

Diagnostik und Therapie

Zervixkarzinom

Das optimale Management des Zervixkarzinoms setzt eine möglichst präzise Stadieneinteilung der Erkrankung voraus und wird von bestehendem Kinderwunsch, Alter und Komorbiditäten mitbestimmt. Die chirurgische Behandlung erfolgt in der Regel minimal invasiv, wobei die Radikalität des Eingriffs vom Stadium der Erkrankung und weiterer prognostischer Faktoren abhängig ist. Stadien \leq FIGO IIa werden primär chirurgisch, fortgeschrittenere Stadien radioonkologisch angegangen.



La prise en charge optimale du carcinome cervical nécessite une stadification précise de la maladie et est déterminée par le désir d'avoir des enfants, l'âge et les comorbidités. Le traitement chirurgical est généralement peu invasif, la radicalité de l'intervention dépendant du stade de la maladie et d'autres facteurs pronostiques. Les stades \leq FIGO IIa sont principalement traités de façon chirurgicale, les stades plus avancés par radiooncologie.

Verbesserte Genitalhygiene und Zugang zu gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen haben in der industrialisierten Welt eine deutliche Abnahme der Zervixkarzinominzidenz und -mortalität bewirkt. Die HPV-Impfung lässt eine weitere Senkung der Raten erwarten. Während neuroendokrine, klarzellige bzw. seröspapilläre Karzinome als Raritäten gelten, sind knapp 70 % der Karzinome plattenepithelialen, 25% adeno- und adenosquamösen Ursprungs (1), wobei letztere in den vergangenen Jahren einen deutlichen Anstieg erfahren haben. Rund $\frac{2}{3}$ der Karzinome werden im Frühstadium, gehäuft um das 50. Lebensjahr diagnostiziert; eine persistierende Infektion mit einem oder mehreren der etwa 15 bekannten High-risk-HPV-Typen gilt für die Karzinomentstehung als Voraussetzung. In Tab. 1 sind weitere nicht-genetische und genetische Risiko- und Kofaktoren aufgeführt, die die Zervixkarzinomentstehung begünstigen.



