

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Weltweit liegt die Inzidenz des Zervixkarzinom zwischen 5 und 48 pro 100 000 Frauen pro Jahr [SCHNEIDER, A. et al.; 1999]. In Deutschland stellt das Zervixkarzinom mit 15 Neuerkrankungen auf 100 000 Frauen pro Jahr das zweithäufigste Genitalkarzinom der Frau dar. Durch intensive Vorsorgeuntersuchungen, wie klinische Untersuchung, zytologische Abstriche und Kolposkopie, wurde die Anzahl von invasiven Karzinomen zugunsten von Präkanzerosen (CIN: zervikale intraepitheliale Neoplasien) verschoben. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der fortgeschrittenen Zervixkarzinomstadien. Aufgrund ungünstiger Vorsorgebedingungen liegt die Inzidenzrate in Ländern der dritten Welt bei bis zu 50 pro 100 000 Frauen pro Jahr, wobei Kolumbien die höchste Rate aufweist.

Früher wurde das Zervixkarzinom typischerweise bei Frauen zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr diagnostiziert. Mittlerweile liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 53 Jahren, also im postmenopausalen Alter, was auch als Erfolg der intensivierten Vorsorge interpretiert wird. Diese Altersverschiebung entsteht dadurch, daß jüngere Frauen häufiger den Frauenarzt aufsuchen als ältere. Dysplastische Veränderungen werden somit häufiger erkannt und können rechtzeitig operativ saniert werden [KIECHLE, M.; 2000].

1.2 Ätiologie

Wichtig für die Pathogenese des Zervixkarzinom sind vor allem die exogenen Risikofaktoren. Hierzu zählen frühe Kohabitarche, häufiger Geschlechtsverkehr, häufig wechselnde Sexualpartner, mangelnde Sexualhygiene, Zigarettenkonsum, vorangegangene venerische Infektionen (z.B. Herpes genitalis, Chlamydiencervicitis), HPV-Infekte, CIN, VIN (vulväre intraepitheliale Neoplasien), Immunsuppression und ein niedriger sozioökonomischer Status. Genetische Faktoren sind unergründet. In jüngerer Zeit werden verschiedene HLA-Loci im Zusammenhang mit HPV-Infektionen untersucht [SCHNEIDER, A. et al.; 1999].

Eine besondere Rolle bei der Entstehung des Zervixkarzinom spielt die Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV). Sie erfolgt primär durch Übertragung beim Geschlechtsverkehr. Beschrieben wird jedoch auch die digitale, perinatale und orale Übertragung sowie Autoinokulation [BALTZER, J; 1999].

Insbesondere karzinogen können die Subtypen HPV 16 und 18 wirken. Zusätzlich konnten jedoch auch die HPV-Typen 31, 33, 35, 51 und 58 in Präkanzerosen und invasiven Karzinomen nachgewiesen werden [WINTER, R. et al.; 2000]. Die onkogene Aktivität der HP-Viren beruht auf dem Einschleusen der E6- und E7-Transformationsproteine in die Wirtszelle.

In ca. 90% der Zervixkarzinome lassen sich HP-Viren nachweisen, wobei jedoch nur ca. 2% der infizierte Frauen ein HPV-assoziiertes Karzinom entwickeln [KIECHLE, M.; 2000].

Die plausibelste Erklärung für eine Infektion und Transformation durch karzinogene HPV-Typen ist momentan die erhöhte Empfänglichkeit der Zellen an der Grenze zwischen Zylinderepithel und Plattenepithel.

Eine Studie von L. A. BRINTON et al. sagt aus, daß zwischen den verschiedenen histologischen Typen des Zervixkarzinoms ätiologische Differenzen bestehen, die detailliert untersucht werden sollten. So gibt es zum Beispiel keinerlei Assoziation zwischen früher Kohabitarche oder anamnestischer Geschlechtskrankheit und einem Adenokarzinom [BRINTON, L.A. et al.; 1993].

1.3 Morphologie

Von der Grenzzone zwischen dem Drüsenepithel der Endozervix und dem Plattenepithel der Ektozervix, auch Transformationszone genannt, nimmt das Zervixkarzinom seinen Ausgang. Dysplastische Veränderungen dieser Zone gehen dem Zervixkarzinom in der Regel voraus. Man bezeichnet diese Dysplasien als CIN (zervicale intraepitheliale Neoplasien), dessen unterschiedliche Schweregrade zytologisch und histologisch diagnostizierbar sind. Von leichten (CIN I), über mittelschwere (CIN II) bis schwere Dysplasien (CIN III/Carcinoma in situ) nimmt das atypisch veränderte Epithel bis in tiefere Zellschichten zu. Vermehrte Zell- und Kernatypien sowie atypische Mitosen sind erkennbar. Beim Carcinoma in situ ist eine Schichtung nicht mehr erkennbar, die Basalmembran ist jedoch noch intakt. Während eine spontane Rückbildung in den Stadien CIN I und CIN II noch möglich ist, sind schwere Dysplasien oder das Carcinoma in situ nicht mehr rückbildungsfähig (obligate Präkanzerose). Kommt es bei einem Carcinoma in situ zu einer Bindegewebsinfiltration, nennt man dies ein invasives Karzinom.

