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle (geprüft 2021)	101
Tabelle 13: Fakultative erweiterte Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle (geprüft 2021)	102
Tabelle 14: Therapieoptionen beim Zervixkarzinomrezidiv (modifiziert 2021)	106
Tabelle 15: Schema der verwendeten Evidenzklassifikation nach SIGN	135
Tabelle 16: Schema der Empfehlungsgraduierung	136

Tabelle 17: Klassifikation der Konsensusstärke	137
Tabelle 18: Kategorien für die Bewertung der Interessenkonflikte.....	138
Tabelle 19: Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien (modifiziert 2021).....	140
Tabelle 20: Übersicht der UICC-Stadien (geprüft 2021)	144

29. Literaturverzeichnis

1. AWMF, *Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms*. 2008.
2. **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.
3. 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.
4. *RKI Epidemiologisches Bulletin Juni 2019* Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/26_18.pdf?__blob=publicationFile.
5. 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.
6. Luostarinen, T., et al., *Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers*. *Int J Cancer*, 2018. 142(10): p. 2186-2187.
7. 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.
8. *Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)*. 2014 [cited 2019 11.08.2019]; Available from: <https://atlas.gekid.de/CurrentVersion/atlas.html>.
9. 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.
10. 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.
11. *S3-LL_Prävention_des_Zervixkarzinoms_Langversion 1.1 - März 2020 AWMF-Registernummer 015/0250L*. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom_Praevention/LL_Prävention_des_Zervixkarzinoms_Langversion_1.1.pdf.
12. *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.
13. *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.
14. 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.
15. Wittekind, C., *TNM Klassifikation maligner Tumoren - Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019*. 2020: Wiley-VCH, Weinheim.
16. Wittekind, C. and H. Meyer, *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 2010, Weinheim: Wiley-VCH Verlag.
17. *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.
18. SIGN, *SIGN: Management of Cervical Cancer*. 2008.
19. Horn, L.C., et al., *The 2019 FIGO classification for cervical carcinoma-what's new?* *Pathologie*, 2019. 40(6): p. 629-635.
20. Dappa, E., et al., *The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review*. *Insights Imaging*, 2017.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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>.
32. 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.
33. Liebig, C., et al., *Perineural invasion in cancer: a review of the literature*. Cancer, 2009. **115**(15): p. 3379-91.
34. Wittekind, C., et al., *TNM Supplement. A Comentary on Uniform USe*. 2012, London: Wiley-Blackwell.
35. 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.
36. Peters, E.E.M., et al., *Reproducibility of lymphovascular space invasion (LVSI) assessment in endometrial cancer*. Histopathology, 2019. **75**(1): p. 128-136.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Horn, L.C., et al., *[Grading of gynecological tumors : Current aspects]*. Pathologe, 2016. **37**(4): p. 337-51.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Hodgson, A., et al., *International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification: Validation and Interobserver Reproducibility*. Am J Surg Pathol, 2019. **43**(1): p. 75-83.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Stolnicu, S., L. Hoang, and R.A. Soslow, *Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix*. Virchows Arch, 2019. **475**(5): p. 537-549.
50. Horn, L.C., et al., *[Grading of gynecological tumors : Current aspects]*. Pathologe, 2016. **37**(4): p. 337-51.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Cohen, P.A., et al., *Cervical cancer*. Lancet, 2019. **393**(10167): p. 169-182.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. GBA, *AQUA Qualitätsreport 2012*. 2013.
63. NCCN, *NCCN Guideline 2.2013 Cervical Cancer.pdf*. 2013.
64. 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.
65. 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.
66. Querleu, D. and C.P. Morrow, *Classification of radical hysterectomy*. Lancet Oncol, 2008. **9**(3): p. 297-303.
67. Trimpos, J.B., *TNM-like classification of radical hysterectomy*. Gynecol Oncol, 2009. **113**(3): p. 397-8.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.

73. Marnitz, S., et al., *Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2006. **103**(1): p. 35-44.
74. 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.
75. 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.
76. Rydzewska, L., et al., *Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**: p. CD007406.
77. Ramirez, P.T., et al., *Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer*. N Engl J Med, 2018. **379**(20): p. 1895-1904.
78. Lin, Y., et al., *Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis*. Radiat Oncol, 2018. **13**(1): p. 177.
79. Green, J., et al., *Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(3): p. CD002225.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. *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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Hass, P., et al., *Adjuvant hysterectomy after radiochemotherapy for locally advanced cervical cancer*. Strahlenther Onkol, 2017. **193**(12): p. 1048-1055.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.