Dr. med. Gian-Piero Ghisu
Zürich



Prof. Dr. med. Daniel Fink
Zürich

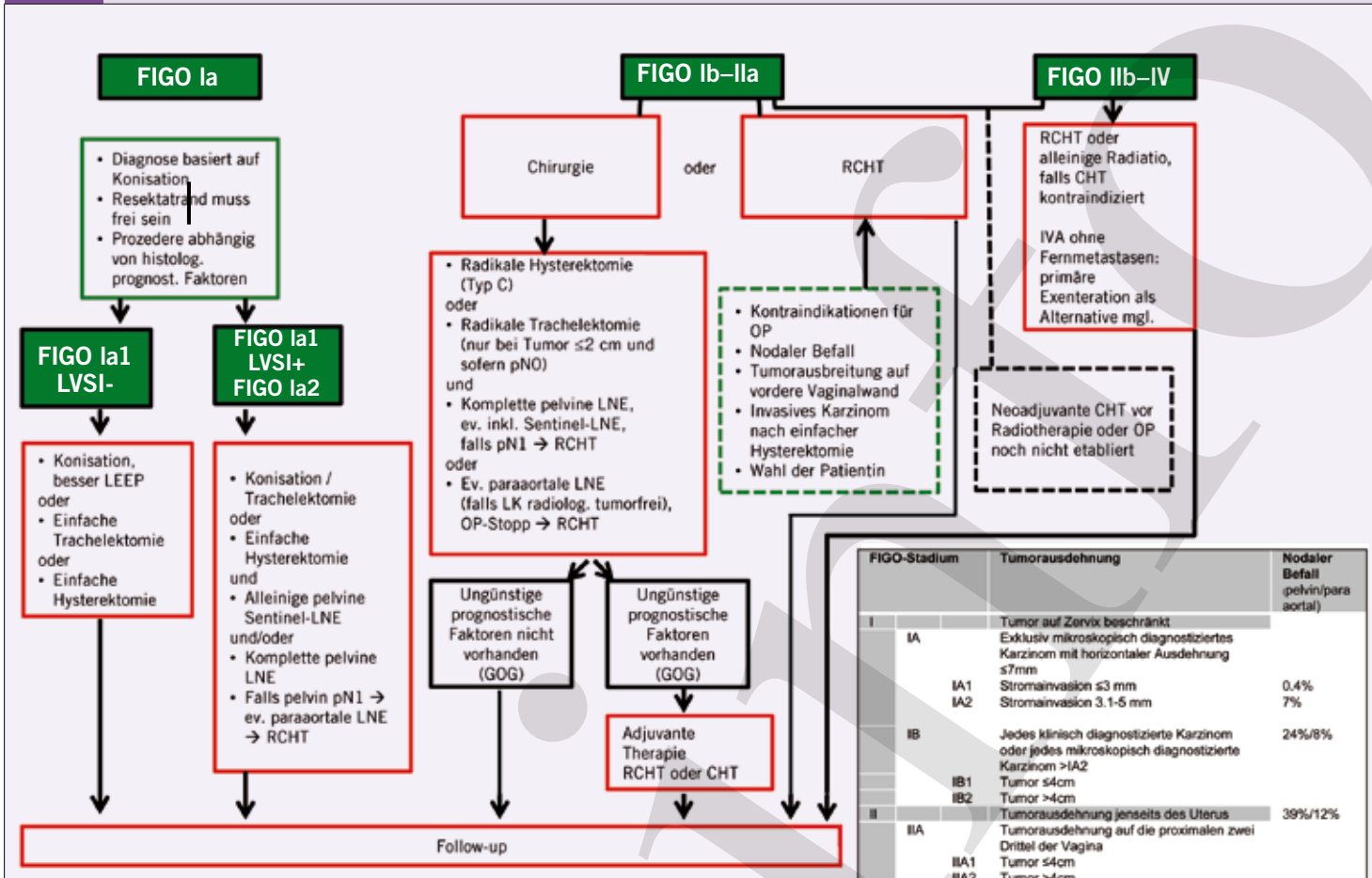
Staging

Gerade in Ländern mit der höchsten Zervixkarzinominzidenz sind Bildgebung und operative Stagingmöglichkeiten nur beschränkt verfügbar, weshalb etwa der prognostisch relevante Nodalstatus nicht in die FIGO-Einteilung des Zervixkarzinoms (Tab. 2) einfließt. Auch Umstände wie bestehender Kinderwunsch oder Karzinomnachweis in der Schwangerschaft werden in der Klassifikation nicht berücksichtigt. Ein korrekt ausgeführtes Staging präzisiert, wie die FIGO-/TNM-Klassifikation zustande kam, z. B. klinisch (c), radiologisch (i) und/oder pathologisch (p) und wird durch die Angabe prognostischer Faktoren ergänzt, wie extrazervikaler Befall (Ausdehnung), Tumortyp, Stromainvasion und ob der lymphovaskuläre Raum beteiligt ist (LVSI+) oder nicht beteiligt ist (LVSI-).

Die Transvaginal- und Nierenultraschalluntersuchung ermöglichen oft eine gute Abschätzung von Grösse und Ausdehnung des Primärtumors. Das MRI ist, insbesondere bei FIGO-Stadien $>$ IB2 bis III, etabliert (2) und weist gerade in der Detektion potentiell inoperabler Stadien ($>$ IIB) eine im Vergleich zur klinischen Untersuchung höhere Sensitivität auf (40% vs. 84%) (3). PET-CT oder CT Thorax/Abdomen werden bei fraglicher nodaler Beteiligung und ab Stadium T1b2 empfohlen. Bei beabsichtigter Radiochemotherapie (RCHT) in kurativer Intention wird die PET-CT-Untersuchung favorisiert (2). Die Narkoseuntersuchung umfasst die histologische Sicherung des Karzinoms (falls nicht schon im Vorfeld erfolgt), die Austastung des kleinen Beckens und die Zysto- und Rektoskopie mit allfälliger Biopsie suspekter Läsionen. Der mittels minimal invasiver, d. h. laparoskopischer Lymphonodektomie (LNE) zu Stagingzwecken bestimmte Nodalstatus (Sentinel- und/oder komplette LNE) weist im Vergleich zu den bildgebenden Verfahren eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität auf (4). Die «therapeutische» LNE gilt nicht als Standard; der Begriff wird im Zusammenhang mit der noch nicht etablierten totalen mesometrialen Resektion (TMMR) verwendet (5). Die Sentinel-Lymphknoten-Markierung mit Patentblau und radioaktivem

TAB. 1 Zervixkarzinomentstehung begünstigende Risikofaktoren und Kofaktoren	
Haupttrisikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • HPV-Infektion, v. a. HPV Typ 16+18 • Krebsvorstufen/Dysplasien
Nicht-genetische Risikofaktoren / Kofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Rauchen ($>$15 Zigaretten pro Tag) • Immunsuppression (HIV, Medikamente) • Frühe Kohabitarche ($<$14. Lebensjahr) • Promiskuität ($>$4 versch. Partner in 10 Jahren) • Andere Infektionen (z.B. Herpes genitalis, Chlamydien, Gonokokken) • Niedriger sozioökonomischer Status • Schlechte Sexualhygiene • Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva $>$5 Jahre • Parität
Genetische Risikofaktoren / Koaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Genetische (somatische) Variationen (klinische Relevanz unklar) • Begünstigung von HPV-Persistenz, Progression zum invasiven Zervixkarzinom

