

Onkologie 2023 · 29:944–949
<https://doi.org/10.1007/s00761-023-01381-2>
 Angenommen: 5. Juni 2023
 Online publiziert: 2. August 2023
 © Der/die Autor(en) 2023



Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms

Alina Sturdza · Johannes Knoth

Universitätsklinik für Radioonkologie, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien, Comprehensive Cancer Center, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Zusammenfassung

Hintergrund: Das lokal fortgeschrittene Zervixkarzinom ist eine schwerwiegende Erkrankung, bei der eine interdisziplinäre Behandlung das Optimum darstellt. Die Behandlung besteht gemäß der gemeinsamen Leitlinie der europäischen Gesellschaften für gynäkologische Onkologie, Strahlentherapie und Pathologie ab dem Stadium cT1b2/T2a2 N0 bzw. bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen aus einer primären Radiochemotherapie. Die Diagnostik erfolgt durch klinische Untersuchung, Biopsie und Bildgebung. Das Staging erfolgt nach FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) und TNM.

Methodik: Im vorliegenden Artikel wird der aktuelle Stand der Wissenschaft anhand der einschlägigen Literatur mit besonderem Fokus auf den Ergebnissen der EMBRACE-Studien dargestellt.

Ergebnisse: Durch Kombination aus Teletherapie und Magnetresonanztomographie(MRT)-gestützter, kombiniert intrakavitärer/interstieller, adaptiver Brachytherapie lassen sich, unabhängig vom lokalen Tumorstadium, lokale Kontrollraten von 92 % nach 5 Jahren und Gesamtüberlebensraten von 67 % nach 10 Jahren erreichen. Die kumulierte Nebenwirkungsrate Grad ≥ 3 nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) beträgt dabei 11 % nach 5 Jahren.

Schlussfolgerung: Die primäre Radiochemotherapie unter Anwendung moderner strahlentherapeutischer Techniken ist die empfohlene Behandlung lokal fortgeschrittener Karzinome ab dem Stadium T1b2. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist von entscheidender Bedeutung.

Schlüsselwörter

Übersicht zur Standardtherapie · Interdisziplinäres medizinisches Team · Bildgestützte Radiotherapie · Brachytherapie · EMBRACE Studien

In diesem Beitrag

- Inzidenz
- Symptomatik
- Diagnostik
- Staging
- Therapie
- Ergebnisse
- Nebenwirkungen
- Nachsorge

Die Behandlung des Zervixkarzinoms wurde in einer durch die europäischen Gesellschaften für gynäkologische Onkologie, Strahlentherapie und Pathologie gemeinsam erarbeiteten Leitlinie vereinheitlicht und besteht bereits für auf die Cervix uteri begrenzte Stadien aus einer primären Radiochemotherapie, sofern es sich um große Tumoren handelt. Durch die Anwendung moderner strahlentherapeutischer Techniken lassen sich dabei unter optimaler Schonung der umliegenden Risikoorgane Dosen applizieren, die zu exzellenter lokaler Kontrolle und sehr guten Gesamtüberlebensraten führen.

Inzidenz

Trotz Primärprävention (HPV-Impfung) und Sekundärprävention (Screening mittels Zytologie) bleibt das Zervixkarzinom mit einer Inzidenz von derzeit (2020) 8,4/100.000 Frauen in Österreich [1] eine schwerwiegende Erkrankung. Eine interdisziplinäre Behandlung ist anzustreben. Jeder suspekter makroskopischer Befund an der Portio sollte mittels Kolposkopie und kolposkopisch gezielter Biopsie weiterführend abgeklärt werden.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

