

Leitlinienreport

S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“

Version 1.0 – September 2014

AWMF-Registernummer: 032/033OL

Leitlinienreport

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zum Leitlinienreport	5
1.1. Autoren des Leitlinienreports.....	5
1.2. Herausgeber	5
1.3. Federführende Fachgesellschaft.....	5
1.4. Finanzierung der Leitlinie	5
1.5. Kontakt.....	5
1.6. Zitierweise	5
1.7. Dokumente zur Leitlinie	6
1.8. Verwendete Abkürzungen	7
2. Geltungsbereich und Zweck	12
2.1. Abgrenzung von anderen Leitlinien	13
2.2. Adressaten.....	14
2.2.1. Patientenzielgruppe.....	14
2.2.2. Anwenderzielgruppe.....	14
2.2.3. Versorgungsbereich.....	14
2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	15
2.4. Ziele der Leitlinie.....	15
3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	17
3.1. Leitlinienkoordination	17
3.2. Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen und ihre Mandatsträger.....	17
3.2.1. Patientinnenbeteiligung	21
3.2.2. Methodische Begleitung.....	21
3.3. Sonderregelungen	21
3.4. Arbeitsgruppen	22
4. Fragestellung und Gliederung	24
4.1. Themenkomplexe	24
4.2. Schlüsselfragen	25

5. Methodik	27
5.1. Evidenzbasierung	27
5.1.1. Leitlinienadaptation	27
5.1.2. Systematische Recherchen	42
5.1.3. De–Novo Recherche der zentralen Leitlinienkoordination zu Bevacizumab	96
5.1.4. Konsensbasierte Empfehlungen	102
5.1.5. Kapitel auf Basis von international recommendations	102
5.1.6. Konsensusstärke und Evidenzgrundlage der Empfehlungen und Statements	104
5.1.7. Konsensusstärke und Level of Evidence der abgestimmten Abbildungen/Flowcharts....	119
5.1.8. Abstimmungsergebnisse Infokästen/Tabellen	119
5.2. Maßnahmen zur Qualitätssicherung des Leitlinienupgrades auf S3–Niveau	120
5.2.1. Arbeitsmaterialien	120
5.2.2. Korrespondenz.....	120
5.2.3. Protokolle.....	120
5.2.4. Verfahrensabläufe	121
5.2.5. Transparenz	121
5.2.6. Peer–Review	121
5.2.7. Abnahme durch Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Institutionen	121
5.2.8. Archivierung.....	121
5.2.9. Einsichtnahme	122
5.2.10. Darlegung der Evidenzgrundlage und der daraus resultierenden Empfehlungsstärke ...	122
5.3. Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung.....	123
5.3.1. Empfehlungsgraduierung.....	123
5.3.2. Klinische Beurteilung – Klassifizierung der Empfehlungsgrade.....	123
5.3.3. Statements	124
5.3.4. Expertenkonsens (EK)	124
5.3.5. Expertenkonsens (EK) nach systematischer Recherche	124
5.3.6. Klassifikation der Konsensusstärke	125
5.3.7. Formale Konsensusverfahren	125
5.3.8. Konsensuskonferenz	127
5.3.9. Webkonferenz–/Telefonkonferenzbasierte Konsensuskonferenz	131
5.3.10. Finale Webkonferenz–/Telefonkonferenzbasierte Konsensuskonferenz.....	134
6. Zeitlicher Ablauf	138
6.1. Organisatorischer Ablauf.....	138
6.2. Termine und Themen der Konsensuskonferenzen.....	138
7. Qualitätsindikatoren	140

8. Externe Begutachtung und Verabschiedung	148
9. Redaktionelle Unabhängigkeit.....	162
9.1. Darstellung und Umgang mit Interessenkonflikten.....	162
10. Verbreitung und Implementierung	165
11. Anhänge.....	167
11.1. Musterformular Interessenkonflikte	167
11.2. Qualitätsbewertungen der adaptierfähigen evidenzbasierten Leitlinien	170
11.3. Suchstrategien der Aktualisierungsrecherche zu Erythropoetin.....	171
11.4. Suchstrategien für die Recherche nach systematischen Reviews und Meta-Analysen.....	175
11.5. Tabellarische Aufstellung der Interessenkonflikte	185
11.6. Bewertung der Interessenkonflikte.....	197
11.7. Umgang mit Interessenkonflikten der Kategorie II.....	200
11.8. Themenkomplexe/Arbeitsgruppen und Besetzung.....	200
11.9. Schlüsselfragen und Strategie der Evidenzaufarbeitung.....	202
11.10. Zeitlicher Ablauf, methodische Schritte, Verantwortlichkeiten der Erstellung der S3-Leitlinie (Upgrade von S2k-Leitlinie) 2010–2014.....	223
11.11. Algorithmus Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung von Quellen.....	228
11.12. Methodische Qualität der wissenschaftlichen Belege: Klassifizierung der Evidenzstärke	229
11.13. Schema der Empfehlungsgraduierung	230
11.14. SIGN-Checklist	231
12. Abbildungsverzeichnis	235
13. Tabellenverzeichnis.....	235
14. Literaturverzeichnis.....	237

1. Informationen zum Leitlinienreport

Dieser Leitlinienreport bezieht sich auf den Erstellungsprozess der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (AWMF-Registernummer 032/033OL) 2011-2014.

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Dr. Martin C. Koch, Prof. Matthias W. Beckmann, Dr. Markus Follmann MPH MSc, Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer, Stefanie Bernreuther, Anna-Lisa Brandl, Dr. Heike Raatz MSc (eigener Report), Laura Sammet, Dipl. geogr. Reina Tholen MPH (eigener Report), Moritz Thomas, Dr. Simone Wesselmann MBA

1.2. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e. V. (DKH)

1.3. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)



Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO)

1.4. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin
leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.6. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Leitlinienreport, 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, [Stand: TT.MM.JJJJ]

1.7. Dokumente zur Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um den Leitlinienreport zur Erstellung der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, welche über die folgenden Seiten zugänglich ist:

- AWMF (www.leitlinien.net)
- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>)
- Deutsche Krebsgesellschaft (http://www.krebsgesellschaft.de/wub_1levidenzbasiert,120884.html)
- Deutsche Krebshilfe (<http://www.krebshilfe.de/>)
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (<http://www.ago-online.de/index.php?lang=de&site=guidelines>)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (<http://www.dggg.de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/>)
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net>)

Neben der Langversion und Kurzversion der Leitlinie gibt es außerdem die folgenden ergänzenden Dokumente zur Leitlinie:

- Patientinnenleitlinie (Laienversion)
- DIA-Version (englisch, deutsch)
- Evidenzbericht des CEB, Basel: Erstellung der interdisziplinären S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ von Dr. Heike Raatz MSc, Dr. sc. Viktoria Gloy und Hanna Ewald MPH, CEB, Basel
- Evidenzberichte von Dipl. geogr. Reina Tholen MPH zu Physio- bzw. Bewegungstherapeutischen Verfahren.

Diese Dokumente werden ebenfalls online auf den obengenannten Internetseiten verfügbar sein.

1.8. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ABO	Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AG	Arbeitsgruppe
AG CPC	Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AGR	Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Radiologie
AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AOP	Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie
APM	Arbeitsgemeinschaft für Palliativmedizin
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin [Zusammenschluss ARNS und ASO]
AUO	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZÄD	Berufsverband zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BLFG	Arbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
BNGO	Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland
BNHO	Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH
BVF	Berufsverband der Frauenärzte

Abkürzung	Erläuterung
c/o	care of (dt. wörtlich in der Obhut von, sinngemäß wohnhaft bei)
CAO-V	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie – Viszeralchirurgie
CCO	Cancer Care Ontario
CD	Compact Disc, digitales Speichermedium
CDR	clinical decision rule
CME	Continuing Medical Education
COI	conflict of interest, Interessenkonflikt
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DELBI	Deutsches Leitlinienbewertungsinstrument
DFS	Disease free survival
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGOP	Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
DGS	Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DGZ	Deutsche Gesellschaft für Zytologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DKK	Deutscher Krebskongress der DKG
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
DRV	Deutsche Rentenversicherung
DVSG	Deutsche Vereinigung für Sozialarbeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Erläuterung
EK	Expertenkonsens in anderen LL auch GCP (good clinical practice)
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
FDG	Tracer: [18F]-Fluor-2-Desoxy-D-Glukose
FG	Fachgesellschaft
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (franz. für „Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde“).
FSH	Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
gGmbH	Gemeinnützige GmbH
G-I-N	Guidelines International Network
GKFP	Gesetzliches Krebsfrüherkennungsprogramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GoR	grade of recommendation, Empfehlungsgrad
HE	Hysterektomie
HPV	Humanes Papilloma Virus
i.R.	im Rahmen
ICD-10	Internationale Klassifikation von Krankheiten, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	Keine Angabe
KOK	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
KoQk	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister
LL	Leitlinie
LNE	Lymphonodektomie
LoE	Level of evidence, Evidenzstärke
LOM	Leistungsorientierte Mittel
MdK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen
MFS	Metastasis free survival

Abkürzung	Erläuterung
MPH	Master of Public Health
MRT	Magnetresonanztomographie
MSc	Master of Science
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCCPC	National Collaborating Centre for Primary Care
NGC	National Guideline Clearinghouse
OEGGG	Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
OL	Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfe
OP	Operation
OPH	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie
OS	Overall survival
PD	Privatdozent
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free survival
PRIO	Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie
RCHT	Radiochemotherapie
RCT	Randomised controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
ReHa	Rehabilitation
RFA	Radiofrequenzablation,
Rö-Thorax	Röntgenthorax
RT	Radiotherapie
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen, Tumormarker
SGGG	Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNLE/B	Sentinellymphknotenexzision/biopsie
Sono	Sonographie

Abkürzung	Erläuterung
SOP	standard operating procedure, Standard (-vorgehensweise)
SPECT	single photon emission computed tomography, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SR	Systematic review
STD	sexual transmitted disease
UFK	Universitätsfrauenklinik
WHO	World Health Organization. Weltgesundheitsorganisation
ZVK	Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten

2. Geltungsbereich und Zweck

Das Zervixkarzinom hat in den letzten 30 Jahren in seiner Inzidenz deutlich abgenommen. Dies ist vor allem bedingt durch das 1971 eingeführte gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm. Die Reduktion der Inzidenz, unter anderem auch durch Behandlung der präinvasiven Läsionen, hat aber nicht dazu geführt, dass die Mortalität und insbesondere auch die Morbidität der Patientin mit Zervixkarzinom in den letzten zehn Jahren deutlich reduziert werden konnte. Trotz fortschreitendem technischen Fortschritt und neuen innovativen Therapieansätzen konnte daran bislang nichts verändert werden.

Das Zervixkarzinom ist unter den Tumoren derzeit das einzige Karzinom, welches auch 2010 weiterhin klinisch (FIGO-Klassifikation) klassifiziert wird. Die Therapieentscheidung richtet sich im Gegensatz zu allen anderen Malignomen nicht nach technisch-diagnostischen beziehungsweise operativ-diagnostischen Kriterien oder dem postoperativen TNM-Stadium. Die bisher vorliegenden Versionen der S2-k Leitlinie zur Diagnostik Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom haben in der Version von 1999, 2004 und 2008 versucht diese Aspekte aufzunehmen. Dennoch zeigen die aktuellen Umfragen zu Qualitätssicherungsmaßnahmen, dass die Therapie der Patientin mit Zervixkarzinom weiterhin ausgesprochen heterogen ist [1, 2]. Viele verschiedene Therapievariationen mit Kombinationen unterschiedlicher Ansätze werden bei den Patientinnen durchgeführt. Fasst man diese Kombinationsansätze und die Literatur zusammen, so bestehen derzeit mehr als 20 verschiedene Therapieoptionen in der adjuvanten Situation für die Patientin mit Zervixkarzinom. Dieses zeigt, dass die eingesetzten Therapiestandards und folglich die Therapiequalität ausgesprochen variabel sind. Indirekt könnte dies ein Grund dafür sein, dass sich in Bezug auf Überleben der Patientin und therapiebedingte Morbiditäten keine signifikanten Verbesserungen in den letzten Jahren nachweisen lassen.

Eine Verbesserung der Behandlungsqualität der Patientin mit Zervixkarzinom erfolgte mit Gründung der Zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren nach den Anforderungen der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) beziehungsweise der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) seit 2008. Diese Zentren müssen neben einer entsprechenden Fallzahl die adäquate Versorgungsstruktur und die Einhaltung der leitlinien-gerechten Therapiestandards nachweisen. Mit Definition von Qualitätsindikatoren in den Leitlinien können diese in den zertifizierten Einheiten abgefragt werden, so dass die Einhaltung der leitlinienkonformen Therapie und der dokumentierten Qualitätsindikatoren überprüft werden kann.

International existieren Leitlinien und Empfehlungen auf unterschiedlichem Wertigkeitsniveau, wobei höhergradige Leitlinien derzeit vom NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), vom NIH (National Institute of Health), vom SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) sowie von der Europäischen Union im Sinne von Versorgungsleitlinien bearbeitet werden. In diesen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des invasiven Zervixkarzinoms und v.a. in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion nehmen aber die Früherkennung und die Diskussion über die HPV-Impfung/-testung den größten Teil ein. Dieser Abschnitt wird in dieser deutschen Leitlinie nicht umfänglich behandelt.

Hier erfolgte aufgrund der Komplexität und der politischen Brisanz dieses Themengebiets die Auslagerung in eine gesonderte S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL). Dies soll eine umfängliche Darstellung und

Evidenzaufarbeitung der Datenlage zur Früherkennung und Prävention des Zervixkarzinoms ermöglichen. Zudem wird die Zervixkarzinomfrüherkennung auch in den Richtlinien der Gesetzlichen Krebsfrüherkennung des G-BA abgebildet.

Es wird an dieser Stelle auf die etablierten, weiter unten im Text genannten, gesonderten Leitlinien verwiesen.

Auf Grund der Problematik der Versorgungsunsicherheit, der nicht gesenkten Mortalität und Morbidität sowie der derzeit vorhandenen großen Therapievarianz, war es unbedingt notwendig ein Upgrade auf das S3-Leitlinienniveau der vorhandenen S2-k Leitlinie durchzuführen.

Weiterhin wurden Qualitätsindikatoren erstellt, welche in die Zertifizierung der Gynäkologischen Krebszentren einfließen.

Die im Rahmen der Leitlinienentwicklung definierten Qualitätsindikatoren sind dann die Grundlage zum einen für die Zertifizierung der Gynäkologischen Krebszentren, zum anderen aber auch für die entsprechende Dokumentation im Rahmen der klinischen Krebsregister und damit für den Nachweis von Behandlungserfolgen.

2.1. Abgrenzung von anderen Leitlinien

Die Anhebung auf S3-Niveau basiert auf den Vorarbeiten der S2-k Leitlinie unter Reduktion des vorherigen Kapitels Prävention und Früherkennung. Dieses soll mit Hinweis auf eine neu zu konzipierende S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) einschließlich früher präinvasiver Läsionen und HPV-Infektion reduziert werden, wobei aber der Übergang von der hochgradigen präinvasiven Läsionen zur Mikroinvasion beziehungsweise das mikroinvasive Zervixkarzinom und dessen Behandlung Ansatzpunkt für die vorliegende S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (AWMF-Registernummer 032/033OL) gibt.

Die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (AWMF-Registernummer 032/033OL) befasst sich somit ausschließlich mit dem Zervixkarzinom (beginnend bei hochgradigen präinvasiven Läsionen, exklusive frühe Vorstufen/präinvasive Läsionen).

Damit ist die vorliegende S3-Leitlinie von drei anderen HPV-Leitlinien, die eventuell Themenüberschneidungen umfassen, klar abgegrenzt. Früherkennung und (Impf-) Prävention sind nicht Bestandteil der S3-Leitlinie, sondern werden in den bereits bestehenden Leitlinien abgehandelt:

- S1-Leitlinie der Deutschen STD-Gesellschaft in Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft: „Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre“ (AWMF-Registernummer 059 - 001) [Upgrading zur S2k-Leitlinie geplant, Antrag vom 15.02.2012, geplante Fertigstellung 31.12.2014].
- S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: „Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und HPV-assoziiierter präinvasiver Läsionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe“ (AWMF-Registernummer 015 - 027). Upgrade in S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015 - 027OL) inklusive frühe

präinvasive Läsionen und HPV-Infektion bereits begonnen [Antrag vom 03.12.2012, geplante Fertigstellung 31.12.2014].

- S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (AG HPV-Management-Forum), in Zusammenarbeit mit der Deutschen STD-Gesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft: „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“ (AWMF-Registernummer 082 - 002) [gültig bis 31.12.2018].

2.2. Adressaten

2.2.1. Patientenzielgruppe

Diese S3-Leitlinie richtet sich an alle Patientinnen, die an einem Zervixkarzinom (Gebärmutterhalskrebs) [inklusive mikrovaskuläre Läsionen/hochgradige Vorstufen, exklusive frühe Vorstufen/präinvasive Läsionen] erkrankt sind und an deren Angehörige.

2.2.2. Anwenderzielgruppe

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an alle Ärzte und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der ambulanten und/oder stationären Versorgung sowie Rehabilitation von Patientinnen mit Zervixkarzinom befasst sind, vor allem an Gynäkologen, Gynäkologische Onkologen, Radiologen, Pathologen, Radioonkologen, Hämatonkologen, Psychoonkologen und Pflegekräfte.

Weitere Adressaten sind

- Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände,
- Interessenvertretungen der Frauen (Frauengesundheitsorganisationen, Patienten- und Selbsthilfeorganisationen),
- Qualitätssicherungseinrichtungen und Projekte auf Bundes- und Länderebene (z.B. AQUA, KoQK, ADT, GEKID, „gesundheitsziele.de“),
- Gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene,
- Kostenträger,
- sowie die (Fach-) Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

2.2.3. Versorgungsbereich

Die Leitlinie umfasst das gesamte Spektrum der Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, inklusive der Patientin mit mikrovaskulären Läsionen/hochgradigen Vorstufen (exklusive der Patientin mit frühen Vorstufen/präinvasiven Läsionen).

Die primäre bzw. sekundäre Prävention ((Impf-) Prävention bzw. Früherkennung) des Zervixkarzinoms ist nicht mehr Bestandteil dieser Leitlinie, sondern wird in diesbezüglichen Leitlinien abgehandelt (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL), S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“ (AWMF-Registrierungsnummer 082/002)).

Der Anwendungsbereich der Leitlinie ist von sektorübergreifender Bedeutung. Sie umfasst sowohl den ambulanten als auch den stationären Versorgungssektor und Rehabilitation.

2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung oder spätestens bis Ende 10/2019 gültig. Eine Überprüfung des Aktualisierungsbedarfs erfolgt kontinuierlich.

Bei Notwendigkeit, z. B. wenn Studien mit relevanten Ergebnissen oder Warnhinweise bekannt werden, kann – je nach Dringlichkeit – das Aktualisierungsverfahren früher eingeleitet werden oder eine kurzfristige Änderung (Amendment) der Leitlinie erfolgen.

Kommentare und Änderungsvorschläge bitte an folgende Adresse:

Prof. Dr. med. M. W. Beckmann, S3-Leitlinienkoordination Zervixkarzinom
Universitätsfrauenklinik Erlangen

Dr. Martin C. Koch
zentrale Leitlinienkoordination
Universitätsfrauenklinik Erlangen

Universitätsstr. 21-23
91054 Erlangen

fk-leitliniensekretariat@uk-erlangen.de

Tel: 09131 85-33553

Fax: 09131 85-33445

2.4. Ziele der Leitlinie

Die Ziele der S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms“ wurden beibehalten und ergänzt bzw. konkretisiert.

Generell soll den onkologisch tätigen Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, möglichst evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung von geeigneten Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom zur Verfügung gestellt werden.

Neben dem allgemeinen Ziel, die Versorgung von Patientinnen mit Zervixkarzinom durch die Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie bei Erst-erkrankung, Rezidiv und/oder Metastasierung zu verbessern, sollen mit der neu erstellten S3-Leitlinie die nachfolgenden konkreten Ziele erreicht werden:

- Etablierung eines „Qualitäts-Standards“ als Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige Therapie;
- Verbesserung von Lebensqualität und mittel- und langfristige Senkung von Mortalität dieser Patientinnen durch Umsetzung der Empfehlungen dieser Leitlinie;
- Flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Zervixkarzinoms, dabei auch konkretes Hinwirken auf Verbesserungen hinsichtlich einer bedarfsgerechten und qualitätsgesicherten psychosozialen Betreuung und Rehabilitation;
- Unterstützung von Ärzten und Patientinnen in der Entscheidungsfindung bei medizinischen Entscheidungen durch formal konsentiertere Empfehlungen;
- Unterstützung der Einbindung der Patientinnen in Therapieentscheidungen unter Berücksichtigung ihrer individuellen Bedürfnisse;
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen mit systematischer Berücksichtigung der Leitli-

nienempfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen;

- Erhebung des Status quo der medizinischen Versorgung, insbesondere bezugnehmend auf den Qualitätsindikator 6 (siehe Langversion) zur adjuvanten Radio(chemo)therapie, da keine Daten existieren, wie viele Patientinnen stadiengerecht adjuvant mit einer kombinierten cisplatinhaltigen Radio(chemo)therapie behandelt werden. Langfristig werden eine Reduktion der adjuvanten Therapien zugunsten einer primären Radiochemotherapie im Risikokollektiv bzw. eine unimodale Therapie angestrebt.
- Berücksichtigung der Erkenntnisse aus Leitliniendiseminierung und der flächendeckenden Erfassung der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren in der Aktualisierung und Umsetzung der Leitlinie
- Unterstützung der Dokumentation von Epidemiologie und Verläufen von Gebärmutterhalskrebserkrankungen durch klinische Krebsregister
- Systematische Berücksichtigung der Empfehlungen und daraus abgeleiteten Qualitätsindikatoren, Zertifizierungsverfahren von Genitalkrebszentren, Krebsregistern, der externen, vergleichenden Qualitätssicherung und Vereinheitlichung der Dokumentationsanforderungen.

Die Zielorientierung der Leitlinie beinhaltet die Information und Beratung von Frauen über die Diagnostik (klinisch wie auch apparatetechnisch oder operativ), die verschiedenen Therapieoptionen (Operation, Radiatio, medikamentöse Therapie) und insbesondere auch deren zeitlichen und modularen Kombinationen in den verschiedenen Stadien, das heißt frühen Stadien, fortgeschrittene Stadien beziehungsweise Palliativ- und metastasierte Situation. Auch die Behandlung seltener histologischer Subtypen soll thematisiert werden. Fokussiert wird auf Möglichkeiten zum Erhalt der Reproduktionsfähigkeit, die Rehabilitationsmaßnahmen, die Nachsorge, die Palliativtherapie und auch die Psychoonkologische Begleitung, die bei diesem Karzinom, welches das Sexualleben der Frauen dramatisch verändert, notwendig ist.

Die Empfehlungen richten sich an behandelnde ärztliche Kolleginnen und Kollegen, Pflegeberufe und medizinische Partner, die in der Behandlung der Patientinnen mit Zervixkarzinom involviert sind. Betroffene und Ratsuchende und deren Familien sollen eine Orientierung haben.

Darüber hinaus sollen die Informationen Grundlage der Interdisziplinären Tumorkonferenzen in den Gynäkologischen Krebszentren sein. Ferner sollen die Empfehlungen der Leitlinie systematisch Berücksichtigung finden bei der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen. Die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse sind deshalb zu berücksichtigen und in die Leitlinie primär zu involvieren, wie aber auch kontinuierlich zu überarbeiten.

Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung für Patientinnen mit Zervixkarzinom sicher zu stellen. Die Leitlinie soll neben dem Beitrag für eine angemessene Gesundheitsversorgung auch die Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige Therapie bieten. Mittel- und langfristig sollen so die Morbidität und Mortalität der Patientinnen mit Zervixkarzinom gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

An der Erstellung der Leitlinie waren daher alle relevanten, in der Behandlung integrierter Fachgesellschaften, Selbsthilfegruppen und Berufsverbände beteiligt. Die Koordinatoren wurden von AGO, DKG und DGGG beauftragt. Diese beriefen die Leitliniengruppe ein und beauftragten die Moderation des Konsensusverfahrens.

3.1. Leitlinienkoordination

Prof. Dr. M. W. Beckmann (Erlangen), DGGG/AGO/DKG

Prof. Dr. P. Mallmann (Köln), AGO

Zentrale Leitlinienkoordination/Leitliniensekretär: Dr. Martin C. Koch (Erlangen)

Projektteam:

- Stefanie Bernreuther (Wissenschaftliche Hilfskraft)
- Anna-Lisa Brandl (Doktorandin)
- Laura Sammet (Wissenschaftliche Hilfskraft)
- Moritz Thomas (Doktorand)

Zu den Aufgaben der Koordinatoren unter methodischer Anleitung durch Dr. Follmann MPH Msc und Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer gehörten die Kontaktaufnahme und Rückkopplung zu den beteiligten Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Institutionen sowie die Umsetzung der methodischen Vorgaben einer Leitlinie auf S3-Niveau. Genauer bedeutet dies, die Erstellung und Einreichung der Anträge beim Förderer (DKH), Erstellung eines Projektplans, Verwaltung der finanziellen Ressourcen, Organisation und Koordination der Leitlinienkonferenzen, sowie Abstimmung innerhalb der Autorengruppen, Telefon- und Webkonferenzen mit den Autorengruppen der Leitlinienkapitel zur Diskussion der aufbereiteten Evidenz, Schulungen zu Methoden der evidenzbasierten Medizin, Bereitstellung der technischen Voraussetzungen (Homepage, Literaturdatenbank, etc.), Vorarbeiten zur inhaltlichen Arbeit der Leitliniengruppe (Vorabrecherchen, Definition von Schlüsselfragen, Vorschläge für Arbeitsgruppenzusammensetzung, etc.), Unterstützung der inhaltlichen Arbeit der Experten, Vergabe der Aufträge an externe Experten zur Evidenzaufarbeitung, Kommunikationsorgan zwischen externen Experten und Arbeitsgruppen, Zusammenführung und redaktionelle Bearbeitung der von den Experten in Arbeitsgruppen vorbereiteten Textentwürfe, Erstellung von Textentwürfen bei zurückhaltender Arbeitsweise der Experten und die Erstellung des Leitlinien-Methodenreports.

3.2. Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen und ihre Mandatsträger

Die Leitliniengruppe wurde von den Leitlinienkoordinatoren einberufen. Dabei wurden alle bereits an der Erstellung der S2k-Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Institutionen angeschrieben. Zusätzlich wurde in enger Rücksprache mit der DKG eine Liste weiterer Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften erstellt, um möglichst viele Interessenverbände mit an der Leitlinie zu beteiligen. Diese wurden aufgefordert, Experten als Mandatsträger zu ihrer Vertretung in den Konsensuskonferenzen und für die inhaltliche Ausarbeitung der Leitlinie in themenspezifischen Arbeitsgruppen zu benennen. Die Auswahl der Experten erfolgte ausschließlich

anhand ihrer Fach- und Sachkompetenz und durch die jeweiligen Fachgesellschaften bzw. Arbeitsgemeinschaften und Institutionen.

Für jeden Mandatsträger liegt eine schriftliche Bestätigung des Mandats durch die zugehörige Fachgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft oder Institution vor. Ziel war die Gewährleistung einer dem Inhalt und dem Anwendungsbereich der Leitlinie entsprechenden Multidisziplinarität und Multiprofessionalität innerhalb der Leitliniengruppe. Eine Patientinnenvertreterin wurde von Beginn an aktiv in den Leitlinienprozess integriert mit dem Ziel, neben einer medizinischen Handlungsanweisung auch die Perspektive der Betroffenen gerade in Bezug auf Aufklärung, Nebenwirkungen der Therapien, Bedarf nach Komplementär- und Alternativmedizin und Lebensqualität stärker mit einzubringen.

Durch die Zusammenstellung der Leitliniengruppe sollten alle relevanten, an der Diagnose, Therapie und Nachsorge beteiligten Fachgesellschaften und Selbsthilfegruppen und Berufsverbände beteiligt werden, um die Leitlinie auf ein hohes Akzeptanzniveau zu bringen. Aus der Erfahrung der vorhergehenden S2k-Leitlinie war bekannt, dass es zu kritischen Stellungnahmen nicht-beteiligter Fachgesellschaften gekommen war. Trotz mehrfacher Versuche (3-maliges Anschreiben der Präsidenten oder Vorsitzenden an Privat- und Fachgesellschaftsadresse) war es aber nicht gelungen folgende Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften zur Teilnahme zu gewinnen:

- Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Radiologie (AGR) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe,
- AQUA - Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH,
- Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland (BNHO),
- Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie (AOP),
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (OPH),
- Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO),
- Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (ABO),
- Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie (DGS),
- Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP),
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU),
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH),
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO).

Es partizipierten an der Erstellung außerdem auch europäische Vertreter (ESGO, AGO der OEGGG, AGO der SGGG). Diese sind zwar nicht stimmberechtigt, aber sollten im Sinne einer Vereinheitlichung der Therapie in Europa zum Wohle der Patientin aktiv in die Leitliniengestaltung mit einbezogen werden.

Wurden von einer Fachgesellschaft/Arbeitsgemeinschaft mehrere Vertreter entsandt, erhielten sie zusammen nur ein Mandat. In diesem Fall wurde eine Mandatsträger und ein Stellvertreter benannt. Das Mandat für die Vertretung der Fachgesellschaften, medizinisch-wissenschaftlichen Organisationen und nichtwissenschaftlichen Organisationen wurde schriftlich eingeholt. Eine Vertretung des Mandatsträgers durch weitere Personen bei Einzeltreffen ist zur Wahrung der Kontinuität bei Leitlinienerstellung nicht vorgesehen.

Bei der Auftaktveranstaltung des Leitlinienprojektes wurde die Repräsentativität der Gruppe zur Erstellung der S3-Leitlinie durch die Leitliniengruppe geprüft. Ein Nachbenennungsverfahren wurde lediglich für die DEGRO und den MDK als erforderlich ange-

sehen. Später wurde noch ein Gesundheitsökonom (mit zusätzlicher Expertise im Bereich Lebensqualität) in die Leitliniengruppe mit aufgenommen.

Insgesamt waren 45 Teilnehmer (davon 32 Mandatsträger) von 22 Fachgesellschaften/Arbeitsgruppen an der Leitlinienentstehung beteiligt. Ein Vertreter wurde als Mandatsträger der komplementären Leitlinie zur Zervixkarzinomfrüherkennung und Prävention eingeladen (Mandat erfolgt über Zertifizierungskommission der Gynäkologischen Krebszentren). Hinzu kamen vier Vertreter aus drei europäischen Fachgesellschaften/Arbeitsgruppen.

Die in Tabelle 1 aufgeführten Organisationen und deren Vertreter waren an der Erstellung dieser Leitlinie beteiligt.

Tabelle 1: Übersicht der beteiligten Arbeitsgemeinschaften, Fachgesellschaften, Organisationen und Patientenvertretergruppen sowie der entsandten Mandatsträger

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	Prof. Dr. Marek Zygmunt bis 12/13, PD Dr. Harald Matthes seit 12/13
Arbeitsgemeinschaft für Palliativmedizin (APM)	Prof. Dr. Ulrich R. Kleeberg (hat an keiner Sitzung teilgenommen)
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	Prof. Dr. Joachim Weis, Vertretung: Gabriele Blettner
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	Prof. Dr. Peter Mallmann (Leitlinienkoordinator), Prof. Dr. Anton Scharl (Mandatsträger)
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Dr. Anja Welt
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO)	Prof. Dr. Karsten Münstedt
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. Dirk Vordermark
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	PD Dr. Karin Jordan (Mandatsträger) Dr. Christa Kerschgens (Stellvertreterin)
Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC)	Prof. Dr. Wolfgang Kühn (Mandatsträger) Prof. Dr. Michael Menton (Stellvertreter)
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)	Dr. Manfred Steiner (Mandatsträger) Dipl.-med. Ulrich Freitag (Stellvertreter)
Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland (BNGO)	Dr. Hans-Joachim Hindenburg
Berufsverband zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD)	Dr. Bodo Jordan bis 11/12, Prof. Dr. med. Klaus Joachim Neis seit 11/12
Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (BLFG)	Prof. Dr. Alexander T. Teichmann

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs (FSH)	Dorothea Müller bis 10/11, Cordula Mühr MPH bis 10/12, Heide Lakemann bis 05/13, Heidemarie Haase seit 06/13, Marion Gebhardt seit 02/14 (nur QI und Patientinnenleitlinie)
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie – Viszeralchirurgie (CAO-V)	Prof. Dr. Christiane Bruns
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Matthias W. Beckmann (Leitlinienkoordinator) Prof. Dr. Christian Dannecker (Mandatsträger)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Michael Reinhardt
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	PD Dr. Jan Gärtner
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Lars-Christian Horn
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Simone Marnitz-Schulze
Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)	Prof. Dr. Dietmar Schmidt
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Bernd Hamm
Deutsche Vereinigung für Sozialarbeit im Gesundheitswesen (DVSG)	Dr. Claudia Schulz-Behrendt
Komplementäre Leitlinie zur Früherkennung, Zertifizierungskommission gynäkologischer Krebszentren	Prof. Dr. Peter Hillemanns
Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Kerstin Paradies (hat an keiner Sitzung teilgenommen)
Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK)	Ulla Henscher

An der Erstellung der Leitlinie waren die folgenden Fachexperten ohne Abstimmungsmandat beteiligt:

- Prof. Dr. Rainer Kimmig (European Society of Gynaecological Oncology/ESGO),
- Prof. Rolf Steiner bis 09/12, seit 09/12 PD Dr. Edward Wight (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe/AGO der SGGG)
- Prof. Alexander Rheinthaller bis 07/13, seit 07/2013 Prof. Dr. Arnim Bader (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe/AGO der OEGGG)
- Dr. Barbara Zimmer MPH, MA (MDK Nordrhein, Kompetenz Centrum Onkologie, keine Autorin auf expliziten Wunsch des MDK)

3.2.1. Patientinnenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von vier Patientenvertreterinnen erstellt. Frau Dorothea Müller, Frau Cordula Mühr MPH und Frau Heide Lakemann wurden von der Frauenselbsthilfe nach Krebs (FSH) benannt. Alle drei schieden im Verlauf des Leitlinienprozesses aus. Daher wurde Frau Heidemarie Haase von der FSH mandatiert und betreute letztendlich die Leitlinienentstehung als Patientenvertreterin. Die Patientenvertreterinnen waren in die Erstellung von Kapiteln der Leitlinie eingebunden, hatten die Leitung der AG Patientinneninformation inne und nahmen mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil. Für die Erstellung der Qualitätsindikatoren und für die Erstellung der Patientinnenleitlinie wurden jeweils drei Patientenvertreterinnen (Frau Heidemarie Haase, Frau Marion Gebhardt und Frau Dorothea Müller) eingeladen. Grundlage des Vorgehens bei der Patientinnenbeteiligung waren die Vorgaben des Leitlinienprogramms Onkologie und die Empfehlungen des äzq [3].

3.2.2. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc (Office des Leitlinienprogramms Onkologie – Deutsche Krebsgesellschaft)
- Dipl.-Soz.Wiss Thomas Langer (Office des Leitlinienprogramms Onkologie – Deutsche Krebsgesellschaft)

Durch externe Auftragnehmer:

- Oliver Damm MPH, Universität Bielefeld (Bereich Gesundheitsökonomie)
- Hannah Ewald MPH, Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics (CEB)
- Dr. sc. Viktoria Gloy, Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics (CEB)
- Dr. Heike Raatz MSc, Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics (CEB)
- Dipl. geogr. Reina Tholen MPH (Externe Evidenzaufarbeitung im Auftrag des ZVK)
- Dr. Simone Wesselmann MBA, Deutsche Krebsgesellschaft – Bereich Zertifizierung (Recherche und Vorschläge zur Ableitung der Qualitätsindikatoren)

3.3. Sonderregelungen

Folgende Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften haben sich rückgemeldet, nehmen aber nicht an der kompletten S3-Leitlinie Zervixkarzinom teil. Sie stehen für den Bereich Psychoonkologie und Palliativmedizin respektive Supportivmedizin zur Verfügung. Hier soll auf die S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL) und die S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ (AWMF-Registernummer 128/001OL) verwiesen werden. Die unten genannten Vertreter haben ein organspezifisches Statement und den organspezifischen Abschnitt gestaltet und sind Mandatsträger.

Institution	Vertreter
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Prof. Raymond Voltz bis 10/12, PD Dr. Jan Gärtner seit 10/12
Arbeitsgemeinschaft für Palliativmedizin (APM) der DKG	Prof. Ulrich R. Kleeberg (im Verlauf der LL-Erstellung ausgetreten bzw. keine Rückmeldung mehr erhalten)
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	Prof. Joachim Weis (zeitweise durch offizielle Vertretung der PSO Frau Gabriele Blettner ab 06/2013)
AG Supp. Maßn. i.d. Onkologie, Rehab. und Sozialmed. (ASORS)	PD Karin Jordan (nimmt an der gesamten LL als Mandatsträgerin teil. Die übergeordnete fachübergreifende S3-Querschnittsleitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ (AWMF-Registernummer 032/054OL) wurde im Verlauf der LL-Erstellung Zervixkarzinom initiiert)

3.4. Arbeitsgruppen

Für die inhaltliche Arbeit wurden im Rahmen des ersten Kick-Off-Meetings 20 Themenkomplexe identifiziert und benannt. Zu jedem Themenkomplex wurde eine Arbeitsgruppe gegründet. (siehe Anhang 11.8). Nach Vorschlägen durch die Leitlinienkoordination benannte jede Arbeitsgruppe einen Arbeitsgruppenleiter und -stellvertreter. Daraufhin wurden die Arbeitsgruppen per E-Mail durch die Leitliniengruppe konsentiert.

Die Arbeitsgruppenleiter sind die primären Ansprechpartner für die Leitliniensteuergruppe. Bei Verhinderung oder Krankheit übernimmt der Stellvertreter diese Funktion und unterstützt den Arbeitsgruppenleiter.

Die Erstellung der Statements und Empfehlungen sowie der Hintergrundinformationen erfolgt durch die in Arbeitsgruppen organisierten Experten. Der organisatorische Zusammenhalt der Autorengruppe wurde durch Arbeitsgruppenleiter durchgesetzt. Weitere Aufgaben des Arbeitsgruppenleiters waren die Vorgabe von Stichpunkten zur Literaturrecherche bei konsensusbasierten Schlüsselfragen, die Einhaltung der methodischen Vorgaben und Terminvorgaben durch die Leitlinienkoordination in Abstimmung mit der Arbeitsgruppe. Teilbereiche konnten hierbei selbstverständlich delegiert werden.

Letztendlich soll durch dieses Vorgehen erreicht werden, dass die spezialisierten Arbeitsgruppen durch ihre Expertise und Multidisziplinarität den aktuellsten medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand und die für das Versorgungskonzept relevanten themenübergreifenden Aspekte einschließlich Lösungsvorschlägen für Nahtstellen systematisch aufarbeiten und darlegen. Die entsprechenden methodischen Vorgaben des deutschen Instruments zur methodischen Leitlinienbewertung (DELBI) für die Literaturrecherche und -auswahl, Formulierung und Graduierung von Empfehlungen einschließlich Angabe der Evidenzstärke sowie Ausarbeitung der Hintergrundtexte wurden der gesamten Leitliniengruppe beim 1. Kick-Off-Meeting anhand eines Vortrags mit anschließender Dokumentation dargelegt.

