

Behandlung in einem interdisziplinären Zentrum unerlässlich

Das Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom ist weltweit weiterhin das zweithäufigste Malignom der Frau, auch wenn sich dies wegen umfangreicher Impfprogramme in den nächsten Jahrzehnten ändern wird. In Ländern mit flächendeckenden Vorsorgeprogrammen hat die Inzidenz basierend auf der Vorsorge-Untersuchung über die letzten Jahrzehnte bereits deutlich abgenommen. Das Zervixkarzinom ist in ca. 99% der Fälle assoziiert mit high-risk humanen Papillomaviren (HPV), ein weiterer wesentlicher Risikofaktor neben der HPV-Infektion ist der Nikotinabusus.



Le cancer du col est toujours le deuxième cancer féminin le plus fréquent dans le monde entier, même si cela va changer dans les prochaines décennies en raison des vastes programmes de vaccination. Dans les pays avec des programmes de dépistage à grande échelle, l'incidence a déjà diminuée au cours des dernières décennies sur la base de l'examen de dépistage. Le cancer du col est associé dans environ 99% des cas aux virus de papillome à haut risque (VPH), un autre facteur de risque important, en plus de l'infection par le VPH est le tabagisme.

In der Schweiz treten pro Jahr knapp über 240 Neuerkrankungen auf, damit ist die Inzidenz im Vergleich zu Deutschland etwa halb so hoch, allerdings ist die Mortalität mit etwa 35% relativ hoch. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung scheint in der Schweiz im internationalen Vergleich deutlich niedriger zu sein, und auch der Anteil von Adenokarzinomen liegt mit 15% höher als in den Nachbarländern. Das im Durchschnitt jüngere Erkrankungsalter und der höhere Anteil an Adenokarzinomen könnten ihre Ursachen darin haben, dass durch die engmaschige Vorsorge in allen Altersgruppen insbesondere falsch-negative Vorsorgeuntersuchungen relativ mehr ins Gewicht fallen, zumal das Adenokarzinom durch sein überwiegend endozervikales Wachstum für die Vorsorge schlechter zugänglich ist (1–4). Da eine umfangreiche flächendeckende Krebsstatistik bisher nicht vorliegt, besteht hier noch Klärungsbedarf. Inwieweit sich ein HPV-Test in der Vorsorge und die sich zunehmend durchsetzende Impfung gegen HPV auf die Inzidenz des Zervixkarzinoms und seiner Präkanzerosen auswirken werden, soll aktuell in einer Studie des BAG in Kooperation mit dem CTU Bern multizentrisch überprüft werden. Eine flächendeckende Impfung wird voraussichtlich langfristig die Inzidenz des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen weiter senken, es aber nicht gänzlich verschwinden lassen.

Stadieneinteilung und Diagnostik

In der revidierten Fassung der Stadieneinteilung der gynäkologischen Malignome durch die FIGO wird beim Zervixkarzinom als alleinigem der gynäkologischen Malignome weiterhin das definitive Stadium nicht chirurgisch sondern klinisch zugeteilt (nicht unumstritten), wobei die Bildgebung nur eine untergeordnete Rolle ein-