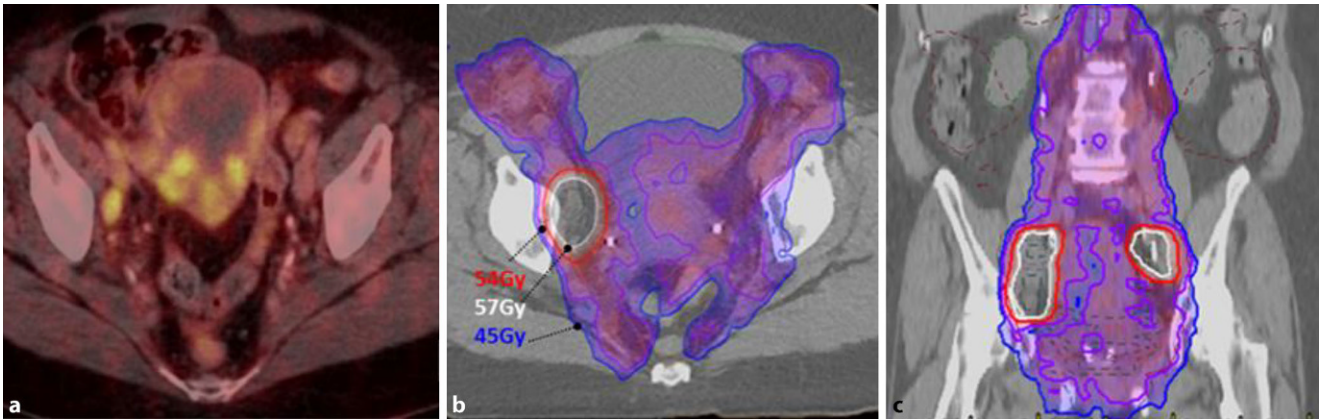


Abb. 1 ▲ Simultan integrierter Boost der Lymphknoten, Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT)-Planung. **a** PET-CT (axial) mit positivem Lymphknoten im Bereich der Iliakalgefäße rechts. **b** Bestrahlungsplanungs-CT (axial) mit Dosisverteilungen. *Blau* die das gesamte Behandlungsareal umschließende 45-Gy-Isodosis. *Rot* bzw. *weiß* die den mittels simultan integriertem Boost behandelten Lymphknoten umschließende 54/57-Gy-Isodose. **c** Bestrahlungsplanungs-CT (frontal) mit Dosisverteilungen. Darstellung eines weiteren Boostvolumens im Bereich der Iliakalgefäße links. Wegen des Lymphknotenbefalls in diesem Patientenbeispiel auch Aufnahme der paraaortalen Lymphknotenstationen in das Zielvolumen

Symptomatik

Obwohl sich das Zervixkarzinom in Frühstadien oft asymptomatisch präsentiert, gibt es manchmal klinische Hinweise wie postkoitale Kontaktblutungen, Blutungsanomalien wie beispielsweise Metrorrhagien oder Blutungen in der Postmenopause und/oder bräunlich oder blutig tingierten, häufig übelriechenden Fluor.

» In fortgeschrittenen Stadien kommt es u. a. zu Blutungen, Dysurie, Schmerzen im Becken, Lumbalgien, Obstipation

In fortgeschrittenen Stadien kommt es darüber hinaus zu Dys-/Pollakisurie durch Harnwegsinfekte, Ureterkompression bzw. -infiltration mit teils rezidivierender Pyelonephritis bei Hydronephrose, Harnblaseninfiltration, Schmerzen im Beckenbereich, Lumbalgien durch Infiltration des Plexus sacralis, Obstipation durch Rektumkompression bzw. -infiltration und/oder Schwellung der unteren Extremität(en) durch Lymphödem oder Thrombose.

Diagnostik

Die initiale Abklärung erfolgt durch klinische Untersuchung inklusive Kolposkopie und bei Verdacht auf ein Malignom auch durch eine Biopsie der Cervix uteri. Die weiterführende Bildgebung besteht einer-

seits aus einer Computertomographie (CT) von Thorax und Abdomen zur Beurteilung der Lymphknoten, zum Ausschluss von Fernmetastasen und zum Ausschluss einer Hydronephrose. Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) des kleinen Beckens können andererseits Tumorgroße, Infiltration der Parametrien und Tumorausdehnung in Nachbarorgane wie Blase und/oder Rektum beurteilt werden. Bei zeitnaher Verfügbarkeit bietet sich aufgrund der höheren Sensitivität für Lymphknotenmetastasen die Durchführung einer Positronenemissionstomographie-CT (PET-CT) statt der CT von Thorax und Abdomen an.

