

Aus der Klinik für Gynäkologie
Campus Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Aspekte der Therapie des Zervixkarzinoms in Deutschland 2012-
Ergebnisse einer Umfrage unter den deutschen Kliniken für
Gynäkologie**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Nina Zech
aus Freiburg im Breisgau

Datum der Promotion: 09.09.2016

Die Ergebnisse dieser Promotion sind in folgender Originalarbeit erschienen:

Mangler M et al. Aspects of Therapy for Cervical Cancer in Germany 2012 – Results from a Survey of German Gynaecological Hospitals. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013 Mar; 73(3): 227-238

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Kurzzusammenfassung..... | 5 |
| Abstract..... | 6 |
| 1 Einleitung..... | 7 |
| 1.1 Zervixkarzinom Epidemiologie und Ursachen..... | 7 |
| 1.2 Aktuelle Leitlinie..... | 7 |
| 1.3 Übersicht TNM-Kategorien / TNM-Stadien..... | 8 |
| 1.4 Staging..... | 9 |
| 1.4.1 Stadieneinteilung nach FIGO..... | 9 |
| 1.4.2 Rolle bildgebender Verfahren beim Staging..... | 10 |
| 1.4.3 Operatives Staging..... | 10 |
| 1.4.4 Sentinellymphknotenkonzept..... | 11 |
| 1.5 Therapie..... | 11 |
| 1.5.1 Operative Verfahren..... | 11 |
| 1.5.2 Radiochemotherapie..... | 13 |
| 1.6 Nachsorge..... | 15 |
| 1.7 Ziel der Studie..... | 16 |
| 2 Methoden..... | 17 |
| 2.1 Studiendesign..... | 17 |
| 2.2 Zeitraum und Setting..... | 17 |
| 2.3 Studienpopulation..... | 17 |
| 2.4 Messmethode und Logistik..... | 17 |
| 2.5 Aufbau des Fragebogens..... | 18 |
| 2.5.1 Allgemeine Fragen..... | 18 |
| 2.5.2 Staging..... | 19 |
| 2.5.3 Operative Therapie..... | 19 |
| 2.5.4 Stadienspezifische Therapie..... | 20 |
| 2.5.5 Postoperative Entscheidungen / Nachsorge..... | 22 |
| 2.6 Auswertung und statistische Analyse..... | 22 |
| 3 Ergebnisse..... | 23 |
| 3.1 Allgemeines..... | 23 |
| 3.2 Staging..... | 24 |
| 3.2.1 Staging / Bildgebung ab FIGO IB1..... | 24 |
| 3.2.2 Operativer Zugang bei chirurgischem Staging..... | 25 |
| 3.2.3 Durchführung des Sentinel-Lymphknotenverfahrens bei Patientinnen mit Zervixkarzinom..... | 25 |
| 3.3.1 Art der radikalen HE..... | 26 |
| 3.3.2 Intraoperativer Schnellschnitt von entfernten Lymphknoten..... | 27 |
| 3.3.3 Vorgehen bei positiven pelvinen Lymphknoten und operablem Tumor..... | 27 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3.3.4 | Vorgehen bei positiven paraaortalen Lymphknoten und operablem Tumor..... | 28 |
| 3.3.5 | Empfehlung einer Sentinel-Lymphonodektomie zusätzlich zur Re- Konisation / einfachen HE im Stadium IA1, L0..... | 29 |
| 3.3.6 | Vorgehen bei Patientinnen mit Zervixkarzinom IB1, Tumor < 2 cm und Kinderwunsch | 29 |
| 3.3.7 | Empfehlung für eine adjuvante RCTX nach radikaler HE im Stadium pTIB1/ IB2..... | 29 |
| 3.3.8 | Durchführung einer neoadjuvanten Therapie im Stadium IB2 und IIB vor geplanter radikaler HE | 31 |
| 3.3.9 | Therapie im FIGO-Stadium IIB..... | 32 |
| 3.3.10 | Staging im FIGO-Stadium IIIA, IIIB..... | 33 |
| 3.3.11 | Therapie im Stadium IVA..... | 33 |
| 3.4.1 | Nachsorgeuntersuchungen von Patientinnen nach primärer RCTX..... | 34 |
| 3.4.2 | Indikationsstellung für eine OP nach primärer RCTX | 35 |
| 4 | Diskussion | 37 |
| 4.1 | Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 37 |
| 4.1.1 | Allgemeines | 37 |
| 4.1.2 | Staging | 37 |
| 4.1.3 | Operative Therapie..... | 39 |
| 4.1.4 | Stadienspezifische Therapie..... | 40 |
| 4.1.5 | Postoperative Entscheidungen / Nachsorge | 42 |
| 4.2 | Schwächen und Limitationen der vorliegenden Studie | 44 |
| 4.3 | Bedeutung für die Praxis | 44 |
| | Abkürzungsverzeichnis | 45 |
| | Abbildungsverzeichnis..... | 46 |
| | Literaturverzeichnis..... | 47 |
| | Eidesstattliche Versicherung..... | 57 |
| | Lebenslauf..... | 59 |
| | Danksagung | 60 |
| | Anhang..... | 61 |
| | Fragebogen Therapie des Zervixkarzinoms 2012..... | 62 |

Kurzzusammenfassung

Einleitung In der Diagnostik, Behandlung und Nachsorge von Zervixkarzinompatientinnen fehlt es in vielen Bereichen an Evidenz. Dadurch findet ein breites Spektrum an therapeutischen und diagnostischen Möglichkeiten Anwendung, welches in einigen Aspekten kontrovers diskutiert wird. Primäres Ziel dieser Studie war es, die derzeitige Behandlungssituation von Patientinnen mit Zervixkarzinom in Deutschland abzubilden und einen Abgleich mit den bestehenden Leitlinien zu erwirken.

Methoden Zwischen Februar und Juni 2012 wurde ein Fragebogen mit 19 Themenkomplexen zu Aspekten des Stagings, der Therapie und der Nachsorge von Zervixkarzinompatientinnen, deutschlandweit an alle Leiter gynäkologischer Abteilungen versandt.

Ergebnisse Von 688 angeschriebenen Kliniken betrug die Rücklaufquote 34%, davon waren nahezu die Hälfte Kliniken der Maximalversorgung. Trotzdem behandelten nur 1,4% der Krankenhäuser mehr als 50 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom pro Jahr, 7,5% zwischen 26 und 50 Patientinnen und 91% therapierten unter 25 erkrankte Frauen pro Jahr. 71% der Kliniken führten eine radikale Hysterektomie als offene Wertheim-Meigs-Operation durch. In 16% der Kliniken wurden laparoskopische oder roboterassistierte Verfahren zur Gebärmutterentfernung angewandt. Auffällig war, dass 74% der Kliniken eine radikale Hysterektomie abweichend von den Leitlinienempfehlungen trotz positiver pelviner Lymphknoten und zu 43% auch bei positiven paraaortalen Lymphknoten, fortführten. Bei Patientinnen mit Karzinom im FIGO-Stadium IIB waren die bevorzugten Therapiemöglichkeiten die primäre Radiochemotherapie ohne (21%) oder mit vorangegangenem operativen Staging (24%), sowie in 46% die radikale Hysterektomie mit adjuvanter Radiochemotherapie. Die Indikationsstellung für eine adjuvante Radiochemotherapie nach radikaler Hysterektomie im Stadium pT1b1/IB1 variierte je nach Anzahl zusätzlicher Risikofaktoren wie LVSI, G3, Adenokarzinom, Alter < 40 Jahren, Tumor > 4 cm, zwischen 15-68% bei einem und 90-97% bei vier Risikofaktoren.

Schlussfolgerungen Es existiert ein weites Spektrum der Staging- und Therapiekonzepte in der Behandlung von Zervixkarzinompatientinnen in Deutschland. Die Gründe dafür mögen in einer weitgefassten Interpretation der vorhandenen Leitlinien liegen. Es scheint erforderlich, die nationalen Leitlinien zur Standardisierung der Behandlung von Patientinnen mit invasivem Zervixkarzinom zu überarbeiten.

Abstract

Introduction In the diagnostics, treatment and follow up of patients with cervical carcinoma evidence is missing in a lot of areas. Therefore, there is a wide array of diagnostic and therapeutical measures in use, which are discussed controversially in certain aspects. The primary target of this study was to verify the aspects of different therapeutical options in the treatment of patients with cervical carcinoma in Germany.

Methods Between February and June 2012 a questionnaire with 19 groups of questions concerning aspects of staging, therapy and follow up of cervical carcinoma patients was sent to all the directors of departments of gynecology throughout Germany.

Results Of 688 clinics we adressed the response rate was 34%, whereof almost half were clinics of maximum care. Nevertheless only 1.4% of the hospitals treated more than 50 patients with cervical carcinoma per year, 7.5% treated between 26 and 50 patients and 91% treated less than 25 patients of this kind per year. In 71% of clinics a radical hysterectomy was performed according to the open method of Wertheim- Meigs, 13% performed a total mesometrial resection of the uterus. 16% used laparoscopic or robotically assisted methods of hysterectomy. We found noticeable that 74% of clinics perform a radical hysterectomy despite of positive pelvic lymph nodes and up to 43% perform this operation even with positive paraaortic lymph nodes present. In patients with a carcinoma staged FIGO IIB the preferred method of treatment was a primary radiochemotherapy with (21%) or without (24%) previous operative staging. In 46% of cases the radical hysterectomy was followed by adjuvant chemoradiation. The indication for adjuvant chemoradiation after radical hysterectomy in the stages pTIBI/IBII varied according to the number of risk factors such as LVSI, G3, adenocarcinoma, age below 40 years, tumor larger than 4 cm. It varied between 15-68% with one and 90-97% with four risk factors.

Conclusions We found a wide range of methods applied in staging and therapy treating cervical carcinoma patients in Germany. It seems to be important to revise the existing national guidelines to standardize the treatment of patients with invasive cervical carcinoma.

1 Einleitung

1.1 Zervixkarzinom - Epidemiologie und Ursachen

Weltweit ist das Zervixkarzinom noch immer an dritter Stelle der Malignome der Frau, in Entwicklungsländern ist es sogar auf Platz 2 (1). In Deutschland macht es bei Frauen 2,1% der neu aufgetretenen Malignome aus, ist allerdings mit einer Inzidenz von knapp 4.700 betroffenen Frauen in Deutschland 2010 im Vergleich zu früheren Jahrzehnten rückläufig. Histologisch entsprechen drei Viertel der invasiven Zervixkarzinome einem Plattenepithelkarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 53 Jahren, im Gegensatz zu dem des Carcinoma in situ mit 34 Jahren. Letzteres tritt drei bis vier Mal häufiger auf. Mehr als die Hälfte der invasiven Karzinome wird in frühen Tumorstadien (T1) diagnostiziert. In den letzten 30 Jahren hat sich die Rate der Sterbefälle auf 1.500 bis 1.600 halbiert (2).

Als Hauptursache für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms und von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) gilt eine persistierende Infektion mit Humanen Papillomaviren (HPV), insbesondere mit den Hochrisikotypen, z.B. 16 und 18 (2).

Zu den Co-Faktoren zur Entwicklung eines Zervixkarzinoms zählen neben einem stark geschwächten Immunsystem auch viele Geburten in der Anamnese, Rauchen und Infektionen des Genitalbereichs durch Herpes Simplex Viren oder Chlamydien. Auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva wird als Risikofaktor diskutiert (2).

Durch die abnehmende Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms und der dadurch bedingten geringeren Zahl an Patientinnen, die pro Krankenhaus behandelt werden, werden zukünftig Probleme bezüglich Erfahrung und Ausbildung entstehen. Dies sollte in Zukunft berücksichtigt werden, um die Therapie von Zervixkarzinompatientinnen optimal zu gestalten.

1.2 Aktuelle Leitlinie

Aufgrund der großen Therapievarianz und der Unsicherheit in der Versorgung von Zervixkarzinompatientinnen, wurde die erstmals 2004 erschienene S2-Leitlinie, nach zwischenzeitlichen Überarbeitungen, auf ein evidenz- und konsensbasiertes S3-Niveau angehoben und im September 2014 veröffentlicht. Da die vorhandene Studienlage nicht zu allen Fragestellungen eine adaptierbare Leitlinienempfehlung zulässt bzw. nur wenige prospektiv randomisierte Studien zur Ver-

fügung stehen, wurden diese Bereiche auf Grundlage eines Expertenkonsens erarbeitet. Zum Zeitpunkt unserer Befragung stand das Upgrade der deutschen S2-Leitlinie bevor, so dass in der folgenden Arbeit sowohl die 2008 überarbeitete S2-Leitlinie von 2006, wie auch die 2014 neu erschienene S3-Leitlinie erwähnt wird.

1.3 Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien

| TNM-Kategorien | FIGO-Stadien | Ausbreitungsgrad |
|-----------------------|---------------------|--|
| Tis | | Carcinoma in situ (CIS, präinvasives Karzinom) |
| T1 | I | Tumor begrenzt auf Zervix |
| >T1a | IA | invasives Karzinom ausschliesslich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis max. 5,0 mm Tiefe, gemessen von horizontalen Ausbreitung von max. 7,0 mm |
| >T1a1 | IA1 | gemessene Stromainvasion max. 3,0 mm in die Tiefe und max. 7,0 mm in horizontaler Ausbreitung |
| >T1a2 | IA2 | gemessene Stromainvasion zw. 3,0 mm und 5,0 mm mit einer horizontalen Ausbreitung von max. 7,0 mm |
| >T1b | IB | klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion >T1a2 / IA2 |
| >T1b1 | IB1 | klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion max. 4,0 cm |
| >T1b2 | IB2 | klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, über 4,0 cm |
| 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 Parametriums |
| >T2a1 | IIA1 | klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion max. 4,0 cm |
| >T2a2 | IIA2 | klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion über 4,0 cm |
| >T2b | IIB | Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand |
| T3 | III | Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus u./o. befällt unteres Drittel der Vagina u./o. verursacht Hydronephrose o. stumme Niere |
| >T3a | IIIA | Tumor infiltriert unteres Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand |
| >T3b | IIIB | Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus u./o. verursacht Hydronephrose o. stumme Niere |
| T4 | IV | Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens |

Tab. 1: TNM- und FIGO-Klassifikation (4)

1.4 Staging

1.4.1 Stadieneinteilung nach FIGO

Das Tumorstaging bildet die Grundlage eines möglichst effektiven Behandlungsplanes. In der S2-Leitlinie erfolgte die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms entsprechend der FIGO rein klinisch-diagnostisch und beruht neben der gynäkologischen Untersuchung (Inspektion, bimanuelle Palpation, Kolposkopie), auf der endozervikalen Kürettage, ggf. mit Hysteroskopie, einer transvaginalen Sonographie, einer Sonographie von Nieren und Leber, einer Zystoskopie und Rektoskopie sowie einer Röntgen-Thorax-Aufnahme (3).

Das rein klinische Staging lässt also die Beurteilung des pelvinen und paraaortalen Lymphknotenstatus als einen der wichtigsten Prognoseparameter außen vor.

1.4.2 Rolle bildgebender Verfahren beim Staging

Zusätzlich zu den oben genannten Untersuchungen nach FIGO werden vermehrt bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT) zum Staging eingesetzt. Sowohl die deutsche S2-Leitlinie zum Zervixkarzinom, wie auch die aktuelle Leitlinie, empfehlen ab dem Stadium FIGO Ib ein MRT zur Beurteilung der Tumorausdehnung (3,4). Das MRT scheint dem CT zwar bei der Beurteilung des nodalen Befalls überlegen (5), sowie eine signifikant bessere Aussage zum Tumorausmaß und zum parametranem Befall geben zu können (6). Trotzdem sind sowohl MRT als auch CT in ihrer Aussagekraft deutlich limitiert (5,6).

Der Stellenwert des Positronenemissionstomographie-CTs (PET-CT) für eine verbesserte Aussage zum Staging ist noch unklar (7-10). Bezüglich der Beurteilung pelviner Lymphknotenmetastasen ist das MRT dem PET/CT überlegen (9,11). Bei paraaortalen Metastasen verhält es sich hingegen umgekehrt, hier ist das PET-CT mit einer hohen Detektionsrate (10) und Sensitivität (9) das genaueste Bildgebungsverfahren. Hingegen hat in Frühstadien des Zervixkarzinoms (< 4 cm) das PET-CT aufgrund einer sehr niedrigen Sensitivität keinen Einfluss auf das therapeutische Vorgehen (12,13). Auch Ramirez et al. und LeBlanc et al. konnten lediglich eine Sensitivität von 36% bzw. 33% für das PET-CT aufzeigen (7-8).

1.4.3 Operatives Staging

Für das operative Staging sind der transperitoneale, der retroperitoneale sowie der extraperitoneale Zugangsweg möglich. Es kann zwischen offenen und laparoskopischen, auch roboterassistierten Verfahren unterschieden werden. Offen retroperitoneal ist der intraperitoneale Befall der Nachbarorgane erschwert zu beurteilen. Insgesamt sind die laparoskopischen Zugangswege durch ihre geringe Morbidität den offenen Verfahren scheinbar überlegen (14). Der generelle Nutzen eines operativen Stagings wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Marnitz et al. empfehlen, das laparoskopische Staging bei lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen als Basis für die nachfolgende Therapie zu nutzen, da nur so die genaue Tumorausdehnung beurteilbar und

damit eine individuelle Therapieplanung möglich ist (15). Darüberhinaus werden in der Literatur diverse weitere Vorteile des operativen Stagings beschrieben. Hier sind das Auffinden von klinisch als negativ beschriebenen Lymphknotenmetastasen, ein genaueres Bild des Krankheitsgeschehens zu erhalten, das Debulking makroskopisch positiver Lymphknoten sowie die Möglichkeit das Ovar aus dem Bestrahlungsfeld zu positionieren, zu nennen (16). Dem gegenüber steht eine randomisierte Studie, die zeigte, dass Patientinnen die operativ gestagt wurden, sogar ein verkürztes Progression Free Survival (PFS) gegenüber Patientinnen hatten, die ein rein klinisches Staging erhalten hatten (17). Benedetti Panici P. et al. befanden das laparoskopische Staging als eine sichere und gut durchführbare Stagingmethode, allerdings konnten sie keinen Einfluss auf die Prognose der Patientinnen, die chirurgisch gestagt wurden, beobachten (18). Der Stellenwert eines operativen Stagings ist also noch relativ unklar und wird momentan in Studien geprüft. Die S3-Leitlinie empfiehlt das histologische Tumorstadium mittels operativem Staging oder interventioneller Diagnostik zu verifizieren (4).