96. Small, W., Jr., et al., *American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy*. Brachytherapy, 2012. **11**(1): p. 58-67.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Greer, B.E., et al., *Cervical cancer*. J Natl Compr Canc Netw, 2010. **8**(12): p. 1388-416.
114. 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.
115. 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.
116. Scatchard, K., et al., *Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **10**: p. CD006469.
117. 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.
118. 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.
119. 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_Laengversion_1.3.pdf.
120. 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.
 121. 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.
 122. Miles, T. and N. Johnson, *Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(9): p. Cd007291.
 123. Radoschewski, M., *Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße: Entwicklungen und Stand im Überblick*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2000. 43(3): p. 165-189.
 124. Hack, C., *Integrative Medizin in der Gynäkologischen Onkologie*. Geburtsh Frauenheilk, 2013. 73: p. R65-R80.
 125. 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.
 126. *Consortion of Academic Health Centers for Integrative Medicine*. [cited 2019 30.08.2019]; Available from: <https://imconsortium.org/about/introduction/>.
 127. 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.
 128. Greenwald, H.P. and R. McCorkle, *Remedies and life changes among invasive cervical cancer survivors*. Urol Nurs, 2007. 27(1): p. 47-53.
 129. Horneber, M., et al., *How Many Cancer Patients Use Complementary and Alternative Medicine: A Systematic Review and Metaanalysis*. Integr Cancer Ther, 2011.
 130. 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.
 131. 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.
 132. Hosker, G., J.D. Cody, and C.C. Norton, *Electrical stimulation for faecal incontinence in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD001310.
 133. 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.
 134. 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.
 135. 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.
 136. 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.
 137. 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.
 138. Cramp, F. and J. Daniel, *Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD006145.
 139. 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.
 140. Frumovitz, M., et al., *Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors*. J Clin Oncol, 2005. 23(30): p. 7428-36.
 141. Wilmoth, M.C. and P. Botchway, *Psychosexual implications of breast and gynecologic cancer*. Cancer Invest, 1999. 17(8): p. 631-6.
 142. Juraskova, I., et al., *Post-treatment sexual adjustment following cervical and endometrial cancer: a qualitative insight*. Psychooncology, 2003. 12(3): p. 267-79.
 143. 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.
 144. 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.
 145. 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.

146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. Hurria, A. and C. Hudis, *Follow-up care of breast cancer survivors*. Crit Rev Oncol Hematol, 2003. 48(1): p. 89-99.
152. Rojas, M.P., et al., *Follow-up strategies for women treated for early breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(1): p. CD001768.
153. 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.
154. 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.
155. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®) Cervical Cancer Version 1.2020 - January 14, 2020*.
156. 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.
157. Fyles, A. and C. Walker-Dilks, *PET Imaging in Cervical Cancer*. Cancer Care Ontario, 2009.
158. STIKO. *Impfkalender 2019/2020 - RKI _ 08/2019*. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.pdf?__blob=publicationFile.
159. Beier, D., *HPV-Impfung - Mitteilung der Sächsischen Impfkommisio*m. Ärzteblatt Sachsen, 2011. 1.
160. Hampl, M., [Value of general human papillomavirus vaccination in sexually active women]. Dtsch Med Wochenschr, 2009. 134 Suppl 2: p. S95-9.
161. 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.
162. *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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. Peiretti, M., et al., *Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature*. Surg Oncol, 2012. 21(2): p. e59-66.
170. 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.

171. 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.
172. Marnitz, S., et al., *Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2006. **103**(3): p. 1023-30.
173. 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.
174. 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.
175. Estape, R. and R. Angioli, *Surgical management of advanced and recurrent cervical cancer*. Semin Surg Oncol, 1999. **16**(3): p. 236-41.
176. 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.
177. Hockel, M., *Laterally extended endopelvic resection (LEER)--principles and practice*. Gynecol Oncol, 2008. **111**(2 Suppl): p. S13-7.
178. Coleman, R.L., et al., *Radical hysterectomy for recurrent carcinoma of the uterine cervix after radiotherapy*. Gynecol Oncol, 1994. **55**(1): p. 29-35.
179. 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.
180. 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.
181. Ijaz, T., et al., *Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma*. Gynecol Oncol, 1998. **70**(2): p. 241-6.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. Maneo, A., et al., *Concurrent carboplatin/5-fluorouracil and radiotherapy for recurrent cervical carcinoma*. Ann Oncol, 1999. **10**(7): p. 803-7.
188. 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.
189. 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.
190. Windschall, A., et al., *Radiation therapy and simultaneous chemotherapy for recurrent cervical carcinoma*. Strahlenther Onkol, 2005. **181**(8): p. 545-50.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. 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.

197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. Bhatla, N., et al., *Cancer of the cervix uteri*. Int J Gynaecol Obstet, 2018. **143 Suppl 2**: p. 22-36.
202. Horn, L.C., et al., *[The 2019 FIGO classification for cervical carcinoma-what's new?]*. Pathologe, 2019. **40**(6): p. 629-635.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. Haun, M.W., et al., *Early palliative care for adults with advanced cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **6**: p. Cd011129.
211. Adler, K., et al., *Integration of palliative care into intensive care : Systematic review*. Anaesthetist, 2017. **66**(9): p. 660-666.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. Hui, D., et al., *Integration of oncology and palliative care: a systematic review*. Oncologist, 2015. **20**(1): p. 77-83.
216. 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.
217. *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].
218. Hui, D., et al., *Referral Criteria for Outpatient Palliative Cancer Care: A Systematic Review*. Oncologist, 2016. **21**(7): p. 895-901.
219. 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.
220. 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.