Ein Methodikrefresher war zudem Bestandteil des AG-Leitertreffens. Diese sollen das dann in die Arbeitsgruppen tragen. Des Weiteren wurden durch die Koordinatoren allen

Leitlinienmitarbeitern Arbeitsmaterialien und Anleitungen über die projektinterne Homepage zur Verfügung gestellt. Auch bei den folgenden Konsensuskonferenzen und Treffen zur QI-Erstellung und Patientinnenleitlinie wurden jeweils zu Beginn die relevanten methodischen Themen kurz anhand eines Vortrags erläutert.

4. Fragestellung und Gliederung

4.1. Themenkomplexe

Die Grundstruktur der vorliegenden S3-Leitlinie [4] basiert auf einer Einteilung in übergeordnete Themenkomplexe. Die Einteilung wurde auf Basis der vorhergehenden S2k-Leitlinie auf insgesamt 20 Themenkomplexe modifiziert und erweitert (siehe Anhänge 11.8 und 11.9). Diese Einteilung der Themenkomplexe wurde für die Initiierung von themenspezifischen Arbeitsgruppen übernommen und ist Grundlage der Kapitelstruktur der vorliegenden Leitlinie. Unter Beachtung der einleitenden Kapitel und der im Verlauf der Leitlinienerstellung erfolgten inhaltlichen Zusammenfügung von Themenkomplexen unter ein Kapitel hat dies aber im Leitliniendokument eine andere Nummerierung zur Folge.

Die Vorschläge der Koordinatoren wurden der Leitliniengruppe beim 1. Kick-Off-Meeting vorgelegt und im Verlauf bis zum AG-Leitertreffen dauerhaft modifiziert. Daraufhin wurden Sie in einem formalen Konsensusverfahren von der gesamten Leitliniengruppe gebilligt.

Änderungen zur Vorgänger-S2k-Leitlinie sind:

- Das Kapitel „4. Prävention und Früherkennung“ wird nicht mehr eigenständig recherchiert, sondern verweist in den Grundlagen auf die S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) und die S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“ (AWMF-Registernummer 082/002).
- Die Kapitel „15. Komplementäre und Alternative Medizin“ und der Themenkomplex „XIV Psychosoziale Medizin“ (später in das Kapitel 14. Psychoonkologie und Lebensqualität integriert) kommen neu hinzu.
- Das Kapitel „Grundlagen zur Therapie des primären Zervixkarzinoms“ wird in „9. Grundlagen der Therapie“ umbenannt.
- Das Kapitel „Chemotherapie“ wird in „12. Medikamentöse Therapie“ umbenannt um z.B. die Antikörpertherapie mit einzuschließen. Dabei versteht sich das Kapitel als übergeordnetes Kapitel, die Details werden in den entsprechenden Kapiteln dargelegt.
- Das Kapitel „Rezidiv und Metastasen und Palliativmedizinische Begleitung“ wird in drei Kapitel aufgeteilt.
- Das Kapitel „Rezidiv“ wird in „18. Lokalrezidiv“ umbenannt.
- Der Themenkomplex „XIII Psychoonkologie“ und das Kapitel „20. Palliativmedizinische Begleitung“ verweisen auf die einschlägigen S3-Leitlinien. Hier werden lediglich organspezifische Statements ergänzt. Für das Kapitel „20. Palliativmedizinische Begleitung“ wurde im Rahmen des Leitlinienprojekts eine einzelne Schlüsselfrage konsentiert.
- Zudem wurde im Verlauf der Leitlinienerstellung bekannt, dass ebenfalls die übergeordnete fachübergreifende S3-Querschnittsleitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ (AWMF-Registernummer 032/054OL) auf den Weg gebracht wird. Diese wird unter anderem federführend von der an unserer

Leitlinie teilnehmenden Vertreterin der ASORS Frau PD Jordan mitbetreut. Hier wird neben einem organspezifischen Kapitel nun ebenfalls auf die entsprechende S3-Leitlinie zur Supportivmedizin verwiesen.

- Der Themenkomplex „XI Stadiengerechte Therapie“ wurde zu einem Unterkapitel des Kapitels „9. Grundlagen der Therapie“
- Die Themenkomplexe „XIV Psychosoziale Medizin“ und „XIII Psychoonkologie“ fanden Eingang in das neu konzipierte Kapitel „14. Psychoonkologie und Lebensqualität“

Alle Kapitel werden komplett überarbeitet und/oder eine Neufassung erstellt um dem nun erreichten S3-Niveau der Leitlinie gerecht zu werden.

Tabelle 2: Drei-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF

Stufe	Bezeichnung	Elemente
S3	Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie	Repräsentatives Gremium, Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur, Strukturierte Konsensfindung
S2e	Evidenzbasierte Leitlinie	Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur
S2k	Konsensbasierte Leitlinie	Repräsentatives Gremium, Strukturierte Konsensfindung
S1	Handlungsempfehlungen von Expertengruppen	Konsensfindung in einem informellem Verfahren

4.2. Schlüsselfragen

Zur Bearbeitung der verschiedenen Aspekte der Themenkomplexe formulierte die Leitlinienkoordination zu Beginn des Erstellungsprozesses Schlüsselfragen. Die aufgestellten Schlüsselfragen wurden durch die gesamte Leitliniengruppe mehrfach ergänzt, modifiziert und umstrukturiert und letztendlich in einem formalisierten Konsensusverfahren durch die gesamte Leitliniengruppe in der vorliegenden Form festgelegt (siehe Anhang 11.9).

An den so konsentierten 104 Schlüsselfragen orientierten sich die Literaturlaufarbeitung und die spätere Formulierung von Empfehlungen und Statements. Für jede Schlüsselfrage wurde die Strategie der Evidenzlaufarbeitung (de Novo, LL-Adaptation, Expertenkonsens) im Vorfeld festgelegt (siehe Anhang 11.9).

Aufgrund der Ressourcenknappheit wurde hierzu ein Priorisierungsprozess durchlaufen. Als Grundlage entwickelten die Arbeitsgruppen eigenständig in enger Kooperation mit der zentralen Leitlinienkoordination anhand der vorliegenden Literatur der orientierenden Recherche nach aggregierter Evidenz und anhand der Expertise der Leitliniengruppe eine Aufstellung, wie die Fragestellungen beantwortet werden sollen (Leitlinienadaptation, systematische Recherche oder Konsensbasierung). Erstrebenswert war dabei eine Evidenzgrundlage (im Gegensatz zur Konsensentscheidungen) zu schaffen. Bei der Entscheidung wurde berücksichtigt, inwieweit überhaupt Literatur vorhanden ist (um im Sinne der Ressourcenoptimierung aufwendige Recherchen ohne zielführendes Ergebnis zu vermeiden) und von welchem klinischen und ökonomischen Interesse die Fragestellungen sind (Priorisierung). Die themenspezifischen Vorschläge der

Arbeitsgruppen wurden dann in der Gesamtleitliniengruppe diskutiert und in der themenübergreifenden Zusammenschau unter Beachtung der finanziellen Ressourcen für externe Evidenzaufarbeitung sowie der zeitlichen Ressourcen für Recherchen durch die zentrale Leitlinienkoordination erneut priorisiert und beschlossen.

Zu jeder Schlüsselfrage wurden Empfehlungen und/oder Statements mit Hintergrundtext verfasst. Die verantwortlichen Autoren sind in der Langversion der Leitlinie jedem Hintergrundtext vorangestellt und hier in Anhang 11.9 tabellarisch gelistet.

PICO(S)

Alle Schlüsselfragen wurden in Zusammenarbeit mit dem CEB Basel nach PICO(S)-Kriterien anhand des unten stehenden Schemas überarbeitet (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: PICO(S)-Kriterien

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign

5. Methodik

Die Methodik der Leitlinienerstellung richtete sich nach den Vorgaben des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) und den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [5], des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) [6] und des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [7].

5.1. Evidenzbasierung

Aufgrund des globalen Ansatzes der Leitlinie, alle Themenbereiche zum Zervixkarzinom abzuhandeln, kam es zu einer Ressourcenknappheit bei der Evidenzaufarbeitung als auch bei der Einhaltung eines sinnvollen Zeitplans bis zur Fertigstellung. Da nicht zu allen Fragestellungen eine systematische Literaturrecherche oder Adaptation evidenzbasierter Leitlinien stattfand, handelt sich bei der vorliegenden Version der Leitlinien, um eine gemischt evidenz- und konsensbasierte Leitlinie.

Die Koordinatoren in Absprache mit Herrn Dr. Markus Follmann MPH MSc (OL-Office) kamen daher überein, dass alle Kernaussagen der Leitlinie sukzessive durch eine systematische Literaturrecherche mit aktueller Evidenz belegt werden sollen. Diese Fortschreibung soll bei der nächsten geplanten Aktualisierung nach Beantragung eines Aktualisierungsverfahrens mit neuen Mitteln und Ressourcen zur Evidenzaufarbeitung durchgeführt werden.

Bei der Erstellung der Leitlinien wurden neben systematischen Recherchen (durchgeführt durch externe Auftragnehmer, beteiligte Organisationen oder das Koordinations-team) bestehende evidenzbasierte Leitlinienempfehlungen adaptiert. Fragestellungen, zu denen keine systematische Recherche durchgeführt wurde oder adaptierbare Leitlinienempfehlungen nicht vorlagen, wurden auf der Grundlage eines Expertenkonsenses bearbeitet.

Zur Strategie der Evidenzaufarbeitung siehe Kapitel 4. Einen allgemeinen Algorithmus zur Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung von Quellen finden Sie in Anhang 11.11).

Alle verwendeten Literaturangaben wurden in einer zentralen Datenbank verwaltet, diese kann jederzeit über die zentrale Leitlinienkoordination eingesehen werden.

5.1.1. Leitlinienadaptation

5.1.1.1. Recherche und Auswahl

Zu Beginn des Erstellungsprozesses der Leitlinie wurde systematisch nach bestehenden evidenzbasierten Leitlinien gesucht, die für einen Adaptation von Empfehlungen geeignet sind. Die Recherche fand am 20.04.2011 statt und umfasste einerseits eine Recherche in Medline (pubmed) und andererseits eine Recherche in Leitliniendatenbanken (AWMF, GIN, leitlinien.de, NGC) und bei bekannten Leitlinienanbietern (NCCN, SIGN). Die folgenden Suchbegriffe wurden hierbei verwendet: HPV, cervical cancer, cervical neoplasm, Zervix. Die Recherche war auf Leitlinien in deutscher oder englischer Sprache und auf den Zeitraum ab 2005 begrenzt. Leitlinien, die ausschließlich die Themen Prävention, Screening und Impfung adressierten wurden ausgeschlossen.

Die Recherche ergab initial 303 Treffer. Nach Durchsicht von Titel/Abstract und Ausschluss von Duplikaten wurden 124 Dokumente im Volltext gesichtet. Hiervon erfüllten

27 Leitliniendokumente die Einschlusskriterien. Diese Leitlinien wurden anschließend hinsichtlich ihrer methodischen Qualität durch zwei Reviewer anhand der Domäne 3 des Deutschen Instruments zur methodischen Leitlinienbewertung (DELBI) [8] unabhängig voneinander bewertet. Zehn Leitlinien mit einem standardisierten Domänenwert $\geq 0,5$ wurden als adaptierbare Quelleitlinien eingeschlossen (siehe Anhang 11.2). In Abbildung 1 ist der Recherche- und Auswahlprozess als Flussdiagramm dargestellt.

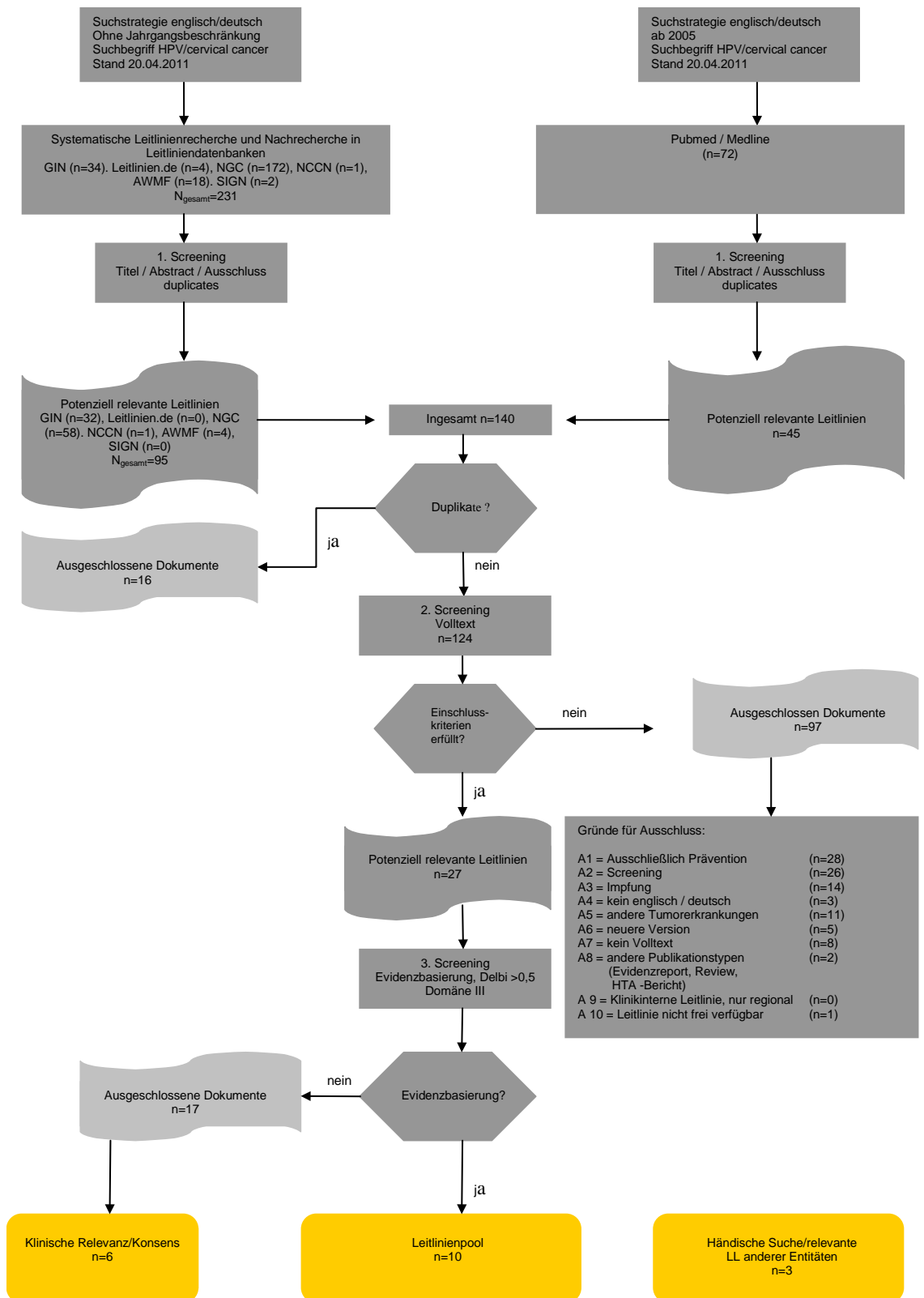


Abbildung 1: Flussdiagramm der Suche nach bestehenden evidenzbasierten Leitlinien

Neben den Leitlinien, die spezifisch die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms adressieren, wurden zusätzlich für das Themengebiet Patienteninformation und Aufklärung drei deutsche S3-Leitlinien zu anderen Karzinomen (Mamma,

Prostata, Ovarial) berücksichtigt. Diese wurde nicht über eine systematische Recherche erfasst, sondern waren den beteiligten Personen bekannt.

Darüber hinaus wurden 6 der 17 nach DELBI-Bewertung ausgeschlossenen Leitlinien aufgrund ihrer Relevanz im Themengebiet bei der Erstellung der Kapitel als Informationsquelle berücksichtigt (siehe auch Abbildung 1).

Hierbei handelt es sich um folgende Quellen:

- Richardson, W., et al., SAGES guidelines for the use of laparoscopic ultrasound. Surg Endosc, 2010. 24(4): p. 745-56. [9]
- NICE technology appraisal Guidance 183; Topotecan for the treatment of recurrent and Stage IVB cervical cancer; issue date 10/2009; www.nice.org.uk/TA183 [10]
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology V.1.2014 (wurde im Verlauf der Leitlinienerstellung immer auf Aktualisierungen überprüft) [11]
- Laboratory Medicine Practice Guidelines of The national Academy of Clinical Biochemistry (The Academy of AACC); Use of Tumor Markers in Liver, Bladder, Cervical, and Gastric Cancers 2010, edited by Catharine M. Sturgeon and Eleftherios Diamandis [12]
- S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms 2008 der DKG und DGGG mit der AWMF (Vorgängerleitlinie) [13]
- Wright, T.C., Jr., et al., 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. Am J Obstet Gynecol, 2007. 197(4): p. 340-5. [14]

5.1.1.2. **Bewertung und Extraktion der Inhalte**

Die eingeschlossenen Quellleitlinien wurden vollständig mit DELBI durch zwei Reviewer unabhängig voneinander bewertet. Die Ergebnisse der DELBI-Bewertungen sind in Anhang 11.2 aufgeführt. Die Empfehlungen und Hintergrundtexte der Quellleitlinien wurden anschließend themenspezifisch in einer Leitliniensynopse zusammengestellt. Die Synopsen wurden zum einen genutzt, um bei der Festlegung der Bearbeitungsstrategie (im Rahmen des Kick-Off-Treffens und der AG-Leiter-Sitzungen) Fragestellungen zu identifizieren, die durch eine Adaptation hinreichend bearbeitet werden können. Zum anderen wurden die Synopsen den jeweiligen Arbeitsgruppen für die Erstellung der Kapitelentwürfe zur Verfügung gestellt.

5.1.1.3. **Adaptatierung von Leitlinienempfehlungen**

Es wurden insgesamt drei Empfehlungen adaptiert (siehe Tabelle 4). Alle drei Empfehlungen wurden von entsprechenden Empfehlungen der Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [15] adaptiert. Hierbei wurden teilweise Modifikationen der ursprünglichen Empfehlungen aufgrund einer Aktualisierungsrecherche vorgenommen. Die Modifikationen sind in Tabelle 4 aufgeführt und erläutert.

Tabelle 4: Adaptierte Empfehlungen der Leitlinienversion 1.0

S3-Leitlinie Zervixkarzinom, Version 1.0	SIGN-Leitlinie 'Management of cervical cancer' (2008)	Modifikationen
Die Brachytherapie sollte Bestandteil des kurativen Therapiekonzeptes in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms, die eine Radio(chemo)therapie beinhaltet, sein. Empfehlungsgrad B, LoE 4	Brachytherapy should be considered an essential component of radical radiotherapy or chemoradiotherapy. Angegebenes Evidenzlevel: LoE 2++ Empfehlungsgrad D (Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+)	Spezifikationen hinsichtlich der Situation (Primärtherapie mit kurativer Intention)
Während einer Radiotherapie oder Radio(chemo)therapie des Zervixkarzinoms sollte der Hämoglobinwert überwacht werden und bei Werten unterhalb von 12 g/dl korrigiert werden. Empfehlungsgrad B, LoE 2++	Patients with cervical carcinoma undergoing radiotherapy or hemoradiotherapy should have their haemoglobin level monitored and corrected if it falls below 12 g/dl. Angegebenes Evidenzlevel: LoE 2++ Empfehlungsgrad C (A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+.)	Keine
Die Korrektur der Anämie unter Radio(chemo)therapie sollte mittels Transfusion erfolgen. Empfehlungsgrad B, LoE 1+	Anaemia should be corrected with either blood transfusion or erythropoietin and iron products after consideration of the attendant costs, risks and benefits. Angegebenes Evidenzlevel: LoE 1++ Empfehlungsgrad B (A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+)	Keine Empfehlung für Erythropoetin aufgrund aktueller Daten (siehe Erläuterung im Hintergrundtext in der Langversion und in Kapitel 5.1.1.4)

5.1.1.4. Aktualisierungsrecherche zu Erythropoetin

5.1.1.4.1. Recherche

Zur Empfehlung der SIGN-Leitlinie für eine Kontrolle und Korrektur des Hb-Werts unter R(CH)T erfolgte eine nachträgliche systematische Suche in PUBMED vom 24.11.2013 nach RCTs und Meta-Analysen ab 01.01.2008. Dies wurde nötig, da seit Publikation der SIGN-Leitlinie 2008 neue Meta-Analysen die Rolle von Erythropoetin zur Korrektur aufgrund der Nebenwirkungen konträr zur SIGN-Empfehlung als äußerst kritisch betrachten.

Die Recherche erfolgte durch Prof. Vordermark. Es wurden 2 Suchen durchgeführt. Suchstrategie 1 suchte zervixkarzinomspezifisch nach RCTs und Meta-Analysen. Zudem erfolgte eine orientierende nicht systematische Suchstrategie 2 nach Meta-Analysen bei Karzinomen allgemein. Die Bewertung der Studien erfolgte zentral in Erlangen (Leitlinienkoordination: Dr. M.C. Koch und Frau Anna-Lisa Brandl). Die Frage wurde zunächst nach dem PICO(S)-Schema aufgegliedert. Definiert wurden die Zielpopulation, Intervention, Vergleichsintervention und die Endpunkte.

Tabelle 5: PICO(S)-Schema – Suche 1

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Patientinnen mit Zervixkarzinom und Radio(chemo)therapie	Erythropoetin oder Bluttransfusion zur Prävention oder Therapie einer Anämie	egal	OS, PFS, Nebenwirkungen Schwellenwert Hb	RCT oder Meta-Analyse

Tabelle 6: PICO(S)-Schema – Suche 2

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
PatientInnen mit Karzinom ohne intra-/perioperative Transfusion	Erythropoetin oder Bluttransfusion	egal	OS, PFS, Nebenwirkungen Schwellenwert Hb	Meta-Analyse

Die Recherchen erfolgten ausschließlich in Medline über Pubmed. Die jeweiligen Suchstrategien können in 11.3 eingesehen werden

5.1.1.4.2. Auswahl der Evidenz

Da in Suchstrategie 1 nur 8 Quellen gefunden wurde, wurde kein Flowchart des Screenings erstellt. Für die Auswahl der Publikationen wurden zunächst folgende allgemeine Kriterien definiert:

Einschlusskriterien:

Thematische Übereinstimmung, Sprachen: e, dt

Metaanalyse, Systematische Reviews, RCTs

Ausschlusskriterien:

nicht systematische Reviews, Case Reports

anderes Karzinom, kein Volltext vorhanden, Screening/CIN/Kolposkopie/HPV, Vorabveröffentlichung, falsche Zielpopulation, Doppelpublikation, Biomarker, Hormontherapie, nicht auf Deutschland übertragbar, nicht auf das Zervixkarzinom übertragbar, Studien ohne methodische Mindestqualitätsanforderungen

Für die Suche nach Erythropoetin oder Bluttransfusionen unter Radio(chemo)therapie zur Kontrolle des Hb-Werts sollte nur nach RCTs oder Meta-Analysen gesucht werden. Die Auswahl der Studien erfolgte durch einen Reviewer (Leitlinienkoordination: Dr. M.C. Koch).

Letztendlich konnten 4 Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen:

- Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin Alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study. Blohmer JU, Paepke S, Sehouli J, Boehmer D, Kolben M, Würschmidt F, Petry KU, Kimmig R, Elling D, Thomssen C, von Minckwitz G, Möbus V, Hinke A, Kümmel S, Budach V, Lichtenegger W, Schmid P. J Clin Oncol. 2011 Oct 1;29(28):3791-7 [16]
- Role of recombinant human erythropoietin in patients of advanced cervical cancer treated "by chemoradiotherapy". Gupta S, Singh PK, Bisth SS, Bhatt ML, Pant M, Gupta R, Singh S, Negi MP. Cancer Biol Ther. 2009 Jan;8(1):13-7 [17]
- Effects of anemia correction with epoetin beta in patients receiving radiochemotherapy for advanced cervical cancer. Strauss HG, Haensgen G, Dunst J, Hayward CR, Burger HU, Scherhag A, Koelbl H. Int J Gynecol Cancer. 2008 May-Jun;18(3):515-24 [18]
- Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. Thomas G, Ali S, Hoebbers FJ, Darcy KM, Rodgers WH, Patel M, Abulafia O, Lucci JA 3rd, Begg AC. Gynecol Oncol. 2008 Feb;108(2):317-25 [19]

In Suchstrategie 2 wurden 64 Primärhits identifiziert. Als zusätzliches Einschlusskriterium wurde der Endpunkt Survival eingeführt. Als Ausschlusskriterien wurde die Betrachtung nur einer Tumorart (außer Zervixkarzinom) definiert.

Letztendlich konnten 6 Studien identifiziert werden.

- Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, Hyde C, Engert A, Bohlius J. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD003407 [20]
- Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, Henry D, Rao S, Bowers P, Berlin JA, Tomita D, Bridges K, Ludwig H. Br J Cancer. 2010 Jan 19;102(2):301-15 [21]
- Epoetin-beta treatment in patients with cancer chemotherapy-induced anaemia: the impact of initial haemoglobin and target haemoglobin levels on survival, tumour progression and thromboembolic events. Apro M, Osterwalder B, Scherhag A, Burger HU. Br J Cancer. 2009 Dec 15;101(12):1961-71 [22]
- Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer--meta-analysis based on individual patient data. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M, Clarke MJ, Weingart O, Kluge S, Piper M, Napoli M, Rades D, Steensma D, Djulbegovic B, Fey MF, Ray-Coquard I, Moebus V, Thomas G, Untch M, Schumacher M, Egger M, Engert A. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD007303 [23]
- Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, Manns B, Reaume MN, Lloyd A, Wiebe N, Klarenbach S. CMAJ. 2009 May 26;180(11):E62-71. doi: 10.1503/cmaj.090470. Epub 2009 Apr 30. Review. Erratum in: CMAJ. 2009 Jul 7;181(1-2):61 [24]
- Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, Vansteenkiste J, Henry DH, Fleishman A, Bridges K, Glaspy JA. J Clin Oncol. 2009 Jun 10;27(17):2838-47 [25]

5.1.1.4.3. Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der Evidenz (RCTs) erfolgte durch Dr. Martin C. Koch (Erlangen) und Anna-Lisa Brandl (Erlangen). Folgende Bewertungsinstrumente wurden verwendet:

- Randomisierte klinische Studien: SIGN Methodology Checklist 2: Controlled Trials (<http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>)

Eine Bewertung von Meta-Analysen war nicht nötig, da keine zervixkarzinomspezifischen Quellen identifiziert werden konnten. Bei den Meta-Analysen zu Karzinomen allgemein wurde die aktuellste Cochrane-Meta-Analyse (Tonia et al.) lediglich in den Hintergrundtext aufgenommen und analog dem Vorgehen bei der De-Novo-Recherche nach aggregierter Evidenz nicht erneut bewertet. Die anderen Meta-Analysen wurden nicht berücksichtigt, da keine zervixkarzinomspezifische Aussage gemacht werden kann und zudem die Aussagen der anderen Reviews analog des Cochrane-Reviews sind.

Methodische Qualitätsmängel der Studien wurden in der Evidenztabelle aufgelistet und führten zu einer Abwertung des Level of Evidence. Studien ohne Mindestqualitätsanforderungen, wurden ausgeschlossen.

5.1.1.4.4. Evidenzsynthese

Nach Auswahl und Bewertung der Studien erfolgte die Extraktion der Studiendaten in eine Evidenztabelle. Das Format der Evidenztabelle wurde aus dem OL-Leitlinientemplate übernommen und adaptiert. Neben Studiendesign, Population und

Ergebnissen wurden im Feld „Comments“ wichtige Punkte der methodischen Bewertung, bei medikamentösen Therapien die Finanzierung der Studie, sowie daneben der Evidenzlevel nach SIGN angegeben.

Tabelle 7: Evidenztabelle zur Aktualisierungsrecherche zum Thema Anämie unter Radiochemotherapie

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventi on	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Be-
Blohmer et al. 2011 [16]; Offene, rando- misierte Phase- III-Studie	N= 257 Pat. mit Zervixkarzinom Stadium IB-II nach radikaler Hyste- rektomie	CRT+EPO: N= 129 4 Zyklen Carboplatin /Fosfamid	CRT ohne Zusatz von EPO : N= 128	Primär : RFS Sekundär : OS, Hämoglob- in-Level- Veränderungen und Sicherheit (inklusive thrombembolis- che Ereignisse)	Geschätzte 5-Jahres-RFS war 78 % bei Pat. mit CRT+EPO und 70 % bei Pat. mit CRT ; kein signifikanter Unter- schied im RFS, auch wenn eine Ten- denz zu Gunsten der mit CRT+EPO behandelten Pat. ging (HR 0,66; 95 % KI, 0,39 bis 1,12; log-rank P = 0,06). Analysen deuten einen Benefit mit CRT+EPO bei Pat. mit Stadium IB-IIA an (HR, 0,39; 95 % KI, 0,18 bis 0,85; P = 0,014) oder bei Pat. mit Komplettresektion (HR, 0,55; 95 % KI, 0,31 bis 0,98; P = ,039) an. OS war in beiden Gruppen ähnlich (HR, 0,88; 95 % KI, 0,51 bis 1,50; log- rank P = 0,63). Pat. mit EPO-Zusatz behielten wäh- rend der CRT ein höheres Hämoglobinlevel bei. Keine Unterschiede im Sicherheitspro- fil zwischen beiden Gruppen. Geringe Inzidenz von thrombembolischen Ereignissen (2 %), vergleichbar zwischen beiden Grup- pen.	Kleine Ungleichheit bei Lymphgefäß- und Ge- fäßinvasionsinzidenz in beiden Behand- lungsgruppen Finanzierung einiger Autoren (conflicts of interest) Keine Beurteilung der Quality of life wegen unzureichender Frage- bogenrückgabe Fazit der Autoren: EPO kann gefahrlos zu CRT bei Pat. mit Zervixkarzinom dazu- gegeben werden, aber es zeigte sich in der Studie keine signifikante Verbesserung in RFS und OS LoE: 1+	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventi on	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Be-
Gupta et al. 2009 [17], RCT mit zusätz- licher Literatur- recherche	N= 120 Pat. mit Zervixkarzinom Stadium IIB-IIIB (18-70 Jahre, Hb- Baseline von 9.50- 12,50g/dl) Und zusätzlich Review der Literatur in den Datenbanken: Medline, Cochrane Library Embase, CancerLit, Medkat, Somed, Toxline, Biosis Previews, Lilacs, russmed Artikel, das die Daten der Studie unterstützt	EPO beta N= 60 Baseline Hb-Level: 10,45g/dl (±0,62)	Ohne EPO beta N= 60 Baseline Hb-Level: 10,70g/dl (±0,43)	Primär: Anämiekorrektur Sekundär: Ansprechrate, Gesamtüber- leben, DFS, Hb- Ansprechrate, Sicherheit von EPO beta	Am Ende der Behandlung erhöhtes Hb von 1,55g/dl bei Gruppe mit EPO- Zusatz (p< 0,01) und verringert um 1,50g/dl bei Gruppe ohne EPO- Zugabe (p< 0,01) Signifikante Bluttransfusionsreduktion in EPO-Gruppe (p< 0,01). Außerdem signifikante Verbesserung der Ener- gie, Aktivität und des Gesamtlebens- qualität am Ende der Behandlung (p< 0,01) Kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (p> 0,05) oder DFS (p> 0,05) zwischen den zwei Gruppen Keine mit EPO-Gabe assoziierten thrombembolischen Ereignisse wur- den beobachtet	Randomisierung bei Gruppenteilung Insg. stiegen 5 Pat. während Studie aus Fazit der Autoren : Behandlung mit EPO beta korrigiert sicher und effektiv die Anä- mie bei Pat. mit Zervixkarzinom, die CHT erhalten und ist nicht mit gegenteiligen Effekten bei Anspre- chrate, Gesamtüberleben, DFS und CHT- bezogener Akut- und Spättoxizität assoziiert LoE 1+	
Strauss et al. 2008 [18], RCT	N = 74 Pat. mit fortge- schrittenem Zervixkarzinom (Stadium IIB-IVA) und Hb zwischen 9-13g/dl	N = 34 RCHT + EPO CHT mit Cisplatin EPO beta	N = 40 RCHT allei- ne CHT mit Cisplatin Standard- therapie	Primär: Korrelation zwischen Anämie- Korrektur und Ansprechrate auf RCHT	Behandlung mit EPO korrigiert sicher und effektiv Anämie bei Pat. mit fort- geschrittenem Zervixkarzinom, die RCHT erhalten und ist nicht assoziiert mit nachteiligen Effekten auf Überle- ben oder Krankheitsprogression	Finanzierung durch Hoffmann-La Roche Zuteilung zu Gruppen unter Randomisierung Kleine Stichprobe,	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventi on	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische merkungen/ Evidenzklasse	Be-
	Studiendauer 12 Wochen	30.000 IU wöchentlich Hb-Baseline durch- schnittlich 11,3g/dl	Hb-Baseline durch- schnittlich 11,6g/dl	Follow-Up 6 Monate Sekundär: Krankheitspro- gression, Ge- samtüberle- ben, Hb- Ansprechen, Sicherheit	Am Ende der Behandlungsdauer stieg der Hb um 1,1g/dl bei Pat. mit EPO (p< 0,0001, aber verringerte sich um 0,7g/dl im Kontroll-Arm Keine signifikanten Unterschiede in Progressionszeit oder Tod (RR 1,00; KI 0,57-1,75, p=0,99), Gesamtüberle- ben (RR 1,16; KI 0,69-1,94, p=0,57) oder Krankheitsprogression (RR 1,08; KI 0,62-1,87, p=0,79) zwischen bei- den Gruppen Unerwünschte Nebenwirkungen wa- ren in beiden Gruppen ausgeglichen verteilt mit ausbleibender Erhöhung von TE in der EPO-Gruppe	kurzes Follow-up LoE 1-	
Thomas et al. 2008 [19], RCT/GOG 191	N= 109 Pat. mit Zervixkarzinom Stadium IIB-IVA und Hb ≤ 14,0g/dl	CT/RT + R- HUEPO N= 57 Aufrechter- halten des HB-Levels ≥ 12,0g/dl mit rekombi- nantem humanem EPO (R- HUEPO)	CT/RT alleine N= 52 Standard- Behandlung (Transfusi- on bei Hb ≤ 10,0g/dl)	Primär: PFS OS LC (lokale Kon- trolle)	Vorzeitiges Beenden der Studie mit weniger als 25 % der geplanten Aus- führungen wegen potenzieller Sorgen über thrombembolische Ereignisse (TE) mit R-HUEPO Mittleres Follow-Up 37 Monate (9,8- 50,4 Monate) PFS und OS nach drei Jahren lagen bei 66 % und 74 % für CT/RT und 58 % und 60 % für CT/RT+R-HEUPO	Vorzeitiges Abbrechen der Studie 30,3 % der Pat. waren adipös, wodurch Zu- sammenhang zu TE`s bestünde Nikotinabusus wurde nicht überprüft LoE: 1-	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventi on	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
		R-HUEPO wöchentlich (40.000 Einheiten s.c.)			TE traten bei 4/52 Pat. mit CT/RT und 11/57 Pat. mit CT/RT+R-HUEPO auf (keine Todesfälle). TE`s sind häufig bei Pat. mit Zervixkarzinom, die CT/RT erhalten, ein Unterschied in der TE-Rate zwi- schen den zwei Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant	
Tonia et al. 2012 [20], Cochrane- Review	N= 20.102 91 Studien* Krebspatienten mit Anämie Datenbanken: Medline, Embase, Central (1985- 2001)	Zusatz von Erythro- poese- stimulie- renden Agenzien (ESA) zur Krebsthe- rapie	Kein Zusatz von ESA	Lebensqualität Bluttrans- fusionsrate Tumorpro- gression	ESA hat das Potential, die Lebensqua- lität zu verbessern. Ob und wie ESA die Tumorkontrolle beeinflusst, bleibt unklar ESA reduziert die Notwendigkeit von Bluttransfusion, aber erhöht das Risi- ko für thrombembolische Ereignisse und Tod Abwägen des erhöhten Risikos für TE und Tod gegenüber der pos. Effekte für jeden einzelnen Pat. ESA reduzierte signifikant das relative Risiko einer Bluttransfusion (RR 0,65; 95 % KI 0,62 bis 0,68; 70 Studien, N = 16,093). Im Durchschnitt erhielt die ESA-Gruppe eine Einheit Blut weniger als die Kontrollgruppe (MD -0,98; 95 % KI -1,17 bis -0,78, 19 Studien, N	Update des Cochrane Reviews von 2004 Mehr Daten werden benötigt, um den Ef- fekt dieser Substanzen auf die Lebensqualität und das Tumorfort- schreiten abschätzen zu können Weitere Forschung nötig, um zelluläre und molekulare Mechanis- men und Signalwege von ESA auf die Thrombogenese und ihren potenziellen Effekt auf das Tumor- wachstum aufzude- cken

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventi on	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische merkungen/ Evidenzklasse	Be-
					<p>= 4,715). Hämatologische Ansprechrate wurde öfter bei Teilnehmer mit ESA beobachtet (RR 3,93; 95 % KI 3,10 bis 3,71; 31 Studien, N = 6,413).</p> <p>Es gibt Anhalt dafür, dass ESA die Lebensqualität verbessert. Es gibt starken Anhalt dafür, dass ESA die Mortalität während der aktiven Studiendauer erhöhte (HR 1,17; 95 % KI 1,06 bis 1,29, 70 Studien, N = 15,935) und einige Hinweise darauf, dass ESA das Gesamtüberleben verringert (HR 1,05; 95 % KI 1,00 bis 1,11, 78 Studien, N = 19,003).</p> <p>Das Risiko für TE war bei Pat. mit ESA verglichen mit der Kontrollgruppe erhöht (RR 1,52, 95 % KI 1,34 bis 1,74; 57 Studien, N = 15,498). ESA könnte auch das Risiko für Hypertonie (fixed-effect model: RR 1,30; 95 % KI 1,08 bis 1,56; random-effects model: RR 1,12; 95 % KI 0,94 bis 1,33; 31 Studien, N = 7,228) und Thrombozythopenie/Blutungen (RR 1,21; 95 % KI 1,04 bis 1,42; 21 Studien, N = 4,507).</p> <p>Es gab keine ausreichende Evidenz</p>	LoE: 1+	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventi on	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische merkungen/ Evidenzklasse	Be-
					darüber, dass ESA das Tumoransprechen verbessert (fixed-effect RR 1,02; 95 % KI 0,98 bis 1,06; 15 Studien, N = 5,012).		
<p>*Aapro 2008 ; Abels 1993 ; Antonadou 2001 ; Aravantnos 2003 ; Bamias 2003 ; Blohmer 2011; Boogaerts 2003; Boogaerts Coiffier 2001; Carabantes 1999; Cascinu 1994; Case 1993; Cazzola 1995; Chang 2005; Charu 2007; Christodoulou 2009; Dammacco 2001; Debus 2006; Del Mastro 1997; Dunphy 1999; Engert 2009, 2010; EPO-GER-20 IPD; EPO-INT-1 IPD; EPO-INT-1 J&J 2004; EPO-INT-3 IPD; EPO-INT-3 J&J 2004; Fujisaka 2011; Gebbia 2003; Gordon 2008; Goss 2005; Grote 2005; Gupta 2009; Hedenus 2002, 2003; Henke 1999, 2003; Henry 1995; Hernandez 2009; Hoskin 2009; Huddart 2002; Iconomou 2003; Italian 1998; Katakami 2008; Kotasek 2002, 2003; Krzakowski 2008; Kunikane 2001; Kurz 1997; Leyland-Jones 2005; Littlewood 2001; Machtay 2007; Milroy 2003, 2011; ML17616 2006; ML17620 2006; Moebus 2007; Mystakidou 2005; O'Shaughnessy 2005; OBE/EPO-INT-03 IPD; Oberhoff 1998; Osterborg 1996, 2002; Overgaard 2009; P-174 IPD; P-174 J&J 2004; Pirker 2008; Pronzato 2010; Quirt 1996; Ray-Coquard 2009; Razzouk 2004, 2006; Rose 1994; Rosen 2003; Savonije 2005; Silvestris 1995; Smith 2003, 2008; Strauss 2008 IPD; Suzuki 2008; Sweeney 1998; Ten Bokkel 1998; Thatcher 1999; Thomas 2002, 2008; Thompson 2000; Throuvalas 2000; Tjulandin 2010, 2011; Tsuboi 2009; Untch 2008, 2011; Vansteenkiste 2002; Welch 1995; Wilkinson 2006; Winqvist 2009; Witzig 2005; Wright 2007; Wurnig 1996;</p>							

5.1.1.5. Kapitel, die vollständig auf andere Leitlinien verweisen

Vier Kapitel der vorliegenden Leitlinie sollen auf einschlägige deutsche fachübergreifende S3-Leitlinien zur jeweiligen Thematik verweisen. Es wurden lediglich organspezifische Statements und/oder ein erläuternder Hintergrundtext formuliert und auf eine systematische Evidenzaufarbeitung verzichtet. Somit sind die Kapitel letztendlich konsensbasiert (siehe auch Kapitel 5.1.4.1). Es handelt sich um die folgenden Kapitel:

- 4. Prävention und Früherkennung (AG II Prävention und Früherkennung)
- 14. Psychoonkologie und Lebensqualität (AG XIII Psychoonkologie)
- 20. Palliativmedizinische Begleitung (AG XX Palliativmedizinische Begleitung)
- 13. Supportivtherapie (AG XII Supportivtherapie)

5.1.2. Systematische Recherchen

Die systematischen Literaturrecherchen wurden von einer externen Institution (CEB Basel) im Auftrag der Leitliniengruppe, von einer an der Leitlinie direkt beteiligten Organisation (ZVK) und der Leitlinienkoordination und dem Projektteam durchgeführt.