TAB. 2 FIGO-Einteilung und Therapie des Zervixkarzinoms (squamos, adenosquamös und Adenokarzinom), modifiziert nach (8)



Tracer gilt bis zu einer maximalen Tumorgrosse von 2 cm als onkologisch sicher (6). Allerdings wird die höchste Detektionsrate mit Indocyningrün im nahen Infrarot-Fluoreszenzverfahren erreicht (7). Eine beidseitige Darstellung und Analyse der Sentinel-Lymphknoten wird vorausgesetzt, da ein Mittellinientumor vorliegt. Findet sich extrauterin suspektes Gewebe, sollte es biopsiert und die Therapie gemäss Resultat angepasst werden.

Therapie

Die Kombination einer radikalen Operation und einer RCHT ist mit einer hohen Morbidität assoziiert und auch bei optimalem prätherapeutischem Staging nicht immer zu vermeiden. Gründe dafür sind etwa der unerwartete Nachweis von Lymphknoten-

Metastasen (auch Mikrometastasen), Befall des vaginalen Absetzungsrandes oder der Parametrien.

Das Prozedere wird am besten multidisziplinär unter Beachtung der prognostischen und prädiktiven Faktoren, wie TNM-/FIGO-Stadium, Sicherheitsabstand (Resektatrand) und Tumorgrosse sowie der Kofaktoren LVSI und Tiefe der Stromainfiltration (Tab. 3) formuliert. Allgemeinzustand, Lebenssituation, Komorbiditäten, Menopausenstatus und allfälliger Kinderwunsch sowie Therapiealternativen bestimmen das im eingehenden Gespräch mit der Patientin definitiv festzulegende Prozedere weiter. Gemäss gängigen Leitlinien (2,5) ist die Behandlung je nach vorliegendem Stadium chirurgisch oder radiochemotherapeutisch. Die RCHT kommt bei Lymphknoten-Befall und Inoperabilität unabhängig der Tumorausdehnung zur Anwendung.

T1a1: Alter der Patientin, Wunsch nach Fertilitäterhalt und LVSI-Status bestimmen die Therapie. Beim T1a1-Karzinom gilt die Konisation im Gesunden als onkologisch sicher (2); eine Hysterektomie verbessert das Outcome nicht. Bei Wunsch nach Fertilitäterhalt sollte die Konisation eher als LEEP, möglichst nicht in Fragmenten erfolgen. Eine LNE ist nur bei LVSI+ indiziert (alleinige Sentinel-LNE akzeptabel).

TAB. 3 Risiko in Abhängigkeit prognostischer Faktoren und daraus abgeleitete Empfehlung der Radikalität der Hysterektomie bzw. der Ausdehnung der Parametrienresektion

Risikogruppe	Tumorgrosse	LVSI	Stromainvasion	Typ der radikalen Hysterektomie
Tief	<2 cm	Negativ	Inneres Drittel	B1 (A)
Intermediär	≥2 cm	Negativ	Alle	B2 (C1)
	<2 cm	Positiv	Alle	
Hoch	≥2 cm	Positiv	Alle	C1 (C2)

TAB. 4 Querleu-Morrow-Klassifikation der radikalen Hysterektomie (9)

Typ der radikalen Hysterektomie	Parazervix oder laterales Parametrium	Ventrales Parametrium	Dorsales Parametrium
A	Auf halber Distanz zwischen Zervix und Ureter	Minimale Exzision	Minimale Exzision
B1	Am Ureter (Ureter muss von der Zervix und vom lateralen Parametrium mobilisiert werden)	Teilexzision des vesikouterinen Ligaments	Teilresektion des rektouterinen-rektovaginalen Ligaments und des sakrouterinen Peritoneums
B2	Wie B1 mit zusätzlich parazervikaler LNE ohne Resektion vaskulärer/nervaler Strukturen	Teilexzision des vesikouterinen Ligaments	Teilresektion des rektouterinen-rektovaginalen Ligaments und des sakrouterinen Peritoneums
C1	Quer zu den Iliakalgefässen; der kaudale Anteil bleibt erhalten	Exzision des vesikouterinen Ligaments (kranial des Ureters) im Bereich der Blase; proximaler Anteil des vesikovaginalen Ligaments (unter Schonung der Blasenerven)	Am Rektum (unter Schonung des N. hypogastricus)
C2	Medial der Iliakalgefässe, inkl. kaudaler Anteil	An der Blase (Blasenerven werden mitreseziert)	Am Sacrum (N. hypogastricus wird mitreseziert)
D	An der Beckenwand, inkl. Resektion der A.V. iliaca interna und/oder Anteilen der Beckenwand	An der Blase	Am Sakrum