Prof. Dr. med.
Andreas R. Günthert
Luzern

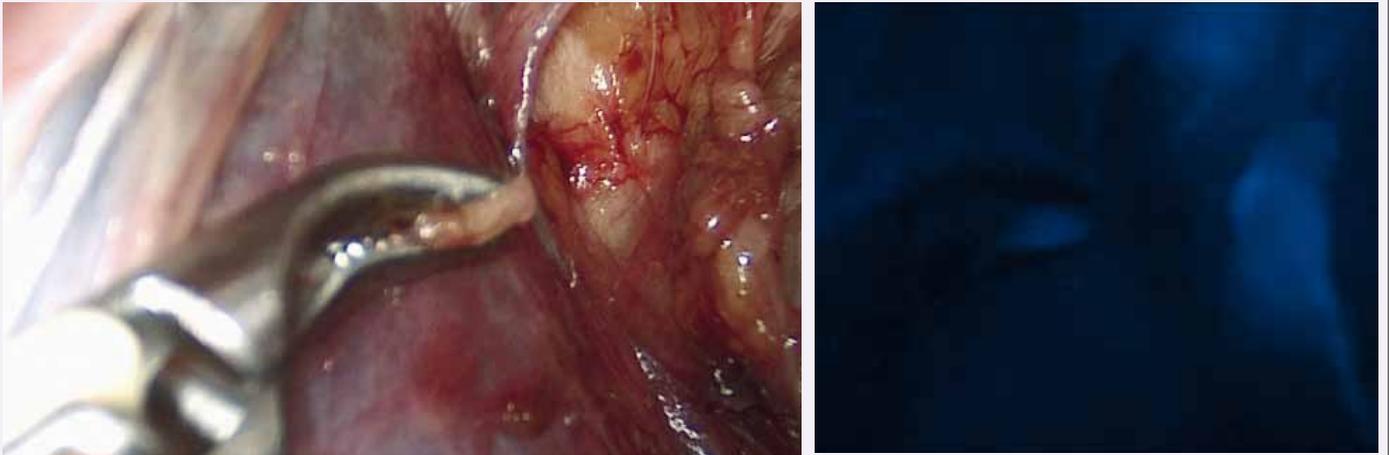
nimmt (Tabelle 1) (5). Die Ursachen hierfür sind unterschiedlich, einerseits wird das Zervixkarzinom überwiegend in Ländern mit sehr eingeschränkten finanziellen Ressourcen diagnostiziert, andererseits wird durch die klinische Stadieneinteilung das weitere klinische Prozedere festgelegt, das im Vergleich zu anderen Malignomen komplexer ist. Hinsichtlich der lokalen Ausdehnung ist es weiterhin fragwürdig, ob der transvaginale Ultraschall inklusive 3-D-Verfahren oder das MRI der klinischen Beurteilung überlegen sind (6, 7). Lediglich das PET-CT scheint bei der Beurteilung der Lymphabflusswege und/oder Fernmetastasen, des Ansprechens einer Therapie oder bei der Entdeckung eines Rezidivs einen zuverlässigen prädiktiven Wert zu haben (8). Standard in der prätherapeutischen Abklärung sind die klinische Untersuchung, die Biopsie, die Evaluation der Nieren und der Leber durch Sonographie, der Lunge durch Röntgen-Thorax und bei entsprechender Klinik die endoskopische Untersuchung der Blase und des Rektums, wobei wir entsprechend der fakultativen Empfehlung der Guidelines nach Möglichkeit das PET-CT ebenfalls durchführen (9, 10). MRI oder 3-D-Sonographie können hilfreich bei der Evaluation des Tumordurchmessers für die Entscheidung hinsichtlich fertilitätserhaltender Chirurgie sein, wobei eine Grenze bei maximal 2 cm Tumordurchmesser definiert ist (9–11).

Einen besonderen Stellenwert hat das chirurgische Staging zur Evaluation der Lymphabflusswege. Bei der Diagnostik und Stadieneinteilung soll der Weg entweder Richtung Chirurgie oder Strahlentherapie resp. Radiochemotherapie festgelegt werden, wobei beide Therapieverfahren in hohem Masse mit bleibenden Einschränkungen hinsichtlich Lebensqualität einhergehen. Ungünstig ist die notwendige Nachbestrahlung nach radikaler Chirurgie bei vorhandenen Risikofaktoren, wie positivem Lymphknotenbefall oder R1-Resektion, zumal sich dadurch die Nebenwirkungen potenzieren und die Prognose eher ungünstig ist. Das laparoskopische Staging zur Evaluation suspekter Lymphknoten mit Durchführung der Sentinelnode-Biopsie mit intraoperativem Schnellschnitt hat sich daher in frühen Stadien als ergänzende Staging-Massnahme etabliert, wobei dadurch der Anteil der Patientinnen, die eine adjuvante Therapie nach radikaler Chirurgie benötigen werden, auf 10% reduziert werden kann (Abb. 1) (12, 13).

