

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

Kurzversion 1.0 – September 2014

AWMF-Registernummer: 032/033OL

Leitlinie (Kurzversion)

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Kurzversion	6
1.1.	Herausgeber	6
1.2.	Federführende Fachgesellschaft(en)	6
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	6
1.4.	Kontakt	6
1.5.	Zitierweise	6
1.6.	Besonderer Hinweis	7
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	7
1.8.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	8
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	9
1.9.1.	Koordination und Redaktion	9
1.9.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren	9
1.9.3.	Patientenbeteiligung	10
1.9.4.	Methodische Begleitung	10
1.9.5.	Auftragnehmer der Leitliniengruppe	10
1.10.	Allgemeine Hinweise zu verwendeten Bezeichnungen	11
1.11.	Verwendete Abkürzungen	12
2.	Einführung	15
2.1.	Geltungsbereich und Zweck	15
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung	15
2.1.2.	Adressaten	16
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	17
2.2.	Grundlagen der Methodik	18
2.2.1.	Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN	18
2.2.2.	Schema der Empfehlungsgraduierung	19
2.2.3.	Statements	19
2.2.4.	Expertenkonsens (EK)	19
2.2.5.	Expertenkonsens (EK) nach systematischer Recherche	19
2.2.6.	Unabhängigkeit und Darlegung der Interessenkonflikte	20
3.	Epidemiologie	21
3.1.	Inzidenz und Mortalität	21
4.	Prävention und Früherkennung	22
5.	Versorgungsstrukturen	22

Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte	23
6. Patientinnenaufklärung	24
7. Diagnostik.....	28
7.1. Stadiendefinition – Begrifflichkeiten	28
7.2. Diagnostik als Grundlage der Therapiewahl	29
7.2.1. Konsentierete Abbildungen der Leitliniengruppe zur Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung	29
8. Pathologie	32
8.1. Klassifikation invasiver Zervixkarzinome	32
8.2. Aufarbeitung des Gewebes	32
8.3. Morphologische Prognosefaktoren	35
9. Grundlagen der Therapie.....	36
9.1. Primäre Therapie.....	38
9.1.1. Operation – Hysterektomie und Lymphonodektomie	38
9.2. Neoadjuvante medikamentöse Therapie	39
9.3. Adjuvante Therapie.....	40
9.4. Therapie der Frühstadien ($\leq$ FIGO-Stadium IIA)	40
9.5. Therapie des Lokalrezidivs, der Metastasierung und die Palliativsituation	40
9.5.1. Therapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms	41
9.5.2. Therapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (FIGO-Stadium IIB bis IVA und IB2/IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren)	41
9.5.3. Therapie des Lokalrezidivs (pM0)	41
9.5.4. Therapie in der metastasierten Situation (UICC-Stadium IVB/pM1)	41
9.6. Stadienabhängige Therapie.....	42
9.6.1. Therapie der präinvasiven Läsionen	42
9.6.2. Standard-Therapie des invasiven Zervixkarzinoms.....	42
9.7. Die besonderen Situationen	49
10. Operative Therapie.....	50
10.1. Therapieprinzipien und -techniken.....	50
10.2. Operatives Vorgehen	50
10.3. Präoperative Laboruntersuchungen.....	51
10.4. Vorgehen nach primärer Radio(chemo)therapie	51
11. Strahlentherapie.....	52
11.1. Radio(chemo)therapie.....	52

11.2.	Anämie unter Radio(chemo)therapie	53
12.	Medikamentöse Therapie	53
13.	Supportivtherapie.....	54
14.	Psychoonkologie und Lebensqualität.....	54
14.1.	Psychoonkologische Hilfen.....	54
14.2.	Messung der Lebensqualität	55
15.	Komplementäre und Alternative Medizin	56
16.	Rehabilitation.....	56
16.1.	Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation	56
17.	Nachsorge	57
17.1.	Nachsorge ohne Rezidivverdacht.....	57
17.2.	Anamnese, körperliche Untersuchung und Zytologie.....	59
17.3.	Kolposkopie, HPV und Sonographie	60
17.4.	Tumormarker	60
17.5.	Bildgebende Verfahren	60
17.6.	Erweiterte Diagnostik bei Rezidiv-Verdacht.....	60
17.7.	HPV-Impfung nach hochgradiger Dysplasie oder Zervixkarzinom.....	61
18.	Lokalrezidiv	61
19.	Metastasen	63
20.	Palliativmedizinische Begleitung	64
21.	Qualitätsindikatoren.....	65
22.	Forschungsbedarf	66
23.	Anhang.....	67
23.1.	Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien und UICC-Stadien	67
24.	Abbildungsverzeichnis.....	71

25.	Tabellenverzeichnis	71
26.	Literatur	71

1. Informationen zu dieser Kurzversion

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)

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 1.0, 2014, AWMF Registernummer: 032/033OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, (Zugriff am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie 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.

Die Leitlinie ist in allen ihren Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe e.V. 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 Organtumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Kurzversion der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Neben der Langversion mit ausführlichen Erläuterungen zu den Empfehlungen gibt es die folgenden ergänzenden Dokumente zu dieser Leitlinie:

- Leitlinienreport
- Patientinnenleitlinie (Fertigstellung 2015 geplant)
- Evidenzbericht des CEB, Basel: Erstellung der interdisziplinären S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ von Dr. Heike Raatz MSc, Dr. sc. Viktoria Gloy und Hanna Ewald MPH, CEB, Basel
- Evidenzberichte von Dipl. geogr. Reina Tholen MPH zu Physio- bzw. Bewegungstherapeutischen Verfahren.
- DIA-Version (englisch, deutsch)

Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html
- www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinie
- www.krebshilfe.de
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)
- Beteiligte Fachgesellschaften (z. B. www.dggg.de/leitlinien/)

1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Koordination und Redaktion

Leitlinienkoordinatoren: Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Prof. Dr. Peter Mallmann

Leitliniensekretär: Dr. Martin C. Koch

Projektteam: Stefanie Bernreuther (Wissenschaftliche Hilfskraft), Anna-Lisa Brandl (Doktorandin), Laura Sammet (Wissenschaftliche Hilfskraft), Moritz Thomas (Doktorand)

1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren

- Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) – Prof. Dr. Marek Zygmunt
- Arbeitsgemeinschaft für Palliativmedizin (APM) – (Prof. Dr. Ulrich R. Kleeberg)
- Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO) – Prof. Dr. Joachim Weis, Gabriele Blettner
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) – Prof. Dr. Peter Mallmann, Prof. Dr. Anton Scharl
- Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) – Dr. Anja Welt
- Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO) – Prof. Dr. Karsten Münstedt
- Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) – Prof. Dr. Dirk Vordermark
- Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS) – PD Dr. Karin Jordan, Dr. Christa Kerschgens
- Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC) – Prof. Dr. Wolfgang Kühn, Prof. Dr. Michael Menton
- Berufsverband der Frauenärzte (BVF) – Dipl.-med. Ulrich Freitag, Dr. Manfred Steiner
- Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland (BNGO) – Dr. Hans-Joachim Hindenburg
- Berufsverband zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD) – Prof. Dr. Klaus-Joachim Neis
- Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (BLFG) – Prof. Dr. Alexander T. Teichmann
- Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs (FSH) – Heidemarie Haase
- Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie – Viszeralchirurgie (CAO-V) – Prof. Dr. Christiane Bruns
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) – Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Prof. Dr. Christian Dannecker
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) – Prof. Dr. Michael Reinhardt
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) – PD Dr. Jan Gärtner
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) – Prof. Dr. Lars-Christian Horn
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) – Prof. Dr. Simone Marnitz-Schulze
- Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ) – Prof. Dr. Dietmar Schmidt
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) – Prof. Dr. Bernd Hamm
- Deutsche Vereinigung für Sozialarbeit im Gesundheitswesen (DVSG) – Dr. Claudia Schulz-Behrendt

- Komplementäre Leitlinie zur Früherkennung, Zertifizierungskommission gynäkologischer Krebszentren – Prof. Dr. Peter Hillemanns
- Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK) – (Kerstin Paradies)
- Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK) – Ulla Henschler

Mandatsträger, die in Klammern aufgeführt sind, haben sich an der Erstellung der Leitlinie nicht beteiligt.

Darüber hinaus waren an der Erstellung der Leitlinie die folgenden Fachexperten ohne Abstimmungsmandat beteiligt:

- Prof. Dr. Rainer Kimmig (European Society of Gynaecological Oncology/ESGO),
- PD Dr. Edward Wight (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe/AGO der SGGG)
- Prof. Dr. Arnim Bader (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe/AGO der OEGGG)
- Dr. Barbara Zimmer MPH, MA (MDK Nordrhein, Kompetenz Centrum Onkologie, keine Autorin auf expliziten Wunsch des MDK)
- Dr. Simone Wesselmann, MBA (Deutsche Krebsgesellschaft e. V. – Bereich Zertifizierung)

1.9.3. Patientenbeteiligung

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

1.9.4. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

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

1.9.5. Auftragnehmer der Leitliniengruppe

Für Evidenzberichte:

- Oliver Damm MPH, Universität Bielefeld (Bereich Gesundheitsökonomie)
- Dr. sc. Viktoria Gloy, Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics (CEB)
- Dr. Heike Raatz MSc, Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics (CEB)

- Dipl. geogr. Reina Tholen MPH (Externe Evidenzaufarbeitung im Auftrag des ZVK)

Für die Entwicklung der Qualitätsindikatoren

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

1.10. Allgemeine Hinweise zu verwendeten Bezeichnungen

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche männliche Personenbezeichnungen gelten für beiderlei Geschlecht.

1.11. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ABO	Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie
ACIS	Adenocarcinoma in situ
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AG	Arbeitsgruppe
AG CPC	Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (DGGG)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (DKG/DGGG)
AGR	Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Radiologie (DKG)
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (DKG)
AOP	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie (DKG)
APM	Arbeitsgemeinschaft für Palliativmedizin (DKG)
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin [Zusammenschluss ARNS und ASO] (DKG)
AUO	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (DKG)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZÄD	Berufsverband zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BNGO	Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland
BNHO	Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland
BVF	Berufsverband der Frauenärzte
c/o	care of (dt. wörtlich in der Obhut von, sinngemäß wohnhaft bei)
Ca-125	Cancer-Antigen 125
CAM	complementary and alternative medicine, Komplementär- und Alternativmedizin
CAO-V	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie – Viszeralchirurgie (DKG)
CDR	clinical decision rule
CEA	carcinoembryonic antigen
CEB	Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics
CHT	Chemotherapie
CIN	Cervicale Intraepitheliale Neoplasie

Abkürzung	Erläuterung
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGOP	Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
DGS	Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DGZ	Deutsche Gesellschaft für Zytologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
DRV	Deutsche Rentenversicherung
DVSG	Deutsche Vereinigung für Sozialarbeit im Gesundheitswesen
EG	Empfehlungsgrad
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Treatment of Cancer
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
G-CSF	Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKFP	Gesetzliches Krebsfrüherkennungsprogramm
GoR	grade of recommendation, Empfehlungsgrad
HPV	Humanes Papilloma Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOK	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
KoQk	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister
LoE	Level of evidence, Evidenzstärke

Abkürzung	Erläuterung
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen
MPH	Master of Public Health
MRT	Magnetresonanztomographie
MSc	Master of Science
OEGGG	Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
OL	Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfe
OP	Operation
OPH	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (DKG)
Pap	Zytologischer Abstrich nach Papanicolaou (George Papanicolaou 1883-1962)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PRIO	Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (DKG)
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (DKG)
QI	Qualitätsindikator
QLQ-C	Quality of Life Questionnaire Core-Modul
R(CH)T	<u>Simultane</u> Radio(chemo)therapie
RCT	Randomised controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
Rö-Thorax	Röntgenthorax
RT	Radiotherapie
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen, Tumormarker
SGGG	Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
TNM	Stadieneinteilung maligner Tumoren (Tumor, Lymphknoten (Nodes), Metastasen)
UICC	Union international contre le cancer
VaIN	Vaginale intraepitheliale Dysplasie
WHO	World Health Organization. Weltgesundheitsorganisation
ZVK	Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

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

Die Problematik der Versorgungsunsicherheit, der in den letzten 15 Jahren nicht weiter gesenkten Mortalität und Morbidität sowie der derzeit vorhandenen großen Therapievarianz, machte ein Upgrade auf das S3-Leitlinienniveau der vorbestehenden S2k-Leitlinie notwendig.