1.4.4 Sentinellymphknotenkonzept

Das Sentinellymphknotenkonzept scheint bei Patientinnen mit kleinen Zervixkarzinomen mit einer Größe < 2 cm mit hoher Sensitivität und Detektionsrate anwendbar (19). Die routinemäßige Anwendung hat es in der Behandlung des Zervixkarzinoms allerdings noch nicht gefunden. In Anbetracht der geringen Prävalenz positiver Lymphknoten beim mikroinvasiven- bzw. frühinvasivem Zervixkarzinom, empfiehlt die neue S3-Leitlinie die Sentinellymphnodektomie lediglich im Rahmen von Studien durchzuführen (4). Dennoch wird das Sentinellymphknotenkonzept in einigen Kliniken angewendet, da es bei Karzinomen wie dem Mamma-Karzinom, dem malignen Melanom und dem Vulvakarzinom eine hohe Detektionsrate aufweist.

1.5 Therapie

1.5.1 Operative Verfahren

Das operative Spektrum zur Therapie des Zervixkarzinoms reicht in Abhängigkeit des Stadiums, von der Konisation bis zur primären Exenteration. In der fertilitätserhaltenden Therapie von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im Frühstadium mit bestehendem Kinderwunsch, ist leitliniengerecht die Durchführung einer Trachelektomie möglich (4). Bezüglich der radiaklen Hy-

sterektomie findet sich heutzutage eine Vielzahl an verschiedenen Techniken. So wurden in den letzten Jahren neben der klassischen abdominalen Hysterektomie neue Verfahren entwickelt, die u.a. nervenschonende Techniken beinhalten.

Hier sind zu nennen die total laparoskopische radikale Hysterektomie (20-24), die laparoskopisch assistierte radikale vaginale (25-28) oder die vaginal assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie (29), die roboterassistierte radikale Hysterektomie (30-32) und die offene totale mesometriale Resektion (33).

Die verschiedenen minimalinvasiven oder offenen Operationstechniken wurden in den letzten Jahren bei Patientinnen mit Zervixkarzinom in verschiedenen Zentren geprüft. Je nach Operationstechnik ergeben sich dabei Vor- und Nachteile.

Eine hohe Kontrolle des Tumorgeschehens ohne adjuvante Radiatio, zeigen beispielsweise Patientinnen, die mittels totaler mesometrialer Resektion (TMMR) mit entsprechender Lymphknotenresektion operiert wurden. Dieses Operationsverfahren wurde von dem deutschen Gynäkologen Michael Höckel um die Jahrtausendwende entwickelt und beruht auf der Operation entsprechend embryologischer Kompartimente (33). Die TMMR wurde beispielsweise initial hauptsächlich per Laparotomie durchgeführt, ist aber laut neueren Arbeiten mit dem Vorteil der Nervenschonung auch roboterassistiert oder laparoskopisch möglich (34). Leider fehlen hier multizentrische randomisierte Studien.

Die laparoskopischen Operationstechniken können ebenfalls nervenschonend angewandt werden, eine Einteilung in embryologische Kompartimente wie bei der TMMR erfolgt jedoch nicht (22).

Die Vorteile der laparoskopischen Verfahren wie ein verkürzter Krankenhausaufenthalt und geringerer Blutverlust, kann auch die roboterassistierte laparoskopische radikale Hysterektomie (RRH) für sich verzeichnen. Sie ist anstelle der konventionellen radikalen Hysterektomie (RH) und den anderen laparoskopischen Verfahren mit guten Ergebnissen durchführbar (30-32). Allerdings bedarf es einer längeren Nachbeobachtung, um das PFS und das OS zu beurteilen (31).

Insgesamt ergeben sich die Vor- und Nachteile der genannten radikalen HE-Formen durch die Rate an intraoperativen Komplikationen und der anschließenden Notwendigkeit der Bestrahlung.

Ein großer Nachteil besteht darin, dass die verschiedenen Operationstechniken der radikalen Hysterektomie bis heute nicht in einer multizentrischen randomisierten Studie gegeneinander

geprüft wurden. In der Leitlinie von 2014 werden daher lediglich die verschiedenen Operationstechniken genannt, ohne eine Empfehlung für eine bestimmte Technik zu geben (4).

1.5.2 Radiochemotherapie

Die systemische Therapie wird in der Behandlung des Zervixkarzinoms insbesondere im europäischen Ausland und im Rahmen von Studien als neoadjuvante Therapiemöglichkeit zur Tumorverkleinerung vor der endgültigen Therapie genutzt. Als adjuvante Therapie dient sie der Rezidivverhinderung und wird in Kombination mit der Radiotherapie angewandt, um deren lokale Wirkung zu verstärken.

In Deutschland gehört die neoadjuvante Chemotherapie nicht zu den Standardverfahren, kann aber bei bestimmten Risikoprofilen angewandt werden (4). Eine Metaanalyse in die 1078 Patientinnen eingeschlossen wurden, konnte ein erhöhtes Gesamtüberleben sowie ein verlängertes progressionsfreies Überleben nach neoadjuvanter Chemotherapie feststellen (35). Des Weiteren werden Vorteile wie Reduktion des Tumolvolumens und damit eine bessere Operabilität beschrieben (4). Auch die Vermeidung einer adjuvanten Radiochemotherapie und damit eine Verbesserung der Lebensqualität, konnte durch den Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie geschaffen werden (36,37).

Die alleinige Chemotherapie (CTX) wird in Deutschland leitliniengerecht lediglich in der Therapie des systemisch gestreuten Zervixkarzinoms angewandt (4).

In der Radiotherapie des Zervixkarzinoms werden Verfahren der perkutanen Bestrahlung sowie der Brachytherapie genutzt. Die Brachytherapie ist integraler Bestandteil in der Therapie des Zervixkarzinoms. Durch Applikation von Afterloading-Bestrahlung soll mit einer gezielten lokalen Bestrahlung eine Tumoreradikation erreicht werden. In der perkutanen Therapie lassen sich durch strahlentherapeutische Neuerungen, wie beispielsweise dem Einsatz von innovativen Bestrahlungstechniken wie der Helicalen Tomotherapie, die Rate der therapiebedingten Nebenwirkungen verringern (38,39). Bei Patientinnen, die mit Intensity-Modulated Radiation Therapy behandelt wurden, konnte bei ebenfalls geringerer Toxizität und vergleichbarem klinischen Outcome ein erhöhtes PFS im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie festgestellt werden (40). Die einzige randomisierte Studie zum Vergleich der radikalen HE mit der alleinigen Radiotherapie von Landoni aus dem Jahr 1997 muss also hinsichtlich der therapieassoziierten Nebenwirkungen als überholt bezeichnet werden (41).

Ein Benefit bezüglich des Disease Free Survival (DFS) zwischen Patientinnen, die primär hysterektomiert wurden oder zusätzlich eine adjuvante Bestrahlung erhielten, konnte für Patientinnen mit Zervixkarzinom in frühen Stadien nicht gezeigt werden (42). Die einzige randomisierte Studie, die die radikale Hysterektomie mit einer primären Radiotherapie in frühen Stadien des Zervixkarzinoms vergleicht, konnte keinen Überlebensvorteil zugunsten einer der beiden Therapiemöglichkeiten zeigen (41).

Mit der Veröffentlichung von fünf randomisierten klinischen Studien zur Jahrtausendwende, die eine alleinige Radiatio mit einer kombinierten Radiochemotherapie (RCTX) verglichen haben, gilt die kombinierte Radiochemotherapie als Standard in der Behandlung von Zervixkarzinompatientinnen (43-47).

Die kombinierte Radiochemotherapie wird als primäre Therapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms angewandt sowie als adjuvante Therapie bei bestimmten Risikokonstellationen (4). Für die Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom, die eine Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie erhielten, zeigte sich eine Steigerung des PFS sowie ein signifikanter Überlebensvorteil (43-48). Bei Patientinnen mit Tumoren > 5cm oder mit positiven pelvinen Lymphknoten konnten Pearcey et al. für die Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie allerdings keinen Vorteil betreffend dem Overall Survival (OS) und PFS zeigen (49). Insbesondere der Einsatz von cisplatinhaltigen Chemotherapieregimen verbesserte das PFS und OS von Patientinnen mit invasivem Zervixkarzinom (43-44). Eine Metaanalyse von 18 randomisierten Studien kam zu dem selben Schluss, konnte allerdings auch einen Benefit für nicht-platinhaltige Chemotherapeutika zeigen (48). In allen Stadien zeigte sich die Radiochemotherapie effektiver als die alleinige Bestrahlung, Patientinnen in frühen Krankheitsstadien profitierten allerdings deutlich mehr als Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom (48).

Als Kriterien für eine adjuvante Radiochemotherapie bei Patientinnen der Stadien Ia2-IIa, nennen die GOG-109-Daten entweder positive Lymphknoten, einen parametranen Befall oder eine R1-Situation (45). Dies entspricht auch der aktuellen Leitlinie für die adjuvante Radiochemotherapie (4). Trotz dieser Daten werden die Kriterien für eine adjuvante Therapie sehr unterschiedlich gehandhabt (50-52,42). Van de Putte et al. nennen eine Tumorgröße > 2 cm als weiteren Risikofaktor neben positiven Lymphknoten und parametranen Befall (50). Die GOG-92- Studie und andere Autoren empfehlen ebenfalls eine adjuvante Therapie, wenn mind. 2 der folgenden Risikofaktoren vorzufinden sind: Tumorgröße > 2 cm bzw. > 4 cm, Befall des lymphvasculären Raums und einer Stromainvasionstiefe > 1/3 (51-53). Auch die NCCN- Guidelines nennen bei

nodalnegativen Patientinnen als Risikofaktoren die Tumorgroße, L1 und/ oder Strumainvasion > 1/3. Eine neuere Veröffentlichung zeigt, dass der Anteil von Patientinnen die eine trimodale Therapie erhalten zwischen 6% und 85% liegt. Die trimodale Therapie, bestehend aus chirurgischer Tumorsektion, Chemo- und Radiotherapie, ist häufig mit einer erhöhten Morbidität verbunden. Die Studie konnte zeigen, dass mit Hilfe eines laparoskopischen Stagings, durch das die Parameter wie N1, R1, parametranne Infiltration und/oder L1, hämovaskuläre Infiltration, Invasionstiefe und Tumorgroße valide beurteilt werden können, in Kombination mit dem Differenzierungsgrad und dem Alter der Patientin, eine exakte Indikation zur trimodalen Therapie gegeben werden kann und es dadurch möglich ist, deren Rate bei 10% zu halten (54).

Für Patientinnen im Stadium IIB, die postoperativ eine adjuvante Therapie erhalten haben, konnte kein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Behandlung mit einer primären Radiochemotherapie gezeigt werden (55).

1.6 Nachsorge

Die Nachsorge von Patientinnen mit Zervixkarzinom ist zwar in ihrem zeitlichen Umfang festgelegt, es werden jedoch neben der gynäkologischen Untersuchung keine spezifischen Untersuchungen empfohlen (4). Dadurch finden unterschiedliche Konzepte Anwendung (56-58). So konnte beispielsweise eine Studie bei Patientinnen im Stadium I/II, die mittels radikaler HE und adjuvanter Radiotherapie behandelt wurden, zeigen, dass der PAP-Test, ein Röntgenthorax und eine Beckensonographie in der Nachsorge, nicht zur früheren Erkennung von Rezidiven beitragen und auch keinen Einfluss auf das Überleben haben (56). Im Gegensatz dazu konnten in einer anderen Studie sämtliche asymptomatischen pelvinen Rezidive durch eine Becken-Untersuchung und alle pulmonalen Metastasen durch ein Thorax-Röntgen diagnostiziert werden (57). Der PAP-Abstrich trug in der Nachsorge nicht zur Rezidiverkennung bei (57). Die Bestimmung des Tumormarkers SCC zeigte sich in der Rezidivdiagnostik der klinischen Untersuchung nicht überlegen und ist nicht kosteneffektiv (58). So empfiehlt die aktuelle Leitlinie, die Nachsorge rein klinisch zu belassen und schlägt lediglich für bestimmte Situationen fakultative Zusatzuntersuchungen vor (4).

1.7 Ziel der Studie

Die Vielzahl offener und kontrovers diskutierter Themen veranlasste die Erstellung eines Fragebogens um die momentane Behandlungssituation von Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom in Deutschland abzubilden und so die umstrittenen Aspekte aus den Bereichen der Diagnostik, Therapie und Nachsorge aufzuzeigen. Im klinischen Alltag wurde deutlich, dass trotz vorhandener Leitlinie bislang keine einheitliche Behandlungsstruktur in Deutschland vorhanden ist. Oft erhalten Patientinnen, die an einem Zervixkarzinom im gleichen FIGO-Stadium erkrankt sind und identische Risikofaktoren aufweisen, eine unterschiedliche Behandlung. Um die Differenzen in der Therapie darzustellen und die Notwendigkeit aufzuzeigen, randomisierte Studien, insbesondere in der operativen Therapie, durchzuführen, wurde diese Befragung durchgeführt.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Umfrage handelt es sich um eine Querschnittsstudie, die auf der Basis eines Fragebogens durchgeführt wurde.

2.2 Zeitraum und Setting

Zwischen Februar 2012 und Juni 2012 wurde ein Fragebogen mit 19 Themenkomplexen zum Staging, der Therapie und der Nachsorge von Patientinnen mit Zervixkarzinom an alle Leiter gynäkologischer Kliniken in ganz Deutschland versandt. Ab Juni 2012 erfolgte eine Erinnerung an die Teilnahme per E-Mail, in einem zweiten Erinnerungsdurchlauf wurden telefonisch über die jeweiligen Sekretariate die Klinikleiter gebeten, das Vorhaben zu unterstützen. Der letzte in die Umfrage aufgenommene Bogen stammt aus dem November 2012.

2.3 Studienpopulation

An der Umfrage sollten alle gynäkologischen Kliniken in ganz Deutschland teilnehmen. Der Fragebogen wurde an 688 Kliniken verschickt, darunter auch alle Universitätskliniken. Unterteilt wurden die Kliniken in Universitätskrankenhäuser, Kliniken der Maximal- und der Regelversorgung. Nicht mit eingeschlossen wurden Belegkliniken.

2.4 Messmethode und Logistik

Für die Erhebung der Daten wurde ein größtenteils standardisierter Fragebogen verwendet, der in Zusammenarbeit mit einem Gynäkologen (Prof. Dr. med. Christhardt Köhler, Klinik für Gynäkologie, Charité Berlin-Mitte) und einer Strahlentherapeutin (Fr. Prof. Dr. med. Simone Marnitz-Schulze, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité Berlin-Mitte) erarbeitet wurde.

2.5 Aufbau des Fragebogens

Der Fragebogen befindet sich im Anhang der vorliegenden Arbeit. Er beinhaltet 19 Fragen zu den Themenkomplexen Staging, Therapie und Nachsorge von Patientinnen mit Zervixkarzinom. Lediglich drei Fragen ließen offene Antwortmöglichkeiten zu. Drei Fragen beziehen sich allgemein auf die Art der Klinik und deren Fallzahlen bezüglich der Behandlung von Zervixkarzinompatientinnen. Mit dem Staging befassen sich drei Fragen, der chirurgischen Therapie sind vier Fragen und der stadienspezifischen Therapie sieben Fragen gewidmet. Zwei Fragen beschäftigen sich mit postoperativen Entscheidungen und Nachsorge.

2.5.1 Allgemeine Fragen

Da die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms stetig sinkt und dadurch die optimale Versorgung der betroffenen Patientinnen erschwert wird, wurden im ersten Teil des Fragebogens drei Fragen gestellt, um die allgemeine Behandlungsstruktur der Kliniken zu erfassen.

In der ersten Frage sollten die Kliniken angeben, welcher Art von Krankenhaus sie angehören. Wir haben die Unterteilung in Unikliniken, Krankenhäuser der Maximalversorgung und Kliniken der Grund- und Regelversorgung vorgenommen. Belegkliniken kamen in den Antwortmöglichkeiten nicht vor und wurden nachträglich ausgeschlossen.

Um die Qualität in der Versorgung von Zervixkarzinompatientinnen abzuschätzen, wurden die teilnehmenden Kliniken gebeten, anzugeben, ob sie als onkologisches Zentrum zertifiziert sind. Hier gab es nur die Möglichkeit, mit „ja“ und „nein“ zu antworten.

Als letzte der allgemeinen Fragen sollten die Kliniken die Anzahl der Patientinnen angeben, die sie im Jahr 2011 mit einem Zervixkarzinom in den einzelnen FIGO-Stadien behandelt haben. Die fortgeschrittenen Stadien IIIA und IIIB sowie IVA und IVB wurden jeweils aufgrund ihrer seltenen Prävalenz zusammengefasst. Am Ende der Zahlenangaben zu den einzelnen Stadien konnten die Kliniken angeben, ob ihre Zahlen aus einem Register stammen oder geschätzt wurden.

2.5.2 Staging

Da die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms entsprechend der FIGO rein klinisch erfolgt und in der S2-Leitlinie nur optionale Zusatzuntersuchungen ab bestimmten Stadien empfohlen wurden, war für uns von Interesse, welche Untersuchungen im klinischen Alltag ab dem Stadium FIGO IB1 Anwendung finden. Als Antwortmöglichkeiten konnten mehrere der folgenden Untersuchungen angegeben werden: „Bimanuelle Untersuchung“, „Zystoskopie, Rektoskopie“, „CT“, „MRT“ und „PET-CT“ sowie das chirurgische Staging.

Im Falle der Durchführung eines operativen Stagings sollten die Kliniken den operativen Zugangsweg angeben. Hier wurde unterschieden in „offene Verfahren“ (trans- oder retroperitoneal), „laparoskopisch trans- oder extraperitoneal“, sowie „roboterassistiert trans- oder retroperitoneal“. Es konnte nur eine der sechs Antworten ausgewählt werden.

Die letzte Frage zum Staging befasst sich mit der Durchführung des Sentinellymphknotenkonzeptes. Da es in der S2-Leitlinie einen unklaren Stellenwert einnimmt, aber bei kleinen Zervixkarzinomen anwendbar scheint, gab es hier die vier Antwortmöglichkeiten: „wird routinemäßig durchgeführt“, „nur bei Tumoren < 2cm“, „nur im Rahmen von Studien“, oder „nur auf Wunsch der Patientin“.