Therapie

Hinsichtlich der Therapie stehen die primäre Operation, die primäre Radiotherapie oder Radiochemotherapie oder sequentielle Therapieverfahren zur Verfügung, wobei die Therapieentscheidung abhängig ist von der klinischen Stadieneinteilung und teil-

ABB. 1 Laparoskopische Sentinelnode-Biopsie mit fluoreszierendem Indocyangrün bei FIGO-IB1-Zervixkarzinom



weise durch das chirurgische Staging in frühen Stadien ergänzt wird.

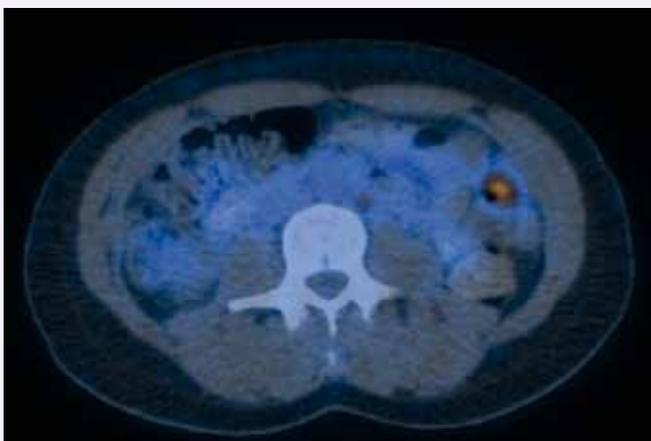
Chirurgische Therapie

Im Stadium IA1 ist eine Konisation ausreichend, bei fehlender Lymphgefäßinfiltration kann zudem auf die Lymphadenektomie verzichtet werden (9, 10).

In den Stadien IA2 bis IB1 scheint bei fehlender Kontraindikation die operative Therapie der primären Radiotherapie insbesondere hinsichtlich Langzeitnebenwirkungen überlegen zu sein (14). Die alleinige Sentinelnode-Biopsie und das Belassen der Lymphknoten bei negativen Sentinel zeigten in einigen Studien zwar viel versprechende Ergebnisse, diese kann aber bisher nicht als Standardmethode empfohlen werden, insofern ist ein negativer Sentinelnode als Berechtigung zur Durchführung einer radikalen Chirurgie zu werten.