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

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

Neben dem allgemeinen Ziel, die Versorgung von Patientinnen mit Zervixkarzinom durch die Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie bei Ersterkrankung, Rezidiv und/oder Metastasierung zu verbessern, sollen mit der neu erstellten S3-Leitlinie die nachfolgenden Ziele erreicht werden:

- Etablierung eines „Qualitäts-Standards“ als Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige Therapie;
- Verbesserung von Lebensqualität und mittel- bzw. langfristige Senkung von Mortalität dieser Patientinnen durch Umsetzung der Empfehlungen dieser Leitlinie;
- Flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Zervixkarzinoms, dabei auch konkretes Hinwirken auf Verbesserungen hinsichtlich einer bedarfsgerechten und qualitätsgesicherten psychosozialen Betreuung und Rehabilitation;
- Unterstützung von Ärzten und Patientinnen in der Entscheidungsfindung bei medizinischen Entscheidungen durch formal 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 (siehe Kapitel 21) zur adjuvanten Radio(chemo)therapie, da keine Daten existieren, wie viele Patientinnen stadiengerecht adjuvant mit einer kombinierten cisplatinhaltigen Radio(chemo)therapie behandelt werden. Langfristig werden eine Reduktion der adjuvanten Therapien zugunsten einer primären Radiochemotherapie im Risikokollektiv bzw. eine unimodale Therapie angestrebt.

2.1.2. Adressaten

2.1.2.1. Patientinnenzielgruppe

Diese S3-Leitlinie richtet sich an alle Patientinnen, die an einem Zervixkarzinom (Gebärmutterhalskrebs) [inklusive mikroinvasive Läsionen/hochgradige Vorstufen, exklusive frühe Vorstufen/präinvasive Läsionen] erkrankt sind und an deren Angehörige.

2.1.2.2. Anwenderzielgruppe

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

Weitere Adressaten sind

- Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände,
- Interessenvertretungen der Frauen (Frauengesundheitsorganisationen, Patienten- und Selbsthilfeorganisationen),
- Qualitätssicherungseinrichtungen und Projekte auf Bundes- und Länderebene (z.B. AQUA, KoQK, ADT, IQWiG, GEKID, „gesundheitsziele.de“),
- Gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene,
- Kostenträger,
- sowie die (Fach-) Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

2.1.2.3. Versorgungsbereich

Die Leitlinie umfasst das gesamte Spektrum der Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, inklusive der Patientin mit mikroinvasiven Läsionen/hochgradigen Vorstufen (exklusive der Patientin mit frühen Vorstufen/präinvasiven Läsionen).

Die primäre bzw. sekundäre Prävention ((Impf-) Prävention bzw. Früherkennung) des Zervixkarzinoms ist nicht mehr Bestandteil dieser Leitlinie, sondern wird in diesbezüglichen Leitlinien abgehandelt (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL), S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“ (AWMF-Registrierungsnummer 082/002)).

Der Anwendungsbereich der Leitlinie ist von sektorübergreifender Bedeutung. Es umfasst sowohl den ambulanten als auch den stationären Versorgungssektor und Rehabilitation.

An der Erstellung der Leitlinie waren daher alle relevanten, in der Behandlung integrierten Fachgesellschaften, Selbsthilfegruppen und Berufsverbände beteiligt.

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung oder spätestens bis Ende 10/2019 gültig. Eine Überprüfung des Aktualisierungsbedarfs erfolgt kontinuierlich.

Bei Notwendigkeit, z. B. wenn Studien mit relevanten Ergebnissen oder Warnhinweise bekannt werden, kann – je nach Dringlichkeit – das Aktualisierungsverfahren früher eingeleitet werden oder eine kurzfristige Änderung (Amendment) der Leitlinie erfolgen.

Kommentare und Änderungsvorschläge bitte an folgende Adresse:

Prof. Dr. med. M. W. Beckmannm, S3-Leitlinienkoordination Zervixkarzinom
Universitätsfrauenklinik Erlangen

Dr. Martin C. Koch (zentrale Leitlinienkoordination)
Universitätsfrauenklinik Erlangen
Universitätsstr. 21-23
91054 Erlangen

fk-leitliniensekretariat@uk-erlangen.de

Tel: 09131 85-33553

Fax: 09131 85-33445

2.2. Grundlagen der Methodik

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

2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 1 aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>).

Tabelle 1: Schema der verwendeten Evidenzklassifikation nach SIGN

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

2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die OL-Methodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger nominaler Gruppenprozess durchgeführt.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 2.2.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel (nach SIGN, siehe 2.2.1) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 2), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Zu Kriterien für die Graduierung der Empfehlungen werden in der Langversion der Leitlinien ausführlich dargelegt.

2.2.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.4. 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 2.

2.2.5. Expertenkonsens (EK) nach systematischer Recherche

Zu einigen Schlüsselfragen wurden systematische Recherchen durchgeführt ohne relevante Literatur identifizieren zu können. Da diese Fragestellungen im Vorfeld aufgrund der hohen klinischen Relevanz für eine externe Bearbeitung priorisiert wurden, wurden von der Leitliniengruppe dennoch Statements/Empfehlungen formuliert. Letztendlich erfolge dies bei fehlender Datenlage somit auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe. Diese sind als „Expertenkonsens (EK) nach systematischer Recherche“ ausgewiesen.

2.2.6. Unabhängigkeit und Darlegung der Interessenkonflikte

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

Die Experten handelten bei der Darlegung möglicher Interessenkonflikte selbstverantwortlich. Alle an der inhaltlichen Erstellung der Leitlinie mitwirkenden Mitarbeiter (Koordination, Moderation, Mandatsträger, externe Experten [z. B. MDK, Gesundheitsökonomie], Berater, internationale Gäste) legten eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenskonflikten vor. Bereits im Vorfeld wurde deutlich dargelegt, dass dies eine grundlegende Voraussetzung zur Mitarbeit an der Leitlinie ist. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) aufgeführt. Weitere Informationen zum Umgang mit den offengelegten Interessenkonflikten sind in der Langfassung und dem Leitlinienreport aufgeführt.

3. Epidemiologie

3.1. Inzidenz und Mortalität

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

Die Inzidenz fortgeschrittener 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 2013 geben für das Jahr 2010 eine Zahl von 4.660 neu an einem Zervixkarzinom erkrankten Frauen an, sowie 1.524 Sterbefälle. Somit ist im Vergleich zu 2002 die Inzidenz ($n = 6.500$ zu 4.660) weiter deutlich und die Zahl der Sterbefälle ($n = 1.700$ zu 1.524) beim Zervixkarzinom gering gesunken [2, 4].

Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel zwischen 40 und 59 Jahren. Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose des Zervixkarzinoms mit derzeit 53 Jahren hat sich in den letzten 25 Jahren um 15 Jahre verringert [2]. Das mittlere Erkrankungsalter für präinvasive Vorstufen liegt bei 34 Jahren [2]. Die 5-Jahreprävalenz lag 2010 bei 17.800 Frauen [2]. In 2009-2010 waren 62 % der Zervixkarzinome bei Erstdiagnose im Stadium T1, 25 % im Stadium T2, 8 % im Stadium T3 und 6 % im Stadium T4 [2].

Die Prognose für Erkrankte hat sich ebenfalls 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 ($N=14.606$).

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, persönliche Mitteilung

Weiterführende Informationen zu regionalen Unterschieden, histologischen Subtypen, Risikofaktoren, HPV-Infektion, hormonelle Kontrazeption und protektiven Faktoren beinhaltet die Langversion der Leitlinie

4. Prävention und Früherkennung

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

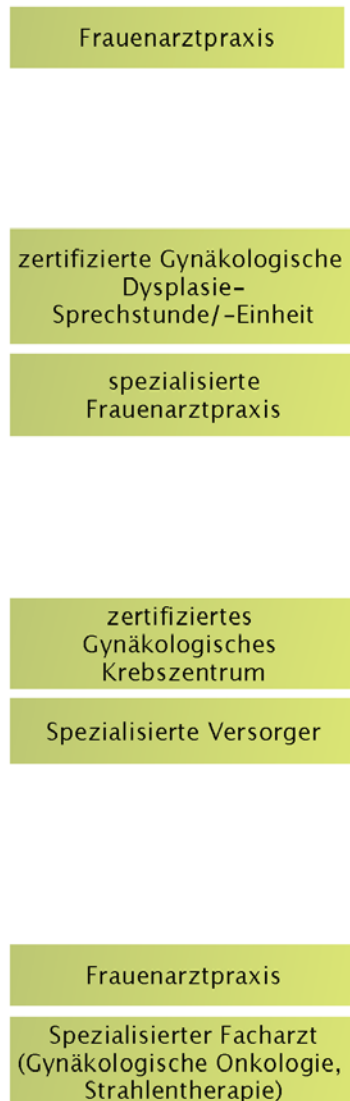
5. Versorgungsstrukturen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.1.	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
5.2.	Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.			EK
5.3.	Ärztliche Aus- und Weiterbildung in der Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom sollte in einem Gynäkologischen Krebszentrum/Onkologischen Zentrum erfolgen.			EK

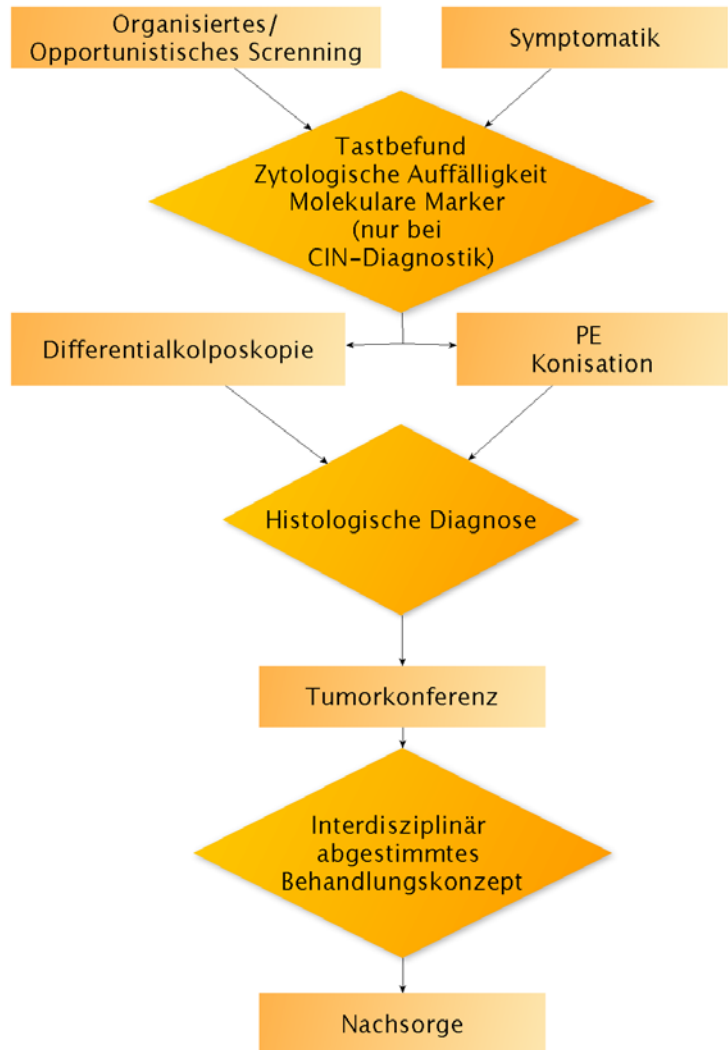
Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe

Basierend auf Expertenkonsens, Starker Konsens

Versorgungsstrukturen



Versorgungsschritte



Legende: = Versorgungsziel = Versorgungsbestandteil = Versorgungsort

Abbildung 1: Konsentierter Versorgungsalgorithmus

Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte

Entscheidend in der gesamten Versorgungskette ist, dass die Informationen aus den einzelnen Versorgungsbereichen gesammelt und systematisch dokumentiert werden, um versorgungsrelevante Aussagen zur Prozess-, Struktur- und Ergebnisqualität treffen zu können.