5.1.2.1. Systematische Recherchen der externe Anbieter

Initial sollte für 22 Schlüsselfragen die Evidenzaufarbeitung von externen Anbieter durchgeführt werden (Stand 22.05.2012 nach Konsentierung beim 1. AG-Leitertreffen am 07./14.12.11 und nachfolgender Kommentierung der Gesamtgruppe sowie Überarbeitung nach PICO-Kriterien). Diese Schlüsselfragen wurden vorab von der Leitliniengruppe priorisiert und konsentiert. Es handelte sich somit um Fragen von besonderer klinischer, ökonomischer und wissenschaftlicher Relevanz, die nicht bereits durch internationale Leitlinien beantwortbar sind oder für die die Datenlage von den beteiligten Experten als unübersichtlich oder spärlich erachtet wurde. Die Schlüsselfragen wurden nach 8 übergeordneten thematischen Zusammenhängen sortiert und den externen Anbietern in dieser Form zur Bearbeitung angeboten:

Themenkomplex 1: operatives Staging

Unterkomplex 1.1: operatives Staging

1. V.10 Wird durch ein operatives Staging der lokoregionalen Tumorausbreitung und des Lymphknotenstatus die Therapieplanung verändert?
2. V.13 Ist das operative Staging vor neoadjuvanter Chemotherapie sinnvoll?
3. VII.3 Soll ein operatives Staging Grundlage einer Therapiewahl sein?

Unterkomplex 1.2: Sentinel

4. V.11 Wie muss die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (z. B. einseitig/zweiseitig, blau/radioaktiv, Applikation) durchgeführt werden?
5. V.12 Ist die alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie als Staging der Lymphknoten ausreichend?

Unterkomplex 1.3: Ultrastaging

6. VI.10 Wird durch ein Ultrastaging (ggf. in Verbindung mit SNLB) der Lymphknoten die Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen verbessert?

7. VI.11 Welche Bedeutung hat das Ultrastaging für die weitere Therapieplanung bzw. Prognose?

Unterkomplex 1.4: Therapeutische LNE vor prim RCHT

8. XI.1 Ist die systematische alleinige pelvine bzw. kombiniert mit paraaortaler LNE vor primärer Radiochemotherapie (z.B. bei pN+) sinnvoll? Nur Debulking?

Themenkomplex 2: sekundäre Hysterektomie

9. IX.5 Ist eine perkutane Radiochemotherapie mit bzw. ohne Brachytherapie, mit anschließender sekundärer Hysterektomie einer perkutanen Radiochemotherapie mit Brachytherapie gleichwertig in Bezug auf DFS, MFS, OS?
10. VIII.10 Hat die sekundäre HE nach prim RCHT einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?
11. VIII.11 Sollte die sekundäre HE nach primärer RCHT als radikale oder als einfache Hysterektomie durchgeführt werden?

Themenkomplex 3: Lymphknotenmetastasen

12. IX.3 Hat eine paraaortale Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pM1 paraaortal nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?
13. IX.2 Hat eine pelvine Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pN1 pelvin nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?

Themenkomplex 4: OP vs RCHT

14. VII.1 Sind in den Frühstadien (IB und II) die operative Therapie und die Radiochemotherapie gleichwertig?

Themenkomplex 5: rad HE bei LK-Befall

15. VIII.3 Sollte bei parametranen bzw. pelvin befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden?
16. VIII.4 Sollte bei paraaortal befallenen Lymphknoten auf die pelvine Lymphonodektomie und/oder die radikale Hysterektomie verzichtet werden? (Ausmaß, anatomische Struktur, infra/supramesenterial)

Themenkomplex 6: pM1

17. XIX.5 Welche Bedeutung hat pM1 (paraaortal) im Vergleich zu pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) für die Therapie?
18. XIX.6 Welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiatio)?

Themenkomplex 7: akzidentelles Zervixkarzinom

19. VIII.9 Wie ist bei akzidentiellem Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie vorzugehen?

Themenkomplex 8: neoadjuvante Chemotherapie

20. X.1 Ist die neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Operation der primären Radiochemotherapie (perkutan + Brachytherapie) gleichwertig oder überlegen?
21. X.6a Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der prim alleinigen OP mit adjuvanten Therapien gleichwertig?
- X.6b Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der prim alleinigen OP ohne adjuvanten Therapien gleichwertig?
22. X.4a Wie sind histologisch gesicherte positive Lymphknoten (pelvin, paraaortal) nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch sowie für die weitere Therapieplanung zu bewerten?
- X.4b Wie sind radiologisch gesicherte positive Lymphknoten (pelvin, paraaortal) nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch sowie für die weitere Therapieplanung zu bewerten?

Als externer Auftragnehmer wurde das Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics CEB (Institutsleitung: Prof. Bucher) mit der Evidenzaufarbeitung beauftragt.

Das Aufgabengebiet umfasste die komplette Literaturrecherche und -bewertung in enger Absprache mit der zentralen Leitlinienkoordination und den jeweils den Schlüsselfragen zugeordneten Arbeitsgruppen. Nach Abschluss der Arbeiten sollten fertige Evidenztabellen mit einem abschließenden Bericht mit Aussagen zur klinischen Bedeutung an die Arbeitsgruppen geliefert werden. Diese sollten die Grundlage für die von den Arbeitsgruppen zu formulierenden Empfehlungen, Statements und Hintergrundtexte bilden.

Das Gesamtprojekt wurde aufgrund der Fülle der Fragestellungen zunächst in zwei Teilprojekte unterteilt.

Im ersten Teil des Projektes sollte grob gescreent werden, zu welchen Fragestellungen überhaupt ausreichende Evidenz zu erwarten ist und welche Kosten auf die Leitliniengruppe zukommen werden. Zudem sollte durch geschickte Zusammenfassung von Suchstrategien die Recherche vereinfacht werden.

Hierzu wurden von den externen Experten folgende Fragestellungen für gemeinsame Suchstrategien zusammengeführt:

Themenkomplex	Schlüsselfragen	
Suchstrategie 1		
2 sekundäre Hysterektomie	IX.5	Ist eine perkutane Radiochemotherapie mit bzw. ohne Brachytherapie, mit anschließender sekundärer Hysterektomie einer perkutanen Radiochemotherapie mit Brachytherapie onkologisch gleichwertig?
	VIII.10	Hat die sekundäre HE nach prim RCHT einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS
	VIII.11	Sollte die sek. HE als radikale oder als einfache Hysterektomie durchgeführt werden?

Themenkomplex		Schlüssel Fragen	
4 „OP vs. RCHT“	VII.1	Sind in den Frühstadien (IB und II) die operative Therapie und die Radiochemotherapie gleichwertig?	
5 „radikale Hysterektomie bei Lymphknotenbefall“	VIII.3	Sollte bei parametranen bzw. pelvin befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden?	
	VIII.4	Sollte bei paraaortal befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden? (Ausmaß, anatomische Struktur, infra/supramesenterial)	
6 „pM1“	XIX.6	Welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiatio)	
Suchstrategie 2			
Unterkomplex 1.4.: Therapeutische LNE vor RCHT	XI.1	Ist die systematische pelvine bzw. paraaortale LNE vor primärer Radiochemotherapie (z.B. bei pN+) sinnvoll? Nur Debulking?	
3: Lymphknotenmetastasen	IX.2 a+b	Hat eine pelvine Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pN1 pelvin (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?	
	IX.3 a+b	Hat eine paraaortale Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pM1 paraaortal (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, FS, MFS, OS?	
8: neoadjuvante Chemotherapie	X.4b	Wie sind positive Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch sowie für die weitere Therapie zu bewerten?	
Suchstrategie 3			
6: pM1	XIX.5b + c	Welche Bedeutung hat pM1 (paraaortal) im Vergleich zu pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) für die Therapie und welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiatio)?	
8: neoadjuvante Chemotherapie	X.1	Ist die neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Operation der primären Radiochemotherapie (perkutan + Brachytherapie) gleichwertig?	
	X.6	Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der primären OP gleichwertig?	
Suchstrategie 4			

Themenkomplex	Schlüssel Fragen	
Unterkomplex 1.1.: operatives Staging	V.10	Wird durch ein operatives Staging der lokoregionalen Tumorausbreitung und des Lymphknotenstatus die Therapieplanung verändert?
	V.13	Ist das operative Staging vor neoadjuvanter Chemotherapie sinnvoll?
	VII.3	Soll ein operatives Staging Grundlage einer Therapiewahl sein?
Unterkomplex 1.2.: Sentinel	V.11	Wie muss die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (z. B. einseitig/zweiseitig, blau/radioaktiv, Applikation) durchgeführt werden?
	V.12	Ist die alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie als Staging der Lymphknoten ausreichend?
Unterkomplex 1.3.: Ultrastaging	VI.10	Wird durch ein Ultrastaging (ggf. in Verbindung mit SLNB) der Lymphknoten die Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen verbessert?
	VI.11	Welche Bedeutung hat das Ultrastaging für die weitere Therapie bzw. Prognose?
6: pM1	XIX.5a	Welche Bedeutung hat pM1 (paraaortal) im Vergleich zu pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) für die Therapie und welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiatio)?
8: neoadjuvante Chemotherapie	X.4a	Wie sind positive Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch sowie für die weitere Therapie zu bewerten?
Suchstrategie 5		
7: akzidentelles Zervixkarzinom	VIII.9	Wie ist bei akzidentiellm Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie vorzugehen?

Aufgrund der Ergebnisse zur Aufwandsabschätzung (siehe Evidenzbericht Basel Teil 1) wurde deutlich, dass nicht alle Fragen mit den zur Verfügung stehenden Mitteln bearbeitet werden können. Daher wurde ein erneuter Priorisierungsschritt durch die Leitliniengruppe anhand der aus Basel gelieferten Daten nötig.

Auf Basis der externen Vorarbeiten zur Aufwandsabschätzung und generellen Evidenzlage (Evidenzbericht Teil 1) erfolgte eine weitere Priorisierung beim 2. AG-Leitertreffen am 13.02.2013 mit anschließender Kommentierungsrunde durch die Gesamtleitliniengruppe.

Wegen der weiterhin zu hohen Kosten für die geplante Evidenzaufarbeitung musste jedoch im Weiteren auf die Bearbeitung der mit Suchstrategie 3 und 4 verbundenen Fra-

gestellungen verzichtet werden. Somit wurden letztendlich die in Tabelle 8 aufgeführten Schlüsselfragen durch die externen Auftragnehmer bearbeitet. Die Ergebnisse der Bearbeitung können im Evidenzbericht Basel Teil 2 eingesehen werden (online verfügbar auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie). Eine Liste der bearbeiteten Fragestellungen mit der geplanten und letztendlich durchgeführten Bearbeitungsweise ist in Anhang 11.9 aufgeführt.

Tabelle 8: Schlüsselfragen, die durch externe Auftragnehmer bearbeitet wurden

Themenkomplexe	Schlüsselfragen	
Suchstrategie 1		
2 sekundäre Hysterektomie	IX.5	Ist eine perkutane Radiochemotherapie mit bzw. ohne Brachytherapie, mit anschließender sekundärer Hysterektomie einer perkutanen Radiochemotherapie mit Brachytherapie onkologisch gleichwertig?
	VIII.10	Hat die sekundäre HE nach prim RCHT einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS
	VIII.11	Sollte die sek. HE als radikale oder als einfache Hysterektomie durchgeführt werden?
4 „OP vs. RCHT“	VII.1	Sind in den Frühstadien (IB und II) die operative Therapie und die Radiochemotherapie gleichwertig?
5 „ radikale Hysterektomie bei Lymphknotenbefall“	VIII.3	Sollte bei parametranen bzw. pelvin befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden?
	VIII.4	Sollte bei paraaortal befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden? (Ausmaß, anatomische Struktur, infra/supramesenterial)
6 „pM1“	XIX.6	Welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiatio)
Suchstrategie 2		
Unterkomplex 1.4.: Therapeutische LNE vor RCHT	XI.1	Ist die systematische pelvine bzw. paraaortale LNE vor primärer Radiochemotherapie (z.B. bei pN+) sinnvoll? Nur Debulking?
3: Lymphknotenmetastasen	IX.2 a+b	Hat eine pelvine Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pN1 pelvin (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?
	IX.3 a+b	Hat eine paraaortale Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pM1 paraaortal (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, FS, MFS, OS?

Themenkomplexe	Schlüsselfragen	
8: neoadjuvante Chemotherapie	X.4b	Wie sind positive Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch sowie für die weitere Therapie zu bewerten?

5.1.2.1.1. Endpunktpriorisierung nach GRADE

Ebenfalls auf dem 2. AG-Leitertreffen mit nachfolgender Kommentierungsrunde erfolgte eine Priorisierung der Zielgrößen entsprechend der GRADE-Methodik [26] durch die Leitliniengruppe. Die Ergebnisse des Verfahrens sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Priorisierte Zielgrößen der Leitliniengruppe für die Fragestellung, die durch CEB Basel bearbeitet werden sollten

Themenkomplex	Schlüsselfragen		
Suchstrategie 1			
4 „OP vs. RCHT“	VII.1	Sind in den Frühstadien (IB und II) die operative Therapie und die Radiochemotherapie gleichwertig?	1.OS (kritisch) 2.Operat. Komplikationen (wichtig) 3.Radiotherapeutische Komplikationen (wichtig) 4. R0-Resektion (wichtig) 5.Bestrahlungsfeld (wichtig) 6.QoL (Wichtig)
	Kommentar	Klassifikation der Komplikationen nach CTCAE RSP Messinstrumente bzgl. QoL erfolgt noch Was ist bei QoL besonders wichtig? Funktionalität, Disease-spezifisch, Psychisch Beim Bestrahlungsfeld müssend die Kenngrößen definiert werden (z.B. Größe und relevante/akzeptierte cut-offs)	
5 „ radikale Hysterektomie bei Lymphknotenbefall“	VIII.3	Sollte bei parametranen bzw. pelvin befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden?	1.OS (kritisch) 2.Operat. Komplikationen (wichtig) 3.Radiotherapeutische Komplikationen (wichtig) 4. RFS (wichtig) 5. QoL (Wichtig) 6. R0-Resektion (wichtig)
	Kommentar	Keine weiteren	
	VIII.4	Sollte bei paraaortal befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden? (Ausmaß, anatomische Struktur, infra/supramesenterial)	1.OS (kritisch) 2.Chirurg. Komplikationen (wichtig) 3.Radiotherapeutische Komplikationen (wichtig) 4. RFS (wichtig) 5. QoL (wichtig)

Themenkomplex		Schlüsselfragen	
			6. R0-Resektion (wichtig)
	Kommentar	Keine weiteren	
Suchstrategie 2			
Unterkomplex 1.4.: Therapeutische LNE vor RCHT	XI.1	Ist die systematische pelvine bzw. paraaortale LNE vor primärer Radiochemotherapie (z.B. bei pN+) sinnvoll? Nur Debulking?	1.OS (kritisch) 2.Operat. Komplikationen (wichtig) 3.Radiotherapeutische Komplikationen (wichtig) 4. RFS (wichtig) 5. QoL (wichtig)
	Kommentar	Keine weiteren	
3: Lymphknotenmetastasen	IX.2 a+b	Hat eine pelvine Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pN1 pelvin (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?	A+B 1.OS (kritisch) 2.Chirurg. Komplikationen (wichtig) 3.Radiotherapeutische Komplikationen (wichtig) 4. RFS (wichtig) 5. QoL (wichtig)
	Kommentar	Keine weiteren	
	IX.3 a+b	Hat eine paraaortale Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pM1 paraaortal (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, FS, MFS, OS?	A+B 1.OS (kritisch) 2.Chirurg. Komplikationen (wichtig) 3.Radiotherapeutische Komplikationen (wichtig) 4. RFS (wichtig) 5. QoL (wichtig)
	Kommentar	Keine weiteren	
Suchstrategie 3			
6: pM1	XIX.5b + c	Welche Bedeutung hat pM1 (paraaortal) im Vergleich zu pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) für die Therapie und welche	B 1.OS (kritisch) 2.Chirurg. Komplikationen (wichtig) 3.Radiotherapeutische Kompli-

Themenkomplex	Schlüsselfragen		
		Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radio)?	kationen (wichtig) 4. RFS (wichtig) 5. QoL (wichtig) C 1.OS (kritisch) 2.Chirurg. Komplikationen (wichtig) 3.Radiotherapeutische Komplikationen (wichtig) 4.Chemotherapeutische Komplikationen (wichtig) 5. RFS (wichtig) 6. QoL (wichtig)
	Kommentar	Keine weiteren	
Suchstrategie 4			
Unterkomplex 1.1: operatives Staging	V.10	Wird durch ein operatives Staging der lokoregionalen Tumorausbreitung und des Lymphknotenstatus die Therapieplanung verändert?	A 1.OS (kritisch) 2.Chirurg. Komplikationen (wichtig) 3. RFS (wichtig) 4. QoL (wichtig) 5. sekundäre RCHT-Komplikationen/Vermeidung nicht sinnvoller Therapien (wichtig) [wird ggf. noch besser formuliert] B 1. Sens (kritisch) 2. Spez (kritisch) 3.Detektionsrate (kritisch) 4. PPV (kritisch) 5.NPV (kritisch) C Wird nicht in Basel bearbeitet, daher keine Outcomepriorisierung
	Kommentar	Ggf. neue Formulierung bei A Unterpunkt 5 Ob B bearbeitet werden kann wird noch geklärt GRADE ist für die Bewertung diagnostischer Tests noch nicht ausgereift C wird nicht bearbeitet	

5.1.2.2. Systematische Recherchen Zentralverband der Physiotherapeuten und Krankengymnasten (ZVK, Frau Tholen)

Durch den Zentralverband der Physiotherapeuten und Krankengymnasten (ZVK) wurde freundlicherweise eine Mitarbeiterin des Verbandes für weitere kostenlose Evidenzaufarbeitungen zu spezifischer Fragestellungen zur Verfügung gestellt. Frau Reina Tholen ist ebenfalls bei der Erstellung der S3-Leitlinie zur Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms beteiligt gewesen und hat dort Ihre methodische Expertise unter Beweis gestellt.

Wünschenswert oder zumindest diskussionswürdig wäre es, dieses Vorgehen auch auf weitere Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften auszudehnen. Gerade vor dem Hintergrund, der immer größer werdenden Zahl und Relevanz medizinischer Leitlinien auf hohem Evidenzniveau, würde das den Fachgesellschaften sicherlich die Mitarbeit erleichtern und im Sinne des Ausnutzens von Synergieeffekten bei vornehmlich interdisziplinären Leitlinien in vielen Fällen lediglich organspezifische Aktualisierungsrecherchen nötig werden lassen. Zudem könnte ein eigener Methodiker der Fachgesellschaften als Ansprechpartner für die klinischen Experten insgesamt das methodische Niveau der Leitlinienarbeit verbessern.

Insgesamt wurde die Evidenzaufarbeitung für 8 Schlüsselfragen an Frau Tholen abgegeben. Diese Schlüsselfragen wurden vorab nach einer orientierenden Vorabrecherche durch Frau Tholen von der Leitliniengruppe priorisiert und konsentiert. Es handelt sich somit um Fragen von hoher klinischer Relevanz mit vornehmlich physiotherapeutischem Hintergrund. Einige dieser Fragestellungen waren aber gerade für die Patientinnenvertreter von hohem Interesse, so dass eine enge Zusammenarbeit auch mit der AG Patientinnenaufklärung vereinbart wurde. Die Schlüsselfragen wurden in übergeordneten thematischen Zusammenhängen sortiert. Diesen wurden Recherchestrategien zugeordnet und somit die einzelnen Schlüsselfragen beantwortet.

Im Verlauf der Bearbeitung kam es für die Methodiker des ZVK trotz großer Bemühungen zu unüberwindbaren Problemen bei 4 Fragestellungen. So konnte aufgrund teilweise entweder zweifelhafter Datenlage oder aufgrund überbordender Ergebnisse, die schwierig klinisch zu interpretieren waren bei 4 Fragestellungen kein systematischer Review erstellt werden. Ein weiteres Problem war die sinnhafte Festlegung von Suchbegriffen. Zu den folgenden Fragestellungen konnten somit die geplanten Reviews nicht durchgeführt werden:

1. Welche Maßnahmen gibt es bei Blasenfunktionsstörungen/radiogener Zystitis?
2. Welche Maßnahmen gibt es bei Darmfunktionsstörungen/radiogener Proktitis?
3. Welche therapeutischen Optionen gibt es nach der Denervierung?
4. Was ist die optimale Therapie und Prophylaxe vulvovaginaler Beschwerden? Haben diese Therapien Auswirkungen auf DFS, MFS, OS?

Evidenzberichte wurden für die folgenden Fragestellungen erstellt und sind online auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie abrufbar:

1. Kann Bewegungstherapie eine Fatigue reduzieren? Welche Therapiefrequenzen sind notwendig?
2. Welche physiotherapeutischen Maßnahmen gibt es bei postoperativen Bewegungsstörungen?
3. Welche Maßnahmen gibt es beim Lymphödem? Was ist die suffiziente Therapie des Lymphödems und wann sollte begonnen werden (Präventive Lymphdrainage)?

Die Methoden der Recherche, Auswahl- und Bewertung der Evidenz, sowie die Darstellung der Evidenzsynthese können den entsprechenden Evidenzberichten (unter: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) entnommen werden.

Nach Abschluss der Arbeiten wurden die Evidenzberichte an die Arbeitsgruppen als die Grundlage für die von den Arbeitsgruppen zu formulierenden Empfehlungen, Statements und Hintergrundtexte versendet.

Die nicht systematisch recherchierten Fragen wurden zu konsensbasierten Schlüsselfragen und ebenfalls in einem ersten Schritt durch den ZVK bearbeitet. Dies zum Teil auf Basis solider Ergebnisse, die aber aufgrund der oben genannten Probleme nicht auf der Grundlage einer systematischen Aufarbeitung der Evidenzlage erstellt wurden. Das Vorgehen bei konsensbasierten Empfehlungen kann dem entsprechenden Kapitel in diesem Leitlinienreport entnommen werden.

5.1.2.3. Systematische Recherchen der zentralen Leitlinienkoordination auf Grundlage aggregierter Evidenz

5.1.2.3.1. Recherche

Es erfolgte eine systematische Suche in PUBMED und Cochrane am 08.06.2013 nach systematischen Reviews und Meta-Analysen ohne zeitliche Begrenzung. Dabei wurde in den Datenbanken jeweils getrennt nach „Diagnose“ und „Therapie“ gesucht. Insgesamt wurden 8674 Primärhits für alle Suchen (Cochrane und PUBMED ohne duplicates) identifiziert.

Die Recherche erfolgte zentral in Erlangen (Leitlinienkoordination; Dr. M.C. Koch). Die Frage wurde zunächst nach dem PICO(S)-Schema aufgegliedert. Definiert wurden die Zielpopulation, Intervention, Vergleichsintervention und die Endpunkte.

Tabelle 10: PICO(S)-Schema der Recherche nach Recherche nach Systematischen Reviews und Meta-Analysen

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Patients with cervical cancer at any stage	<p>Diagnosis:</p> <p>PET CT, MRI, CT, SPECT, Colposcopy, ultrasound, clinical examination, palpation, Sentinel</p> <p>Therapy:</p> <p>Radiotherapy, Chemoradiotherapy, Chemotherapy, Lymph node excision, (rad.) Hysterectomy, Antibodies</p>	any	any	SR/MA

Zu den sich hieraus ergebenden Stichworten wurde nach Synonymen, Ober- und Unterbegriffen sowie nach Mesh Terms gesucht. Weitere Suchbegriffe wurden in Rücksprache mit den Arbeitsgruppen und dem OL sowie nach ersten Proberecherchen und Vollständigkeitsprüfungen ergänzt.

Die verwendeten Suchstrategien wurden mit Datum der Suche und Trefferzahlen dokumentiert (siehe Tabelle 30 und Tabellen Suchstrategie). Eine Aktualisierungsrecherche soll für alle De-novo-Recherchen im Rahmen des geplanten Leitlinienupdates erfolgen.

5.1.2.3.2. Auswahl der Evidenz

Die Auswahl der Evidenz kann dem Flowchart in Abbildung 2 entnommen werden. Insgesamt konnten 28 hochwertige Metaanalysen (5 aus Pubmed und 23 aus Cochrane) identifiziert werden. Hiervon konnten 22 als Grundlage für Empfehlungen verwendet werden und 6 fanden Eingang in erläuternde Hintergrundtexte.

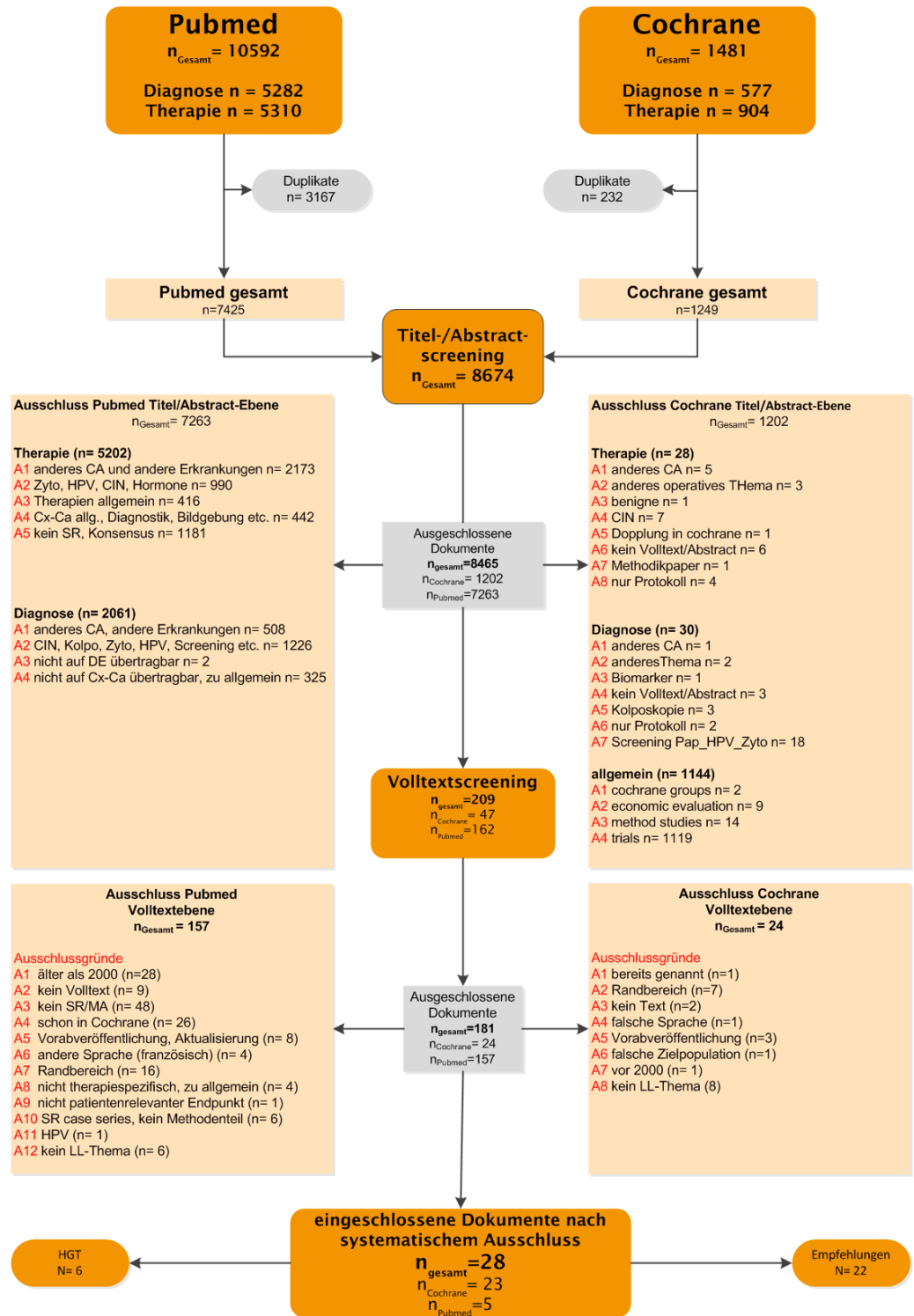


Abbildung 2: Flowchart zur Recherche nach aggregierter Evidenz

Für die Auswahl der Publikationen wurden zunächst folgende allgemeine Kriterien definiert:

Einschlusskriterien:

- Thematische Übereinstimmung, Sprachen: e, dt
- Metaanalyse, Systematischer Review

Ausschlusskriterien:

- nicht systematische Reviews, Case Reports

Cochrane

- ti/ab
 - allgemein: cochrane groups, economic evaluation, method studies, trials
 - Diagnose: anderes CA, anderes Thema, Biomarker, kein Volltext/Abstract, Kolposkopie, nur Protokoll, Screening/Pap/HPV/Zyto
 - Therapie: anderes CA, anderes Thema, benigne, CIN, Dopplung in Cochrane, kein Volltext/Abstract, Methodikpaper, nur Protokoll
- systematischer Ausschluss im Volltextscreening
 - bereits genannt, Randbereich, kein Text, falsche Sprache, Vorabveröffentlichung, falsche Zielpopulation, vor 2000

Pubmed

- ti/ab
 - Diagnose: anderes CA/andere Erkrankung, CIN/Kolpo/Zyto/HPV/Screening, nicht auf Deutschland übertragbar, nicht auf Zervixkarzinom übertragbar/zu allgemein
 - Therapie: anderes CA/andere Erkrankung, Zyto/HPV/CIN/Hormone, Therapien allgemein, Zervixkarzinom allgemein/Diagnostik/Bildgebung, kein systematic review/Konsens
- systematischer Ausschluss im Volltextscreening
 - älter als 2000, kein Volltext, kein systematic review/metaanalysis, schon in Cochrane, Vorabveröffentlichung/Aktualisierung, andere Sprache, Randbereich, nicht therapie-spezifisch/zu allgemein, kein patientenrelevanter Endpunkt, case series/kein Methodenteil, HPV

Je nach Fragestellung und vorhandener Evidenz wurde zusätzlich spezifiziert.

Bei fehlender hochwertiger Evidenz wurde die Auswahl auf die jeweils darunter liegende Evidenzstufe erweitert (Einschluss von Kohortenstudien bei nicht Vorhandensein von randomisierten Studien).

5.1.2.3.1. Berücksichtigte systematische Übersichtsarbeiten/ Meta-Analysen Aus der Recherche in Medline (Pubmed)

a) Diagnose

Thema	Quellen	Aussagen	Schlüsselfragen	Empfehlung
clinical examination vs MRI	Thomeer, M. G., et al. (2013) [27]	MRI is significantly better than clinical examination in ruling out parametrial invasion and advanced disease in patients with cervical carcinoma.	V.2 V.5	7.2

b) Therapie

Thema	Quellen	Aussagen	Schlüsselfragen	Empfehlung
Chemo	Zagouri, F., et al. (2012) [28]	The promising results of bevacizumab in therapeutic trials for cervical cancer have shown that targeting the VEGF pathway is an attractive therapeutic strategy.		HGT Kapitel 8 Pathologie 8.3 Morphologische Prognosefaktoren
NACT	Kim, H. S., et al. (2013) [29]	Although NCS reduced the need of adjuvant RT by decreasing tumor size and lymph node metastasis, and distant metastasis, it failed to improve survival when compared with PST in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer.		9.7
Pregnancy	Goncalves, C. V., et al. (2009) [30]	All patients with cytological abnormalities should undergo colposcopy, which will indicate and guide biopsy. Conization is reserved for patients with suspected invasion. High-grade lesions should be monitored during pregnancy and reevaluated after delivery. In cases of invasive carcinoma detected up to the 12th week of pregnancy, patient treatment is prioritized. Regarding diagnoses made during the second trimester, fetal pulmonary maturity can be awaited, and the use of chemotherapy to stabilize the disease until the time of delivery appears to be viable.	XI.3/4	9.21
Surgery	Geetha, P. and M. K. Nair (2012)	Minimally invasive surgery especially robotic radical hysterectomy may be a better and safe option for surgical treatment of cervical cancer. The laparoscopic method is not free from complications.		10.2

Thema	Quellen	Aussagen	Schlüsselfragen	Empfehlung
	[31]	However, experience of surgeon may reduce the complications rate.		

