

Pathologie 2022 · 43:292–302  
<https://doi.org/10.1007/s00292-021-01051-3>  
Angenommen: 25. Oktober 2021  
Online publiziert: 21. Februar 2022  
© Der/die Autor(en) 2022

Herausgeber  
W. Roth, Mainz



# Revidierte Fassung der S3-Leitlinie Zervixkarzinom 2021 – Anforderungen an die Pathologie

Lars-Christian Horn<sup>1</sup> für Kommission zur Erstellung der S3-Leitlinie Zervixkarzinom · Matthias W. Beckmann<sup>2</sup> für Kommission zur Erstellung der S3-Leitlinie Zervixkarzinom · Markus Follmann<sup>3</sup> für Kommission zur Erstellung der S3-Leitlinie Zervixkarzinom · Martin C. Koch<sup>4</sup> für Kommission zur Erstellung der S3-Leitlinie Zervixkarzinom · Monika Nothacker<sup>5</sup> für Kommission zur Erstellung der S3-Leitlinie Zervixkarzinom · Birgit Pöschel<sup>6</sup> für Kommission zur Erstellung der S3-Leitlinie Zervixkarzinom · Frederik Stübs<sup>2</sup> für Kommission zur Erstellung der S3-Leitlinie Zervixkarzinom · Dietmar Schmidt<sup>7</sup> für Kommission zur Erstellung der S3-Leitlinie Zervixkarzinom · Anne Kathrin Höhn<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Pathologie, Abteilung Mamma-, Gynäko- & Perinatalpathologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig, Deutschland; <sup>2</sup> Universitätsfrauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland; <sup>3</sup> Deutsche Krebsgesellschaft, Berlin, Deutschland; <sup>4</sup> Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, ANregiomed, Ansbach, Deutschland; <sup>5</sup> AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), Berlin, Deutschland; <sup>6</sup> Institut für Pathologie, Cölpin, Deutschland; <sup>7</sup> Institut für Pathologie, Viersen, Deutschland

## Zusammenfassung

Im Jahr 2015 wurde die S3-Leitlinie für Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms erstellt, die 2021 in ihrer revidierten Fassung vorliegt. Neu für die Pathologie sind die Aufnahme der International Endocervical Adenocarcinoma Classification (IECC), die zwischen HPV-assoziierten und non-HPV-assoziierten Karzinomen unterscheidet, sowie des prognostisch relevanten morphologischen Wachstumsmusters bei (HPV-assoziierten) Adenokarzinomen (sog. Silva-Pattern). Die Multifokalität beim mikroinvasiven Zervixkarzinom ist nun definiert als der Nachweis voneinander histologisch klar separierter invasiver Foci mit einem minimalen Abstand von 0,2 cm. Aufgrund einer möglichen intratumoralen Heterogenität sollen Zervixkarzinome  $\leq 2$  cm vollständig und Tumoren  $> 2$  cm mit einem Block pro Zentimeter größter Ausdehnung eingebettet werden. Bei der (radikalen) Trachelektomie/Hysterektomie sollen der vaginale Resektionsrand und das parametrale Gewebe vollständig eingebettet werden. Neu ist die Empfehlung zur Aufarbeitung von Sentinellymphknoten. Diese sollen entlang ihrer Längsachse in 0,2 cm Abstand lamelliert, vollständig eingebettet und mittels Ultrastaging aufgearbeitet werden. Die FIGO-Klassifikation von 2009 bzw. TNM-Kategorisierung von 2017 wird beibehalten, die Angabe der FIGO-Klassifikation 2018/19 ist optional. Molekulare Marker spielen derzeit noch keine relevante Rolle in der Prognose und zum Therapieentscheid.

## Schlüsselwörter

Zuschnitt · Aufarbeitung · Befundung



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Die erste Version der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge für das Zervixkarzinom (AWMF-Registernummer: 032/033OL) war bis 31. Oktober 2019 gültig und liegt nun in überarbeiteter Form vor.

## Einleitung

Die für die Pathologie relevanten neuen Anforderungen sollen nachstehend zusammengefasst werden. Neue verbindliche Empfehlungen und Statements der Leitlinie sind farbig hervorgehoben. In der nachstehenden Übersicht werden

Tab. 1 Erläuterung der Empfehlungsgraduierung im Rahmen der Leitlinie		
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
0	Empfehlung offen	Kann

ausschließlich die Änderungen zur initialen Version der S3-Leitlinie dargestellt, bezüglich aller weiterhin geltenden Empfehlung sei auf die Publikation in *Der Pathologe* aus dem Jahr 2015 verwiesen [19]. Aus didaktischen Gründen sind die Abbildungen nochmals wiedergegeben.

Wesentliche Änderungen sind:

- Aufnahme der International Endocervical Adenocarcinoma Classification (IECC) mit prinzipieller Unterscheidung zwischen HPV-assoziierten und non-HPV-assoziierten Adenokarzinomen mit Angabe ihrer jeweiligen Subtypen
- Aufnahme des morphologischen Wachstumsmusters bei (HPV-assoziierten) Adenokarzinomen der Cervix uteri (sog. Silva-Pattern)
- Ergänzungen zur Definition von Lymphgefäßbrüchen und Grading
- Definition der Multifokalität des mikroinvasiven Zervixkarzinoms
- Berücksichtigung der insbesondere bei Adenokarzinomen relevanten intratumoralen Heterogenität mit Auswirkungen auf den Zuschnitt
- zusätzliche Empfehlungen zum Zuschnitt, basierend auf den Empfehlungen der ICCR und der ESGO-Leitlinie Zervixkarzinom
- Empfehlung zur Dokumentation und Klassifikation isolierter Tumorzellen und Mikrometastasen in Lymphknoten im Kontext zur revidierten Fassung der FIGO-Klassifikation des Zervixkarzinoms 2018/19
- Empfehlung zur Aufarbeitung und Befundung von Sentinellymphknoten,
- Diskussion der revidierten Fassung der FIGO-Klassifikation des Zervixkarzinoms 2018/19 mit Ableitung von Empfehlungen
- Überarbeitung des Kapitels Prognosefaktoren

Obwohl zum Zeitpunkt der Erstellung und internen Konsentierung noch nicht publiziert, sind die wesentlichen Aspekte

der WHO-Klassifikation von 2020 mit aufgenommen worden. Zu den Neuerungen der WHO-Klassifikation gynäkologischer Tumoren ist separat in *Der Pathologe* Stellung genommen worden [36].

An den jeweiligen Empfehlungsgraden mit differenter Verbindlichkeit, die für alle Leitlinien der AWMF bzw. DKG gelten, hat sich nichts geändert (■ Tab. 1).

Der vollständige Text der überarbeiteten S3-Leitlinie Zervixkarzinom kann unter <http://www.awmf.org/leitlinie/detail/II/032-033OL.html> abgerufen werden.

### Definition TNM-relevanter Faktoren

Eine Quantifizierung von *Lymphgefäßbrüchen*, wie sie z. B. beim Endometriumphkarzinom beschrieben ist [4, 48], wird aufgrund des Fehlens einer allgemein akzeptierten Definition sowie relevanter Studien beim Zervixkarzinom nicht empfohlen.

Das *Grading* ist bei Zervixkarzinom nicht stagingrelevant, soll jedoch integraler Bestandteil der Befunddokumentation sein (s. unten) und wird u. a. auch bei der Tumordokumentation im Rahmen der Gynäkologischen Krebszentren gefordert. Für das Plattenepithelkarzinom sowie für die Mehrzahl der Adenokarzinome der Cervix uteri gibt es kein von der WHO empfohlenes Gradingssystem [47, 56]. Ungeachtet neuerer Studien zum Plattenepithelkarzinom [5, 24, 24, 27] gibt es auch bis dato kein einheitlich akzeptiertes Grading beim Plattenepithelkarzinom [28, 37].

Für das primäre endometrioide Adenokarzinom der Cervix uteri wird ein Grading in Analogie zum FIGO-Grading des endometrioiden Adenokarzinoms des Endometriums empfohlen [24]. Bei der Majorität der endometrioiden Zervixkarzinome handelt es sich in erster Linie um die (schleimdepletierte) Variante des Adenokarzinoms vom endozervikalen Subtyp. Das zumeist auf dem Boden einer endozervikalen En-

dometrioide Adenokarzinom der Cervix uteri [17, 46] ist extrem selten [18, 61].