Diesen Ansatz verfolgt das neue Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG), da hier eine zentrale Datenzusammenführung erfolgen soll und somit sowohl sektorübergreifend, wie aber auch ortsübergreifend Daten gesammelt werden um diese dann für die Darstellung der Ergebnisqualität zu nutzen.

Hierzu wird über die Arbeitsgruppe Datensparsame Einheitliche Tumordokumentation (DET) initiiert vom Bundesgesundheitsministerium (BMG) ein Basisdatensatz definiert, mit dem die Daten sektorübergreifend dokumentiert werden sollen. In dem Basisdatensatz sind auch die erforderlichen Datenfelder für die Abbildung der Qualitätsindikatoren, die im Rahmen der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (AWMF-Registernummer 032/033OL) und der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) erarbeitet werden sowie Qualitätssicherungsmaßnahmen aus dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) oder aus den verschiedenen Bereichen der Versorger des Gesundheitssystems abgebildet.

Nach dezentraler Eingabe von allen Versorgern sollen durch eine zentrale Datendokumentation und -auswertung die notwendigen Informationen wieder für die behandelnden ÄrztInnen und Patientinnen zur Verfügung gestellt werden.

6. Patientinnenaufklärung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.1.	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	
6.2.	Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin oder Angehörige in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.		EK	
6.3.	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	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.4.	Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll/sollte möglichst frühzeitig nach folgenden Grundprinzipien einer patientinnenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen: • Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören, • direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen, • Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen, • Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.a.), • Ermutigung, Fragen zu stellen, • Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken, • weiterführende Hilfe anbieten.			EK Achtung: Dissens bzgl. des Empfehlungsgrades in der Leitliniengruppe, Erläuterung siehe Langfassung
6.5.	Der Patientin sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden.			EK
6.6.	Die Patientin soll auf die Möglichkeit, Selbsthilfegruppen zu kontaktieren, hingewiesen werden.			EK
6.7.	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
6.8.	Die Patientin soll auf die Patientinnen-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom hingewiesen werden.			EK

Aufklärungsinhalte mit der Patientin mit primärem Zervixkarzinom

Infokasten 1 –Aufklärungsinhalte mit der Patientin mit primärem Zervixkarzinom

Prinzipien, angestrebte Behandlungsziele, Dauer und die Durchführung der einzelnen Therapiemaßnahmen

Operative Therapiemaßnahmen:

- Konisation; Trachelektomie
- operatives Staging und die damit einhergehende weiteren Maßnahmen
- Formen der Lymphadenektomien
- Formen der radikalen Hysterektomie
- Exenterative Verfahren
- Operative Behandlungsmöglichkeiten des Rezidivs

Strahlentherapie:

- Primäre Radiatio/Radio(chemo)therapie
- Sekundäre Radiatio/Radio(chemo)therapie

Systemische Therapie:

- Neoadjuvante/ adjuvante Chemotherapie
- Kombinierte Radio(chemo)therapie
- Antikörpertherapie

Nebenwirkungen der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Spätfolgen der Erkrankung und der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Komplementäre Therapie:

- Erfassen des Hinzuziehen von Komplementärmedizin zur Reduktion von Nebenwirkungen

Teilnahme an klinischen Studien:

- Prinzipien und angestrebte Behandlungsziele
- Dauer und Durchführung der Therapie
- bisher bekannte Wirkungen und Nebenwirkungen
- Besonderheiten (Monitoring, zusätzliche Maßnahmen, Mitwirkung, Datenspeicherung und -verarbeitung)

Sonstige Informationen:

- Psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen,
- Möglichkeiten der Rehabilitation
- Notwendigkeit der Nachsorge,
- Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z. B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance)

Quelle EK

Infokasten 2

Die Erkrankung Zervixkarzinom ist kein Notfall! Der Patientin kann und muss zu jedem Zeitpunkt ausreichend Zeit für ihre Entscheidungsprozesse eingeräumt werden!

Quelle: EK

Aufklärungsinhalte mit der Patientin mit metastasiertem bzw. rezidiertem Zervixkarzinom

6.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Als Inhalte eines Gesprächs in der Palliativsituation können folgende Punkte angesprochen werden: <u>Ziele der palliativmedizinischen Therapie</u> (Linderung von Leiden, Behandlung von Schmerzen – oberstes Ziel: Lebensqualität der Patientin): • Ängste und Befürchtungen der Patientin mit Einbeziehung von Partner und Angehörigen • Radio(chemo)therapie, Dauer und damit angestrebtes Ziel • Palliative medikamentöse Behandlung • Palliative operative Behandlung • Individuelle Therapieentscheidungen abhängig von der persönlichen Lebensplanung der Patientin • Bei eingeschränkten Therapieeffekten kann das Ergebnis der Entscheidungsfindung der bewusste Verzicht auf palliative Tumorthherapie sein • Verweis auf Palliativkapitel (Rehabilitation, Psychosoziale Medizin, Psychoonkologie) • Nebenwirkungen und Interaktionen von Medikamenten und Komplementärmedizin • Ggf. Einbinden der lokalen Hospizinitiative • Hinzuziehen palliativmedizinisch spezialisierter Ärzte und Pflegedienste <u>Problemsituationen im Krankheitsverlauf:</u> • Schmerzen • Ureterstenosen mit konsekutivem Nierenversagen • Fisteln • Fötider Ausfluss • Blutungen • Paralytischer oder mechanischer Ileus • Thrombose, Lungenembolie <u>Symptomatische, supportive Therapie:</u> (Verw. Supportivtherapie) • Behandlung von Lymphödemen der unteren Extremitäten • Schmerztherapie • Dysurie/Blasenspasmen • Psychosoziale und religiöse/spirituelle Begleitung der Patientin sowie ihrer Angehörigen. • Hilfsmittel

7. Diagnostik

7.1. Stadiendefinition – Begrifflichkeiten

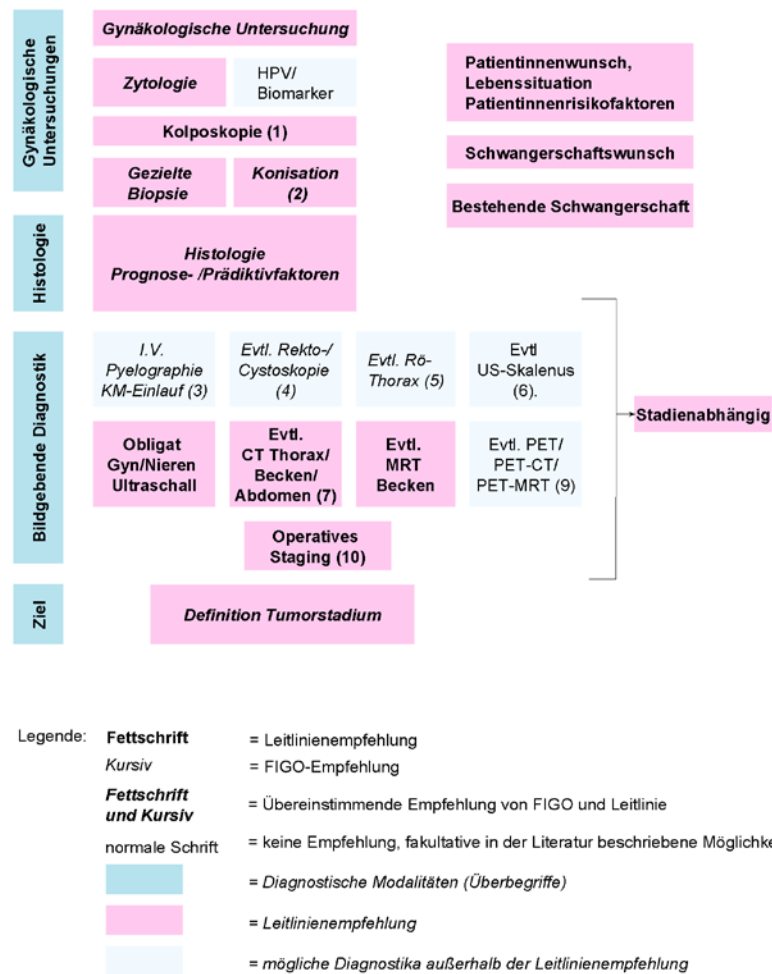
Für die Tumortypisierung ist die WHO-Klassifikation von 2014 [5] verbindlich. Für die Stadieneinteilung des histologischen Präparats gelten die UICC/TNM-Klassifikation von 2010 [6] und fakultativ zusätzlich die FIGO-Klassifikation (siehe Anhang 23.1). Neben diesen klar definierten Tumorstadien werden in der Literatur eine Reihe von Wortschöpfungen und unklar definierten Begrifflichkeiten gefunden. Diese werden hier zusammengestellt und versucht in die bindende TNM/UICC-Klassifikation von 2010 [6] zu übersetzen (siehe Langversion der Leitlinie). Die Leitliniengruppe übernimmt hier die Unterscheidung in mikro- und makroinvasive Karzinome, allerdings wird hier deutlich dargestellt, dass zudem die Nennung der histologischen Risikofaktoren zur klaren Stadien-, Risiko- und Prognosedefinition und somit letztlich zur Therapieindikation erfolgen muss (siehe Kapitel 9.6 Stadienabhängige Therapie). Auch die Unterscheidung in regionäre und Fernmetastasen sieht die Leitliniengruppe als durch die TNM/UICC-Klassifikation 2010 [6] 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. Althergebrachte Definitionen wie persistierend, metastasiert und rezidiert werden ebenfalls weiter verwendet. Hier soll aber genau zwischen isoliert/disseminiert metastasiert (pM1) und Lokalrezidiv inklusive regionärer Metastasen (pM0) unterschieden werden und die Begriffe nicht vermischt werden. Die Unterscheidung in lokal fortgeschritten und lokal weit fortgeschritten lehnt die Leitliniengruppe ab.

