

Das Zervixkarzinom: praxisrelevante Aspekte

Prävention, Diagnostik, Therapie

Das Zervixkarzinom, weltweit das zweithäufigste Karzinom der Frau, mit jährlich einer Million Neudiagnosen, ist in den westlichen entwickelten Ländern dank des regelmässigen Screenings stark zurückgegangen. Hierzulande besteht eine Inzidenz von zirka 5 Prozent und eine Mortalität von etwa 30 Prozent (weltweit: 60%), wobei ein deutlich gesunkenes mittleres Alter der Frauen bei der Diagnosestellung auffällt. Eine Übersicht über den derzeitigen Stand in Diagnostik und Therapiemodalitäten.

MATTHIAS STREICH

In der weltweiten Todesursachenstatistik der gynäkologischen Malignome steht das invasive Zervixkarzinom auf Rang eins, mit einer Mortalität von über 60 Prozent. In Ländern ohne regelmässiges Screening sind Inzidenz und Mortalität deutlich höher. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung hat sich in den letzten 25 Jahren um 14 Jahre verringert, dabei fällt weiterhin das gehäufte Vorkommen bei 35- bis 39-jährigen und bei 60- bis 64-jährigen Frauen auf. In 80 Prozent handelt es sich um nicht verhornende Plattenepithelkarzinome; Adenokarzinome sind seltener und grundsätzlich mit einer eher schlechteren Prognose verbunden.

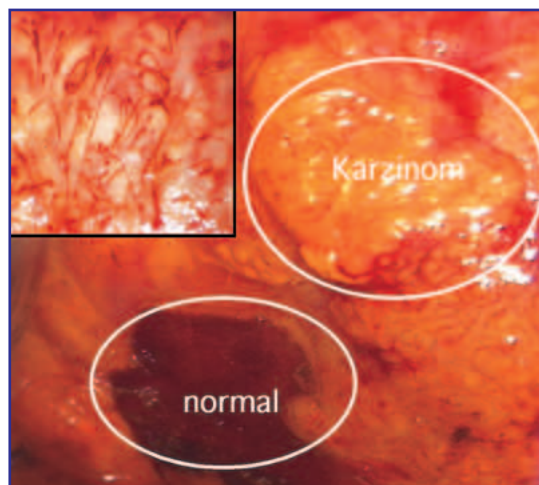
Prävention

Die meisten betroffenen Frauen in Europa und Nordamerika hatten keine regelmässige gynäkologische Vorsorgeuntersuchung, welche die Behandlung von Krebsvorstufen im Sinne einer sekundären Prävention möglich macht. Eine HPV-Infektion mit einem High-risk-HPV-Typ (16, 18 etc.) ist Bedingung. Weitere Risikofaktoren sind eine erworbene Immunschwäche, Rauchen, Langzeiteinnahme von oralen Antikonzeptiva, erhöhte Geburtenzahl, aber auch genetische Faktoren.

Das HPV-Screening hat keinen festen Platz in der Prävention. Durch Reduktion der Promiskuität, Benutzung von Präservativen und zukünftig auch durch Impfungen (Markteinführung geplant) kann eine HPV-Infektion (teilweise) vermieden werden (Primärprävention).

Diagnostik

Dank einer langen Latenz bis zum Entwickeln einer invasiven Läsion aus einer nichtmalignen Vorstufe und der relativ leichten Zugänglichkeit der Zervix via SpekulumEinstellung ist eine Krebsfrüherkennung und somit die Behandlung von Krebsvorstufen mög-



Karzinomatöses und normales Gewebe der Zervix in der Kolposkopie. Einschub: atypische Gefässe, pathognomonisch für Neoplasie.

lich. Die Zellentnahme von der Portiooberfläche mit dem Spatel und aus dem Zervixkanal unter kolposkopischer Kontrolle gilt als Goldstandard. Die Inspektion von Vagina und Portio, die Differenzialkolposkopie, die endozervikale Kürettage und die kolposkopisch gezielte Biopsie stellen das Rückgrat der Abklärung dar. Bei symptomatischen Patientinnen (vaginale Blutung, postkoitale Blutung, auffälliger vaginaler Ausfluss) oder klinischem Verdacht auf Zervixkarzinom darf die histologische Sicherung nicht aufgrund eines negativen Papabstriches hinausgeschoben werden, da dieser zu 50 Prozent falsch negativ sein kann.