Beim HPV-assoziierten Adenokarzinom wurde in den letzten Jahren ein architektonisches Graduierungssystem entwickelt (sog. Silva-Pattern; [51–53, 59]), das im nächsten Abschnitt dargestellt ist.

## Änderungen beim Adenokarzinom

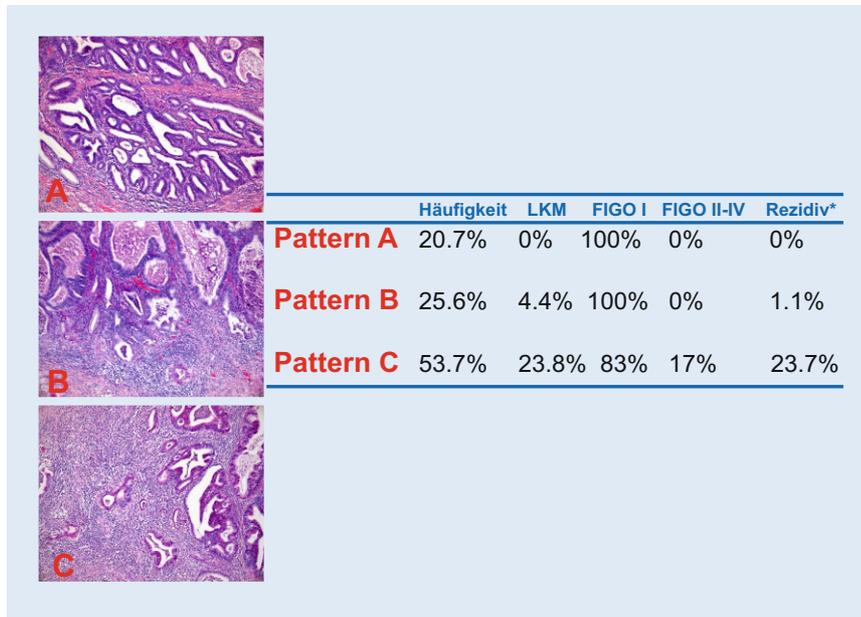
### Silva-Pattern

Für den mit 75 % häufigsten Subtyp, das Adenokarzinom vom endozervikalen Subtyp (syn. „not otherwise specified“ [NOS]) wurde in den letzten Jahren ein auf dem Wachstumsmuster („pattern“) basierendes Graduierungssystem entwickelt [51–53], das sog. Silva-Pattern [59]. Die prognostische Relevanz des Silva-Patterns ist in ■ Abb. 1 exemplarisch dargestellt und dessen morphologische Kriterien sind in ■ Tab. 2 zusammengefasst.

Der seltenste Typ mit dem Pattern A weist dabei die wenigsten Lymphgefäßbrüche und die geringste Zahl an pelvinen Lymphknotenmetastasen auf, wohingegen Pattern C mit den meisten Lymphgefäßbrüchen und der konsekutiv höchsten Zahl an Lymphknotenmetastasen prognostisch am ungünstigsten ist [51, 53, 62]. In diesem Kontext wichtig ist, dass dieses patternbasierte System zumeist beim endozervikalen Subtyp untersucht wurde [51, 53], möglicherweise aber auch auf andere, HPV-assoziierte Subtypen des Adenokarzinoms der Cervix uteri anwendbar ist [61]. Das Silva-Pattern ist auch in der WHO-Klassifikation enthalten [36, 66].

### IECC-Klassifikation

Basierend auf dem HPV-Status und damit dem pathogenetischen Hintergrund ist die sog. IECC (International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification)-Klassifikation entstanden ([18, 61, 59]; s. ■ Tab. 3). Non-HPV-assoziierte Adenokarzinome zeigen eine signifikante Assoziation mit höherem Erkrankungsalter, größeren Tumoren, einer höheren Zahl an Lymphgefäßbrüchen bzw. (pelvinen) Lymphknotenmetastasen, einem höheren Tumorstadium sowie dem prog-



**Abb. 1 ▲** Prognostische Bedeutung des Wachstumsmusters beim HPV-assoziierten Adenokarzinom der Cervix uteri vom endozervikalen Subtyp (Zahlen entnommen aus Roma et al. [53]). LKM pelvine Lymphknotenmetastasen

nostisch ungünstigen (s. Abschn. „Silva-Pattern“ sowie **Abb. 1** und **Tab. 2**) Silva-Pattern C auf [59, 62] und haben so konsekutiv eine ungünstigere Prognose. Die IECC-Klassifikation ist von der WHO übernommen worden [36, 66].

Unabhängig von der HPV-Assoziation und der IECC-Klassifikation haben Untersuchungen der letzten Jahre ergeben, dass das Adenokarzinom mit gastrischer [30] und mikropapillärer Morphologie [1] sowie das invasive, stratifizierte, muzinproduzierende Karzinom [18, 22, 60] eine ungünstige Prognose mit untypischer (Fern-)Metastasierung (insbesondere Lunge) zeigen. Daher wird empfohlen auch bei lediglich fokalem Nachweis dieser Morphologien, diese im Befundbericht explizit zu erwähnen.

**Multifokalität beim mikroinvasiven Zervixkarzinom**

Mikroinvasive Karzinome können multifokal auftreten [10, 38, 50]. Basierend auf vorangegangenen Untersuchungen, mit allerdings limitierter Fallzahl [10, 38], wird von der ICCR ein multifokales Wachstum definiert als der Nachweis voneinander histologisch klar separierter invasiver Foci, die einen minimalen Abstand von 0,2 cm aufweisen [37]. In der ESGO-Leitlinie zum

Zervixkarzinom ist festgelegt, dass jeder invasive Tumor separat in seiner Größe angegeben werden soll, wobei die größte Einzelläsion stagingrelevant ist [8, 11]. Zum Ausschluss einer Konfluenz der jeweiligen separaten invasiven Foci ist es zweckmäßig (weitere) Stufenschnitte anzufertigen.

**Konsensbasierte Empfehlung**

Ein multifokales mikroinvasives Karzinom ist definiert als der Nachweis voneinander histologisch klar separierter invasiver Foci, die einen minimalen Abstand von 0,2 cm aufweisen.

Jeder invasive Tumorfokus soll separat in seiner Größe angegeben werden, wobei die größte Einzelläsion stagingrelevant ist.

**Zuschnitt: intratumorale Heterogenität, Parametrium, vaginaler Resektionsrand, Tumormößenbestimmung, Invasionstiefe**

Zur Bestimmung der für die Prognoseabschätzung und adäquaten TNM-Kategorisierung notwendigen morphologischen Parameter empfiehlt die ESGO-Leitlinie die vollständige Einbettung/Aufarbeitung des resezierten parametranen Gewebes sowie des distalen vaginalen Resektionsrandes [8, 11, 20]. Zum Zuschnitt siehe **Abb. 2** und **3**.

Um die insbesondere bei Adenokarzinomen [1, 22, 45] sowie neuroendokrinen Karzinomen [14, 22] beschriebene intratumorale Heterogenität zu erfassen, empfiehlt die ESGO makroskopisch sichtbare Tumoren ≤ 2 cm vollständig aufzuarbeiten und bei Tumoren ab 2 cm mindestens einen Block pro Zentimeter größter Tumorausdehnung einzubetten [8, 11]. Die adäquate Einbettung von Tumorgewebe erscheint auch im Hinblick auf die exakte Zuordnung des Invasionspatterns beim endozervikalen Subtyp des Adenokarzinoms bedeutsam [51].

**Konsensbasiertes Statement**

Zur Dokumentation einer intratumoralen Heterogenität sollen makroskopisch sichtbare Tumoren ≤ 2 cm vollständig aufgearbeitet und von Tumoren ab 2 cm Größe mindestens ein Block pro Zentimeter größter Tumorausdehnung eingebettet werden.