Bei einer Tiefenausdehnung bis zu 3 mm ausgehend von der Basalmembran spricht man von einem Karzinom mit früher Stromainvasion. Häufig sind multifokale, kolbenförmige, atypische Plattenepithelausläufer zu finden.

Unter dem Begriff Mikrokarzinom werden Tumoren mit einer Tiefenausdehnung bis zu 5 mm und 7 mm Oberflächenausdehnung erfasst.

Die Invasionstiefe ist von prognostischer Bedeutung, insbesondere für die Beteiligung von pelvinen Lymphknoten und bedarf daher einer genauen Differenzierung zwischen CIN III/Ca in situ, früher Stromainvasion und Mikrokarzinom. Sind bei Karzinomen mit früher Stromainvasion lediglich in 0,2% pelvine Lymphknoten befallen, so kann man beim Mikrokarzinom schon in 7% der Fälle eine Beteiligung nachweisen. Auch therapeutisch werden bei den verschiedenen histologischen Stadien unterschiedliche Konsequenzen gezogen.

Zu den histologischen Untertypen des invasiven Zervixkarzinoms gehören das verhornende oder nicht verhornende Plattenepithelkarzinom, welche zu 85% auftreten. Das Adenokarzinom, das adenosquamöse Karzinom, mesonephroide und

gemischte Tumoren und das Klarzellkarzinom machen 15% der Fälle aus.

Das Plattenepithelkarzinom zeigt aufgrund seiner höheren Strahlensensibilität eine günstigere 5-Jahresüberlebensrate als das Adenokarzinom.

Die ungünstigste Prognose besitzt, wegen seiner frühen Metastasierungstendenz, das kleinzellige Zervixkarzinom. [BALTZER, J.; 1999; BALTZER, J. et al.; 2000; PFLEIDERER, A. et al.; 2000; SCHIDT-MATTHIESEN, H. et al.; 2002]

1.4 Klinisches Erscheinungsbild und Symptome

Die frühen dysplastischen Veränderungen der Zervix wie CIN III und das Mikrokarzinom sind in der Regel symptomlos und mit dem bloßen Auge nicht sichtbar. Diagnostizierbar sind sie nur mit differenzierter Kolposkopie mit Essigsäure und Jodprobe und durch einen zytologischen Abstrich.

Die ersten sichtbaren Läsionen treten beim invasiven Karzinom auf, z.B. als polypöser Tumor oder geschwüriger Krater an der Portiooberfläche. Es können erste Symptome wie Metrorrhagien, gelblich-bräunlicher, manchmal übelriechender Fluor oder Kohabitationsblutungen auftreten.

Die Ausbreitung des infiltrierend wachsenden Karzinoms erfolgt kontinuierlich auf die Scheidenwand, in das parametranne und paravaginale Gewebe, sowie in das Corpus uteri. Die lymphogene Metastasierung erfolgt zunächst in die parametranen Lymphknoten, die Lymphknoten der Fossa obturatoria, die pelvinen Lymphknoten entlang der A. und V. iliaca interna und externa und schließlich auch in die paraaortalen Lymphknoten. In 20% der Fälle bei Beschränkung auf die Zervix ist mit einem Befall der pelvinen Lymphknoten zu rechnen.

Komplikationen wie die Hydronephrose können durch Ausbreitung in die Parametrien und die pelvinen Lymphknoten und die daraus resultierenden Ureterenstenosierungen auftreten. Weiter kann es zum Einbruch des Tumors in die Harnblase und das Rektum kommen, was zu Blasen-Scheiden-Rektumfisteln führen kann. Eine mögliche Arrodierung der großen Beckengefäße kann in späteren Stadien

zu Massenblutungen führen. Zu starken Schmerzen im Becken und der Kreuzbeinregion kommt es durch die Ummauerung des Nervus Ischiadicus. Fernmetastasen durch hämatogene Absiedelung in Spätstadien treten in bis zu 20% der Fälle in Lunge, Leber, Skelett, Darm und Gehirn auf.

Der Tod tritt häufig aufgrund einer septischen Pyelonephritis oder einer Urämie ein. [KIECHLE, M.; 2000]

1.5 Stadieneinteilung

Die klinische Stadieneinteilung des Zervixkarzinom erfolgt nach der FIGO-Klassifikation 1994 (siehe Tabelle 1). Sie beruht auf klinischen Befunden, wie die gynäkologische Untersuchung einschließlich Narkoseuntersuchung, Zysto- und Rektoskopie, i.v.-Pyelogramm, Röntgenthoraxaufnahmen und postoperativ gewonnene Histologie. Untersuchungsmethoden, wie Computertomogramm, Magnetresonanztomographie, Lymphographie etc., werden nicht zur Stadieneinteilung nach FIGO herangezogen [KIECHLE, M.; 2000]. Sie sind jedoch sinnvoll, um die Tumorausdehnung vor Therapiebeginn genau zu bestimmen.

Um die entnommenen Tumorpräparate postoperativ histologisch zu definieren, wird anstelle der FIGO-Klassifikation die Klassifizierung nach den TNM-Kategorien 1997 (siehe Tabelle 1) verwendet. Mit der pathologischen Klassifikation (pT, pN, M) erfaßt sie zusätzlich den prognostisch relevanten Lymphknotenbefall.