Aus der Recherche in Cochrane

a) Diagnose

Thema	Quellen	Aussagen	Schlüsselfragen	Empfehlung
CT vs MRT	Bipat, S., et al. (2003) [32]	For overall staging of cervical carcinoma, MRI is more accurate than CT.	V.5	7.2
CT_MRT_PET_LN_Metastasen	Choi, H. J., et al. (2010) [33]	PET or PET/CT had an overall higher diagnostic performance than did CT or MRI in detecting metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer.	XIX.4	7.7
	Kang, S., et al. (2010) [34]	In detecting PALN metastasis, PET performs acceptably only in populations with a relatively high probability of PALN metastasis.	XIX.4	7.7
Paraaortales LK-Staging	Brockbank, E., et al. (2013) [35]	In this trial, clinical staging appeared to significantly prolong overall and progression-free survival compared to surgical staging. There was no statistically significant difference in the risk of death, disease recurrence or progression, blood loss, severe toxicity and the duration of the operational procedure between LAP and EXP surgical staging techniques.		HGT Kapitel 7 Diagnostik 7.1 Diagnostik als Grundlage der Therapiewahl
PET bei Rezidiv	Meads, C. et al., Health Technology Assessment Database (2013) [36]	The addition of PET-CT to standard practice was not found to be cost-effective in the diagnosis of recurrent or persistent cervical cancer.	XVIII.4	7.8
Sentinel	Lande, J., et al. (2007) [37]	SN biopsy has the highest SN detection rate when ^{99m} Tc is used in combination with blue dye (97%), and a sensitivity of 92%.	V.11	9.5

b) Therapie

Thema	Quellen	Aussagen	Schlüsselfragen	Empfehlung
adj CHT Platin	Rosa Daniela, D., et al. (2012) [38]	The addition of platinum-based chemotherapy to adjuvant radiotherapy (chemoradiation) may improve survival in women with early stage cervical cancer (IA2-IIA) and risk factors for recurrence.	X.8	11.5
adj RT und adj CHT	Rogers, L., et al. (2012) [39]	We found evidence, of moderate quality, that radiation decreases the risk of disease progression compared with no further treatment, but little evidence that it might improve overall survival, in stage IB cervical cancer.	VII.5.4	11.5
CHT_Me tastase n_Rezid iv	Hirte, H. W., et al. (2007) [40]	Cisplatin and topotecan should be discussed as a reasonable treatment option for appropriate patients who may wish to maximize the response and survival benefits associated with combination chemotherapy.	XIX.1/2	19.2 19.3 19.5
	Scatchard, K., et al. (2012) [41]	Combination cisplatin-based chemotherapy could be a viable option for patients of good performance status with recurrent/metastatic cervical cancer, but further trials that report adequate survival and QoL data are sought.	XIX.1/2 XVIII.1	19.2 19.3 19.4 19.5
	Tzioras, S., et al. (2007) [42]	Evidence on chemotherapy in women with advanced cervical cancer is not encouraging for major survival benefits. However, small benefits have been observed in some trials, especially with short-length cycles of cisplatin-based regimens and concurrent chemotherapy and radiotherapy.	X.7	19.2 19.3
Drainage nach LNE	Charoenkwan, K. and C. Kietpeerakool (2010) [43]	Placement of retroperitoneal tube drains has no benefit in prevention of lymphocyst formation after pelvic lymphadenectomy in patients with gynaecological malignancies. When the pelvic peritoneum is left open, the tube drain placement is associated with a higher risk of short and long-term symptomatic lymphocyst formation.	XVI.5 VIII	9.6

Thema	Quellen	Aussagen	Schlüsselfragen	Empfehlung
Hyperthermie und RT	Lutgens, L., et al. (2010) [44]	Problem: limited number of patients,...However, available data do suggest that the addition of hyperthermia improves local tumour control and overall survival in patients with locally advanced cervix carcinoma without affecting treatment related grade 3 to 4 acute or late toxicity.	IX.4	18.9
Neoadjuvante CHT	Rydzewska, L., et al. (2012) [45]	Both OS and PFS were improved with neoadjuvant chemotherapy. Although the effects were less clear on all other pre-specified outcomes, they all tended to be in favour of neoadjuvant chemotherapy. Whilst these results appear to indicate that neoadjuvant chemotherapy may offer a benefit over surgery alone for women with early-stage or locally-advanced cervical cancer, the evidence is based on only a small number of trials, and further research may be warranted.	X.6b	9.7
	Tierney, J. (2009) [46]	The timing and dose intensity of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy appears to have an important impact on whether or not it benefits women with locally advanced cervical cancer and warrants further exploration. Obtaining additional IPD may improve the strength of these conclusions.	X.2/.3	(9.7)
prim. RCHT vs RT	Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD008285 (2010) [47]	These results endorse the recommendations of the NCI alert, but also demonstrate their applicability to all women and a benefit of non-platinum based chemoradiotherapy. Furthermore, although these results suggest an additional benefit from adjuvant chemotherapy this requires testing in RCTs.	VII.5a IX.1	11.6
	Green John, A., et al. (2005) [48]	Concomitant chemoradiation appears to improve overall survival and progression-free survival in locally advanced cervical cancer. It also appears to reduce local and distant recurrence suggesting concomitant chemotherapy may afford radiosensitisation and systemic cytotoxic effects. Some acute toxicity is increased, but the long-term side effects are still not clear.	IX.1	11.2

Thema	Quellen	Aussagen	Schlüsselfragen	Empfehlung
	Wang, N., et al. (2011) [49]	The combination of radiotherapy and chemotherapy was more effective for LACC than radiotherapy alone.	IX.1	11.2
rad. laparoskop. HE	Health Technology Assessment Database 2 (2010) [50]	Current evidence on the efficacy and safety of laparoscopic radical hysterectomy for early stage cervical cancer.	VIII.6	10.2
robotic laparoskop HE	Shi, G., et al. (2012) [51]	Well-designed RCTs are required as only low quality evidence from CCTs is available. These studies support the use of robotic assisted surgery for endometrial cancer and cervical cancer, but these findings present a high risk of bias.	VIII.6	HGT Kapitel 10 Operative Therapie 10.2 Operatives Vorgehen
sexual dysfunction	Flynn, P., et al. (2009) [52]	There is no convincing evidence to support the use of any interventions for psychosexual dysfunction in women treated for gynaecological cancer. There is a need for more studies of high methodological quality.		HGT Kapitel 16 Rehabilitation 16.5 Sexualität
Vaginal dilator nach RT	Miles, T. and N. Johnson (2010) [53]	Routine dilation during or soon after cancer treatment may be harmful. There is no reliable evidence to show that routine regular vaginal dilation during or after radiotherapy prevents the late effects of radiotherapy or improves quality of life. Gentle vaginal exploration might separate the vaginal walls before they can stick together and some women may benefit from dilation therapy once inflammation has settled but there are no good comparative supporting data.		HGT Kapitel 16 Rehabilitation 16.5 Sexualität
Zentren bildung	Woo Yin, L., et al. (2012) [54]	We found low quality, but consistent evidence to suggest that women with gynaecological cancer who received treatment in specialised centres had longer survival than those managed elsewhere.	III.1/2	HGT Kapitel 5 Versorgungsstrukturen 5.2 Behandlung in onkologischen Zentren

Thema	Quellen	Aussagen	Schlüsselfragen	Empfehlung
				5.2.2 Zentrumsbegriff- Interdisziplinäre Tumorkonferenz

5.1.2.4. **Bewertung der Evidenz**

Die Bewertung der Evidenz erfolgte durch Dr. Martin C. Koch (Erlangen) und Anna-Lisa Brandl (Erlangen). Folgende Bewertungsinstrumente wurden verwendet (siehe Anhang 11.14):

Systematische Reviews und Metaanalysen: Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses (<http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>)

Methodische Qualitätsmängel der Studien wurden in der Evidenztabelle aufgelistet und führten zu einer Abwertung des Level of Evidence. Studien ohne Mindestqualitätsanforderungen, wurden ausgeschlossen.

Für Cochrane Reviews wurde keine Bewertung vorgenommen, da bei diesen eine ausreichende Qualität der methodischen Bewertung angenommen wurde.

5.1.2.5. **Evidenzsynthese**

Nach Auswahl und Bewertung der Publikationen erfolgte die Extraktion in Evidenztabelle (siehe Tabelle 11 und Tabelle 12). Das Format der Evidenztabelle wurde aus dem OL-Leitlinientemplate übernommen und adaptiert. Neben Studiendesign (inklusive aller zugrundeliegenden Studien), Population und Ergebnissen wurden im Feld „Methodische Bemerkungen“ wichtige Punkte der methodischen Bewertung, bei medikamentösen Therapien die Finanzierung der Studie, sowie daneben der Evidenzlevel nach SIGN angegeben.

Tabelle 11: Evidenztabelle der systematischen Übersichtsarbeiten/ Meta-Analysen zu diagnostischen Fragen

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Popula- tion	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Empfehlung 7.2 (Kapitel 7.1 Diagnostik als Grundlage der Therapiewahl): MRT-Becken zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung						
Bipat, S., et al. (2003) [32]	57 Studien (49 CT [11] oder MRT [38], 8 CT und MRT) Datenbanken : Medline, Embase (Jan. 1985 bis Mai 2002) Einschlusskriterien : N mind. 10 Pat., Histopathologie als Referenzstandard, genügend Daten für 2(x)2 Kontingenztabelle	MRT Parametrien-, Blasen-, Rektuminvasion und Lymphknotenbeteiligung	CT Parametrien-, Blasen-, Rektuminvasion und Lymphknotenbeteiligung	Sensitivität und Spezifität Aufdeckung von Parametrien-, Blasen-, Rektuminvasion und Lymphknotenbeteiligung	Zum Gesamtstaging des Zervixkarzinom ist ein MRT genauer als CT Sensitivität <i>parametriale Invasion (PI)</i> MRT 74% (95% C: 68–79%) CT 55% (95% CI: 44–66%) <i>LK-Beteiligung (LKB)</i> MRT 60% (95% CI 52%–68%) CT 43% (95% CI: 37–57%) Spezifität für PI und LKB vergleichbar <i>Blaseninvasion (BI)</i> MRT 75% (95% CI: 66–83%) <i>Rektuminvasion (RI)</i> MRT 71% (95% CI: 53–83%), höher im Vergleich mit CT Spezifität <i>BI</i> : MRT 91% (95% CI:83–95%) CT 73% (95% CI: 52–87%) Spezifität <i>RI</i> vergleichbar	Datenextraktion durch zwei unabhängige Reviewer bivariates Random-Effects-Modell Einflussgrößen wurden hinzugefügt, um den Einfluss von Probengröße, Publikationsjahr, methodische Kriterien und MRT-Techniken zu untersuchen Ausgleich von verschiedenen Einflussgrößen

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Popula- tion	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Empfehlung 7.2 (Kapitel 7.1 Diagnostik als Grundlage der Therapiewahl): MRT-Becken zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung						
Thomeer, M. G., et al. (2013) [27]	<p>N = 3254,</p> <p>40 Paper¹⁶ : 21 über MRT 4 über klin. Untersu- chung 15 über beide</p> <p>Pat. jeden Alters mit Zervixkarzinom untersucht wurde Parametrienbefall fortgeschrittenes Sta- dium (FIGO stage ≥ IIB))</p> <p>benutzte Datenbanken: Medline, Embase und Cochrane Library</p>	<p>Studien, in denen klini- sche Untersu- chung (z.B. gynäkologi- sche Untersu- chung, klini- sche Untersu- chung, Unter- suchung in Narkose) und/oder MRT durchgeführt wurde</p> <p>mittlere Präva- lenz Parametrienbef all klin.Unt.: 13% (range 5-33 %) MRT: 22 % (range 5- 73 %)</p> <p>mittlere Präva- lenz fortge- schrittenes</p>	<p>Studien, in denen ein Staging durchge- führt wurde (staging, stage, FIGO oder TNM)</p>	<p>Sensitivität und Spezifität</p>	<p>MRT ist signifikant besser geeignet als eine klinische Untersuchung, um Parametrienbefall und fortgeschritte- nes Krankheitsstadium bei Pat. mit Zervixkarzinom auszuschließen.</p> <p>Sensitivität: <i>Beurteilung Parametrienbefall</i> klinische Untersuchung: 40 % (95 % CI 25-58) MRT: 84 % (95 % CI 76-90) <i>Beurteilung fortgeschrittenes Stadium</i> klinische Untersuchung: 53 % (95 % CI 41-66) MRT: 79 % (95 % CI 64-89)</p> <p>Spezifität: MRT und klinische Untersuchung waren vergleichbar</p> <p>MRT hat eine höhere Sensitivität als klin. Unt., Spezifität ist vergleichbar und hoch.</p>	<p>Studienauswahl und Datensamm- lung durch zwei zertifizierte Un- tersucher, bei Interessenkonflik- ten dritter Unter- sucher</p> <p>Ausschlusskriteri- en aufgelistet, genaue Ein- schlusskriterien ebenfalls aufge- führt</p> <p>Appendix mit Suchstrategien vorhanden</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Popula- tion	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
		Krankheitssta- dium klin. Unt: 22 % (range 5-50 %) MRT: 23 % (range 5- 85 %)				

¹⁶ MRT:

Togashi 1986; Javitt 1987; Hricak 1988; Waggenspack 1988; Togashi 1989; Janus 1989; Greco 1989; Kim 1990; Soeters 1991; Sironi 1991; Lien 1993; Kim 1993; Kaji 1994; Subak 1995; Yang 1996; Preidler 1996; Hawinghorst 1996; Kim 1997; Scheidler 1998; Hawinghorst 1998; Vierzen 1998; Yu 1998; Ng 1998; Shiraiwa 1998; Postema 2000; Hansen 2000; Wang 2001; Sheu 2001; Oberoi 2002; Choi 2004; Hricak 2005; deSouza 2006; Chung 2007; Fischerova 2008; Hori 2009; Hori 2011;

klin. Untersuchung:

Averette 1972; Sudarsanam 1978; Maggino 1983; Togashi 1986; Hricak 1988; Waggenspack 1988; Kim 1990; Soeters 1991; Yang 1996; Preidler 1996; Kim 1997; Vierzen 1998; Postema 2000; Hansen 2000; Wang 2001; Hricak 2005; Chung 2007; Qin 2009;

Empfehlung 7.7 (Kapitel 7.1 Diagnostik als Grundlage der Therapiewahl): PET-CT hat keinen Stellenwert in Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms

Choi, H. J., et al. (2010) [33]	41 Studien ¹ Datenbanken : Me- dline, Embase, Co- chrane Library (Jan. 1985 bis Dez. 2007) Schlüsselwörter : ‘cer- vical cancer’ und ‘lymph node’ als	CT, MRT zum Auffinden von LK- Metastasen	PET oder PET/CT zum Auf- finden von LK- Metastasen	Nachweis von LK-Metastasen	Patientenbezogene Datenanalyse : PET oder PET/CT zeigte die höchste Sensitivität (82%) und Spezifität (95%), während CT 50%/92% und MRT 56%/91% aufwiesen AUC (0.9641) und Q* (0.9106) von PET oder PET/CT waren signifikant höher als die von MRT (AUC = 0.8270; Q* = 0.7599), beide P < 0.001	alle Studien von 3 Reviewern unab- hängig bewertet keine conflicts of interest
--	---	---	---	-------------------------------	--	--

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Popula- tion	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	Krankheitsfaktoren, und “computed tomo- graphy” oder “magne- tic resonance imaging” oder “positron emis- sion tomography” als bildgebende Faktoren				<p>Lokalisations- oder Lymphknotenba- sierte Datenanalyse : höhere Sensitivität von CT (52%) und PET oder PET/CT (54%) als MRT (38%), P < 0.02 und P < 0.001, höhere Spezifität von MRT (97%) und PET oder PET/CT (97%) als CT (92%), beide P < 0.001</p> <p>AUC und Q* zeigte keine signifikan- ten Unterschiede zwischen CT, MRT, und PET oder PET/CT PET oder PET/CT besitzt insgesamt eine höhere diagnostische Leistung als CT oder MRT zur Auffindung von LK-Metastasen bei Pat. mit Zervixkar- zinom</p>	

¹ Grumbione 1981; Walsh 1981; Brenner 1982; Villasanta 1983; van engelshoven 1984; Bandy 1985; Vas 1985; Camilien 1988; Janus 1989; Matsukuma 1989; Kim 1990, 93, 94; Heller 1990; Subak 1995; Chu 1997; Yang 2000; Hertel 2002; Bellomi 2005; Hricak 1988; Waggenspack 1988; Greco 1989; Ho 1992; Hawnaur 1994; Hawig-
horst 1998; Yu 1998; Narayan 2001; Reinhardt 2001; Sheu 2001; Choi 2004, 2006; Chung 2007; Sahdev 2007; Belhocine 2002; Yeh 2002; Lin 2003; Ma 2003; Park
2005; Roh 2005; Wright 2005; Sironi 2006; Loft 2007;

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Popula- tion	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Empfehlung 7.7 (Kapitel 7.1 Diagnostik als Grundlage der Therapiewahl): PET-CT hat keinen Stellenwert in Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms						
Kang, S., et al. (2010) [34]	N= 385 in 10 Studien ² 2 Studien mit frühem Stadium (FIGO IA2-IIa) 6 Studien mit neg. früherem MRT/CT oder PET für PALN Metastasen Datenbanken : Medline, Embase (1980-März 2009)	¹⁸ F-FDG-PET zur Aufdeckung von PALN Metastasen	herkömmliche Methoden wie MRT, CT geringe Sensitivität (55.5% und 57.5%) in der Aufdeckung von PALN Metastasen	diagnostischer Wert zur Beurteilung paraaortaler LK-Metastasen (PALN)	Zur Auffindung von PALN Metastasen ist PET nur in Populationen mit relativ hoher Prävalenz von PALN Metastasen geeignet. Bei niedriger Prävalenz (Pat. mit Stadium I-II) gibt es noch nicht genug Evidenz um PET oder PET/CT zu empfehlen Andererseits gibt es keinen Hinweis darauf, die Bewertung von PALN ausschließlich durch PET zu rechtfertigen. Spezifität von FDG-PET war beständig (97%; 95% CI 93%-99%), Sensitivität war gering und heterogen unter den Studien (34%; 95% CI, 10%-72%).	random-effects Metaanalyse zwei unabhängige Prüfer, bei Konflikten zusätzlich Dritter Heterogenität : Ursache steigender Sensitivität in steigender Prävalenz von PALN Metastasen (P = 0.001) vermutet viele Studien beziehen sich mehr auf pelvine LK-Metastasen Studie gesponsert von National Cancer Center, Korea
² Rose 1999; Narayan 2001; Reinhardt 2001; Lin 2003; Roh 2005; Wright 2005; Choi 2006; Boughanim 2008; Vergote 2008; Yildirim 2008 ;						

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Popula- tion	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Empfehlung 7.8 (Kapitel 7.1 Diagnostik als Grundlage der Therapiewahl): PET-CT nur bei speziellen Fragestellungen in Rezidivsituation						
Meads, C. et al., Health Technology Assessment Database (2013) [36]	12 Studien ³ 6 zu PET-CT, 2 zu MRT, 3 zu CT, 1 zu MRT+CT Datenbanken : Med- dline, Embase, Co- chrane Library, Science Citation Index (bis Mai 2010)	PET-CT/PET bei Rezidiv bewerten Lo- kal- und Fer- nrezidiv	CT oder MRT alleine bei Rezidiv	Sensitivität und Spezifität	PET-CT zusätzlich als Standard ist nicht kosteneffektiv zur Diagnose von rezidivierendem und persistierendem Zervixkarzinom PET-CT : Sensitivität 92.2% [95% CI, 85.1% -96.0%] und Spezifität von 88.1% (95% CI 77.9% - 93.9%) MRT : Sensitivität und Spezifität va- riierten zwischen 82% und 100% und zwischen 78% und 100% CT : Sensitivität und Spezifität variier- ten zwischen 78% und 93% und zwis- chen 0% und 95%	wenig qualitativ hochwertige Stu- dien zur Rezidivi- suation geringe Teilneh- merzahlen in allen Studien, Rezidiv- verdacht auf Basis von Symptomen Finanzierung über National Institute for Health Re- search Health Technology As- sessment pro- gramme
³ Amit 2006; Chung 2007; Grisaru 2004; Kitajima 2008; Mittra 2009; Sironi 2007; Hatano 1999; Weber 1995; Heron 1988; Park 2000; Walsh 1981; Williams 1989;						

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Popula- tion	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Empfehlung 9.5 (Kapitel 9.1.1.2 Lymphonodektomien bzw. Sentinellymphknoten zur Definition des Tumorstadiums): Anfärbung mittels Patentblau und radioaktivem Tracer						
Lande, J., et al. (2007) [37]	N= 842 in 23 Studien ⁴ 12 mit kombinierter Technik (Sensitivität 92% (95% CI: 84-98%) 5 mit 99mTc-Technik (Sensitivität von 92% (95% CI: 79-98%; p=0.71 vs. kombinierte Technik) 4 mit Patentblau (Sensitivität 81% (67-92%, p=0.17 vs. kombinierte Technik) Pat. mit Zervixkarzinom im Frühstadium Datenbanken : Medline, Embase (bis Juli 2006)	99mTc oder Patentblau zur SN- Erkennung	Kombination aus 99mTc und Patentblau	Bewertung SN-Technik zur Erkennung von SN-Metastasen im Frühstadium von Zervixkarzinomen	SN Biopsie besitzt die höchste SN Erkennungsrate wenn 99mTC in Kombination mit Patentblau benutzt wird (97%, 95% CI: 95-98%), vs. 84% Patentblau (95% CI: 79-89%; p=0.0001), und 88% (95% CI: 82-92%, p=0.0018) für 99mTc Kolloid nach dem aktuellen Stand der Literatur ist die Kombination von 99mTc und Patentblau eine bewährte Methode zur Erkennung von LK-Metastasen bei Pat. mit Zervixkarzinom im Frühstadium	zwei Reviewer bewerteten jede Studie unabhängig Cochrane Review für 2014 erwartet Unterschiedliche Techniken zur Aufsuchung von Tumorzellen in SN (Immunhistochemie), wurde nicht berücksichtigt. Standardisierung dringend nötig. In einigen Studien wurde nicht berichtet, ob SN beidseits oder nur einseitig aufgesucht wurde
⁴ Barranger 2004; Chung 2003; Rob 2005; Malur 2001; Martinez 2004; Pijpers 2004; Rhim 2002; Roca 2005; Hubalewska 2003; Lambaudie 2003; Levenback 2002; Niikura 2004; Gil-Moreno 2005; Silva 2005; Lantsch 2001; Li Bin 2004; Van Dam 2003; Lin 2005; Angioli 2005; Marchiole 2004; O'Boyle 2000; Di Stefano 2005; Echt 1999;						

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Popula- tion	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Empfehlung 9.21 (9.7.3.1 Diagnostik der hochgradigen Dysplasie und des invasiven Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft): In der Schwangerschaft soll jeder zytologische Verdacht auf eine höhergradige Dysplasie oder auf ein Karzinom kolposkopisch und biotisch abgeklärt werden.						
Goncalves, C. V., et al. (2009) [30] Studien beim Autor	Datenbanken : PubMed, Cochrane, Embase, Lilacs und SciELO (veröffentlichte Artikel seit 1996) Schlüsselwörter : pregnancy, cervical cancer, diagnosis and management Einschlusskriterien: literature reviews, prospektive Studien und Fallstudien, die Vorgehensweisen zur Diagnostik und Handhabung des Zervixkarzinoms während der Schwangerschaft darstellen, besonders innovative Behandlungen, Protokolle und Konsense von auf diese Erkrankung spezialisierten Einrichtungen	schwängere Pat. mit Zervixkarzinom <u>Diagnose</u> <i>klin.Symptome</i> : v.a. vaginale Blutungen <i>Inspektion</i> <i>Zytologie</i> <i>Kolposkopie</i> : sensitivste Methode <i>Biopsie</i> : Sensitivität und Spezifität 83.7% /95.9% ; meist erst nach der Geburt des Kindes ; Vorteil von CO2-Laser <i>Bildgebung</i> während des 1. Trimesters nicht empfohlen ; Schäden	nicht-schwängere Pat. kein Unterschied in Inzidenz von Neoplasien bei beiden Gruppen, Effektivität ebenfalls gleich	Fortschreiten der Läsionen	Kolposkopie bei Pat. mit zytolog. Abnormalitäten Konisation bei Pat. mit verdächtiger Invasion Hochgradige Läsionen sollten während der Schwangerschaft überwacht und nach der Geburt reevaluiert werden Bei bis zur 12. SSW entdeckten invasiven Karzinomen steht Patientenbehandlung im Vordergrund Bezüglich Diagnosen während des zweiten Trimesters kann fetale Lungenreife abgewartet werden und die Anwendung von Chemotherapie zur Krankheitsstabilisierung bis zur Geburt scheint nützlich zu sein multidisziplinäre Betreuung in spez. Zentren Geburtsweg je nach Läsionstyp und -grad : bei Vorläuferläsionen keine Kontraindikation für vaginale Entbin-	keine genauen Angaben zum methodischen Teil keine RCTs keine conflicts of interest, kein Sponsoring

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Popula- tion	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
		ab Dosen von 10 oder 15 cGy und höher <u>Behandlung</u> Monitoring, Zytologie und Kolposkopie im 3-6- Monatsabstand			dung mikroinvasive Karzinome : vag. Ent- bindung nach R0-Resektion bei Koni- sation vs Kaiserschnitt invasive Karzinome : Kaiserschnitt	

Tabelle 12: Evidenztabelle der systematischen Übersichtsarbeiten/Meta-Analysen zu therapeutischen Fragen

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Empfehlung 11.5 (Kapitel 11.1.6 Adjuvante Radio(chemo)therapie): adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie bei Patientinnen mit histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren						
Rosa Daniela, D., et al. (2012) [38]	<p>N= 368 in 3 Studien (Peters 2000; Tattersall 1992; Protocol CE3005 2001;)</p> <p>2 Studien: CHT kombiniert mit RT vs. RT alleine 1 Studie CHT gefolgt von RT vs. RT alleine</p> <p>Pat. mit Zervixkarzinom im Frühstadium (IA2-IIA), Follow-Up Dauer zwischen 29-42 Monaten Alle Pat. hatten primäre OP</p> <p>Datenbanken : 2009 : Cochrane Library (Cochrane Gynaecolo-</p>	<p>adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie (CHT) (nach radikaler OP, Radiotherapie (RT) oder beidem)</p> <p>bei Pat. mit Zervixkarzinom im Frühstadium (IA2-IIA) mit mind. einem Risikofaktor für Rezidiv</p>	<p>keine adjuvante CHT</p> <p>bei Pat. mit Zervixkarzinom im Frühstadium (IA2-IIA) mit mind. einem Risikofaktor für Rezidiv</p>	<p>Primärer: OS PFS</p> <p>Sekundär : lokales Rezidiv, Fernrezidiv, Quality of life</p>	<p>Zusatz von Platin-basierter CHT zur adjuvanten RT verbessert das Überleben von Pat. mit Zervixkarzinom im Frühstadium (IA2-IIA) und Risikofaktoren für ein Rezidiv</p> <p>Adjuvante RCHT geht mit einem erhöhten Risiko für ernstzunehmende akute Toxizität einher, wobei nicht klar ist, ob diese Toxizität einem Mangel an Langzeitdaten geschuldet ist</p> <p>CT kombiniert mit RT reduzierte im Vergleich zu adjuvanter RT das Risiko für Tod (zwei Studien, 297 Frauen; hazard ratio (HR) = 0.56, 95% CI: 0.36 to 0.87) und Fortschreiten der Erkrankung (zwei Studien, 297 Frauen; HR = 0.47, 95% CI 0.30 bis 0.74), mit keiner Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 0\%$ für beide Meta-Analysen). Grad 4 Toxizität häufiger in CHT+RT-Gruppe als in RT-Gruppe (RR 5.66, 95% CI 2.14 bis 14.98), geringe Evi-</p>	<p>Daten wurden von zwei Reviewern unabhängig extrahiert</p> <p>nur randomisierte Studien eingeschlossen</p> <p>Random-Effects-Modell-Metaanalyse</p> <p>Eingeschlossene Studien : geringe Patientenzahl und dürftige methodische Qualität</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	gical Cancer Group Trials Register, The Cochrane Central Register of ControlledTrials), MEDLINE, EMBASE, LILACS, BIOLOGICAL ABS- TRACTS, CancerLit, National Research Register und Clinical Trials register [keine Sprachbeschränkung] 2011 : Update bis Nov. 2011				denz wegen niedriger Anzahl und begrenzten Follow-Ups. Keine Studie verglich adjuvante Pla- tin-basierte CT mit nicht adjuvanter CT nach OP für Zervixkarzinom im Frühstadium mit Risikofaktoren für ein Rezidiv	
Empfehlung 11.5 (Kapitel 11.1.6 Adjuvante Radio(chemo)therapie): adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie bei Patientinnen mit histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren						
Rogers, L., et al. (2012) [39]	N= 397 2 RCTs (adjuvante RT vs. keine adjuvante RT ; Bilek 1982; Rotman 2006;) Pat. mit Zervixkarzinom im Frühstadium (IB1-IIA) nach radikaler Hysterektomie	adjuvante Therapien (RT, CT gefolgt von RT, CRT)	keine adjuvante CT oder RT	primär : OS sekundär : PFS, QoL, Rezidiv, unerwünschte Ereignisse	Bestrahlung verringert das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung verglichen mit keiner weiteren Behandlung, es kann das Gesamtüberleben verbessern (geringe Evidenz) Der Nachweis von ernstzunehmenden ungünstigen Ereignissen ist fragwürdig.	Random-Effects-Metaanalyse zwei unabhängige Reviewer Verblindung hat stattgefunden

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	<p>Datenbanken : Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), The Cochrane Gynaecological Cancer Group Trials Register), MEDLINE (Jan. 1950 bis Nov. 2008), EMBASE (1950 bis Nov, 2008). Update : Suche bis Sept. 2011</p> <p>RCTs : Vergleich von adjuvanter Therapie (RT, CHT gefolgt von RT oder RCHT) mit keiner RT oder RCHT bei Frauen mit histologisch gesicherter Diagnose eines Zervixkarzinoms im Frühstadium, die radikale Hysterektomie und pelvine Lymphonodektomie erhalten haben</p>				<p>5-Jahresüberleben: kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen, die Bestrahlung erhalten haben und denen, die keine weitere Behandlung erhalten haben (RR = 0.8; 95% CI 0.3 bis 2.4).</p> <p>5-Jahres-Krankheitsprogression: geringeres Risiko für Fortschreiten der Erkrankung bei Pat., die RT erhalten haben (RR 0.6; 95% CI 0.4 bis 0.9).</p> <p>Risiko für ernstzunehmende ungünstige Ereignisse bei Frauen mit RT höher als bei Frauen ohne weitere Behandlung, jedoch nicht statistisch signifikant (geringe Anzahl an Nebenwirkungsraten)</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
<p>Empfehlung 19.2 (Kapitel 19.3.3 Disseminierte Metastasen): bei disseminierter oder lokaler Therapie nicht zugänglicher Metastasierung Indikation zur Durchführung einer palliativen Chemotherapie</p> <p>Empfehlung 19.3 (Kapitel 19.3.3 Disseminierte Metastasen): palliative Chemotherapie in Form einer Kombinations-Chemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel oder Topotecan</p> <p>Empfehlung 19.5 (Kapitel 19.3.4 Medikamentöse Therapie in der metastasierten Situation): höhere Morbidität und Toxizität; höhere Ansprechrate bei Kombinationstherapie; Cisplatin mit Topotecan mit geringem Überlebensvorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben</p>						
<p>Hirte, H. W., et al. (2007) [40]</p>	<p>15 RCTs⁵ 7 single-agent CHT vs. cisplatin-based Kombinations-CHT 2 Kombi-agent Cisplatin vs. andere CHT 3 Vergleich von anderen platinhaltenden agents 3Vergleich von nicht-platinhaltenden agents</p> <p>Pat. mit rezidivierendem, metastasiertem oder persistierendem Zervixkarzinom</p> <p>Datenbanken : Medline (1966-2006), Embase (1980-2006), Cochrane Library</p>	<p>Chemotherapie (CHT)-Optionen</p>	<p>Standard-chemotherapie : single-agent cisplatin CHT 50 mg/m² alle 3 Wochen</p> <p>Ansprechrate 20-30%</p>	<p>primär: Ansprechrate, mittleres Überleben, PFS</p>	<p>Cisplatin und Topotecan sollten als angemessene Behandlungsoption für geeignete Pat. diskutiert werden (Verbesserung des mittleren Überlebens um 2.9 Monate)</p> <p>Bei CHT-Kombinationen signifikanter Anstieg von Grad 3 und 4 Nebenwirkungen, vor allem schwere hämatologische Toxizität</p> <p>4 RCTs: Verbesserung der Ansprechrate bei Kombination mit cisplatinhaltiger CHT verglichen mit single-agent Cisplatin 1 RCT: signifikanter Überlebensvorteil bei Topotecan und Cisplatin verglichen mit single-agent Cisplatin (9.4 vs 6.5 Monate, P ¼ 0.017); 57% der Patienten in dieser Studie hatten eine frühere CHT</p>	<p>RCTs, nicht-verblindet</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
<p>⁵ Long 2005; Moore 2004; Vermorken 2001; Omura 1997; Garin 2001; Alberts 1987; Cadron 2005; Bloss 2002; Bezwoda 1986; McGuire 1989; Lira-Puerto 1991; Thomsen 1998; Wallace 1978; Barlow 1973; Greenberg 1977;</p>						
<p>Empfehlung 19.2 (Kapitel 19.3.3 Disseminierte Metastasen): bei disseminierter oder lokaler Therapie nicht zugänglicher Metastasierung Indikation zur Durchführung einer palliativen Chemotherapie</p> <p>Empfehlung 19.3 (Kapitel 19.3.3 Disseminierte Metastasen): palliative Chemotherapie in Form einer Kombinations-Chemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel oder Topotecan</p> <p>Empfehlung 19.4 (Kapitel 19.3.4 Medikamentöse Therapie in der metastasierten Situation): Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin kann erneute Cisplatingabe erfolgen. Bei Rezidiv/Metastase nach vorangegangener Chemotherapie mit Cisplatin kann erneute Gabe von Cisplatin kombiniert mit Topotecan, mit Paclitaxel, mit Gemcitabine oder Vinorelbine erfolgen.</p> <p>Empfehlung 19.5 (Kapitel 19.3.4 Medikamentöse Therapie in der metastasierten Situation): höhere Morbidität und Toxizität; höhere Ansprechraten bei Kombinationstherapie; Cisplatin mit Topotecan mit geringem Überlebensvorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben</p>						
Scatchard, K., et al. (2012) [41]	<p>N= 3766 in 26 Studien⁶</p> <p>RCTs : Pat. (mind. 18 Jahre) mit metastasiertem/rezidivierendem Zervixkarzinom</p> <p>Datenbanken : Cochrane Gynaecological Cancer Group Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 2012), MEDLINE (1950 -Jan. 2012) und EMBASE</p>	<p>multi-agent CHT Best supportive care</p>	<p>single-agent CHT</p>	<p>primär : Ansprechraten, OS</p> <p>sekundär : QoL, Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Toxizität</p>	<p>Kombinations-Cisplatin-basierte CHT kann eine brauchbare Option für Pat. mit metastasiertem/rezidivierendem Zervixkarzinom sein.</p> <p>Ansprechraten und Überlebensverbesserung sind gering.</p> <p>Cisplatin-basierte Kombinationen besitzen eine signifikante Toxizität.</p> <p>Cisplatin-basierte Regime (50 mg/m² Tag 1 q21Tage)</p> <p>Kein direkter Vergleich von single-agent Cisplatin und Carboplatin. Über Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) wurde nicht adäquat berichtet und Outcomes zur Lebensqualität (QoL) wurden nur</p>	<p>RCTs, drei unabhängige Reviewer</p> <p>keine Verblindung</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	(1980 - Jan. 2012)				<p>inkomplett dokumentiert.</p> <p>Kombinationstherapie-Regimente waren toxischer als andere, was aber durch die begrenzte Anzahl an Daten keinen gegenteiligen Effekt auf die QoL ausübt.</p> <p>Die Seite des Rezidivs hatte keinen Einfluss auf die Ansprechrate.</p>	
<p>⁶ Alberts 1987; Bezwoda 1986; Bloss 2002; Bond 1976; Bonomie 1985; Cadron 2005; Edmonson 1988; Freedman 1980; Greenberg 1977; Lira-Puerto 1991; Long 2005, 2006; Malkasian 1981; McGuire 1989; Monk 2008; Moore 2004; Moseley 1976; Mountzios 2009; Omura 1978, 81, 97; Palo 1976; Pfeiffer 1998; Thigpen 1989; Wallace 1978; Weiss 1992;</p>						
<p>Empfehlung 19.2 (Kapitel 19.3.3 Disseminierte Metastasen): bei disseminierter oder lokaler Therapie nicht zugänglicher Metastasierung Indikation zur Durchführung einer palliativen Chemotherapie</p> <p>Empfehlung 19.3 (Kapitel 19.3.3 Disseminierte Metastasen): palliative Chemotherapie in Form einer Kombinations-Chemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel oder Topotecan</p>						
Tzioras, S., et al. (2007) [42]	<p>N= 11.180 in 64 Studien⁷</p> <p>Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder disseminiertem Zervixkarzinom</p> <p>15 neoadjuvante CHT vor RT</p> <p>23 simultane CHT zu-</p>	<p>Neoadjuvante oder simultane CHT plus RT</p> <p>verschiedene CHT-Regimente untereinander (mit oder ohne RT im Hinter-</p>	RT alleine	OS	<p>keine großen Überlebensvorteile bei Pat. mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom mit CHT</p> <p>geringe Vorteile in einigen Studien bei Kurzzeit-Zyklen mit Cisplatin-basierten Regimes und simultaner CHT und RT</p> <p><u>CHT+RT vs. RT alleine</u></p>	<p>Random-Effects-Modell</p> <p>RCTs</p> <p>Heterogenität zwischen Studien</p> <p>unterschiedliche Regimente, Zyklus-</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	sammen mit RT 27 weder noch	grund in bei- den Armen)			<p>22 Vergleiche, N= 3837 Pat. Mortalitätsrisiko : 0.95, 95% CI, 0.83-1.08 In der letzten Dekade veröffentlichte Studien: relatives Mortalitätsrisiko 0.89 (95% CI, 0.78-1.02)</p> <p>Ähnliche Ergebnisse für <u>neoadjuvante CHT und simultane CRT</u> kein signifikanter Gesamtvorteil bei Cisplatin oder cisplatin-basierte Kombinationen, aber potentieller Vorteil mit kurzzeit-Zyklen (614 Tage) und geringfügig signifikanter Nachteil mit längerdauernden Zyklen (relatives Risiko 0.80, 95% CI, 0.66-0.99 und 1.18, 95% CI, 1.02-1.38) relatives Risiko für Studien mit neoadjuvanter CHT 1.02, [95% CI, 0.84-1.24] und 0.85 (95% CI, 0.73-1.00) für Studien mit simultaner CHT</p>	slänge, CHT-Typ (neoadjuvant, simultan, ohne RT)

⁷ Whitney 1999; Rose 1999; Begg 1994; Ikeda 2005; Duenas-Gonzalez 2005; Buda 2005; Long 2005; Lanciano 2005; Cadron 2005; Moore 2004; Garipagaoglu 2004; Yamamoto 2004; Lorvidhaya 2003; Tabata 2003; Bloss 2002; Pearcey 2002; Yamamoto 2001; Nagai 2001; Vermorken 2001; Herod 2000; Symonds 2000; Roberts 2000; Gallardo 1999; Wong 1999; Thomsen 1998; Thomas 1998; Omura 1997; Leborgne 1997; Tseng 1997; Sundfor 1996; Sardi 1996, 98; Tattersall 1992, 95; Husseinzadeh 1994; Kumar 1994; Chiara 1994; Chauvergne 1993; Lira-Puerto 1991; Souhami 1991; Tobias 1990; McGuire 1989; Wong 1989; Piver (1989, 83); Thigpen 1989; Edmonson 1988; Alberts 1987; Bezwoda 1986; Choo 1986; Bonomi 1985; Singh 1985; Omura 1981; Malkasian 1981; Freedman 1980; Hreshchyshyn 1979; Omura 1978; Wallace 1978; Baker 1978; Greenberg 1977; Moseley 1976; Bond 1976; de Palo 1973, 76; Barlow 1973;

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Empfehlung 9.6 (Kapitel 9.1.1.4 Drainageeinlage nach Lymphonodektomie): Nach pelviner Lymphonodektomie keine Einlage einer retroperitonealen Drainage zur Vermeidung von Lymphozysten.						
Charoenkwan, K. and C. Kietpeerakol (2010) [43]	N= 571 in 4 RCTs ⁸ Datenbanken : Cochrane Library (Cochrane Gynaecological Cancer Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE, EMBASE (Suche am 14. Mai 2009)	retroperitoneale Drainage (RD) nach pelviner Lymphonodektomie	keine Einlage einer retroperitonealen Drainage nach pelviner Lymphonodektomie	<u>primär</u> : Anzahl an Lymphozystenbildung (symptomatisch und asymptomatisch) <u>sekundär</u> : Rate an postoperativer Morbidität (Fieber, Wundinfektion, etc), Bluttransfusion, OP-Dauer, Zeit bis Auftreten von Darmgeräuschen, postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer	retroperitoneale Drainagen besitzen keinen Nutzen in der Vorbeugung von Lymphozysten nach pelviner Lymphonodektomie bei Pat. mit bösartigen gynäkolog. Tumoren Bei offenem pelvinen Peritoneum ist die Einlage von Drainagen mit einem höheren Risiko für die Ausbildung von Lymphozysten behaftet RD mit vergleichbarer Rate an Lymphozystenbildung zu allen anderen Arten des pelvinen Managements (zwei Studien, 204 Pat.; RR 0.76, 95% CI 0.04 bis 13.35) Bei offen gelassenem pelvinem Peritoneum höhere Rate an Gesamt-Lymphozystenbildung (eine Studie, 110 Pat.; RR 2.29, 95% CI 1.38 bis 3.79 und symptomatischer Lymphozystenbildung (eine Studie, 137 Pat.; RR 3.25, 95% CI 1.26 bis 8.37) bei Pat. mit Drainage 12 Monate postoperativ war die Ge-	RCTs zwei unabhängige Reviewer keine Verblindung in eingeschlossenen Studien