2.5.3 Operative Therapie

Die erste von vier Fragen zur operativen Therapie bezieht sich auf die Art der hauptsächlich angewandten radikalen Hysterektomie. Neben den sechs Antwortmöglichkeiten: „klassische offene Wertheim-Operation“, „offene TMMR“, „LARVH“ oder „VALRH“, „TLRH“, „RRH“ oder „roboterassistierte TMMR“, konnte eine weitere Operationstechnik als offene Antwortmöglichkeit angegeben werden. Aufgrund der Entwicklung innovativer Operationstechniken und der Annahme, dass immer mehr Kliniken diese einführen, haben wir uns dafür entschieden, dass zwei Methoden angegeben werden können. Falls dies der Fall ist, sollte die Prozentzahl der jeweiligen Methoden angegeben werden. In unsere Auswertung sind dann nur die überwiegend angewendeten RH-Techniken eingeflossen, sowie die Ergänzung wie viele Kliniken mehrere Methoden durchführen.

Da uns die Frage der weiteren Therapie bei positivem Lymphknotenstatus besonders interessierte, haben wir im Rahmen der operativen Fragen auch nach der Durchführung des intraoperativen Schnellschnittes von entfernten Lymphknoten gefragt. Hier konnte mit: „ja“, „nein“, „nur bei suspekt vergrößerten Lymphknoten“ und im Sinne eines zwei-zeitigen Vorgehens geantwortet werden.

Im Falle von positiven pelvinen Lymphknoten und operablem Tumor sollte eine der folgenden Antwortmöglichkeiten zum weiteren Vorgehen angekreuzt werden: „Abbruch der RH“, „paraaortale Lymphonodektomie und primäre RCTX“, „Fortsetzung der RH“, „paraaortale Lymphonodektomie und adjuvante RCTX“ oder „Fortsetzung der RH“, „paraaortale Lymphonodektomie und adjuvante CTX“.

Das Vorgehen bei positiven paraaortalen Lymphknoten und operablem Primärtumor war Inhalt der letzten Frage zur operativen Therapie. Hier konnte gewählt werden zwischen: „Abbruch der RH und primäre RCTX“, „Abbruch der RH und palliative CTX“, „Fortsetzung der RH und adjuvante RCTX“, „Fortsetzung der RH und adjuvante CTX“. Die drei letzten Fragen ließen nur eine Antwortmöglichkeit zu.

2.5.4 Stadienspezifische Therapie

Anteilmäßig machen die stadienspezifischen Therapiefragen mit sieben Fragen den größten Teil des Fragebogens aus.

Lediglich mit „ja“ oder „nein“ konnte die Frage, ob zusätzlich zur Rekonisation/einfachen HE im Stadium IA1 L0 eine Sentinel-Lymphonodektomie durchgeführt wird, beantwortet werden.

Um die Haltung der Kliniken bezüglich einer Trachelektomie herauszufinden, sollte im Falle einer Patientin mit einem Zervixkarzinom IB1 < 2cm und Kinderwunsch, eine der folgenden Antwortmöglichkeiten ausgewählt werden: "führe ich immer eine RH durch, da ich eine Trachelektomie ablehne", "sende ich die Patientin in ein Zentrum der Expertise in der Trachelektomie", "führe ich immer eine radikale Trachelektomie durch". Wenn ja als: „radikale vaginale Trachelektomie“, „radikale abdominale Trachelektomie“, „roboterassistierte radikale Trachelektomie“.

Bei einer hohen Rate der trimodalen Therapie (s.o.) und nicht klar festgelegter Indikatoren für eine adjuvante Therapie in der S2-Leitlinie, wollten wir herausfinden, welche Intermediate-Risikofaktoren im klinischen Alltag Anlass zur Durchführung einer adjuvanten RCTX geben. Falls die Patientin im Stadium IB1/IB2 nach RH nodal positiv wäre, eine R1/R2-Resektion und/oder die Parametrien befallen wären, konnten die Kliniken mit ja oder nein antworten, ob sie eine adjuvante RCTX empfehlen. Die Risikofaktoren G3, Tumorgröße >4cm, Alter <40Jahren, L1 und Adenokarzinom wurde einzeln und in Kombination bis zu vier Risikofaktoren aufgelistet. Mit Mehrfachnennung sollten mit „ja“ und „nein“ die Risikofaktoren bzw. deren Kombination angegeben werden, die die Operateure zur Empfehlung einer adjuvanten Therapie veranlassen.

Der unklare Nutzen einer neoadjuvanten Therapie war Grundlage für die Frage nach ihrer Durchführung im Stadium IB2/IIB vor geplanter RH. Möglich war die einfache Angabe: „ja, eine neoadjuvante CTX“, „ja, eine neoadjuvante RCTX“, „nein“ oder „diese Stadien überweise ich immer zur primären RCTX“.

Ebenfalls von starkem Interesse, war die Behandlung von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom FIGO IIB. Hier konnte zwischen Durchführung einer primären RCTX, dem operativen Staging mit anschließend primärer RCTX, RH und adjuvanter RCTX und der Freitextantwort zu einer sonstigen Therapieoption gewählt werden.

Im fortgeschrittenen Stadium FIGO IIIA/IIIB wurde die Art des Stagings vor RCTX mit den Antwortmöglichkeiten „operativ“ oder „klinisch“ abgefragt.

Zu der Therapie im Stadium IVA konnten mehrere der folgenden Antwortmöglichkeiten gewählt werden: „immer primäre RCTX“, „immer primäre Exenteration“, „primäre Exenteration nur bei urogenitaler oder intestinogener Fistel“ oder „individuelle Entscheidung“.

2.5.5 Postoperative Entscheidungen/Nachsorge

Bei Patientinnen die eine primäre RCTX erhalten haben, sollten die Kliniken die Untersuchungsmethoden, die sie in der Nachsorge anwenden, angeben. Hierbei waren Mehrfachnennungen der folgenden Untersuchungen möglich: „klinische Untersuchung“, „Sonographie der Nie-

ren“, „vaginale Sonographie“, „Bestimmung der Tumormarker“, ein „MRT des Beckens“, eine „PET-CT“, eine „Zervixabrasio“ oder die „Durchführung eines PAP-Abstriches“.

Die letzte Frage galt der Indikation zur Sekundäroperation nach RCTX. Hier konnte nur eine Antwort angekreuzt werden: „keine Indikation, da kein Überlebensvorteil“, die „routinemäßige HE“, „sekundäre HE nur bei Verdacht auf Tumorpersistenz“, „bei Verdacht auf ein Lokalrezidiv immer die Durchführung einer sekundären Exenteration“.

2.6 Auswertung und statistische Analyse

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS Version 20.0. mit Methoden der deskriptiven Statistik.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Von 688 angeschriebenen Kliniken beteiligten sich 234 (34%) an der Umfrage. Hiervon waren 26 Universitätskliniken (11%), 113 Krankenhäuser der Maximalversorgung (49%) und 93 Krankenhäuser der Regelversorgung (40%). 63 (28%) der teilgenommenen Kliniken sind als Zentrum für gynäkologische Onkologie zertifiziert (Abb.1: Verteilung der teilgenommenen Krankenhausarten).

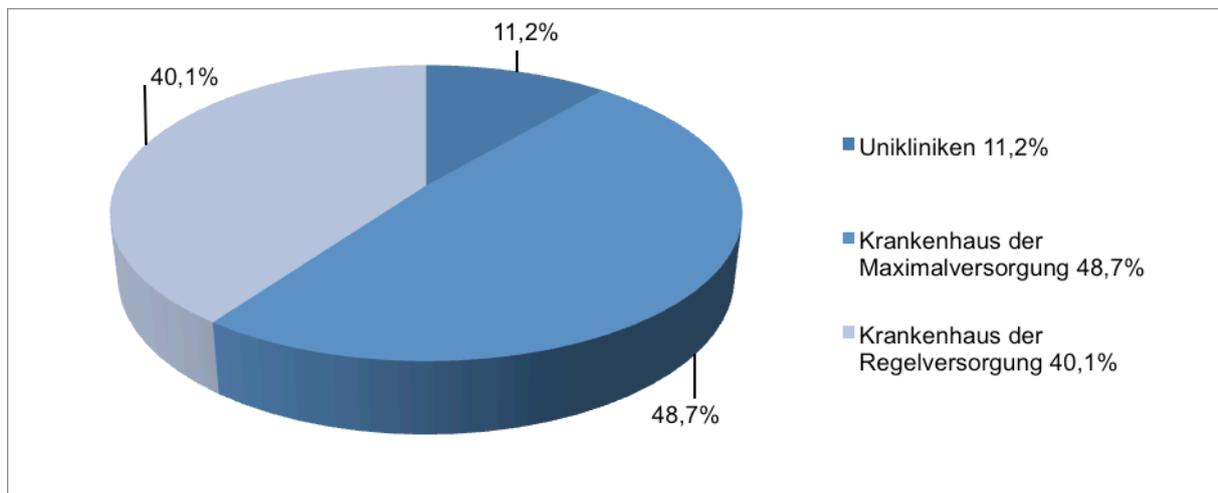


Abb. 1: Verteilung der teilgenommenen Krankenhausarten

Die Kliniken wurden nach der Anzahl der pro Jahr behandelten Patientinnen mit einem Zervixkarzinom aller FIGO–Stadien, in drei Kategorien eingeteilt: Kategorie 1: 0- 25 Patientinnen, Kategorie 2: 26- 50 und Kategorie 3: mehr als 50 Patientinnen. 61% (14) der Unikliniken sind der Kategorie 1 zuzuordnen, 26% (6) der Kategorie 2 und 13% (3) der 3. Kategorie. Bei den Krankenhäusern der Maximalversorgung bzw. Regelversorgung, verhält sich die Verteilung wie folgt: 94% bzw. 95,5% fallen in die Kategorie 1, 6% bzw. 4,5% in die 2. Kategorie, 0% der Maximal- bzw. Regelversorgungskrankenhäuser behandeln mehr als 50 Patientinnen mit Zervixkarzinom pro Jahr (Tab. 2: Anzahl der behandelten Patientinnen pro Jahr).

| Kategorien | Uniklinik | Klinik der Maximalversorgung | Klinik der Regelversorgung | Gesamt |
|-------------|---------------|------------------------------|----------------------------|--------|
| Kategorie 1 | 60,9% (6,5%)* | 94,2% (45,3%)* | 95,5% (39,3%)* | 91,1% |
| Kategorie 2 | 26,1% (2,8%)* | 5,8% (2,8%)* | 4,5% (1,9%)* | 7,5% |
| Kategorie 3 | 13,0% (1,4%)* | 0,0% (0,0%)* | 0,0% (0,0%)* | 1,4% |

Tab. 2: Anzahl der behandelten Patientinnen pro Jahr

(Kategorie 1: 0-25, Kategorie 2: 26-50, Kategorie 3: >50, *% der Gesamtzahl)

3.2 Staging

3.2.1 Staging / Bildgebung ab FIGO IB1

Ab dem FIGO-Stadium IB1 wird in nahezu allen Kliniken (98%) die bimanuelle Untersuchung zur Stadieneinteilung genutzt. 73% der Kliniken führen eine Cystoskopie und 70% eine Rektoskopie durch. Während 44% der Kliniken ein CT und 52% ein MRT einsetzen, wird nur in fünf Kliniken (2%) ein PET-CT im Rahmen des Stagings durchgeführt. In 48% der Kliniken erfolgt ein chirurgisches Staging (Abb. 2: Angewandte Staginguntersuchungen ab FIGO- Stadium IB1).

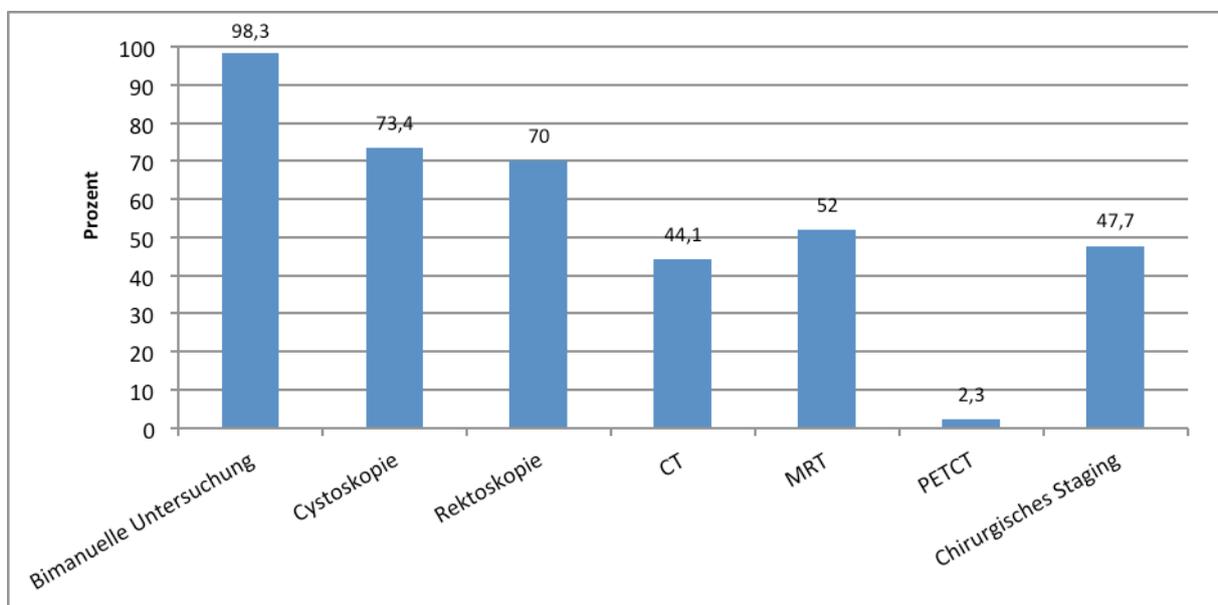


Abb. 2: Angewandte Staginguntersuchungen ab FIGO IB1 (Mehrfachnennung möglich)

3.2.2 Operativer Zugang bei chirurgischem Staging

47% der Kliniken, die ein chirurgisches Staging durchführen, wählen als Zugangsweg den laparoskopisch transperitonealen, 41% den offen transperitonealen, 9% wenden den offen retroperitonealen, 1% den laparoskopisch extraperitonealen und 2% den roboter-assistierten transperitonealen Zugangsweg an (Abb. 3: Operativer Zugangsweg beim chirurgischen Staging).

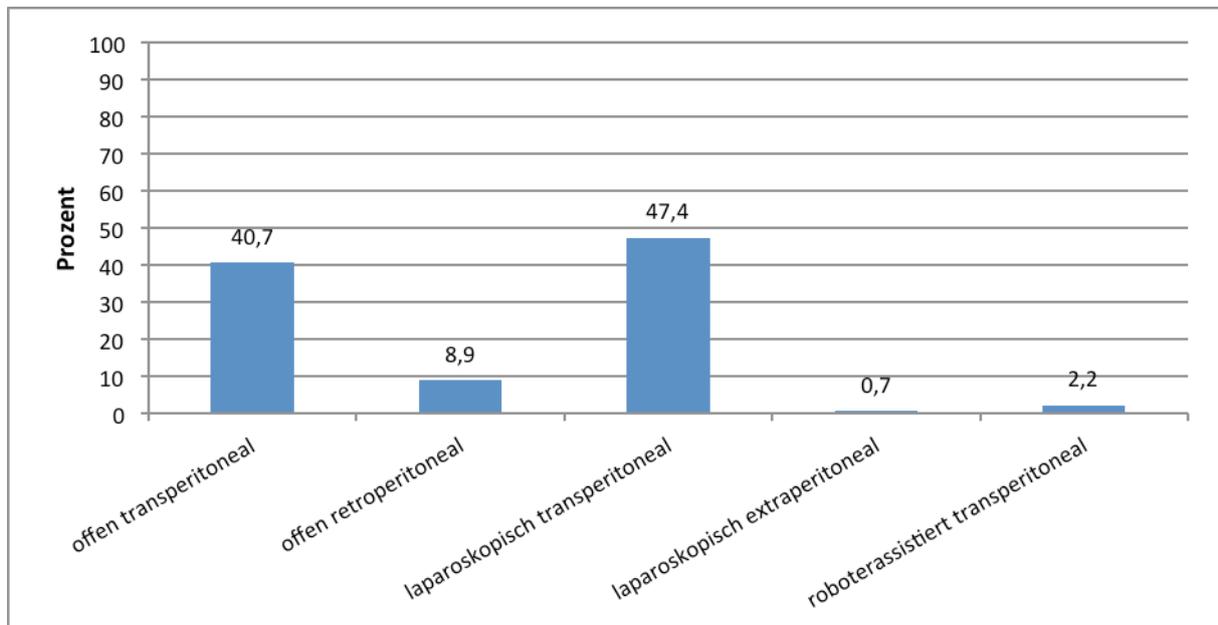


Abb.3: Operativer Zugangsweg beim chirurgischen Staging

3.2.3 Durchführung des Sentinel-Lymphknotenverfahrens bei Patientinnen mit Zervixkarzinom

Das Sentinel-Lymphknoten-Konzept findet bei 22% der Kliniken nur im Rahmen von Studien statt. Weitere 22% führen eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie nur auf Wunsch der Patientin durch. 9% der Kliniken wenden das Verfahren immer bei einer Tumorgöße < 2 cm an, nur 4% in allen Stadien routinemäßig. In 43% der Kliniken findet das Sentinel-Lymphknotenverfahren gar keine Anwendung (Abb. 4: Einsatz des Sentinel-Konzepts bei Patientinnen mit Zervixkarzinom).

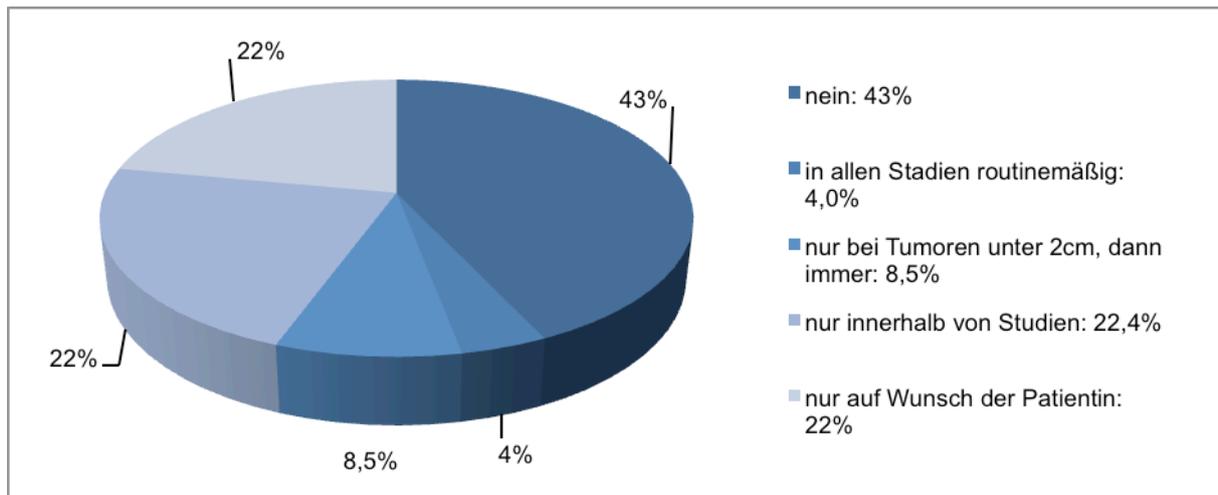


Abb. 4: Einsatz des Sentinelkonzepts bei Patientinnen mit Zervixkarzinom

3.3.1 Art der radikalen HE

Die Mehrheit der Kliniken führt eine radikale HE als klassische offene Wertheim-Operation durch (71,5%). Deutlich seltener werden Operationsverfahren wie die laparoskopisch assistierte vaginale oder vaginal assistierte laparoskopische RH (4%), die total laparoskopische RH (10%) und die totale mesometriale Resektion (13%), bzw. roboterassistierte RH in 1% und roboterassistierte TMMR in 0,5% angewendet. 32% der Kliniken gaben an, mehr als eine Operationstechnik zu nutzen (Abb. 5: Methode der radikalen Hysterektomie, die überwiegend in der Abteilung Anwendung findet).