Neben der histologischen und klinischen Stadieneinteilung ist die Bestimmung des histopathologischen Malignitätsgrades (Grading → G) des Karzinoms von Bedeutung. Der Differenzierungsgrad (siehe Tabelle 2) des Tumorgewebes hat prognostische Relevanz [BENDER, H.G. et al.; 2001].

Tab. 1: Stadien

TNM-Kategorien	FIGO-Stadien	
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	0	Carcinoma in situ
T1	I	Zervixkarzinom begrenzt auf den Uterus
T1a	la	Invasives Karzinom, mikroskopisch diagnostiziert
T1a1	la1	Tumor mit einer Stromainvasion von max. 3mm Tiefe und bis 7 mm in größter horizontaler Ausdehnung (Frühe Stromainvasion)
T1a2	la2	Tumor mit Stromainvasion von > 3 mm und max. 7 mm in größter horizontaler Ausdehnung (Mikrokarzinom)
T1b	lb	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion >T1a2/la2
T1b1	lb1	Klinisch sichtbare Läsion 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1b2	lb2	Klinisch sichtbare Läsion >4,0 cm in größter Ausdehnung
T2	II	Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
T2a	Ila	Ohne Infiltration des Parametriums
T2b	Ilb	Mit Infiltration des Parametriums
T3	III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere
T3a	IIIa	Tumor befällt unteres Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
T3b	IIIb	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere
T4	IVa	Tumor infiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens

Tab. 2: Grading

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert

1.6 Prognose

Im allgemeinen ist die Prognose bei den Plattenepithel- sowie bei drüsigen Zervixkarzinomen abhängig vom Differenzierungsgrad und Stadium, von der Neigung des Tumors zur Lymphknotenmetastasierung, vom Tumolvolumen sowie vor allem bei den Adenokarzinomen vom Alter [KIECHLE, M.; 2000; PFLEIDERER, A. et al.; 2000; TSAI, C.-S. et al.; 1999].

Nach T. NAKANISHI et al. ist die Prognose von Patientinnen mit Adenokarzinom nur schlechter als bei Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom in Anwesenheit von Lymphknotenmetastasen, während bei Nichtbeteiligung der Lymphknoten die Prognose zumindest im Stadium Ib äquivalent ist [NAKANISHI, T.H. et al.; 2000].

Als besonders ungünstig erwiesen sich folgende in Rangfolge der Wertigkeit erstellte Prognosefaktoren:

- Lymphknotenmetastasen
- Größe der Lymphknotenmetastasen
- Tumolvolumen
- Befall der gefäßführenden Grenzzonen
- kontinuierlicher parametraner Befall

In neueren Studien konnte zusätzlich erwiesen werden, daß die Messung des DNA-Gehalts der Tumorzellkerne prognostische Relevanz besitzen. Es wurde eine höhere Radiosensibilität sowie eine bessere Reaktion auf zytostatische Behandlung bei

aneuploiden als bei diploiden Karzinomen festgestellt. Außerdem konnte eine Korrelation zwischen aneuploiden Karzinomen und den oben genannten prognoseverschlechternden Faktoren gezeigt werden.

Um die Metastasierungsneigung eines Tumors vorherzusagen, ist es mittlerweile möglich, die Tumor-Neoangiogenese zu bestimmen, was einen zusätzlichen vielversprechenden Prognosefaktor darstellt. Es können hierbei Qualität und Anzahl der den Tumor versorgenden Kapillaren bestimmt werden. Die Anzahl und auch die anatomische und funktionelle Insuffizienz der Gefäße wächst mit steigender Aggressivität des Tumorwachstums, und damit erhöht sich die Gefahr des Einbruchs der Tumorzellpopulation in den allgemeinen Blutkreislauf.

Letztlich kann noch ein biochemischer Parameter als Prognosefaktor genannt werden. Das Serum Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCA) funktioniert im Sinne eines Tumormarkers und wird ausschließlich von gut differenzierten Plattenepithelkarzinomen produziert. Es zeigte sich eine enge Korrelation zwischen präoperativ erhöhten SCCA-Werten ($>1,9 \text{ ng/m}^2$) und der Zunahme der Lymphknotenmetastasierung als Prognoseverschlechterung.

Die Heilungschancen des Zervixkarzinom hängen davon ab, in welchem FIGO-Stadium die Erkrankung entdeckt wird. Die 5-Jahresüberlebensrate des Zervixkarzinoms wird in Tabelle 3 aufgezeigt.

Tab. 3: 5-Jahres-Überlebensrate

FIGO-Stadium	5-Jahresüberlebensrate
0	100%
I	80-85%
II	65-85%
III	20-30%
IV	7-12%

1.7 Diagnostik

Um eine geeignete Therapie eines Zervixkarzinoms festlegen zu können, gilt es, die Histologie, Ausbreitung und das Stadium des Tumors zu bestimmen.

Zur mikroskopischen Beurteilung der Portio ist eine **Spiegeleinstellung** und anschließende **Kolposkopie** einschließlich **zytologischem Abstrich** und, bei makroskopisch sichtbarem Tumor, eine **Knipsbiopsie** notwendig. Von den gewonnenen Präparaten sollte eine **HPV-Typisierung** veranlaßt werden.