Nach vorangegangener Exzision der Transformationszone (sog. Konisation) und Vorliegen des Befundes sollten die Tumormößen aus dem Konisationspräparat und aus dem Trachelektomie- bzw. radikalen Hysterektomiepräparat zur Kalkulation der endgültigen Tumormöße zusammengeführt werden. Dabei ist es zweckmäßig darauf hinzuweisen, dass die additiv ermittelte Tumormöße eine kalkulierte Tumormöße ist, die ggf. auch Befunde aus unterschiedlichen Pathologien zusammenführt [8, 11, 37]. Sind die Konisation und die Trachelektomie in verschiedenen Pathologien beurteilt worden, die dem zuletzt beurteilenden Pathologen nicht im Originalbefund bekannt sind, obliegt die Ermittlung der kalkulierten Tumormößen zuletzt behandelnden Gynäkologen.

Da Mehrzahl von Studien beim makroinvasiven Zervixkarzinom des Stadiums pT1b/FIGO IB, eine tiefe Stromainfiltration als prognostisch relevant einstuft, wird die Angabe der Invasionstiefe nun von der ICCR als „required data item“ eingestuft [37], daher soll die Angabe im Befundbericht erfolgen. Zur Bestimmung der Infiltrationstiefe siehe **Abb. 4**.

**Konsensbasiertes Statement**

Eine tiefe Stromainfiltration ist definiert als die Invasion des Zervixkarzinoms bis in

**Tab. 2** Histologische Kriterien der verschiedenen Invasionsmuster („pattern“) des endozervikalen Adenokarzinoms (sog. Silva-Pattern; [24, 51–53])

Pattern-Klassifikation nach dem Silva-System	
Pattern A	Scharf begrenzte Drüsenproliferate mit runder Außenkontur
	Häufig gruppenförmige Lagerung der Drüsen
	Kein einzelliges Wachstum
	Keine destruktive Stromainvasion (keine peritumorale Desmoplasie)
	Keine soliden Tumoranteile
	Komplexe intraglanduläre Morphologie möglich (z. B. kribriiformes, papilläres Wachstum etc.)
Keine Lymphgefäßbrüche	
Pattern B	Fokales (initiales) destruktives Tumorwachstum, ausgehend von Drüsen mit Pattern-A-Morphologie
	Infiltration von kleinen Tumorzellgruppen oder Einzelzellen neben Pattern-A-Proliferaten (oft in Assoziation zu peritumorale Desmoplasie und/oder peritumorale Entzündung)
	Lymphgefäßbrüche möglich
	Keine soliden Tumoranteile
Pattern C	Diffus-destruktives Tumorwachstum (oft in Assoziation mit einer hochgradigen peritumoralen Desmoplasie)
	Unschärf begrenzte Drüsenproliferate mit z. T. Fragmentierung der Drüsen
	Konfluierende Drüsen, die ein „low-power field“ (ca. 4fache Vergrößerung; 5 mm <sup>2</sup> ) einnehmen mit Nachweis solider Tumoranteile und/oder papillärem Wachstum und/oder Muzindeposits im Stroma
	Polymorphe Tumorzellen
	Mit oder ohne Lymphgefäßbrüche

**Tab. 3** IECC (International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification)-Klassifikation des Adenokarzinoms der Cervix uteri [1, 18, 59, 62]

IECC-Klassifikation	
1) HPV-assoziierte Adenokarzinome	a. Endozervikaler Subtyp (syn. „usual type“)
	i. Villoglanduläres Wachstum
	ii. Mikropapilläres Wachstum
	iii. Endometrioider Phänotyp (entspricht der sekretarmen Variante des endozervikalen Subtyps; s. Text)
	b. Muzinöser Subtyp
	i. Intestinal
	ii. Siegelringzellig
	iii. i-SMILE
	c. Unklassifiziert
1) HPV-negative Adenokarzinome	a. Gastrischer Subtyp
	b. Klarzelliger Subtyp
	c. Mesonephrisches Karzinom
	d. Endometrioider Subtyp
	e. Unklassifiziert

das äußere Drittel des zervikalen Stromas (> 66 %).

### Dokumentation isolierter Tumorzellen und Mikrometastasen in Lymphknoten

In einer Überarbeitung der FIGO-Klassifikation zum Zervixkarzinom hat die FIGO vorgeschlagen, den Nachweis von isolierten Tumorzellen in Lymphknoten nicht im

Befundbericht zu erwähnen [3]. Der Vorschlag der FIGO widerspricht allgemeinen Stagingempfehlungen im TNM [67]. Aufgrund einer geringen Evidenz, ist die prognostische Bedeutung isolierter Tumorzellen unklar [64]. In Übereinstimmung mit den allgemeinen Empfehlungen des TNM-Systems und der ESGO-Leitlinie Zervixkarzinom soll der Nachweis von isolierten Tumorzellen im Befundbericht angegeben werden [8, 11, 20, 25].

#### Konsensbasiertes Statement

Der Nachweis von isolierten Tumorzellen bzw. von Mikrometastasen soll im histologischen Befundbericht erwähnt werden und in die TNM-Klassifikation einfließen.

### Sentinellymphknoten

#### Konsensbasierte Empfehlungen

Sentinellymphknoten beim Zervixkarzinom sollen vollständig eingebettet und in Stufenschnitten untersucht werden.

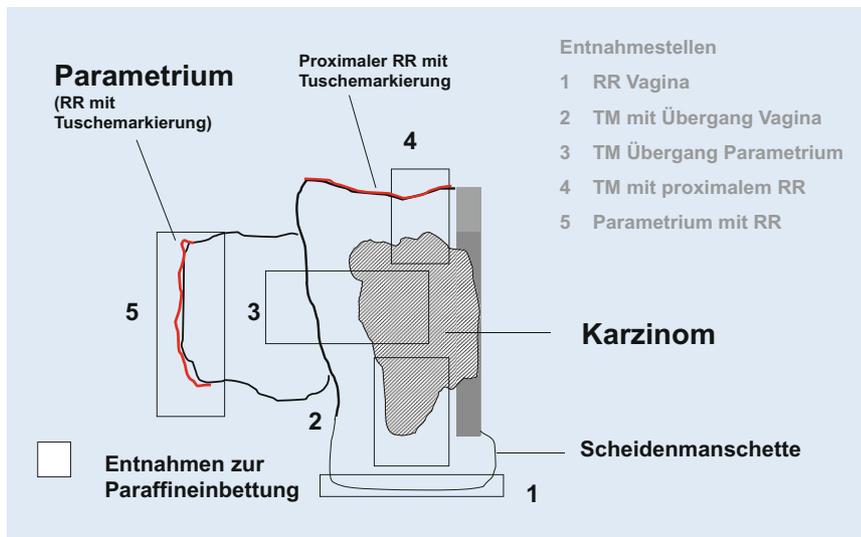
Zur histopathologischen Untersuchung von Sentinellymphknoten beim Zervixkarzinom gibt es derzeit kein einheitliches Protokoll [7, 8, 37, 49, 64]. Aufgrund von Ergebnissen großer Studien [12, 15, 31, 49, 55] und der ESGO-Leitlinie wird folgendes Vorgehen zur Aufarbeitung von Sentinellymphknoten empfohlen [7, 8, 11]:

#### Konsensbasierte Empfehlungen

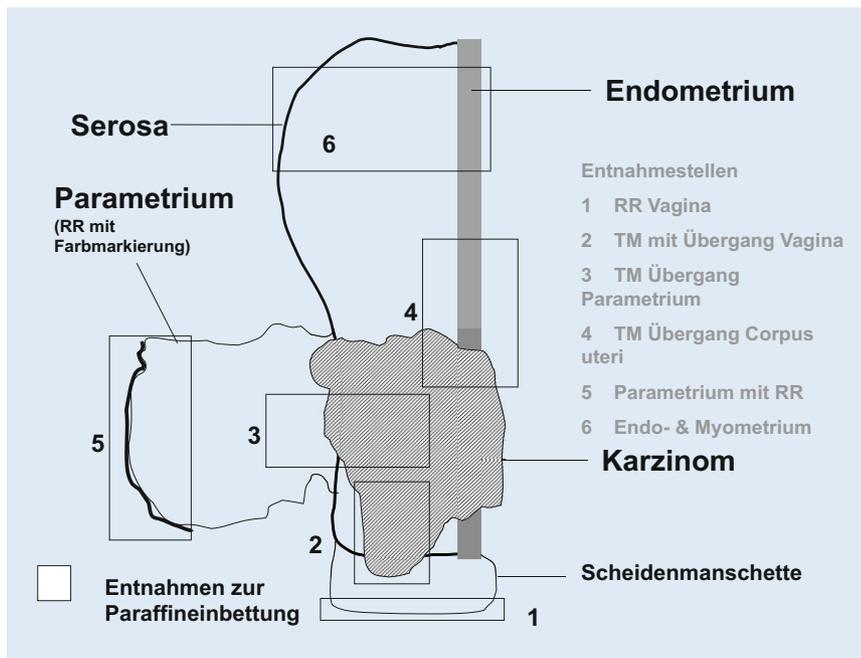
Sentinellymphknoten beim Zervixkarzinom sollten wie folgt aufgearbeitet werden:

- Lamellierung des übersandten Fettgewebes mit Identifikation aller Sentinellymphknoten,
- vollständige Einbettung aller Lymphknoten,
- Halbierung aller Lymphknoten  $\leq 0,3$  cm Größe,
- Lamellierung aller Lymphknoten  $> 0,3$  cm in 0,2 cm dicke Lamellen,
- Anfertigung von Stufenschnitten,
- immunhistochemisches Ultrastaging,
- vollständige Einbettung des Fettgewebes bei makroskopisch nicht identifizierbaren Sentinellymphknoten.

Zur Anfertigung von Stufenschnitten gibt es keine allgemein gültigen Empfehlungen [7, 8, 21, 37]. In Analogie zu anderen AWMF-Leitlinien und vorangegan-



**Abb. 2** ▲ Schema der Entnahmelokalisationen aus einem Präparat nach radikaler Trachelektomie wegen eines Zervixkarzinoms (s. Text)



**Abb. 3** ▲ Schema der Entnahmelokalisationen aus einem Präparat nach radikaler Hysterektomie wegen eines Zervixkarzinoms (s. Text)

genen Empfehlungen [20, 21] sollten von den Paraffinblöckchen mindestens 3 Stufenschnitte jeweils in einem Abstand von maximal 200 µm angefertigt und HE-gefärbt werden.

Lassen sich in den HE-gefärbten Schnittpräparaten keine Tumorzellen nachweisen, ist eine immunhistochemische Untersuchung mit einem (oder mehrerer) Panzytokeratinantikörper (sog. Ultrastaging) sinnvoll [7, 12, 49, 55, 64].

Zusätzlich kann ein Antikörper gegen p16 verwendet werden. Hierbei ist zu beachten, dass insbesondere beim Adenokarzinom nicht alle histologischen Tumortypen p16-positiv sind [24, 58, 61].

Für die *intraoperative Schnellschnittuntersuchung* von Sentinellymphknoten beim Zervixkarzinom gibt es keine allgemeingültigen Richtlinien [31, 37, 64]. Die ESGO-Leitlinie zum Zervixkarzinom empfiehlt [11]:

**Konsensbasierte Empfehlungen**

Die *intraoperative Schnellschnittuntersuchung* (wenn klinisch indiziert) von Sentinellymphknoten beim Zervixkarzinom soll wie folgt durchgeführt werden:

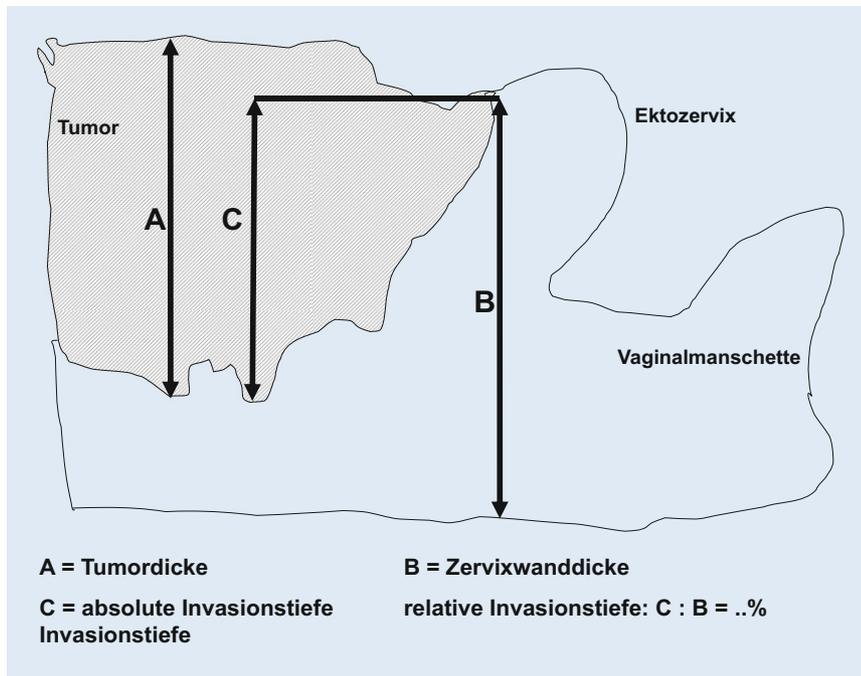
- makroskopische Aufarbeitung wie zur Aufarbeitung der Sentinellymphknoten beschrieben,
- Untersuchung ALLER Sentinellymphknoten im Schnellschnitt,
- bei makroskopisch sichtbarem Tumor ist die *intraoperative* Untersuchung einer Probe des befallenen Lymphknotens ausreichend,
- makroskopisch unauffällige Lymphknoten sollen vollständig *intraoperativ* untersucht werden,
- von den Gefrierblöckchen sollen (3) Stufenschnitte angefertigt werden,
- Die histologische Gefrierschnittuntersuchung kann durch eine *intraoperative* Imprintzytologie ergänzt werden.

Die ESGO-Leitlinie nimmt zur Zahl der Stufenschnitte im Rahmen der *intraoperativen Schnellschnittuntersuchung* keine Stellung [8]. In Analogie zu den Empfehlungen in anderen AWMF-Leitlinien (u. a. Vulva- und Vaginalkarzinom, Endometriumkarzinom) und zu oben genannten Empfehlungen der Aufarbeitung der Sentinellymphknoten im Paraffinblock erscheint die Anfertigung von 3 Stufenschnitten vom Gefrierblock sinnvoll.

Bei im Schnellschnitt tumorfreien Lymphknoten sollen die Aufarbeitung und das Ultrastaging wie oben beschrieben erfolgen.

**FIGO-Klassifikation 2018/19**

Zur Problematik der überarbeiteten FIGO-Klassifikation beim Zervixkarzinom ist bereits ausführlich in *Der Pathologe* Stellung genommen worden [25]. In der aktuellen Version der S3-Leitlinie zum Zervixkarzinom wird ausdrücklich empfohlen, bis zum Erscheinen einer neuen TNM-Klassifikation (wahrscheinlich 2025) und Vorliegen prognostischer Daten zur Neudefinition des mikroinvasiven Zervixkarzinoms die TNM-Klassifikation von 2017 beizubehalten. Die Angabe der neuen FIGO-Klassifikation kann zusätzlich und optional erfolgen. Beide Klassifikationen sind in **Tab. 4** gegenübergestellt.



**Abb. 4 ▲** Schematische Darstellung zur Bestimmung der Invasionstiefe

### Morphologische Prognosefaktoren

Das Kapitel zu den morphologischen Prognosefaktoren wurde komplett überarbeitet. Zur klinischen Relevanz siehe **Tab. 5 und 6**. Zur Erörterung der einzelnen morphologischen Parameter in ihrer Gesamtheit muss aus Platzgründen auf das entsprechende Kapitel im Leitlinientext verwiesen werden.

Aus aktuellem Anlass soll nur auf die folgenden Punkte näher eingegangen werden.

