

# Das Zervixkarzinom

## Diagnostik und interdisziplinäre Therapiestrategien

Trotz niedriger Inzidenz in Europa ist das Zervixkarzinom weltweit das dritthäufigste Karzinom bei Frauen mit hoher Mortalität. Neben dem FIGO-Klassifikationssystem zur Klinik werden Therapieentscheide heute auf der Basis von nicht invasiven und chirurgischen Untersuchungen gefällt, welche Informationen über Pathologie sowie Tumorausbreitung erlauben. Im interdisziplinären Tumorboard wird über eine individualisierte Therapie entschieden.

KRISTINA LÖSSL

SZO 2013; 4: 14-18.



Kristina  
Lössl

Während das Zervixkarzinom weltweit die zweit- bis dritthäufigste Tumorerkrankung der Frau darstellt, zählt es in der Schweiz wie auch in den anderen westeuropäischen Ländern zu den selteneren Tumoren. Das bedeutet, dass das Vorkommen aber gerade in den strukturschwachen Regionen sehr hoch ist.

### Diagnostik

#### Dilemma der Stadieneinteilung nach FIGO

Die Stadieneinteilung nach FIGO (= Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) (Tabelle) sollte jedoch weltweit für alle Länder gleich sein; das Dilemma ist, dass auch bei der Neuauflage der FIGO-Klassifikation der Fortschritt gerade in der (westlichen) prätherapeutischen Diagnostik nicht ausgenutzt wurde (1).

Die Einteilung der Tumorstadien erfolgt weiterhin rein auf Basis der überall möglichen klinischen Untersuchung und wird auch nach einer eventuellen Operation, welche neue stadienrelevante Informationen bieten kann, nicht angepasst. Der Hintergrund: Nicht nur hinsichtlich des Stagings bestehen weltweit Unterschiede, auch die Therapiestrategien sind von der wirtschaftlichen Lage des Landes abhängig. Während weltweit gesehen die kostengünstigen radio-

therapeutischen Konzepte überwiegen, wird unter anderem im europäischen Raum verhältnismässig häufig primär chirurgisch vorgegangen.

#### Risikofaktoren für die Karzinomentwicklung

Die persistierende Infektion mit humanem Papillomavirus (HPV) ist der stärkste Risikofaktor überhaupt, an einem Zervixkarzinom zu erkranken. Unterstützt wird die Entstehung eines Karzinoms durch Kofaktoren wie häufige Genitalinfektionen oder, vor allem, Nikotinabusus (2). Ein frühzeitiges Erkennen eines präinvasiven Karzinoms durch regelmässige Vorsorgeuntersuchungen (gezielte zytologische Abstrichentnahme, Kolposkopie bei Risikopatientinnen) könnte die Entstehung des invasiven Karzinoms reduzieren. Zu beachten ist dabei der Aspekt, dass die präinvasive Phase einen langen Zeitraum (über 10 Jahre) einnehmen kann.

Nach histologischer Sicherung des Zervixkarzinoms bestimmen Faktoren wie die Lymph- und Blutgefässinvasion sowie die Tumorgrosse, die parametranne Infiltration und das Grading das Risiko für die Entwicklung einer lymphatischen Metastasierung (3). Nahezu 80% der Karzinome sind Plattenepithelkarzinome; der Anteil an Adenokarzinomen ist ansteigend mit knapp 15 bis 20%, und nur ein kleiner Teil entfällt auf andere Histologien wie kleinzellige oder neuroendokrine Malignome.

Die lymphatische Metastasierung ist bestimmend für den prognostisch ungünstigen Verlauf (4). Während man im Stadium IB mit einem Risiko von 30% von pelvinen Lymphknotenmetastasen und mit einem Risiko von 5% für paraaortale Metastasen rechnen muss, steigen die Risiken bei einem FIGO-IIIB-Stadium für pelvine Metastasen auf 30 bis 50% und für paraaortale Metastasen auf zirka 25%. Das wiederum kann eine Verschlechterung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens von etwa 20% gegenüber der lymphknotennegativen Situation bedeuten.

#### ABSTRACT

##### Treatment in cervical cancer

Although the European incidence in cervical cancer remains low, it is the third most common cancer in women worldwide and a frequent cause of cancer death. The FIGO-staging-system is a clinical evaluation. But most important for treatment decisions are additionally non-invasive or surgical staging examinations, with information about pathology and locoregional or systematic tumor extend. After all, the interdisciplinary panel could decide about the individualized situation adapted treatment.