Nach Abstrichentnahme kann die Portio zur besseren Darstellung von Gefäßveränderungen und Demarkierung von atypischen Bezirken mit Essigsäurelösung betupft werden. Ein Befall der Scheide kann durch Betupfen mit Jodlösung sichtbar gemacht werden. Durch **Kolpofotographie** ist eine exakte Dokumentation kolposkopischer Befunde möglich, was besonders als Verlaufskontrolle von atypischen Veränderungen der Portio herangezogen werden kann [BALTZER, J. et al.; 2000; KIECHLE, M.; 2000; OKADA, M. et al.; 1998].

Eine diagnostische Konisation ist beim makroskopisch erkennbaren Zervixkarzinom kontraindiziert, da sie therapeutisch nicht wirksam ist und häufig postoperativ mit einer Parametritis einhergeht. Sie ist nur bei schwerer Dysplasie und Carcinoma in Situ (CIN III) sowie beim mikroinvasiven Zervixkarzinom im FIGO-Stadium Ia1 mit

bestehendem Kinderwunsch als therapeutische Maßnahme indiziert [PFLEIDERER, A. et al.; 2000].

Durch **bimanuelle Palpation** und rektale Untersuchung können die Parametrien und Beckenwände beurteilt werden. Bei Verdacht auf einen Tumoreinbruch in die Blase oder das Rektum gemäß Stadium IIb, III und IV sollte eine **Zysto- und Rektoskopie** durchgeführt werden.

Nach C.-C. LIANG et al. ist eine Zystoskopie jedoch nur notwendig, wenn durch eine Computertomographie eine mögliche Tumorinvasion der Blase festgestellt wurde. Eine Katheterisierung der Ureteren zum Ausschluß einer Ureterenobstruktion ist für das Staging eines Zervixkarzinoms nicht indiziert [LIANG, C.-C. et al.; 2000].

Für die FIGO-Klassifikation muß eine **Röntgenthoraxaufnahme** sowie ein **i.v.-Pyelogramm** veranlaßt werden.

Um die Ausbreitung des Karzinoms zu bestimmen und mögliche Fernmetastasen zu entdecken, sollte eine **Sonographie** der Niere, Leber und Paraaortalregion erfolgen. Ebenso kann eine **Computertomographie** des Abdomens durchgeführt werden. Die **Kernspinttomographie** (Magnetresonanztomographie→ MRT) des kleinen Beckens ist zur Primärtumorausmessung und zur Beurteilung der eventuellen Ausbreitung auf umgebendes Gewebe geeignet, geht jedoch nicht wie erwähnt in die FIGO-Klassifikation hinein [BENDER, H.G. et al.; 2001].

Eine neuere Studie hat ergeben, daß sich eine Therapieentscheidung, die auf einer palpatorischen Beurteilung des Beckens basiert, zu 89% als richtig erwies und durch eine zusätzliches Magnetresonanztomogramm keine Verbesserung brachte. Durch eine Kernspinttomographie kann zwar besser die extrazervikale Ausbreitung eines Tumors beurteilt werden, da jedoch dabei mehr falsch positive Ergebnisse auftreten, kann es die Tastuntersuchung nicht ersetzen [PLANTE, M. et al.; 1998].

Die empfindlichste Methode zur Entdeckung von pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen stellt die **Lymphographie** dar, wird jedoch kaum noch praktiziert.

Eine Erstellung des Blutbildes sowie die Bestimmung der Gerinnungsfaktoren, Leber- und Nierenwerte und Schilddrüsenhormone sind als wichtige **laborchemische Untersuchungen** empfehlenswert.

Als **Tumormarker** kommen für das Plattenepithelkarzinom das SCCA (Squamous

Cell Cancer Antigen) und für das Adenokarzinom das CEA (carcino-embryonales Antigen) in Frage.

1.8 Therapie

Je nach Stadium kommt für das invasive Zervixkarzinom die primäre Strahlenbehandlung, die radikale abdominale Hysterektomie nach Wertheim/Meigs oder eine Kombinationstherapie aus Operation und anschließender Radiatio in Frage. Die Therapieentscheidung bezüglich des Stadiums wird kontrovers diskutiert. Auch die Frage darüber, ob innerhalb der operativen Intervention je nach Stadium eingeschränkt oder erweitert operiert wird und auch hinsichtlich der Radikalität Abstufungen gemacht werden können, ist umstritten [KREIENBERG, R.; 1999].

Für das Carcinoma in situ (FIGO 0) stellt die **Messerkonisation** die geeignete Therapie dar. Das mikroinvasive Karzinom (FIGO Ia1) kann unter Berücksichtigung bestimmter Umstände und bestehendem Kinderwunsch mit der Messerkonisation organerhaltend behandelt werden. Postoperativ muß jedoch eine Resektion im Gesunden histologisch gesichert werden. Ist dies nicht gewährleistet sollte mit der einfachen vaginalen oder abdominalen Hysterektomie nachbehandelt werden.

Nach B. A. FINE et al. besteht eine große Übereinstimmung zwischen dem Grad der Dysplasie bei präoperativer endozervikaler Curettage und Probe einer Konisation. Ergebnisse einer vergleichenden Untersuchung zwischen endozervikaler Kolposkopie und Curettage waren nicht signifikant. Somit haben Kolposkopien keine gute Aussagekraft über die Pathologie im Zervikalkanal [FINE, B. et al; 1998].