Die **Tumorgöße** stellt unabhängig vom Tumortyp einen etablierten Prognosefaktor dar [32, 65], der im Stadium FIGO IB/T1b stagingrelevant ist [9]. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass FIGO-IB1/T1b1-Tumoren  $\leq 2$  cm eine bessere Prognose aufweisen als solche mit einer Tumorgöße von 2–4 cm [23, 35, 65, 71] und möglicherweise ein eingeschränkt radikaleres operatives Vorgehen möglich ist [2]. Daher wurde von der FIGO 2018 vorgeschlagen, IB/T1b-Tumoren anhand ihrer Tumorgöße weiter aufzugliedern [3]: FIGO-IB1/T1b1-makroinvasive Tumoren  $\leq 2$  cm, FIGO-IB2/T1b2-Tumoren 2–4 cm und FIGO-IB3/T1b3-Tumoren  $> 4$  cm. Obwohl die UICC diesem Vorschlag im korrigierten Nachdruck der 8. Auflage der TNM-Klassifikation aus dem

Jahr 2020 nicht gefolgt ist und die aktuelle Version der S3-Leitlinie Zervixkarzinom die Beibehaltung der FIGO-Klassifikation von 2009 bzw. TNM-Kategorisierung von 2017 empfiehlt (s. oben), kann die Dreiteilung des FIGO-/TNM-Stadiums IB/T1b optional im Befundbericht erwähnt werden.

Inwieweit das **Wachstumsmuster** (sog. Silva-Pattern; [51, 53]; s. Abschn. „Silva-Pattern“ sowie **Abb. 1** und **Tab. 2**) als Surrogat für das Grading beim endozervikalen Subtyp bzw. beim HPV-assoziierten Adenokarzinom der Cervix uteri, unabhängig vom histologischen Subtyp [61] dienen kann, ist derzeit offen [61]. Auch beim Adenokarzinom wurde in einer Studie über ein auf dem Grad der Tumorzelldissoziation basierendes und an das Adenokarzinom des Kolorektums angelehntes Gradingssystem mit der Unterscheidung verschiedener sog. Buddingtypen mit prognostischer Relevanz [57] berichtet. Dieses buddingbasierte System weist Überschneidungen zu den Silva-Pattern auf. Unklar ist derzeit, ob nicht bestimmte histologische Subtypen des zervikalen Adenokarzinoms wie der HPV-negative gastrische [30] und der HPV-positive mikropapilläre Subtyp [1] sowie das zumeist HPV-18-assoziierte invasive SMILE [18, 26] in Analogie zum serösen Endometriumkarzinom aufgrund ihrer un-

günstigen Prognose per se als „high-grade“ i.S. von G3 einzuordnen sind.

Im Gegensatz zum Vulvakarzinom spielt die Unterscheidung zwischen **HPV-unabhängigen und HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen** therapeutisch und prognostisch keine Rolle. Im Gegensatz dazu sind **HPV-negative Adenokarzinome** prognostisch ungünstiger [44]. Therapeutisch spielt derzeit der HPV-Status beim Adenokarzinom der Cervix uteri keine Rolle. Ungeachtet der Tatsache, dass auch HPV-negative Adenokarzinome p16-positiv sein können [29], wird in der WHO-Klassifikation der immunohistochemische p16-Nachweis als Surrogatmarker einer HPV-Infektion akzeptiert, sodass molekularpathologische Untersuchungen nur in Einzelfällen notwendig sind [36, 66].

Zur Relevanz **molekularer Marker** und der auf molekularen Untersuchungen des The-Cancer-Genome-Atlas-Projektes beruhende **TCGA-Klassifikation** („keratin-low“ versus „keratin-high“ Plattenepithelkarzinome) stehen derzeit nur eingeschränkt Daten zur Verfügung [6, 9, 43]. Die mit rund 33% vermutlich häufigste Mutation beim Zervixkarzinom ist die **PIK3CA**-Mutation, wobei zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen hinsichtlich der Mutationsfrequenz keine Unterschiede zu bestehen scheinen, jedoch mutierte Tumoren ein signifikant kürzeres Überleben zeigen [70]. Eine **KRAS**-Mutation scheint ausschließlich in Adenokarzinomen vorzukommen [70], wobei diese möglicherweise charakteristisch für mesonephrische Karzinome ist [41]. Die TCGA-Analyse ergab auch eine Amplifikation immunmodulatorischer Gene [6]. In diesem Kontext zu erwähnenswert ist, dass eine **PD-L1-Expression** [39, 63] bzw. intratumorale Mikrosatelliteninstabilität [33] sowie die Mutationslast („tumor mutational burden“ [TMB]), besonders bei den prognostisch ungünstigen neuroendokrinen Karzinomen [42] therapeutisch relevant sein kann [34]. Wahrscheinlich bestehen keine Unterschiede in der PD-L1-Expression der Tumorzellen zwischen Primärtumor und ihren Lymphknotenmetastasen [16].

Aufgrund der derzeit eingeschränkten Datenlage spielen molekulare Marker und die **TCGA-Klassifikation** zur Prognoseabschätzung des Zervixkarzinoms bzw. als

<b>Tab. 4</b> Übersicht der TNM-Kategorien/FIGO-Stadien [3, 25, 35, 68, 69, 71]				
TNM (2017 & 2020)	FIGO-Stadium (2009)	Definition	FIGO-Stadium (2018)	Definition
<i>TX</i>	–	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	–	–
<i>T0</i>	–	Kein Anhalt für Primärtumor	–	–
<i>Tis</i>	– <sup>a</sup>	Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom; Adenocarcinoma in situ, stratifizierte, muzinproduzierende Läsion; SMILE)	– <sup>a</sup>	–
<i>T1</i>	<i>I</i>	<i>Tumor begrenzt auf Zervix</i>	<i>I</i>	<i>Tumor begrenzt auf Zervix</i>
<i>T1a</i>	<i>IA</i>	Invasives Karzinom ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe und einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger	<i>IA</i>	Invasives Karzinom ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe <sup>b</sup>
<i>T1a1</i>	<i>IA1</i>	Stromainvasion von ≤ 3,0 mm in die Tiefe und ≤ 7,0 mm in horizontaler Ausbreitung	<i>IA1</i>	Stromainvasion von ≤ 3,0 mm in die Tiefe <sup>b</sup>
<i>T1a2</i>	<i>IA2</i>	Stromainvasion von > 3,0 mm, aber nicht mehr ≤ 5,0 mm mit einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger	<i>IA2</i>	Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr ≤ 5,0 mm <sup>b</sup>
<i>T1b</i>	<i>IB</i>	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion > T1a2/IA2	<i>IB</i>	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion > T1a2/IA2
<i>T1b1</i>	<i>IB1</i>	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, ≤ 4,0 cm in größter Ausdehnung	<i>IB1</i>	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, ≤ 2,0 cm in größter Ausdehnung
<i>T1b2</i>	<i>IB2</i>	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, > 4,0 cm in größter Ausdehnung	<i>IB2</i>	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, > 2,0 cm aber ≤ 4,0 cm in größter Ausdehnung
<i>T1b3</i>	–	–	<i>IB3</i>	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
<i>T2</i>	<i>II</i>	<i>Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina</i>	<i>II</i>	<i>Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina</i>
<i>T2a</i>	<i>IIA</i>	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums	<i>IIA</i>	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums
<i>T2a1</i>	<i>IIA1</i>	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, ≤ 4,0 cm in größter Ausdehnung	<i>IIB</i>	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, ≤ 4,0 cm in größter Ausdehnung
<i>T2a2</i>	<i>IIA2</i>	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung	<i>IIA2</i>	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
<i>T2b</i>	<i>IIB</i>	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand	<i>IIB</i>	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand
<i>T3</i>	<i>III</i>	<i>Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere</i>	<i>III</i>	<i>Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere</i>
<i>T3a</i>	<i>IIIA</i>	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand	<i>IIIA</i>	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
<i>T3b</i>	<i>IIIB</i>	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere	<i>IIIB</i>	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
<i>T4</i>	<i>IV</i>	<i>Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens</i>	<i>IV</i>	<i>Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens</i>

<sup>a</sup>Das Carcinoma in situ ist in der jeweiligen FIGO-Klassifikation nicht enthalten, jedoch in der TNM-Klassifikation verankert  
<sup>b</sup>Die horizontale Ausdehnung ist in der FIGO-Klassifikation von 2018 nicht mehr stagingrelevant. Es wird dafür jedoch keine Begründung von der FIGO angeführt und auch keine relevanten Studien zitiert

**Tab. 5** Zusammenfassung von Standard-, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim *mikroinvasiven Karzinom* (Stadium T1a laut TNM-Klassifikation)