Staging

Die Stadieneinteilung erfolgt zumeist nach FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique), wobei seit dem FIGO Cancer Report 2018 auch bildgebende und pathologische Befunde in das Staging einfließen. Außerdem wird das Stadium FIGO IB seitdem in 3 Untergruppen aufgeteilt, und es wurde ein zusätzliches Stadium FIGO IIIC zur Beschreibung von Lymphknotenmetastasen eingeführt [2].

» Mittels MRT werden tendenziell höhere Stadien festgestellt

Beim Vergleich zwischen gynäkologischer Untersuchung und MRT kommt es bei etwa einem Viertel der Patientinnen zu

divergierenden Lokalstadien, wobei mittels MRT tendenziell höhere Stadien festgestellt werden. Für die Beurteilung einer möglichen lymphogenen Metastasierung bietet sich neben dem chirurgischen Sampling bzw. Sentinel-Exstirpation vor Resektion kleiner Tumoren v. a. eine PET-CT an [3–6]. Zunehmend wird jedoch entsprechend der Empfehlung der 2018 publizierten und in Bälde aktualisierten ESGO-ESTRO-ESP Guidelines (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO; European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO; European Society of Pathology, ESP) [7] auch das TNM-System angewandt.

Therapie

Die Behandlung des Zervixkarzinoms wurde in Europa im Rahmen der ESGO-ESTRO-ESP Guidelines homogenisiert. Ab dem Stadium T1b2/T2a2 N0 bzw. bei positiven Lymphknoten wird darin die definitive Radiochemotherapie inklusive Brachytherapie empfohlen, um eine mit einer höheren Morbidität verbundene Kombination aus Resektion und Bestrahlung zu vermeiden [7].

Die Radiotherapie besteht zunächst aus einer Teletherapie des Primärtumors inklusive des gesamten Uterus sowie der Beckenlymphabflusswege über 5 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 45–50,4 Gray (Gy) bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy täglich. Idealerweise wird sie nach CT- und MRT-

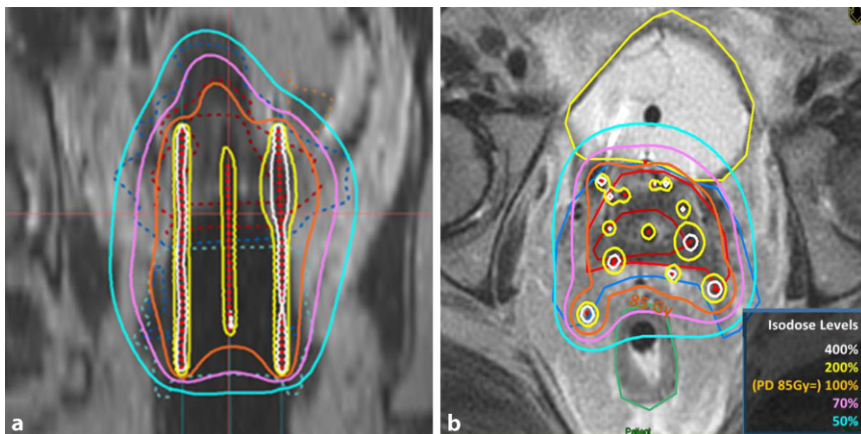


Abb. 2 ▲ „Image-guided adaptive brachytherapy“, interstitielles Verfahren. **a** Frontale Ansicht. Stift im Zervikalkanal und (schemenhaft) Ringapplikator sowie 2 interstitielle Nadeln. **b** Axiale Ansicht. In der Mitte der Stift im Zervikalkanal, umgeben von 12 interstitiellen Nadeln. Resttumor rot umrandet, Harnblase gelb, Rektum grün. Außerdem Isodosenverteilungen; die den Tumor umschließende 85-Gy-Isodosen in Orange

gestützter Planung mittels intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) bzw. „volumetric modulated arc therapy“ (VMAT) durchgeführt, um eine optimale Schonung der umgebenden Risikoorgane zu gewährleisten. Ein weiterer Ansatz zur Schonung des umliegenden Gewebes ist eine, je nach Blasenfüllung und Lage des Uterus, täglich adaptierte Anordnung des Zielgebiets, um ein „geographical miss“ zu vermeiden. Positive Lymphknoten können mit einer höheren Einzeldosis pro Tag bis zu einer Äquivalenzdosis von 60 Gy ausgelastet werden (▣ Abb. 1).