7.2. Diagnostik als Grundlage der Therapiewahl

7.2.1. Konsentiierte Abbildungen der Leitliniengruppe zur Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung

Basierend auf Expertenkonsens, Konsens

7.2.1.1. Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung $\leq$ FIGO-Stadium IIB

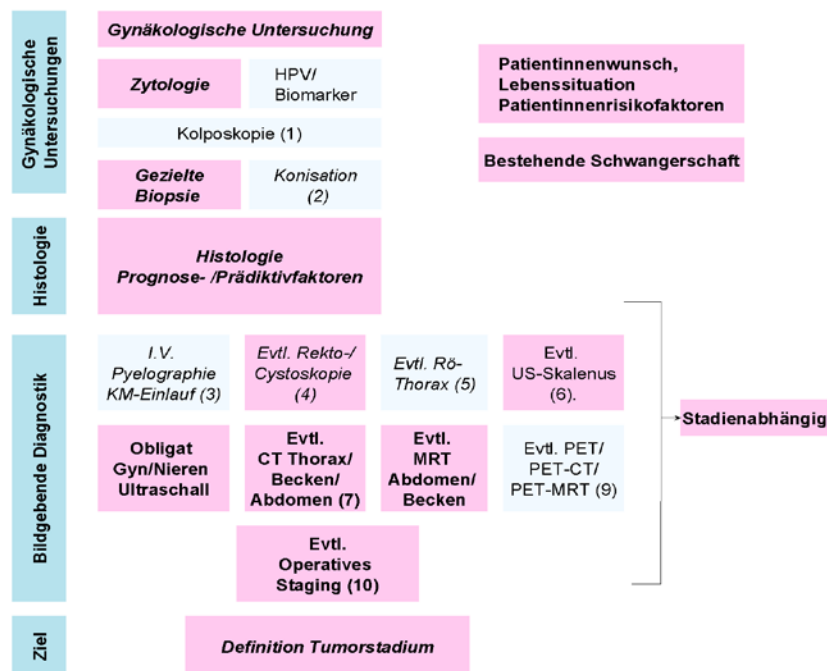


Fußnoten:

- (1) Kolposkopie nur bei nicht bereits makroskopisch beurteilbarem Tumor nötig
- (2) diagnostische Konisation nur bis maximal Stadium IB1 indiziert
- (3) nur in Ausnahmefällen indiziert
- (4) nur in Ausnahmefällen bei fortgeschrittener Erkrankung indiziert
- (5) ggf. in Kombination mit einem MRT zur Primärtumoreinschätzung zum Staging auf pulmonale Metastasen. Nicht indiziert, wenn bereits ein CT-Thorax/Abdomen gelaufen ist.
- (6) ab Stadium IB2
- (7) CT Becken, wenn für die Lokalbeurteilung kein MRT möglich (Stadium IB1 bis IVA). CT Thorax/Abdomen zur Diagnostik der extrapelvinen Ausbreitung (alle Patientinnen ab Stadium IB2)
- (8) Stadium IB1 bis IV
- (9) Nur in Ausnahmefällen in der Rezidiv- oder metastasierten Situation und im Rahmen von Studien
- (10) > IA1 (ohne Risikofaktoren) bis IIB, unter bestimmten Voraussetzungen steht alternativ auch das alleinige oder Kombination durchgeführte Sentinelverfahren zur Verfügung (siehe Kapitel 9.1.1.2)

Abbildung 2: Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung $\leq$ FIGO-Stadium IIB

7.2.1.2. Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung > FIGO-Stadium IIB



Legende:

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

Fußnoten:

- (1) Kolposkopie nur bei nicht bereits makroskopisch beurteilbarem Tumor nötig
- (2) diagnostische Konisation nur bis maximal Stadium IB1 indiziert
- (3) nur in Ausnahmefällen indiziert
- (4) nur in Ausnahmefällen bei fortgeschrittener Erkrankung indiziert
- (5) ggf. in Kombination mit einem MRT zur Primärtumoreinschätzung zum Staging auf pulmonale Metastasen. Nicht indiziert, wenn bereits ein CT-Thorax/Abdomen gelaufen ist.
- (6) ab Stadium IB2
- (7) CT Becken, wenn für die Lokalbeurteilung kein MRT möglich (Stadium IB1 bis IVA). CT Thorax/Abdomen zur Diagnostik der extrapelvinen Ausbreitung (alle Patientinnen ab Stadium IB2)
- (8) Stadium IB1 bis IV
- (9) Nur in Ausnahmefällen in der Rezidiv- oder metastasierten Situation und im Rahmen von Studien
- (10) Stadium > IA1 (ohne Risikofaktoren) bis Stadium IIB, unter bestimmten Voraussetzungen steht alternativ auch das alleinige oder Kombination durchgeführte Sentinelverfahren zur Verfügung (siehe Kapitel 9.1.1.2)

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.1.	Zur Festlegung der lokoregionären Tumorausbreitung sollte der vaginale Ultraschall und der Nierenultraschall bzw. bei Unklarheit das MRT eingesetzt werden.	EK		
7.2.	Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom FIGO-Stadium ab IB2 und bis einschließlich III sollten ein MRT-Becken zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung erhalten. Patientinnen, bei denen aus technischen Gründen ein MRT-Becken nicht durchgeführt werden kann, sollten ein CT-Becken erhalten.	B	1+	[7-9]
7.3.	Zusätzlich sollte im Stadium FIGO IVA ein MRT-Becken oder ein CT-Becken zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung erfolgen.	EK		
7.4.	Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab FIGO-Stadium IB2 sollten ein CT-Thorax/Abdomen zur Beurteilung der extrapelvinen Tumorausbreitung erhalten.	EK		
7.5.	Bei makroskopisch nicht sicher beurteilbarem Tumor der Portio soll eine Differentialkolposkopie und gezielte Biopsie erfolgen.	EK		
7.6.	Grundlage der interdisziplinären Therapieentscheidung in der Tumorkonferenz sollte das histologisch gesicherte Tumorstadium sein.	EK		
7.7.	Das PET-CT hat keinen Stellenwert in der Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms.	ST	2+	[8, 10, 11]
7.8.	Das PET-CT sollte speziellen Fragestellungen in der Rezidivsituation vorbehalten sein.	B	2+	[8, 12]

8. Pathologie

8.1. Klassifikation invasiver Zervixkarzinome

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.1.	Die Tumortypisierung soll nach der letzten Auflage WHO-Klassifikation erfolgen.			EK
8.2.	Bei Zervixkarzinomen mit neuroendokriner Komponente soll diese mit Angabe des Prozentsatzes am Gesamttumor ausgewiesen werden.			EK
8.3.	Die Stadieneinteilung soll nach der letzten Auflage der TNM-Klassifikation erfolgen.			KKP, EK
8.4.	Der Diagnose eines mikroinvasiven Zervixkarzinoms soll die Definition der jeweils aktuellen Auflage der WHO- und TNM-Klassifikation zugrunde gelegt werden.			EK

8.2. Aufarbeitung des Gewebes

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.5.	Das entnommene Biopat soll in Stufenschnitten aufgearbeitet werden.			EK
8.6.	Der Befundbericht sollte zum Nachweis und zum Grad der CIN, eines ACIS sowie zu virusassoziierten Veränderungen und einer eventuellen Invasion Stellung nehmen.			EK
8.7.	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.			KKP, EK
8.8.	Im histologischen Befundbericht vermerkt sein sollen die Art der Läsion (CIN, ACIS), deren Lokalisation (endo-, ektozervikal) und deren Ausdehnung sowie das Vorhandensein eines invasiven Tumors. Beim Nachweis einer Invasion soll zusätzlich die Angabe der Größenausdehnung erfolgen und zur Lymph-, Blutgefäß- sowie Perineuralscheideninvasion sowie zum Grading Stellung bezogen werden. Zum Status der Resektionsränder soll Stellung genommen werden.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.9.	Trachelektomie: 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
8.10.	Der Befundbericht zur Trachelektomie soll folgende Angaben beinhalten: • histologischer Typ nach WHO, • Grading, • Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status), • Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status), • Staging (TNM), • Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2, • dreidimensionale Tumorgroße in cm (ab pT1b1), • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern, • R-Klassifikation (UICC).			EK
8.11.	Präparat nach radikaler Hysterektomie und Lymphknoten-entfernung: 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
8.12.	Eine tiefe Stromainfiltration ist definiert als die Invasion des Zervixkarzinoms bis in das äußere Drittel des zervikalen Stromas (> 66 %).			EK Siehe Abbildung 4

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.13.	Der Befundbericht zur radikalen Hysterektomie soll folgende Angaben beinhalten: • histologischer Typ nach WHO, • Grading, • Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status), • Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status), • Staging (TNM), bei konisierten Patientinnen unter Berücksichtigung des Konisationsbefundes, • Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2, • dreidimensionale Tumorgroße in cm (ab pT1b1), • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern, • R-Klassifikation (UICC).			EK
8.14.	Mikrometastasen sind definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von $\geq 0,2$ mm, aber nicht größer als 0,2 cm.			EK
8.15.	Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Zervixkarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden.			EK
8.16.	Lymphknoten bis ca. 0,3 cm Größe sollten komplett eingebettet und größere Lymphknoten entlang ihrer Längsachse halbiert und ebenfalls komplett eingebettet werden.			EK
8.17.	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)			EK
8.18.	Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom sollen vollständig eingebettet und in Stufenschnitten untersucht werden.			EK

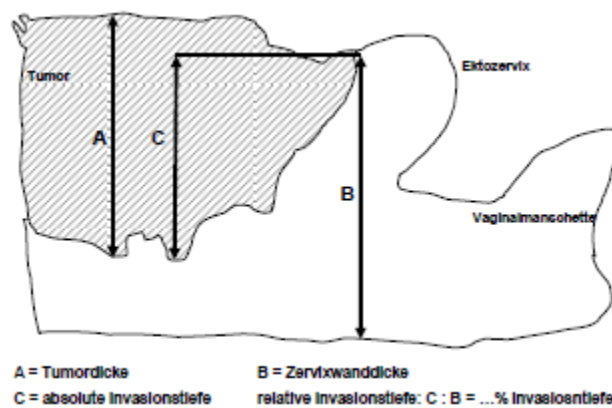


Abbildung 4: Bestimmung der Stromainfiltration

Die relative Stromainfiltration ergibt sich aus dem Quotienten des metrisch bestimmten tiefsten Punktes der Tumordinfiltration und der Gesamtdicke der Zervixwand [13].

Die Klassifikation des Exzidates und der Dimensionen des Präparats erfolgt nach der RIO-Klassifikation von 2011 (<http://www.ifcpc.org/images/docs/nomenclature7-11.pdf>) [14] (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: RIO-Klassifikation (2011) Addendum 1 [14]

Addendum	
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

8.3. Morphologische Prognosefaktoren

Die Langfassung der Leitlinie enthält Informationen zur prognostischen Bedeutung und klinischen Relevanz der folgenden Faktoren beim makroinvasiven und beim mikroinvasiven Zervixkarzinom: Tumorstadium, Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status), Lymphgefäßinfiltration (L-Status), Veneninvasion (V-Status), Lokalisation (endo-/ektozervikal), Resektionsränder (R-Klassifikation), Grading, p16, Ki-67, Invasions-tiefe und Ausdehnung in mm, Pelvine Lymphknotenmetastasen (N-Status), Paraaortale Lymphknotenmetastasen (M-Status), Mikro-/Makrometastasen, Immunhistochemisches Ultrastaging von Lymphknoten, Tiefe Stromainvasion, Dreidimensionale Tumorgroße in cm.

9. Grundlagen der Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.1.	Ziel der Therapie des primären Zervixkarzinoms sollte eine individuelle Therapie sein. Die Therapiewahl sollte unter Berücksichtigung folgender Faktoren erfolgen: • des Allgemeinzustands (bei hoher Komorbidität), • der Lebenssituation der Patientin, • des klinisch/histologisch definierten Stadiums der Erkrankung, • des Menopausenstatus, • des potentiellen Kinderwunschs, • der Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten, • etwaiger Risikofaktoren.			
	Über- bzw. Untertherapien sollten vermieden werden.		EK	

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

Die Entscheidung über die adäquate Therapiemodalität ist interdisziplinär unter Einbeziehung der Gynäkologischen Onkologie, der Strahlentherapie, der Pathologie, der Radiologie und der Anästhesiologie, sowie ggf. der Nuklearmedizin zu treffen.

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

Die Abbildung 5 zeigt die möglichen Therapien und deren Kombinationen.