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
					<p>samtrate an Lymphozystenbildung vergleichbar zwischen den Gruppen (eine Studie, 232 Pat.; RR 1.48, 95% CI 0.89 bis 2.45)</p> <p>Trend in Richtung erhöhtes Risiko für symptomatische Lymphozystenbildung in der Drainage-Gruppe (eine Studie, 232 Pat.; RR 7.12, 95% CI 0.89 bis 56.97).</p>	
<p>° Benedetti-Panici 1997; Franchi 2007; Lopes 1995; Srisomboon 2002;</p>						
<p>Empfehlung 18.9 (Kapitel 18.3.8. Bedeutung der Hyperthermie beim fortgeschrittenen und rezidierten Zervixkarzinom): lokoregionäre Hyperthermie kann bei Therapie des lokoregionären Rezidivs oder fortgeschrittenen Zervixkarzinoms in Kombination mit perkutaner Radiotherapie eingesetzt werden</p>						
<p>Lutgens, L., et al. (2010) [44]</p>	<p>6 RCTs⁹</p> <p>Pat. (jedes Alter) mit LACC</p> <p>Datenbanken : Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Gynaecological Cancer Groups Specialised Register), MEDLINE, EMBASE (bis</p>	<p>RT und Hyperthermie kombiniert</p>	<p>RT alleine</p>	<p>Tumorkomplettansprechrate, lokales Tumorzidiv, Gesamtüberleben (OS), akute Grad 3-4 Toxizität</p>	<p>Zugabe von Hyperthermie verbessert die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom ohne die mit der Behandlung assoziierte Grad 3-4 Toxizität zu beeinflussen</p> <p>74% der Pat. hatten FIGO Stadium IIIB LACC (lokal fortgeschrittenes Zervixkarzinom). Behandlungsergebnis war für Pat., die die Kombinationstherapie bekamen,</p>	<p>durch sehr geringe Patientenzahl nur begrenzte Aussage möglich</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	2009)				<p>signifikant besser</p> <p>Signifikant höhere Komplettantwortquote (relatives Risiko (RR) 0.56; 95% CI 0.39 bis 0.79; $p < 0.001$), ein signifikant reduzierte lokale Rezidivrate (HR 0.48; 95% CI 0.37 bis 0.63; $p < 0.001$) und ein signifikant besseres Gesamtüberleben (HR 0.67; 95% CI 0.45 bis 0.99; $p = 0.05$)</p> <p>Kein signifikanter Unterschied in behandlungsassoziierter akuter (RR 0.99; 95% CI 0.30 bis 3.31; $p = 0.99$) oder später Grad 3-4 Toxizität (RR 1.01; CI 95% 0.44 bis 2.30; $p = 0.96$) zwischen beiden Behandlungen</p>	
<p>⁹ Chen 1997; Datta 1987; Harima 2001; Sharma 1991; van der Zee 2000; Vasanthan 2005;</p>						
<p>Empfehlung 9.7 (Kapitel 9.2 Neoadjuvante medikamentöse Therapie): kann bei ausgewählten Risikopatientinnen durchgeführt werden</p>						
Rydzewska, L., et al. (2012) [45]	<p>N= 1078 in 6 RCTs¹⁰ Pat. mit frühem und lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom</p> <p>Datenbanken : Cochrane Library (Co-</p>	neoadjuvante CHT plus OP (keine vorherige Behandlung)	OP (Typ III Piver)	<p>primär : OS (alle 6 Studien)</p> <p>sekundär : PFS (alle 6 Studien), Lokal- und Fernrezidiv,</p>	<p>Neoadjuvante Chemotherapie (NCHT) verbesserte sowohl OS als auch PFS. Bei allen anderen Outcomes waren die Effekte weniger deutlich, zeigten aber alle eine klare Tendenz zur NCHT.</p> <p>NCHT bietet gegenüber alleiniger OP einen Vorteil für Pat. mit</p>	<p>zwei unabhängige Reviewer</p> <p>kein Verblindung</p> <p>Evidenz beruht auf einer gerigen Anzahl an Studien</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	chrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE (bis Aug 2012), LILACS (bis Aug 2012), Physician's Data Query (PDQ) (bis Aug 2012)			Resektionsrate und operative Morbidität	<p>Zervixkarzinom im Frühstadium oder lokal fortgeschrittenem Stadium</p> <p>OS (HR 0.77, 95% CI 0.62 bis 0.96, P = 0.02) und PFS (HR 0.75, 95% CI 0.61 bis 0.93, P = 0.008) wurden signifikant verbessert mit NCHT</p> <p>Das Gleiche gilt für lokales Rezidiv (OR 0.67, 95% CI 0.45 bis 0.99, P = 0.04), obwohl Heterogenität beobachtet wurde.</p> <p>Das Ergebnis war nicht länger signifikant, sobald das Random-Effects-Modell angewendet wurde (OR 0.60, 95% CI 0.32 bis 1.12, P = 0.11).</p> <p>Ebenfalls nicht signifikant aber zu Gunsten der NCHT waren Fernrezidiv (OR 0.72, 95% CI 0.45 bis 1.14, P = 0.16) und Resektionsrate (OR 1.55, 95% CI 0.96 bis 2.50, P = 0.07)</p> <p>Analysen zum pathologischen Ansprechen zeigten einen signifikanten Rückgang mit NCHT (OR 0.54, 95% CI 0.40 bis 0.73, P = < 0.0001 für Lymphknotenstatus; OR 0.58, 95% CI 0.41 bis 0.82, P = 0.002 für Parametrieninfiltration), welche selbst nach Anwendung des Random-</p>	Finanzierung durch UK Medical Research Council

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
					Effects-Modell immer noch signifikant waren. Es gab keine Unterschiede im Effekt von NCHT auf das Überleben bezüglich totaler Cisplatin-Dosis, CHT-Zykluslänge oder Stadium des Zervixkarzinoms.	
¹⁰ Sardi 1997; Napolitano 2003; Katsumata 2006; Eddy 2007; Chen 2008; Cai 2006;						
Empfehlung 9.7 (Kapitel 9.2 Neoadjuvante medikamentöse Therapie): kann bei ausgewählten Risikopatientinnen durchgeführt werden						
Tierney, J. and L. Rydzewska (2004) [46]	N= 2074 in 18 Studien ¹¹ N= 872 in 5 Studien Pat. mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom, die NCHT entweder bevor RT oder OP erhalten haben (oder beides) Datenbanken : Medline, CancerLit (Update Feb. 2006)	NCHT + radikale RT NCHT + OP	RT RT	OS PFS	Das Timing und die Dosisintensität einer cisplatin-basierten NCHT (neoadjuvante Chemotherapie) scheinen einen wichtigen Einfluss darauf zu haben, ob Pat. mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom davon profitieren oder nicht 1) Studien mit CHT-Länge kürzer als 14 Tage (HR = 0.83, 95% CI = 0.69 bis 1.00, p = 0.046) oder einer Cisplatin-Dosis -Intensität höher als 25 mg/m ² pro Woche (HR = 0.91, 95% CI = 0.78 bis 1.05, p = 0.20) zeigten tendenziell einen Überlebensvorteil. Studien mit CHT-Länge länger als 14 Tage (HR = 1.25, 95% CI	Finanzierung durch British Medical Research Council

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
					<p>= 1.07 bis 1.46, p = 0.005) oder einer Cisplatin-Dosis-Intensität niedriger als 25 mg/m² pro Woche (HR = 1.35, 95% CI = 1.11 bis 1.14, p = 0.002) zeigten einen nachteiligen Effekt auf das Überleben.</p> <p>2) Kombinierte Ergebnisse (HR = 0.65, 95% CI = 0.53 bis 0.80, p = 0.0004) zeigten eine hochsignifikante Reduktion von Todesrisiko mit NCHT (mit Heterogenität in beiden Gruppen)</p>	
<p>¹¹ Benedetti 2002; Cardenas 1991; CCSG ACOA 1995; Chang 2000; Chauvergne 1993; Chiara 1994; Herod 2000; Kigawa 1996; Kumar 1998; Leborgne 1997; LGOG; MARC CeCa; PMB; Sardi 1996, 97, 98; Souhami 1991; Sundfor 1996; Symonds 2000; Tattersall 1992;</p>						
<p>Empfehlung 9.7 (Kapitel 9.2 Neoadjuvante medikamentöse Therapie): kann bei ausgewählten Risikopatientinnen durchgeführt werden</p>						
<p>Kim, H. S., et al. (2013) [29]</p>	<p>N= 1784 Pat. mit Zervixkarzinom (FIGO Stadium IB1 bis IIA)</p> <p>5 RCTs und 4 Beobachtungsstudien *</p> <p>Datenbanken : PUBMED, Scopus, Embase und Cochrane</p>	<p>NCS (neoadjuvante Chemotherapie vor OP)</p> <p>bei NCS seltener große Tumormasse (>4 cm) (ORs, 0.22 und 0.10; 95% CI, 0.13-0.39</p>	<p>PST (primär operative Versorgung)</p> <p>Typ II oder III Hysterektomie mit pelviner Lymphadenektomie</p>	<p>Bewertung der Effektivität von NCS</p> <p>a) zur Verringerung von intermediate- und high-risk Faktoren und Notwendigkeit für adjuvante RT</p>	<p>kein Unterschied in progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben</p> <p>NCS: geringere Rate an <i>großer Tumormasse</i> (≥4cm) [total, 134/450 (29.8%) vs. 407/673 (60.5%); OR, 0.22; 95% CI, 0.13-0.39], <i>lymphovaskulärer Invasion</i> [185/576 (32.5%) vs. 354/779 (45.4%); OR, 0.49; 95% CI, 0.29-0.84],</p>	<p>Ein- und Ausschlusskriterien aufgelistet</p> <p>klin. Charakteristik der eingeschlossenen Studien in Tabelle</p> <p>keine Interessenkonflikte</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	<p>Library (zwischen Januar 1987 und September 2010) Schlüsselwörter: cervical cancer; cervical carcinoma; neoadjuvant chemotherapy</p> <p>Einschlusskriterien Zervixkarzinom, Stadium IB1 bis IIA, Vergleich von klin. Outcomes (einschließlich intermediate- oder high-risk Faktoren, die Notwendigkeit einer adjuvanten RT, Krankheitsbild bei Rezidiv und Überleben zwischen PST und NCS)</p>	<p>und 0.02-0.37) und Lymphknotenmetastasen (ORs, 0.61 und 0.38; 95% CI, 0.37-0.99 und 0.20-0.73) als bei PST in allen Studien.</p> <p>Chemotherapie-Regime : Vincristin/Bleomycin/Mitomycin/cisplatin, Vincristine/Bleomycin/Cisplatin, Vincristine/Cisplatin, 5-Fluorouracil/Cisplatin, 5-Fluorouracil/Carboplatin, Paclitaxel/Cisplatin und Pacli-</p>	<p>(in allen Studien durchgeführt)</p> <p>paraaortale Lymphadenektomie bei Indikation durchgeführt</p> <p>Indikation für adjuvante RT nach PST : lymphovaskuläre Invasion, tiefe Stromainvasion, Parametrienbefall, Lymphknotenmetastasen, positiver Resektionsrand</p> <p>interme-</p>	<p>sowie b) zur Verringerung von Rezidiv und Verbesserung von Überleben im Vergleich mit PST</p>	<p>und tiefer Stromainvasion ($\geq 1/2$) [237/558 (42.5%) vs. 506/790 (64.1%); OR, 0.45; 95% CI, 0.23-0.89] als PST in allen Studien</p> <p>ähnlich in Beobachtungsstudien kleinere Rate an großer Tumormasse ($\geq 4\text{cm}$) verglichen mit PST in RCTs [23/132 (17.4%) vs. 119/190 (62.6%); OR, 0.10; 95% CI, 0.02-0.37]</p> <p>Außerdem : Verringerung des Parametrienbefalls [79/630 (12.5%) vs. 145/858 (16.9%); OR, 0.63; 95% CI, 0.43-0.86] und Lymphknotenmetastasen [158/570 (27.7%) vs. 288/825 (34.9%); OR, 0.61; 95% CI, 0.37-0.99] verglichen mit PST in allen Studien, wohingegen NCS nur eine Reduktion von Lymphknotenmetastasen in RCTs zeigte [82/324 (25.3%) vs. 137/333 (41.1%); OR, 0.38; 95% CI, 0.20-0.73] ohne eine Verringerung in den Beobachtungsstudien</p> <p>keine Verbesserung des Überlebens bei Pat. mit Zervixkarzinom FIGO Stadium IB1 bis IIA im Vergleich zur</p>	<p>Mangel an RCTs, fehlende Subanalysen zu unterschiedlicher Tumorgöße (<4cm vs. $\geq 4\text{cm}$)</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
		taxel/Carboplatin	diäre Risikofaktoren: (Tumorgroße >4 cm, lymphovaskuläre Invasion und tiefe Stromainvasion > 1/2) high-risk-Faktoren: pos. resektionsrand, Parametrienbefall, Lymphknotenmetastasen		<p>PST geringeres Gesamtüberleben in Beobachtungsstudien bei Vergleich mit PST (HR, 1.68; 95% CI, 1.12-2.53)</p> <p>Gesamt- und lokoregionäre Rezidive sowie progressionsfreies Überleben waren bei beiden Behandlungsmethoden gleich</p> <p>NCS verbunden mit geringerer Rate an Fernmetastasen in allen Studien [49/630 (7.8%) vs. 86/793 (10.8%); OR, 0.61; 95% CI, 0.42-0.89] und RCTs [33/321 (10.3%) vs. 51/323 (15.8%); OR, 0.61; 95% CI, 0.38-0.97] Verringerung der Notwendigkeit für adjuvante RT bei NCS bei Vergleich mit PST in allen Studien [214/620 (34.5%) vs. 483/912 (53%); OR, 0.57; 95% CI, 0.33-0.98]</p>	
* Sardi 1997; Napolitano 2003; Cai 2006; Eddy 2007; Katsumata 2010; Behtash2006; Ryu 2007; Cho 2009; Kim 2010;						

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Empfehlung 11.6 (Kapitel 11.1.8. Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie): Der Stellenwert der konsolidierenden Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie ist nicht gesichert.						
Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD008285 (2010) [47]	18 RCTs ¹² Pat. mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom Datenbanken : Medline, LILACS, CancerLit (Update bis Okt. 2009)	Begleitende RCHT (mit oder ohne OP)	RT (mit oder ohne OP)	Primär : OS, DFS Metastasenfreies Überleben	13 Studien : RCHT vs RT : 6% Verbesserung im 5-JÜL mit RCHT (HR= 0.81, P < 0.001) 2 Studien : CHT nach RCHT : signifikant größerer Überlebensvorteil bei platinum-basierter CHT ((HR = 0.83, P = 0.017) und nicht-platinum-basierter CHT (HR = 0.77, P = 0.009), aber keine Evidenz für einen Unterschied in der Größe des Benefits RCHT verringerte ebenfalls Lokal- und Fernrezidiv und dessen Fortschreiten und verbesserte das krankheitsfreie Überleben Steigende akute hämatologische und gastrointestinale Toxizität bei RCHT	Randomisation Finanzierung durch UK Medical Research Council und UK National Coordinating Centre for Research Capacity Development

¹² Chen 1997; Cikaric 2005; Garipa ao lu 2004; Kantardzic 2004; Keys 1999; Lal 2004; Lanciano 2005; Leborgne 1995; Lorvidhaya 2003; Morris 1999; Onishi 2000; Pearcey 2002; Peters 2000; Pras 1995; Roberts 2000; Rose 1999; Thomas 1998; Whitney 1999;

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Empfehlung 11.2 (Kapitel 11.1.2 Simultane Chemotherapie): primäre Radiotherapie ab Stadium Ib2 in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie						
Green John, A., et al. (2005) [48]	N= 4921 in 24 RCTs ¹³ Pat. mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (FIGO Stadium IB-IVA) Datenbanken : Medline, CancerLit, Cochrane Library, LILACS	Begleitende CHT (inkl. Hydroxyurea und adjuvante CHT) und RT	RT	primär : OS, PFS sekundär: Lokal- und Fernrezidivraten	Begleitende CHRT (Chemoradiotherapie) scheint das OS und PFS bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom zu verbessern Außerdem scheint es das Auftreten von Lokal- und Fernrezidiv zu reduzieren Heterogenität : einige Studien, die einen großen Teil an Stadium I und II Pat. aufwiesen, zeigten einen größeren Effekt Akute hämatologische und gastrointestinale Toxizität war signifikant höher in der Gruppe mit begleitender CHT Wenig Daten zu Spätfolgen	Zwei unabhängige Reviewer Hazard-Ratio, Odds-Ratio Randomisierung und gleiche Verteilung von Alter, Stadium, Histologie, Grad und Patientenstatus durch Reviewer
¹³ Bulnes; Chen 1997; Eifel 2004; Fernandez 1995; Hernandez 1991; Kantardzic 2004; Keys 1999; Lanciano 1998; Leborgne 2000; Lira Puerto 1990; Lorvidhaya 2003; Onishi 1999; Pearcey 2002; Peters 2000; Pras 2000; Roberts 2000; Rose 1999; Singh 1985; Singh 2003; Thomas 1998; Tseng 1997; Whitney 1999; Wong 1989; Wong 1999;						

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Empfehlung 11.2 (Kapitel 11.1.2 Simultane Chemotherapie): primäre Radiotherapie ab Stadium Ib2 in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie						
Wang, N., et al. (2011) [49]	N= 3517 in 18 RCTs ¹⁴ Datenbanken : Medline, Embase, Cochrane Library, Chinese biomedicine literature database	Radiochemotherapie (RCHT) bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (LACC)	Radiotherapie (RT) bei LACC	Ansprechrate 3-Jahres-Überleben 5-Jahres-Überleben	Die Kombinationstherapie (RCHT) war effektiver für LACC als RT alleine. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen im Hinblick auf Nebenwirkungen. Ansprechrate, 3- und 5-Jahres-Überleben war bei Pat. in RCHT-Gruppe signifikant besser als in RT-Gruppe. Zu Nebenwirkungen hinsichtlich Rektitis, Zystitis, Übelkeit und Erbrechen keine Unterschiede in beiden Gruppen Jedoch höhere Inzidenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen, Myelosuppression und Leukopenie bei RCHT	Keine Interessenkonflikte Großteil der eingeschlossenen Studien waren chinesisch Differenzen in Studiendesign, Setting, unterschiedlicher Dosis und CHT-Schema Einige eingeschlossene Studien methodisch geringe Qualität In einigen Studien keine Angaben zur Verblindung
¹⁴ Ma 2009; Herod 2000; Fu 2007; Keys 1999; Monk 2005; Morris 1999; Nagy 2009; Pearcey 2002; Peters 2000; Stehman 2007; Yang 2003; Fu 2008; Wang 2007; Chen 2008; Yazigi 2003; Chen and Xu 2008; Gao 2009; Lu 2004;						

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Empfehlung 10.2 (Kapitel 10.2 Operatives Vorgehen): laparoskopische radikale Hysterektomie als Alternative zur abdominalen offenen radikalen Hysterektomie						
Health Technology Assessment Database 2 (2010) [50]	N= 1176 in 4 nicht-randomisierte Vergleichsstudien 4 Fallstudien 2 Fallreporte ⁵ Pat. mit Zervixkarzinom Datenbanken : Medline, Pubmed, Embase, Cochrane Library	Laparoskopische radikale Hysterektomie (LRH)	Abdominelle radikale Hysterektomie (ARH)	Sicherheit und Effektivität	<u>Effektivität : Überleben</u> 1 nicht-randomisierten Vergleichsstudie mit 102 Pat. mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom berichtete ein 3-Jahres-Überleben von 82% für ARH und LRH. DFS betrug 81% für LRH und 70% für ARH (p > 0.05) 1 nicht-randomisierten Vergleichsstudie mit 127 Pat. mit Zervixkarzinom im Frühstadium berichtete ein DFS von 92% für LRH und 94% für ARH mit mittlerer Follow-Up Periode von 53 und 72 Monaten (p= 0.29) 1 nicht-randomisierten Vergleichsstudie mit 125 Pat. mit Zervixkarzinom im Frühstadium berichtete eine Rezidivrate von 14% bei LRH und 12% bei ARH mit einem mittleren Follow-Up von 26 Monaten (p > 0.05) 1 nicht-randomisierten Vergleichsstudie mit 98 Pat. gibt an, dass alle Pat. nach LRH bei einem	Keine RCTs Stadium des Zervixkarzinoms variierte in Studien (5 Studien IA1 und IA2, 2 Studien mit IIA, 1 mit IIB und 1 mit IIIB) In 2 Studien keine genaue Angabe über Art der LRH Unterschiedliche Definition der RH (in 3 Studien Typ III RH, in 2 Kombination aus Typ II und II, in 1 Studie Typ III und IV RH) Unterschiedliche Definition der Tumorgöße in Studien

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
					<p>mittleren Follow-Up von 10 Monaten klinisch krankheitsfrei waren</p> <p>1 Fallstudie mit 78 Pat. berichtet ein 5-Jahres-Überleben von 94%. 1 Fallstudie mit 295 Pat. berichtet ein Rezidiv-freies Überleben zwischen 60 und 96%, abhängig vom Stadium bei Diagnosestellung, mit einem mittleren Follow-Up von 36 Monaten. In anderer Fallstudie hatten 3% der Pat. ein Rezidiv nach 36 Monaten Follow-Up. In einer Fallstudie mit 101 Pat. betrug die Rezidivrate 10% und die Überlebensrate 95% nach 30 Monaten Follow-Up. In einer Fallstudie mit 100 Pat. betrug die Rezidivrate 10%, die 5-Jahres-Überlebensrate 93% und das 5-Jahre-DFS 90%.</p> <p><i>Anzahl entfernter Lymphknoten</i></p> <p>In 3 nicht-randomisierten Vergleichsstudien Anzahl zwischen 11 bis 24 für LRH und 12 bis 25 für ARH</p> <p><i>Krankenhausaufenthalt</i></p> <p>Statistisch signifikant kürzer in 3 der 4 nicht-randomisierten Vergleichsstudien (5,4 und 6 Tage für LRH vs. 8,7 und 10 Tage für ARH)</p> <p><i>OP-Dauer und geschätzter Blutverlust</i></p> <p>OP-Dauer statistisch signifikant län-</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
					<p>ger für LRH in 2 der 4 nicht-randomisierten Vergleichsstudien (196 und 263 Minuten für LRH vs. 152 und 217 Minuten für ARH, $p < 0.01$ und $p = 0.001$)</p> <p>Sicherheit</p> <p><i>intraoperative Komplikationen</i></p> <p>Blasenverletzung Rate von 1-6% 10% in Fallstudie mit 100 Pat. 1 Studie mit Blasengangrän</p> <p>Ureterenverletzung Rate von 0-2% 4% in Fallstudie mit 100 Pat.</p> <p>Eingeweideverletzung Berichte in 3 Studien 1 und 2% 1 Studie mit Milzruptur</p> <p>Umstellung auf offene OP Berichte in 6 Studien Rate von 0-15%</p> <p><i>postoperative Komplikationen</i></p> <p>Fisteln Ureterovaginal : 1% in einer und 2% in vier Studien Ureterfistel : 1% in einer; 2% in einer und 5% in einer Studie Vesikovaginal : 1% in zwei und 2% in 2 Studien</p>	
<p>¹⁵ Colombo 2009; Malzoni 2009; Li 2007; Ghezzi 2007; Spirtos 2002; Chen 2008; Puntambekar 2007; Pellegrino 2009; Kim 2009; Iniesta 2007; Chong 2009;</p>						

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Empfehlung 10.2 (Kapitel 10.2 Operatives Vorgehen): laparoskopische radikale Hysterektomie als Alternative zur abdominalen offenen radikalen Hysterektomie						
Geetha, P. and M. K. Nair (2012) [31]	N= 3218 Pat. in 47 Studien ¹⁷ LRH : 21 Studien (1339 Pat.) RRH : 12 Studien (327 Pat.) ARH : 14 Studien (1552 Pat.) Datenbanken : Pubmed, Medline, Embase, Cochrane (1980 bis 31.1.2011 veröffentlichte Artikel) mit folgenden Schlüsselworten : radical hysterectomy, laparoscopic radical hysterectomy, robotic radical hysterectomy, surgical treatment of cervical cancer and complications of radical hysterectomy Mittlerer Stichprobenumfang [ANOVA	Outcome von laparoskopischer und robotergesteuerter radikaler Hysterektomie (LRH und RRH)	Outcome von adomineller radikaler Hysterektomie (ARH)	Mittlere OP-Dauer vergleichbar bei allen [ANOVA F(2,44)=1.1; p=0,330] Mittlerer Blutverlust und Transfusionsrate signifikant höher bei ARH verglichen sowohl mit LRH als auch RRH [ANOVA F(2,24)=20.5; p<0,001] Aufenthaltsdauer im Krankenhaus am geringsten bei RRH im Vergleich zu ARH [ANOVA F(2,42)=6.44;	Minimalinvasive OP (v.a. robotergesteuerte radikale Hysterektomie) ist gegebenenfalls bessere und sicherere Möglichkeit für operative Behandlung des Zervixkarzinoms Vorteile davon: kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer, geringere Infektionsrate Laparoskopie ist nicht komplikationsfrei (je nach Erfahrung des Operateurs) Bei RRH geringere Morbidität im Vergleich zu ARH und LRH	Studienauswahl durch zwei unabhängige Reviewer Anzahl der Patientinnen in den eingeschlossenen Studien gering Mischung aus prospektiven und retrospektiven Studien

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	F(2,44)=1.02; p=0,367], Alter [ANOVA F(2,39)=1.21; p=0,309] und BMI [ANOVA F(2,20)=1.20; p=0,322] zwischen den drei Gruppen waren gleich			p=0,004] Durch- schnittswert an enthaltenen Lymphkno- ten[ANOVA F(2,40)=1.98; p=0,152], LK- Metastasen [ANOVA F(2,32)=2.85; p=0,073] und positiven Re- sektionsrän- dern [ANOVA F(2,34)=1.10; p=0,345], wa- ren in allen drei RH- Studientypen ähnlich postoperative Infektionsrate signifikant höher bei ARH [ANOVA F(2,36)=6.24; p=0,005]		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
				<p>Verletzung von Eingeweiden: 3/13 bei ARH, 5/19 bei LRH</p> <p>Verletzung von Ureteren: 7/13 (53.8%), 6/19 (31.6%) und 2/10 (20%) für ARH, LRH und RRH</p> <p>Zystotomie: [ANOVA F(2,39)=3.62; p=0,036], sig- nifikanter Un- terschied zw- ischen ARH und LRH</p> <p>Gefäßverlet- zung: 6/19 (31.57%), 5/13 (38.46%) und 0/10 (0%) für LRH, ARH, RRH</p>		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
<p>17</p> <p><u>LRH</u> : Fumovits 2007; Li 2007; Zakshansky 2007; Nezhat 2006; AbuRustum 2003; Ramirez 2005; Chen 2007; Pomel 2001; Nezhat 2005 2008; Magrina 2007; Serta 2011; Spirtos 1996; Putambekar 2006; Protopapas 2009; Lee 2011; Yan 2010; Naik 2010; Colombo 2008; Estape 2009; Javier 2006; Ling 2004;</p> <p><u>RRH</u> : Nezhat 2008; Kim 2007; Ko 2008; Magrina 2007; Serta 2011; Lowe 2008; Schreuder 2010; Vasilescu 2010; Estape 2009; Perrson 2008; Oleszczuk 2008; Magrina 2008;</p> <p><u>ARH</u> : Fumovits 2007; Li 2007; Zakashansky 2007; AbuRustum 2003; Ko 2008; Naik 2010; Colombo 2008; Estape 2009; Magrina 2007; Serta 2011; Protopapas 2009; Lee 2011; Schreuder 2010; Hewy 1990;</p>						

5.1.3. De-Novo Recherche der zentralen Leitlinienkoordination zu Bevacizumab

5.1.3.1. Recherche

Auf Basis der auf dem ASCO 2013 gezeigten Daten zu Bevacizumab® bei rezidiviertem, persistierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom als Kombination zur Standardtherapie erfolgte eine nachträgliche systematische Suche in PUBMED vom 11.03.2014 um 17:30 Uhr nach RCTs ohne zeitliche Begrenzung. Es wurde lediglich eine Studie von Tewari et al. 2014 identifiziert.

Die Recherche erfolgte zentral in Erlangen (Leitlinienkoordination; Dr. M.C. Koch). Die Frage wurde zunächst nach dem PICO(S)-Schema aufgegliedert. Definiert wurden die Zielpopulation, Intervention, Vergleichsintervention und die Endpunkte.

Tabelle 13: PICO(S)-Schema der Recherche zu Bevacizumab

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Patients with persistent, recurrent or metastatic cervical cancer	Bevacizumab (alone or in any combinations)	any	OS, PFS, therapy related side effects/toxicity	RCT

Zu den hieraus sich ergebenden Stichworten wurde nach Synonymen, Ober- und Unterbegriffen sowie über PubMed nach Mesh Terms gesucht. Die Synonyme, Ober- und Unterbegriffe (Zeilen) wurden durch den Booleschen Operator „OR“ verknüpft, die Begriffe untereinander (Spalten) durch den Booleschen Operator „AND“ zu Suchstrategien verknüpft. Weitere Suchbegriffe wurden in Rücksprache mit den Arbeitsgruppen und dem OL sowie nach ersten Proberecherchen und Vollständigkeitsprüfungen ergänzt.

Die Recherche erfolgte in 1 Datenbank:

- Medline über Pubmed

Die verwendeten Suchstrategien wurden mit Datum der Suche und Trefferzahlen dokumentiert (siehe Tabelle 14). Eine Aktualisierungsrecherche soll für alle Recherchen im Rahmen des geplanten Leitlinienupdates erfolgen.

Tabelle 14: Suchstrategie der Recherche zu Bevacizumab

Suchschritt	Suche	Treffer
#32	Search (#26 AND #31)	482
#33	Search (#26 AND #31) Filters: Randomized Controlled Trial	4
#31	Search (#27 OR #28 OR #29 OR #30)	76297
#30	Search VEGF	48362

Suchschritt	Suche	Treffer
#29	Search "Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh]	22217
#28	Search "Angiogenesis Inhibitors"[Mesh]	15069
#27	Search bevacizumab	9085
#26	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25)	94965
#25	Search persistent cervical cancer	1683
#24	Search recurrent cervical cancer	2871
#23	Search cervical cancer	76288
#22	Search Zervixkarzinom[tt]	220
#21	Search cervix*[tiab] meta-sta*[tiab]	0
#20	Search cervical*[tiab] meta-sta*[tiab]	2
#19	Search cervix*[tiab] metasta*[tiab]	2953
#18	Search cervical*[tiab] metasta*[tiab]	11250
#17	Search cervix*[tiab] tumour*[tiab]	1379
#16	Search cervical*[tiab] tumour*[tiab]	3737
#15	Search cervix*[tiab] tumor*[tiab]	5866
#14	Search cervical*[tiab] tumor*[tiab]	18712
#13	Search cervix*[tiab] malignan*[tiab]	3791
#12	Search cervical*[tiab] malignan*[tiab]	9641
#11	Search cervix*[tiab] oncolog*[tiab]	865
#10	Search cervical*[tiab] oncolog*[tiab]	2042
#9	Search "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]	57558
#8	Search cervix*[tiab] neoplasm*[tiab]	1275
#7	Search cervical*[tiab] neoplasm*[tiab]	2516
#6	Search cervical*[tiab] carcinoma*[tiab]	23133
#5	Search cervix*[tiab] carcinom*[tiab]	13728
#4	Search cervical*[tiab] carcinom*[tiab]	23134
#3	Search cervix*[tiab] carcinoma*[tiab]	13726
#2	Search cervix*[tiab] cancer*[tiab]	13640
#1	Search cervical*[tiab] cancer*[tiab]	39190

5.1.3.2. Auswahl der Evidenz

Da nur 4 Quellen gefunden wurde, wurde kein Flowchart des Screenings erstellt.

Für die Auswahl der Publikationen wurden zunächst folgende allgemeine Kriterien definiert:

Einschlusskriterien:

Thematische Übereinstimmung, Sprachen: e, dt

Meta-Analyse, Systematische Reviews, RCTs

Ausschlusskriterien:

nicht systematische Reviews, Case Reports

anderes Karzinom, kein Volltext vorhanden, Screening/CIN/Kolposkopie/HPV, Vorabveröffentlichung, falsche Zielpopulation, Doppelpublikation, Biomarker, Hormontherapie, nicht auf Deutschland übertragbar, nicht auf das Zervixkarzinom übertragbar, Studien ohne methodische Mindestqualitätsanforderungen

Für die Suche nach Bevacizumab® sollte nur nach RCTs gesucht werden. Da nur eine Studie identifiziert wurde, mussten keine weiteren Ein- und Ausschlusskriterien definiert werden. In sind die ausgeschlossenen Studien aufgeführt.

Tabelle 15: Ausgeschlossene Studien aus der Recherche zu Bevacizumab

Studie	Ausschlusskriterium
Prognostic relevance of carbonic anhydrase-IX in high-risk, early-stage cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Liao SY, Darcy KM, Randall LM, Tian C, Monk BJ, Burger RA, Fruehauf JP, Peters WA, Stock RJ, Stanbridge EJ. Gynecol Oncol. 2010 Mar;116(3):452-8 [56]	Prognose, keine Therapie, anderer Rezeptor
Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer. Monk BJ, Mas Lopez L, Zarba JJ, Oaknin A, Tarpin C, Termrungruanglert W, Alber JA, Ding J, Stutts MW, Pandite LN. J Clin Oncol. 2010 Aug 1;28(22):3562-9. [57]	Phase II Studie, andere Antikörper
Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RG. Ann Rheum Dis. 2013 Jan;72(1):23-8. [58]	Anderes Karzinom/Erkrankung

Letztendlich konnte nur 1 Studie identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprach:

- Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):734-43. [59]

5.1.3.3. **Bewertung der Evidenz**

Die Bewertung der Evidenz erfolgte durch Herrn Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer (DKG) und Dr. Martin C. Koch (Erlangen). Folgende Bewertungsinstrumente wurden verwendet (siehe Anhang 11.14):

- Randomisierte klinische Studien: SIGN Methodology Checklist 2: Controlled Trials (<http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>)

Methodische Qualitätsmängel der Studien wurden in der Evidenztabelle aufgelistet und führten zu einer Abwertung des Level of Evidence. Studien ohne Mindestqualitätsanforderungen, wurden ausgeschlossen.

5.1.3.4. **Evidenzsynthese**

Nach Auswahl und Bewertung der Studien erfolgte die Extraktion der Studiendaten in eine Evidenztabelle. Das Format der Evidenztabelle wurde aus dem OL-Leitlinientemplate übernommen und adaptiert. Neben Studiendesign, Population und Ergebnissen wurden im Feld „Methodische Bemerkungen“ wichtige Punkte der methodischen Bewertung, bei medikamentösen Therapien die Finanzierung der Studie, sowie daneben der Evidenzlevel nach SIGN angegeben.

Evidenztabelle Empfehlung 19.6 (Kapitel 19.3.4.1 Zielgerichtete Therapie)

Referenz / Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Empfehlung 19.6 (Kapitel 19.3.4.1 Zielgerichtete Therapie): Bevacizumab bei rezidiertem, persistierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom						
Tewari et al. 2014 [59], RCT, multi-zentrisch, open label, 4-armig	<ul style="list-style-type: none"> - N=452, - Pat. mit metastasiertem, persistierendem oder rezidiertem Zervixkarzinom (Kandidaten für Exenteration ausgeschlossen), GOG Performance Status 0-1, ausgeschlossen: bereits unter Chemotherapie nach Rezidiv, nichtheilende Wunden, inadäquate Antikoagulation, - Alter: median 46-48 Jahre (Range 20-85), ca. 8 % Kaukasisch, 58 % Performance Status 0 (Rest hat 1); Tumorgrade: 3-8 % = 1, 43-52 % = 2, 39 % = 3, ca. 70 % recurrent, 11 % persistent, 16 % advanced, 53 % Beckenwandrezidiv 	<p>Cisplatin (50 mg/m²)+ Paclitaxel (135-175 mg/m²) + Bevacizumab (15/mg/kg)</p> <p>Topotecan (50 mg/m²)+ Paclitaxel (135-175 mg/m²) + Bevacizumab (15/mg/kg)</p> <p>Bis zum Progress</p> <p>Studie werten Vergleiche (1+2) vs. (3+4) und (1+3) vs. (2+4) aus</p>	<p>Cisplatin (50 mg/m²)+ Paclitaxel (135-175 mg/m²)</p> <p>Topotecan (50 mg/m²)+ Paclitaxel (135-175 mg/m²)</p> <p>Bis zum Progress</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. OS (primär) 2. Nebenwirkungen (primär) 3. PFS 4. Response Rate 5. QoL (Zusammenstellung von Items aus FACT-Cx-TOI, BPI, FACT/GOG-NTX) 	<p>Ergebnisse für Vergleich Chemotherapie allein vs. Chemotherapie + Bevacizumab (1+2) vs. (3+4); medianem Follow-up: 20,8 Monate</p> <p>Zu 1. sign. Unterschiede zugunsten von Bevacizumab (medianes Überleben 17 Mon. Vs. 13,3, HR 0,71, 98 % KI 0,54-0,95)</p> <p>Zu 2. Signifikant häufiger unter Bevacizumab: Fisteln (6 % vs. <1 %), Hypertension > Grad 2 (25 % vs. 2 %), Thromboembolische Ereignisse > Grad 3 (8 % vs. 1 %), nicht signifikante Unterschiede bzgl. Neutropenie > Grad 4 (35 % vs. 26 %).</p> <p>Zu 3. sign. Unterschiede zugunsten von Bevacizumab (median 8,2 Mon. Vs. 5,9 HR 0,67, 95 % KI 0,54-0,82)</p> <p>Zu 4. sign. Unterschiede zugunsten von Bevacizumab (48 % vs. 36 %), Wahrscheinlichkeit für Response 1,35, 95 % KI 1,08-1,68)</p> <p>Zu 5. Keine signifikanten Unterschiede</p> <p>Ergebnisse für Vergleich Chemotherapie mit Cisplatin (1+3) vs mit Topotecan (2+4); medianes Follow-up: 12,5 Monate</p>	<p>Studie ist unverblindet, relevant vor allem für patientenberichtete Endpunkte, QoL, und subjektiven Parameter (gilt teilweise für Progressionsdefinition)</p> <p>Keine Angaben zum Randomisierungsverfahren und verdeckte Zuteilung, Studienarme unterscheiden sich bzgl. Der Anteile der Tumorstadien 1 und 2 (potentiell zuungunsten der Intervention, mehr Grad 2 und weniger Grad 1)</p> <p>In der Kontrollgruppe wechselten mehr Patienten zu einer Salvage-Therapie (Effekt allerdings unklar).</p> <p>Lebensqualität mit einer Zusammenstellung von Fragmenten validierter Fragebögen gemessen. Ergebnisse unvollständig berichtet (keine Angaben zu BPI- und FACT/GOG-</p>

Referenz / Studientyp	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
					<p>Zu 1.Keine sign. Unterschiede Zu 2. Nicht berichtet Zu 3. Sign. Unterschied zugunsten von cisplatin+Paclitaxel ; HR 1,39, 95 % KI 1,09-1,77) Zu 4. Nicht berichtet Zu 5. Nicht berichtet</p>	<p>NTX). Validität der Ergebnisse daher fraglich.</p> <p>Angaben zu bekannten Nebenwirkungen von bevacizumab (Fatigue, Erbrechen, Diarrhö) fehlen in der Publikation. Nebenwirkungen selektiv berichtet.</p> <p>Senior Author (Monk) ist Berater und Sprecher für Roche (den Hersteller).</p> <p>Funded by the National Cancer Institute; GOG 240 ClinicalTrials.gov number, NCT00803062</p> <p>Studienqualität insgesamt akzeptabel, LoE 1+</p>

FACT-Cx-TOI = Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy, BPI = Brief Pain Inventory, FACT/GOG-NTX = Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group neurotoxicity subscale

5.1.4. Konsensbasierte Empfehlungen

5.1.4.1. Konsensbasierte Kapitel

Neben den drei bereits in Kapitel 5.1.1.5 genannten Kapitel, wurden aus Gründen einer effizienten Ressourcenallokation und der teilweise unergiebigem Datenlage weitere sechs Kapitel konsensbasiert bearbeitet:

- 3. Epidemiologie (AG I)
- 5. Versorgungsstrukturen (AG III)
- 6. Patientinnenaufklärung (AG IV)

Anmerkung: Leitlinienadaptation der S3-LL Mammakarzinom, Ovarialkarzinom und Prostatakarzinom, soweit übertragbar. Dort aber ebenfalls weitestgehend nur konsensbasierte Empfehlungen.