T1a2: Hier gelten die Konisation oder die einfache Hysterektomie als Therapie der Wahl. Die LNE (komplett oder Sentinel) wird nicht zwingend, bei einem Risiko für nodale Metastasen von 7% allerdings grosszügig indiziert. Bei LVSI+ ist sie obligat. Eine Hysterektomie als «Komplettierungsoperation» wird nicht routinemässig empfohlen.

T1b1 und T2a1: Die Therapie ist vorzugsweise chirurgisch: die Laparoskopie bietet im Vergleich zum offenen Vorgehen die gleiche onkologische Sicherheit und ist darum zu präferieren (8). Die jeweils komplett vorzunehmende pelvine LNE wird idealerweise durch eine Sentinel-LNE ergänzt. Werden im Schnellschnitt Lymphknoten-(Mikro)-Metastasen nachgewiesen, wird auf die Fortführung der LNE und auf die Hysterektomie verzichtet, da in dieser Situation die Indikation für eine RCHT besteht. Kann die Operation fortgesetzt werden, wird die Radikalität der Hysterektomie gemäss präoperativ bestimmtem Risikoprofil (Tab. 3) z. B. nach der modifizierten Querleu-Morrow-Klassifikation (2,9) (Tab. 4) durchgeführt. Bei Plattenepithel- und HPV-abhängigen Adenokarzinomen ist bei prämenopausalen Patientinnen der Erhalt der Ovarien möglich. Die Salpingektomie sollte stets evaluiert werden. Sind Prognose und prädiktive Faktoren ungünstig bzw. prätherapeutisch Faktoren bekannt, die eine adjuvante Therapie erfordern (z. B. nodale Metastasen), sollten primär die RCHT inkl. Brachy-

therapie angedacht werden. Die pelvine LNE wird in diesen Fällen nicht durchgeführt und die paraaortale (mind. bis zur A. mesenterica inferior) nur zu Stagingzwecken, falls diese Lymphknoten (LK) in der präoperativen Bildgebung als unauffällig abgegeben wurden. Das Entfernen von vergrösserten LK im Sinne eines Debulking ist zu überlegen. Anhand des aus Tumorgrosse, LVSI und Invasions-tiefe errechneten GOG-Scores (10) kann die Notwendigkeit einer adjuvanten RCHT abgeschätzt werden.

T1b2 und T2a2: Auch bei radiologisch unauffälligem LK-Status ist hier die platinhaltige RCHT vorzuziehen. Die radikale Chirurgie gilt bei negativen LK und fehlenden Risikofaktoren (Tab. 2) als Alternative. Bei Nachweis nodaler Metastasen muss die Operation abgebrochen werden. Die radikale Hysterektomie erfolgt nach Typ C2 (Tab. 4). Für neoadjuvante Chemotherapien ist die Evidenz noch nicht gegeben.

T2b, T3a/b, T4a: Hier gelten klar die RCHT und die Brachytherapie als Methode der Wahl. Eine Exenteration kann in Einzelfällen bei Stadium T4N0M0 evaluiert werden.

Fertilitätserhaltende Verfahren

Ein Fertilitätserhalt kann grundsätzlich bei den Plattenepithel- und HPV-anhängigen Adenokarzinomen ≤ 2 cm evaluiert werden, sofern die vorgängig endoskopisch entfernten pelvinen LK (beidsei-

Message à retenir

- ◆ L'épithélium squameux et les adénocarcinomes constituent la majeure partie des tumeurs malignes du col de l'utérus; une infection par le VPH de type à haut risque est associée au développement de la maladie.
- ◆ La détermination préopératoire la plus précise possible du stade tumoral est d'une importance fondamentale pour déterminer la stratégie thérapeutique optimale.
- ◆ Les stades T1b1 et T2a1 sont traités de préférence par chirurgie, tandis que les stades T1b2 et T2a2 nécessitent une radiothérapie.
- ◆ Une combinaison de chirurgie radicale et de radio-chimiothérapie est associée à une morbidité élevée et doit être évitée dans la mesure du possible