Insbesondere das jüngere Erkrankungsalter in der Schweiz bei einem Durchschnittsalter der Erstgebärenden jenseits der 30 Jahre erfordert Kenntnisse und Erfahrung in der Durchführung fertilitätserhaltender und/oder Verfahren zur Erhaltung der Ovarialfunktion zur Vermeidung eines Klimakterium praecox. Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom finden sich beim Adenokarzinom gehäuft ovarielle Metastasen in bis zu 15% der Fälle, bei präoperativer negativer Bildgebung der Ovarien ist das Risiko des Ovarialbefalls allerdings sehr gering (15). Bei Tumoren $\leq 2\text{cm}$ und fehlenden weiteren Risikofaktoren wie Lymphknotenbefall können mit hoher Sicherheit fertilitätserhaltende Therapien wie die Trachelektomie oder die Wide Conisation plus laparoskopische Lymphadenektomie durchgeführt werden (9–11, 16). Im Falle einer notwendigen Radiotherapie sollte Frauen in der Prämenopause die laparoskopische Transposition der Ovarien angeboten werden (Abb. 2) (17). Bei Kontraindikation für eine fertilitätserhaltende Operation oder abgeschlossener Familienplanung wird in den Stadien IA2 mit Lymphgefäßeinbruch und IB1 bis IIA2 die erweiterte radikale Hysterektomie, die eine Entfernung der pelvinen Lymphknoten beinhaltet, durchgeführt. Wegen der geringeren Morbidität haben sich bei der Chirurgie die endoskopischen Verfahren, wie die Laparoskopie oder die roboterassistierte Laparoskopie, gegenüber der offenen Chirurgie durchgesetzt. Die Einteilungen der unterschiedlichen Radikalität nach z. B. Piver ist heute in den Hintergrund geraten, zumal die historische Unterteilung der Radikalität an den Parametrien gegenüber nervensparenden Techniken und Einteilung der Radikalität nach Lymphknotenstationen an Bedeutung verloren hat (18). Eine sich von der traditionellen Sichtweise der Tumorausbreitung abhebende Hypothese ist die Tumorausbreitung innerhalb embryologisch definierter uterovaginaler Müllerscher Kompartimente, die als Grundlage für die modifizierte radikale Hysterektomie als totale mesometriale Resektion (TMMR) oder in Form der lateral erweiterten endopelvinen Resektion (LEER) als Methode der Exenteration dient (19). Bisher liegen hinsichtlich Langzeitergebnisse nur monozen-trische Daten der Universität Leipzig zu diesen Verfahren vor, die sich allerdings erheblich von den bisher bekannten Überlebensda-

ABB. 2 Laparoskopische Transposition der Ovarien



Zyklusabhängige ovarielle Aktivität im FDG PET-CT nach Transposition der Ovarien ausserhalb des Beckens nach abgeschlossener Radiochemotherapie als Pitfall in der Nachsorge. Der Befund wurde zunächst als suspekt eingestuft, in der Wiederholungsuntersuchung nach zwei Wochen zeigte sich keine Aktivität mehr.

ten anderer Zentren abheben und nun prospektiv auch an anderen Zentren in Studien evaluiert werden.

Adjuvante Therapie

Nach Operation können Patientinnen von einer adjuvanten Radiotherapie oder Radiochemotherapie profitieren, sofern Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv vorliegen, wie z. B. die Lymphgefässinfiltration, G3, positive Resektionsränder oder multipler Lymphknotenbefall (9). Die kombinierte platinhaltige Radiochemotherapie ist bei fehlender Kontraindikation der alleinigen Radiotherapie wegen ihrer Überlegenheit hinsichtlich lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben vorzuziehen (20).

Primäre Radiochemotherapie

Ab Stadium IIB oder bei lymphatischer Metastasierung ist die primäre platinhaltige Radiochemotherapie die Methode der Wahl (9, 10, 20). Die Radiotherapie beim Zervixkarzinom besteht aus der Kombination der perkutanen lokoregionären Bestrahlung mit der lokalen intrauterinen Brachytherapie. Moderne intensitätsmodulierte Rotationsbestrahlungstechniken erlauben inzwischen Dosisescalationen insbesondere in Regionen der Lymphknotenmetastasen bei gleichzeitiger Dosisreduktion der Gastrointestinal-

region, was zu einer deutlichen Reduktion der Nebenwirkungen führt. Rezidive treten fast ausschliesslich ausserhalb bestrahlter Regionen auf. Ob eine prätherapeutische paraaortale Lymphonodektomie bei geplanter Radiochemotherapie zur Reduktion des Bestrahlungsfeldes einen Einfluss auf die Prognose hat, ist bisher unklar. Das PET-CT ist jedoch nicht geeignet, um eine paraaortale Lymphknotenbeteiligung mit hoher Sicherheit auszuschliessen (21). Auch der Stellenwert einer Salvage-Hysterektomie nach abgeschlossener Radiotherapie ist nicht geklärt und kann derzeit nicht generell bei nennenswertem operativem Risiko empfohlen werden. Allerdings sind die Evaluation mittels PET-CT in der Nachsorge nach abgeschlossener Radiotherapie nach sechs Monaten sowie bei positivem Befund die Durchführung einer Salvage-Hysterektomie ein potenzieller Ansatz.