Name	Standardfaktor <sup>a</sup>	Risiko-/Prognosefaktor	Therapie-relevanz <sup>b</sup>
Tumorstadium	Ja	Ja	Ja
Tumortyp	Ja	Ja (nur neuroendokrin)	Unklar
Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)	Ja	Unklar	Nein
Lymphgefäßinfiltration (L-Status)	Ja	Unklar (ggf. sentinel)	Ja
Veneninvasion (V-Status)	Ja	Unklar	Ja
Lokalisation (endo-/ektozervikal)	Ja	Nein	Nein
Resektionsränder (R-Klassifikation)	Ja	Ja	Ja
Grading	Ja	Unklar <sup>c</sup>	Nein
p16	Nein (nur CIN)	Nein (nur CIN)	Nein
Ki-67	Nein (nur CIN)	Nein (nur CIN)	Nein
Invasionstiefe und Ausdehnung in mm	Ja	Ja	Ja <sup>d</sup>
Pelvine Lymphknotenmetastasen	Ja	Ja	Ja <sup>e</sup>
Mikro-/Makrometastasen	Ja	Unklar	Ja (pN0 versus pN1)
Immunhistochemisches Ultrastaging von Lymphknoten	Nein	Unklar	Nein

<sup>a</sup>Unter Standardfaktoren werden die regelhaft in der Routine erhobenen Faktoren der Tumorklassifikation verstanden und sind in den entsprechenden Kapiteln zur Aufarbeitung des Präparats beschrieben  
<sup>b</sup>Therapierelevanz versteht sich für die Aussagen der Leitlinie. Bei unklaren Faktoren wurde auf Expertenniveau entschieden  
<sup>c</sup>Zudem kaum G3 beim mikroinvasiven Karzinom  
<sup>d</sup>Entsprechend Tumorstadium  
<sup>e</sup>Paraaortale Lymphknotenmetastasen beim mikroinvasiven Karzinom nahezu ausgeschlossen

**Tab. 6** Zusammenfassung von Standard-, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim *makroinvasiven Karzinom* (Stadium > T1a laut TNM-Klassifikation)

Name	Standardfaktor <sup>a</sup>	Risiko-/Prognosefaktor	Therapie-relevanz <sup>b</sup>
Tumorstadium	Ja	Ja	Ja
Tumortyp	Ja	Ja (nur neuroendokrin)	Ja (nur neuroendokrin)
Wachstumsmuster beim Adenokarzinom (Silva-Pattern)	Ja/nein <sup>c</sup>	Ja (vermutlich <i>nur</i> endozervikaler Subtyp)	Unklar
Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)	Ja	Unklar	Nein
Lymphgefäßinfiltration (L-Status)	Ja	Unklar	Unklar
Veneninvasion (V-Status)	Ja	Unklar	Unklar
Lokalisation (endo-/ektozervikal)	Nein	Unklar	Nein
Resektionsränder (R-Klassifikation)	Ja	Ja	Ja
Tiefe Stromainvasion	Ja	Unklar <sup>d</sup>	Ja <sup>d</sup>
Grading	Ja	Ja	Ja <sup>e</sup>
p16	Nein (nur CIN)	Nein (nur CIN)	Nein
Ki-67	Nein (nur CIN)	Nein (nur CIN)	Nein
Invasionstiefe und Ausdehnung in mm	Ja	Unklar	Nein
Dreidimensionale Tumorgröße in cm	Ja	Ja <sup>f</sup>	Ja

mögliche therapeutische Targets noch keine relevante Rolle [9, 13, 33, 40, 54].

#### Fazit für die Praxis

- Beim Adenokarzinom wird, entsprechend der International Endocervical Adenocarcinoma Classification (IECC), zwischen HPV-assoziierten und non-HPV-assoziierten Karzinomen unterschieden.
- Das morphologische Wachstumsmuster bei (HPV-assoziierten) Adenokarzinomen (sog. Silva-Pattern) hat prognostische Relevanz und sollte im Befundbericht angegeben werden.
- Eine Multifokalität beim mikroinvasiven Zervixkarzinom ist definiert als der Nachweis voneinander histologisch klar separierter invasiver Foci mit einem minimalen Abstand von 0,2 cm.
- Aufgrund einer möglichen intratumoralen Heterogenität sollen Zervixkarzinome ≤ 2 cm vollständig und Tumoren > 2 cm mit einem Block pro Zentimeter größter Ausdehnung eingebettet werden.
- Bei der (radikalen) Trachelektomie/Hysterektomie sollen der vaginale Resektionsrand und das parametranne Gewebe vollständig eingebettet werden.
- Sentinellymphknoten sollen entlang ihrer Längsachse in 0,2 cm Abstand lamelliert, vollständig eingebettet und mittels Ultrastaging aufgearbeitet werden.
- Die FIGO-Klassifikation von 2009 bzw. TNM-Kategorisierung von 2017 wird beibehalten, die Angabe der FIGO-Klassifikation 2018/19 ist optional.
- Molekulare Marker spielen derzeit noch keine relevante Rolle in der Prognose und zum Therapieentscheid.

#### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Lars-Christian Horn**  
 Institut für Pathologie, Abteilung Mamma-, Gynäko- & Perinatalpathologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR  
 Liebigstraße 26, 04103 Leipzig, Deutschland  
 hornl@medizin.uni-leipzig.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** L.-C. Horn, M. W. Beckmann, M. Follmann, M. C. Koch, M. Nothacker, B. Pöschel, F. Stübs, D. Schmidt und A. K. Höhn geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.

**Tab. 6** (Fortsetzung)

Name	Standardfaktor <sup>a</sup>	Risiko-/Prognosefaktor	Therapie-relevanz <sup>b</sup>
Pelvine Lymphknotenmetastasen (N-Status)	Ja	Ja	Ja
Paraaortale Lymphknotenmetastasen (M-Status)	Ja	Ja	Ja
Mikro-/Makrometastasen	Ja	Unklar	Ja (pN0 versus pN1)
Isolierte Tumorzellen in Lymphknoten	Ja	Unklar	Unklar
Immunhistochemisches Ultrastaging von Lymphknoten	Nein	Unklar	Nein
HPV-Status beim Adenokarzinom	Nein	Unklar <sup>d</sup>	Nein

<sup>a</sup>Unter Standardfaktoren werden die regelhaft in der Routine erhobenen Faktoren der Tumorklassifikation verstanden und sind in den entsprechenden Kapiteln zur Aufarbeitung des Präparats beschrieben  
<sup>b</sup>Therapie-relevanz versteht sich für die Aussagen der Leitlinie. Bei unklaren Faktoren wurde auf Expertenniveau entschieden  
<sup>c</sup>Die Angabe des sog. Wachstumsmusters (sog. Silva-Pattern) wird insbesondere beim endozervikalen Subtyp des Adenokarzinoms der Cervix uteri empfohlen; dort ist sie offenbar prognostisch relevant (s. **Abb. 1**); bzgl. der prognostischen Relevanz auch bei anderen histologischen Subtypen liegen derzeit zu wenige Daten vor  
<sup>d</sup>Verschiedene Studien mit unterschiedlichen Definitionen  
<sup>e</sup>Nur in Kombination mit 2 weiteren Faktoren, nicht als Einzelfaktor  
<sup>f</sup>Bei FIGO IB/T1b-Tumoren Cut-off der maximalen Tumorausdehnung 2 bzw. 4 cm (s. Text), bei FIGO IIA/T2a-Tumoren Cut-off 4 cm  
<sup>g</sup>HPV-negative Adenokarzinome haben wahrscheinlich eine ungünstigere Prognose; siehe dazu auch IECC-Klassifikation und WHO 2020

Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

**Literatur**

- Alvarado-Cabrero I et al (2019) Micropapillary cervical adenocarcinoma: a clinicopathologic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 43(6):802–809
- Andikyan V et al (2014) Cervical conization and sentinel lymph node mapping in the treatment of stage I cervical cancer: Is less enough? *Int J Gynecol Cancer* 24(1):113–117

- Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, Kehoe ST, Konishi I, Olawaiye AB, Prat J, Sankaranarayanan R, Brierley J, Mutch D, Querleu D, Cibula D, Quinn M, Botha H, Sigurd L, Rice L, Ryu HS, Ngan H, Mäenpää J, Andrijono A, Purwoto G, Maheshwari A, Bafna UD, Plante M, Natarajan J (2019) Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 145(1):129–135
- Bosse T et al (2015) Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer—a pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer* 51(13):1742–1750
- Brambs CE et al (2019) The prognostic impact of grading in FIGO IB and IIB squamous cell cervical carcinomas. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 79(2):198–204
- Burk RD, Cancer Genome Atlas Research Network (2017) Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 543(7645):378–384
- College of American Pathologists (2013) Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the uterine cervix. [http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2013/Cervix\\_13protocol\\_3210.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/Cervix_13protocol_3210.pdf). Zugegriffen: 9. Juni 2021
- Cibula D et al (2018) The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 28(4):641–655
- Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L (2019) Cervical cancer. *Lancet* 393(10167):169–182
- Day E, Duffy S, Bryson G, Syed S, Shanbhag S, Burton K, Lindsay R, Siddiqui N, Millan D (2016) Multifocal FIGO stage IA1 squamous carcinoma of the cervix: criteria for identification, staging,

and its good clinical outcome. *Int J Gynecol Pathol* 35(5):467–474

- ESGO (2018) ESGO/ESTRO/ESP—guidelines for cervical carcinoma. <https://guidelines.esgo.org/media/2018/04/Cervical-cancer-Guidelines-Complete-report.pdf>. Zugegriffen: 9. Juni 2021
- Euscher ED et al (2008) Ultrastaging improves detection of metastases in sentinel lymph nodes of uterine cervix squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 32(9):1336–1343
- Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S (2019) Adenocarcinoma of the uterine cervix: pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. *Crit Rev Oncol Hematol* 135:103–114
- Ganesan R et al (2016) Neuroendocrine carcinoma of the cervix: review of a series of cases and correlation with outcome. *Int J Surg Pathol* 24(6):490–496
- Guani B et al (2019) Impact of micrometastasis or isolated tumor cells on recurrence and survival in patients with early cervical cancer: SENTICOL trial. *Int J Gynecol Cancer* 29(3):447–452
- Heeren AM, Punt S, Bleeker MC, Gaarenstroom KN, van der Velden J, Kenter GG, de Gruijl TD, Jordanova ES (2016) Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Mod Pathol* 29(7):753–763
- Hirschowitz L, Sen C, Murdoch J (2007) Primary endometrioid adenocarcinoma of the cervix with widespread squamous metaplasia—a potential diagnostic pitfall. *Diagn Pathol* 2:40
- Hodgson A et al (2019) International endocervical adenocarcinoma criteria and classification: validation and interobserver reproducibility. *Am J Surg Pathol* 43(1):75–83
- Horn LC, Beckmann MW, Follmann M, Koch MC, Mallmann P, Marnitz S, Schmidt D, German Cancer Society (2015) S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. *Pathologe* 36(6):585–593
- Horn LC, Höhn AK (2017) Processing and histopathological workup of hysterectomy specimens. *Springer Nature*,
- Horn LC et al (2005) Recommendations for the handling and oncologic pathology report of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease in gynecologic malignancies. *Pathologe* 26(4):266–272
- Horn LC et al (2006) Mixed small cell carcinomas of the uterine cervix: prognostic impact of focal neuroendocrine differentiation but not of Ki-67 labeling index. *Ann Diagn Pathol* 10(3):140–143
- Horn LC et al (2014) A cut-off value of 2 cm in tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 134(1):42–46
- Horn LC et al (2016) Grading of gynecological tumors: current aspects. *Pathologe* 37(4):337–351
- Horn LC et al (2019) The 2019 FIGO classification for cervical carcinoma—what’s new? *Pathologe* 40(6):629–635
- Horn LC et al (2019) Invasive stratified mucin-producing carcinoma (i-SMILE) of the uterine cervix: report of a case series and review of the literature indicating poor prognostic subtype of cervical adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 145(10):2573–2582
- Horn LC et al (2019) Prognostic relevance of low-grade versus high-grade FIGO IB1 squamous cell uterine cervical carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 145(2):457–462
- Jesinghaus M et al (2018) Introducing a novel highly prognostic grading scheme based on

- tumour budding and cell nest size for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *J Pathol Clin Res* 4(2):93–102
29. Kaliff M, Karlsson MG, Sorbe B, Bohr Mordhorst L, Helenius G, Lillsunde-Larsson G (2020) HPV-negative tumors in a Swedish cohort of cervical cancer. *Int J Gynecol Pathol* 39(3):279–288
  30. Karamurzin YS, Kiyokawa T, Parkash V, Jotwani AR, Patel P, Pike MC, Soslow RA, Park KJ (2015) Gastric-type endocervical adenocarcinoma: an aggressive tumor with unusual metastatic patterns and poor prognosis. *Am J Surg Pathol* 39(11):1449–1457
  31. Kim CH et al (2013) Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 23(5):964–970
  32. Lapuz C, Kondalsamy-Chennakesavan S, Bernshaw D, Khaw P, Narayan K (2016) Stage IB cervix cancer with nodal involvement treated with primary surgery or primary radiotherapy: patterns of failure and outcomes in a contemporary population. *J Med Imaging Radiat Oncol* 60(2):274–282
  33. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, Lu S, Kemberling H, Wilt C, Lubner BS, Wong F, Azad NS, Rucki AA, Laheru D, Donehower R, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Greten TF, Duffy AG, Ciombor KK, Eyring AD, Lam BH, Joe A, Kang SP, Holdhoff M, Danilova L, Cope L, Meyer C, Zhou S, Goldberg RM, Armstrong DK, Bever KM, Fader AN, Taube J, Housseau F, Spetzler D, Xiao N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Eshleman JR, Vogelstein B, Anders RA, Leach CA 3rd, Monk BJ (2018) Twenty-first century cervical cancer management: a historical perspective of the gynecologic oncology group/NRG oncology over the past twenty years. *Gynecol Oncol* 150(3):391–397
  34. Marret G, Borcoman E, Le Tourneau C (2019) Pembrolizumab for the treatment of cervical cancer. *Expert Opin Biol Ther* 19(9):871–877
  35. Matsuo K et al (2019) Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol* 152(1):87–93
  36. Mayr D, Schmoedel E, Höhn AK, Hiller GGR, Horn LC (2021) Aktuelle WHO-Klassifikation des weiblichen Genitale: Viel Neues, aber auch manch Altes. *Pathologe* 42(3):259–269
  37. McCluggage WG et al (2018) Data set for the reporting of carcinomas of the cervix: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Int J Gynecol Pathol* 37(3):205–228
  38. McLwaine P, Nagar H, McCluggage WG (2014) Multifocal FIGO stage 1A1 cervical squamous carcinomas have an extremely good prognosis equivalent to unifocal lesions. *Int J Gynecol Pathol* 33(3):213–217
  39. Meng Y, Liang H, Hu J, Liu S, Hao X, Wong MSK, Li X, Hu L (2018) PD-L1 expression correlates with tumor infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Cancer* 9(16):2938–2945
  40. Minion LE, Tewari KS (2018) Cervical cancer—state of the science: from angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. *Gynecol Oncol* 148(3):609–621
  41. Mirkovic J et al (2015) Targeted genomic profiling reveals recurrent KRAS mutations and gain of chromosome 1q in mesonephric carcinomas of the female genital tract. *Mod Pathol* 28(11):1504–1514
  42. Morgan S, Slodkowska E, Parra-Herran C, Mirkovic J (2019) PD-L1, RB1 and mismatch repair protein immunohistochemical expression in neuroendocrine

## Revised German guidelines on the diagnosis and treatment of carcinoma of the uterine cervix—what's new for pathologists in 2021?