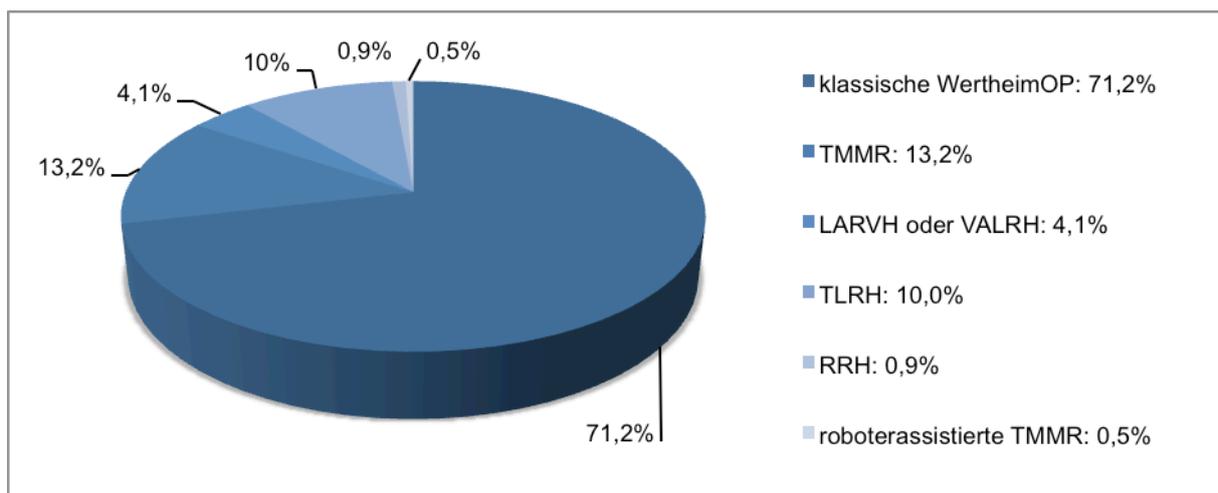


Abb. 5: Methode der radikalen Hysterektomie, die überwiegend in der Abteilung Anwendung findet

3.3.2 Intraoperativer Schnellschnitt von entfernten Lymphknoten

57% der gynäkologischen Kliniken führen einen intraoperativen Schnellschnitt der entfernten Lymphknoten durch, 26% nur bei suspekter Lymphknotenvergrößerung und 2% bevorzugen ein zweizeitiges Vorgehen, bei dem zunächst die Lymphonodektomie erfolgt und eine RH erst nach bestätigter nodaler Negativität in der konventionellen histopathologischen Untersuchung angeschlossen wird. 16% führen keinen intraoperativen Schnellschnitt der Lymphknoten durch (Abb. 6: Intraoperative Durchführung einer Schnellschnittuntersuchung der entfernten Lymphknoten).

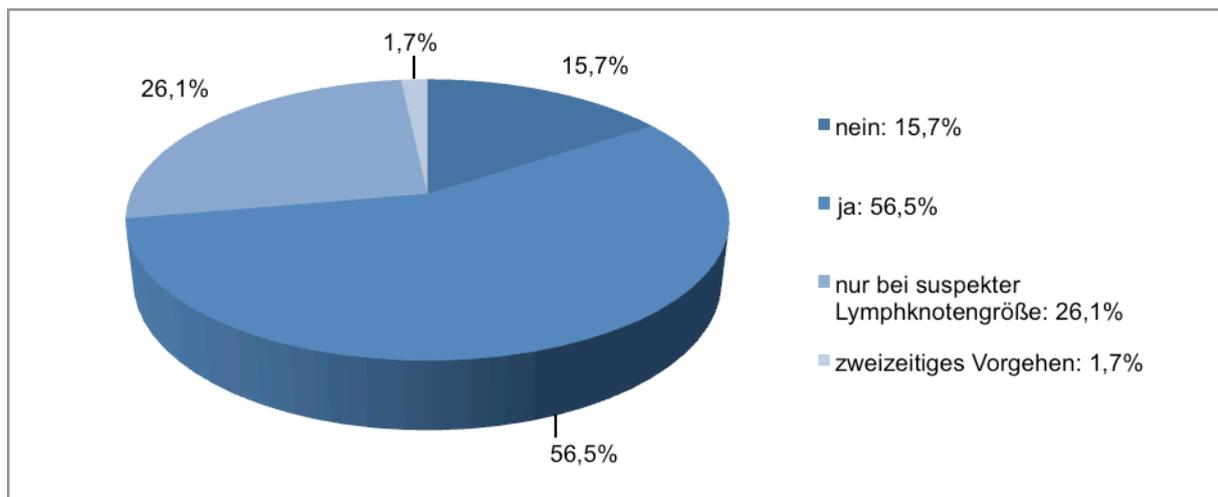


Abb. 6: Intraoperative Durchführung einer Schnellschnittuntersuchung der entfernten Lymphknoten

3.3.3 Vorgehen bei positiven pelvinen Lymphknoten und operablem Tumor

Beim Nachweis von positiven pelvinen Lymphknoten bei lokal operablem Zervixkarzinom, brechen 16% der Kliniken die radikale HE ab, entfernen die paraaortalen Lymphknoten und leiten eine primäre RCTX ein. 74% setzen die radikale HE trotz positiver pelviner Lymphknoten fort, führen eine paraaortale Lymphonodektomie durch und empfehlen eine adjuvante RCTX. 10,2% der Kliniken setzen ebenfalls die radikale HE fort, entfernen die paraaortalen Lymphknoten und empfehlen eine alleinige adjuvante Chemotherapie (Abb. 7: Vorgehen bei positiven pelvinen Lymphknoten im Schnellschnitt).

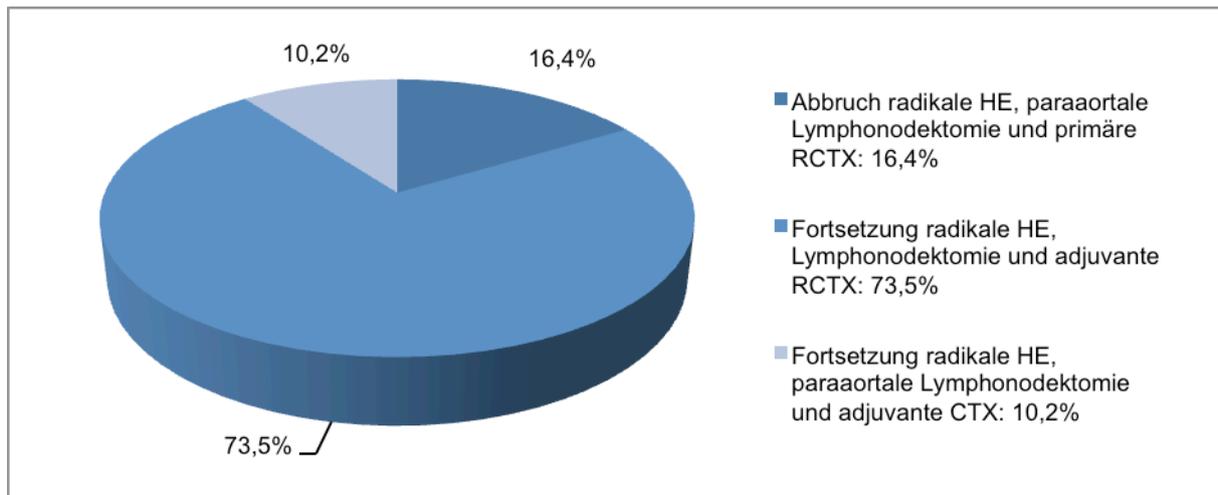


Abb. 7: Vorgehen bei positiven pelvinen Lymphknoten im Schnellschnitt

3.3.4 Vorgehen bei positiven paraaortalen Lymphknoten und operablem Tumor

Zeigen sich positive paraaortale Lymphknoten bei Patientinnen mit operablem Tumor, brechen 49% der Kollegen die radikale HE ab und führen eine primäre RCTX einschließlich Bestrahlung der Paraaortalregion durch. 43% setzen die radikale HE fort und schließen eine RCTX an, 7% empfehlen nach fortgesetzter radikaler HE nur eine adjuvante Chemotherapie. 1% der befragten Kliniken bricht eine radikale HE unter diesen Bedingungen ab und plädiert für ein palliative Chemotherapie (Abb. 8: Vorgehen bei positiven paraaortalen Lymphknoten im Schnellschnitt).

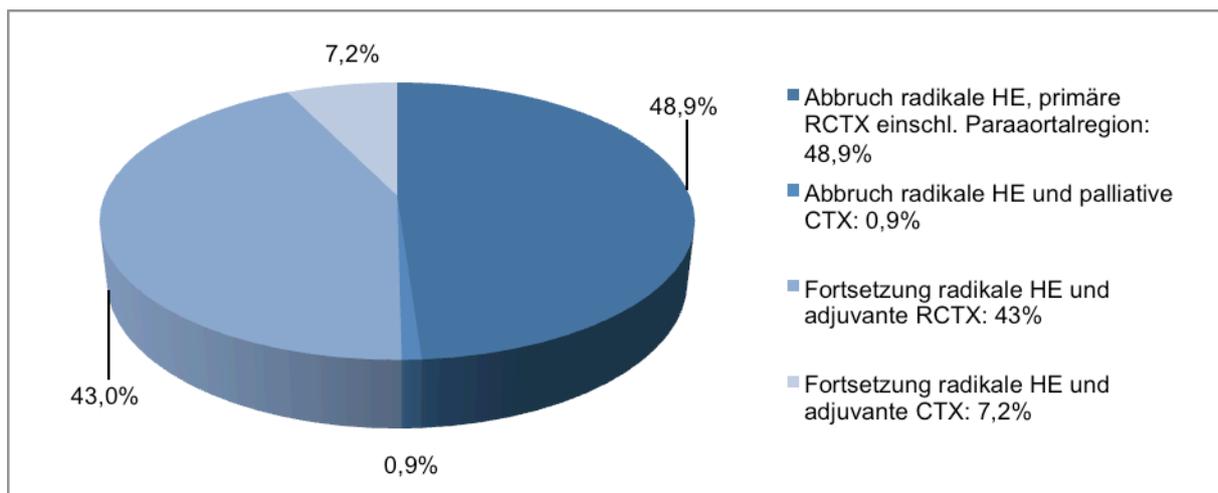


Abb. 8: Vorgehen bei positiven paraaortalen Lymphknoten im Schnellschnitt

3.3.5 Empfehlung einer Sentinel-Lymphonodektomie zusätzlich zur Re-Konisation / einfachen HE im Stadium IA1, L0

Fast alle Kliniken (96%) lehnen das Sentinel-Lymphknoten-Konzept zusätzlich zur Re-Konisation oder bei einfacher HE im Stadium pT1a1 ab.

3.3.6 Vorgehen bei Patientinnen mit Zervixkarzinom IB1, Tumor < 2 cm und Kinderwunsch

Von den gynäkologischen Kliniken, die geantwortet haben, überweist der Großteil (80%) junge Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im Stadium pT1b1 und einer Tumorgroße < 2 cm und bestehendem Kinderwunsch in ein Zentrum mit Expertise in radikaler Trachelektomie. 17% führen selbst eine radikale Trachelektomie durch, bevorzugt als radikale vaginale Trachelektomie (14%). 3% lehnen das Verfahren der Trachelektomie ab und führen immer eine RH durch (Abb. 9: Vorgehen bei Patientinnen mit Zervixkarzinom IB1, Tumor < 2 cm und Kinderwunsch).

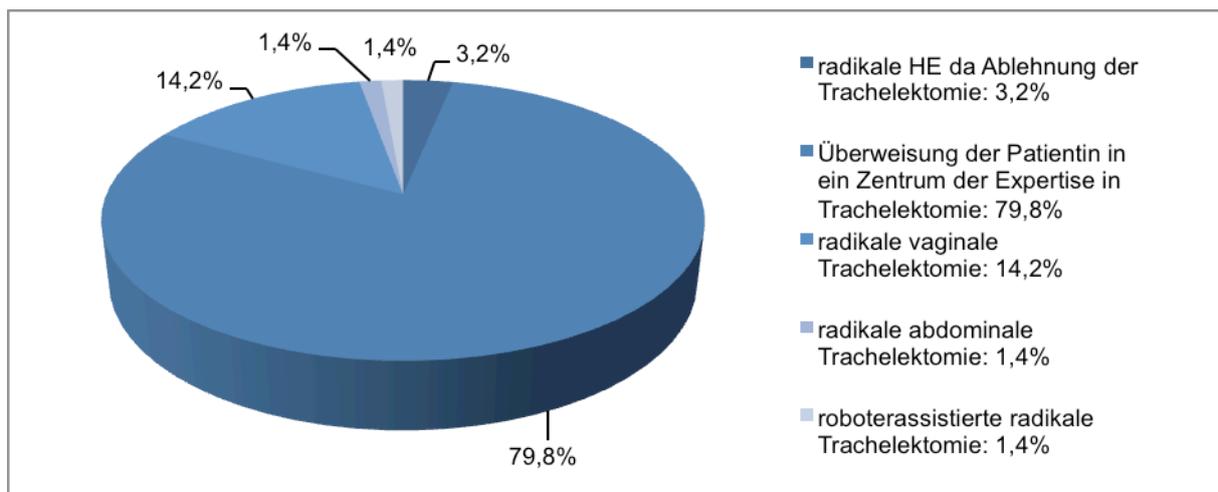


Abb. 9: Vorgehen bei Patientinnen mit Zervixkarzinom IB1, Tumor < 2 cm und Kinderwunsch

3.3.7 Empfehlung für eine adjuvante RCTX nach radikaler HE im Stadium pT1B1/ IB2

Während alle Kliniken bei nodaler Positivität, R1-/ R2-Resektion und/ oder Tumorbefall der Parametrien einstimmig die Indikation für eine adjuvante RCTX sehen, ergab das Vorhandensein von Risikofaktoren wie Grading 3, eine Tumorgroße > 4 cm, Alter der Patientin <40 Jahre, zusätzlicher Befall des lymphovaskulären Raumes und das Vorliegen eines Adenokarzinoms als

histologischer Typ, einzeln oder in Kombination, ein sehr heterogenes Muster für die Empfehlung zu einer adjuvanten RCTX. Beim Auftreten einer der oben genannten Risikofaktoren würden 15–68% der Kliniken eine adjuvante RCTX durchführen, bei zwei Risikofaktoren 42–88%, bei drei Faktoren sind es 68–97% und bei vier Faktoren 90–97% (Abb. 10-13)

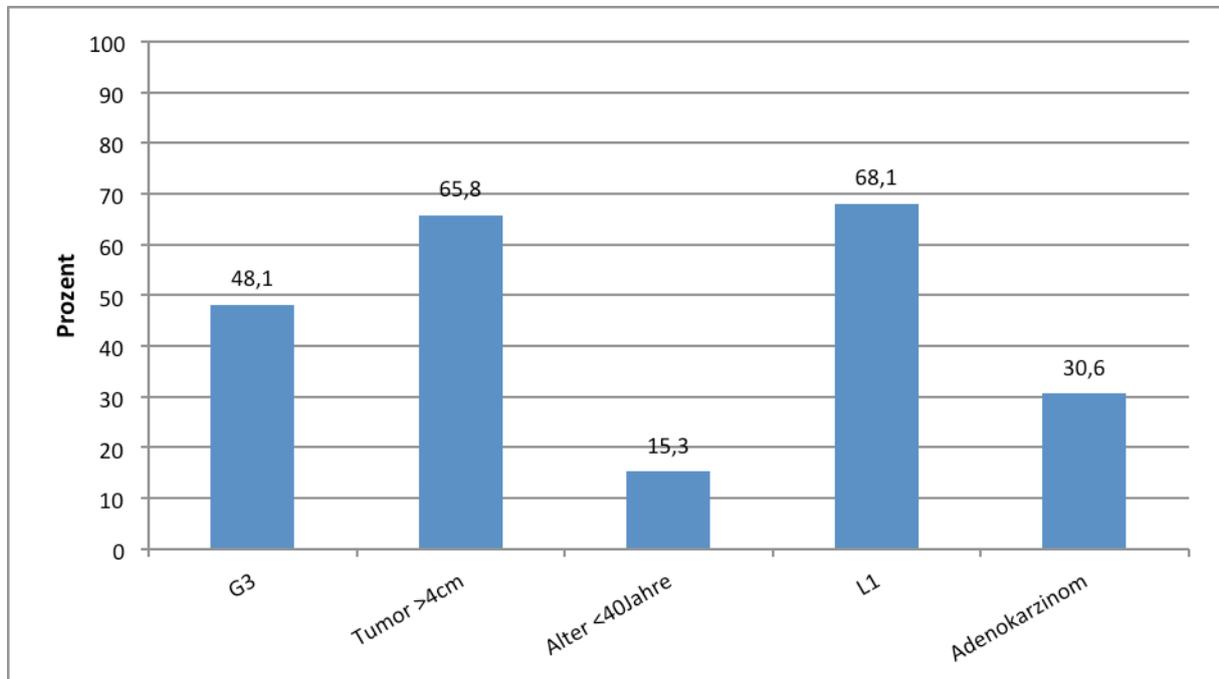


Abb. 10: Indikationsstellung zur adjuvanten RCTX bei 1 Intermediate Risk Faktor

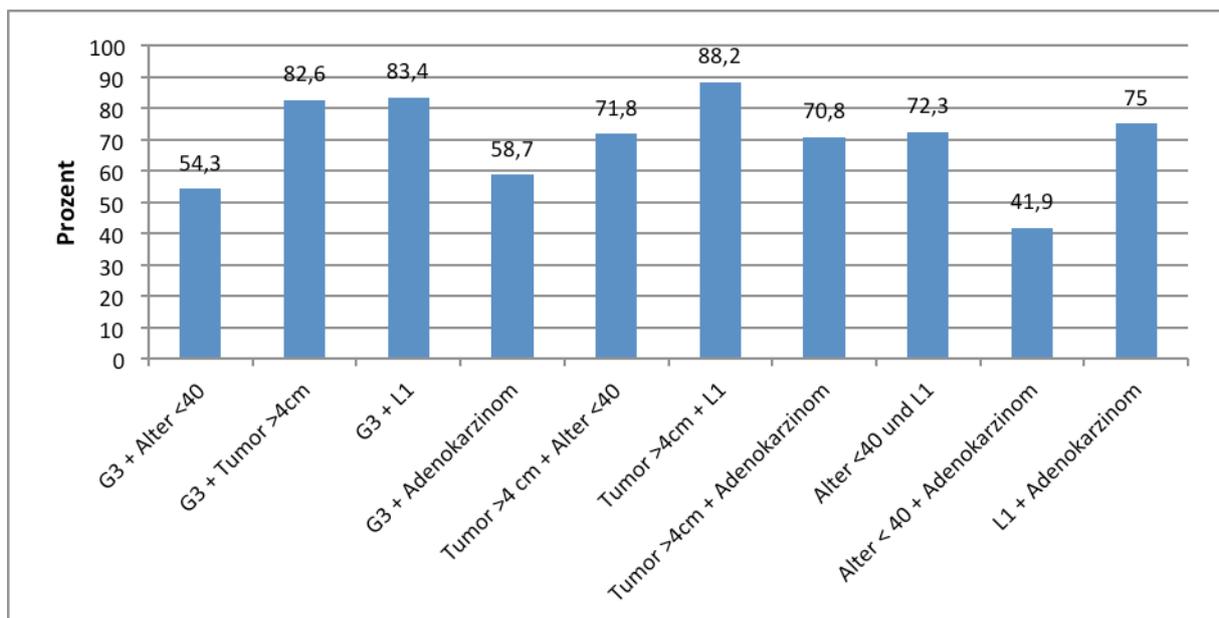


Abb. 11: Indikationsstellung zur adjuvanten RCTX bei 2 Intermediate Risk Faktoren