Systemische Therapie

Die Systemtherapie hat lediglich in der metastasierten oder rezidierten Situation einen festen Stellenwert, wobei insbesondere Cisplatin oder Platin-Taxan-Kombinationen zum Einsatz kommen (9, 10). Die Ansprechraten resp. die Dauer des Ansprechens sind insgesamt eher enttäuschend. In einer aktuell publizierten randomisierten Studie der GOG zum fortgeschrittenen Zervixkarzinom

TAB. 1 FIGO- und UICC-TNM-Klassifikation (modifiziert nach K. Lössl; SZO 4/2013)				
FIGO-Stadium	TNM	Ausbreitung	geschätzte Häufigkeit (%)	geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate (%)
	Tis	Carcinoma in situ		100
Stadium I	T1	Karzinom begrenzt auf Zervix uteri		
IA	T1a	invasives Karzinom, mikroskopische Diagnose		
IA1	T1a1	Stromainvasion ≤ 3mm horizontal ≤ 7 mm	2	98
IA2	T1a2	Stromainvasion 3-5mm horizontal ≤ 7 mm	2	95
IB	T1b	klinisch sichtbar oder mikroskopisch > IA		
IB1	T1b1	≤ 4cm	26	89
IB2	T1b2	> 4cm	9	76
Stadium II	T2	Ausdehnung jenseits Uterus, weniger als bis zur Beckenwand oder unteres vaginales Drittel		
IIA	T2a	Tumor ohne Parametrienbefall	9	73
IIA1	T2a1	≤ 4cm		
IIA2	T2a2	> 4cm		
IIB	T2b	Parametrienbefall	22	66
Stadium III	T3	Befall bis zur Beckenwand und/oder unteres vaginales Drittel und/oder Hydronephrose oder stumme Niere		
IIIA	T3a	Befall unteres vaginales Drittel	2	40
IIIB	T3b	Befall bis zur Beckenwand und/oder Hydronephrose oder stumme Niere	17	42
Stadium IV	T4/M1	Befall der Mukosa der Blase oder des Rektums und/oder Ausbreitung jenseits des Beckens		
IVA	T4a	Befall der Mukosa der Blase oder des Rektums	3	22
IVB	T4b/M1	Fernmetastasen, Lymphknotenmetastasen ausserhalb des Beckens	3	9
	N1	regionale (pelvine) Lymphknotenmetastasen		

ergab die Ergänzung von Bevacizumab zur Kombinations-Chemotherapie einen Vorteil hinsichtlich Gesamtüberleben bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil, sodass diese Therapie durchaus eine Option darstellt (22). Die Durchführung von neoadjuvanten systemischen Therapieansätzen ergab in einigen Studien zunächst vielversprechende Ergebnisse, auch im Hinblick auf eine potenzielle fertilitätserhaltende Operation, diese können jedoch bisher nicht ausserhalb von klinischen Studien empfohlen werden.

Besonderheiten für das Zervixkarzinom in der Schweiz

Die vorläufige Auswertung der Daten des NICER und der Zentralschweizer Krebsstatistik zeigt ein jüngeres Erkrankungsalter und einen höheren Anteil an Adenokarzinomen im Vergleich zu unseren Nachbarstaaten. Zudem bestehen hier andere medizinische Versorgungsstrukturen als in den Ländern, in denen das Zervixkarzinom epidemiologisch eine bedeutendere Rolle spielt. Insofern sind bei geringer Inzidenz und jüngeren Erkrankungsalter internationale Guidelines zwar verbindlich, bedürfen jedoch eines individuellen Managements oder einer Ergänzung. Insbesondere die Inanspruchnahme von bildgebenden Verfahren wie dem FDG PET-CT in der Diagnostik, Therapie-Überwachung und Nachsorge wird in den Leitlinien wegen mangelnder Effizienz nicht empfohlen, obwohl dieses bei der Therapieplanung und Früherkennung eines Lokalrezidivs mit potenziell kurativem Therapieansatz durchaus sinnvoll