- 13. Supportivtherapie (AG XII) (s.a. Kapitel 5.1.1.1 Leitlinienadaptierte Kapitel)
- Psychosoziale Medizin (AG XIV) aufgegangen in Kapitel 14. Psychoonkologie und Lebensqualität
- 15. Komplementäre und Alternative Medizin (AG XV)
- 17. Nachsorge (AG XVII)
- 18. Lokalrezidiv (AG XVII)

Anmerkung: eine Empfehlung auf Basis eines systematischen Reviews

5.1.4.2. Konsensbasierte Schlüsselfragen

Aus Gründen einer effizienten Ressourcenallokation und der teilweise unergiebigem Datenlage wurden neben den oben erwähnten Kapiteln einzelne Schlüsselfragen aus anderen Themenkomplexen ebenfalls konsensbasiert bearbeitet. 43 Schlüsselfragen wurden hier rein konsensbasiert und 10 Schlüsselfragen auf Basis von Leitlinien, Konsensuspapieren und ergänzenden Literaturangaben der jeweiligen Autoren erstellt. Eine genaue Aufstellung kann im Anhang 11.9. eingesehen werden.

5.1.4.3. Recherche

Eine systematische Evidenzsicherung wurde hier nicht durchgeführt. Die Identifikation relevanter Literatur erfolgte hier über die Arbeitsgruppen und Autoren.

5.1.4.4. Auswahl der Referenzen

Die Auswahl der zugrundeliegenden Literatur erfolgte ausschließlich durch die Arbeitsgruppen und Autoren. Alle verwendeten Literaturangaben mussten der zentralen Leitlinienkoordination zugeführt werden und wurden in die zentrale Literaturdatenbank eingepflegt, wodurch sie der gesamten Leitliniengruppe zur Einsicht und Kommentierung zur Verfügung standen.

5.1.5. Kapitel auf Basis von international recommendations

Sechs Schlüsselfragen konnten anhand von „Standardpapern“ oder internationalen Empfehlungen (international recommendations) beantwortet werden. Dies wurde vorab

im Kick-Off-Meeting und nach Ergänzung und Modifikation der Schlüsselfragen zuerst beim AG-Leitertreffen und dann per E-Mail-Versand im Plenum der Leitliniengruppe so festgelegt. Eine weitere systematische Evidenzaufarbeitung wurde hier nicht durchgeführt (siehe Anhang 11.9). Speziell handelt es sich um die folgenden Schlüsselfragen:

- VI.1 Was ist eine Mikroinvasion bei Frühkarzinomen?
- VI.6 Wie wird der Resektionsabstand im Gesunden bei Karzinomen angegeben?
- VI.7 Wie genau soll Präparat aufgearbeitet werden (SOP)?
- VI.8 Wie wird die Stromainvasion angegeben?
- VI.9 Was ist eine tiefe Strominvasion (v.a. bei großem Tumor)?
- VIII.5 Wie ist das bei der radikalen Hysterektomie (Standard) zu entfernende Parametrium bzw. Parakolpium definiert? Definition: Standard-OP

Eine Schlüsselfrage wurde auf Basis internationaler Empfehlungen (die nicht gänzlich auf Deutschland übertragbar sind), kombiniert mit einer Leitlinienadaptation (ebenfalls nicht vollumfänglich auf Deutschland übertragbar), somit letztendlich konsensbasiert beantwortet:

- IX.1 Was ist die Standard-RT/RCHT inklusive perkutan und Brachytherapie [bildgestützt:konventionell/CT/MRT]? (primär, adjuvant)

Die den Empfehlungen zu Grunde liegende Literatur wurde von den Arbeitsgruppen recherchiert und der zentralen Leitlinienkoordination zur Verfügung gestellt. Diese veröffentlichte alle Referenzen in der zentralen Literaturdatenbank und machte sie somit der gesamten Leitliniengruppe zugänglich. Nur zuvor veröffentlichte Literaturstellen, die somit der gesamten Leitliniengruppe zur Einsicht und Kommentierung zur Verfügung standen, konnten als Quellen für die Kapitel verwendet werden.

5.1.6. Konsensusstärke und Evidenzgrundlage der Empfehlungen und Statements

Insgesamt wurden 115 Empfehlungen oder Statements verabschiedet, davon 92 auf der Grundlage eines Expertenkonsensus und 23 auf der Basis von systematischen Recherchen und Aufarbeitungen der vorhandenen Literatur.

Tabelle 16: Konsensusstärke und Evidenzgrundlage der Empfehlungen und Statements

Nr.	Empfehlung	Abstimmungsergebnis in % Abstimmungsergebnis absolut	LL-Adaptation	Orientierung an anderen LL	Verweis auf LL	Systematische Recherche anhand aggregierter Evidenz	Systematische Recherche ZVK	EK nach systematischer Recherche Basel	EK	international recommendations	LoE
1	4.1.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [16/16]			X						EK
2	5.1.	Gesamtabstimmung: 91,7 % Gesamtabstimmung: [11/12]							X		EK
3	5.2	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [28/28]							X		EK
4	5.3.	Gesamtabstimmung: 93,8 % Gesamtabstimmung: [15/16]							X		EK
5	6.1.	Gesamtabstimmung: 82,4 % Gesamtabstimmung: [14/17]		X [60]							EK
6	6.2.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]		X [61]							EK

Nr.	Empfehlung	Abstimmungsergebnis in % Abstimmungsergebnis absolut	LL-Adaptation	Orientierung an anderen LL	Verweis auf LL	Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz	Systematische Recherche ZVK	EK nach systematischer Recherche Basel	EK	international recommendations	LoE
7	6.3.	Gesamtabstimmung: 76,5 % Gesamtabstimmung: [13/17]		X [61]							EK
8	6.4.	Gesamtabstimmung: 62,5 % Gesamtabstimmung: [10/16] „Sollte“ (Welt, Jordan, Dannecker, Reinhardt, Horn, Hillemanns, Zygmunt, Freitag, Münstedt, Vordermark) Gesamtabstimmung: [6/16] „Soll“ (Teichmann, Bruns, Blettner, Haase, Gärtner, Beckmann)		X [60]							EK
9	6.5.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]		X [61]							EK
10	6.6.	Gesamtabstimmung: 84,6 % Gesamtabstimmung: [11/13]		X [61]							EK
11	6.7.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]		X [61]							EK
12	6.8.	Gesamtabstimmung: 75 % Gesamtabstimmung: [9/12]		X [61]							EK

Nr.	Empfehlung	Abstimmungsergebnis in % Abstimmungsergebnis absolut	LL-Adaptation	Orientierung an anderen LL	Verweis auf LL	Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz	Systematische Recherche ZVK	EK nach systematischer Recherche Basel	EK	international recommendations	LoE
13	6.9.	Gesamtabstimmung: 83,3 % Gesamtabstimmung: [10/12]							X		EK
14	7.1.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [14/14]							X		EK
15	7.2.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [14/14]				X [15, 27, 32]					2+
16	7.3.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [14/14]		X [15]					X		EK
17	7.4.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [12/12]							X		EK
18	7.5.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [12/12]							X		EK
19	7.6	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [12/12]							X		EK
20	7.7.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [12/12]				X [15, 33, 34]					2+

Nr.	Empfehlung	Abstimmungsergebnis in % Abstimmungsergebnis absolut	LL-Adaptation	Orientierung an anderen LL	Verweis auf LL	Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz	Systematische Recherche ZVK	EK nach systematischer Recherche Basel	EK	international recommendations	LoE
21	7.8.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [12/12]				X [15, 36]					2+
22	8.1.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [16/16]								X	EK
23	8.2.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK
24	8.3.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [16/16]								X	EK
25	8.4.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]								X	EK
26	8.5.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK
27	8.6.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK
28	8.7.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK

Nr.	Empfehlung	Abstimmungsergebnis in % Abstimmungsergebnis absolut	LL-Adaptation	Orientierung an anderen LL	Verweis auf LL	Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz	Systematische Recherche ZVK	EK nach systematischer Recherche Basel	EK	international recommendations	LoE
29	8.8.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]								X	EK
30	8.9.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [16/16]								X	EK
31	8.10.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]								X	EK
32	8.11.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]								X	EK
33	8.12.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [16/16]							X		EK
34	8.13.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [14/14]								X	EK
35	8.14.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]								X	EK
36	8.15.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK

Nr.	Empfehlung	Abstimmungsergebnis in % Abstimmungsergebnis absolut	LL-Adaptation	Orientierung an anderen LL	Verweis auf LL	Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz	Systematische Recherche ZVK	EK nach systematischer Recherche Basel	EK	international recommendations	LoE
37	8.16.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK
38	8.17.	Gesamtabstimmung: 92,9 % Gesamtabstimmung: [13/14]								X	EK
39	8.18.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [11/11]							X		EK
40	9.1.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [12/12]							X		EK
41	9.2.	Gesamtabstimmung: 93,75 % Gesamtabstimmung: [15/16]							X		EK
42	9.3.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK
43	9.4.	Gesamtabstimmung: 86,67 % Gesamtabstimmung: [13/15]							X		EK
44	9.5.	Gesamtabstimmung: 86,67 % Gesamtabstimmung: [13/15]				X [37]					2++

Nr.	Empfehlung	Abstimmungsergebnis in % Abstimmungsergebnis absolut	LL-Adaptation	Orientierung an anderen LL	Verweis auf LL	Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz	Systematische Recherche ZVK	EK nach systematischer Recherche Basel	EK	international recommendations	LoE
45	9.6.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]				X [43]					1+
46	9.7.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [17/17]				X [29, 45]					1-
47	9.8.	Gesamtabstimmung: 94,12 % Gesamtabstimmung: [16/17]						X			EK
48	9.9.	Gesamtabstimmung: 94,44 % Gesamtabstimmung: [17/18]						X	X		EK
49	9.10.	Gesamtabstimmung: 94,44 % Gesamtabstimmung: [17/18]						X			EK
50	9.11.	Gesamtabstimmung: 83,33 % Gesamtabstimmung: [15/18]							X		EK
51	9.12.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [17/17]							X		EK
52	9.13.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [18/18]							X		EK

Nr.	Empfehlung	Abstimmungsergebnis in % Abstimmungsergebnis absolut	LL-Adaptation	Orientierung an anderen LL	Verweis auf LL	Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz	Systematische Recherche ZVK	EK nach systematischer Recherche Basel	EK	international recommendations	LoE
53	9.14.	Gesamtabstimmung: 94,74 % Gesamtabstimmung: [18/19]							X		EK
54	9.15.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [17/17]							X		EK
55	9.16.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [17/17]						X			EK
56	9.17.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [16/16]							X		EK
57	9.18.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [16/16]							X		EK
58	9.19.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK
59	9.20.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK
60	9.21.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]				X [30]					2+

Nr.	Empfehlung	Abstimmungsergebnis in % Abstimmungsergebnis absolut	LL-Adaptation	Orientierung an anderen LL	Verweis auf LL	Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz	Systematische Recherche ZVK	EK nach systematischer Recherche Basel	EK	international recommendations	LoE
61	10.1.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK
62	10.2.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]				X [31, 50]					2++
63	10.3.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [17/17]						X			EK
64	10.4.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [17/17]							X		EK
65	10.5.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [14/14]						X			EK
66	11.1.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK
67	11.2.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [14/14]	X [15]								4
68	11.3.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [14/14]							X		EK

Nr.	Empfehlung	Abstimmungsergebnis in % Abstimmungsergebnis absolut	LL-Adaptation	Orientierung an anderen LL	Verweis auf LL	Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz	Systematische Recherche ZVK	EK nach systematischer Recherche Basel	EK	international recommendations	LoE
69	11.4.	Gesamtabstimmung: 78 % Gesamtabstimmung: [11/14]				X [48, 49]					1++
70	11.5.	Gesamtabstimmung: 93,33 % Gesamtabstimmung: [14/15]				X [38, 39]					1-
71	11.6.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]				X [47, 62]					1-
72	11.7.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [14/14]							X		EK
73	11.8.	Gesamtabstimmung: 92,3 % Gesamtabstimmung: [12/13]							X		EK
74	11.9.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [17/17]	X [15]								2++
75	11.10.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [17/17]	X [15] +Aktualisierung								1+
76	11.11.	Gesamtabstimmung: 94,1 % Gesamtabstimmung: [16/17]	X [15]								1+

Nr.	Empfehlung	Abstimmungsergebnis in % Abstimmungsergebnis absolut	LL-Adaptation	Orientierung an anderen LL	Verweis auf LL	Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz	Systematische Recherche ZVK	EK nach systematischer Recherche Basel	EK	international recommendations	LoE
			+Aktualisierung								
77	13.1.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]			X						EK
78	14.1.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK
79	14.2.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK
80	14.3.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]			X						EK
81	14.4.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK
82	14.5.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [17/17]							X		EK
83	14.6.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [17/17]							X		EK

Nr.	Empfehlung	Abstimmungsergebnis in % Abstimmungsergebnis absolut	LL-Adaptation	Orientierung an anderen LL	Verweis auf LL	Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz	Systematische Recherche ZVK	EK nach systematischer Recherche Basel	EK	international recommendations	LoE
84	15.1.	Gesamtabstimmung: 86,7 % Gesamtabstimmung: [13/15]							X		EK
85	15.2.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [14/14]							X		EK
86	16.1.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [28/28]							X		EK
87	16.2.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [12/12]							X		EK
88	16.3.	Gesamtabstimmung: 93,3 % Gesamtabstimmung: [14/15]					X [63-69]				1++
89	16.4.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [14/14]							X		EK
90	16.5.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [14/14]					X [70-72]				1++
91	17.1.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK

Nr.	Empfehlung	Abstimmungsergebnis in % Abstimmungsergebnis absolut	LL-Adaptation	Orientierung an anderen LL	Verweis auf LL	Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz	Systematische Recherche ZVK	EK nach systematischer Recherche Basel	EK	international recommendations	LoE
92	17.2.	Gesamtabstimmung: 92,3 % Gesamtabstimmung: [12/13]							X		EK
93	17.3.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK
94	17.4.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK
95	17.5.	Gesamtabstimmung: 92,85 % Gesamtabstimmung: [26/28]							X		EK
96	17.6.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK
97	18.1.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [12/12]							X		EK
98	18.2.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK
99	18.3.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [11/11]							X		EK

Nr.	Empfehlung	Abstimmungsergebnis in % Abstimmungsergebnis absolut	LL-Adaptation	Orientierung an anderen LL	Verweis auf LL	Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz	Systematische Recherche ZVK	EK nach systematischer Recherche Basel	EK	international recommendations	LoE
100	18.4.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [11/11]							X		EK
101	18.5.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [11/11]							X		EK
102	18.6.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [11/11]							X		EK
103	18.7.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [11/11]							X		EK
104	18.8.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [11/11]							X		EK
105	18.9.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [14/14]				X [55]					1-
106	18.10.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [14/14]							X		EK
107	19.1.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]						X			EK

Nr.	Empfehlung	Abstimmungsergebnis in % Abstimmungsergebnis absolut	LL-Adaptation	Orientierung an anderen LL	Verweis auf LL	Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz	Systematische Recherche ZVK	EK nach systematischer Recherche Basel	EK	international recommendations	LoE
108	19.2.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]				X [40, 41, 73]					1+
109	19.3.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]				X [40, 41, 73]					1+
110	19.4.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]				X [41]					1+
112	19.5.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]				X [40, 41, 74]					1+
113	19.6.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [12/12]							X		EK
113	20.1.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [14/14]							X		EK
114	20.2.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK
115	20.3.	Gesamtabstimmung: 100 % Gesamtabstimmung: [14/14]							X		EK

5.1.7. Konsensusstärke und Level of Evidence der abgestimmten Abbildungen/Flowcharts

Tabelle 17: Konsensusstärke und Level of Evidence der abgestimmten Abbildungen/Flowcharts

Abbildung	Abstimmungsergebnis in %; Abstimmungsergebnis absolut	LoE
1	Gesamtabstimmung: 100 %; Gesamtstimme: [16/16]	EK
2	Gesamtabstimmung: 87,5 %; Gesamtstimme: [14/16]	EK
3	Gesamtabstimmung: 88,9 %; Gesamtstimme: [16/18]	EK
4	Keine Abstimmung	
5	Gesamtabstimmung: 93,75 %; Gesamtstimme: [15/16]	EK
6	Gesamtabstimmung: 94,12 %; Gesamtstimme: [16/17]	EK

5.1.8. Abstimmungsergebnisse Infokästen/Tabellen

Hier werden nur die abgestimmten auf Expertenkonsensniveau abgestimmten Infokästen und Tabellen gelistet.

Infokasten/Tabelle	Abstimmungsergebnis in %; Abstimmungsergebnis absolut
Infokasten 1	Gesamtabstimmung: 100 %; Gesamtstimme: [13/13] [60]
Infokasten 2	Gesamtabstimmung: 100 %; Gesamtstimme: [14/14] [75]
Tabelle 10	Gesamtabstimmung: 85,7 %; Gesamtstimme: [12/14]
Tabelle 11	Gesamtabstimmung: 86,7 %; Gesamtstimme: [13/15]
Tabelle 19	Gesamtabstimmung: 100 %; Gesamtstimme: [13/13]
Tabelle 29	Gesamtabstimmung: 100 %; Gesamtstimme: [13/13]
Tabelle 21	Gesamtabstimmung: 100 %; Gesamtstimme: [13/13]
Tabelle 22	Gesamtabstimmung: 92,3 %; Gesamtstimme: [12/13]

5.2. Maßnahmen zur Qualitätssicherung des Leitlinienupgrades auf S3-Niveau

Zur Unterstützung bei der inhaltlichen Arbeit in den themenspezifischen Arbeitsgruppen und zur Qualitätssicherung des Prozesses wurden von der zentralen Leitlinienkoordination qualitätssichernde Maßnahmen [76] vorgegeben und umgesetzt.

5.2.1. Arbeitsmaterialien

Zur methodischen und inhaltlichen Unterstützung der themenspezifischen Arbeit in den Arbeitsgruppen wurden von der zentralen Leitlinienkoordination Arbeitsmaterialien zur Verfügung gestellt. Dies umfasste im Speziellen:

- Bereitstellung von methodischer Hintergrundliteratur einschließlich Anleitungen (CD, projektinterne Homepage)
- Leitliniensynopse (Kernaussagen und Empfehlungen der organspezifischen internationalen methodisch hochwertigen Leitlinien mit Zuordnung der Primärquellen und Angabe von grade of recommendation (GoR) und level of evidence (LoE)
- Auflistung methodisch hochwertiger internationaler fachübergreifender interdisziplinärer Leitlinien (ReHa, Supportiv, Psychoonkologie)
- pdf-Bibliothek mit allen Volltexten aus systematischer Literaturrecherche (Referenzleitlinien, systematische Übersichtsarbeiten, Primärliteratur) und allen sonstigen verwendeten Referenzen (z.B. bei konsensbasierten Kapiteln) über die projektinterne Homepage und ein zentrales browserbasiertes Literaturverwaltungsprogramm (endnoteweb)
- Algorithmus zur Literaturbearbeitung in den Arbeitsgruppen
- Vorgabe der Strategie zur Bearbeitung und zur Formulierung neuer Empfehlungen (strukturierte Konsensfindung oder Leitlinienadaptation oder systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz)
- Literaturbewertungsformulare und Musterevidenztabelle
- Schema zur Graduierung von Evidenzstärke und Empfehlungen

5.2.2. Korrespondenz

Über die zentrale Leitlinienkoordination und einen eigens eingerichteten Verteiler erfolgte eine formalisierte, gelenkte Korrespondenz (Rückbestätigung, Erinnerungssystem), die formale Konsensusprozesse ermöglichte und die Arbeit innerhalb der Arbeitsgruppen strukturierte, terminierte und koordinierte. Zudem wurden alle Termine über Online-Kalender auf der Homepage veröffentlicht. Hierbei wurde ein Übersichtskalender mit den allgemeinen großen Terminen (z. B. Konsensuskonferenzen) und für jede Arbeitsgruppe Unterkalender mit spezifischen Terminen (z. B. Abgabetermine, etc.) eingerichtet.

5.2.3. Protokolle

Alle Arbeitssitzungen und Abstimmungen wurden durch den zentralen Leitlinienkoordinator schriftlich protokolliert und danach zur Einsicht und Kommentierung an die

gesamte Leitliniengruppe per E-Mail verschickt. Änderungen der Protokolle wurden hier nicht nötig.

5.2.4. Verfahrensabläufe

Von der zentralen Leitlinienkoordination wurden alle Verfahrensabläufe vorab festgelegt. Die erste orientierende Planung erfolgte hier bereits im Vorantrag zur S3-Leitlinienerstellung an das Leitlinienprogramm Onkologie und wurde im Hauptantrag weiter vertieft. Während des gesamten Leitlinienprojekts wurde dieser Plan dauerhaft aktualisiert. Dies umfasste:

- Methoden-, Zeit- und Finanzierungsplan
- Zwischenbericht und kostenneutrale Umwidmungen, sowie kostenneutrale Verlängerung der Finanzierung
- Auswahl und Bewertung von Quellen zur Überarbeitung der Leitlinieninhalte
- Konsensusverfahren und Abstimmungen

5.2.5. Transparenz

Größtmögliche Transparenz der Leitlinienentstehung ist ein wichtiger Bestandteil der Leitlinienarbeit. Dies findet Ausdruck im Umgang mit den Interessenkonflikten. Um Transparenz bezüglich des Entwicklungsprozesses und Verantwortlichkeiten zu geben, erstellte die zentrale Leitlinienkoordination den vorliegenden Leitlinienreport (siehe auch Kapitel 5.2.8 Archivierung, 5.2.9 Einsichtnahme und 5.2.10 Darlegung der Evidenzgrundlage und der daraus resultierenden Empfehlungsstärke)

5.2.6. Peer-Review

Bei der Leitlinie wurde ein internes und externes Peer Review-Verfahren durchgeführt. Dies umfasste:

- Delphi-Verfahren innerhalb der Leitliniengruppe
- Möglichkeit der externe Begutachtung von Langversion und Methodenreport durch eine öffentliche Konsultationsphase (siehe Kapitel 8)

5.2.7. Abnahme durch Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Institutionen

Vor Veröffentlichung der finalen Version der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ wurde das schriftliche Einverständnis zur Publikation bei allen beteiligten Fachgesellschaften, Organisationen, Institutionen und Autoren zum Gesamtwerk eingeholt. Änderungswünsche wurden im Plenum diskutiert und ggf. abschließend geändert. Alle beteiligten Fachgesellschaften und Institutionen vertreten durch Ihren Vorstand haben der finalen Leitlinienversion offiziell schriftlich zugestimmt.

5.2.8. Archivierung

Alle Dokumente, Protokolle, Literaturrechercheergebnisse, sowie der projektinterne E-Mail-Verkehr werden von der zentralen Leitlinienkoordination für 10 Jahre archiviert und können dort eingesehen werden.

5.2.9. Einsichtnahme

Ein Antrag auf Einsichtnahme in die Gesamtdokumentation des Leitlinien-Entwicklungs- bzw. Aktualisierungsverfahrens und in die ausführliche Dokumentation der Konsensusverfahren kann schriftlich an den Koordinator gestellt werden.

5.2.10. Darlegung der Evidenzgrundlage und der daraus resultierenden Empfehlungsstärke

Für alle Statements (Kernaussagen und Empfehlungen) werden im finalen Volltext der Leitlinie und in der Kurzversion die Angaben zur Evidenz- und Empfehlungsstärke sowie die von den Arbeitsgruppen als primäre Grundlage angegebenen Quellen und die festgestellten Konsensusstärken ausgewiesen. Das Schema zur Evidenzgrundlage finden Sie unter Anhang 11.12, das Schema zur Empfehlungsstärke unter Anhang 11.13. Abweichungen zwischen Evidenzgrundlage und Empfehlungsstärke sind möglich (siehe hierzu Kapitel 5.3.2). Bei Empfehlungen, die von der Evidenzgrundlage abweichen, wurden die Gründe im zugehörigen Hintergrundtext dargelegt.

5.3. Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung

Die durch die Arbeitsgruppe erarbeiteten Kapitelvorschläge wurden während der Konsensuskonferenzen in einem strukturierten Konsensusverfahren diskutiert und modifiziert. Die endgültige Verabschiedung der Empfehlungen erfolgte durch die gesamte Leitliniengruppe unter Einhaltung eines formalen Konsensusverfahrens

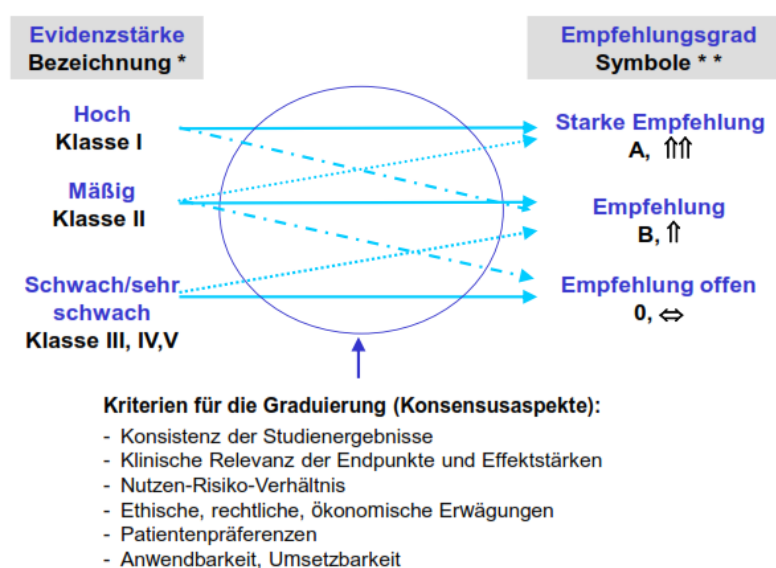
5.3.1. Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel (nach SIGN, siehe Anhang 11.12) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade (A, B, 0) unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen („Soll“, „Sollte“, „Kann“) jeweils widerspiegeln (siehe Anhang 11.13).

5.3.2. Klinische Beurteilung – Klassifizierung der Empfehlungsgrade

In der Regel bestimmt der Evidenzgrad den Empfehlungsgrad. Abweichungen sind in begründeten Fällen möglich (siehe Abbildung 3).

Von der Evidenz zur Empfehlung: Visualisierung der klinischen Beurteilung als Prozess der Kriteriengestützten Konsensusentscheidung



* nach GRADE [BMJ 2004] [Bewertung der gesamten Evidenz (blau)]

und Oxford Centre of Evidence based Medicine [Bewertung der Einzelstudien (Schwarz)]

** Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien

Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert:

Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“;

Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen;

Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Evidenz und Empfehlung [5]

Die Stärke einer Empfehlung resultiert aus dem Ergebnis der klinischen Beurteilung der Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der methodisch aufgearbeiteten Evidenz im deutschen Gesundheitssystem. Die Festlegung des Empfehlungsgrads erfolgt daher im Rahmen des strukturierten Konsensusverfahrens. Sie berücksichtigt neben der zugrundeliegenden Evidenz die folgenden Aspekte:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Schaden-Verhältnis
- ethische und rechtliche Verpflichtungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe und das Deutsche Gesundheitssystem
- Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag, insbesondere in verschiedenen Versorgungsbereichen.

Der Empfehlungsgrad drückt somit den Grad der Sicherheit aus, dass der erwartbare Nutzen der Intervention den möglichen Schaden aufwiegt (Netto-Nutzen) und die erwartbaren positiven Effekte für die Patientinnen ein relevantes Ausmaß erreichen. Im Fall von Negativempfehlungen (soll nicht) wird entsprechend die Sicherheit über einen fehlenden Nutzen bzw. möglichen Schaden ausgedrückt. Negative Empfehlungen werden sprachlich ausgedrückt (nicht).

5.3.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

5.3.4. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens (EK)“ ausgewiesen. Für die Graduierung dieser Empfehlungen wurden keine Symbole verwendet, die Stärke des Expertenkonsenses ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Anhang 11.13.

5.3.5. Expertenkonsens (EK) nach systematischer Recherche

Zu einigen Schlüsselfragen wurden systematische Recherchen durchgeführt ohne relevante Literatur identifizieren zu können. Für alle PICO-Fragen wurden folgende Studiendesigns als Einschlusskriterium definiert:

- randomisiert kontrollierte Studien (RCT) inklusive quasi-randomisierten kontrollierten Studien
- nicht-randomisierte, kontrollierte Studien (non-RCT), d.h. experimentelle prospektive Studien, die sich von RCT lediglich darin unterscheiden, dass die Zuteilung der Patientinnen zu den Interventionsgruppen nicht randomisiert erfolgte und Interventionsgruppen miteinander verglichen wurden
- prospektive, vergleichende Beobachtungsstudien
- systematische Reviews zu oben genannten Studiendesigns mit folgenden Charakteristika:

- die Literatursuche wurde in mindestens 2 elektronischen Datenbanken durchgeführt
- die Studienfrage wurde als PICO Frage formuliert
- die Beschreibung der Studienpopulationen, die Ergebnisse der Bewertung des Risikos für Bias und die Ergebnisse wurden tabellarisch und vergleichbar so abgebildet, dass sie eindeutig den einzelnen Studien zugeordnet werden können

Da diese Fragestellungen im Vorfeld aufgrund der hohen klinischen Relevanz für eine externe Bearbeitung priorisiert wurden, wurden von der Leitliniengruppe dennoch Statements/Empfehlungen formuliert. Letztendlich erfolge dies bei fehlender Datenlage somit auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe. Diese sind als „Expertenkonsens (EK) nach systematischer Recherche“ ausgewiesen und mit den entsprechenden Schlüsselfragen verlinkt. Die genaue Recherchestrategie und -ergebnisse sind im Evidenzbericht des CEB aus Basel erläutert (siehe <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>). Für die Graduierung dieser Empfehlungen wurden keine Symbole verwendet, die Stärke des Expertenkonsenses ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Anhang 11.13. Im Hintergrundtext wird auf Abweichungen des Empfehlungsgrads zur unklaren da nicht vorhandenen Evidenzgrundlage eingegangen.

5.3.6. Klassifikation der Konsensusstärke

Tabelle 18: Klassifikation der Konsensusstärke (übernommen aus der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (AWMF-Registernummer 021 -007OL)

Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75-95 % der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75 % der Teilnehmer
Kein Konsens/Dissens	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer

5.3.7. Formale Konsensusverfahren

Die OL-Methodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens [77] vor. Dementsprechend wurden mehrere Konsensuskonferenzen [5] (moderiert durch einen AWMF-zertifizierten Moderator, Abstimmung mittels anonymer TED-Abstimmung) durchgeführt.

5.3.7.1. Darstellung des Umgangs von Minderheitsvoten/Dissensregelung

Die Gesetzeslage und die Öffentliche Wahrnehmung zur Patientenaufklärung haben sich in den letzten Jahren geändert. Abweichend von den anderen gynäkologischen S3-Leitlinien und dem Gesetzestext des neuen „Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechte G) [in Kraft getreten am 26.02.2013] konnte bei Empfehlung 7.5 im Kapitel 7.IV Patientinnenaufklärung im Plenum der Konsensuskonferenz kein abschließender Konsens bezüglich der Stärke des Empfehlungsgrad („soll = A, „sollte“= B“) erreicht werden.

Die Leitlinienkoordination erhielt bzgl. der Dissens-Empfehlung (6.4) im Kapitel 6. Patientinnenaufklärung ein offizielles Statement der FSH. Im Hintergrundtext wurden daher die gegensätzlichen Ansichten anhand von Stellungnahmen im Leitliniendokument direkt unter der Empfehlung dargelegt. Zudem wurde aufgrund des Dissenses, die Anonymität der Abstimmung aufgehoben und es wurde beschlossen die Mandatsträger namentlich Ihrer Abstimmung zuzuordnen.

Das Vorgehen erfolgte nach enger Rückkopplung mit dem OL (Dr. Markus Follmann MPH MSc) analog des Vorgehens in der S3-Leitlinie Magenkarzinom: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdowloader/S3-Magenkarzinom-OL-Langversion.pdf (S. 73 ff)

5.3.7.2. DELPHI-Verfahren

Beim QI-Treffen am 05.02.2014 wurden noch einige Änderungen der in der 3. Konsensuskonferenz am 29./30.11.2013 final konsentierten Leitlinienfassung nötig. Hierfür wurde ein formales DELPHI-Verfahren anhand einer formalen Vorlage des OL per E-Mail-Zirkulation angestrengt. Innerhalb einer 2 Wochen-Frist bis zum 22.02.2014 musste die Rückmeldung aller Mandatsträger erfolgen. Keine Rückmeldung galt als Zustimmung zu den Vorschlägen der Leitlinienkoordination. Aufgrund des E-Mail-basierten Verfahrens konnte keine Anonymität der Abstimmung gewährleistet werden.

- Ein neues Leitlinienziel wurde formuliert. Basierend auf der Empfehlung 12.5 (diese ist mittlerweile „sollte“) wurde nun ein QI formuliert. Hierbei handelte es sich um eine redaktionelle Änderung, die keiner Abstimmung bedurfte.
„Erhebung des Status quo der medizinischen Versorgung, insbesondere Bezugnehmend auf den Qualitätsindikator 6 zur adjuvanten Radio(chemo)therapie, da keine Daten existieren, wieviele Pat. stadiengerecht adjuvant mit einer kombinierten cisplatinhaltigen Radio(chemo)therapie behandelt werden.“
- Bei einer Empfehlung (18.5) wurde der Empfehlungsgrad angehoben (A statt B). Die Anhebung wurde als notwendig erachtet, da von dieser Empfehlung ein Qualitätsindikator abgeleitet werden sollte und hierfür eine starke Empfehlung die Voraussetzung ist. :
„Bei Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv soll die histologische Sicherung erfolgen.“
- Eine Empfehlung (6.2) wurde neu erstellt, da auch hier der Bedarf für einen QI gesehen wurde.
„Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.“
- Eine Empfehlung (17.1) wurde aufgrund der problematischen Formulierung („durch den Arzt“) geändert und der Hintergrundtext um den Passus „in Zusammenarbeit aus dem jeweils behandelnden Arzt und Sozialarbeiter ergänzt. Dies wurde nötig, da die ursprünglich Empfehlung auch aufgrund des fehlenden Wissens beim Arzt über Spezifika der ReHa nicht umsetzbar ist.
„Die medizinisch-onkologische Rehabilitation dient der spezifischen Behandlung von Krankheits- und Therapiefolgestörungen; Alle Patientinnen sollen über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Beantragung und Inanspruchnahme von Rehabilitationsmaßnahmen ~~durch den jeweils behandelnden Arzt~~ informiert und beraten werden.“
Im HGT (s. Kapitel 17) wurde zudem die ursprüngliche Formulierung: „Alle Patientinnen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussheilbehandlung, Regelheilbehandlung und ambulanten Reha-Angeboten durch den jeweils

behandelnden Arzt eingehend zu informieren und zu beraten.“ Ersetzt durch die neue Formulierung: „Alle Patientinnen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussheilbehandlung, Regelheilbehandlung und ambulanten Reha-Angeboten in Zusammenarbeit aus dem jeweils behandelnden Arzt und Sozialarbeitern eingehend zu informieren und zu beraten.“

Im DELPHI-Verfahren wurden die Änderungen mit großer Mehrheit konsentiert und die neuen Abstimmungsergebnisse respektive Konsensstärken in das Leitliniendokument aufgenommen.

Bei der Delphi-Technik handelt es sich um eine mehrstufige Befragungsmethode. Durch einen entstehenden Rückkopplungsprozess durch die Information der Teilnehmer über die Gruppenantwort wird versucht, den Gruppenmitgliedern die Möglichkeit einer Überprüfung bzw. eines Vergleichs ihrer Aussagen zu geben.

Ablauf:

- Einholen der Beiträge schriftlich mittels strukturierter Fragebögen
Dabei wurden zu jedem Kapitel folgende Angaben erfragt:
 - Zustimmung
 - Keine Zustimmung
 - Konkrete und begründete Änderungsvorschläge.
- Zusammenfassung der Beiträge und Rückmeldung an die Gruppe
- Fortführung der Befragungsrunden bis zum Erreichen einer Gruppenantwort (Konsens oder begründeter Dissens) [war nicht nötig].

Die Abstimmungsverläufe wurden mit allen inhaltlichen Beiträgen, Abstimmungsergebnissen und Bewertung der Stärke des Konsenses, einschließlich der Bereiche, in denen kein Konsensus erzielt wurde und Darstellung der Gründe für Minderheitsmeinungen dokumentiert und protokolliert.

Ein Antrag auf Einsichtnahme in die vollständige Dokumentation zu den Konsensusverfahren und deren Protokolle kann schriftlich an den Leitlinienkoordinator gestellt werden.

5.3.8. **Konsensuskonferenz**

Die Konsensuskonferenzen und AG-Leitertreffen fanden alle unter Moderation des OL (Dr. Markus Follmann MPH MSc) statt. Die Termine und Inhalte der einzelnen Konferenzen finden sich in Anhang 11.10. Tabelle 19 zeigt eine Auflistung der Anwesenheiten bei den jeweiligen Konferenzen nebst Zugehörigkeit der Teilnehmer zu den entsprechenden FG/AGs oder Institutionen.