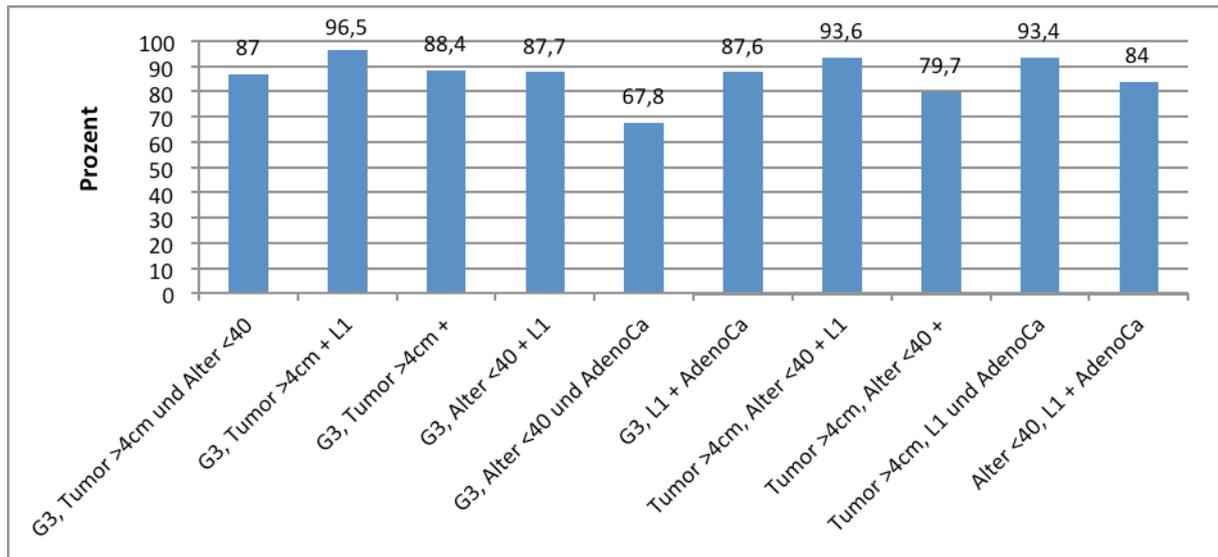


Abb. 12: Indikationsstellung zur adjuvanten RCTX bei 3 Intermediate Risk Faktoren

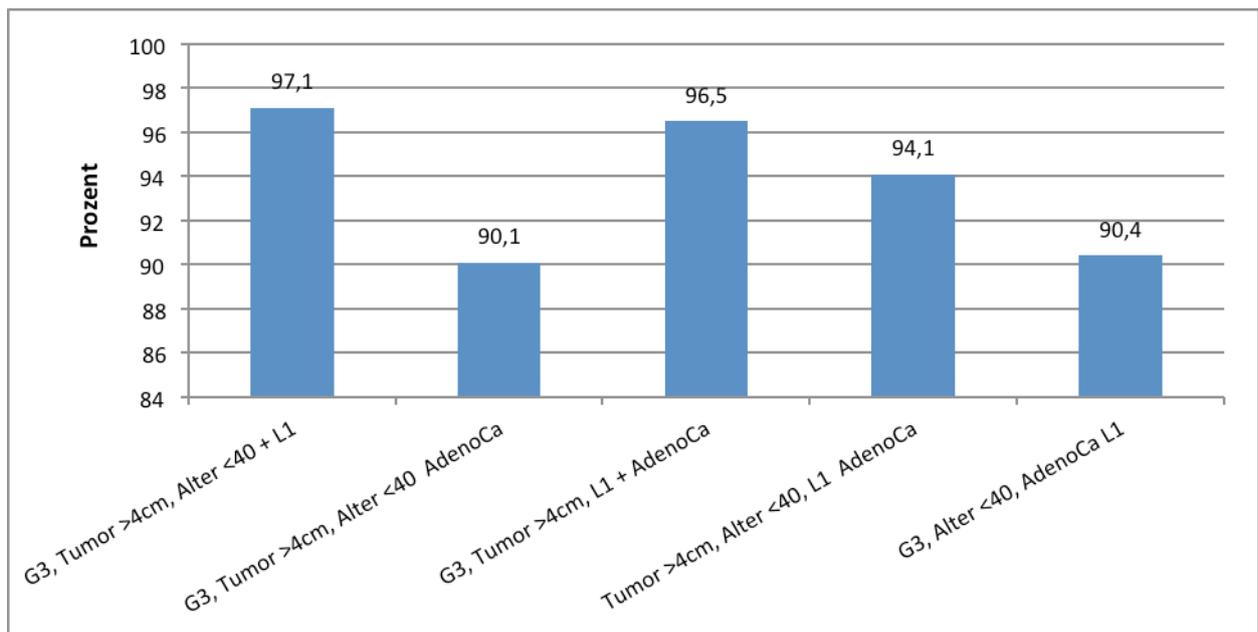


Abb. 13: Indikationsstellung zur adjuvanten RCTX bei 4 Intermediate Risk Faktoren

3.3.8 Durchführung einer neoadjuvanten Therapie im Stadium IB2 und IIB vor geplanter radikaler HE

6% der Kliniken führen im Stadium 1b2 oder IIB eine neoadjuvante Chemotherapie vor geplanter radikaler HE durch, 10% eine neoadjuvante RCTX. 75% führen primär die radikale HE ohne

neoadjuvante Therapie durch und 9% raten ihren Patientinnen in diesem Stadium zu einer primären RCTX (Abb. 14: Durchführung einer neoadjuvanten Therapie im Stadium IB2 und IIB vor geplanter radikaler HE).

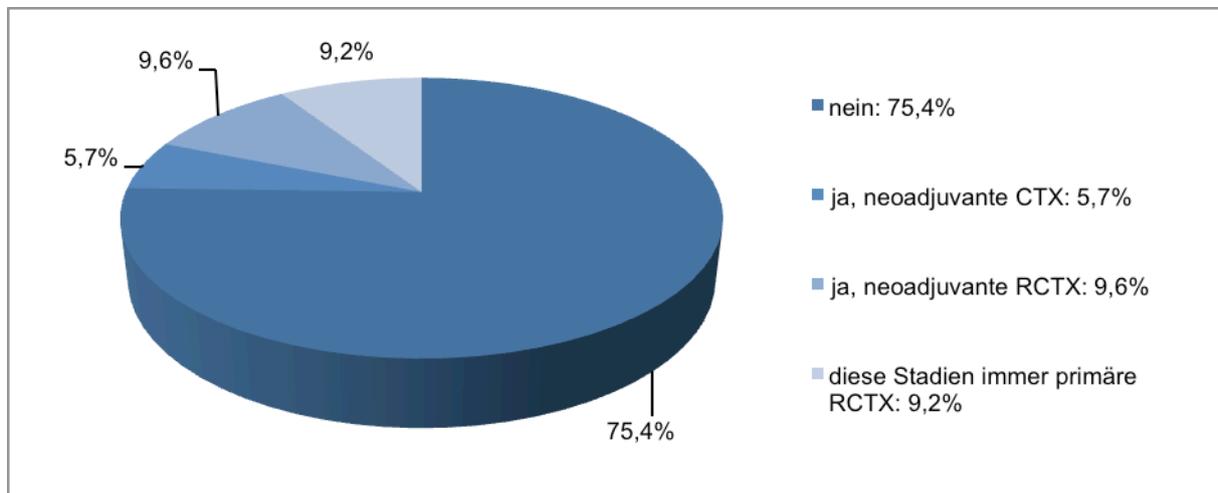


Abb. 14: Durchführung einer neoadjuvanten Therapie im Stadium IB2 und IIB vor geplanter radikaler HE

3.3.9 Therapie im FIGO-Stadium IIB

Bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom FIGO-Stadium IIB bevorzugen die meisten Kliniken (46%) eine RH mit anschließender RCTX, 24% plädieren für eine primäre RCTX nach vorangegangenem laparoskopischen Staging, 21% für eine primäre RCTX ohne operatives Staging. Ansätze, die über dieses Therapiespektrum hinausgehen, finden in 9% der Kliniken Anwendung (Abb. 15: Bevorzugte Therapie im FIGO-Stadium IIB).

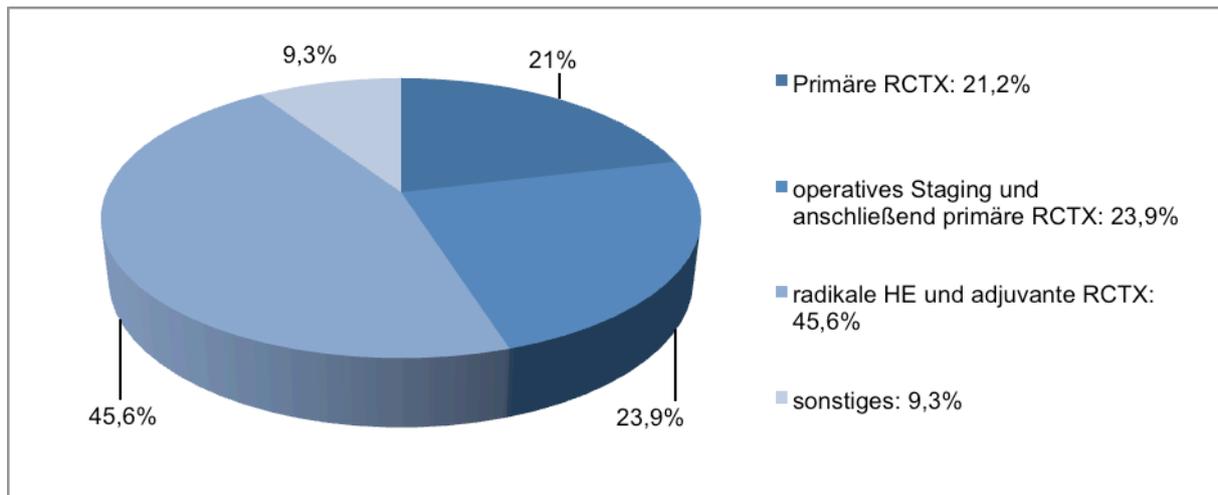


Abb.15: Bevorzugte Therapie im FIGO Stadium IIB

3.3.10 Staging im FIGO-Stadium IIIA, IIIB

Während nur 31% der behandelnden Gynäkologen bei Patientinnen im Stadium IIIA/IIIB ein operatives Staging durchführen, genügt der Mehrheit (69%) ein klinisches Staging.

3.3.11 Therapie im Stadium IVA

In diesem Stadium plädieren 27% der Kliniken für eine primäre RCTX. Eine primäre Exenteration würden nur 3% durchführen, 13% der Kollegen sehen die Indikation hierzu nur bei urogenitaler oder intestinogener Fistel. Letztendlich behalten sich aber die Kollegen in 82% der Kliniken, eine individuelle Therapieentscheidung bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IVA vor (Abb. 16: Primäre Therapie im Stadium IVA).

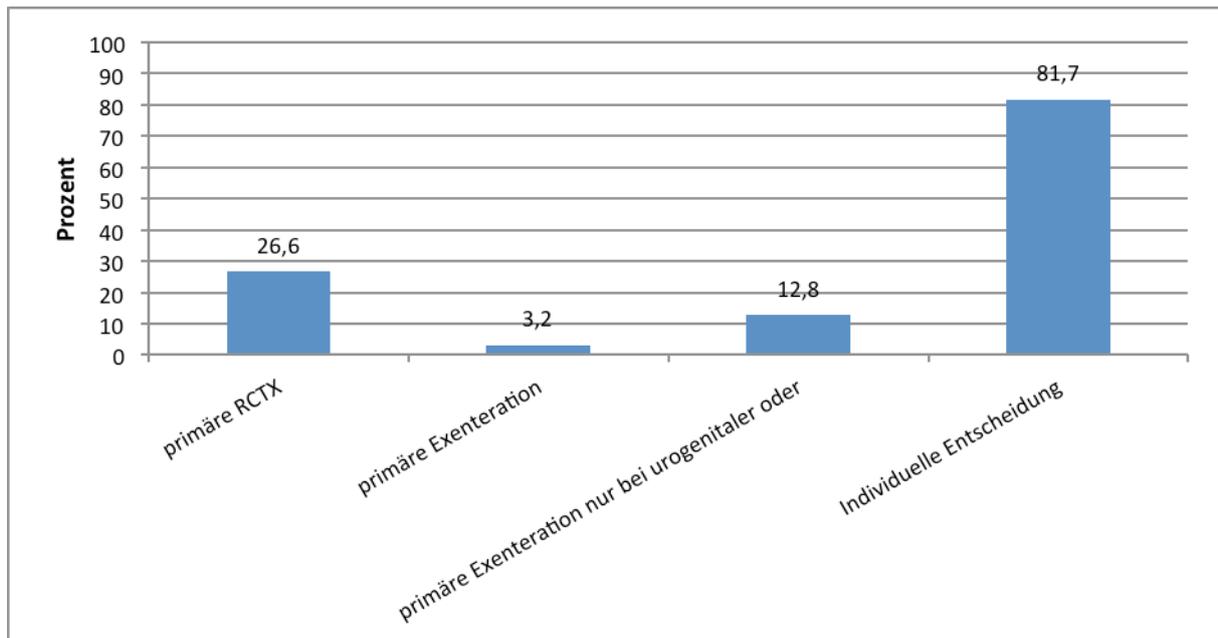


Abb. 16: Primäre Therapie im Stadium IVA (Mehrfachnennung möglich)

3.4 Nachsorge

3.4.1 Nachsorgeuntersuchungen von Patientinnen nach primärer RCTX

Nahezu alle Kliniken (99%) führen eine gynäkologische Untersuchung, sowie eine vaginale Sonographie (99%), im Rahmen der Nachsorge bei Patientinnen nach primärer RCTX durch. In 90% der Kliniken erfolgt auch eine Sonographie der Nieren und in 75% ein PAP-Abstrich. Eine Zervixabrasio gehört in 28% der Kliniken zur Nachsorge, ebenso wie die Bestimmung von Tumormarkern. Ein MRT-Becken kommt in 41% zum Einsatz, ein PET-CT nur in 4% (Abb. 17: Angewandte Nachsorgeuntersuchungen bei Patientinnen nach primärer RCTX).

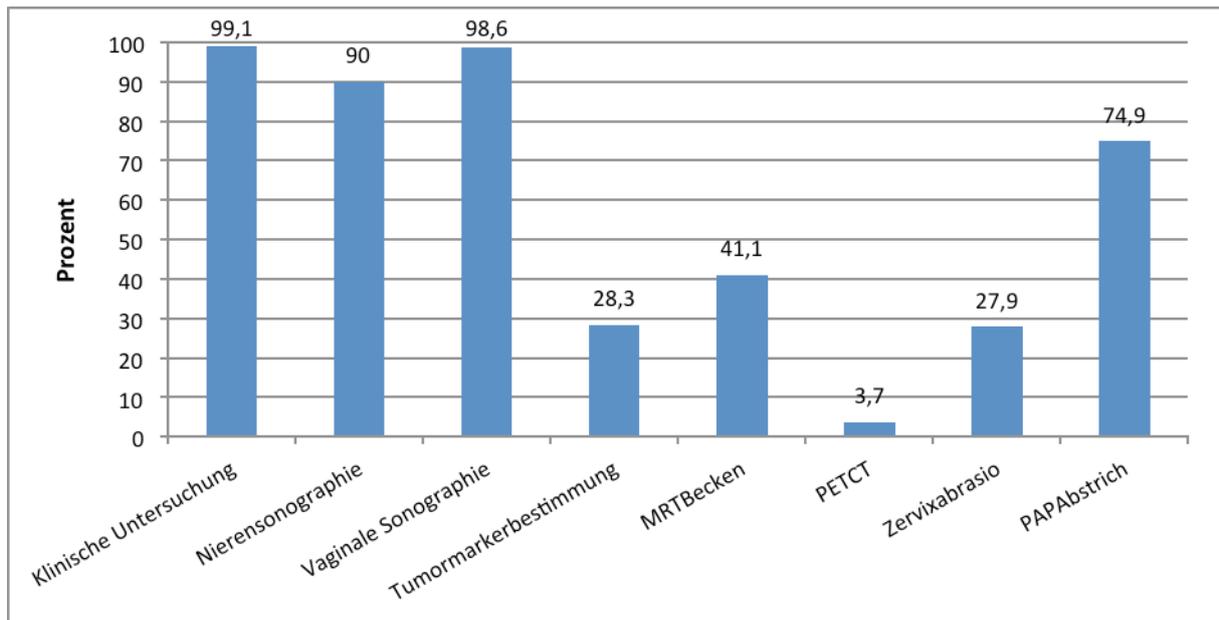


Abb. 17: Angewandte Nachsorgeuntersuchungen bei Patientinnen nach primärer RCTX

3.4.2 Indikationsstellung für eine OP nach primärer RCTX

Während sich 7% der Kollegen immer für eine sekundäre HE entscheiden und 57% sie bei Verdacht auf Tumorpersistenz oder ein Rezidiv durchführen, lehnen 28% eine sekundäre HE nach primärer RCTX grundsätzlich ab, da sie keinen Überlebensvorteil bringt. Bei Verdacht auf ein Lokalrezidiv führen 8% eine sekundäre Exenteration durch (Abb. 18: Indikation zu einer sekundären Operation nach primärer Radiochemotherapie eines Zervixkarzinoms).