Als Alternative zur Konisation des Carcinoma in situ und des Mikrokarzinoms stellt R. KREIENBERG die totale extrafasziale abdominale Hysterektomie vor, bei der ohne Mobilisation der Ureteren ein minimaler Parametrien-Anteil und eine sehr schmale Scheidenmanschette entfernt werden [KREIENBERG, R.; 1999].

Die **Radikalooperation nach Wertheim/Meigs** wird in der Regel in den FIGO-Stadien Ia2 bis IIb durchgeführt. Per Unterbauchlängsschnitt werden hierbei der Uterus, die

Parametrien, eine Scheidenmanschette, das paravaginale Bindegewebe und die pelvinen Lymphknoten entfernt. Um klimakterische Hormonentzugerscheinungen zu vermeiden, sollte bei prämenopausalen Frauen auf eine Adnektomie verzichtet werden, falls keine Radiatio durchgeführt werden muss.

Die pelvine Lymphonodektomie hat vor allem prognostischen Wert, ein kurativer ist Effekt umstritten, wie einige Studien zeigen [HASENBURG, A. et al; 2002; KIM, P.Y. et al.; 1998] Bei Verdacht auf beziehungsweise nachgewiesenem Befall der paraaortalen Lymphknoten, empfiehlt es sich diese ebenfalls zu entfernen.

M. POSSOVER et al. [1998] und auch D. DARGENT et al. [2000] haben eine weniger invasive Methode entwickelt, um paraaortale Lymphknoten zu entfernen. Hierbei kann über die linke Seite der Patientin durch einen laparoskopischen Zugang zwischen den linken Nierengefäßen und dem Diaphragma eine Lymphonodektomie durchgeführt werden. Dies könnte eine sinnvolle Technik für das Staging und die Therapie fortgeschrittener Zervixkarzinome sein.

Noch in der Erprobungsphase steht die Methode des intraoperativen „Sentinel-Lymphnode-Mapping“. Hierbei wird farbiges Kontrastmittel in das peritumoröse Gewebe injiziert und die angefärbten Lymphknoten können unter laparoskopischer Sicht entfernt werden [DARGENT, D. et al.; 2000; MALUR, S. et al.; 2001; O'BOYLE et al.; 2000].

Intraoperative Komplikationen sind Gefäßverletzungen mit transfusionspflichtigem Blutverlust, Verletzung von Darm und Blase sowie Nervenverletzungen des N. obturatorius und N. genitofemoralis.

Postoperative Komplikationen treten meist akut auf und werden noch während des stationären Aufenthalts erkannt. Als häufigste Folge der Radikaloperation ist eine funktionelle Störung der Harnwege. Weitere Komplikationen sind Streßinkontinenz, Harnwegsinfekt, Ureter- und Blasenfisteln, Lymphzysten, Lymphödeme sowie Wundinfektionen, Hämatome, Thrombosen und Embolien. [WINTER, R. et al.; 2002] Bei paraaortalen und/oder pelvinen Lymphknotenmetastasen schließt sich im allgemeinen eine postoperative perkutane adjuvante Strahlentherapie der Paraaortalregion und/oder des kleinen Beckens an. Dadurch kann die Rezidivrate gesenkt werden, die Steigerung der Gesamtüberlebensrate ist jedoch unklar, wie einige Studien belegen [OKADA, M. et al.; 1998; STRYKER, J. A. et al.; 2000;

VELDEN, J. v. d. et al.; 1999].

Eine amerikanische Studie besagt, daß sogar bei Patientinnen mit tumorfreien Lymphknoten die Rezidivrate durch adjuvante Strahlentherapie gesenkt werden kann [SCHORGE, J. O. et al.; 1997].

Leider kommt es dabei bei ca. 10% der Patientinnen zu unangenehmen und teilweise chirurgisch interventionsbedürftigen Komplikationen im Bestrahlungsgebiet (z.B. Zystitis, Proktitis, Ureterstenose, Fisteln, selten Blasenruptur) [FUJIKAWA, K. et al.; 2001].

Für eine modifizierte radikale Hysterektomie in frühen Stadien des Zervixkarzinoms plädiert eine Studien-Gruppe aus Taiwan [YANG, Y.-C. et al.; 1999]. Hierbei handelt es sich um eine Operationsmethode, die bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom Ib durchgeführt wurde, wobei durch zurückhaltendere Gewebeentnahme die vesikale, rektale und urethrale Durchblutung geschont werden konnte. Postoperative Komplikationen wie Harnverhalt und Obstipation waren signifikant geringer als bei der Kontrollgruppe, die die Standard-Operation erhalten hatte. Die 3-Jahres-Überlebenszeit lag bei 100% und es konnten keine Rezidive und Persistenz der Erkrankung beobachtet werden.

Eine Studie aus Kanada [RENAUD, M. C. et al.; 2000] stellt eine weitere Methode zur operativen Therapie des Zervixkarzinom vor. Es handelt sich um die kombinierte laparoskopische und vaginale radikale Operation bei frühen Stadien des Zervixkarzinom. Es wurden retrospektiv die Akten von 102 Patientinnen mit in frühen Stadien befindlichen Zervixkarzinomen, die alle eine laparoskopische pelvine und/oder paraaortale Lymphonodektomie gefolgt von einer vaginalen radikalen Hysterektomie beziehungsweise einer vaginalen radikalen organerhaltenden Operation erhalten hatten, überprüft und verglichen. Dabei zeigte sich, daß diese Art der Operation, die sogenannte Trachelektomie, durchaus praktikierbar ist. Die Gesamtmorbidität und die Komplikationsrate sind gering und die Anzahl der entnommenen Lymphknoten befriedigend. Die laparoskopische Untersuchung von Lymphknoten, um Metastasen zu identifizieren, ist vor allem vorteilhaft, seit die Chemotherapie in Fällen mit positiven Lymphknoten eingesetzt wird. Das laparoskopische Lymphknotenstaging vermeidet somit unnötige Laparotomien bei Patientinnen mit positiven Lymphknoten, reduziert die Morbidität und erlaubt die

frühe Strahlentherapie.