In 2021, the 2015 German consensus guideline for the diagnosis and treatment of uterine cervical carcinoma was updated. The present article summarises the new recommendations for pathologists: the incorporation of the International Endocervical Adenocarcinoma Classification (IECC), which morphologically separates HPV-associated and non-HPV-associated adenocarcinomas, as well as the reporting of the prognostic relevant growth pattern of the adenocarcinoma of the endocervical subtype (Silva pattern). Histologically, multifocality has been defined as the presence of clearly invasive foci with a minimum distance between each focus of 0.2 cm. Because of its intratumoural heterogeneity, all carcinomas  $\leq 2$  cm in their largest dimension should be processed completely, and tumours  $> 2$  cm should be processed with one block per centimetre of their greatest dimension. In cases of (radical) trachelectomy/hysterectomy, the distal vaginal resection margin and all parametrial tissue should be processed completely. Sentinel lymph nodes have to be processed completely by lamellation along its long axis in 0.2 cm intervals. Immunohistochemical ultrastaging is mandatory. Staging should be performed using the 2009 FIGO classification and 2017 TNM classification. Reporting the revised 2018 FIGO classification is optional. To date, molecular markers have not been relevant for prognostication and treatment decision making.

### Keywords

Cutting · Workup · Diagnostic

- carcinoma, small cell type, of the uterine cervix. *Histopathology* 74(7):997–1004
43. Ojesina AI, Lichtenstein L, Freeman SS, Pedamalu CS, Imaz-Rosshandler I, Pugh TJ, Cherniack AD, Ambrogio L, Cibulskis K, Bertelsen B, Romero-Cordoba S, Treviño V, Vazquez-Santillan K, Guadarrama AS, Wright AA, Rosenberg MW, Duke F, Kaplan B, Wang R, Nickerson E, Walline HM, Lawrence MS, Stewart C, Carter SL, McKenna A, Rodriguez-Sanchez IP, Espinosa-Castilla M, Woie K, Bjorge L, Wik E, Halle MK, Hoivik EA, Krakstad C, Gabiño NB, Gómez-Macias GS, Valdez-Chapa LD, Garza-Rodríguez ML, Maytorena G, Vazquez J, Rodea C, Cravioto A, Cortes ML, Greulich H, Crum CP, Neuberg DS, Hidalgo-Miranda A, Escareno CR, Akslen LA, Carey TE, Vintermyr OK, Gabriel SB, Barrera-Saldaña HA, Melendez-Zajgla J, Getz G, Salvesen HB, Meyerson M (2014) Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. *Nature* 506(7488):371–375
  44. Omori M, Hashi A, Kondo T, Katoh R, Hirata S (2015) Dysregulation of CDK inhibitors and p53 in HPV-negative endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 34(2):196–203
  45. Ondič O, Němcová J, Alaghehbandan R, Černá K, Gomolčáková B, Kinkorová-Luňáčková I, Chytra J, Šidlová H, Májek O, Bouda J (2019) The detection of DNA methylation of tumour suppressor genes in cervical high-grade squamous intraepithelial lesion: a prospective cytological-histological correlation study of 70 cases. *Cytopathology* 30(4):426–431
  46. Park HM et al (2009) Endometrioid adenocarcinoma arising from endometriosis of the uterine cervix: a case report. *J Korean Med Sci* 24(4):767–771
  47. Parra-Herran C, Alvarado-Cabrero I, Hoang LN, Kiyokawa T, Kong CS, Park KJ, Stolnicu S, Zannoni (2020) Adenocarcinoma, HPV-associated of the uterine cervix. In: WHO classification of tumours of the female genital tract. IARC, Lyon, S367–371
  48. Peters EEM et al (2019) Reproducibility of lymphovascular space invasion (LVSI) assessment in endometrial cancer. *Histopathology* 75(1):128–136
  49. Rasty G, Hauspy J, Bandarchi B (2009) Assessment of sentinel lymph node in cervical cancer: review of literature. *J Clin Pathol* 62(12):1062–1065
  50. Reich O, Pickel H (2002) Multifocal stromal invasion in microinvasive squamous cell carcinoma of the cervix: how to measure and stage these lesions. *Int J Gynecol Pathol* 21(4):416–417
  51. Roma AA, Fadare O (2018) The pattern is the issue: recent advances in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Virchows Arch* 472(6):897–905
  52. Roma AA et al (2015) Invasive endocervical adenocarcinoma: a new pattern-based classification system with important clinical significance. *Am J Surg Pathol* 39(5):667–672
  53. Roma AA et al (2016) New pattern-based personalized risk stratification system for endocervical adenocarcinoma with important clinical implications and surgical outcome. *Gynecol Oncol* 141(1):36–42
  54. Roszik J et al (2018) Gene expression analysis identifies novel targets for cervical cancer therapy. *Front Immunol* 9:2102
  55. Roy M et al (2011) Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 122(2):269–274
  56. Saco A, Carrilho C, Focchi GRA, Kong CS, Mills AM, Park KJ, Regauer S (2020) Squamous cell carcinoma, of the uterine cervix. In: WHO classification of tumours of the female genital tract. IARC, Lyon, S347–350
  57. Satabongkoch N et al (2017) Prognostic value of tumor budding in early-stage cervical adenocarcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev* 18(6):1717–1722

58. Singh N, Gilks CB (2017) The changing landscape of gynaecological cancer diagnosis: implications for histopathological practice in the 21st century. *Histopathology* 70(1):56–69
59. Stolnicu S et al (2019) Clinical outcomes of HPV-associated and unassociated endocervical adenocarcinomas categorized by the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC). *Am J Surg Pathol* 43(4):466–474
60. Stolnicu S et al (2020) Invasive stratified mucinous carcinoma (ISMC) of the cervix often presents with high-risk features that are determinants of poor outcome: an international multicenter study. *Am J Surg Pathol* 44(10):1374–1380
61. Stolnicu S et al (2018) Stromal invasion pattern identifies patients at lowest risk of lymph node metastasis in HPV-associated endocervical adenocarcinomas, but is irrelevant in adenocarcinomas unassociated with HPV. *Gynecol Oncol* 150(1):56–60
62. Stolnicu S, Hoang L, Soslow RA (2019) Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix. *Virchows Arch* 475(5):537–549
63. Tewari KS et al (2014) Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 370(8):734–743
64. Vercellino GF, Erdemoglu E, Lichtenberg P, Muallem MZ, Richter R, Abu-Rustum NR, Plante M, Lécure F, Gregg S, Monk BJ, Sagae S, Denkert C, Keller M, Alhakeem M, Hellriegel M, Dückelmann AM, Chiantera V, Sehouli J (2019) A GCIIG international survey: clinical practice patterns of sentinel lymph node biopsies in cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 300(1):191–199
65. Wagner AE et al (2013) Impact of tumor size on survival in cancer of the cervix and validation of stage IIA1 and IIA2 subdivisions. *Gynecol Oncol* 129(3):517–521
66. WHO (2020) WHO classification of tumours of the female genital tract. IARC, Lyon
67. Wittekind C et al (2012) TNM supplement. A commentary on uniform use. Wiley-Blackwell, London
68. Wittekind C (2020) TNM Klassifikation maligner Tumoren – Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019. Wiley-VCH, Weinheim
69. Wittekind C (2017) TNM Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-VCH, Weinheim
70. Wright AA et al (2013) Oncogenic mutations in cervical cancer: genomic differences between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* 119(21):3776–3783
71. Wright JD et al (2019) Prognostic performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics cervical cancer staging guidelines. *Obstet Gynecol* 134(1):49–57



## Ich empfehle den Onlinekurs Geriatrie, weil ...



**Prof. Dr. med. Katrin Singler**

**Herausgeberin**

Universitätsklinik Nürnberg,  
Institut für Biomedizin des Alterns, Nürnberg

**... der Basiskurs dabei unterstützt, geriatrische Patienten evidenzbasiert zu behandeln.**

**Die Behandlungsqualität zu verbessern, liegt uns allen am Herzen!**

Ich freue mich, für diesen Onlinekurs renommierte Geriaterinnen und Geriater als Autoren gewonnen zu haben. Die 16 Module vermitteln klinisch relevantes Fachwissen für den Behandlungsalltag. Gemeinsam haben wir besonders auch auf die Praxisnähe, Didaktik und Prägnanz Wert gelegt. Die Module können entweder einzeln oder auch in ihrer Gesamtheit bearbeitet werden. Die Themen reichen von geriatrischen Assessments über Polymedikation, Frailty, Impfen bis zur Zahngesundheit im Alter.

**▶ Mit diesem QR-Code zum Onlinekurs Geriatrie und zum kostenlosen Demokurs Frailty.**