Konkomitant wird einmal wöchentlich Cisplatin in einer Dosierung von 40 mg/m² Körperoberfläche über 5 Zyklen verabreicht [8]. Bei eingeschränkter Nierenfunktion stehen alternativ Carboplatin [9] bzw. Mitomycin/5-Fluorouracil zur Verfügung [10].

» Die Brachytherapie sollte bevorzugt als „image-guided adaptive brachytherapy“ durchgeführt werden

Gegen Ende der Teletherapie wird ohne zeitliche Latenz eine Brachytherapie im Bereich des Resttumors angeschlossen. Um ein eventuelles Tumorshrinking vor Brachytherapie zu ermöglichen, sollten zumindest 38 Gy mittels Teletherapie appliziert worden sein. Die Brachytherapie sollte bevorzugt als „image-guided adaptive brachytherapy“ (IGABT), welche als

Goldstandard gilt, durchgeführt werden. Im Regelfall werden dabei nach MRT-gestützter Planung im HDR(High-Dose-Rate)-Verfahren nochmals 40–50 Gy Äquivalenzdosis in 2 Sitzungen über 4 Fraktionen appliziert, sodass am Tumor in Summe aus Tele- und Brachytherapie 85–95 Gy verabreicht werden. Sofern es die Resttumorgröße erfordert, sollte ein interstitielles Verfahren mit einer Kombination aus Stift-/Ringapplikator und Hohladeln gewählt werden (▣ Abb. 2). Die Gesamtbehandlungsdauer aus Tele- und Brachytherapie sollte 45–50 Kalendertage nicht überschreiten, da jeder zusätzliche Tag das Gesamtüberleben nach 5 Jahren um jeweils ein Prozent reduziert [11].

Ergebnisse

Über alle Stadien hinweg kann mithilfe der beschriebenen Therapie eine lokale Kontrolle von 92 % nach 5 Jahren erreicht werden [12, 13]. Im Stadium T1b wird eine lokale Kontrolle von 98 % nach 5 Jahren erreicht [14]. Selbst bei fortgeschrittenen Tumoren in den Stadien T3b/T4 kann durch die Etablierung der MRT-gestützten Brachytherapie zu Beginn des 21. Jahrhunderts eine lokale Kontrollrate von 92 % bzw. 91 % nach 5 Jahren erzielt werden [12]. Risikofaktoren für eine reduzierte lokale Kontrolle sind u. a. nichtplattenepitheliale Histologie, Tumolvolumen zum Zeitpunkt der Brachytherapie, Gesamtdosis am Primärtumor, Tumornekrose und Gesamtbe-

handlungszeit [15]. Das Volumen des Resttumors beeinflusst auch das Gesamtüberleben [16]. Das vom Tumorstadium unabhängige Gesamtüberleben nach 10 Jahren beträgt 67 % und ist damit um 25 % höher als nach einer Behandlung mittels alleiniger Teletherapie [12].

Nebenwirkungen

Bei 11 % der Patientinnen tritt kumuliert über die ersten 5 Jahre nach Behandlung eine Morbidität mit einem Grad ≥ 3 nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) im Bereich des Gastrointestinal- und/oder Urogenitaltrakts auf [17], wobei Symptome wie Diarrhö [18], Bauchkrämpfe, Dysurie [19], Schmerz oder Übelkeit transientser Natur sind. Andere Symptome wie Abgeschlagenheit, erhöhte Harnfrequenz [20], Lymphödem oder Schlafstörungen können hingegen bei 10–15 % der Patientinnen nach subjektiver Einschätzung anhand des EORTC-QLC30-Fragebogens (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Cancer Questionnaire) persistieren [21]. Schwere Nebenwirkungen wie Fistelbildungen oder Nekrosen stellen eine Rarität dar [12].