**Keywords:** cervical cancer, staging examinations, interdisciplinary treatment decisions.

Tabelle:

**FIGO- und UICC-TNM-Klassifikation, revidierte Fassung von 2009; Lymph- und Blutgefässinvasion verändert das Tumorstadium nicht**

FIGO-Stadium	TNM	Ausbreitung	Häufigkeit (ungefähr) (%)	5-Jahres-Überlebensrate (ungefähr) (%)
	Tis	Carcinoma in situ		100
<b>Stadium I</b>	T1	Karzinom begrenzt auf Cervix uteri, Befall des Corpus dabei unberücksichtigt		
IA	T1a	invasives Karzinom, mikroskopische Diagnose		
IA1	T1a1	Stromainvasion $\leq 3$ mm horizontaler $\varnothing \leq 7$ mm	7	98
IA2	T1a2	Stromainvasion 3-5 mm horizontaler $\varnothing \leq 7$ mm	2	95
IB	T1b	klinisch sichtbares Zervixkarzinom oder mikroskopisch > IA		
IB1	T1b1	$\leq 4$ cm	26	89
IB2	T1b2	> 4 cm	9	76
<b>Stadium II</b>	T2	Ausdehnung jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand oder in das untere Vaginaldrittel		
IIA	T2a	Tumor ohne parametranne Ausdehnung	9	73
IIA1	T2a1	$\leq 4$ cm		
IIA2	T2a2	> 4 cm		
IIB	T2b	Tumor mit parametraner Ausdehnung	22	66
<b>Stadium III</b>	T3	Befall des Parametriums bis zur Beckenwand und/oder des distalen Drittels der Vagina und/oder Hydronephrose oder stumme Niere		
IIIA	T3a	Befall des distalen Vaginaldrittels	2	40
IIIB	T3b	Befall des Parametriums bis zur Beckenwand und/oder Hydronephrose oder stumme Niere	17	42
<b>Stadium IV</b>	T4/M1	Infiltration der Mukosa der Harnblase und/oder des Rektums oder Ausbreitung jenseits des Beckens		
IVA	T4a	Infiltration der Mukosa der Harnblase und/oder des Rektums	3	22
IVB	T4b/M1	Fernmetastasen (auch peritoneale Metastasen, Lymphknotenmetastasen paraaortal, supraklavikulär, mediastinal)	3	9
	N1	regionale (pelvine) Lymphknotenmetastasen		

**Prätherapeutisches Staging**

Das internationale Standardstaging umfasst die klinische Untersuchung durch einen erfahrenen Gynäkologen, ergänzt durch den Abstrich respektive die endovaginale Biopsie. Untersuchungen wie Röntgenthorax, Sonografie der Nieren und der Leber werden hierzulande, wie von der NCCN (5) empfohlen, häufig durch die Bildgebung oder auch durch das operative Staging ersetzt.

Während das MRI überwiegend Aussagen über die lokale Tumorausbreitung erlaubt (6), lassen sich durch das FDG-PET-CT eher Informationen zur lymphatischen oder systemischen Ausbreitung finden (6) (Abbildung 1). Die Validität wird kontrovers diskutiert. Beim frühen Zervixkarzinom ( $\leq$  FIGO IB1) ist häufig mit falschnegativen PET-CT-Befunden zu rechnen (7). Zweifelsohne lässt sich durch das chirurgische Staging eine pathologische und exakte Klärung herbeiführen, jedoch sind die offenen chirurgischen Verfahren mit häufigen Nebenwirkungen verbunden. Muss dann bei positivem Lymphknotenme-

tastasenstatus noch eine perkutane Radio-(chemo-)therapie angeschlossen werden, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass Nebenwirkungen auftreten, weiter. Daher werden einerseits laparoskopische Eingriffe bevorzugt, andererseits steht die Sentinellymphadenektomie in der Überlegung, welche aber in mehreren Studien mit unterschiedlichen Resultaten bewertet wurde und deshalb in den Guidelines noch nicht als Standard eingeführt ist (5).