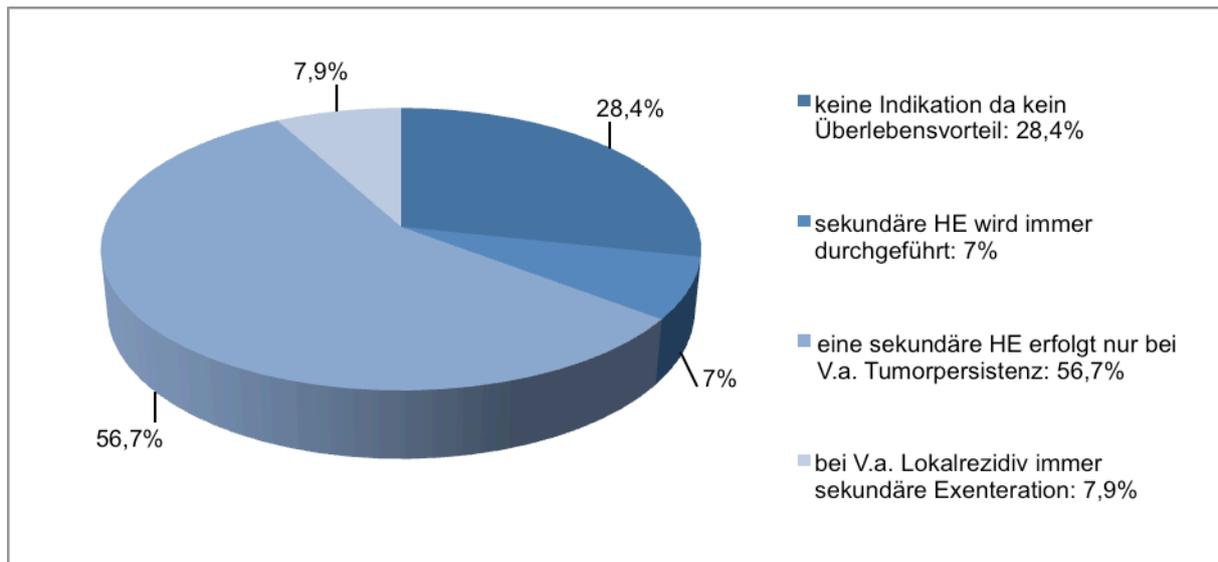


Abb.18: Indikation zu einer sekundären Operation nach primärer Radiochemotherapie eines Zervixkarzinoms

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.1.1 Allgemeines

Um die derzeitige Behandlungssituation von Patientinnen mit Zervixkarzinom in Deutschland darzustellen, ist man auf die Kenntnis von Prozedurenstatistiken angewiesen oder benötigt eine möglichst hohe Teilnahme an Umfragen (59). Da im Krankenhausalltag nicht für jeden Behandlungspfad eine eigene Abrechnungskennziffer codiert ist, wurde in dieser Arbeit mittels einer Umfrage das Diagnostik- und Therapiespektrum des Zervixkarzinoms in Deutschland dargestellt. Die dabei erreichte Beteiligung von 34% ist zufriedenstellend und auch in der Zusammensetzung der teilgenommenen Krankenhäuser ergibt sich ein repräsentatives Bild.

Positiv zu bemerken ist, dass 28% der Kliniken als onkologisches Zentrum zertifiziert sind, was ein wachsendes Qualitätsbewusstsein in der Behandlung von Frauen mit Malignomen zeigt.

Mit der erfreulicherweise sinkenden Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms verringert sich auch die Anzahl der pro Jahr pro Krankenhaus behandelten Patientinnen. In unserer Umfrage zeigte sich, dass nur 19 Kliniken mehr als 25 Patientinnen im Jahr behandeln, wobei hier alle Stadien zusammengefasst sind. Diese Fallzahlen decken sich in etwa mit denen von Ackermann et al. von 2005, deren Studie untersucht hat, inwieweit die Therapiekonzepte in der Behandlung des Zervixkarzinoms mit der deutschen S2-Leitlinie übereinstimmen (60). Überträgt man dieses Ergebnis auf alle Krankenhäuser in Deutschland, wird sichtbar, dass die Mehrzahl der Frauen in Krankenhäusern behandelt wird, die nur wenige Patientinnen mit invasivem Zervixkarzinom pro Jahr behandeln. Dadurch werden zukünftig Probleme in der Ausbildung entstehen, sowie die Etablierung moderner Therapieoptionen wird erschwert. Um die optimale Versorgung von Zervixkarzinompatientinnen zu erreichen bzw. in Zukunft zu erhalten, wäre eine Zentralisierung der Behandlung in spezialisierten Zentren sinnvoll.

4.1.2 Staging

Der Entscheidung des FIGO-Komitees von 2006 die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms rein klinisch zu belassen (61) findet sich auch in der neuen Leitlinie wieder (4). Nahezu alle Kliniken, die an unserer Umfrage teilgenommen haben, entsprechen dieser Entscheidung. Allerdings

führen nur 70% die durch die FIGO vorgesehene Rektoskopie und Zystoskopie durch. MRT und CT werden in der Routinediagnostik in 52% bzw. 44% angewendet. Dies überrascht angesichts des weiten Meinungsspektrums bezüglich des Nutzens und den variierenden Angaben zur Sensitivität und Spezifität dieser beiden bildgebenden Verfahren beim Staging von Zervixkarzinomen nicht (5-6, 62-65). Laut Ramirez et al. und LeBlanc et al. zeigt das PET-CT mit 36% bzw. 33% eine niedrige Sensitivität beim Auffinden von Lymphknotenmetastasen und hat dementsprechend als unvergütete Stagingmethode in den deutschen Kliniken keinen relevanten Stellenwert (7-8,12). Gouy et al. konnten die Nutzung des PET-CTs nur in Kombination mit einem operativen Staging empfehlen (10).

Die Möglichkeit eines operativen Stagings wird von 48% der Kliniken genutzt. Bislang konnte der onkologische Nutzen dieser Methode nur in retro- und prospektiven Studien gezeigt werden (62,66,67). So hatte in der retrospektiven GOG-Studie von Gold et al. die Patientengruppe, die vor Einleitung einer kombinierten Radiochemotherapie ein chirurgisches Staging erhalten hatte, mit einem PFS von 49% und OS von 54% versus 36% bzw. 40% einen deutlichen Vorteil gegenüber ihrer Vergleichsgruppe, die rein klinisch gestagt wurde (66). Die momentan auszuwertende Uterus-11-Studie der AGO wird als erste prospektiv randomisierte Studie valide Daten zum Nutzen eines prätherapeutischen chirurgischen Stagings bei Zervixkarzinompatientinnen im Stadium III-IV liefern. Bezüglich des operativen Zugangsweges ist es nicht nachzuvollziehen, weshalb 41% der Krankenhäuser einen offenen transperitonealen Zugang für das operative Staging wählen. Insbesondere da sich die laparoskopischen Verfahren durch eine geringere perioperative Morbidität auszeichnen und postoperative Adhäsionen vor einer RCTX ein häufiges Argument gegen das operative Staging darstellen.

Dass das Sentinel-Lymphknotenkonzept in 9% der Kliniken bei einer Tumorgröße $< 2\text{cm}$ angewandt wird, überrascht, da es in der S2-Leitlinie sowie in der aktuellen Leitlinie nicht verankert ist (3,4). Jeweils 22% der Kliniken führen das Verfahren nur auf Wunsch der Patientin oder im Rahmen von Studien durch. Dabei zeigt sich in der Literatur, dass das SLN-Verfahren bei Patientinnen mit einem Tumolvolumen $< 2\text{ cm}$ mit hoher Detektionsrate und Sensitivität durchführbar ist (68,69). Das bestätigen auch die Ergebnisse der von Altgassen et al. veröffentlichten Uterus 3-Studie der AGO, der größten Untersuchung die zu diesem Thema durchgeführt wurde (19). Die Vorteile der SLN-Technik sind das Auffinden von seltenen Lymphdrainagewegen (70), das Aufdecken von Mikrometastasen (71), sowie die Bildung von Patientenkollektiven, die von einer weniger radikalen Chirurgie bei selben onkologischen Outcome profitieren würden (72). Einerseits ist eine verhaltene Durchführung in den frühen Stadien gerechtfertigt, da die Inzidenz von

Lymphknotenmetastasen im Stadium IAI selten ist (73,74). Andererseits würden die wenigen Patientinnen in den frühen Stadien mit einer Lymphknotenmetastasierung, deren Prognose sonst schlecht ist, von der SLN-Technik profitieren (75-77).

4.1.3 Operative Therapie

Auch wenn in Deutschland zum größten Teil immer noch die klassische Wertheim-Operation durchgeführt wird, wenden viele gynäkologische Abteilungen inzwischen unterschiedliche Verfahren der radikalen Hysterektomie an, teilweise auch mehrere in einem Haus. Anteilsmäßig gut vertreten sind auch innovative Techniken wie die TMMR der Leipziger Arbeitsgruppe (33) und die VALRH (29). Die LARVH sollte wegen einem hohen Auftreten an urologischen Komplikationen nur noch bei speziellen anatomischen Konstellationen durchgeführt werden (27, 78). Insgesamt sind die laparoskopischen Verfahren durch einen geringeren intraoperativen Blutverlust, niedrigere Komplikationsraten und eine kürzere Dauer des Krankenhausaufenthalts gekennzeichnet.

Es erscheint sinnvoll, eine randomisierte Studie zum Vergleich der radikalen Hysterektomieformen in Deutschland durchzuführen. Bisher existieren zu den einzelnen Therapieformen nur große monozentrische Fallbeschreibungen, ohne dass diese randomisiert oder multizentrisch durchgeführt wurden. Bei einer randomisierten Studie sollten sich idealerweise viele Zentren der Kategorien 1-3 beteiligen. Auch Kliniken, die unter 25 Patientinnen pro Jahr behandeln, sollten eine für sie praktikable Operationsmethode mit geringer Komplikationsrate und bestmöglichstem onkologischen Outcome zur Verfügung gestellt bekommen. Die radikalen Hysterektomieformen, wie die Operation nach Wertheim-Meigs, die laparoskopischen – und roboterassistierten Verfahren und die TMMR, sollten randomisiert auf ihre Praktikabilität, Komplikationsrate, Rate an notwendigen Nachbehandlungen wie adjuvante RTX sowie onkologischem Outcome, geprüft werden. Die Durchführung einer solchen Studie wäre eine große logistische Herausforderung, da kein Zentrum alle Therapieformen anbietet und die Operateure aus Überzeugung für ihre Methode, die Anwendung anderer Techniken womöglich ablehnen würden. Unter Umständen würde sich eine Form der radikalen Hysterektomie als überlegen gegenüber anderen Therapieformen darstellen. Aus operativer und onkologischer Perspektive erscheint es jedoch sinnvoll, als Operateur die erlernte und vorrangig trainierte Methode anzuwenden, da sich daraus die geringste Morbidität für die Patientin ergibt. Aus diesem Grund sollten die Operationstechniken vor allem

auf ihre onkologische Sicherheit hin geprüft werden, denn die monozentrisch erhobenen Daten, beispielsweise zur TMMR, erscheinen vielversprechend und sollten verifiziert werden.

4.1.4 Stadienspezifische Therapie

Seit dem 1994 die erste fertilitätserhaltende Operation im Sinne einer radikalen vaginalen Trachelektomie (RVT) durch Daniel Dargent durchgeführt wurde, ist diese fester Bestandteil der Therapie von jungen Zervixkarzinompatientinnen mit Kinderwunsch, bei denen eine Konisation keine ausreichende und eine Hysterektomie eine Überbehandlung darstellen würde. Auch in die aktuelle Leitlinie hat diese organerhaltende Operationsmethode Einzug gehalten (4). Entsprechend ihrer exzellenten onkologischen und reproduktiven Ergebnisse ist die RVT als Therapie bei Frauen mit bestehendem Kinderwunsch in 97% der deutschen Kliniken akzeptiert (79-81). So konnten Speiser et al. zeigen, dass 65,8% der Frauen mit Kinderwunsch nach einer RVT schwanger wurden (80). 80% der Abteilungen, die eine Trachelektomie befürworten, überweisen ihre Patientinnen in ein Zentrum mit Expertise und 17% führen die Operation selbst durch. In Deutschland wird sie meist als radikale vaginale Trachelektomie durchgeführt, in anderen Ländern häufig auch als abdominale radikale Trachelektomie (82). Ob die angegebene positive Einstellung zur Trachelektomie in die klinische Tat umgesetzt wird, kann nicht komplett nachvollzogen werden. Bei 4.660 Patientinnen mit einem diagnostizierten Zervixkarzinom 2010 befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mehr als 80% in den FIGO-Stadien I-II (2). Es müsste also ein relevanter Teil der Patientinnen für diese Operationsmethode in Frage kommen. In der Realität werden jedoch nur sehr wenige Patientinnen pro Jahr in Deutschland trachelektomiert. Ein Grund dafür ist die technische Komplexität und Dreidimensionalität dieser Operation, die ihrer praktischen Umsetzung häufig im Weg steht.

Erstaunlicherweise setzen 74% bzw. 43% der Kliniken eine RH bei positiven pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknoten fort. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass nur 56,5% der Kliniken überhaupt immer eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung der entfernten Lymphknoten durchführen. Da nahezu alle Kliniken bei nodaler Positivität eine adjuvante RCTX empfehlen, könnten auch ökonomische Gründe eine Rolle spielen.

Entsprechend der GOG 109-Daten wird eine adjuvante RCTX nach RH bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im Stadium IB1/IB2 bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, parametraner Infiltration und R1-/R2-Resektion von allen Kliniken empfohlen. Das Vorliegen

von Intermediate-Risk-Faktoren allein oder in Kombination, wird hinsichtlich der Empfehlung für eine adjuvante RCTX von den Kliniken sehr unterschiedlich bewertet. Die Angaben in unserer Studie entsprechen der international viel zu häufig durchgeführten trimodalen Therapie, bestehend aus Operation und adjuvanter RCTX. Für viele Kombinationen dieser Risikofaktoren ist der onkologische Nutzen nicht geklärt (51-52). Zum Themenkomplex der Risikofaktoren, die eine adjuvante RCTX bedingen, wird in der neuen deutschen S3-Leitlinie eine klarere Aussage getroffen als es zum Zeitpunkt der Befragung möglich war.

Die kontroverse Diskussion über die optimale Therapie von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im Stadium IB2 und IIB zeigt sich sowohl in der älteren Studie von Ackermann et al. (60), wie auch in unserer Umfrage und spiegelt das nationale und internationale Anwendungsspektrum, das sich von primärer RH mit oder ohne adjuvanter RCTX, einer neoadjuvanten (R-) CTX mit anschließender RH, einer primären RCTX oder einer TMMR erstreckt, wider. Eine randomisierte Studie, die eine primäre Radiochemotherapie mit einer RH mit adjuvanter RCTX vergleicht, wurde bisher nicht durchgeführt. In nicht-randomisierten Studien konnten sowohl signifikante als auch nicht signifikante Unterschiede im Vergleich der unterschiedlichen Therapieverfahren festgestellt werden (37, 83-89).

Den Vorteil, den Studien bezüglich einer neoadjuvanten CTX vor einer RH gegenüber einer alleinigen RH zeigen konnten (37,85,87), zeigte auch eine Arbeit, die eine neoadjuvante Therapie mit anschließender RH einer alleinigen Radiatio gegenüberstellt hat (84).

Dem gegenüber stehen andere Studien, die diese Vorteile nicht bestätigen konnten (86,88). Auch eine prospektiv randomisierte Studie konnte keine Vorteile für verschiedene neoadjuvante Behandlungsregime zeigen (83).

Eine retrospektive multizentrische Studie mit 727 koreanischen Patientinnen mit einem Zervixkarzinom FIGO IB2, konnte weder für eine operative Therapie, eine neoadjuvante CTX oder eine gleichzeitige RCTX einen statistisch signifikanten Vorteil aufzeigen (88). Die prospektiv randomisierte EORTC-Studie 55994, die auf internationaler Ebene eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender RH mit einer primären RCTX für Patientinnen der Tumorstadien IB2–IIB vergleicht, ist noch nicht abgeschlossen. Die variierenden Angaben der Kliniken zu diesem Thema überraschen also nicht.

Für Patientinnen mit einem Zervixkarzinom IIB ist allerdings aufgrund der Ergebnisse von fünf prospektiv randomisierten Studien zur Jahrtausendwende, die Radiochemotherapie weltweit ak-

zeptiert (43-47). Daher ist nicht nachvollziehbar, weshalb 46% der gynäkologischen Abteilungen in Deutschland, die primäre RH als Therapie der Wahl für Patientinnen mit einem Zervixkarzinom IIB angeben. Bezüglich der Kombination von Radio- und Chemotherapie zeigte eine Metaanalyse von 18 randomisierten Studien, einen signifikanten Überlebensvorteil von 7% für Patientinnen im Stadium IIB gegenüber einer alleinigen Bestrahlung (48). Beckmann et al. konnten in einer retrospektiven Analyse mit 5476 Patientinnen sogar einen Vorteil von 13% für das Gesamtüberleben zeigen (90).