Tabelle 19: Anwesenheiten der Beteiligten bei den Konferenzen und Zugehörigkeiten zu den FG/AG

AG/FG	Titel	Vorname	Name	kick-off	1. KK	1. AG	2. AG	KK 1.1	2. KK	3. KK	TK/ Web
Moderator (ohne Mandat)											
DKG Leitlinienmoderator	Dr.	Markus	Follmann MPH MSc	1	1	1	1	1	1	1	1
zentrale Leitlinienkoordination (ohne Mandat)											
UFK Erlangen	Dr.	Martin	Koch	1	1	1	1	1	1	1	1
Leitlinienkoordinatoren (mit Mandat)											
DGGG	Prof.	Matthias W.	Beckmann	1	1	1	1	1	1	1	1
AGO	Prof.	Peter	Mallmann	1	1	1	1	1	1	1	1
Mandatsträger											
Vertreter der komplementären Leitlinie	Prof.	Peter	Hillemanns	0	1	1	1	1	1	1	0
DGGG	Prof.	Christian	Dannecker	1	1	1	0	1	1	1	1
DRG	Prof.	Bernd	Hamm	0	0	1	0	0	0	0	0
DGZ	Prof.	Dietmar	Schmidt	1	1	1	1	0	0	0	0
DGN	Prof.	Michael	Reinhardt	1	0	1	0	0	1	1	1
DGP	Prof.	Lars-Christian	Horn	1	1	1	0	1	1	1	0
BVF [nur 1 Mandat]	Dr.	Manfred	Steiner	1	1	0	0	1	1	0	1
BVF [nur 1 Mandat]	Dipl. Med.	Ulrich	Freitag	1	1	0	1	1	1	1	1

AG/FG	Titel	Vorname	Name	kick-off	1. KK	1. AG	2. AG	KK 1.1	2. KK	3. KK	TK/ Web
ZVK		Ulla	Henscher	1	1	1	0	1	1	1	0
FSH		Dorothea	Müller	1	0	0	0	0	0	0	0
FSH	Dr.	Cordula	Mühr, MPH	0	0	1	0	0	0	0	0
FSH		Heide	Lakemann	0	1	0	0	1	0	0	0
FSH		Heidemarie	Haase	0	0	0	0	0	1	1	1
BLFG	Prof.	Alexander T.	Teichmann	0	0	1	0	0	0	0	0
BNGO	Dr.	Hans-Joachim	Hindenburg	1	1	1	1	1	1	0	0
ADT	Prof.	Marek	Zygmunt	0	0	0	0	0	0	1	0
AZÄD	Prof.	Klaus	Neis	0	0	0	0	1	1	1	1
AZÄD	Dr.	Bodo	Jordan	0	0	0	0	0	0	0	0
AG CPC [nur 1 Mandat]	Prof.	Michael	Menton	1	0	0	1	0	0	0	0
AG CPC [nur 1 Mandat]	Prof.	Wolfgang	Kühn	1	0	0	0	0	0	0	0
AGO	Prof.	Anton	Scharl	1	0	1	1	1	1	0	0
ARO	Prof.	Dirk	Vordermark	1	1	0	1	1	1	1	1
ASORS [nur 1 Mandat]	PD	Karin	Jordan	1	1	1	0	0	0	1	0
ASORS [nur 1 Mandat]	Dr.	Christa	Kerschgens	1	0	1	0	0	0	1	1
AIO	Dr.	Anja	Welt	1	1	1	1	1	0	1	0
KOK		Kerstin	Paradies	0	0	0	0	0	0	0	1
PRIO	Prof.	Karsten	Münstedt	1	1	1	0	1	0	1	0
CAO-V	Prof.	Christiane	Bruns	0	0	0	0	0	0	0	0

AG/FG	Titel	Vorname	Name	kick-off	1. KK	1. AG	2. AG	KK 1.1	2. KK	3. KK	TK/ Web
DVSG	Dr.	Claudia	Schulz-Behrendt	1	0	1	0	0	0	0	0
DEGRO	Prof.	Simone	Marnitz	0	1	1	0	1	0	0	0
Externe Anbieter (ohne Mandat)											
CEB, Basel, Schweiz	Dr. sc.	Viktoria	Gloy	0	1	0	1	0	0	0	0
CEB, Basel, Schweiz		Heike	Raatz MSc	0	1	0	1	0	1	0	0
ZVK		Reina	Tholen	0	1	0	0	0	1	1	1
Gäste (ohne Mandat)											
AGO der OEGGG	Prof.	Alexander	Rheinthaller	0	0	0	0	0	0	0	0
AGO der OEGGG	Prof.	Arnim	Bader	0	0	0	0	0	0	1	0
AGO der SGGG	PD	Edward	Wight	0	1	0	1	0	1	1	0
AGO der SGGG	Prof.	Rolf	Steiner	0	0	1	0	0	0	0	0
ESGO	Prof.	Rainer	Kimmig	1	0	0	1	1	1	1	0
Uni Bielefeld, Gesundheitsökonomie		Oliver	Damm, MPH	1	0	0	0	0	1	0	0
MDK	Dr.	Barbara	Zimmer, MPH	0	1	1	0	1	1	1	0
Uni Regensburg, LL HAT	Dr.	Elisabeth	Inwald	0	0	0	0	0	0	1	0
Mandat											

AG/FG	Titel	Vorname	Name	kick-off	1. KK	1. AG	2. AG	KK 1.1	2. KK	3. KK	TK/ Web
DGP	Prof.	Raymond	Voltz	0	0	0	0	0	0	0	0
DGP	PD	Jan	Gärtner	0	1	0	0	0	0	1	0
PSO	Prof.	Joachim	Weis	0	0	0	0	1	0	0	0
APM	Prof.	Ulrich R	Kleeberg	0	0	0	0	0	0	0	0
Doktoranden											
UFK Erlangen		Anna-Lisa	Brandl	0	1	0	1	1	0	0	0
UFK Erlangen		Moritz	Thomas	0	1	0	1	0	1	0	0
Vertretung											
PSO		Gabriele	Blettner	0	1	0	0	0	1	1	0
DGN	Dr.	Gabriele	Holl	0	0	0	0	1	0	1	0
Gäste: Dr. Simone Wesselmann (Vortrag zu QI), Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer (OL-Office)											

5.3.9. Webkonferenz-/Telefonkonferenzbasierte Konsensuskonferenz

Auf Basis der auf dem ASCO 2013 gezeigten Daten zu Bevacizumab® bei rezidiviertem, persistierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom als Kombination zur Standardtherapie erfolgte eine nachträgliche systematische Suche (siehe Kapitel 5.1.3). Die Daten erschienen der Leitlinie so brisant und wichtig, dass ein DELPHI-Verfahren nicht ausreichend als Instrument zur Konsensusfindung angesehen wurde. Daher erfolgte eine moderierte kombinierte Telefon- und Webkonferenz am 18.03.2014.

Tabelle 20 zeigt eine Auflistung der Anwesenheiten bei der Konferenz nebst Zugehörigkeit der Teilnehmer zu den entsprechenden FG/AGs oder Institutionen.

Tabelle 20: Anwesenheiten der Beteiligten bei der Webkonferenz zu Bevacizumab und Zugehörigkeiten zu den FG/AG

AG/FG	Titel	Vorname	Name	Webkonferenz
Moderator (ohne Mandat)				
DKG Leitlinienmoderator	Dr.	Markus	Follmann MPH MSc	1
Mitarbeiter OL	Dipl.-Soz. Wiss.	Thomas	Langer	1
zentrale Leitlinienkoordination (ohne Mandat)				
UFK Erlangen	Dr.	Martin	Koch	1
Leitlinienkoordinatoren (mit Mandat)				
DGGG	Prof.	Matthias W.	Beckmann	1
AGO	Prof.	Peter	Mallmann	1
Mandatsträger				
Vertreter der komplementären Leitlinie	Prof.	Peter	Hillemanns	1
DGGG	Prof.	Christian	Dannecker	1
DRG	Prof.	B.	Hamm	0
DGZ	Prof.	Dietmar	Schmidt	0
DGN	Prof.	Michael	Reinhardt	0
DGP	Prof.	Lars-Christian	Horn	0
BVF [nur 1 Mandat]	Dr.	Manfred	Steiner	0
BVF [nur 1 Mandat]	Dipl. Med.	Ulrich	Freitag	1
ZVK		Ulla	Henscher	0
FSH		Dorothea	Müller	0
FSH	Dr.	Cordula	Mühr, MPH	0
FSH		Heide	Lakemann	0
FSH		Heidmarie	Haase	0

AG/FG	Titel	Vorname	Name	Webkonferenz
BLFG	Prof.	Alexander T.	Teichmann	0
BNGO	Dr.	Hans-Joachim	Hindenburg	0
ADT	Prof.	Marek	Zygmunt	0
AZÄD	Prof.	Klaus	Neis	0
AZÄD	Dr.	Bodo	Jordan	0
AG CPC [nur 1 Mandat]	Prof.	Michael	Menton	0
AG CPC [nur 1 Mandat]	Prof.	Wolfgang	Kühn	0
AGO	Prof.	Anton	Scharl	0
ARO	Prof.	Dirk	Vordermark	1
ASORS [nur 1 Mandat]	PD	Karin	Jordan	0
ASORS [nur 1 Mandat]	Dr.	Christa	Kerschgens	0
AIO	Dr.	Anja	Welt	1
KOK		Kerstin	Paradies	1
PRIO	Prof.	Karsten	Münstedt	0
CAO-V	Prof.	Christiane	Bruns	0
DVSG	Dr.	Claudia	Schulz-Behrendt	0
DEGRO	Prof.	Simone	Marnitz	1
Externe Anbieter (ohne Mandat)				
CEB, Basel, Schweiz	Dr. sc.	Viktoria	Gloy	0
CEB, Basel, Schweiz		Heike	Raatz MSc	0
ZVK		Reina	Tholen	1
Gäste (ohne Mandat)				
AGO der OEGGG	Prof.	Alexander	Rheinhaller	0
AGO der OEGGG	Prof.	Arnim	Bader	0

AG/FG	Titel	Vorname	Name	Webkonferenz
AGO der SGGG	PD	Edward	Wight	0
AGO der SGGG	Prof.	Rolf	Steiner	0
ESGO	Prof.	Rainer	Kimmig	0
Uni Bielefeld, Gesundheits- ökonomie		Oliver	Damm, MPH	0
MdK	Dr.	Barbara	Zimmer, MPH	0
Uni Regensburg, LL HAT	Dr.	Elisabeth	Inwald	0
Mandat				
DGP	Prof.	Raymond	Voltz	0
DGP	PD	Jan	Gärtner	0
PSO	Prof.	Joachim	Weis	0
APM	Prof.	Ulrich R	Kleeberg	0
Doktoranden				
UFK Erlangen		Anna-Lisa	Brandl	0
UFK Erlangen		Moritz	Thomas	0
Vertretungen				
PSO		Gabriele	Blettner	0
DGN	Dr.	Gabriele	Holl	0

Für diese Konferenz wurde im Vorfeld festgelegt, dass nochmals alle conflicts of interest (CoI) offen gelegt werden mussten. Im speziellen auch Beratertätigkeiten (z.B. Advisory Boards) der Mandatsträger beim Hersteller des Präparats (Roche). Abstimmungsberechtigt waren alle Mandatsträger. Die Mandate von Prof. Bruns, Prof. Neis, Prof. Teichmann und der ADT (PD Matthes) wurden an Prof. Beckmann übertragen. Prof. Horn hatte bereits im Vorfeld schriftlich seine Zustimmung zu den Textentwürfen erteilt.

5.3.10. Finale Webkonferenz-/Telefonkonferenzbasierte Konsensuskonferenz

Nach Abschluss der Konsultationsphase wurden die eingegangenen Kommentare bearbeitet und kategorisiert, sowie Lösungsvorschläge von der zentralen Leitlinienkoordination in Zusammenarbeit mit dem Leitlinienprogramm Onkologie erarbeitet (siehe

Kapitel 8). Am 08.09.2014 erfolgte die finale kombinierte Telefon-/Webkonferenz, in der alle Änderungsvorschläge durch die Gesamtleitliniengruppe diskutiert und konsentiert wurden.

Tabelle 21 zeigt eine Auflistung der Anwesenheiten bei der Konferenz nebst Zugehörigkeit der Teilnehmer zu den entsprechenden FG/AGs oder Institutionen.

Tabelle 21: Anwesenheiten der Beteiligten bei der finalen Webkonferenz nach der Konsultationsfassung und Zugehörigkeiten zu den FG/AG

AG/FG	Titel	Vorname	Name	Webkonferenz
Moderator (ohne Mandat)				
DKG Leitlinienmoderator	Dr.	Markus	Follmann MPH MSc	1
Mitarbeiter OL	Dipl.- Soz.Wiss.	Thomas	Langer	1
zentrale Leitlinienkoordination (ohne Mandat)				
UFK Erlangen	Dr.	Martin	Koch	1
Leitlinienkoordinatoren (mit Mandat)				
DGGG	Prof.	Matthias W.	Beckmann	1
AGO	Prof.	Peter	Mallmann	1
Mandatsträger				
Vertreter der komplementären Leitlinie	Prof.	Peter	Hillemanns	0
DGGG	Prof.	Christian	Dannecker	1
DRG	Prof.	B.	Hamm	0
DGZ	Prof.	Dietmar	Schmidt	0
DGN	Prof.	Michael	Reinhardt	1
DGP	Prof.	Lars- Christian	Horn	0
BVF [nur 1 Mandat]	Dr.	Manfred	Steiner	1
BVF [nur 1 Mandat]	Dipl. Med.	Ulrich	Freitag	1
ZVK		Ulla	Henscher	0
FSH		Dorothea	Müller	0

AG/FG	Titel	Vorname	Name	Webkonferenz
FSH	Dr.	Cordula	Mühr, MPH	0
FSH		Heide	Lakemann	0
FSH		Heidmarie	Haase	1
BLFG	Prof.	Alexander T.	Teichmann	0
BNGO	Dr.	Hans- Joachim	Hindenburg	0
ADT	Prof.	Marek	Zygmunt	0
AZÄD	Prof.	Klaus	Neis	1
AZÄD	Dr.	Bodo	Jordan	0
AG CPC [nur 1 Mandat]	Prof.	Michael	Menton	0
AG CPC [nur 1 Mandat]	Prof.	Wolfgang	Kühn	0
AGO	Prof.	Anton	Scharl	0
ARO	Prof.	Dirk	Vordermark	1
ASORS [nur 1 Mandat]	PD	Karin	Jordan	0
ASORS [nur 1 Mandat]	Dr.	Christa	Kerschgens	1
AIO	Dr.	Anja	Welt	0
KOK		Kerstin	Paradies	1
PRIO	Prof.	Karsten	Münstedt	0
CAO-V	Prof.	Christiane	Bruns	0
DVSG	Dr.	Claudia	Schulz-Behrendt	0
DEGRO	Prof.	Simone	Marnitz	0
Externe Anbieter (ohne Mandat)				
CEB, Basel, Schweiz	Dr. sc.	Viktoria	Gloy	0
CEB, Basel, Schweiz		Heike	Raatz MSc	0
ZVK		Reina	Tholen	1

AG/FG	Titel	Vorname	Name	Webkonferenz
Gäste (ohne Mandat)				
AGO der OEGGG	Prof.	Alexander	Rheinhaller	0
AGO der OEGGG	Prof.	Arnim	Bader	0
AGO der SGGG	PD	Edward	Wight	0
AGO der SGGG	Prof.	Rolf	Steiner	0
ESGO	Prof.	Rainer	Kimmig	0
Uni Bielefeld, Gesundheits- ökonomie		Oliver	Damm, MPH	0
MdK	Dr.	Barbara	Zimmer, MPH	0
Uni Regensburg, LL HAT	Dr.	Elisabeth	Inwald	0
Mandat				
DGP	Prof.	Raymond	Voltz	0
DGP	PD	Jan	Gärtner	0
PSO	Prof.	Joachim	Weis	0
APM	Prof.	Ulrich R	Kleeberg	0
Doktoranden				
UFK Erlangen		Anna-Lisa	Brandl	0
UFK Erlangen		Moritz	Thomas	0
Vertretungen				
PSO		Gabriele	Blettner	0
DGN	Dr.	Gabriele	Holl	0

6. Zeitlicher Ablauf

6.1. Organisatorischer Ablauf

Bereits bei Initiierung und Beantragung der Fördermittel zur Erstellung der S3-Leitlinie im Rahmen eines Upgradeverfahrens wurde eine Projektskizze erstellt und in dieser die Struktur des Leitlinienprozess festgehalten. Diese bedurfte im Verlauf der Leitlinienerstellung einiger Adaptierungen. Der organisatorische Ablauf kann der Auflistung in Anhang 11.10. entnommen werden.

6.2. Termine und Themen der Konsensuskonferenzen

Insgesamt fanden 7 Konferenzen der Leitliniengruppe in der Zeit von Mai 2011 bis Dezember 2013 statt. Neben Kleingruppentreffen der AGs (Web- und Telefonkonferenzen), die hier nicht näher erläutert werden, wurden folgende Treffen der Gesamtleitliniengruppe oder der AG-Leiter und deren Stellvertreter jeweils unter Moderation durch das OL mit den in der Tabelle erläuterten Inhalten abgehalten. Die jeweiligen Protokolle liegen der zentralen Leitlinienkoordination vor und können dort eingesehen werden.

Des Weiteren fand jeweils ein Präsenztreffen und eine abschließende Telefonkonferenz für die Erstellung der Qualitätsindikatoren und die Erstellung der Patientinnenleitlinie unter Moderation der externen Anbieter (DKG, Frau Dr. Wesselmann MBA; äzq, Frau Schäfer M.A) statt.

Ein finale kombinierte Telefon-/Webkonferenz wurde nach Abschluss der Konsultationsfassung abgehalten.

Treffen	Datum	Agenda
Kick-Off-Meeting	13.05.11	Vorstellung der Teilnehmer, Nachmandatierungen, Vorstellung des OL, methodische Grundlagen der S3-Leitlinienentwicklung, Vorstellung der LL-Inhalte und Struktur und der Vorabrecherche, Erarbeitung und Konsentierung der Schlüsselfragen, Diskussion der Fragen zur externen Aufarbeitung, Bildung von Arbeitsgruppen, Nominierung der AG-Leiter und Stellvertreter
1. AG-Leitertreffen	7./14.12.11	Methodisches Briefen der AG-Leiter, Vorstellung des LL-Templates, Öffentlichmachung der Col und des Vorgehens sowie Abstimmung von Grenzfällen, Vorstellung Leitliniensynopse, Konsentierung nachgereichter Schlüsselfragen, Festlegung der finalen Bearbeitungsstrategie (de novo, LL-Adaptation, Konsens), Priorisierung der Schlüsselfragen zur externen Evidenzaufarbeitung
1. Konsensuskonferenz	19./20.10.2012	auf den 21.12.2012 verschoben, da terminliche Kollision mit der Hautkrebsfrüherkennungsleitlinie und Moderator des OL dort gebunden (trotz sehr früher Anmeldung des Vorhabens durch die zentrale Leitlinienkoordination). Zusätzlich standen zum geplanten Zeitpunkt noch nicht ausreichend Textentwürfe und Empfehlungen zur Verfügung. Erst nach mehrfacher Erinnerung durch die LL-Koordination konnte dies für die nächste Konferenz er-

Treffen	Datum	Agenda
		reicht werden.
1. Konsensuskonferenz	21.12.12	Konsentierung konsensbasierte und leitlinienadaptierte Empfehlungen, Vorstellung Verfahren der formalen Konsensfindung, Refresher template, Vorstellung Grade, Vorstellung der Ergebnisse der Vorabrecherche (Teil 1) des CEB, Refresher Leitliniensynopse und -adaptierung
2. AG-Leitertreffen	13.02.13	Endgültige Priorisierung der Fragestellungen zur externen Evidenzaufarbeitung nach den Ergebnissen aus Basel, Outcomepriorisierung GRADE
Konsensuskonferenz 1.1	10.04.13	Konsentierung restliche konsensbasierte und leitlinienadaptierte Empfehlungen aus 1. Konsensuskonferenz
2. Konsensuskonferenz	14./15.06.13	Konsentierung der de novo Recherche basierten Empfehlungen und übrig gebliebenes
3. Konsensuskonferenz	29./30.11.2013	Erstellung der final konsentierten Leitlinienfassung
QI-Treffen	05.02.2014	Vorstellung potentiell relevanter QI, Umformulierung und Priorisierung der QI
QI-Tel-Konf	18.03.2014	Finale Konsentierung der QI
DELPHI-Verfahren I	07.02.2014-22.02.2014	Konsentierung der im Rahmen des QI-Prozess nötig gewordenen Änderungen von Empfehlungen
Tel-/Webkonferenz zu Bevacizumab	18.03.2014	Diskussion der neuen Datenlage zu Bevacizumab in der rezidierten, persistierenden und metastasierten Situation, Erstellung eines neuen Empfehlungs- und Hintergrundtextentwurfs, erneute Offenlegung der Col der Mandatsträger bzgl. Roche (Hersteller)
Finale Tel-/Webkonferenz	08.09.2014	Diskussion der eingegangenen Kommentare aus der Konsultationsfassung und Konsentierung des Vorgehens, sowie finale Absegnung der Gesamtleitlinie und des Leitlinienreports.

7. Qualitätsindikatoren

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozeß aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Onkologischen Leitlinienprogramms (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Informationen-zur-Methodik.53.0.html>).

Die Generierung der Qualitätsindikatoren wurde in folgenden Schritten durchgeführt:

1. Bestandsaufnahme:

a) Zusammenstellung der in Deutschland bestehenden Dokumentationsgrundlagen (Basisdatensatz der klinischen Krebsregister (Quelle: <http://www.tumorzentren.de/onkol-basisdatensatz.html>))

b) Recherche national und international bereits bestehender Qualitätsindikatoren mit folgender Suchstrategie:

PubMed (21. Januar 2014)

Search	Query	Items found
#23	Search ((#18 or #12) and (#16 or #15 or #20))	46
#18	Search Uterine Cervical Neoplasms[mesh]	57250
#16	Search Qualitätsmessung*	2
#15	Search qualitätsindikator*	4
#12	Search (cervical[tw] or cervix[tw]) AND (neoplasm*[tw] OR carcinom*[tw] OR cancer*[tw] OR tumor*[tw])	98435
#9	Search (quality[Tw] OR performance[Tw] OR health[Tw]) AND (indicator[Tw] OR indicators[w] OR measure[Tw] OR measures[Tw])	341825

Anzahl der Treffer: 46

Cochrane (07. Oktober 2013)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	(quality or performance or health):ti (Word variations have been searched)	28146
#2	(cervix or cervical) and (cancer or neoplasm or tumor or carcinoma)	3248
#3	#1 and #2	146
#4	(indicator or indicators or measure or measures):ti	5234
#5	#4 and #1	687
#6	#5 and #2	1

Anzahl der Treffer: 1

Davon neu: 0

Organisationen/Trefferzahlen

Institution	Quelle	Treffer
AQUA-Institut	Internetseite zur Sektorenübergreifenden Qualitätssicherung über http://www.sgg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/index.html	1
	QISA – Qualitätsindikatorensystem für die ambulante http://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/qisa/themen/index.html	0
BQS-Institut	Qualitätsindikatorendatenbank über http://www.bqs-qualitaetsindikatoren.de/	8
GKV-Spitzenverband	Qualitätsindikatoren-Thesaurus über http://quinth.gkv-spitzenverband.de/content/suche.php	9
GKV-Spitzenverband	Qualitätssicherung Medizinische Rehabilitation über http://www.gs-reha.de/indikationen/indikationen.jsp	0
KBV	AQUIK Ambulante Qualitätsindikatoren und Kennzahlen über http://www.kbv.de/23546.html	0
AHRQ (Agency for Health Research and Quality) Quality Indicators	über http://www.qualityindicators.ahrq.gov/	0

Institution	Quelle	Treffer
AHRQ (Agency for Health Research and Quality) National Quality Measures Clearinghouse	http://www.qualitymeasures.ahrq.gov/	1
AMA (American Medical Association) Set of Indicators?	http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/physician-consortium-performance-improvement.page	0
ASCO (American Society of Clinical Oncology) National Initiative for Cancer Care Quality	http://www.asco.org/institute-quality/national-initiative-cancer-care-quality-nicccq	0
ASCO (American Society of Clinical Oncology) Quality Oncology Practice Initiative	http://qopi.asco.org/index.html	0
ASCO (American Society of Clinical Oncology) + NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Set of quality indicators	http://www.asco.org/institute-quality/asco-nccn-quality-measures	0
CIHI (Canadian Institute for Health Information) Health Indicators	http://www.cihiconferences.ca/indicators/2012/definitions12_e.html	0
CQCO (Cancer Quality Council of Ontario) Cancer System Quality Index – set of indicators	http://www.csqi.on.ca/all_indicators/#.UJ9IW25OH4	1
ISD Scotland Health Indicators	http://www.indicators.scot.nhs.uk/Reports/Main.htm	0
JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations)	http://www.jointcommission.org/accountability_measures.aspx	0
NHS (National Health Services) Indicators for Quality Improvement	https://mqi.ic.nhs.uk/	0
NQF (National Quality Forum) Performance Measures	http://www.qualityforum.org/QPS/ → Find Measures	0
OECD Health Care Quality Indicators über	http://www.oecd.org/health/healthpoliciesanddata/healthcarequalityindicators.htm	0
RAND Corporation Quality of Care Assessment Tools (QA Tools) über	http://www.rand.org/health/surveys_tools/qatools.html	0

2. Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potentieller QI): Soweit möglich, wurden im Vorfeld des Anwesenheitstreffens (siehe 3.) aus den starken Empfehlungen der Leitlinie potentielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Die relevanten 5 QI aus den unter 1b) gefundenen Treffern wurden in dem Dokument der potentiellen QI eingefügt. Die Liste wurde den Mitgliedern der AG im Vorfeld des Anwesenheitstreffens zugesandt.

3. Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sichtung): Das Treffen der AG QI, die aus Mitgliedern der Leitliniengruppe, Vertretern der klinischen Krebsregister, des Zertifizierungssystems und des OL bestand, fand am 05.02.2014 statt. In dem Treffen wurden den Teilnehmern der Prozeßablauf der QI-Erstellung sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert. Die unter 2. generierte Zusammenstellung aus den Empfehlungen der Leitlinie wurde diskutiert und entschieden, ob aus der jeweiligen Empfehlung ein potentieller QI generiert werden könne. Das gleiche Vorgehen wurde für die bestehenden nationalen/internationalen QI (= 1b) angewandt. Folgende Ausschlußkriterien kamen bei diesem ersten Screening zur Anwendung:

A 1: Empfehlung ist nicht operationalisierbar (Messbarkeit nicht gegeben)

A 2: fehlender Hinweis auf Verbesserungspotential

A 3: sonstiges (mit Freitextangabe in der Liste der Empfehlungen)

Als Ergebnis der Sitzung und der nachfolgenden Abstimmungen der Teilnehmer der Sitzung ergaben sich die folgenden 3 Änderungen, die der gesamten LL-Gruppe kommuniziert wurden:

Ein neues, spezifisches Leitlinienziel wurde formuliert, da die AG QI bei der Diskussion der Empfehlung 12.5 die Notwendigkeit sah, die aktuelle Versorgungslage zu erfassen, um zukünftig Fehltherapien zu vermeiden: „Erhebung des Status quo der medizinischen Versorgung, insbesondere Bezugnehmend auf den Qualitätsindikator zur adjuvanten Radio(chemo)therapie, da keine Daten existieren, wieviele Patientinnen stadiengerecht adjuvant mit einer kombinierten cisplatinhaltigen Radio(chemo)therapie behandelt werden.“

Eine Empfehlung wurde zur Soll-Empfehlung umformuliert (Änderung des Empfehlungsgrades), um hier einen QI erstellen zu können. „Bei Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv soll die histologische Sicherung erfolgen.“ Die Änderung wurde im Delphi-Verfahren durch die Gesamtgruppe angenommen.

Eine Empfehlung wurde neu erstellt, da der Bedarf für Verbesserungspotential und damit einen QI gesehen wurde. „Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.“ Die Empfehlung wurde im Delphi-Verfahren durch die Gesamtgruppe angenommen.

4. Bewertung: Das vorselektierte Set der 9 potentiellen QI wurde mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie mittels eines standardisierten Bogens (siehe Tabelle 22) durch das interdisziplinäre Gremium der Leitliniengruppe bewertet (in Anlehnung an [78]). Als angenommen galten Indikatoren mit mind. 75 % Zustimmung zu den Kriterien 1- 4 (d.h. 1.-3. Kriterium: „Trifft eher zu“ und „Trifft zu“ und 4. Kriterium: „Nein, kein Risiko für Fehlsteuerung“). Die Auswertung dieser Abstimmungen erfolgte durch einen Methodiker, der nicht am QI Entwicklungsprozess teilgenommen hatte.

Tabelle 22: Kriterien für potentielle Qualitätsindikatoren

	1 Trifft nicht zu	2 Trifft eher nicht zu	3 Trifft eher zu	4 Trifft zu
1. Kriterium: Bedeutung des Indikators für das Versorgungssystem: hat die durch den Indikator gemessene Maßnahme aufgrund einer hohen Fallzahl, einer großen Versorgungsvariabilität, einer bekannten Unter- oder Überversorgung eine wichtige Bedeutung? Kann dadurch z.B. die Morbidität oder auch Letalität bzw. die Lebensqualität verbessert werden? Trägt der Einsatz des Indikators wesentlich zur Abbildung von guter Qualität bei?				
2. Kriterium: Klarheit der Definition: Ist der mögliche Indikator klar und eindeutig bezüglich Nenner und Zähler definiert bzw. können benötigte Definitionen eindeutig aus der Leitlinie entnommen werden? Nur bei klarer Definition ist eine Messbarkeit gegeben.				
3. Kriterium: Beeinflussbarkeit der Indikatorausprägung: kann der bewertete Aspekt vom Leistungserbringer beeinflusst werden?				
	Ja		Nein	
4. Kriterium: Risiken zur Fehlsteuerung: Hier wurde bewertet, ob durch den Indikator ein Risiko zur Fehlsteuerung gesetzt wird, das nicht ausgeglichen werden kann durch einen Gegenindikator oder andere Informationen.				

Darüber hinaus haben die Experten die potentiellen Indikatoren nach folgenden Kriterien bewertet:

1. Risikoadjustierung (gilt der Indikator für alle Patienten oder nur für eine Gruppe?)
2. Implementationsbarrieren (gibt es schwerwiegende Hindernisse bspw. struktureller oder finanzieller Natur für eine Umsetzung?)
3. Datenverfügbarkeit (werden die geforderten Daten derzeit noch nicht erhoben, sehen Sie Schwierigkeiten bei der Datenerfassung?)

5. Finale Telefonkonferenz: Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte eine moderierte Telefonkonferenz (18.03.2014) in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert und das finale Set der QI (= 9 QI) konsentiert wurden.

In der Telko wurde festgehalten, dass die Nicht-Umsetzung eines QI z.B. bedingt durch Ablehnung durch die Patientin oder bestehende Kontraindikationen/Komorbiditäten berücksichtigt werden muss und dementsprechend die Sollvorgabe für die Umsetzung des QI nie bei 100 % liegen könne. In der vorliegenden, ersten Version der QI sind zunächst keine Sollvorgaben enthalten. Bei den zukünftigen Aktualisierungen der Leitlinie sollen die in den zertifizierten Zentren und klinischen Krebsregistern gemessenen Ergebnisse betrachtet und eventuelle Sollvorgaben diskutiert werden.

Die Primärliste der potentiellen Qualitätsindikatoren, die o.g. Basisdatensätze und die Ergebnisse der schriftlichen Bewertung sind auf Anfrage im Leitliniensekretariat erhältlich.

Die Teilnehmer des ersten Präsenztreffens am 05.02.2014 sind in Tabelle 23 aufgeführt. Bei den Abstimmungen der AG zu den konkreten Änderungsvorschlägen für die Leitlinie (siehe oben unter 3.) nach dem Präsenztreffen waren alle Teilnehmer des 1. Präsenztreffens abstimmungsberechtigt, da nur der anwesende Personenkreis die Diskussionen und Gedankengänge des Treffens nachverfolgen konnten.

Tabelle 23: Beteiligte der AG Qualitätsindikatoren am 1. Präsenztreffen

Funktion	AG/ Fachgesellschaft	Name	anwesend
Moderation	Leitlinienprogramm Onkologie (OL)	Dr. Markus Follmann MPH Msc	ja
Beisitz	DKG	Daniel Huthmann M.A.	ja
Patientenvertreter	FSH	Frau Heidemarie Haase, Frau Marion Gebhardt, Frau Dorothea Müller	ja nein ja
Strahlentherapie	DEGRO	Prof. Dr. Simone Marnitz-Schulze	nein
Gyn. Onkologie	DGGG, AGO, Leitlinien- koordination	Prof. Dr. Matthias W. Beckmann (2 Mandate) Dr. Martin C. Koch	ja ja
Pathologie (Klinik)	DGP	Prof. Dr. Lars-Christian Horn	ja
Pathologie (Niederlassung)	DGZ	Prof. Dr. Dietmar Schmidt	nein
Operative Therapie	AGO	Prof. Dr. Peter Mallmann	nein
Präventions-LL	Komplementäre	Prof. Dr. Peter Hillemanns	Ja

Funktion	AG/ Fachgesellschaft	Name	anwesend
	Leitlinie zur Früherkennung, Zertifizierungskommission gynäkologischer Krebszentren		
Tumorzentren	ADT	PD Dr. Harald Matthes	vertreten von Prof. Beckmann
Zertifizierungskommission	DKG	Frau Dr. Simone Wesselmann MBA	ja
Gast	AGO der SGGG	PD Dr. Edward Wight	Ja
Gast	AGO der OEGGG	Prof. Dr. Arnim Bader	Ja
Gast	ZVK (Methodik)	Frau Dipl. geogr. Reina Tholen MPH	Ja
Gast	MDK	Frau Dr. Barbara Zimmer MPH MA	nein

Das Gremium zur Erstellung der Qualitätsindikatoren und die Anwesenheiten beim zweiten kombinierten Telefon/Webkonferenz-Treffen am 18.03.2014 können der unten stehenden Tabelle 24 entnommen werden.

Tabelle 24: Beteiligte der AG Qualitätsindikatoren an der Telefon/Webkonferenz

Funktion	AG/ Fachgesellschaft	Name	anwesend
Moderation	Leitlinienprogramm Onkologie (OL)	Dr. Markus Follmann MPH Msc	ja
Beisitz	DKG	Daniel Huthmann M.A.	ja
Patientenvertreter	FSH	Frau Heidemarie Haase, Frau Marion Gebhardt, Frau Dorothea Müller	nein nein ja
Strahlentherapie	DEGRO	Prof. Dr. Simone Marnitz-Schulze	Ja
Gyn. Onkologie	DGGG, AGO, Leitlinienkoordination	Prof. Dr. Matthias W. Beckmann (2 Mandate) Dr. Martin C. Koch	Ja ja
Pathologie (Klinik)	DGP	Prof. Dr. Lars-Christian Horn	Nein

Funktion	AG/ Fachgesellschaft	Name	anwesend
Pathologie (Niederlassung)	DGZ	Prof. Dr. Dietmar Schmidt	Ja
Operative Therapie	AGO	Prof. Dr. Peter Mallmann	ja
Präventions-LL	Komplementäre Leitlinie zur Früherkennung, Zertifizierungskommission gynäkologischer Krebszentren	Prof. Dr. Peter Hillemanns	ja
Tumorzentren	ADT	PD Dr. Harald Matthes	ja
Zertifizierungskommission	DKG	Frau Dr. Simone Wesselmann MBA	ja
Gast	AGO der SGGG	PD Dr. Edward Wight	nein
Gast	AGO der OEGGG	Prof. Dr. Arnim Bader	nein
Gast	ZVK (Methodik)	Frau Dipl. geogr. Reina Tholen MPH	ja
Gast	MDK	Frau Dr. Barbara Zimmer MPH MA	nein

8. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Nach Abschluss der internen Begutachtung der Leitliniendokumente konnte die Leitlinie im Rahmen einer 4-wöchigen Konsultationsphase (17.07.2014 bis zum 17.08.2014) durch die Fachöffentlichkeit kommentiert werden. Hierzu wurde eine Konsultationsfassung der Leitlinie auf der Homepage des Leitlinieprogramms Onkologie eingestellt und über mehrere Verteiler und Newsletter der beteiligten Organisationen zur Kommentierung der Konsultationsfassung aufgerufen. Zeitgleich wurden die formale Zustimmung bzw. Stellungnahmen der an der Leitlinie direkt beteiligten Organisationen eingeholt

Insgesamt gingen im Rahmen der öffentlichen Konsultation 45 Kommentare von 22 Personen oder Organisationen ein. Die Kommentare wurden zunächst von der zentralen Leitlinienkoordination gesichtet und hinsichtlich ihrer inhaltlichen Relevanz klassifiziert. Anschließend wurden in Zusammenarbeit mit den jeweiligen Kapitelautoren und dem OL-Office Empfehlungen zum Umgang mit den Kommentaren erstellt. Abschließend wurden die Kommentare und die entsprechenden Änderungsvorschläge der zentralen Leitlinienkoordination in pseudonymisierter Form mit der gesamten Leitliniengruppe diskutiert und konsentiert.

Inhaltliche Kommentare und die daraus resultierenden Änderungen mit Begründung ggf. auch bei Beibehaltung des ursprünglichen Textentwurfs können Tabelle 25 entnommen werden.

Das Layout betreffende und orthographische sowie syntaktische Kommentare wurden eingearbeitet und sind hier nicht gelistet.

Tabelle 25: Kommentare zur Konsultationsfassung der Leitlinie und Reaktionen der Leitliniengruppe

Kommentar	Reaktion
"Lokal fortgeschritten" muss aus Empfehlungen raus. (Ggf. Überschriften noch ändern, da z. B. 1b1 N1 auch fortgeschritten)	Gesamtdokument wird überarbeitet und spezifiziert
Warum war eigentlich die DGHO nicht bei der Leitlinie zum Zervixkarzinom beteiligt?	Die DGHO wurde mehrmals im Laufe des Erstellungsprozesses um Entsendung eines Vertreters gebeten.