**Therapie**

**Primär chirurgische Therapie**

In den frühen Stadien, wenn von einem lokal begrenzten Tumorgeschehen ohne Risikofaktoren auszugehen ist, steht ein operatives Vorgehen im Vordergrund. Im Stadium IA1 ist bei fehlender Lymph-/Blutgefässinvasion nur eine rein lokale Operation ohne Lymphadenektomie denkbar. Das fertilitäts-erhaltende operative Vorgehen kann auch für die Stadien IA2, IB1 und IIA1 ohne weitere Risikofaktoren in Erwägung gezogen werden. Anderenfalls wird die

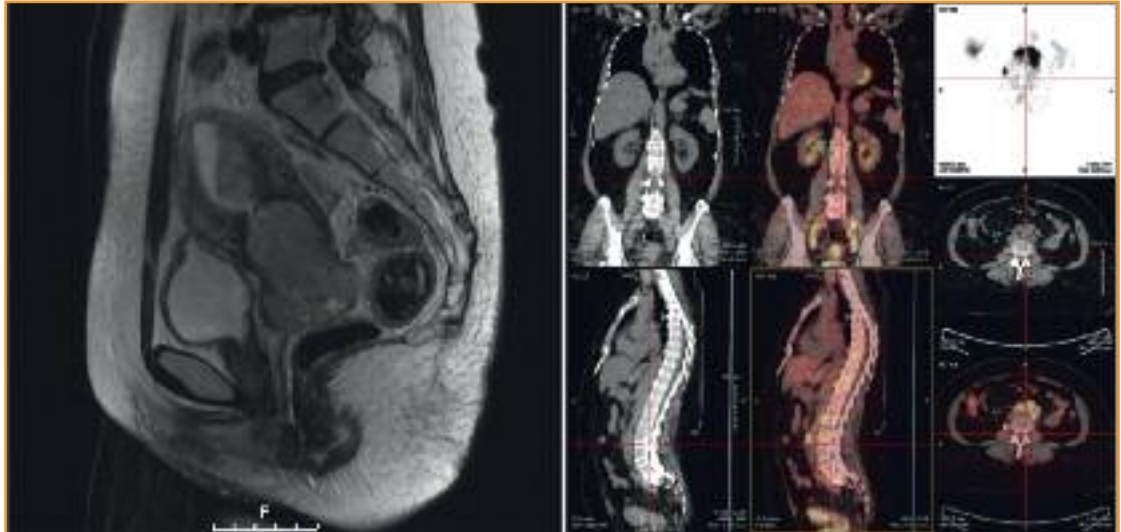


Abbildung 1: a) sagittale MRI-Darstellung eines Zervixkarzinoms mit erhaltender Fettschicht zwischen Blase und Zervix uteri sowie zum Rektum; b) PET-CT-Darstellung einer Zervixkarzinom-Patientin mit pelvinen, paraaortalen und supraclaviculären Lymphknotenmetastasen

Konisation durch die radikale Hysterektomie mit pelviner/paraaortaler Lymphadenektomie (15–20 pelvine und ca. 10 paraaortale Lymphknoten) ersetzt. Hauptziel hierbei ist das Erreichen einer R0-Resektion (5). Auch hier ist eine laparoskopische Technik der offenen abdominalen Operation vorzuziehen, um das Nebenwirkungsrisiko zu reduzieren.

Eine operative und damit histopathologische Sicherung sollte insbesondere dann erzwungen werden, wenn die nicht invasiven Staginguntersuchungen (MRI, PET-CT) keine eindeutige Klärung zu den therapeutisch wichtigen Fragen der Parametrien-, Blasen- oder Rektuminfiltration und zu den Lymphknotenmetastasen geben können. Der falschnegative PET-Befund könnte zu einer Unterbehandlung der Lymphabflusswege im Rahmen einer primären Radiochemotherapie führen.

#### Adjunkte (postoperative) Therapie

Eine klare Indikation zur adjuvanten Radiotherapie ergibt sich bei pathologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen oder bei tumorinfiltrierten Resektionsrändern (R1/2-Resektion). Im Jahr 1999 wurden 3 randomisierte Studien veröffentlicht, die einen Vorteil der kombinierten Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen (adjuvanten) Radiotherapie zeigten. Seitdem ist die zumindest platinhaltige simultane Strahlenchemotherapie der weltweit eingesetzte Standard (5). In einer Metaanalyse von 2008 konnte dieser Aspekt des zwar kleinen, aber mit 6% angegebenen Vorteils im Gesamtüberleben angegeben werden (8).

Weiterhin sollte eine adjuvante Radiotherapie für die Situationen diskutiert werden, in denen entweder mehrere Risikofaktoren (wie Tumorgeschehen > 4 cm, Lymphgefäßinfiltration; Adenokarzinom) (9) oder eine parametranne Infiltration histopathologisch vor-

liegen. Natürlich muss die klinische Situation der Patientin in die Erwägungen mit einbezogen werden. Die adjuvanten Therapien wie Radio- und/oder Chemotherapie erhöhen das Nebenwirkungsspektrum im Genitourethraltrakt und im Gastrointestinaltrakt, ferner hämatologisch; zudem besteht ein Zweitkarzinomrisiko.