221. network, N.c.c. *Palliative Care 2.2012*. Clinical practical guidelines in oncology 2012 Available from: www.nccn.org.
222. Organization, W.H., *Palliative Care; Cancer control : knowledge into action : WHO guide for effective programmes ; module 5*. 2007.
223. 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.
224. 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>.
225. Improvement, I.f.C.S., *Health care guidelines: palliative care- 3d edition*. 2009.
226. 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.
227. Committee, O.G.A., *Palliative Care: Recognizing Eligible Patients and Starting the Discussion*. 2008.
228. 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.
229. 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.
230. (NICE), N.I.f.C.E., *Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer*, NICE, Editor. 2004: London.
231. *NIH State-of-the-Science Conference Statement on improving end-of-life care*. NIH Consens State Sci Statements, 2004. 21(3): p. 1-26.
232. 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.
233. 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.
234. Lindenfeld, J., et al., *HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline*. J Card Fail, 2010. 16(6): p. e1-194.
235. Gaertner, J., et al., *Palliative care consultation service and palliative care unit: why do we need both?* Oncologist, 2012. 17(3): p. 428-35.
236. 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.
237. 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.
238. Bruera, E. and S. Yennurajalingam, *Palliative Care in Advanced Cancer Patients: How and When?* Oncologist, 2012.
239. Levy, M.H., et al., *NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care*. J Natl Compr Canc Netw, 2009. 7(4): p. 436-73.
240. 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.
241. WHO, *Palliative care*. Geneva, 2007: p. 62.
242. Gaertner, J., et al., *Integrating Palliative Medicine into Comprehensive Breast Cancer Therapy - a Pilot Project*. Breast Care (Basel), 2011. 6(3): p. 215-220.
243. *Leitlinie Lymphödem der Sektion Pflege der DGP 2014* Available from: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/Leitlinie_Lymphoedem_end.pdf.
244. *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.
245. 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.
246. Wallace, W.H., A.B. Thomson, and T.W. Kelsey, *The radiosensitivity of the human oocyte*. Hum Reprod, 2003. 18(1): p. 117-21.
247. Irtan, S., et al., *Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer*. Lancet Oncol, 2013. 14(13): p. e601-8.

248. 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.
249. Lawrenz, B., et al., *Efficacy and safety of ovarian stimulation before chemotherapy in 205 cases*. Fertil Steril, 2010. **94**(7): p. 2871-3.
250. 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.
251. Pacheco, F. and K. Oktay, *Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis*. Reprod Sci, 2017. **24**(8): p. 1111-1120.
252. 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.
253. 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.
254. 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.
255. Shimada, M., et al., *Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix*. Gynecol Oncol, 2006. **101**(2): p. 234-7.
256. 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.
257. 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.
258. Fader, A.N., et al., *Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(2): p. 113 e1-6.
259. 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.
260. 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.
261. 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.
262. 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.
263. Germann, N., et al., *Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer*. Ann Oncol, 2005. **16**(3): p. 397-402.
264. 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.
265. 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.
266. 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.
267. Morice, P., et al., *Gynaecological cancers in pregnancy*. Lancet, 2012. **379**(9815): p. 558-69.
268. 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.
269. Marnitz, S., et al., *Cisplatin application in pregnancy: first in vivo analysis of 7 patients*. Oncology, 2010. **79**(1-2): p. 72-7.
270. Esposito, S., et al., *Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(38): p. e4899.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. Goncalves, C.V., et al., *Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy*. Sao Paulo Med J, 2009. **127**(6): p. 359-65.

275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. Abeler, V.M., et al., *Small cell carcinoma of the cervix. A clinicopathologic study of 26 patients*. *Cancer*, 1994. **73**(3): p. 672-7.
280. 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.
281. Schmidt, D., L.C. Horn, and F. Kommos, *[Neuroendocrine carcinomas of the cervix]*. *Pathologe*, 2005. **26**(4): p. 262-5.
282. 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.
283. 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. .
284. 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.
285. 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.
286. 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.
287. 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.
288. 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.
289. 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.
290. 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.
291. Chan, J.K., et al., *Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis*. *Cancer*, 2003. **97**(3): p. 568-74.
292. Tempfer, C.B., et al., *Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature*. *BMC Cancer*, 2018. **18**(1): p. 530.
293. 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.
294. Beckmann, M.W., *Frauenarzt/-ärztin der Zukunft: müssen die Kliniken neu strukturiert werden?* *Der Gynäkologe*, 2010. **43**(9): p. 748-756.
295. Beckmann, M.W., et al., *Dreistufenmodell optimiert Behandlung unter Kostendeckung*. *Dtsch Arztebl*, 2007. **104**(44): p. 3004-3009.
296. 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/>.
297. 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*.
298. 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>].