Bezüglich der Therapie von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im Stadium IV behält sich der Großteil der Kliniken mit 82% eine individuelle Therapieentscheidung vor. Diese Haltung entspricht der aktuellen Studienlage, denn es hat bisher kein randomisierter Vergleich zwischen primärer Exenteration und primärer RCTX stattgefunden. Dass nur 13% der Kliniken eine primäre Exenteration bei bestehender Fistelbildung durchführen, ist bezüglich der vorhandenen operativen Expertise in Deutschland nicht zu verstehen und sollte kritisch hinterfragt werden (91-93). Insbesondere für Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom, die sich als nodal negativ und ohne Fernmetastasen erwiesen haben, stellt die Exenteration eine onkologisch-operative Alternative dar (93).

4.1.5 Postoperative Entscheidungen / Nachsorge

Das zeitliche Intervall für Nachsorgeuntersuchungen von Patientinnen mit einem behandelten Zervixkarzinom ist in der deutschen Leitlinie festgelegt (3,4). Der genaue Umfang dieser Untersuchung ist allerdings offen. In Deutschland wird neben der klinischen Untersuchung auch die vaginale Sonographie von den meisten Kliniken routinemäßig zur Rezidiverkennung durchgeführt. Bei Elit et al. hat ein systematisches Review von 17 Studien zur Nachsorge von Patientinnen mit Zervixkarzinom ergeben, dass die Bandbreite der entdeckten asymptomatischen Rezidive durch die körperliche Untersuchung zwischen 29–71% liegt (94). Der Ultraschall zeigte einen geringen Wert in der Rezidivdiagnostik (94). Radiologische Verfahren wie CT oder MRT sind der körperlichen Untersuchung allerdings nicht überlegen. So wurden in vier Studien mittels CT 0-34% der Rezidive entdeckt. Das MRT besaß keine diagnostische Aussagekraft in der Rezidiverkennung (94) und auch nach Balleyguier et al. ist das MRT in seinem Aussagewert in der Nachsorge umstritten (95). Es ist also nachvollziehbar, dass nur 41% der deutschen Kliniken das MRT zur Rezidiverkennung nutzen. Die Durchführung eines PAP-Abstriches sollte aufgrund der geringen Detektionsrate von 0–17% (94) als alleinige Nachsorgeuntersuchung nicht durchgeführt

werden. Dieses Ergebnis wird von weiteren Studien unterstützt (96-98), was die Durchführung des Selben in 75% der gynäkologischen Abteilungen weniger verständlich macht. Das PET-CT ist in der Nachsorge laut Chung et al. mit einer hohen Rate an falsch positiven und negativen Befunden behaftet (99), zeigt aber in einer anderen Studie eine gute Korrelation zwischen komplettem metabolischen Ansprechen und Überleben (100). Es wird auch nur von 4% der Kliniken angewendet. Hier bedarf es weiterer Studien um den Wert des PET-CT für die Rezidivdiagnostik zu ermitteln. Die Bestimmung der Tumormarker SCC und CEA findet routinemäßig in 28% der gynäkologischen Kliniken statt, obwohl sie laut aktueller Studienlage nicht kosteneffektiv ist (58), und nur eine geringe Anzahl an Rezidiven erkennt, sowie bei diesen nicht zu einem verbesserten Überleben führt (101). Ebenfalls nur 28% der Kliniken nutzen die Möglichkeit einer Rezidiverkennung oder Feststellung eines persistierenden Tumors durch eine Zervixabrasio. Diese Methode sollte häufiger bei Patientinnen nach primärer RCTX angewandt werden, da sie laut Nijhuis et al. mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einen persistierenden Tumor erkennt oder ausschließt (102).

Die Indikation zur Sekundäroperation nach primärer RCTX wird von den gynäkologischen Abteilungen in Deutschland sehr unterschiedlich gesehen. Hier zeigt sich die fehlende Evidenz zu diesem Thema und die Unsicherheit, die sich im klinischen Alltag daraus ergibt. Aus ethischen Gründen ist es nicht möglich, in dieser Situation randomisierte Studien durchzuführen. In einer retrospektiven Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass immerhin 38% der Patientinnen geheilt werden konnten, bei denen nach primärer RCTX ein persistierender Tumor festgestellt wurde und die dann eine Sekundäroperation erhielten (102). Bezüglich der Komplikationsraten bei Sekundäroperationen von fortgeschrittenen Zervixkarzinompatientinnen variieren die Angaben in der Literatur. Bei Classe et al. traten bei 26% der Patientinnen postoperativ Komplikationen auf (103). Colombo et al. dokumentierten Komplikationen bei 28% der Patientinnen, die mittels TLRH operiert wurden und bei 48% die eine ARH erhielten (104). Die retrospektive multizentrische Studie von Motton et al. zeigte hingegen eine geringere Komplikationsrate im Krankheitsverlauf bei Patientinnen, die sekundär operiert wurden, im Vergleich zu denen, die nicht operiert wurden (105). Bezüglich des OS konnte jedoch keine der Studien einen Vorteil zeigen (102,103,105-107). Nur die lokale Kontrolle des Tumorgeschehens und das PFS war in einigen Studien verbessert (102,103). Die Situation einer Tumorpersistenz und die Indikation zu einer Sekundäroperation, insbesondere die Frage nach der Art der Sekundäroperation, kann momentan nicht abschließend geklärt werden.

4.2 Schwächen und Limitationen der vorliegenden Studie

Um in einem übersichtlichen Rahmen zu bleiben, bildet der von uns genutzte Fragebogen in seinem Umfang sicher nicht alle relevanten Aspekte zur Therapie des Zervixkarzinoms ab und konnte auch nicht allen möglichen Antworten Platz geben. Des Weiteren macht die Rücklaufquote von 34% unsere Ergebnisse zwar repräsentativ, eine höhere Beteiligung wäre aber dennoch wünschenswert gewesen.

4.3 Bedeutung für die Praxis

Die Umfrage zur Therapie des Zervixkarzinoms in Deutschland 2012 spiegelt mit ihrem breiten Antwort- und Meinungsspektrum die bis dato fehlende leitliniengerechte Abbildung der Zervixkarzinomtherapie wider. Positiv zu vermerken ist, dass nahezu ein Drittel der Kliniken als gynäkologische onkologische Zentren zertifiziert sind und innovative Konzepte das Therapiespektrum erweitern. Hier ist zum einen die Einführung neuer operativer Verfahren, wie die unterschiedlichen laparoskopischen Techniken der RH oder die TMMR, zu nennen. Zum anderen ist es erfreulich, dass immer mehr Kliniken die Möglichkeiten eines operativen Stagings nutzen. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass viele Abteilungen an historischen Therapiekonzepten festhalten. Dies spiegelte sich besonders in der Meinung zur Fortsetzung der RH bei positiven pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten, der Therapie von Patientinnen im FIGO-Stadium IIB und in den Empfehlungen zu einer adjuvanten Therapie in Abhängigkeit der Risikofaktoren wider. Wichtig wäre die Initiierung prospektiv randomisierter Studien. Die neu erstellte S3-Leitlinie hat viele zum Zeitpunkt der Umfrage noch offene Aspekte klarer gestellt und sollte so die Unsicherheit mit ihrem Umgang im klinischen Alltag verringert haben. Von Interesse wäre es, unsere Befragung unter den Neuerungen durch die S3-Leitlinie zukünftig zu wiederholen.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| AGO | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie |
| ARH | Abdominelle radikale Hysterektomie |
| CEA | Carcinoembryonales Antigen |
| CIN | Zervikale intraepitheliale Neoplasie |
| CT | Computertomographie |
| DFS | Disease Free Survival |
| FIGO | Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique |
| GOG | Gynecologic Oncology Group |
| HE | Hysterektomie |
| HPV | Humane Papillomaviren |
| KH | Krankenhaus |
| LARVH | Laparoskopisch assistierte radikale vaginale Hysterektomie |
| LRH | Laparoskopische radikale Hysterektomie |
| LVSI | Lymphangiosis carcinomatosa |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| OS | Overall Survival |
| PET-CT | Positronenemissionstomographie-CT |
| PFS | Progression Free Survival |
| RCTX | Radiochemotherapie |
| RH | Radikale Hysterektomie |
| RRH | Roboterassistierte radikale Hysterektomie |
| RVT | Radikale vaginale Trachelektomie |
| SCC | Squamous cell carcinoma antigen |
| SLN | Sentinel lymphnode |
| TLRH | Total laparoskopische radikale Hysterektomie |
| TMMR | Totale mesometriale Resektion |

Abbildungsverzeichnis

| Tabellen und Abbildungen | Seite |
|--|--------------|
| Tab. 1: TNM- und FIGO-Klassifikation | 8 |
| Tab. 2: Anzahl der behandelten Patientinnen pro Jahr | 24 |
| Abb.1: Verteilung der teilgenommenen Krankenhausarten | 23 |
| Abb. 2: Angewandte Staginguntersuchungen ab FIGO- Stadium 1B1 | 24 |
| Abb. 3: Operativer Zugangsweg beim chirurgischen Staging | 25 |
| Abb. 4: Einsatz des Sentinel-Konzepts bei Patientinnen mit Zervixkarzinom | 26 |
| Abb. 5: Methode der radikalen Hysterektomie, die überwiegend in der Abteilung Anwendung findet | 26 |
| Abb. 6: Intraoperative Durchführung einer Schnellschnittuntersuchung der entfernten Lymphknoten | 27 |
| Abb. 7: Vorgehen bei positiven pelvinen Lymphknoten im Schnellschnitt). | 28 |
| Abb. 8: Vorgehen bei positiven paraaortalen Lymphknoten im Schnellschnitt). | 28 |
| Abb. 9: Vorgehen bei Patientinnen mit Zervixkarzinom IB1, Tumor < 2 cm und Kinderwunsch | 29 |
| Abb. 10: Indikationsstellung zur adjuvanten RCTX bei 1 Intermediate Risk Faktor | 30 |
| Abb. 11: Indikationsstellung zur adjuvanten RCTX bei 2 Intermediate Risk Faktoren | 30 |
| Abb. 12: Indikationsstellung zur adjuvanten RCTX bei 2 Intermediate Risk Faktoren | 31 |
| Abb. 13: Indikationsstellung zur adjuvanten RCTX bei 2 Intermediate Risk Faktoren | 31 |
| Abb. 14: Durchführung einer neoadjuvanten Therapie im Stadium IB2 und IIB vor geplanter radikaler HE | 32 |
| Abb. 15: Bevorzugte Therapie im FIGO-Stadium IIB | 33 |
| Abb. 16: Primäre Therapie im Stadium IVA | 34 |
| Abb. 17: Angewandte Nachsorgeuntersuchungen bei Patientinnen nach primärer RCTX | 35 |
| Abb. 18: Indikation zu einer sekundären Operation nach primärer Radiochemotherapie eines Zervixkarzinoms | 36 |

Literaturverzeichnis

1. *Arbyn M, Castellsagué X, De Sanjosé S et al.* Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Annals of Oncology* 2011; 22: 2675-2676
2. Robert Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Hrsg. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Berlin: 2013
3. S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms der Kommission Uterus der AGO vom 07.12.2006, Überarbeitung 2008. www.ago-online.de
4. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Version 1.0 – September 2014. www.awmf.org
5. *Mitchell DG, Snyder B, Coakley F et al.* Early invasive cervical cancer: MRI and CT predictors of lymphatic metastases in the ACRIN 6651/ GOG 183 intergroup study.
6. *Hricak H, Gatsonis C, Coakley FV et al.* Early invasive cervical cancer. CT and MR Imaging in Preoperative Evaluation- ACRIN/GOG Comparative Study of Diagnostic Performance and Interobserver Variability, *Radiology* 2007; 245: 491-498
7. *Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA et al.* Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. *Cancer* 2011; 117: 1928–1934
8. *Leblanc E, Gauthier H, Querleu D et al.* Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy- D-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2302–2309
9. *Monteil J, Maubon A, Leobon S et al.* Lymph node assessment with (18)F-FDG-PET and MRI in uterine cervical cancer. *Anticancer Res* 2011; 31: 3865–3871
10. *Gouy S, Morice P, Narducci F et al.* Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol* 2012; 13: e212– e220
11. *Chung HH, Kang KW, Cho JY et al.* Role of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in preoperative lymph node detection of uterine cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:156.e1-5.

12. *Signorelli M, Guerra L, Montanelli L et al.* Preoperative staging of cervical cancer: Is 18-FDG-PET/CT really effective in patients with early stage disease? *Gynecologic Oncology* 123 (2011) 236–240
13. *Magne N, Chargari C, Vicenzi L et al.* New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: The role of FDG-PET, *Cancer Treatment Reviews* (2008)
14. *Köhler C, Marnitz S, Schneider A et al.* Operative Therapie bei Frauen mit invasivem Zervixkarzinom. *Onkologe* 2012; 18:36-39
15. *Marnitz S, Köhler C, Roth C et al.* Is there a benefit of pre-treatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2005; 99: 536–544
16. *Fagotti A, Fanfani F, Longo R et al.* Which role for pre-treatment laparoscopic staging? *Gynecol Oncol* 2007; 107 (1 Suppl. 1): S101–S105
17. *Lai CH, Huang KG, Hong JH et al.* Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 160–167
18. *Benedetti Panici P, Perniola G, Tomao F et al.* An Update of Laparoscopy in Cervical Cancer Staging: Is It a Useful Procedure? *Oncology* 2013; 85: 160–165
19. *Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A et al.; AGO study group.* Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2943–2951
20. *Lee CL, Huang KG, Wang CJ et al.* Laparoscopic radical hysterectomy using pulsed bipolar system: comparison with conventional bipolar electrosurgery. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 620–624
21. *Pellegrino A, Vizza E, Fruscio R et al.* Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in patients with stage Ib1 cervical cancer: analysis of surgical and oncologic outcome. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 98–103
22. *Liang Z, Chen Y, Xu H et al.* Laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy with fascia space dissection technique for cervical cancer: description of technique and outcomes. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 202–207
23. *Yan X, Li G, Shang H et al.* Twelve-year experience with laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 362–367
24. *Hong JH, Choi JS, Lee JH et al.* Comparison of survival and adverse events between women with stage IB1 and IB2 cervical cancer treated by laparoscopic radical vaginal hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 605–611

25. *Hertel H, Köhler C, Michels W et al.* Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 505–511
26. *Nam JH, Kim JH, Kim DY et al.* Comparative study of laparoscopico-vaginal radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy in patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 277–283
27. *Steed H, Rosen B, Murphy J et al.* A comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and radical abdominal hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 588–593
28. *Mehra G, Weekes A, Vantrappen P et al.* Laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy for cervical carcinoma: morbidity and long-term follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 304–308
29. *Koehler C, Gottschalk E, Chiantera V et al.* From laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH) to vaginal assisted laparoscopic radical hysterectomy (VALRH). *BJOG* 2012; 119: 254–262
30. *Persson J, Revnison P, Borgfeldt C et al.* Robot assisted laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy with short and long term morbidity data. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 185–190
31. *Cantrell LA, Mandivil A, Gehrig PA et al.* Survival outcomes for women undergoing type III robotic radical hysterectomy for cervical cancer: a 3-year experience. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 260–265
32. *Geetha P, Nair MK.* Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: A systematic review. *J Minim Access Surg* 2012; 8: 67–73
33. *Höckel M, Horn LC, Tetsch E et al.* Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 168–174
34. *Rainer Kimmig, Pauline Wimberger, Paul Buderathl et al.* Definition of compartmentbased radical surgery in uterine cancer: radical hysterectomy in cervical cancer as ‘total mesometrial resection (TMMR) by M Höckel translated to robotic surgery (rTMMR). *World Journal of Surgical Oncology* 2013, 11:211
35. *Rydzewska, L., et al.,* Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 12: p. CD007406.

36. *Kim, H.S., et al.*, Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2013. 39(2): p. 115-24.
37. *Cho YH, Kim DJ, Kim JH et al.* Comparative study of neoadjuvant chemotherapy before radical hysterectomy and radical surgery alone in stage IB2-IIA bulky cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2009; 20: 22–27
38. *Marnitz S, Köhler C, Burova E et al.* Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost after laparoscopic staging in patients with cervical cancer: analysis of feasibility and early toxicity. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2012; 82: e137–e143
39. *Marnitz S, Lukarski D, Köhler C et al.* Helical tomotherapy versus conventional intensity-modulated radiation therapy for primary chemoablation in cervical cancer patients: an intraindividual comparison. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011; 81: 424–430
40. *Kim K, Kang SB, Chung HH et al.* Comparison of chemoradiation with radiation as postoperative adjuvant therapy in cervical cancer patients with intermediate-risk factors. *EJSO* 35 (2009) 192e196
41. *Landoni F, Maneo A, Colombo A et al.* Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535–540
42. *Sartori E, Tisi G, Chiudinelli F et al.* Early stage cervical cancer: adjuvant treatment in negative lymph node cases. *Gynecol Oncol* 2007; 107: S170–S174
43. *Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al.* Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144–1153; Erratum in: *N Engl J Med* 1999; 341: 708
44. *Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al.* Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339–1348
45. *Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd et al.* Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. *Clin Oncol* 2000; 18: 1606–1613
46. *Morris M, Eifel PJ, Lu J et al.* Pelvic Radiation with concurrent Chemotherapy compared with pelvic and para-aortic Radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-1143

47. *Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al.* Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-1161
48. *Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration.* 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: 5802–5812
49. *Pearcey R, Brundage M, Drouin P et al.* Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20: 966–972
50. *Van de Putte G, Lie AK, Vach W et al.* Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 106–112
51. *Delgado G, Bundy B, Zaino R 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: 352–357
52. *Ryu SY, Park SI, Nam BH et al.* Is adjuvant chemoradiotherapy overtreatment in cervical cancer patients with intermediate risk factors? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 794–799
53. *Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ et al.* A Randomized Trial of Pelvic Radiation Therapy versus No Further Therapy in Selected Patients with Stage IB Carcinoma of the Cervix after Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 73, 177–183 (1999)
54. *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-Basel* 2012; 18: 346–353
55. *Yamashita H, Okuma K, Kawana K et al.* Comparison between conventional surgery plus postoperative adjuvant radiotherapy and concurrent chemoradiation for FIGO stage IIB cervical carcinoma: a retrospective study. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 583–586
56. *Morice P, Deyrolle C, Rey A et al.* Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/IIcervical cancer treated with combined surgery – radiation therapy. *Ann Oncol* 2004; 15: 218–223
57. *Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ et al.* Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 187–193