Die **primäre Strahlentherapie** ist zum Teil beim Stadium IIb und vor allem bei fortgeschrittenen Tumorstadien (FIGO III und IV) die Therapie der Wahl. Sie ist der palliativen Entnahme von Tumorgewebe bei Unmöglichkeit der kurativen Operabilität eines Karzinoms überlegen und kann bei schlechtem Allgemeinzustand und hohem Alter von Vorteil sein. Die primäre Strahlentherapie besteht aus der Kombination einer lokalen Kontaktbestrahlung mit einer perkutanen Hochvoltbestrahlung. Die Kontaktbestrahlung wird heutzutage mit dem modernen Afterloading-Verfahren durchgeführt. Ein Applikator wird in das Cavum uteri eingeführt und mit einem Ring an der Portio fixiert. Durch Fernsteuerung wird der ausgehülste Applikator mit einem hochenergetischen radioaktiven Isotopen, wie Iridium 192, Cäsium 137 und Kobalt 60 gefüllt. Dabei wird eine Herddosis von ca. 150 Gy verabreicht. Die Behandlung wird zusätzlich durch eine perkutane Hochvoltbestrahlung mittels Telekobalt oder Linearbeschleuniger mit den erforderlichen Dosen von 40-50 Gy an der Beckenwand und gegebenenfalls der Paraaortalregion ergänzt.

Im FIGO-Stadium IVa, also ohne Fernmetastasierung, kann bei gutem Allgemeinzustand der Patientin in Ausnahmefällen eine **vordere Exenteration** (Blasenentfernung) und/oder eine **hintere Exenteration** (Rektumentfernung) vorgenommen werden. [BENDER, H. G. et al.; 2001]

Wegen der geringen Chemosensibilität, spielte die **Chemotherapie** des Zervixkarzinoms eher eine untergeordnete Rolle. Heutzutage wird jedoch immer häufiger die primäre (neoadjuvante) Chemotherapie vor der Radikaloperation nach Wertheim-Meigs zur Tumolvolumenreduktion bei Tumoren größer als 4 cm oder histomorphologisch ungünstigen Kriterien eingesetzt. Es konnten nach 2-4 Behandlungszyklen mit einer Kombinationschemotherapie (Cisplatin, Vincristin, Bleomycin und Methotrexat) Komplettremissionen und ein Überlebensvorteil beobachtet werden. Auch eine simultane Radiochemotherapie (Kombination aus Radio- und Chemotherapie) kann die Heilungsrate der Strahlentherapie signifikant verbessern. Es konnte eine Senkung des Sterberisikos um 30-50% aufgezeigt werden. Da die postoperative Strahlentherapie bei Lymphknotenmetastasierung zwar das rezidivfreie Überleben verlängert, jedoch keinen Einfluß auf das Gesamtüberleben zu haben scheint, wird als Alternative die adjuvante

Chemotherapie diskutiert. Hierzu konnten in einigen Studien günstige Ergebnisse bezüglich der Überlebensrate erzielt werden [MÖBUS, V. et al.; 1999].

Eine japanische Studie zeigt die Ergebnisse einer neoadjuvanten intraarteriellen Chemotherapie (NAIC) bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen der Stadien Ib2 bis IIIb. Die bisher unbehandelten Patientinnen erhielten über mehr als zwei Zyklen eine Kombinationstherapie aus Bleomycin, Mitomycin und Cisplatin über beide Iliakalarterien. 73,1% der Patientinnen sprachen auf die Therapie an, wodurch bei den meisten von ihnen eine radikale Hysterektomie mit pelviner Lymphonodektomie durchgeführt werden und die restlichen eine Strahlentherapie erhalten konnten. Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen, parametraner Infiltration und vaskulären Tumoreinbrüchen war signifikant kleiner als bei der konventionell therapierten Kontrollgruppe. In den Stadien II und III war die 5-Jahresüberlebensrate der chemotherapierten Frauen deutlich höher als in der Kontrollgruppe [YAMAKAWA, Y. et al.; 2000].

Diese vorläufigen Daten und auch die Ergebnisse weiterer Studien [SUGIYAMA, T. et al.; 1998] konnten zeigen, daß die neoadjuvante intraarterielle Chemotherapie in der Lage ist, effektiv die pathologischen Risikofaktoren in der Beckenhöhle zu eliminieren, die Operabilität der Patientinnen im Stadium IIIb und die Prognose des fortgeschrittenen Zervixkarzinom zu verbessern.