Konsentiierte Abbildungen der Leitliniengruppe zu Therapiearten und deren Kombinationen beim Zervixkarzinom

Basierend auf Expertenkonsens, Konsens

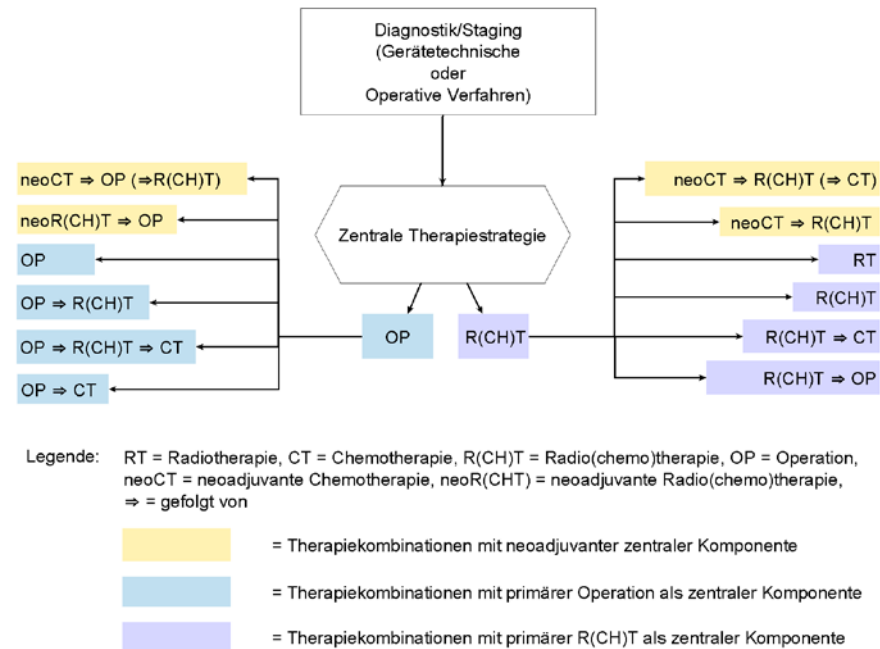
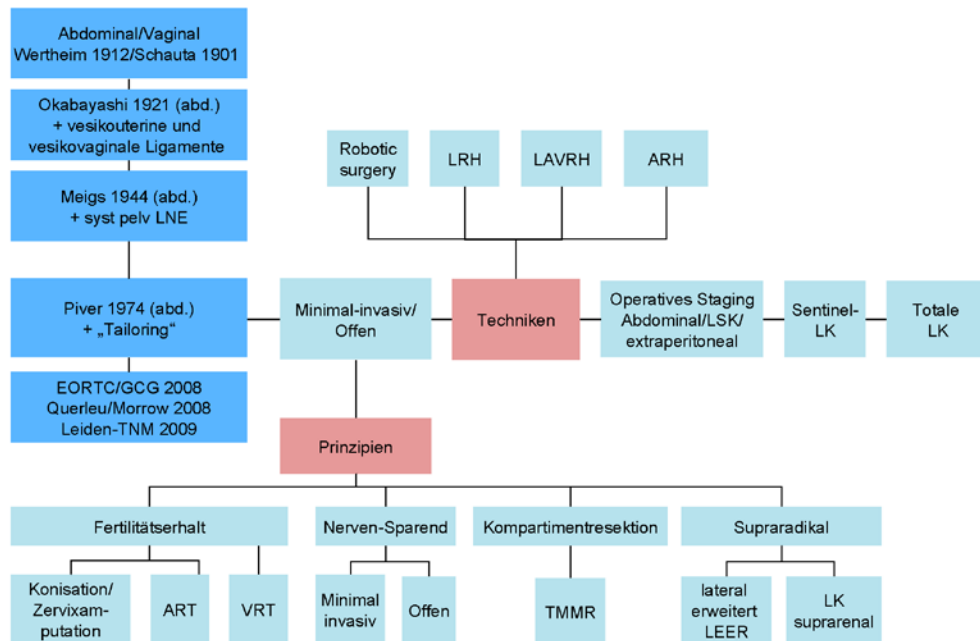


Abbildung 5: Therapiearten und deren Kombinationen für die Frau mit primärem Zervixkarzinom (Nicht alle sind Standardverfahren oder in größeren prospektiv-randomisierten Studien untersucht)

9.1. Primäre Therapie

9.1.1. Operation – Hysterektomie und Lymphonodektomie

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



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 6: Operative Therapietechniken und -prinzipien

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.2.	Die Therapie soll in Abhängigkeit des histologischen Tumorstadiums erfolgen, verifiziert mittels Operativem Staging oder interventioneller Diagnostik.			EK
9.3.	Die alleinige Sentinellymphonodektomie ist kein Standardverfahren.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.4.	Die alleinige Sentinelmethode hat nur Aussagekraft bei: • Präoperativer beidseitiger Darstellung mittels Szintigraphie, • <u>beidseitiger</u> intraoperativer Darstellung von Sentinellymphknoten, • Primärtumor < 2 cm <u>ohne</u> Risikofaktoren, • Entfernung aller bildgebend dargestellten Sentinellymphknoten.	EK		
9.5.	Die alleinige Sentinelmethode hat nur Aussagekraft bei: • Anfärbung mittels Patentblau <u>und</u> radioaktivem Tracer.	ST	2++	[15]
9.6.	Nach pelviner Lymphonodektomie sollte auf die Einlage einer retroperitonealen Drainage in das OP-Gebiet zur Vermeidung von Lymphozysten verzichtet werden.	B	1+	[16]

9.2. Neoadjuvante medikamentöse Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.7.	Eine medikamentöse neoadjuvante Therapie kann bei ausgewählten Risikopatientinnen durchgeführt werden.	0	1-	171, 172]
9.8.	Die Bedeutung tumorbefallener Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie für die weitere Therapieplanung ist unklar.	EK nach systematischer Recherche		

9.3. Adjuvante Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.9.	Die adjuvante Therapie nach primär operativer Therapie sollte anhand des postoperativen histologischen Tumorstadiums folgendermaßen erfolgen: Negative Lymphknoten; R0; keine Risikofaktoren - Nachsorge; Negative Lymphknoten; R0; ein oder 2 Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Stromainvasion, Tumorgröße > 4 cm) - Individuelle Entscheidung; 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) - Adjuvante Radio(chemo)therapie inklusive Lymphabflussgebiete des histologisch nachgewiesenen Bereichs (pelvin); EK nach systematischer Recherche (siehe Leitlinienreport) für pN1 Histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen paraaortal (pM1) - Erweiterte adjuvante Radio(chemo)therapie inklusive Lymphabflussgebiete des histologisch nachgewiesenen Bereichs (pelvin und paraaortales Feld); EK nach systematischer Recherche (siehe Leitlinienreport) für pM1 Fernmetastasen M1 (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, Ovarmetastasen) - Systemische Chemotherapie; Radiotherapie nur bei Blutungsproblematik indiziert.			EK

9.4. Therapie der Frühstadien (≤ FIGO-Stadium IIA)

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

9.5. Therapie des Lokalrezidivs, der Metastasierung und die Palliativsituation

Bei Patientinnen mit Zervixkarzinom liegt häufig bei Erstdiagnose bereits eine fortgeschrittene Erkrankung vor. Per Definition ist der paraaortale Lymphknotenbefall eine M1-Situation, so dass alle Patientinnen im FIGO-Stadium III, IV oder kleinerem Tumorstadium und geringerer Lokoregionärer Ausbreitung, aber mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen als primär metastasiert gelten (UICC-Stadium IVB. Dieser Aspekt ist ein wichtiger Bestandteil des Aufklärungsgesprächs über die Prognose und

die Auswahl der Therapiestrategien. Ziel ist eine unnötige Morbidität bei nicht effektiver Therapie zu vermeiden.

9.5.1. Therapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms

Der Begriff des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms ist unklar definiert (siehe Kapitel 7.1) Die Leitliniengruppe unterscheidet hier 3 Gruppen:

- Das lokal fortgeschrittene Zervixkarzinom (FIGO-Stadium IIB bis IVA und IB2/IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren)
- Die metastasierte Situation (UICC-Stadium IVB/pM1)
- Das Lokalrezidiv (pM0)

9.5.2. Therapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (FIGO-Stadium IIB bis IVA und IB2/IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren)

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

9.5.3. Therapie des Lokalrezidivs (pM0)

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

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

Grundlage der Behandlung von Metastasen ist der histologische Nachweis und die Ausbreitungsdiagnostik (bildgebend, operativ). Siehe hierzu Kapitel 19. Metastasen.

9.6. Stadienabhängige Therapie

9.6.1. Therapie der präinvasiven Läsionen

Die Diagnostik und Therapie der präinvasiven (bis CIN III) Läsion wird in der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) abgehandelt.

9.6.2. Standard-Therapie des invasiven Zervixkarzinoms

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

9.6.2.1. FIGO-Stadium IA

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.11.	Im <i>Stadium IA1</i> mit <u>bis zu einem Risikofaktor</u> soll folgendermaßen therapiert werden: Operation: • Lymphknotenentfernung ist nicht indiziert. • nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei Sicherheitsbedürfnis der Patientin: ◦ einfache Hysterektomie. • bei Kinderwunsch: ◦ Konisation (in sano) mit Zervixkürettage. • bei positiven Rändern im Konisat (R1): ◦ Wiederholung der Konisation oder ◦ Durchführung einer Trachelektomie (in sano, mit prophylaktischer Permanentcerclage). • nach erfolgreicher Schwangerschaft: ◦ sekundäre Hysterektomie möglich, v.a. bei HPV-Persistenz, Pap-Auffälligkeiten, Wunsch nach maximaler Sicherheit, eingeschränkter oder aufgehobener Beurteilbarkeit der Zervix. Radio(chemo)therapie: • nicht indiziert.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.12.	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: Operation: • nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei besonderem Sicherheitsbedürfnis der Patientin und histologisch negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging: - o Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) ohne Resektion der Parametrien (Piver I). • bei Kinderwunsch und histologisch negativen Lymphknoten nach Operativem Staging: - o Konisation mit Zervixkürettage oder - o radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage. • bei tumorbefallenen Sentinellymphknoten oder pelvinen Lymphknotenmetastasen: - o paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). • bei prämenopausalen Patientinnen: - o Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion • bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: - o operative Entfernung vor einer Radio(chemo)therapie • nach erfolgreicher Schwangerschaft: - o sekundäre Hysterektomie, v.a. bei HPV-Persistenz, Pap-Auffälligkeiten, Wunsch nach Sicherheit, eingeschränkter oder aufgehobener Beurteilbarkeit der Zervix. Radio(chemo)therapie: • bei histologisch nachgewiesenen pelvinen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren: - o R(CH)T im histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsfeld.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.13.	Im <i>Stadium IA2</i> <u>mit mindestens zwei Risikofaktoren</u> sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation (kein Fertilitätserhalt möglich): • bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging: - o radikale Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) mit Resektion der Parametrien (Piver II). • bei tumorbefallenen Sentinellymphknoten oder pelvinen Lymphknoten-metastasen: - o zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). • bei prämenopausalen Patientinnen: - o Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion. • bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: - o operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie. Radio(chemo)therapie: • bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren: - o R(CH)T im histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsfeld.			EK

9.6.2.2. FIGO-Stadium IB1 und IIA1

Histologisch gesichertes Zervixkarzinom Stadium IB1 und IIA1

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.14.	Im <i>Stadium IB1 und IIA1</i> sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: • bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging: ◦ radikale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion im Gesunden (Piver II) ◦ mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette (IIA1). • bei Kinderwunsch und Tumoren < 2 cm ohne Risikofaktoren: ◦ Operatives Staging und ◦ radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage. • nach abgeschlossener Familienplanung: ◦ sekundäre Hysterektomie. • bei pelvinen Lymphknotenmetastasen: ◦ zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). • bei postmenopausalen Patientinnen ◦ Adnexektomie beidseits • bei prämenopausalen Patientinnen: ◦ Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion. • bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: ◦ operative Entfernung vderselben or einer Radio(chemo)therapie. Radio(chemo)therapie: • bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren nachgewiesenen Risikofaktoren: ◦ R(CH)T. • bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin: ◦ R(CH)T. • Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.			EK

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.15.	Im <i>Stadium IB2, IIA2 und IIB</i> sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: • bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging: - o radikale Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) Typ Piver III - o mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette. • bei pelvinen Lymphknotenmetastasen: - o zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). • bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: - o operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie. • bei Scheidenbefall: - o (partielle) radikale Kolpektomie mit tumorfreiem Resektatrand. • bei postmenopausalen Patientinnen: - o Adnexektomie beidseits • bei prämenopausalen Patientinnen mit Adenokarzinom: - o Adnexektomie beidseits. • bei prämenopausalen Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom: - o prätherapeutische Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion, sowohl vor geplanter R(CH)T als auch während der OP bei notwendiger adjuvanter Therapie. Radio(chemo)therapie: • bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren: - o R(CH)T. • bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin: - o R(CH)T. • Stadium IIB: - o R(CH)T bevorzugt. • Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.			
			EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.16.	Die radikale Hysterektomie vor der geplanten Radio(chemo)therapie hat keinen Vorteil für die Patientin.		EK	