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung der Zervixkarzinome erfolgt nach den FIGO-Richtlinien (= International Federation of Gynecology and Obstetrics) klinisch-diagnostisch und entspricht der histopathologischen TNM-

Klassifikation (vgl. *Tabelle*). Diese prätherapeutische Stadieneinteilung soll von einem erfahrenen Untersucher und vorzugsweise in Narkose vorgenommen werden. In bis zu 14 Prozent der Fälle wird das Stadium aufgrund von benigner Begleitpathologie wie Endometriose, Myomen oder Pelvic Inflammatory Disease (PID) überschätzt. Da die Tumorausdehnung und vor allem der Lymphknotenstatus grosse klinische Relevanz haben, sollten ab Stadium FIGO IB zur Therapieplanung deshalb bildgebende Verfahren (MRI und CT) zum Einsatz kommen.

Invasive Abklärung

Zur genauen Bestimmung der Tumorausdehnung in der Vagina kann bei Verdacht auf Vaginalbeteiligung ein bioptisches Mapping sinnvoll sein. Eine Feinnadelpunktion respektive Stanzbiopsie von suspekten Lymphknoten (Hals/Skalenusregion, inguinal) ist gerechtfertigt, wenn das Resultat für die weitere Therapie Relevanz besitzt (Abwägung palliative versus kurative Therapie).

Laboruntersuchungen/Tumormarker

Zu den präoperativen Laboruntersuchungen gehören ein grosses Blutbild, Elektrolytstatus, Gerinnungsstatus, Bestimmung von Kreatinin, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Gamma-GT sowie ein Urinstatus. Tumormarker (SCCA = Squamous Carcinoma Cell Antigen) können im Einzelfall nützlich sein.

Therapie

Die Behandlungsstrategie sollte mit der Patientin und ferner interdisziplinär erarbeitet werden. Dabei werden das Erkrankungsstadium, der Allgemeinzustand und die Lebenssituation der Frau sowie die Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapien berücksichtigt.

Generelle Strategie

Grundsätzlich stehen bei jungen Patientinnen und in frühen Stadien (bis und mit Stadium FIGO IIA) die operativen Therapien (Konisation, extrafasziale Hysterektomie, radikale Hysterektomie mit pelviner und/oder paraaortaler Lymphonodektomie) im Vordergrund. Operation und Radiochemotherapie (in der Regel mit Cisplatin 40 mg/m² wöchentlich

während der Dauer der Radiatio) haben zwar in den Stadien IB und II dieselben Langzeitergebnisse, aber ein unterschiedliches Nebenwirkungsspektrum. Die Vorteile der operativen Therapie sind vor allem, dass die Ovarien bei prämenopausalen Frauen funktionell bleiben und dass weniger Vaginalstenosen auftreten als bei Bestrahlung. Das führt mit einer besseren Funktionalität der Vagina zur grösseren Zufriedenheit der Patientinnen bezüglich Sexualität. Bei postmenopausalen Frauen ist ausserdem die Wirksamkeit von lokalen Östrogenpräparaten nach operativer Therapie verbessert.

Im Stadium IIB bis IV dagegen sollte eine primäre Radiochemotherapie durchgeführt werden.

Stadium FIGO IA

Beim Stadium IA1 und fehlenden Risikofaktoren (lymphovaskulärer, vaskulärer Befall, G3) genügt die lokale Entfernung mittels Konisation im Gesunden und eine engmaschige Kontrolle. Bei negativem Kinderwunsch oder hohem Sicherheitsbedürfnis ist die einfache, extrafasziale Hysterektomie eine Option.

Stadium FIGO IB

Beim Stadium IB1 ist die erweiterte Hysterektomie mit pelviner und eventuell paraaortaler Lymphonodektomie die chirurgische Option. Im Stadium IB2 ist die radikale Hysterektomie mit pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie indiziert. Bei Befall der Lymphknoten ist zusätzlich eine adjuvante Radiochemotherapie nötig.

Therapiekonzept bei Kinderwunsch

Alternative Behandlungsstrategien bei Kinderwunsch der Patientin und in frühen Stadien des Zervixkarzinoms sind Konisation und radikale Trachelektomie (Entfernung eines distalen Teils der Zervix mit angrenzendem Parametrium). Die radikale Trachelektomie mit pelviner Lymphonodektomie (möglichst per Laparoskopie) ist für eine streng selektionierte Population von Frauen mit Kinderwunsch und Stadium IA2 sowie kleine IB1 (< 2 cm) eine Option, auch wenn Langzeitresultate noch fehlen.