Nachsorge

Die Nachsorge sieht Kontrollen alle 3 Monate mittels gynäkologischer Untersuchung \pm MRT des Beckens sowie Bestimmung des Tumormarkers „squamous cell carcinoma antigen“ (SCC) für die ersten 2 Jahre vor, da die meisten Rezidive in diesem Zeitraum auftreten. Anschließend können die Intervalle bei Tumorfreiheit auf 6 Monate ausgeweitet werden.

» Die Mehrzahl der Rezidive tritt innerhalb von zwei Jahren nach Therapieende auf

Nach 5 Jahren ist eine jährliche Kontrolle ausreichend. Zumindest einmal im Jahr sollte auch eine CT-Untersuchung von Thorax und Abdomen durchgeführt werden. Ob eine Ausweitung der Intervalle, basierend auf PET-CT- und MRT-Parametern, möglich ist (Stichwort: „Radiomics“) [4–6], müssen weitere Studien zeigen.

Hier steht eine Anzeige.



Fazit für die Praxis

- Die Radiochemotherapie wird ab dem Stadium T1b2/T2a2 N0 als Standardtherapie des Zervixkarzinoms empfohlen.
- Mittels primärer Radiochemotherapie lassen sich über alle Stadien lokale Kontrollraten von 92% nach 5 Jahren sowie Gesamtüberlebensraten von 67% nach 10 Jahren erreichen.
- Das Staging gemäß FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) wurde 2018 aktualisiert und beinhaltet nun auch bildgebende und pathologische Befunde sowie eine eigene Subgruppe für N1-Patientinnen.

Korrespondenzadresse

Dr. Alina Sturdza

Universitätsklinik für Radioonkologie, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien, Comprehensive Cancer Center, Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
oncology@drsturdza.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Sturdza und J. Knoth geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. 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>.

Radiochemotherapy of cervical cancer

Background: Locally advanced cervical cancer is a severe disease that should optimally be treated in an interdisciplinary manner. According to the joint guideline of the European societies for gynaecological oncology, radiotherapy and pathology, treatment consists of primary radiochemotherapy from stage cT1b2/T2a2 N0 or in the case of lymph node metastases. Diagnosis is made by clinical examination, biopsy and imaging. Staging is done according to FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) and TNM (tumor, nodes and metastases) classifications.

Methods: The aim of this article is to present the current state of the art based on the relevant literature with a special focus on the results of the EMBRACE studies.

Results: Combining external beam radiotherapy with magnetic resonance imaging (MRI)-guided combined intracavitary/interstitial adaptive brachytherapy, local control rates of 92% at 5 years and overall survival rates of 67% at 10 years can be achieved, regardless of local tumour stage. The cumulative adverse event rate of grade ≥ 3 according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) is 11% after 5 years.

Conclusion: Primary radiochemotherapy using modern radiotherapeutic techniques is the recommended treatment for locally advanced cervical cancer from stage T1b2 onwards. Close interdisciplinary collaboration is crucial.

Keywords

State of the art review · Interdisciplinary health team · Image-guided radiotherapy · Brachytherapy · EMBRACE studies