1.9 Nachsorge und Rezidiv des Zervixkarzinom

Nachsorgeschwerpunkte in der ersten Phase nach operativer Therapie sind die Untersuchung, Kontrolle und Behandlung der postoperativen Komplikationen. Nach einer Wertheim/Meigs-Operation kann es durch Verletzungen des Plexus pelvicus zu Blasenentleerungsstörungen kommen. Die Frauen klagen in bis zu 60% der Fälle über verminderten Harndrang und eine damit verbundene erschwerte Spontanmiktion (bis zu 80% der Frauen), was durch eine hypotone, insensible Blase und eine Urethralinsuffizienz bedingt ist. Im Sinne einer Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie ist der Miktionsablauf gestört [BENDER, H. G. et al.; 2001; SCHWEIZEL, T.; 1992]. Eine nahezu vollständige Denervierung der Blase wird bei der hinteren Exenteration beobachtet. Dies führt zu einer noch stärkeren Hypotonie und Insensibilität der Blase und kann im Endstadium nur durch tägliche mehrmalige Selbstkatheterisierung therapiert werden.

Drei bis vier Wochen nach Lymphonodektomie tritt eine Lymphozelenbildung mit einer Häufigkeit zwischen 15 und 48% auf. Kleinere Zellen bereiten meist keine Beschwerden und sollten vorerst beobachtet werden. Eine operative Revision ist indiziert bei Auftreten von Schmerzen, Druck auf die großen Beckengefäße, einer venösen Thrombose, Lymphödem der unteren Extremitäten oder Ureterobstruktion mit nachfolgender Hydronephrose. Dies kann durch eine laparoskopische Zelenfensterung in die Peritonealhöhle und Marsupialisation erfolgen.

Ein Lymphödem der unteren Extremitäten tritt meistens nach kombinierter Therapie (Operation/Radiatio) auf und kann durch adäquate Lymphdrainage gebessert werden.

Nach Operation können Fistelbildungen zwischen Scheidenstumpf und den benachbarten Hohlorganen oder Ureterfisteln auftreten. Dies wird in 0,5 bis 3% der Fälle beobachtet und erfolgt besonders in vorbestrahlten Operationsgebieten.

Eine Ureterläsion macht sich durch Fieber und Zeichen des Harnstaus bemerkbar und bedarf einer Neuimplantation des Ureters in die Harnblase. Bei der vesiko-vaginalen Fistel kommt es zu vaginalem Urinabgang. Eine Rektum-Scheiden-Fistel stellt eine Indikation zur Anlage eines Anus praeter [BENDER, H. G. et al.; 2001].

Häufig treten auch massive Komplikationen und Nebenwirkungen bei strahlentherapeutisch behandelten Patientinnen auf, was oft eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeutet. Gastrointestinale Symptome, wie Übelkeit, Appetitlosigkeit, Diarrhöen, Obstipation und/oder Meteorismus sind charakteristisch für eine Strahlenproktitis. Weiterhin treten häufig urologische Symptome wie Zystitiden, Blasenentleerungsstörungen, gynäkologische Symptome, wie Entzündungen der Vagina und faulig riechenden Fluor, Dermatitisen oder allgemeine Symptome wie Müdigkeit, Schwäche und Schmerzen auf.

Eine dänische Studie von 1999 beschrieb die physischen Symptome, die von Patientinnen im fortgeschrittenen Zervixkarzinomstadium in den ersten zwei Jahren nach Strahlentherapie erlebt wurden. Die meisten litten an akuten körperlichen und psychischen Symptomen zum Ende der Behandlung und bis zu drei Monaten später. Symptome wie ständiger Harndrang und Diarrhöen wurden zu chronischen Beschwerden. [KLEE, M. et al.; 2000; KREIENBERG, R.; 1999]

Die Inhalte einer adäquaten Nachsorgeuntersuchung stellen **das ärztliche Gespräch** und die **klinische Untersuchung** einschließlich abdominaler und vaginaler Sonographie dar. Bei der Anamnese sollte neben Fragen zum allgemeinen und psychischen Befinden genaue Angaben zu den eventuellen oben genannten Symptomen und Beschwerden erhoben werden. Die klinische Untersuchung beinhaltet die Palpation des Abdomens, Beurteilung der Narben und gegebenenfalls der Bestrahlungsfelder, Kontrolle der Skalenuslymphknotenfelder, Ausschluß eines Nierenklopfeschmerzes, die gynäkologische und rektale Untersuchung einschließlich des zytologischen Abstrichs. Die **abdominale und vaginale Sonographie** dient zur Erkennung eines zentralen Tumorrezidivs sowie zum Ausschluß bzw. Erkennung und Kontrolle möglicher Lymphozelen und therapiebedingter Obstruktionen der ableitenden Harnwege.

Die **Computertomographie** hat zur Beurteilung des Beckens und der Lymphabflußwege eine eingeschränkte Aussagekraft. Es ist zusammen mit der Magnetresonanztomographie nur bei klinischen Symptomen oder begründeter Hochrisikosituation indiziert.

Ebenso besteht für eine **Röntgen-Thorax-Aufnahme** erst bei klinischer Symptomatik oder bei palpatorisch auffälliger Skalenuslymphknotengruppe eine

Indikationsnotwendigkeit, da der routinemäßige Einsatz dieser Untersuchung keinen Wert für den Krankheitsverlauf eines metastasierenden Zervixkarzinoms hat.