Take-Home Message

- ◆ Plattenepithel- und Adenokarzinome bilden den grossen Teil der Zervixmalignomen; eine Infektion mit HPV-Hochrisikotypen ist mit der Krankheitsentstehung assoziiert
- ◆ Eine möglichst präzise präoperative Bestimmung des Tumorstadiums ist für die Festlegung der optimalen Therapiestrategie von fundamentaler Bedeutung
- ◆ Die Stadien \leq T1b1 und T2a1 werden vorzugsweise chirurgisch therapiert, die Stadien T1b2 und \geq T2a2 bedürfen eher einer Radiochemotherapie
- ◆ Eine Kombination von radikaler Chirurgie und Radiochemotherapie ist mit einer hohen Morbidität assoziiert und sollte, wenn immer möglich, vermieden werden

tiger Sentinel oder Ultrastaging; Ausnahme: Stadium pT1a1, LVSI-) tumorfrei sind. Bei nodaler Beteiligung und Tumoren >2 cm ist ein Fertilitätserhalt nicht möglich. Für die Stadien T1a1 und T1a2, LVSI-, gelten Konisation und einfache Trachelektomie als gleichwertige Verfahren. Bei LVSI+ wird eher zur radikalen Trachelektomie geraten, auch wenn Konisation und einfache Trachelektomie in diesen Situationen akzeptabel erscheinen (2). Bei der Trachelektomie werden $\frac{2}{3}$ der Zervix mit einer schmalen Scheidenmanschette und $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ der benachbarten Parametrien entfernt und eine permanente zervikale Cerclage angebracht. Beim T1b1-Karzinom ≤ 2 cm sollte unabhängig vom LVSI-Status zur radikalen Trachelektomie geraten werden. Eine Schwangerschaft nach Trachelektomie gilt als Hochrisikoschwangerschaft. Die Entbindung erfolgt zwingend über eine primäre Sectio caesarea vorzugsweise an einem Zentrum mit Perinatalmedizin. Eine Routinehysterektomie nach Abschluss der Familienplanung ist nicht notwendig.

Spezielle Situationen

Beim akzidentellen Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie wird die onkologische Behandlung stadiengerecht komplettiert. Dabei ist es unklar, ob eine Re-Operation – sofern vom Stadium her möglich – oder eine RCHT vorteilhafter ist. Bei Diagnosestel-

lung in der Schwangerschaft sollte das stadiengerechte Management grundsätzlich wie bei Nicht-Schwangeren erfolgen. Je nach Tumorstadium, Gestationsalter und individuellen Vorstellungen der Betroffenen muss nicht selten zwischen einer sofortigen Therapie mit potentielltem Verlust des Feten und einer aufgeschobenen Behandlung bis zur Lungenreife mit allfälliger Verschlechterung der mütterlichen Prognose entschieden werden.

Prognose

Gemäss Daten der AJCC aus 2010 (11) weist das Zervixkarzinom folgende 5-Jahresüberlebensraten auf: Stadium IA: 93%, IB 80%, IIA: 63%, IIB: 58%, IIIA: 35%, IIIB: 32%, IVA: 16%, IVB: 15%.

Dr. med. Gian-Piero Ghisu

Prof. Dr. med. Daniel Fink

Universitätsspital Zürich, Klinik für Gynäkologie
Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich
gian-piero.ghisu@usz.ch

+ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

- 1 Kurman RJ et al. Atlas of tumor pathology: Tumors of the cervix, vagina and vulva, 3rd, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 1992
- 2 ESGO, Cervical Cancer Pocket Guidelines, 2017
- 3 Thomeer MG et al. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis. Eur Radio, 2013. 23(7):2005-18
- 4 Selman TJ et al. Diagnostic accuracy of test of lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis (Structured abstract). CMAJ: Canadian Medical Association Journal, 2008. 178:855-862
- 5 Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie Zervixkarzinom, September 2014
- 6 Altgassen C et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. J Clin Oncol, 2008. 26(18):2943-51
- 7 Plante M et al. Sentinel node mapping with indocyanine green and endoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer. A pilot study and review of the literature. Gynecol Oncol. 2015;137:443-447
- 8 Geetha P. Nair MK. Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: A systematic review. J Minim Access Surg. 2012Jul;8(3):67-73
- 9 Querleu D et al. N.R. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. Ann Surg Oncol (2017)
- 10 Delgado D et al. Prospective surgical-pathological study of disease free-interval in patients with stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol, 1990; 38:352-379
- 11 American Cancer Society: Survival Rates for Cervical Cancer, by stage, gem. 7th edition of the AJCC staging manual, 2010