Literatur

1. International Agency for Research on Cancer. gco.iarc.fr. Zugegriffen: 01.07.2023
2. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN et al (2018) Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 143(Suppl 2):22–36
3. Knoth J, Pötter R, Jürgenliemk-Schulz IM et al (2020) Clinical and imaging findings in cervical cancer and their impact on FIGO and TNM staging—An analysis from the EMBRACE study. *Gynecol Oncol* 159(1):136–141
4. Lucia F, Bourbonne V, Pleyers C et al (2023) Multicentric development and evaluation of (18)F-FDG PET/CT and MRI radiomics models to predict para-aortic lymph node involvement in locally advanced cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06180-w>
5. Su CH, Chen WM, Chen M et al (2023) Survival effect of pre-RT PET-CT on cervical cancer: Image-guided intensity-modulated radiation therapy era. *Front Oncol* 13:1012491
6. Weyl A, Chollet C, Gabiache E et al (2023) PET-MRI for evaluation of response to radiochemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003958>
7. Cibula D, Potter R, Planchamp F 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
8. Rose PG, Java J, Whitney CW et al (2015) Nomograms predicting progression-free survival, overall survival, and pelvic recurrence in locally advanced cervical cancer developed from an analysis of identifiable prognostic factors in patients from NRG oncology/gynecologic oncology group randomized trials of Chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 33(19):2136–2142
9. Xue R, Cai X, Xu H et al (2018) The efficacy of concurrent weekly carboplatin with radiotherapy in the treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 150(3):412–419
10. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S et al (2003) Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(5):1226–1232
11. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A et al (2016) Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 120(3):441–446
12. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP et al (2021) MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 22(4):538–547
13. Sturdza A, Potter R, Fokdal LU et al (2016) Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 120(3):428–433
14. Petric P, Lindegaard JC, Sturdza A et al (2021) Results of image guided brachytherapy for stage IB cervical cancer in the RetroEMBRACE study. *Radiother Oncol* 157:24–31
15. Schmid MP, Lindegaard JC, Mahantshetty U et al (2023) Risk factors for local failure following Chemoradiation and magnetic resonance image-guided Brachytherapy in locally advanced cervical cancer: results from the EMBRACE-I study. *J Clin Oncol* 41(10):1933–1942
16. Sturdza AE, Pötter R, Kossmeier M et al (2021) Nomogram predicting overall survival in patients with locally advanced cervical cancer treated with Radiochemotherapy including image-guided

- Brachytherapy: a retro-EMBRACE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 111(1):168–177
17. Fokdal L, Sturdza A, Mazon R et al (2016) Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol* 120(3):434–440
 18. Jensen NB, Pötter R, Spampinato S et al (2021) Dose-volume effects and risk factors for late diarrhea in cervix cancer patients after Radiochemotherapy with image guided adaptive Brachytherapy in the EMBRACE I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 109(3):688–700
 19. Spampinato S, Fokdal LU, Pötter R et al (2021) Risk factors and dose-effects for bladder fistula, bleeding and cystitis after radiotherapy with imaged-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: An EMBRACE analysis. *Radiother Oncol* 158:312–320
 20. Spampinato S, Fokdal LU, Pötter R et al (2021) Importance of the ICRU bladder point dose on incidence and persistence of urinary frequency and incontinence in locally advanced cervical cancer: An EMBRACE analysis. *Radiother Oncol* 158:300–308
 21. Vittrup AS, Tanderup K, Bentzen SM et al (2021) Persistence of late substantial patient-reported symptoms (LAPERS) after Radiochemotherapy including image guided adaptive Brachytherapy for locally advanced cervical cancer: a report from the EMBRACE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 109(1):161–173



e.Medpedia: Die Online-Enzyklopädie für Ärztinnen und Ärzte

e.Medpedia, die digitale Enzyklopädie für Ärztinnen und Ärzte, ermöglicht das schnelle Nachschlagen auf Basis medizinischer Standardwerke von Springer.

- Enthält Inhalte von über 30 etablierten Referenzwerken von Springer
- Inklusive unzähliger Abbildungen, klinischer Bilder, Tabellen und Schemata sowie Videos
- Verfasst von über 4.000 renommierten Fachärztinnen und Fachärzten, gesichert durch Peer Review-Verfahren
- Einfache Suchfunktion mit schneller Erkennung der Suchwörter
- Über 15.600 Querverlinkungen zwischen den einzelnen Einträgen
- Wird kontinuierlich erweitert und aktualisiert
- In vielen Fällen ergänzt um aktuelle Artikel aus den Fachzeitschriften von Springer



Weitere Informationen finden Sie unter:
www.springermedizin.de/eMedpedia

➤ Auch als Smartphone App nutzbar!

Springer Medizin

So geht Nachschlagen heute!

e.Medpedia – die digitale Enzyklopädie

Schon gratis getestet?