58. *Chan YM, Ng TY, Ngan HY et al.* Monitoring of serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: is it cost-effective? *Gynecol Oncol* 2002; 84: 7–11
59. *Stang A, Merrill RM, Kuss O.* Hysterectomy in Germany: a DRG-based nationwide analysis 2005–2006. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 508–514 49
60. *Ackermann S, Beckmann M.* Korreliert die Therapie des Zervixkarzinoms mit den S2-Leitlinienempfehlungen? Eine Untersuchung der Organkommission Uterusmalignome der AGO e.V. *Geburtsh Frauenheilk* 2005; 65: 164–171
61. *Porcorelli S.* 26th annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2006; 95 (Suppl. 1): S43–S108
62. *Hertel H, Köhler C, El-Hawary T et al.* Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 46–51
63. *Mitchell DG, Snyder B, Coakley F et al.* Early invasive cervical cancer: MRI and CT predictors of lymphatic metastases in the ACRIN 6651/ GOG 183 intergroup study. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 95–103
64. *Bleker SM, Bipat S, Spijkerboer AM et al.* The negative predictive value of clinical examination with or without anesthesia versus magnetic resonance imaging for parametrial infiltration in cervical cancer stages IB1 to IIA. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 193–198
65. *Epstein E, Testa A, Gaurilcikas A et al.* Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound – A European multicenter trial. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 449–453
66. *Gold MA, Tian C, Whitney CW et al.* Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2008; 112: 1954–1963
67. *Denschlag D, Gabriel B, Mueller-Lantzsch C et al.* Evaluation of patients after extraperitoneal lymph node dissection for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 658–664
68. *Lécuru F, Mathevet P, Querleu D et al.* Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1686–1691
69. *Roy M, Bouchard-Fortier G, Popa I et al.* Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix *Gynecologic Oncology* 122 (2011) 269–274
70. *Bats AS, Mathevet P, Buenerd A et al.* The Sentinel Node Technique Detects Unexpected Drainage Pathways and Allows Nodal Ultrastaging in Early Cervical Cancer: Insights from the Multicenter Prospective SEN- TICOL Study. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 413–422

71. *Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L et al.* Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 462–466
72. *Greggi S, Scaffa C.* Surgical management of early cervical cancer: the shape of future studies. *Curr Oncol Rep* 2012; 14: 527–534
73. *Lanowska M, Morawietz L, Sikora A et al.* Prevalence of lymph nodes in the parametrium of radical vaginal trachelectomy (RVT) specimen. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 298–302
74. *Nam JH, Kim SH, Kim JH et al.* Nonradical treatment is as effective as radical surgery in the management of cervical cancer stage IA1. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 480–484
75. *Argenta PA, Kubicek GJ, Dusenberry KE et al.* Widespread lymph node metastases in a young woman with FIGO stage IA1 squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 659–661
76. *Dedes KJ, Dedes M, Varga Z et al.* Curative treatment of a pelvic side wall recurrence after conization for microinvasive cervical cancer stage IA1: a case report and review of the literature. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11: 177–181
77. *Diaz JP, Gemignani ML, Pandit-Taskar N et al.* Sentinel lymph node biopsy in the management of early-stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 347–352
78. *Choi CH, Lee JW, Lee YY et al.* Comparison of Laparoscopic-Assisted Radical Vaginal Hysterectomy and Laparoscopic Radical Hysterectomy in the Treatment of Cervical Cancer *Ann Surg Oncol* (2012) 19: 3839–3848
79. *Lanowska M, Mangler M, Spek A et al.* Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 1458–1464
80. *Speiser D, Mangler M, Köhler C et al.* Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 1635–1639
81. *Mangler M, Speiser D, Nguyen BD et al.* Neonatal outcome in infants of patients with radical vaginal trachelectomy. *J Perinat Med* 2012; 40: 503–509
82. *Lindsay R, Paul J, Siddiqui N et al.* Survey on the management of early cervical cancer among members of the GCIG. *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22: 1617–1623
83. *Wen H, Wu X, Li Z et al.* A prospective randomised controlled study on multiple neoadjuvant treatment for patients with stage IB2-IIA cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 296–302

84. *Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A et al.* Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicentre randomized study. *J Clin Oncol* 2001; 20: 179–188
85. *Yin M, Zhao F, Lou G et al.* The long-term efficacy of neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy compared with radical surgery alone or concurrent chemoradiotherapy on locally advanced-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 92–99
86. *Gong L, Lou JY, Wang P et al.* Clinical evaluation of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the management of stage IB2- IIB cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 117: 23–26
87. *Lee JY, Kim YH, Kim MJ et al.* Treatment of stage IB2, IIA bulky cervical cancer: a single-institution experience of neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy and primary radical hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 477–482
88. *Ryu HS, Kang SB, Kim KT et al.* Efficacy of different types of treatment in FIGO stage IB2 cervical cancer in Korea: results of a multicenter retrospective Korean study (KGOG-1005). *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 132–136
89. *Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT et al.* Treatment of (“bulky”) stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 362–369
90. *Beck T, Sukumvanich P, Rubatt J et al.* Impact of the National Cancer Institute’s clinical announcement on cervical cancer survival. *Gyn Oncol* 2010; 116 (Suppl. 1): S2–S169
91. *Schmidt AM, Imesch P, Fink D et al.* Indications and long-term clinical 409 outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 604–609
92. *Marnitz S, Köhler C, Müller M et al.* Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1023–1030
93. *Forner DM, Lampe B.* Exenteration as a primary treatment for locally advanced cervical cancer: long-term results and prognostic factors. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 148.e1–148.e6
94. *Elit L, Fyles AW, Devries MC et al.; Gynecology Cancer Disease Site Group.* Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 528–535

95. *Balleyguir C, Sala E, DaCunha T et al.* Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 2011; 21: 1102–1110
96. *Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ et al.* Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcome analysis. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 187–193
97. *Rimel BJ, Ferda A, Erwin J et al.* Cervicovaginal cytology in the detection of recurrence after cervical cancer treatment. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 548–553
98. *Zanagnolo V, Minig LA, Gadducci A et al.* Surveillance procedures for patients for cervical carcinoma. A review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 306Y313
99. *Chung HH, Kim JW, Kang KW et al.* Predictive role of post-treatment [18F]FDG PET/CT in patients with uterine cervical cancer *Eur J Radiol* 2012; 81: e817–e822
100. *Siva S, Herschtal A, Thomas JM et al.* Impact of post-therapy positron emission tomography on prognostic stratification and surveillance after chemoradiotherapy for cervical cancer. *Cancer* 2011; 117: 3981–3988
101. *Esajas MD, Duk JM, de Bruijn HWA et al.* Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3960–3966
102. *Nijhuis ER, van der Zee AG, in 't Hout BA et al.* Gynecologic examination and cervical biopsies after (chemo) radiation for cervical cancer to identify patients eligible for salvage surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 699–705
103. *Classe JM, Rauch P, Rodier JF et al.* Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: Morbidity and outcome: Results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). *Gynecol Oncol* 2006; 102: 523–529
104. *Colombo PE, Bertrand MM, Gutowski M et al.* Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages IIB, IIA and bulky stages IB) after concurrent chemoradiation therapy: surgical morbidity and oncological results. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 404–409
105. *Motton S, Houvenaeghel G, Delannes M et al.* Results of surgery after concurrent chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: comparison of extended hysterectomy and extrafascial hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 268–275
106. *Fanfani F, Fagotti A, Ferrandina G et al.* Neoadjuvant chemoradiation followed by radical hysterectomy in FIGO Stage IIIB cervical cancer: feasibility, complications, and clinical outcome. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1119–1124

107. *Morice P, Rouanet P, Rey A et al.* Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. *Oncologist* 2012; 17: 64–71

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nina Zech, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Aspekte der Therapie des Zervixkarzinoms in Deutschland 2012- Ergebnisse einer Umfrage unter den deutschen Kliniken für Gynäkologie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 26.11.2015

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Nina Zech hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

„Aspekte der Therapie des Zervixkarzinoms in Deutschland 2012- Ergebnisse einer Umfrage unter den deutschen Kliniken für Gynäkologie“

Mangler M, Zech N, Schneider A, Köhler C, Marnitz S

In: Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2013; 73(3): 227-238

Beitrag im Einzelnen: Erhebung und Auswertung der Daten

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in dieser Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich allen danken, die an der Entstehung meiner Doktorarbeit beteiligt waren, insbesondere Herrn Prof. Dr. Christhardt Köhler für die Überlassung des Dissertationsthemas und Frau PD Dr. Mandy Mangler für die unkomplizierte Weiterbetreuung.

Ich danke meinen Eltern, die mich immer voller Zuversicht liebevoll unterstützen und auf die ich immer zählen kann.

Ich danke auch meinen Geschwistern Jano und Paula sowie meinen Großmüttern Dr. Rosselke Zech und Angelika Wiedemann, die immer für mich da waren und da sind.

Ich danke meinen lieben Freunden, die immer an mich glauben, mir helfen meinen Weg zu gehen und mein Leben schöner und reicher machen.

Und nicht zuletzt ein inniges Dankeschön an meinen Freund Max Jensen für den jahrelangen bedingungslosen Rückhalt und die Kraft und Inspiration, die ich aus dieser wunderbaren Beziehung schöpfe.

Anhang

Auf den folgenden Seiten befindet sich der Fragebogen im Originalformat

FRAGEBOGEN THERAPIE DES ZERVIXKARZINOMS 2012

Achim Schneider und Christhardt Köhler - Klinik für Gynäkologie, Charité Berlin

Simone Marnitz, Klinik für Strahlentherapie, Charité Berlin

(Die Beantwortung aller Fragen wird nicht mehr als 15 Minuten in Anspruch nehmen, lediglich Frage 13 ist umfangreicher, adressiert aber auch ein extrem wichtiges und kontrovers diskutiertes Thema)

Allgemeines

1) An welcher Art Krankenhaus arbeiten Sie?

- Universitätsklinik
- Krankenhaus der Maximalversorgung/Schwerpunkt Krankenhaus
- Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung

2) Ist Ihre Abteilung als Zentrum für gynäkologische Onkologie zertifiziert?

Ja Nein

3) Wie viele Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom der folgenden FIGO Stadien haben Sie im letzten Jahr (2011) behandelt?

- IA1
- IA2
- IB1
- IB2
- IIA
- IIB
- IIIA/IIIB
- IVA/IVB

Sind Ihre Angaben zu dieser Frage aus einem Register
oder geschätzt?

Stadieneinteilung

4) Welche Bildgebung/Staginguntersuchung führen Sie ab dem Stadium IB1 üblicherweise durch (bitte ankreuzen – Mehrfachnennungen möglich)?

- Bimanuelle Untersuchung
- Cystoskopie
- Rektoskopie

- CT
- MRT
- PET-CT
- Chirurgisches Staging

5) Falls Sie regelmäßig ein chirurgisches Staging durchführen, wie ist der operative Zugang dafür vorwiegend (bitte nur einen Nennung)?

- Offen transperitoneal
- Offen retroperitoneal
- Laparoskopisch transperitoneal
- Laparoskopisch extraperitoneal
- Roboter-assistiert transperitoneal
- Roboter-assistiert retroperitoneal

6) Führen Sie das Sentinel-Lymphknotenverfahren bei Frauen mit Zervixkarzinom durch (nur eine Nennung möglich)?

- In allen Stadien routinemäßig
- Nur bei Tumoren <2 cm, dann aber bei allen Patientinnen
- Nur innerhalb von Studien
- Nur auf Wunsch der Patientin

Operative Therapie

7) Welche Art der radikalen Hysterektomie führen Sie vorwiegend aus? Bitte nur ein oder zwei Felder ankreuzen, falls 2, dann bitte %-satz dieser 2 Methoden angeben.

- | | % |
|--|---|
| • Klassische Wertheim-Operation (offen-chirurgisch) <input type="checkbox"/> | |
| • TMMR (offen-chirurgisch) <input type="checkbox"/> | |
| • Laparoskopisch-assistierte radikale vaginale (LARVH) oder vaginal assistierte laparoskopisch radikale Hysterektomie (VALRH) <input type="checkbox"/> | |
| • Total laparoskopische radikale Hysterektomie (TLRH) <input type="checkbox"/> | |
| • Roboter-assistierte radikale Hysterektomie (RRH) <input type="checkbox"/> | |
| • Roboter-assistierte TMMR <input type="checkbox"/> | |
| • Sonstige (bitte benennen) <input type="checkbox"/> | |

8) Führen Sie in der Regel einen intraoperativen Schnellschnitt der entfernten Lymphknoten durch (bitte nur ein Feld ankreuzen)?

- Ja
- Nein
- Nur bei suspekter Vergrößerung einzelner Lymphknoten
- In der Regel zweizeitiges Vorgehen (erste OP Lymphonodektomie, nur bei Tumorfreiheit radikale Hysterektomie als zweite OP)

9) Wie ist Ihr übliches Vorgehen bei positiven pelvinen Lymphknoten bei lokal operablem Tumor (bitte nur ein Feld markieren)?

- Abbruch der radikalen HE, paraaortale Lymphonodektomie und primäre Radiochemotherapie (RCTX)
- Fortsetzung der radikalen HE, paraaortale Lymphonodektomie und adjuvante RCTX
- Fortsetzung der radikalen HE, paraaortale Lymphonodektomie und adjuvante Chemotherapie

10) Wie ist Ihr übliches Vorgehen bei positiven paraaortalen Lymphknoten bei lokal operablem Primärtumor (bitte nur ein Feld markieren)?

- Abbruch der radikalen Hysterektomie und primäre Radiochemotherapie, einschließlich der Paraaortalregion („extended field)
- Abbruch der radikalen Hysterektomie und palliative Chemotherapie
- Fortsetzung der radikalen HE und adjuvante Radiochemotherapie
- Fortsetzung der radikalen HE und adjuvante Chemotherapie

Stadienspezifische Fragen

11) Führen Sie im Stadium IA1 L0 zusätzlich zur Re-Konisation/einfachen Hysterektomie eine Sentinel-Lymphonodektomie durch?

- Ja
- Nein

12) Bei einer Patientin mit einem Zervixkarzinom im Stadium IB1 <2cm und Kinderwunsch (bitte nur ein Feld ankreuzen)...

- ...führe ich immer eine radikale HE durch, da ich eine Trachelektomie

- ablehne.
- ...sende ich die Patientin in ein Zentrum mit Expertise in der Trachelektomie.
- ...führe ich immer eine radikale Trachelektomie durch.
- wenn ja:
 - als radikale vaginale Trachelektomie
 - als radikale abdominale Trachelektomie
 - als roboter-assistierte radikale Trachelektomie

13) Wann empfehlen Sie als Operateur eine adjuvante Radiochemotherapie nach radikaler Hysterektomie im Stadium IB1/IB2 (Mehrfachnennungen möglich):

- Nur bei nodaler Positivität, R1/R2-Resektion und/oder Tumorbefall des Parametriums

Falls N0, R0 und Stadium pT1b1 oder pT1B2 empfehlen Sie bei folgenden Risikofaktoren eine adjuvante Radiochemotherapie (bitte zutreffendes ankreuzen):

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| nur Grading 3 (G3) | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| nur Tumorgröße >4 cm | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| nur Alter <40 Jahre | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| nur Befall des lymphvasculären Raumes (L1) | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| nur Adenokarzinom als histologischer Typ | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |

bei 2 Risikofaktoren:

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| Kombination G3+Alter <40 | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination G3+Tumor>4cm | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination G3+L1 | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination G3 und Adenokarzinom | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination Tumor >4cm und Alter <40 | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination Tumor >4cm und L1 | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination Tumor >4cm und Adenokarzinom | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination Alter <40 und L1 | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination Alter <40 und Adenokarzinom | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination L1 und Adenokarzinom | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |

bei 3 Risikofaktoren:

| | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| Kombination G3 + Tumor>4cm + Alter<40 | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination G3 + Tumor>4cm + L1 | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination G3 + Tumor>4cm + Adenokarzinom | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination G3 + Alter<40 + L1 | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination G3 + Alter<40 + Adeno | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination G3 + L1 + Adenokarzinom | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination Tumor>4cm + Alter<40 + L1 | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination Tumor>4cm + Alter<40 + Adenokarzinom | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination Tumor>4cm + L1 + Adeno | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination Alter<40 + L1+ Adenokarzinom | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |

bei 4 Risikofaktoren:

| | | |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| Kombination G3 + Tumor>4cm + Alter<40 + L1 | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination G3 + Tumor>4cm + Alter<40 + Adeno | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination G3 + Tumor>4cm + L1 + Adeno | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination Tumor>4cm + Alter<40 + L1 + Adeno | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |
| Kombination G3 + Alter<40+ Adeno + L1 | <input type="checkbox"/> JA | <input type="checkbox"/> NEIN |

14) Führen Sie in der Regel ein neoadjuvante Therapie in den Stadien IB2 oder IIB vor einer geplanten radikalen Hysterektomie durch (bitte nur eine Nennung)?

- Ja, eine neoadjuvante Chemotherapie
- Ja, eine neoadjuvante Radiochemotherapie
- Nein
- Diese Stadien überweise ich immer zur primären Radiochemotherapie

15) Wie ist Ihre Therapie bei den meisten Patientinnen im FIGO Stadium IIB (bitte nur ein Feld ankreuzen)?

- Primäre Radiochemotherapie
- Operatives Staging und anschließend primäre Radiochemotherapie
- Radikale Hysterektomie und adjuvante Radiochemotherapie
- Sonstiges (bitte benennen)

16) Welche Art des Stagings führen Sie im FIGO Stadium IIIA/IIIB durch?

- Klinisches Staging vor Radiochemotherapie
- Operatives Staging vor Radiochemotherapie

17) Wie ist Ihre Therapie im Stadium IVA (Mehrfachnennung möglich)?

- Immer primäre Radiochemotherapie
- Immer primäre Exenteration
- Primäre Exenteration nur bei urogenitaler oder intestinogener Fistel
- Individuelle Entscheidung

Postoperative Entscheidungen/Nachsorge

18) Welche Untersuchungen führen Sie bei einer Patientin nach primärer Radiochemotherapie (ohne vorherige radikale Hysterektomie) im Rahmen der Nachsorge durch (Mehrfachnennungen möglich)?

- Klinische Untersuchung
- Nierensonographie
- Vaginale Sonographie
- Tumormarkerbestimmung
- MRT Becken
- PET-CT
- Zervixabstrich
- PAP-Abstrich

19) Wann ist für Sie eine Operation nach primärer Radiochemotherapie (ohne radikale Hysterektomie) indiziert (bitte nur eine Nennung)?

- Es besteht keine Indikation, da kein Überlebensvorteil
- Sekundäre Hysterektomie wird immer durchgeführt
- Eine sekundäre Hysterektomie erfolgt nur bei Verdacht auf persistierenden Tumor (z.B. in der Abrasio)
- Bei Verdacht auf Lokalrezidiv immer sekundäre Exenteration

Im Folgenden ist Raum für Hinweise und Kommentare oder Bemerkungen Ihrerseits.
Vielen Dank für Ihre Mitarbeit.