Die Bestimmung des **Tumormarker** SCC-Antigen spielt allenfalls bei laufender Therapiekontrolle eines Tumorrezidivs oder bei primärer Bestrahlung eine Rolle [BENDER, H. G. et al.; 2001].

Ziel der empfohlenen regelmäßigen **Nachsorgeuntersuchung** im dreimonatigen Abstand innerhalb der ersten 3 bis 5 Jahre nach Erkrankung ist der Ausschluß beziehungsweise die Früherkennung eines lokoregionalen Rezidivs im kleinen Becken [BODURKA-BEVERS, D. et al; 2000].

R. A. SAMLAL et al. bestätigen diese Empfehlung nachdem sie herausfinden konnten, daß asymptomatische Rezidiv-Patientinnen eine signifikant bessere Prognose haben als symptomatische Patientinnen [SAMLAL, R. A. et al.; 1998].

In Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Patientengutes treten Rezidivraten zwischen 22% und 40% auf [SCHNÜRCH, H.-G. et al.; 1999].

Abhängig von der Erstbehandlung und der Lokalisation, wird ein Rezidiv unterschiedlich behandelt. Die Identifikation eines zentral gelegenen Rezidivs, welches die Beckenwand noch nicht erreicht hat, ist wichtig, da es Therapieoptionen auf eine dauerhafte oder lang anhaltende Remission zuläßt. Bei einem zentral gelegenes Tumorrezidiv, z.B. am Scheidenstumpf, kann mit einer in toto Operation kombiniert mit einer postoperativen Radiatio eine Heilungschance bestehen. Es hat sich erwiesen, daß die Tumorrezidivgröße am Scheidenstumpf ein signifikanter prognostischer Faktor ist und großen Einfluß auf die Überlebensrate hat. Es wird empfohlen, kleine nicht palpable Rezidive nur mit einer Brachytherapie zu behandeln [ITO, H. et al.; 1997].

Hat ein Tumorrezidiv Blase und/oder Rektum infiltriert, so kann bei gutem Allgemeinzustand der Patientin eine vordere bzw. hintere Exenteration durchgeführt werden. Es sollte jedoch vor Operation eines Rezidivs eine gründliche Evaluation möglicher Faktoren, die zu einem Operationsabbruch führen könnten (z.B. Peritonealkarzinose, Lymphknotenbeteiligung, parametrane Fixation, Leberläsionen), erhoben werden. Die Durchführung einer Computertomographie, Lymphangiographie und Feinnadelaspiration zur Erhebung des Lymphknoten-Status

und die Peritonealzytologie bei Adenokarzinomen kann die Anzahl von Operationsabbrüchen reduzieren [MILLER, B. et al.; 1993].

Nichtoperable Tumorrezidive können mit Strahlentherapie behandelt werden, wenn als Erstbehandlung diese nicht erfolgt war.

Neuere Erkenntnisse sprechen für eine Chemotherapie bei ausbestrahlten und nicht operablen Rezidiven. Ein intraarterieller Zugang wäre als Applikationsweg bei ausschließlich lokoregionärer Wirkung sinnvoll [SCHNÜRCH, H.-G. et al.; 1999; YAMAKAWA, Y. et al.; 2000].

Die laparoskopische Identifikation und Entfernung von lokoregionären Rezidiven befindet sich noch in der Erprobung. M. PLANTE et al. konnten bei 75% ihres Patienten-Kollektivs laparoskopisch Rezidive und Metastasen identifizieren und entfernen. Somit konnten überflüssige Laparotomien vermieden werden [PLANTE, M. et al.; 1998].

Fernmetastasen beim Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri treten primär paraaortal, im Skelettsystem, in der Peritonealhöhle sowie in der Lunge auf. In der Regel wird hier eine systemische Chemotherapie eingesetzt, wenn Symptome auftreten und der Allgemeinzustand der Patientin diese Behandlung gestattet [SCHNÜRCH, H.-G. et al.; 1999].

Solitäre paraaortale Lymphknotenmetastasen können teilweise kurativ durch Operation oder Radiatio therapiert werden.

Knochenfiliae, die sich meist früh durch Periostschmerz signalisieren, werden strahlentherapeutisch behandelt.

Metastasen in der Peritonealhöhle äußern sich im fortgeschrittenen Stadium durch Aszites und eine Ileussyptomatik, welche bei Stenosierungen palliative operative Eingriffe erforderlich macht.

1.10 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch Auswertung der klinischen Daten, Merkmale und Verläufe der Erkrankung zu beschreiben und das therapeutische Vorgehen hinsichtlich der Behandlungsergebnisse bei den im AVK therapierten Patientinnen mit Hilfe von Vergleichen mit der Literatur zu überprüfen.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- Wie hoch ist die Komplikationsrate, und wie kann man sie reduzieren?
- Welche intra- und postoperativen Komplikationen traten bei den Patientinnen auf?
- Läßt sich durch Einlage von Ureterenkatheter die Ureterkomplikationen verringern?
- Wie hoch ist die Rezidivrate, und von welchen Faktoren wird sie beeinflusst?
- Wie wurden die Rezidive behandelt?
- Wie hoch ist die Heilungsrate bei Patientinnen mit Rezidiv?
- Wie hoch ist die Überlebensrate bzw. Überlebenszeit bei Patientinnen mit Rezidiv?
- Wie hoch ist die Mortalität und von welchen Faktoren wird sie beeinflusst?