9.6.2.4. FIGO-Stadium III

Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom Stadium III

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.17.	Im <i>Stadium III</i> sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: • histologische Verifizierung der Ausbreitung - o Operatives Staging oder interventionelle Abklärung. • bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: - o operative Entfernung vor einer Radio(chemo)therapie. Radio(chemo)therapie: • R(CH)T nach Operativem Staging.		EK	

9.6.2.5. FIGO-Stadium IV

Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom Stadium IVA und IVB

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.18.	Im <i>Stadium IVA</i> sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: • in ausgesuchten Fällen: - o primäre Exenteration; Radio(chemo)therapie: • R(CH)T ist Therapie der Wahl.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.19.	Im <i>Stadium IVB</i> sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: • Symptomorientierte Therapie; Radiotherapie oder Radio(chemo)therapie: • Symptomorientierte Therapie; Medikamentöse Therapie: • Die palliative Systemtherapie ist die Therapie der Wahl; Weitere Maßnahmen: • best supportive care; Palliativmedizin: • Palliativmedizinische Frühintervention.		EK	

9.7. Die besonderen Situationen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.20.	Bei akzidentiellem Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie soll eine stadiengerechte Therapie erfolgen. Wäre ursprünglich eine radikale Hysterektomie indiziert gewesen, soll ein Operatives Staging und entweder eine Nachoperation (Parametrien, Scheidenmanschette, Lymphonodektomie) bzw. eine Radio(chemo)therapie durchgeführt werden.		EK	
9.21.	In der Schwangerschaft soll jeder zytologische Verdacht auf eine höhergradige Dysplasie oder auf ein Karzinom kolposkopisch und bioptisch abgeklärt werden.	A	2+	[18]

Für weitergehende Informationen zum Vorgehen bei Kinderwunsch oder Schwangerschaft siehe Kapitel 9.7.3 der Langversion.

10. Operative Therapie

10.1. Therapieprinzipien und -techniken

Für die Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom haben sich neben dem therapeutischen Standard in den letzten 15 Jahren vielfältige operative Therapieprinzipien und -techniken entwickelt (siehe Abbildung 6). Diese werden im Kapitel 9. Grundlagen der Therapie dargestellt. Somit herrscht leider eine große in den Ergebnissen nicht vergleichbare Therapievarianz in Deutschland ohne, dass die einzelnen Therapieverfahren in größeren randomisiert kontrollierten Studien belegt sind.

10.2. Operatives Vorgehen

Die klassische Operationstechnik ist die radikale Hysterektomie. Diese wird stadienabhängig in der Klassifikation nach Piver-Ruthledge et al. 1974 [19] in Anlehnung an die Empfehlungen von Wertheim, Meigs, Latzko, Okabayashi und anderen durchgeführt (siehe Abbildung 6 und Infokasten 3).

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

- Eröffnung der Bauchhöhle, systematische Inspektion
- Belassung der Ovarien möglich bei prämenopausalen Frauen
- Eröffnung der paravesikalen Grube. Bei Verdacht auf Befall des vesikouterinen Übergangs erfolgt eine Schnellschnittuntersuchung. Bei Tumorbefall erfolgt der Abbruch der Operation. Weitere Optionen sind die 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 9.1.1.3 in der Langversion))
- Darstellung und Absetzen der Parametrien stadienabhängig mit ausreichendem Sicherheitsabstand zum Tumor (siehe Infokasten 3)
- Mobilisierung des Rektums und Absetzen der Ligg. sacrouterina
- komplette Präparation des Ureters aus den Parametrien
- Mobilisierung des Ureters nach Präparation des Blasenpfiebers
- Absetzen von Parakolpium und Vagina in Abhängigkeit von der Größe des Primärtumors und Befall der Vagina; anzustreben ist ein ausreichender vaginaler Sicherheitsabstand
- Die komplette Peritonealisierung des kleinen Beckens kann entfallen, zumal dadurch die Rate an postoperativen Lymphzysten größer wird.
- Verschluss der Bauchdecken

Die Klassifikation nach Piver et al. unterscheidet fünf Grade der Radikalität der Hysterektomie [19]:

Infokasten 3: Klassifikation der radikalen Hysterektomie

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.1.	In der Postmenopause sollte bei makroinvasivem Karzinom eine beidseitige Adnexektomie im Rahmen einer Hysterektomie durchgeführt werden.	EK		
10.2.	Die laparoskopische radikale Hysterektomie kann alternativ zur abdominalen offenen radikalen Hysterektomie eingesetzt werden.	0	2++	[20, 21]

10.3. Präoperative Laboruntersuchungen

Notwendige präoperative Laboruntersuchungen sind: Blutbild, Elektrolytstatus, Gerinnungsstatus, Kreatinin, Kreatininclearance bei Vorliegen einer Harnstauungsniere und geplanter Chemotherapieapplikation, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Urinstatus.

10.4. Vorgehen nach primärer Radio(chemo)therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.1.	Die Wertigkeit der sekundären Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie bezogen auf die Lokalrezidivrate, das krankheitsfreie Überleben, das metastasenfrem Überleben oder das Gesamtüberleben ist unklar.	EK		

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.2.	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
10.3.	Ob die sekundäre Hysterektomie nach primärer R(CH)T als einfache oder radikale Hysterektomie durchgeführt werden soll, ist unklar.			EK

11. Strahlentherapie

11.1. Radio(chemo)therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
11.1.	Neue intensitätsmodulierte Techniken sollten zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes in der Therapie des Zervixkarzinoms zum Einsatz kommen.			EK
11.2.	Die Brachytherapie sollte Bestandteil des kurativen Therapiekonzeptes in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms, die eine Radio(chemo)therapie beinhaltet, sein.	B	4	Leitlinien-adaptation: SIGN 2008 (EK) [8]
11.3.	Die MRT-geplante Brachytherapie kann dazu beitragen, Risikoorgane zu schonen und die Dosisverteilung dem Tumor besser anzupassen.			EK
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.	A	1++	[22, 23]
11.5.	Die adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren zum Einsatz kommen.	B	1-	[24, 25]
11.6.	Der Stellenwert der konsolidierenden Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie ist nicht gesichert.	ST	1-	[26, 27]
11.7.	Die neoadjuvante Radio(chemo)therapie sollte außerhalb von Studien nicht angewandt werden.			EK
11.8.	Zum Erhalt der hormonellen Funktion des Ovars sollte der jungen Patientin die Ovariopexie und hochkonformale Strahlentherapietechniken angeboten werden.			EK

11.2. Anämie unter Radio(chemo)therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
11.9.	Während einer Radiotherapie oder Radio(chemo)therapie des Zervixkarzinoms sollte der Hämoglobinwert überwacht werden und bei Werten unterhalb von 12 g/dl korrigiert werden.	B	2++	EK
11.10.	Die Korrektur der Anämie unter Radio(chemo)therapie sollte mittels Transfusion erfolgen.	B	1+	Leitlinien-adaptation: SIGN 2008 [8] + Aktualisierung srecherche
11.11.	Bei der Radio(chemo)therapie sollte Erythropoetin nicht zur Vorbeugung oder Korrektur einer Anämie eingesetzt werden, da beim Zervixkarzinom vermehrte thrombembolische Ereignisse sowie kein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben berichtet wurden.	B	1+	Leitlinien-adaptation: SIGN 2008 [8] + Aktualisierung srecherche

12. Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Systemtherapie der Patientin mit Zervixkarzinom wird in unterschiedlichen Situationen (neoadjuvant, adjuvant, Rezidiv- beziehungsweise Palliativsituation) entweder alleine als medikamentöse Therapie (Chemotherapie, zielgerichtete Therapie) oder in Kombination mit der Strahlentherapie eingesetzt (siehe Kapitel 9 Grundlagen der Therapie, 10 Operative Therapie, 11 Strahlentherapie, 18 Lokalrezidiv, 19 Metastasen). Grundsätzlich ist es so, dass die zervixkarzinomspezifischen Tumortypen (Plattenepithel- und Adenokarzinom) weniger gut als andere Genitalkarzinome (zum Beispiel das Ovarialkarzinom) auf eine medikamentöse Therapie ansprechen. Die stärkste Auswirkung der medikamentösen Therapie auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben zeigen sich beim Zervixkarzinom sowohl in der primären als auch in der adjuvanten Situation in der simultanen Kombination von Cisplatin und Strahlentherapie (siehe Kapitel 11.1).

13. Supportivtherapie

Die Supportivtherapie ist ein integraler Bestandteil des Behandlungskonzeptes. Die Nebenwirkungen können als akute Veränderungen während bzw. direkt im Anschluss an die Therapie oder als Spätfolgen auftreten. Dieses Unterkapitel behandelt die Aspekte der Supportivtherapie, die bezogen sind auf die Therapie der Patientin mit Zervixkarzinom. Eine übergeordnete fachübergreifende S3-Querschnittsleitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ (AWMF-Registernummer 032/054OL) wird derzeit erarbeitet.

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

Die Langversion der Leitlinien enthält in diesem Kapitel weiterführende Informationen zu den folgenden Aspekten:

- Antiemetische Prophylaxe und Therapie
- Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen
- Antiemetische Strategie
- Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen
- Diarrhoe/Enteritis
- Chemotherapie-induzierte Diarrhoe/Enteritis
- Radio(chemo)therapie-induzierte Diarrhoe/Enteritis
- Therapie der Anämie:
- Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF
- Mukositis
- Radiogene Proktitis
- Radiogene Zystitis
- Radiogene Vulvovaginitis
- Lymphödem
- Vaginaltrockenheit, Vaginalstenose und Vaginalfibrose
- Sexuelle Funktionsstörungen

14. Psychoonkologie und Lebensqualität

14.1. Psychoonkologische Hilfen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
14.1.	Die psychoonkologische Versorgung von Patientinnen mit Zervixkarzinom ist ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
14.2.	Eine psychoonkologische Beratung und Unterstützung soll allen Patientinnen und deren Angehörigen bedarfsgerecht angeboten werden.			EK
14.3.	Die Feststellung des individuellen Bedarfs sowie die daraus abgeleitete Beratung und Behandlung soll entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL) über ein standardisiertes Screeningverfahren erfolgen.			EK
14.4.	Das Thema Sexualität sollte aktiv exploriert werden, um weiteren Unterstützungsbedarf und entsprechende Hilfestellungen einleiten zu können.			EK
14.5.	Psychosoziale Hilfen sollten in allen Krankheitsphasen allen Patientinnen und ihren Angehörigen niedrigschwellig angeboten werden.			EK

14.2. Messung der Lebensqualität

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

Zu den am häufigsten eingesetzten Fragebögen, die sich mit der Erfassung von Lebensqualität bei Tumorerkrankungen beschäftigen, gehören der EORTC QLQ-C30 sowie der FACT-G [28, 29]. Beide Instrumente wurden einer intensiven Validierung unterzogen sowie in eine Vielzahl von Sprachen übersetzt und in entsprechenden Anwendungen getestet [30]. Die Leitliniengruppe äußert sich dezidiert nicht dazu, welcher spezifische Fragebogen als Standard zu werten ist und mit welchen potentiell anfallenden Kosten zu rechnen ist.