Stadium FIGO II

Im Stadium FIGO IIA kann die radikale Hysterektomie mit pelviner und paraaor-

Tabelle:
Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms gemäss FIGO
 (International Federation of Gynecology and Obstetrics)

TNM	FIGO	
Tx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Primärtumor
Tis	0	Carcinoma in situ
T1	I	Karzinom streng auf Cervix uteri begrenzt
T1a	IA	Invasives Karzinom nur mikroskopisch identifizierbar (wenn makroskopisch sichtbare Läsion: immer IB), Stromainvasion maximal 5 mm, Ausdehnung 7 mm
T1a1	IA1	Stromainvasion maximal 3 mm, Ausdehnung maximal 7 mm
T1a2	IA2	Stromainvasion 3–5 mm, Ausdehnung maximal 7 mm
T1b	IB	Klinisch erkennbare Läsion auf Zervix begrenzt oder subklinische Läsion grösser als IA
T1b1	IB1	Durchmesser maximal 4 cm
T1b2	IB2	Durchmesser grösser als 4 cm
T2	II	Zervixkarzinom infiltriert ausserhalb des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht unterhalb des distalen Drittels der Vagina
T2a	IIA	Ohne Infiltration des Parametriums, Infiltration der oberen zwei Drittel der Vagina
T2b	IIB	Mit Infiltration des Parametriums, nicht zur Beckenwand reichend
T3	III	Zervixkarzinom bis zur Beckenwand, Befall des untersten Drittels der Vagina, Hydronephrose oder stumme Niere
T3a	IIIA	Tumor greift auf das unterste Drittel der Vagina ohne Ausdehnung zur Beckenwand
T3b	IIIB	Tumor reicht bis zur Beckenwand oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere
T4	IV	Tumorinfiltrate in Mukosa von Blase oder Rektum und/oder Grenzen des kleinen Beckens überschreitend
T4	IVA	Ausbreitung auf Beckenorgane
T4	IVB	Ausbreitung auf entfernte Organe (Metastasen)

taler Lymphonodektomie durchgeführt werden.

Grosse lokale Tumore

Spezielle Beachtung verdienen die grossen und voluminösen Stadium-IB2- und -II-Tumoren, da die Lokalrezidivrate bei alleiniger Chirurgie bis zu 30 Prozent beträgt, das Überleben schlechter ist als bei kleinvolumigeren Tumoren und man nicht wissen kann, welche der Frauen zu dieser Risikogruppe gehören. Die Frage nach der optimalen Therapiestrategie bei Tumoren über 4 cm Durchmesser wird kontrovers diskutiert. Hier stehen

- die primäre Radiochemotherapie mit folgender extrafaszialer Hysterektomie
- die neoadjuvante Chemotherapie vor radikaler Hysterektomie gefolgt von Radiotherapie (je nach Histologie) und
- die primäre radikale Hysterektomie mit Lymphonodektomie gefolgt von Radiochemotherapie

zur Debatte. Eine Hysterektomie nach primärer Radiotherapie verglichen mit alleiniger Radiotherapie führt zu einer Reduktion an Lokalrezidiven, beeinflusst das Überleben aber wahrscheinlich nicht positiv. Wenn dieses Schema angewandt wird, so ist die Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie überlegen. Eine prospektive Studie konnte zeigen, dass 90 Prozent der Patientinnen auf die neoadjuvante Chemotherapie (3 x Cisplatin/Bleomycin/Vincristin an drei Tagen mit 10 Tagen Intervall) angesprochen haben, weniger Lokalrezidive auftraten, die Resektabilität (100 vs. 85 %) und das Überleben leicht verbessert waren (82 vs. 77 %, nicht signifikant). Die dritte Möglichkeit, primäre radikale Hysterektomie und Lymphonodektomie, bietet als potenziellen Vorteil

- ein komplettes chirurgisches Staging mit der Möglichkeit, die adjuvante Radiochemotherapie auf das Individuum abzustimmen
- durch Oophoropexie eventuell die Ovarfunktion junger Patientinnen zu erhalten und
- die Möglichkeit zur Resektion von makroskopisch tumorbehafteten Lymphknoten.

Grundsätzlich kommen alle drei Optionen infrage, wobei die primär chirurgische Strategie anzustreben ist, wenn zu-

sätzliche pelvine Tumoren, ein bekannter Verwachsungssitus durch PID (pelvic inflammatory disease, akut oder chronisch) oder Endometriose bekannt sind oder wenn eine optimale Radiotherapie nicht möglich ist.