#### Primäre radikale Radiotherapie und Radiochemotherapie

Eine 1997 veröffentlichte randomisierte Studie von Landoni und Kollegen (10) verglich in den FIGO-Stadien IB–IIA die radikale Operation (mit adjuvanter Radiotherapie bei Vorliegen von Risikofaktoren) mit der radikalen kombinierten Radiotherapie. Es zeigte sich kein Vorteil eines Therapieverfahrens, jedoch kam es zu mehr Toxizitäten (s. o.) im operativen Arm aufgrund der zumeist zusätzlichen, adjuvanten Radiotherapie.

Ab Stadium IIB oder bei lymphatischer Metastasierung (wobei auch die paraaortale Metastasierung häufig zur lokalen Ausbreitung gezählt wird) ist die definitive, lokal radikale Radiochemotherapie die empfohlene Behandlungsmethode (5). Ein primär operatives Vorgehen mit folgender adjuvanter Radiotherapie zeigte keine Vorteile beim Outcome, selbst eine Exenteratio als radikalste Operationsvariante nicht. Inwieweit eine Salvage-Operation das Überleben verbessern kann, wird derzeit häufig in Studien untersucht (11). Zu den weitgehend ungeklärten Fragen gehören: ist eine Operation grundsätzlich sinnvoll? Wenn ja, in welchem Ausmass soll sie erfolgen? Oder soll nur nach der Radiochemotherapie operiert werden, wenn ein Resttumorgeschehen vorhanden ist?

Die Radiotherapie beim Zervixkarzinom besteht aus der Kombination der perkutanen lokoregionären Bestrahlung mit der lokalen intrauterinen Brachytherapie. Ein Zusammenhang zwischen der applizierten

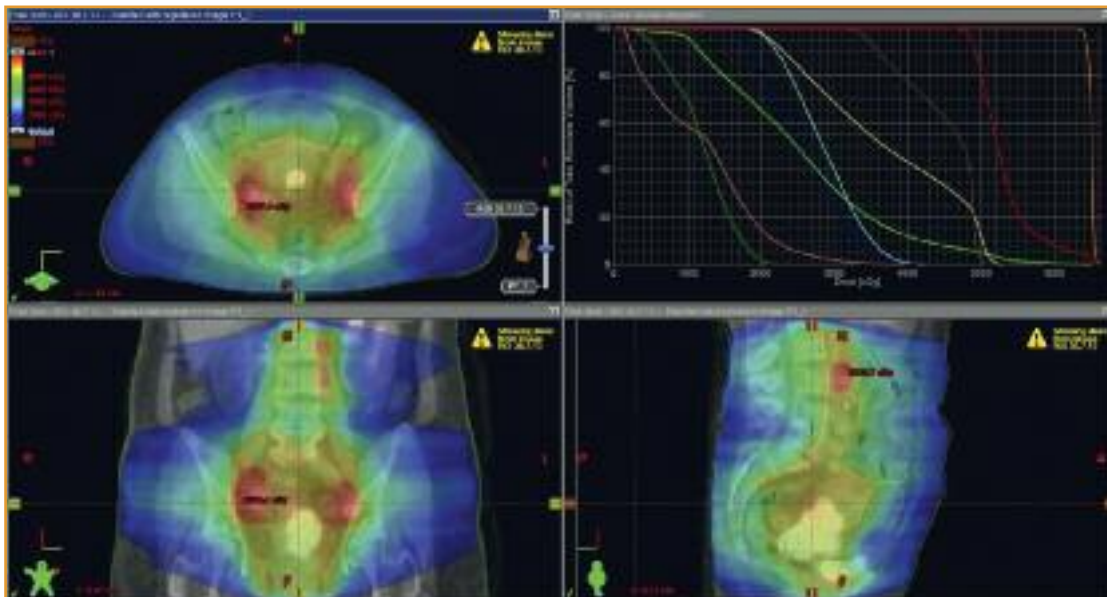


Abbildung 2: Zervixkarzinom FIGO IIB, G3 mit pelvinen und paraortalen Lymphknotenmetastasen: Bestrahlungsplanungs-CT verknüpft mit Staging-PET-CT zur Bestrahlungs-Dosiseskulation im Bereich der Lymphknotenmetastasen; elektives Bestrahlungsvolumen (= rot, 50,4 Gy); Lymphknotenmetastasen (= orange = simultan integrierter Boost, 66 Gy); Dosis-Volumen-Histogramm (oben rechts)