15. Komplementäre und Alternative Medizin

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
15.1.	Eine Beratung zu Komplementären und Alternativen Methoden (CAM) sollte erfolgen. Wenn Patientinnen entsprechende Methoden anwenden, sollte dies erfasst werden.			EK
15.2.	Alternativmedizinische Behandlungsoptionen, d. h. Maßnahmen, die unter Verzicht auf Methoden der konventionellen Medizin versuchen, Frauen mit Zervixkarzinom zu behandeln, sollen abgelehnt werden.			EK

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

16. Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
16.1.	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
16.2.	Therapiebedingte Störungen sollen bei der Rehabilitation und Nachsorge erfragt und behandelt werden.			EK

16.1. Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
16.1.	Bei Belastungsharninkontinenz und/oder Stuhlinkontinenz sollte den Patientinnen mit Zervixkarzinom ein Beckenbodentraining angeboten werden.	B	1++	[31-37]
16.2.	Bei manifestem Lymphödem sollte eine kombinierte Therapie aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression angeboten werden.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
16.3.	Bei Fatigue sollte den Patientinnen aktive Trainingsformen (Kraft- und/oder Ausdauertraining) angeboten werden.	B	1++	[38-40]

17. Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
17.1.	Im Gespräch in der Nachsorge sollten nachfolgende Punkte angesprochen werden: • vorübergehende und langfristige Auswirkungen von Erkrankung und Therapie, • Hilfsangebote (Selbsthilfegruppen, psychosoziale Krebsberatungsstellen), • Psychoonkologische / psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten, • Sexualität und Partnerschaft, • Lebensqualität.		EK	

17.1. Nachsorge ohne Rezidivverdacht

Das folgende Nachsorgeschema wurde für die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung und Therapie sowohl für Patientinnen nach organerhaltender Therapie (unabhängig vom Tumorstadium) als auch für hysterektomierte Patientinnen von der Leitliniengruppe erarbeitet.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
17.1.	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.		EK	
17.2.	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.		EK	

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

Obsolete Maßnahmen sind regelmäßige bildgebende Verfahren bei asymptomatischen Patientinnen und kurzfristige Tumormarkerkontrollen.

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

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

Tabelle 5: Obligate lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle

Untersuchung	1.- 3. Jahr	4. und 5. Jahr
Anamnese ¹	Kontrollen 3-monatlich	Kontrollen 6-monatlich
Klinische Untersuchung ²	Kontrollen 3-monatlich	Kontrollen 6-monatlich
Spekulumeinstellung und Zytologie (Pap) ³	Kontrollen 3-monatlich	Kontrollen 6-monatlich
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.		
Quellen: EK		

Tabelle 6: Fakultative lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle

Untersuchung	1.-3. Jahr	4. und 5. Jahr
HPV ⁴	In Spezialsituationen	In Spezialsituationen
Kolposkopie/Vaginoskopie ⁵	Kontrollen 3-monatlich	Kontrollen 6-monatlich
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.		
Quellen: EK		

Tabelle 7: Fakultative erweiterte Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle

Untersuchung	1.-3. Jahr	4. und 5. Jahr
Vaginal-/Nierenultraschall ⁶	6-monatlich	6-monatlich
Ultraschall Leber ⁷	Bei klinischem Verdacht	Bei klinischem Verdacht
Portspülung ⁸	6-monatlich	6-monatlich
Mammadiagnostik ⁹	Zur Basis, dann GKFP	Zur Basis, dann GKFP
Tumormarker ¹⁰	Nicht in der Routine	Nicht in der Routine
Sonstige Bildgebung ¹¹	Bei klinischem Verdacht	Bei klinischem Verdacht

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.

Quellen: EK

17.2. Anamnese, körperliche Untersuchung und Zytologie

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

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.

Die Zytologie im Rahmen der Nachsorge ist ein wichtiges Diagnostikum. Ohne weitere symptomorientierte klinische Untersuchung ist sie jedoch keinesfalls ausreichend [41].

17.3. Kolposkopie, HPV und Sonographie

Analog ist für die Kolposkopie zu bedenken, dass ein Nutzen ebenfalls nur beim zentralen Rezidiv mit Vaginalinfiltration oder bei Residualtumor nach primärer Radio(chemo)therapie zu erwarten ist. Für präinvasive Rezidivläsionen (CIN, VaIN) ist gegebenenfalls von einer früheren Erkennung durch die Kolposkopie auszugehen. Hierfür gibt es keine publizierten Daten. Die Dokumentation kolposkopischer Befunde erfolgt nach der RIO-Klassifikation von 2011 (<http://www.ifcpc.org/images/docs/nomenclature7-11.pdf>) [14]

Pap-Abstriche nach Trachelektomie haben eine eingeschränkte diagnostische Wertigkeit [42]. In Abhängigkeit des HPV-Hochrisikostatus sind bei positivem Befund auch nach den 5 Jahren der Nachsorge weitere Kontrollen im halbjährlichen Intervall zu diskutieren.

Die Ultraschalluntersuchung (vaginal, Nierenultraschall) ermöglicht Harnentleerungsstörungen, neue Ureterstenosen oder Gewebezunahme im kleinen Becken sowie neu aufgetretene freie Flüssigkeit im Douglasraum zu diagnostizieren.

17.4. Tumormarker

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

17.5. Bildgebende Verfahren

Es gibt keinen Stellenwert von bildgebenden Verfahren bei asymptomatischen Patientinnen. Kurative Ansätze gibt es beim zentralen Rezidiv, das meist durch die vaginale Untersuchung bzw. den vaginalen Ultraschall oder die Zytologie diagnostiziert wird. Bei symptomatischer Patientin sollte die Art der Diagnostik erfolgen, die eine entsprechende Therapieplanung bzw. Monitoring von Therapien erlaubt und mit der die behandelnden Personen die meiste eigene Erfahrung haben. Hier sind das CT bzw. das MRT jeweils mit Kontrastmittelgabe die Standardverfahren. Zum Stellenwert und Nutzen des PET-CT kann aufgrund geringer Datenlage keine zuverlässige Aussage gemacht werden. In der Beurteilung der Wertigkeit des PET-CT in der Onkologie durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) fehlt das Zervixkarzinom.

17.6. Erweiterte Diagnostik bei Rezidiv-Verdacht

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

Zur Einschätzung des Lokalbefunds eignen sich die gynäkologische Untersuchung (vaginale und rektale Palpation und SpekulumEinstellung), die Vaginalsonographie, die Nierenultraschalluntersuchung, die MRT des Beckens (Beurteilung der Beziehung des Tumors zu

anderen Organen) und bei Verdacht auf Tumorausdehnung in Nachbarorgane die Zysto- und Rektoskopie. Zudem sollte eine bioptische Sicherung des Rezidivs erfolgen.

Zum Ausschluss von Fernmetastasen eignen sich die CT Thorax/Abdomen (Organmetastasen, Lymphknotenmetastasen) und der Skalenus-Ultraschall (Lymphknotenmetastasen).

17.7. HPV-Impfung nach hochgradiger Dysplasie oder Zervixkarzinom

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

18. Lokalrezidiv

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
18.1.	Bei Auftreten eines Lokalrezidivs soll zur Therapieplanung eine entsprechende bildgebende Diagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen.			EK
18.2.	Therapieentscheidungen beim lokalen Tumorrezidiv sollten sich an folgenden Punkten orientieren: • Allgemeinzustand (Komorbiditäten) der Patientin, • der Lokalisation und der Ausdehnung des Lokalrezidivs, • Vorhandensein von Fernmetastasen, • Ausmaß der Metastasierung, • Art der Primärtherapie/Vorthérapien, • Wunsch der Patientin.			EK
Behandlung des zentralen Rezidivs nach operativer Primärbehandlung des Zervixkarzinoms				
18.3.	Beim zentralen Rezidiv der nicht vorbestrahlten Patientin sind die Exenteration oder die Radio(chemo)therapie möglich.			EK
18.4.	Aufgrund der geringeren Morbidität sollte bei nicht vorbestrahlten Patientinnen mit Rezidiv in der Regel eine R(CH)T durchgeführt werden.			EK
18.5.	Die Exenteration beim Rezidiv soll nur erfolgen, wenn eine Resektion in sano möglich erscheint und keine Fernmetastasierung vorliegt.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
Behandlung des Beckenwandrezidivs nach primärer Radio-/Radio(chemo)therapie:				
18.6.	Im vorbestrahlten Volumen soll keine erneute Radiotherapie mit kurativer Dosis verabreicht werden.		EK	
Palliative Behandlung des (nicht in sano operablen) Lokalrezidivs:				
18.7.	Eine operative Intervention beim Lokalrezidiv kann in palliativer Zielsetzung zur Linderung tumorspezifischer Beschwerden erfolgen.		EK	
18.8.	Eine radiotherapeutische Intervention beim nicht in sano operablen Lokalrezidiv kann in palliativer Zielsetzung zur Linderung tumorspezifischer Beschwerden erfolgen.		EK	
Bedeutung der Hyperthermie beim fortgeschrittenen ($\geq$ FIGO-Stadium IIB) und rezidierten Zervixkarzinom				
18.9.	Die lokoregionäre Hyperthermie kann bei der Therapie des lokoregionären Rezidivs oder fortgeschrittenen Zervixkarzinoms in Kombination mit der perkutanen Radiotherapie eingesetzt werden.	0	1-	[43]
18.10.	Die lokoregionäre Hyperthermie soll qualitätsgesichert und standardisiert erfolgen, möglichst im Rahmen von wissenschaftlichen Studien.		EK	

Tabelle 8: Therapieoptionen beim Zervixkarzinomrezidiv

Vorbehandlung	Lokalrezidiv/lokoregionäres Rezidiv	
	Zentral	lateral
Trachelektomie	radikale HE Exenteration RT/R(CH)T	RT/R(CH)T [ev. LEER]
radikale HE	RT/R(CH)T Exenteration	RT/R(CH)T [LEER]
radikale HE + RT/R(CH)T	Exenteration	[LEER] palliative CT
RT/R(CH)T	Exenteration [radikale HE]	[LEER] palliative CT
Legende: RT = Radiotherapie, CT = Chemotherapie, R(CH)T = Radio(chemo)therapie, LEER = laterally extended endopelvic resection, HE = Hysterektomie, [...] = experimentell		
Quellen: EK		

19. Metastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
19.1.	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 nach systematischer Recherche		
19.2.	Bei einer disseminierten oder einer lokalen Therapie nicht zugänglichen Metastasierung besteht eine Indikation zur Durchführung einer palliativen medikamentösen Therapie.	ST	1+	[44-46]
19.3.	Die palliative medikamentöse Therapie sollte in Form einer Kombinations-Chemotherapie mit Cisplatin und Topotecan oder Paclitaxel durchgeführt werden.	B	1+	[44-46]
19.4.	Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen. Bei Rezidiv/Metastase nach vorangegangener Chemotherapie mit Cisplatin kann eine erneute Gabe von Cisplatin kombiniert mit Topotecan, mit Paclitaxel, mit Gemcitabine oder Vinorelbine erfolgen.	0	1+	[44]
19.5.	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+	[44, 45, 47]
19.6.	Die zielgerichtete Antikörpertherapie mit Bevacizumab in der metastasierten oder rezidierten/persistierenden Situation bei der Patientin mit Zervixkarzinom als Kombinationstherapie simultan zur palliativen first-line Chemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel zeigt einen geringen absoluten Überlebensvorteil. Kombinationstherapien mit Bevacizumab haben eine höhere Morbidität und Toxizität. Kombinationstherapien mit Bevacizumab haben eine höhere Ansprechrate.	ST	1+	[48]

20. Palliativmedizinische Begleitung

r.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
20.1.	Palliativmedizin (Synonym: Palliative Care) ist ein therapeutischer Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität sowie der Prävention, Identifikation und Verminderung von Leid von Patientinnen und ihren Angehörigen. Es ist damit integraler Bestandteil des Behandlungskonzepts für Patientinnen mit inkurablem Zervixkarzinom.		EK	
20.2.	Palliativmedizinische Bedürfnisse der Patientinnen sind körperlicher, psychologischer, sozialer und spiritueller Natur. Diese Bedürfnisse können nur von der Patientin selbst eingeschätzt werden.		EK	
	Aufgrund der individuellen Patientenbedürfnisse erfordert Palliativmedizin (Palliative Care) einen multiprofessionellen und interdisziplinären Ansatz. Dieser soll größtmögliche Patientinnenautonomie gewährleisten.		EK	

Palliativmedizin (Synonym: Palliative Care) ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patientinnen und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert werden, die mit der lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen [49-63]. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art [49-64].