Stadium III und IV

Bei lokal fortgeschrittenem Stadium ist die Radiochemotherapie Mittel der Wahl. Eine Cisplatin-haltige Radiochemotherapie reduziert das Sterberisiko gegenüber alleiniger Radiotherapie um 30 bis 50 Prozent. Das optimale Regime steht nicht fest, allerdings wird wegen der guten Verträglichkeit Cisplatin wöchentlich (40 mg/m²) bevorzugt. Das wichtigste Prognosekriterium ist in diesen Stadien der Lymphknotenstatus, wobei bei Befall der paraaortalen Lymphknoten, dem wichtigsten negativ prognostischen Faktor, die Überlebenschancen halbiert sind.

Palliative Situation

Beim metastasierten Zervixkarzinom steht die palliative Chemotherapie im Vordergrund. Cisplatin hat mit 25 Prozent die beste Ansprechrate als Einzelagens. Kombinationschemotherapien schneiden signifikant besser ab als Cisplatin alleine. Im Vergleich zu Cisplatin plus Ifosfamid zeigt Cisplatin plus Paclitaxel eine bessere Ansprechrate (36 vs. 19%) und längere Zeit bis zur Progression (4,8 vs. 2,8 Monate) ohne Verlängerung des Überlebens. Eine höhere Ansprechrate (60%) mit gleicher mittlerer Zeit bis zur Progression wurde für Carboplatin plus Paclitaxel beschrieben. Ein Überlebensvorteil zeigte sich nur für Cisplatin (50 mg/m²) plus Topotecan (0,75 mg/m² Tag 1 und 3), dreiwöchentlich mit einem mittleren Überleben von 9,2 versus 7 Monaten, allerdings mit signifikant mehr Toxizität.

Radiochemotherapie

Mit der kombinierten Radiochemotherapie konnte gegenüber der alleinigen Radiotherapie eine Steigerung des Überlebens um 10 Prozent erreicht werden. Die adjuvante Radiochemotherapie wird für Frauen mit lokalem Zervixkarzinom und mittlerem bis hohem Rezidivrisiko empfohlen. Radiotherapeutisch kommen die externe Photonenbestrahlung oder die

intrakavitäre oder auch interstitielle Brachytherapie zum Einsatz.

Brachytherapie alleine genügt im Stadium IA, wogegen im Stadium > IB die Kombination von Brachytherapie und externer Bestrahlung bessere Resultate sowohl in Bezug auf die Lokalrezidivrate als auch auf das Überleben zeigt. Mit kombinierter Therapie liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 86 bis 92 Prozent für das Stadium IB und 75 Prozent für das Stadium IIA. Das Risiko nach Bestrahlung eines Zervixkarzinoms, ein Endometriumphorblastom zu entwickeln, liegt unter 1 Prozent.

Zervixkarzinom in der Schwangerschaft

Die Inzidenz in dieser Situation beträgt 1,2/10 000 Schwangerschaften. Eine Gravität beeinflusst den Krankheitsverlauf nicht negativ, und auch die Föten sind durch die Krankheit nicht direkt bedroht. Die Diagnose kann ohne Risiko mit einer Knipsbiopsie gesichert werden, wogegen eine Konisation (eventuell mit gleichzeitiger Zerklage) nur auf strenge Indikation hin durchgeführt werden soll. Die endozervikale Kürettage ist kontraindiziert. Bei Carcinoma in situ oder Stadium IA1 und vollständiger Entfernung mittels Konus kann die Schwangerschaft ausgetragen werden; eine vaginale Geburt ist möglich. Eine Re-Evaluation und allenfalls weitere Behandlung sollte sechs Wochen postpartal erfolgen. Vaginale Rezidive im Bereich der Episiotomie sind beschrieben. In den Stadien IB bis IIA sollte bei früher Schwangerschaft die chirurgische Therapie mit dem Fötus in situ durchgeführt werden. Bei weiter fortgeschrittener Schwangerschaft soll das Kind so bald als möglich via Kaiserschnitt entbunden werden. Die radikale Hysterektomie und Lymphonodektomie folgen in diesem Fall. ■

Dr. med. Matthias Streich
Oberarzt
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: matthias.streich@usz.ch

Gekürzte Version des Berichts in «Schweizer Zeitschrift für Onkologie» 3/05.

Literatur beim Verfasser oder Liste über die Redaktion.