Dosis und dem Outcome wurde schon in den Neunzigerjahren publiziert und wird weiterhin bestätigt (12). In Zeiten der immer präziseren Bestrahlungstechniken (durch verbesserte Lagerungsmöglichkeiten, durch bildgestützte und bildkontrollierte Bestrahlungsplanung, verbesserte Bestrahlungsplanungsalgorithmen) wird die Brachytherapie häufig aufgrund ihrer Invasivität infrage gestellt. Ein Hauptproblem der präzisen Bestrahlungsplanung sind bewegliche Organe, was bei der Cervix uteri zweifelsohne der Fall ist. So wird auch weiterhin die seit Jahrzehnten übliche Brachytherapie mit ebenfalls verbesserten Techniken die Behandlung des Zervixkarzinoms «direkt vor Ort» unterstützen (13). Die modernen intensitätsmodulierten Rotationsbestrahlungstechniken erlauben jedoch Dosiseskulationen insbesondere in den Lymphknotenmetastasen bei gleichzeitiger Dosisreduktion beispielsweise an den gastrointestinalen Risikoorganen, was zu einer deutlichen Verbesserung der Verträglichkeit führt (Abbildung 2).

### Chemotherapie, adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie

Insbesondere die fortgeschrittenen Tumoren stellen eine therapeutische Herausforderung dar. Die alleinige Chemotherapie findet dabei ausschliesslich in der palliativen oder Rezidivsituation ihren Einsatz. In einigen Studien wurde die neoadjuvante Chemotherapie zunächst enthusiastisch eingesetzt. Doch auch hier zeigt sich kein Vorteil gegenüber der alleinigen Radio-(chemo)-therapie. In der retrospektiven Analyse aus Korea (14), bei der 90% der neoadjuvant mit Chemotherapie behandelten Stadium-IIB-Patientin-

nen postoperativ dennoch eine adjuvante Radiotherapie benötigten, waren die Endpunkte vergleichbar mit einem allein mit Radiochemotherapie behandelten Kollektiv. Auch in der ebenfalls retrospektiven europäischen Studie (15) mit Patientinnen im Stadium FIGO IB2 (n = 73%) bis IIB (n = 21%), bei der die neoadjuvant behandelten Frauen immerhin noch zu 35% nach der radikalen Operation bestrahlt wurden, zeigte sich ein gleiches Outcome wie in der Gruppe mit Standardradiochemotherapie.

Fazit neuerer radioonkologischer Publikationen bezogen auf lokoregionär fortgeschrittene Tumoren ( $\geq$  FIGO IIB, Lymphknotenmetastasen) ist, dass die Mehrzahl der Rezidive sich ausserhalb des strahlentherapeutischen Zielvolumens befindet (16, 17). Trotz erfolgter platinhaltiger simultaner Chemotherapie kommt es folglich zum systemischen Progress. Vielversprechende Daten zur adjuvanten Chemotherapie nach definitiver Radiochemotherapie sind 2011 publiziert worden. In einer mexikanischen Studie wurde sowohl simultan zur Bestrahlung als auch adjuvant Cisplatin mit Gemcitabin kombiniert (18). Neben dem Überlebensvorteil zeigte sich jedoch auch eine ausgeprägte Toxizität, was zwar einerseits auf das Chemotherapieregime, andererseits aber auch auf die nebenwirkungsreiche strahlentherapeutische Technik (teilweise Cobalt-60-Bestrahlung mit einfacher ap-pa-Technik) zurückführbar sein kann.

### Zusammenfassung und aktuelles Fazit

Bei all den weltweit ungleich verteilten Parametern in Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms ist es schwierig, eine evidenzbasierte Medizin wegen feh-