sein kann (19, 23, 24). Wegen der Seltenheit der Erkrankung und der damit lediglich in gynäko-onkologischen Zentren vorhandenen Expertise in der Behandlung des Zervixkarzinoms ist eine Überweisung in ein Zentrumsspital obligat, an dem ein interdisziplinär-prätherapeutisches Tumorboard durchgeführt wird. Hinsichtlich der Nachsorge ist zu berücksichtigen, dass die Langzeitdaten hinsichtlich Therapienebenwirkung und Lebensqualität trotz nervensparender Chirurgie und Verbesserung der Radiotherapie erheblich sind (25–27). Diesen Nebenwirkungen muss durch entsprechende posttherapeutische Evaluation und Ergreifung notwendiger Massnahmen Rechnung getragen werden. Insbesondere sexuelle und psychosoziale Probleme, Blasenentleerungsstörungen, Darmmotilitätsstörungen und Flatulenzinkontinenz sowie chronisches Lymphödem können für Überlebende mit Zervixkarzinom dauerhaft problematisch sein.

Prof. Dr. med. Andreas R. Günthert

Chefarzt Neue Frauenklinik
Luzerner Kantonsspital
Spitalstrasse, 6000 Luzern
andreas.guenther@luks.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Das Zervixkarzinom ist in der Schweiz basierend auf der flächendeckenden Vorsorge selten
- ◆ Die HPV-Impfung wird insbesondere den Anteil der Krebsvorstufen reduzieren, das Zervixkarzinom selbst wird aber nicht vollständig verschwinden
- ◆ Das durchschnittliche Erkrankungsalter ist in der Schweiz vergleichsweise jünger
- ◆ Fertilitätserhaltende Therapiemöglichkeiten oder Erhaltung der Ovarfunktion sind bei jüngeren Frauen von grosser Bedeutung
- ◆ Die Stadieneinteilung und die Therapie-Entscheidung basiert auf klinischen Kriterien
- ◆ Chirurgisches Staging mit Sentinelnode-Biopsie ist in frühen Stadien geeignet, um Übertherapien zu reduzieren
- ◆ Die Etablierung der endoskopischen nervensparenden Chirurgie sowie die Verbesserungen in der Radiotherapie haben die Morbidität in den letzten Jahren deutlich verringert
- ◆ Die Mortalität bei Zervixkarzinom ist in der Schweiz vergleichsweise hoch
- ◆ Durch die Seltenheit der Erkrankung und die damit verbundene mangelnde flächendeckende Expertise in Diagnostik und Behandlung ist eine Behandlung in einem interdisziplinären Zentrum mit prätherapeutischem Tumorboard obligat, um Tragödien zu vermeiden

Message à retenir

- ◆ En raison de la prévention globale, le cancer du col utérin est rare en Suisse
- ◆ La vaccination contre le VPH va particulièrement réduire la proportion des lésions précancéreuses, le cancer du col lui-même ne va pas disparaître complètement
- ◆ L'âge moyen d'apparition est relativement jeune en Suisse
- ◆ Les options de traitement préservant la fertilité ou la fonction ovarienne sont d'une grande importance chez les jeunes femmes
- ◆ La division en différents stades et le traitement repose sur des critères cliniques
- ◆ Le staging chirurgical par la biopsie du ganglion sentinelle est utile dans les premiers stades pour réduire un surtraitement
- ◆ La mise en place de la chirurgie endoscopique économisant les nerfs ainsi que les améliorations en radiothérapie ont considérablement réduit la mortalité au cours des dernières années
- ◆ Le taux de mortalité du cancer du col est relativement élevé en Suisse
- ◆ En raison de la rareté de la maladie et de l'expertise globale manquante liée au diagnostic et au traitement, un traitement dans un centre interdisciplinaire avec un conseil de tumeur préthérapeutique est obligatoire pour éviter des tragédies