Bei Patientinnen mit einem nicht R0 resezierbaren Zervixkarzinom ab dem Stadium T3 (FIGO III) oder dem Vorliegen von Fernmetastasen (M1b, c) kann in der Regel von einer fortschreitenden und zum Tode führenden Erkrankung ausgegangen werden.

Patientinnen mit nicht-heilbarem Zervixkarzinom leiden häufig unter Schmerzen, gastrointestinalen Symptomen (insbesondere auch gastrointestinaler Obstruktion), Depression, Fatigue und anderen für fortgeschrittene Tumorerkrankungen typischen Symptomen. Die allgemeinen und speziellen Prinzipien der symptomatischen Behandlung dieser Beschwerden wird detailliert in der tumorübergreifenden S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ (AWMF-Registernummer 128/001OL) dargestellt [65].

In der Langversion der Leitlinie wird darüber hinausgehend die Behandlung von folgenden Symptome bzw. Symptomkomplexen beispielhaft erörtert, die speziell bei Patientinnen mit Zervixkarzinom überproportional häufig auftreten:

- Lymphödem der unteren Extremitäten
- Maligne Intestinale Obstruktion (MIO)
- Kloakenbildung.

21. Qualitätsindikatoren

Weitergehende Informationen zu den Qualitätsindikatoren und deren Erstellung befinden sich in der Langversion dieser Leitlinie.

Tabelle 9: Vorschläge für Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenz-grundlage
QI 1: Vorstellung in Tumorkonferenz		
Zähler: Anzahl Patientinnen mit Vorstellung in der Tumorkonferenz Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose, Rezidiv oder neu aufgetretener Fernmetastasierung eines Zervixkarzinoms	5.2	EK
QI 2: Angaben im Befundbericht bei Erstdiagnose und Tumorresektion		
Zähler: Anzahl Patientinnen mit Befundberichten mit Angaben zu: • histologischer Typ nach WHO • Grading • Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status) • Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status) • Staging (pTNM und FIGO) bei konisierten Patientinnen unter Berücksichtigung des Konisationsbefundes • Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2 • dreidimensionale Tumorgroße in cm (ab pT1b1) • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern • R-Klassifikation (UICC) Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und Tumorresektion	8.1, 8.3, 8.4, 8.9, 8.10, 8.11, 8.13	EK
QI 3: Angaben im Befundbericht bei Lymphonodektomie		
Zähler: Anzahl Patientinnen mit Befundbericht mit Angabe zu: • Zahl befallener LK im Verhältnis zu entfernten LK • Zuordnung zur Entnahmelokalisation (pelvin/paraaortal) • Angabe der größten Ausdehnung der größten LK-metastase in mm/cm • Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der LK-metastase. Nenner: Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom und Lymphonodektomie	8.15, 8.17	EK
QI 4: zytologisches/histologisches Lymphknotenstaging		
Zähler: Anzahl Patientinnen mit zytologischem/histologischem LK-staging Nenner: Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO Stadium > = IA2 – IVA	9.2	EK, Konsens
QI 5: Cisplatinhaltige Radiochemotherapie		
Zähler: Anzahl Patientinnen mit cisplatinhaltiger Radiochemotherapie Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und primärer Radiochemotherapie	11.4	GoR:A, LoE 1++ [22, 23]

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenz- grundlage
QI 6: Adjuvante Radio(chemo)therapie		
Zähler: Anzahl Patientinnen mit adjuvanter Radio(chemo)therapie Nenner: Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und radikaler Hysterektomie	Ziel der LL: Erhebung des Status Quo hinsichtlich dieser Inter- vention	
QI 7: Histologische Sicherung		
Zähler: Anzahl Patientinnen mit prätherapeutischer histologischer Sicherung Nenner: Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom und Therapie eines Lokalrezidiv	17.4	EK
QI 8: Ausbreitungsdiagnostik beim Lokalrezidiv		
Zähler: Alle Patientinnen mit bildgebender Diagnostik (CT-Thorax u. Abdomen u. Skalenus-Ultraschall) zum Ausschluss von Fernmetastasen Nenner: Alle Patientinnen mit Lokalrezidiv eines Zervixkarzinoms	18.1	EK
QI 9: Exenteration		
Zähler: Anzahl Patientinnen mit lokaler R0-Resektion Nenner: Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom u. Tumorrezidiv u. Exenteration	18.5	EK,

22. Forschungsbedarf

Die Langversion der Leitlinie beinhaltet Forschungsfragen zu den Themen dieser Leitlinie, die von den Mitgliedern der Leitliniengruppe priorisiert wurden.

23. Anhang

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

Tabelle 10: Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien

TNM-Kategorien	FIGO-Stadien	Ausbreitungsgrad
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Anhalt für Primärtumor
Tis	*	Carcinoma in situ (CIS, präinvasives Karzinom) entspricht der hochgradigen plattenepithelialen Dysplasie (CIN III)
T1	I	Tumor begrenzt auf Zervix
> T1a	IA	invasives Karzinom ausschliesslich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe, gemessen von der Basis des Epithels und einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger
> T1a1	IA1	gemessene Stromainvasion von 3,0 mm oder weniger in die Tiefe und 7,0 mm oder weniger in horizontaler Ausbreitung
> T1a2	IA2	gemessene Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr als 5,0 mm mit einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger
T1b	IB	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion >T1a2 / IA2
> T1b1	IB1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
> T1b2	IB2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
T2	II	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
> T2a	IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametrium
> T2a1	IIA1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
> T2a2	IIA2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung

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

Quelle: UICC/TNM- und FIGO-Klassifikation (7th edition, 2010) [6]

N-Klassifikation der regionären Lymphknoten (pelvin):

NX = regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen

M-Klassifikation der Fernmetastasen (inklusive paraaortale Lymphknoten):

cM0 = klinisch keine Fernmetastasen

cM1 = klinisch Fernmetastasen nachweisbar

pM1 = Fernmetastasen histologisch gesichert

pM0 wird nicht vergeben (nur nach Autopsie)

Blutgefäßeinbruch (V):

VX = Blutgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden

V0 = keine Blutgefäßinvasion

V1 = Blutgefäßinvasion nachgewiesen

Lymphgefäßeinbruch (L):

LX = Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden

L0 = keine Lymphgefäßinvasion

L1 = Lymphgefäßinvasion nachgewiesen

Einbruch in die Nervenscheiden (Pn):

PnX = perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden

Pn0 = keine perineurale Invasion

Pn1 = perineurale Invasion nachgewiesen

Tabelle 11: Übersicht der UICC-Stadien

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

Quelle: UICC-Klassifikation (7th edition, 2010) [6]

Tabelle 12: Übersicht der UICC-Stadien – Kurzfassung

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

Quelle: UICC-Klassifikation (7th edition, 2010) [6], selbstständig zusammengefasst

24. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Konsentierter Versorgungsalgorithmus.....	23
Abbildung 2: Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung ≤ FIGO-Stadium IIB.....	29
Abbildung 3: Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung > FIGO-Stadium IIB.....	30
Abbildung 4: Bestimmung der Stromainfiltration.....	35
Abbildung 5: Therapiearten und deren Kombinationen für die Frau mit primärem Zervixkarzinom (Nicht alle sind Standardverfahren oder in größeren prospektiv-randomisierten Studien untersucht).....	37
Abbildung 6: Operative Therapietechniken und -prinzipien	38

25. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schema der verwendeten Evidenzklassifikation nach SIGN	18
Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung.....	19
Tabelle 3: Relative 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei Zervixkarzinom in Abhängigkeit vom UICC- Stadium aus dem Krebsregister Bayern (n=14.606), 1998-2011	22
Tabelle 4: RIO-Klassifikation (2011) Addendum 1 [14].....	35
Tabelle 5: Obligate lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle.....	58
Tabelle 6: Fakultative lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle.....	58
Tabelle 7: Fakultative erweiterte Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle	59
Tabelle 8: Therapieoptionen beim Zervixkarzinomrezidiv	62
Tabelle 9: Vorschläge für Qualitätsindikatoren	65
Tabelle 10: Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien	67
Tabelle 11: Übersicht der UICC-Stadien	69
Tabelle 12: Übersicht der UICC-Stadien – Kurzfassung.....	70

26. Literatur

1. AWMF, *Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms*. 2008.
2. RKI. *Krebs in Deutschland 2009/10*. 2013; Available from: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=46DBFE3D158B3FAC7325A798CA3A803F.2_cid372?__blob=publicationFile.
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. *Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)*. 2014 [cited 2014 25.02.2014]; Available from: <http://www.gekid.de/>.
5. 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.
6. Wittekind, C. and H. Meyer, *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 2010, Weinheim: Wiley-VCH Verlag.
7. 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.
8. SIGN, *SIGN: Management of Cervical Cancer*. 2008.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Horn, L.C., et al., [Recommendations for the handling and oncologic pathology report of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease in gynecologic malignancies]. Pathologie, 2005. **26**(4): p. 266-72.
14. Girardi, F., et al., *Neue kolposkopische IFCPC-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011) - Approbierte Darstellung und Erläuterung für Deutschland, Österreich und die deutschsprachige Schweiz*. FRAUENARZT, 2012. **53**(11): p. 1064-1066.
15. 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.
16. 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.
17. NCCN, *NCCN Guideline 2.2013 Cervical Cancer.pdf*. 2013.
18. Goncalves, C.V., et al., *Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy*. Sao Paulo Med J, 2009. **127**(6): p. 359-65.
19. 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.
20. *Laparoscopic radical hysterectomy for early stage cervical cancer (Structured abstract)*. Health Technology Assessment Database, 2010.
21. Geetha, P. and M.K. Nair, *Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: A systematic review*. J Minim Access Surg, 2012. **8**(3): p. 67-73.
22. Green, J., et al., *Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(3): p. CD002225.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. *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.
27. 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.
28. Luckett, T., et al., *Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations*. Ann Oncol, 2011. **22**(10): p. 2179-90.
29. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
30. Fallowfield, L., *Quality of life: a new perspective for cancer patients*. Nat Rev Cancer, 2002. **2**(11): p. 873-9.
31. 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.

32. 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.
33. Hosker, G., J.D. Cody, and C.C. Norton, *Electrical stimulation for faecal incontinence in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD001310.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Cramp, F. and J. Daniel, *Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD006145.
40. 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.
41. Rimel, B.J., et al., *Cervicovaginal cytology in the detection of recurrence after cervical cancer treatment*. Obstet Gynecol, 2011. 118(3): p. 548-53.
42. Edey, K., K. Denton, and J. Murdoch, *The role of cytological follow-up after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer*. Cytopathology, 2013.
43. 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.
44. Scatchard, K., et al., *Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: p. CD006469.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Tewari, K.S., et al., *Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer*. N Engl J Med, 2014. 370(8): p. 734-43.
49. 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.
50. WHO, *Palliative care*. Geneva, 2007: p. 62.
51. 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.
52. 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.
53. network, N.c.c. *Palliative Care 2.2012*. Clinical practical guidelines in oncology 2012 Available from: www.nccn.org.
54. 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>.
55. Improvement, I.f.C.S., *Health care guidelines: palliative care- 3d edition*. 2009.
56. 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.
57. Committee, O.G.A., *Palliative Care: Recognizing Eligible Patients and Starting the Discussion*. 2008.
58. 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.
59. Organization, W.H., *Palliative Care; Cancer control : knowledge into action : WHO guide for effective programmes ; module 5*. 2007.
 60. 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.
 61. (NICE), N.I.f.C.E., *Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer*, NICE, Editor. 2004: London.
 62. *NIH State-of-the-Science Conference Statement on improving end-of-life care*. NIH Consens State Sci Statements, 2004. 21(3): p. 1-26.
 63. 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.
 64. Excellence, N.I.f.C., *Guidance on Cancer Services; Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer; The manual*. 2004.
 65. Leitlinienprogramm_Onkologie, *S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ (AWMF-Registernummer 128 - 001OL)* 2014.
 66. *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.