lender Datenlage durchzuführen oder diese Daten in Form von neuen Studien zu initiieren. Auch wenn die vorhandenen Studien ein gleiches Outcome für Chirurgie und Radiotherapie (FIGO IB-IIA) (10) bestätigen, sind diese bereits sehr alt und entsprechen in allen Belangen nicht mehr dem heutigen Standard. Phase-III-Studiendaten benötigen grosse Patientinnenzahlen, die nur im Rahmen von Multizenter- und Multiländerstudien möglich wären, was für den europäischen Raum aufgrund der selbst hier unterschiedlichen Parameter sehr schwierig ist. Das therapeutische Vorgehen beim Zervixkarzinom hängt von den Ergebnissen der prätherapeutischen Untersuchungen ab. Deshalb gilt diesem Aspekt ein grosses Augenmerk. Im Rahmen unserer Möglichkeiten sollten wir die bestehenden Ressourcen der vorhandenen diagnostischen Radiologie/Nuklearmedizin (6Tesla MRI, FDG-PET-CT), der Pathologie sowie der gynäkologisch-operativen Expertise und der ausgeprägten Dichte an neuester radioonkologischer Technologie nutzen, um den Patientinnen stadiengerechte, den individualisierten Situationen angepasste Therapien anbieten zu können. Wie ersichtlich, bedarf das einer interdisziplinären Absprache und gemeinsamer, internationaler, an den Leitlinien orientierter Konzepte, wie sie im Rahmen von Tumorzentren gefordert werden. ▲

**Dr. med. Kristina Lössl**  
Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie  
Brust- und Gynäkologisches Krebszentrum  
Inselsspital Bern  
3010 Bern  
E-Mail: kristina.loessl@insel.ch

### Quellen:

1. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F: Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 107–78.
2. AGO-Leitlinien (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.). (<http://www.ago-online.de/de/fuer-mediziner/leitlinienempfehlungen/>)
3. National Cancer Institute. Cervical cancer treatment. (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/cervical/healthprofessional>)
4. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, et al.: Lymph node staging by positron tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol* 2010; 28(12): 2108–13.
5. Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN-Guidelines®, National Comprehensive Cancer Network, Version 03. 2013.
6. Belhocine T, Thille A, Fridman V, et al.: Contribution of whole-body 18FDG PET imaging in the management of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 87(1): 90–97.
7. Chou HH, Chang TC, Yen TC, et al.: Low Value of (18F)-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography in Primary Staging of Early-Stage Cervical Cancer Before Radical Hysterectomy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 123–28.
8. Vale C (Meta-Analysis Group, Medical Research Council Clinical Trials Unit): Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data from 18 Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5802–12.
9. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al.: A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(1): 169–76.
10. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al.: Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib–IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350(9077): 535–40.
11. Tummers P, Makar A, Vandecasteele K, et al.: Completion surgery after intensity-modulated arc therapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: feasibility, surgical outcome, and oncologic results. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(5): 877–83.
12. Eifel PJ, Thoms WW, Smith TL, et al.: The relationship between brachytherapy dose and outcome in patients with bulky endocervical tumors treated with radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(1): 113–18.
13. Mazon R, Gilmore J, Khodari W, et al.: Locally advanced cervical cancer: Should intensity-modulated radiotherapy replace brachytherapy? *Cancer Radiother* 2011; 15(6–7): 477–83.
14. Lee DW, Lee KH, Lee JW, et al.: Is neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery more effective than radiation therapy for stage IIB cervical cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(7): 1303–10.
15. Minig L, Colombo N, Zanagnolo F, et al.: Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery for Cervical Carcinoma International Federation of Gynecology and Obstetrics Stag IB2–IIB. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(9): 1647–54.
16. Rajasooriyar C, Van Dyk S, Bernshaw D, et al.: Patterns of failure and treatment-related toxicity in advanced cervical cancer patients treated using extended field radiotherapy with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(2): 422–28.
17. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, et al.: Metabolic Response on Post-therapy FDG-PET Predicts Patterns of Failure After Radiotherapy for Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(1): 185–90.
18. Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F, et al.: Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. *J Clin Oncol* 2011; 29(13): 1678–85.

## Merkmale

- ▲ **Die Stadieneinteilung der gynäkologischen Tumoren** erfolgt nach der FIGO-Klassifikation, die beim Zervixkarzinom eine klinische Beurteilung ist und keine Modifikation durch Bildgebung oder Pathologie erhält.
- ▲ **Der wichtigste prognostische Parameter** ist jedoch die Lymphknotenmetastasierung und für die initialen Stadien die Lymphangiainvasion.
- ▲ **Der Therapieentscheid** sollte interdisziplinär nach Erfassen aller möglichen Risikofaktoren gefällt werden.
- ▲ **Aufgrund der bei uns relativ seltenen Zervixkarzinome** mit unterschiedlichen therapeutischen Anforderungen ist eine Therapie am/oder in Kooperation mit einem Zentrum wünschenswert.