Literatur:

1. www.krebsliga.ch, Krebsdaten zur Schweiz
2. www.rki.de
3. www.nicer.org; vorläufige Datenanalyse
4. Saslow D, Solomom D, Lawson HW et al. American Cancer Society, American Society for Coloposcopy and Cervical pathology, And American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:175-204.
5. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:107-78.
6. Pálsdóttir K, Fischerova D, Franchi D et al. Preoperative prediction of lymph node metastasis and deep stromal invasion in women with invasive cervical cancer - A prospective multicenter study on 2D and 3D ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;Epub ahead of print
7. Chiappa V, Di Legge A, Valentini AL et al. Agreement of two-dimensional and three-dimensional transvaginal ultrasound with magnetic resonance imaging with regard to parametrial infiltration in cervical cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;Epub ahead of print.
8. Mirpour S, Mhlanga JC, Logeswaran P et al. The role of PET/CT in the management of cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:W192-205.
9. Colombo N, Carinelli S, Colombo a et al. Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23:27-32.
10. Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN-Guidelines, National Comprehensive Cancer Network, Version 03.2013
11. Rob L, Pluta M, Skapa P, Robova H. Advances in fertility-sparing surgery for cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:1101-14.
12. Marnitz S, Köhler C, Affonso RJ et al. Validity of laparoscopic staging to avoid adjuvant chemoradiation following radical surgery in patients with early cervical cancer. *Oncology* 2012;83:346-53.
13. Wu Y, Li Z, Wu H, Yu J. Sentinel lymph node biopsy in cervical cancer: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2013;1:1025-1030.
14. Doll KM, Donnelly E, Helenowski I et al. Radical hysterectomy compared with primary radiation for treatment of stage IB1 cervix cancer. *Am J Clin Oncol* 2014;37:30-4.
15. Nagel VI, Thomas SK, Richardson DL et al. Adnexal masses requiring surgical intervention in women with advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014;Epub ahead of print.
16. Mangler M, Lanowska M, Köhler C et al. Pattern of recurrence in 320 patients radical vaginal trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:130-4.
17. Guballa K, Laios A, Gallos I et al. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res* 2014;Epub ahead of print
18. Cibula D, Abu-Rustum NR. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer – surgical anatomy and proposal for a new classification system. *Gynecol Onco* 2010;116:33-7.
19. Höckel M, Hentschel B, Horn LC. Association between developmental steps in the organogenesis of the uterine cervix and locoregional progression of cervical cancer. *Lancet Oncol* 2014;15:445-56.
20. Vale C (Meta-Analysis Group, Medical Research Council Clinical Trials Unit): Reducing Uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:5802-12.
21. Perez-Medina T, Pereira A, Mucientes J et al. Prospective evaluation of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for the discrimination of paraaortic nodal spread in patients with locally advanced cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:170-5.
22. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370:734-43.
23. Auguste P, Barton P, Davenport C et al. Evaluating PET-CT in routine surveillance and follow-up after treatment for cervical cancer: a cost-effectiveness analysis. *BJOG* 2014;121:464-76.
24. Schmidt AM, Imesch P, Fink D, Egger H. Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:604-9.
25. Wenzel L, DeAlba I, Habbal R et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2005;97:310-7.
26. Cibula D, Velechovska P, Sláma J et al. Late morbidity following nerve-sparing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2010;116:506-11.
27. Pieterse QD, Kenter GG, Maas CP et al. Self-reported sexual, bowel and bladder function in cervical cancer patients following different treatment modalities: longitudinal prospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1717-25.