Kommentar	Reaktion
<p>Der Begriff ‚opportunistisches‘ Screening muss abgeändert werden: Bei dem deutschen Screening auf das Zervixkarzinom im Rahmen der Krebsfrüherkennungs-untersuchung Frauen handelt es sich nicht um ein opportunistisches Screening: das deutsche Programm ist auf dezentraler Ebene organisiert, strukturiert, und qualitätsüberwacht. Die zum 1. Oktober 2007 in Kraft getretene Qualitätssicherungsvereinbarung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) regelt Ausbildung und Tätigkeit. Die Struktur- und Ergebnisqualität wird durch jährliche Kontrollen der Landes-KVen gesichert. Die teilnehmenden Laboratorien werden über die Zusammenführung der Daten auf Landesebene im Rahmen des Benchmarkings überwacht (siehe auch FRAUENARZT 8 2014: Bericht der KBV). Von einem „opportunistischen“ Programm zu sprechen ist also falsch.</p>	<p>Keine Änderung „Opportunistisches“ Screening ist terminus technicus als Gegensatz zum „organisierten“ Screening. s.a. S 38 Kapitel 4.1; S 40 Kapitel 4.3 s. Definition Gesetzestext</p>
<p>Algorithmus (Abbildung 1): letzter Punkt Nachsorge muss revidiert werden: Die Nachsorge nach Abschluss der Primärtherapie war und ist ausschließlich Sache der Niedergelassenen. Wenn die Detektion des Tumors in der Niederlassung geschehen kann und geschieht, so ist auch die Nachsorge bei ihm in guten Händen. Es bedarf keines „Spezialisten“, sondern des nach der WBO weitergebildeten Frauenarztes. In dem Moment, in dem ein spezialisierter Facharzt gebraucht wird, handelt es sich nicht mehr um eine Nachsorge sondern um eine kurative Versorgung.</p>	<p>Keine Änderung des Algorithmus, Ergänzung der Hintergrundtexte zur Nachsorge (Kapitel 17.1) Versteht sich im Algorithmus parallel. Warum sollte ein Strahlentherapeut oder gynäkologischer Onkologe nicht Nachsorge machen? Hier wird dezidiert keine Klinik genannt.</p>

Kommentar	Reaktion
<p>Mir fällt auf, dass das Gewicht hier fast ausschließlich auf Informationsvermittlung gelegt wird. Ich würde einen zusätzlichen Absatz begrüßen, in welchem auf die besondere Gesprächssituation für die Patientinnen (und ggf. deren Angehörigen) hingewiesen wird: Nicht selten wird davon berichtet, dass von den bei der Diagnoseeröffnung vermittelten Informationen nur ein Bruchteil im Gedächtnis bleibt. Die Aufnahmefähigkeit ist oft erheblich eingeschränkt ("graues Rauschen").</p> <p>Der psychische Zustand der Patientinnen kann als Trancezustand beschrieben werden, in welchem ausgewählte Worte des Arztes wie Suggestionen wirken können. Da diese aus dem Kontext gerissen sind, können sie eine lang anhaltende negative Wirkung entfalten. Bei der Informationsvermittlung soll(te) ein Arzt diesen Umstand unbedingt berücksichtigen, indem er der Patientin genug Zeit zur Verarbeitung lässt, statt einem möglichst mehrere kurze Gespräche anbietet, den Emotionen genug Raum bietet und emotionale Sicherheit durch empathisches Verhalten vermittelt.</p> <p>Ein solcher Absatz könnte gut ans Ende des Kapitels eingefügt werden, nach "Der Wunsch nach Information und die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen sind bei betroffenen Patientinnen sehr unterschiedlich (...) an die Bedürfnisse der Patientin anzupassen." Entsprechendes gilt für Kapitel 6.1.2.1</p>	<p>Ergänzung des Hintergrundtextes zum Infokasten 2</p>
<p>Formal möchten wir darauf hinweisen, dass die Konsensbasierte Empfehlung mit dem Hinweis "EK" (Expertenkonsens) versehen ist, dies steht aber im Gegensatz zu dem Hinweis "Dissens bzgl. des Empfehlungsgrades in der Leitliniengruppe", welcher an Stelle der Konsensstärke vermerkt ist.</p> <p>Bei diesem Dissens über die Empfehlung scheint es merkwürdig, wenn die Empfehlung als Konsens bezeichnet wird.</p> <p>Vor allem aber ruft die inhaltliche Begründung der Vertreter des Empfehlungsgrads B ("sollte") im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) starkes Befremden hervor: Die Verknüpfung von "mangelhaftem Vorsorgeverhalten" der Patientinnen mit der Frage nach empathischem Verhalten der Ärzte diesen gegenüber sehen wir als unzulässig an.</p> <p>Da die Autoren betonen, dass es "außerordentlich wichtig ist, die Patienten einfühlsam zu behandeln", scheint es explizit der "Ausdruck von Empathie" zu sein, der kritisch beurteilt wird. Möglicherweise sehen die Autoren einen Gegensatz darin, Empathie auszudrücken und gleichzeitig authentisch zu sein. In der Begründung der Autoren gibt es einige Unschärfen hinsichtlich der Verwendung des Empathiebegriffs:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Empathie heißt nicht gut finden. Man kann durchaus einen konträren Standpunkt vertreten (und diesen auch benennen) und gleichzeitig Empathie empfinden und ausdrücken. Die Empathie gilt dem Leid des anderen, unabhängig davon, weshalb er dieses erfährt. 	<p>Im Hintergrundtext wurde eine entsprechende Erläuterung zu EK und Dissens eingefügt.</p> <p>Da die unterschiedlichen Sichtweisen sehr ausführlich im Erstellungsprozess ausgetauscht wurde, erfolgte keine inhaltliche Diskussion der Empfehlung.</p>

Kommentar	Reaktion
<ul style="list-style-type: none"> · Empathie basiert gerade auf einer Haltung des Nicht-Urteilens (Wertneutralität). · Empathie kann nicht mit Mitleid gleichgesetzt werden. Mitleid im von den Autoren verwendeten Sinn ("stellt sich ein bei unvermeidbarem Krankheitszustand") beschreibt eher den Vorgang der Identifikation. <p>Tatsächlich ist es im Berufsalltag manchmal herausfordernd, die Entscheidungen anderer Menschen zu verstehen oder deren Verhalten nachzuvollziehen. Die Frage, wie wir mit unseren eigenen Wertvorstellungen und den damit in Zusammenhang stehenden Gefühlen gegenüber Patienten umgehen sollen, gehört aber in den Bereich der Selbstfürsorge und sollte sich nicht in einer Leitlinie niederschlagen.</p> <p>Wir hoffen, dass die Leitlinienkommission diesen Punkt erneut diskutieren und zu einer klaren Konsensentscheidung finden kann. Zumindest aber sollte der Abschnitt im Kommentierungstext geändert werden. Auch wenn hier nur die Meinung eines Teils des Expertenpanels dargestellt wird, können die Aussagen beim Leser zu falschen Schlussfolgerungen führen.</p>	
<p>Leider ist es schwierig, bzw. unmöglich nach Tabelle 10 (Risikofaktoren mikroinvasives Karzinom) und Tabelle 11 (Risikofaktoren makroinvasives Karzinom) eine Therapieempfehlung nach Erkrankungsstadium, bzw. eine adjuvante Therapie abzuleiten.</p> <p>Beispiel? In Tabelle 11 ist die tiefe Stromainvasion mit „unklar“ aufgeführt. In der adjuvanten Therapieempfehlung ist sie als Risikofaktor beschrieben (Seite 98). Dieser rote Faden setzt sich dann in die Therapie nach Stadien auch für andere Risikofaktoren fort, so dass es schwierig ist konkrete Therapieempfehlungen hier abzuleiten.</p> <p>Auch ist die „Invasionstiefe in mm“ in Tabelle 11 als Risikofaktor aufgeführt „ja“, der später nicht mehr auftaucht und auch keine therapeutische Relevanz hat. Warum dann „Risikofaktor“ und gilt dies für die 1-2 Risikofaktoren bei Therapieempfehlung nach Stadium. Ausserdem fehlt hier eine Angabe wie viele mm gemeint sind. Insgesamt weiß ich, dass für viele Faktoren die Evidenz fehlt. Trotzdem müssten die Tabellen 10 und 11 stringenter beschreiben, denn so ist unklar was ein Risikofaktor ist „der zählt“ und welcher irrelevant ist.</p>	<p>Tabelle wurde überarbeitet</p>

Kommentar	Reaktion
<p>Im Hinblick auf die Koordination mit anderen Leitlinien, Abrechnungserfordernissen und good Laboratory Practice gibt es hier einige Abweichungen, die die histopathologische Untersuchung erschweren. Darauf sollten wir insgesamt achten: Es werden drei (nicht zwei) „Stufen“-schnitte verbindlich vorgesehen. Abrechnungstechnisch sind Stufen erst mehr als 7 Schnittstufen, ansonsten werden wohl üblicherweise 2 Stufen angefertigt. Ich persönlich würde immer 2 Stufen anfertigen und bei negativem Befund dann echte Stufen (also 7) im Sinne der Stufendiagnostik durchführen.</p>	<p>Keine inhaltlichen Änderungen, da diese Aspekte in den Konferenzen ausführlich diskutiert wurden. Eine Orientierung der zu empfehlenden Maßnahmen an der aktuellen (Abrechnungs)praxis wird abgelehnt.</p>
<p>Hier werden Angaben zur Klassifikation des Präparates vorgeschrieben („sollte“), die üblicherweise wahrscheinlich von Pathologen beachtet, aber nicht explizit im Befund erwähnt werden. Die Berücksichtigung all dieser Angaben ist nicht abrechnungsrelevant, steigert jedoch extensiv den Aufwand zur Aufarbeitung. Das beinhaltet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Existenz der Transformationszone (genaue Angabe, ob bzw. wo sie fehlt.) 2. Thermoartefakte 3. RIO Klassifikation der Resektate: Das ist Aufgabe des Klinikers, nicht des Pathologen 4. Angabe begleitender CIN nach Uhrzeit und in mm 	<p>Hintergrundtext geändert. Unterpunkt 3 wurde ergänzt dahingehend, dass RIO-Klassifikation durch Kliniker erfolgen muss.</p>
<p>Messung der Infiltrationstiefe: Diese Angabe ist wenig intuitiv, aber sicher sachlich richtig. Wir sollten darauf achten, dass bei allen Tumoren so verfahren wird.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>Gleiches gilt für die Notwendigkeit der Immunhistochemie bei negativen Sentinellymphknoten. Diese wurde in der Leitlinie Mammakarzinom als nicht notwendig definiert.</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p>Bei Angaben von Laborwerten sollten SI-Einheiten zumindest zusätzlich angegeben werden (aufgefallen bei Anämie-Kapitel, hier sind alle Hb-Werte in g/dl angegeben, SI-Einheit ist mmol/l)</p>	<p>Wurde geändert.</p>

Kommentar	Reaktion
<p>Warum wird ausschließlich Carboplatin als Alternative zu Cisplatin bei Patienten mit Niereninsuffizienz genannt? Unseres Wissens gibt es dazu keine randomisierten oder anderweitig vergleichenden Daten. Dagegen existieren Studien zu 5-FU und 5-FU/Mitomycin-C, die auch in der Leitlinie genannt sind und in den vorhandenen Metaanalysen die gleiche Tendenz einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle und Überleben zeigen wie Cisplatin (z.B. Cochrane Metaanalyse).</p>	<p>Keine inhaltlichen Änderungen.</p> <p>„Im seltenen Falle von Kontraindikationen gegen Cisplatin ist der Einsatz von z.B. Carboplatin eine Option.“ (S. 123)</p> <p>Somit ist auch der Einsatz anderer Substanzen optional möglich, zumal es sich hier um keine Empfehlung, sondern um Hintergrundtext handelt.</p> <p>Weiterhin wird auf die Erläuterung zur Datenlage in der Leitlinie verwiesen: „Andere, nicht Cisplatin (oder Carboplatin) enthaltende Monotherapien, haben bei ähnlicher Wirkung eine höhere Toxizität.“</p> <p>Auf die fehlenden Vergleichsstudien wird mehrfach in der Leitlinie hingewiesen.</p>
<p>Wie begründet sich die Empfehlung zur Dosis der Teletherapie von 50 Gy an den Lymphabflusswegen? Zumindest in der Primärsituation wird in vielen Zentren (unter anderem Wien) 45-46 Gy (+Boost makroskopische Tumorbefälle) angewendet, wie auch in klinischen Studien als Standardtherapie. Den Vergleich zwischen 45-46 vs. 50-50,4 Gy gibt es natürlich nicht, aber man sollte die genannte Dosis nicht ohne Begründung ausschließen. In der Cochrane Metaanalyse hat keinen Unterschied zwischen RT-Dosen <45 Gy vs > 45 Gy gefunden</p>	<p>Änderung im Hintergrundtext:</p> <p>„Im Bereich der pelvinen bzw. paraaortalen Lymphabflußwege ist die Standardtherapie eine Applikation von Einzeldosen von 1,8 bzw. 2 Gy in einer Gesamtdosis von 45 - 50,4 Gy bzw. 50 Gy. Im Bereich der Parametrien bzw. einzelner vergrößerter Lymphknoten ist ein Boost von 9 Gy möglich.“</p>

Kommentar	Reaktion
<p>Es wird ein operatives Staging bei fortgeschrittenen Zervix-Ca. vor Radiochemotherapie empfohlen. Wichtig wäre eine Bemerkung, wie dies durchgeführt wird (nur diagnostisch, also vergrößerte Lymphknoten, oder als Lymphadenektomie) -- aus unserer Sicht gibt es hier größere Unterschiede zwischen verschiedenen Zentren. Aus der Bemerkung dass alternativ auch CT-gestützte Feinnadelbiopsien zum Staging möglich sind, schließen wir eher, dass eine selektive Lymphonodektomie gemeint ist.</p>	<p>Keine Änderung erfolgt Es wird explizit ein operatives Staging mit histologischer Sicherung gewünscht. Die genaue Methode ist nicht festgelegt. (s. Kapitel 9.1.1.2 und stadienabhängige Therapie Kapitel 9.6. Ab Empfehlung 9.12 wird die operative Entfernung der Lymphknoten vor RCHT empfohlen.</p> <p>Das Vorgehen bezüglich Lymphknotendisektion /operativem Staging ist in den stadienabhängigen Kapiteln beschrieben. Die relevanten Empfehlungen sind alle Expertenkonsens, also nicht evidenzbasiert. Die Leitliniengruppe favorisiert aufgrund der geringen Aussagekraft der bildgebenden Diagnostik bezüglich Lymphknotenbefall ein operatives Staging, es gibt hierzu aber noch kaum Evidenz.</p>
<p>Auf den Seiten 142 bis 144 wird an verschiedenen Stellen der Begriff „psychoonkologische Beratung“ verwendet. Dieser sollte aus unserer Sicht aus zwei Gründen durch „psychosoziale Beratung“ ersetzt werden:</p> <p>Erstens ist für die Patienten bei dem Begriff „psychoonkologische Beratung“ nicht nachzuvollziehen, dass sich dahinter auch Beratungsinhalte zu sozialen, finanziellen und beruflichen Themen sowie leistungserschließende Maßnahmen verbergen.</p> <p>Zweitens sollte die Begrifflichkeit mit den Begriffen der LL „Psychoonkologie“ abgestimmt sein, bei der der Begriff psychosoziale Beratung“ genutzt wird und der Begriff „psychoonkologische Beratung“ nicht auftaucht.</p>	<p>Die entsprechenden Passagen wurden geändert.</p>

Kommentar	Reaktion
<p>Das Thema Sexualität sollte aktiv exploriert werden, um weiteren Unterstützungsbedarf und entsprechende Hilfestellungen einleiten zu können.</p> <p>Probleme der Sexualität sollten von den Behandlern immer aktiv angesprochen werden, da aufgrund der Schambesetztheit sowie Tabuisierung des Themas Sexualität die Patientinnen von sich aus das Thema selten ansprechen.</p> <p>Warum „Sollte“-Empfehlung und nicht „soll“?</p>	<p>Keine Änderung erfolgt, weil die Empfehlung inklusive Empfehlungsgrad ausführlich diskutiert wurde.</p>
<p>Psychosoziale Hilfen sollten in allen Krankheitsphasen allen Patientinnen und ihren Angehörigen niedrigschwellig angeboten werden.</p> <p>Warum „Sollte“-Empfehlung und nicht „soll“?</p>	<p>Keine Änderung. Wurde in Leitliniengruppe diskutiert. B-Empfehlung, weil nicht immer anwendbar bei fehlender starker Evidenz</p>
<p>bitte die Altersspannen (im Kapitel Berufliche Reintegration) nicht aufführen, also lautet der Satz:</p> <p>„Im Jahr 2010 wurden zu Lasten der DRV Bund insgesamt 1.941 Frauen mit Zervixkarzinom rehabilitiert (davon 487 Patientinnen nach § 31 SGB VI), hierbei 1.914 stationär erbrachte Rehabilitationsleistungen und 27 ambulant erbrachte Leistungen.“</p>	<p>Wurde geändert</p>
<p>Den folgenden und letzten Satz dieser Seite bitte ersetzen durch:</p> <p>„Hierin enthalten sind alle Rehabilitationsmaßnahmen nach onkologischer Therapie des Zervixkarzinoms, unabhängig, ob es sich um einen kurativen oder palliativen Behandlungsansatz handelt.“</p>	<p>Wurde geändert</p>
<p>bitte folgende Änderung:</p> <p>In die Tabelle 18 bitte aufnehmen in das dunkelorange gefärbte Feld der Überschrift:</p> <p>„Anzahl der Patientinnen mit sozialmedizinischer Beurteilung zur zuletzt ausgeübten beruflichen Tätigkeit: N = 1.590“, dann die Tabelle so übernehmen. Bei „Keine Angaben“ dieses Feld sowie die dazugehörige Zahl bitte streichen und dann zum Text:</p> <p>„Am Ende der medizinischen Rehabilitation wurden 1.590 Patientinnen sozialmedizinisch hinsichtlich der Leistungsfähigkeit im Erwerbsleben beurteilt, bezogen auf die zuletzt ausgeübte Tätigkeit verfügten 1.165 Patientinnen (60,02%) über ein mindestens 6-stündiges Leistungsvermögen, 96 Patientinnen (4,94%) über ein Leistungsvermögen für eine Tätigkeit von 3 bis unter 6 Stunden und 329 Patientinnen (16,95%) wurden mit einer Leistungsfähigkeit von unter 3 Stunden eingestuft.“</p> <p>Die zweite Tabelle, also Tabelle 19, bitte entfernen und als Text:</p> <p>„Von den Patientinnen, die für die zuletzt ausgeübte Tätigkeit ein Leistungsvermögen von unter 3 Stunden (und damit ein aufgehobenes Leistungsvermögen für die zuletzt ausgeübte Tätigkeit hatten),</p>	<p>Wurde geändert</p>

Kommentar	Reaktion
hatten 97 Patientinnen ein Leistungsvermögen für den allgemeinen Arbeitsmarkt. Hiervon 89 Patientinnen (91,7%) ein Leistungsvermögen von 6 oder mehr Stunden und 8 Patientinnen (8,2%) ein Leistungsvermögen von 3 bis unter 6 Stunden.“	
Im zweiten Abschnitt beim Begriff „Dyspareunie“ erscheint dahinter „(verkürzte; vernarbte Scheide)“. Dieses erklärt nicht den Begriff der Dyspareunie, sondern stellt eine mögliche Ursache dar. Daher bitte folgende Änderung: „Dyspareunie (z. B. durch verkürzte oder vernarbte Scheide)“.	Wurde geändert
im Satz „Das Bewegungsprogramm stellt kein erhöhtes Risiko dar, wirkt sich aber positive auf die Mobilität und Lebensqualität aus...“ bitte „positiv“ statt „positive“ schreiben.	Wurde geändert
im vorletzten Abschnitt im Satz „Andere Ursachen (Differentialdiagnosen z. B. Eisenmangel) sollten immer zuerst ausgeschlossen werden“ bitte folgende Änderung: „Andere Ursachen, die Schwäche oder Erschöpfungssymptomatik verursachen können, wie z. B. Blutarmut, Stoffwechselstörungen und weitere Differentialdiagnosen, sollten grundsätzlich geprüft werden.“	Wurde geändert
im zweiten Abschnitt, letzter Satz: „Als Intervalle, die ohne Bedenken empfohlen werden können, haben sich nach Operation und Radio(Chemo)-Therapie etwa 3 – 6 Wochen nach Abschluss der jeweiligen Therapie etabliert.“ Kommentar: „Ohne Bedenken“ bitte streichen und stattdessen: „Als Intervall, das meist empfohlen werden kann, hat sich nach Operation und Radio(Chemo)-Therapie etwa 3 – 6 Wochen nach Abschluss der jeweiligen Therapie etabliert.“	Wurde geändert

Kommentar	Reaktion
<p>Die folgenden Aussagen sind inakzeptabel und müssen aus der deutschen Leitlinie gestrichen bzw. revidiert werden: „Grundsätzlich ist die Nachsorge im Wechsel zwischen Primärbehandler und betreuendem Facharzt/betreuender Fachärztin empfohlen“</p>	<p>Hintergrundtext wurde spezifiziert:</p> <p>Die Nachsorge wird in der Betreuungskette durchgeführt (s. Abbildung. 1). Bei den höheren Tumorstadien, bei fertilitätserhaltenden Operationen mit höherem Risikoprofil und unklaren Befunden oder Ergebnissen hat sich die Nachsorge im Wechsel zwischen Primärbehandler und betreuendem Facharzt/betreuender Fachärztin etabliert.</p>
<p>„Obsolete Maßnahmen sind regelmäßige bildgebende Verfahren bei asymptomatischen Patientinnen...“ Für diese Aussage existiert keine deutsche Evidenz. Sie berücksichtigen nicht die exzellenten deutschen Versorgungs-verhältnisse mit über 10.000 niedergelassenen FrauenärztInnen, die weltweit einzigartig sind. Diese besitzen ausnahmslos Ultraschallgeräte mit einer Vaginalsonde, die sie als sogenannten 6. Finger anwenden: jede Schmerzentwicklung im vaginalen Narbenbereich, spontan oder bei Kontakt, Schwellung der Narbe/Radioderm, Hämatom- oder Serombildung, unklarer Tastbefund bei spannenden oder adipöse Patientinnen macht eine sonographische Untersuchung notwendig. Wenn eine solche apparative Ausstattung in Europa und der Welt nicht existiert und deshalb keine „Evidenz“ für Deutschland vorliegt, darf eine solche ‚ausländische‘ Beurteilung nicht in einer deutschen LL verwandt werden. Der fehlende Nachweis eines Nutzens bedeutet nicht den Nachweis eines fehlenden Nutzens. (‘The absence of proof is no proof of absence’). Wenn außerdem in der LL oben der Konsens gefunden wird, dass die Weiterbildung in den Zentren stattfinden muss , so ist es eine Tatsache, dass der Facharztstandart bei dortigen Untersuchungen – anders als in der Niederlassung - nicht immer, z.B. auch in Urlaubszeiten, gegeben ist. → Der Primärbehandler hat in der Nachsorge nichts zu suchen. → Der Begriff Bildgebende Verfahren darf sich nicht auf den Ultraschall beziehen</p>	<p>Der Hintergrundtext wurde dahingehend spezifiziert, das in einer Klammer die bildgebenden Verfahren (CT, MRT, PET-CT) spezifiziert wurden. Bereits in der Konsultationsfassung wurde der Ultraschall bei den fakultativen Untersuchungsmöglichkeiten (Tabelle 21) aufgeführt.</p>

Kommentar	Reaktion
<p>Ein zentraler Punkt in Palliative Care ist die Einbeziehung der Angehörigen. Im Text kommen diese aber nur an einer Stelle vor (Die Patientin hat grundsätzlich die Möglichkeit, gemäß ihren Wünschen Angehörige oder andere von der Patientin benannte Vertrauenspersonen in die Gespräche mit einzubeziehen). Dies stellt aber einen allgemeinen Standard dar. Ich möchte anregen, hier noch ein kurzes Kapitel "Bedürfnisse der Angehörigen" einzufügen. Es gibt inzwischen einiges an Literatur hierüber. Man könnte auch einen Verweis auf die LL Palliativmedizin für Patienten mit einer Krebserkrankung, die derzeit erarbeitet wird, einfügen.</p>	<p>Im Hintergrundtext in Kapitel 20 wurde ein Absatz zu dieser Thematik ergänzt.</p>
<p>Zervixkarzinome mit neuroendokriner Komponente Die WHO-Klassifikation unterscheidet neuroendokrine Tumoren (low grade) und neuroendokrine Karzinome (high grade). Zur Klarstellung sollte daher high grade in Klammern dem Begriff neuroendokrine Karzinome hinzugefügt werden S. 75m: Ein Viertel bis ein Drittel aller neuroendokrinen Karzinome (high grade) haben eine nicht-neuroendokrine Komponente [87]</p>	<p>Hintergrundtext wurde entsprechend überarbeitet.</p>
<p>Definition TNM-relevanter Parameter Der Satz (S. 76m) Eine Lymphgefäßinfiltration (L-Kategorie) beinhaltet den Nachweis von einzeln oder in Gruppen liegenden Tumorzellen innerhalb von Spalträumen die eindeutig von (Lymph-) Endothelien ausgekleidet sind (L1; [96]). impliziert den Nachweis von (Lymph-)Endothelien, der nur immunhistologisch geführt werden kann, und würde bedeuten, dass alle Präparate daraufhin immunhistologisch untersucht werden müssten. Das kann nicht im Sinne der Autoren sein.</p>	<p>Der Satz entspricht der Definition aus dem TNM und wurde belassen. Ergänzt wurde der Satz: „Jedoch ist der routinemäßige Einsatz der Immunhistochemie zum Nachweis von Lymphendothelien (z.B. D2-40) außerhalb von Studien nicht indiziert.“</p>

Kommentar	Reaktion
<p>Befundbericht bei diagnostischer Biopsie bei CIN oder ACIS Der Satz (S. 77 o) Der Befundbericht sollte ... zu virusassoziierten Veränderungen ... Stellung nehmen. impliziert routinemäßige molekulare oder immunhistologische (z.B. p16) Untersuchungen um dazu eine fundierte Aussage machen zu können. Das hat jedoch meist keine unmittelbare klinische Relevanz.</p>	<p>„Ja und nein, der Kliniker will wissen, ob sich in der Histologie Veränderungen finden, die z.B. HPV-induzierte Veränderungen in der Zytologie, einem durchgeführten HPV-Test bzw. Kolposkopie finden lassen, auch wenn es keine unmittelbaren therapeutischen Konsequenzen für die Patientin hat., Daher soll der Satz bleiben, wird aber ergänzt:“(die sich am HE-Schnitt nachweisen lassen)“. und „Der routinemäßige Einsatz molekularpathologischer und/oder immunhistochemischer Methoden zum HPV-Nachweis sind außerhalb von Studien nicht indiziert.“</p>
<p>Der Satz (S. 77 u) Beim Nachweis einer Invasion muss zusätzlich die Angabe der Größenausdehnung erfolgen und zur Lymph-, Blutgefäß- bzw. Perineuralscheideninvasion Stellung bezogen werden [100-103] ist für diagnostische PE's, und darum geht es in diesem Abschnitt, in Bezug auf die Größenausdehnung und die Perineuralscheideninvasion irrelevant. Viel eher könnte es heißen: „Bei Nachweis einer Invasion sollte zur Lymphgefäßinvasion Stellung bezogen werden“.</p>	<p>Hintergrundtext wurde überarbeitet Größenausdehnung wurde aus dem Satz gestrichen.</p>
<p>Befundbericht bei Konisation S. 78 Eine Angabe der Größenausdehnung einer CIN oder eines ACIS kann, wenn überhaupt, meist nur ungefähr erfolgen. Bei Invasion ist die Angabe zu Blutgefäß (V0/V1)- oder Perineuralscheideninvasion (Pn0/Pn1) nicht zu fordern, da entsprechende Strukturen in einer Konisation aufgrund der Oberflächlichkeit der Entnahmetechniken nicht anzutreffen sind. Die zitierte Literatur [100-103] belegt diese Forderung für die Konisation nicht.</p>	<p>Keine Änderungen erfolgt. Ob sich im Konus L, V oder aber Pn nachweisen lassen, hängt von der Größe des Konus und der Art der Aggressivität des CX ab, aber im TNM ver-</p>

Kommentar	Reaktion
	ankert und die Leitlinie soll ja auch Standards setzen, daher sollte Satz bleiben
<p>8.10, 8.11, 8.13 Befundbericht bei Trachelektomie und radikaler Hysterektomie</p> <p>Aus der Literatur ergibt sich lediglich die prognostische Bedeutung des Nachweises/Fehlen von Lymphgefäßeinbrüchen (L-Status), jedoch nicht von Veneneinbrüchen oder von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status). Daher ist die prognostische Relevanz von V0/V1 und Pn0/Pn1 bei der Cervix uteri unklar, und die routinemäßige Bestimmung dieser Parameter in einer S3-Leitlinie nicht zu fordern, allenfalls als optional zu erwähnen. Die für V0/V1 zitierte Literatur ist nicht geeignet dies zu belegen. Weiter hinten wird auch klargelegt, dass für V0/V1 und Pn0/Pn1 bei der Cervix uteri die "prognostische Aussagekraft bisher unzureichend belegt ist" (S. 84 u und S. 86/87).</p>	<p>Keine Änderungen erfolgt.</p> <p>Die Angabe ALLER TNM-relevanten Parameter ist zu fordern, auch wenn sie keine unmittelbaren therapeutischen Konsequenzen haben, da einmal die Leitlinie Standards setzen soll und die Angabe der Parameter auch retrospektive Analysen ermöglicht und dann nicht alle Schnitte nochmals herausgesucht werden müssen, wenn z.B. eine Studie/Promotion einen dieser Parameter in Korrelation zu Prognose, Therapie etc. setzen will, daher sollte diese Angabe bleiben. Auch sind diese Angaben Mosaiksteinchen, die insbesondere den Kliniker bei der Trachelektomie anleiten können. Auf die Prognose wird ja hinten eingegangen. Wir können nicht auf Parameter verzichten, nur weil sie (derzeit) keine in der Literatur belegte Relevanz haben, das ist zu kurz gedacht.</p>

Kommentar	Reaktion
<p>8.18 Sentinel-Lymphknoten Der Satz (S. 84 u) Lassen sich in den HE-gefärbten Schnittpräparaten keine Tumorzellen nachweisen, ist eine immunhistochemische Untersuchung mit einem Pan-Zytokeratinantikörper sinnvoll [118-120]. Bedeutet eine routinemäßige IHC bei Sentinel-Lymphknoten. Die therapeutische Relevanz dieser Forderung ist anhand der zitierten Literatur nur unzureichend belegt.</p>	<p>Hintergrundtext wurde ergänzt. „...wenn dies im klinischen Kontext gefordert wird.“ Es ist in der LL klar geregelt, dass der SLN keine Routinemethode in der TX des CX ist, aber wenn eine Patientin sich dieser Methode unterzieht, will der Kliniker sicherlich eine sorgfältige Aufarbeitung im Einzelfall.</p>
<p>In dem Text werden für die Nomenklatur der CIN abwechselnd arabische und römische Ziffern verwendet. Im Schrifttum, in der WHO-Klassifikation, und in den Klassifikationen anderer internationaler Fachgesellschaften, wie der hier tonangebenden American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (vgl. Obstet Gynecol. 2013 Apr;121(4):829-46 und American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer Am J Clin Pathol. 2012 Apr;137(4):516-42.). Man sollte dem unbedingt folgen, und in diesem Text durchgehend von CIN 1, CIN 2 und CIN 3 sprechen. In der Klassifikation von Tumoren werden römische Ziffern m.W. ausschließlich bei der Stadiengruppierung (z.B. UICC-Stadium II oder FIGO IIIA) und bei der Einteilung nach Papanicolaou (z.B. PAP III) verwendet.</p>	<p>Leitlinie wurde entsprechend überarbeitet</p>
<p>Die Literatur #101 ist veraltet (von 1999). Das aktualisierte Protokoll der CAP findet sich hier: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/Cervix_13protocol_3210.pdf bzw. der Link dazu hier: www.cap.org/cancerprotocols</p>	<p>Zitat wurde entsprechend geändert.</p>

9. Redaktionelle Unabhängigkeit

9.1. Darstellung und Umgang mit Interessenkonflikten

Der Umgang mit Interessenkonflikten orientierte sich an den Vorgaben der AWMF [79]. Alle Mitarbeiter im Projekt S3-Leitlinie Zervixkarzinom mussten im Rahmen dieser Tätigkeit mögliche Interessenkonflikte darlegen. Die Experten handelten bei der Darlegung möglicher Interessenkonflikte selbstverantwortlich. Die Darlegung der Interessenkonflikte kann in tabellarischer Form in Anhang 11.2 eingesehen werden. Eine genaue Aufschlüsselung liegt der Leitlinienkoordination vor und kann dort angefordert werden.

Die Erklärung zu Interessenkonflikten wurde an alle beteiligten Autoren verschickt. Ein Musterformular ist im Anhang 11.1 enthalten. Alle an der inhaltlichen Erstellung der Leitlinie mitwirkenden Mitarbeiter (Koordination, Moderation, Mandatsträger, externe Experten, Berater, internationale Gäste) legten eine schriftliche Erklärung (Formblatt) zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Bereits im Vorfeld wurde deutlich dargelegt, dass dies eine grundlegende Voraussetzung zur Mitarbeit an der Leitlinie ist.

Lediglich die Anbieter für externe Evidenzaufarbeitung wurden von der Pflicht, eine Erklärung zu Interessenkonflikten abzugeben, befreit, da sie nicht am gesamten LL-Prozess (insbesondere Ausarbeiten von Hintergrundtexten und Empfehlungen) mitgearbeitet haben.

Eine weitere Sonderregelung besteht für die in Kapitel 3.3 genannten Mitarbeiter, die sich nicht direkt an der Leitlinie beteiligen, sondern als Vertreter der entsprechenden Leitlinien Psychoonkologie und Palliativmedizin lediglich organspezifische Statements in den entsprechenden Kapiteln formulieren. Hier wurde davon ausgegangen, dass die Interessenkonflikte bereits in der entsprechenden Leitlinie offen gelegt wurden.

Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten/persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenkonflikte darstellen können. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, sollte nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen. Vor dem Hintergrund, dass gerade bei Experten häufig Interessenkonflikte jeglicher Couleur aufgrund der beruflichen Tätigkeit auftreten können, ist aus Sicht der Leitliniengruppe ein allzu rigoroser Umgang mit möglichen Interessenkonflikten nicht zielführend.

Für den Umgang mit den Interessenkonflikten wurde das folgende Vorgehen in der Leitliniengruppe festgelegt:

1. Alle Formulare wurden mit Datum der Erstellung versehen, zu dem sie gültig waren und mit dem Datum veröffentlicht.
2. Änderungen müssen der Leitlinienkoordination umgehend mitgeteilt werden.
3. Eine nicht-anonyme Veröffentlichung im Methodenreport wurde vereinbart.
4. Des Weiteren wurden alle Interessenkonfliktformulare von der der Leitlinienkoordination gesichtet und entsprechend den Kategorien in Tabelle 26

zugeordnet.

Tabelle 26: Kategorien für die Bewertung der Interessenkonflikte

Kategorie	Erläuterung
Kategorie 0	keine Interessenkonflikte
Kategorie I	unbedeutende Interessenkonflikte
Kategorie II	potentiell bedeutsame Interessenkonflikte
Kategorie III	sicher bedeutsame Interessenkonflikte

5. Alle Mitarbeiter ohne Stimmrecht/Mandat (Moderation, Leitliniensekretär, Internationale Gäste, Berater, externe Experten, Mitarbeiter mit Sonderregelung zur Palliativmedizin und Psychoonkologie) werden automatisch Kategorie 0 zugeordnet.
6. Eine reine Referententätigkeit wurde als unbedeutend gewertet.
7. Interessenkonflikte in Bezug auf andere Tumorentitäten (z. B. Mammakarzinom) oder zur Prävention (Impfung, Screening, Zytologie) wurden als nicht bedeutsam gewertet, da dies in anderen Leitlinienprojekten abgehandelt wird.
8. Ab Kategorie II wurde für jeden Mandatsträger im Plenum des AG-Leitertreffens diskutiert, wie die angegebenen Interessenkonflikte zu werten sind, in welchem Kontext sie stehen und ob ein möglicher Ausschluss bei der Abstimmung zu bestimmten Fragestellungen nötig ist.

Es erfolgte eine Sichtung aller potentiellen Interessenkonflikte der nach rein formalen Kriterien in Kategorie II eingeteilten Leitlinienmitarbeiter und eine ausführliche Diskussion des Umgangs mit diesen im Plenum der AG-Leitertreffen am 07. und 14.12.2011 mit Beteiligung einer Patientinnenvertreterin. Letztendlich stellte sich heraus, dass keine zervixkarzinomspezifischen Interessenkonflikte bestehen, die den Ausschluss eines Mitarbeiters von bestimmten Fragestellungen erfordern würden. Hier sei im Speziellen darauf hingewiesen, dass gerade Themengebiete wie Impfung und Prävention in anderen Leitlinien abgebildet werden. Des Weiteren war die medikamentöse Therapie des Zervixkarzinoms (Chemotherapie) zum Zeitpunkt der Bewertung der Interessenkonflikte z. B. im Vergleich zum Mammakarzinom sehr standardisiert. Zu diesem Zeitpunkt wurden daher in diesem Bereich keine Interessen von Dritten (z. B. Pharmafirmen), die vertreten werden könnten, von der Leitliniengruppe als bedeutsam angesehen.

Nach den AG-Leitertreffen wurde der Umgang mit den Interessenkonflikten allen Mandatsträgern und Leitlinienmitarbeitern über die zentrale Homepage zur Leitlinienerstellung und per E-Mail zugänglich gemacht mit der Bitte um erneute kritische Durchsicht. Auch hier konnten keine Interessenkonflikte ausgemacht werden, die einen Ausschluss eines Mitarbeiters von bestimmten Fragestellungen nötig gemacht hätte.

Eine tabellarische Auflistung der Kategorien finden Sie im Anhang 11.6. Eine genaue Aufstellung des Umgangs mit den Interessenkonflikten aller Leitlinienmitarbeiter der Kategorie II finden Sie in Anhang 11.7. Kein Leitlinienmitarbeiter wurde in Kategorie III eingeschlossen.

Ein kompletter Ausschluss von Experten wurde nicht vorgenommen, da nach Einschätzung der Gruppe bei keinem Teilnehmer ein sicher bedeutsamer IK identifiziert werden konnte.

Neben diesen Massnahmen wurde auch auf die Verfahren der S3-Leitlinienerstellung gemäß AWMF-Regelwerk vertraut, die einer Verzerrung im Gruppenprozess entgegenwirken wie die Aufstellung einer großen, interdisziplinären Gruppe und dem Einsetzen formaler Konsensusfindungstechniken. 2014 wurde aufgrund der neu publizierten Daten von Tewari et al 2014 eine Bewertung zu Bevacizumab in der Palliativsituation beim Zervixkarzinom durchgeführt (siehe Kapitel 5.1.3). Hier bestehen potentielle Interessen von Dritten (Firma Roche). Es wird daher dezidiert auf die offengelegten Interessenkonflikte der Mandatsträger im Anhang 11.5 verwiesen!

10. Verbreitung und Implementierung

Die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ wird in folgenden Formaten publiziert:

1. Kurzversion in deutscher und englischer Sprache, Kurzversion der Patienteninformation
2. Langversion: Buchpublikation
3. Vollversion (Kurz-, Lang-, Patientinnenversion und Methodenreport) im Internet bei der AWMF, der DKG, dem Leitlinienprogramm Onkologie und den Fachgesellschaften
4. Vollversion in englischer Sprache im Internet (Guidelines International Network, G-I-N: www.g-i-n.net und www.leitlinien.de)
5. Diaversion

Die überarbeitete Leitlinie wird im Internet in deutscher Sprache bei dem Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de>), der AWMF (www.awmf-leitlinien.de), der DKG (www.krebsgesellschaft.de), und den Fachgesellschaften zur Verfügung (www.ago-online.de, www.dggg.de) stehen.

In englischer Sprache soll die Leitlinie im Internet bei Guidelines International Network, G-I-N (www.g-i-n.net) und www.leitlinien.de zur Verfügung stehen. Zusätzlich wird eine Veröffentlichung in den offiziellen Publikationsorganen der Fachgesellschaften erfolgen. Eine Veröffentlichung in weiteren Fachzeitschriften (mit peer-review Verfahren) wird angestrebt. Eine Patientenversion (mit Kurzversion) wird zusätzlich erstellt.

Eine Implementierung wird unter anderem über die Ergebnisse der Auditierung der gynäkologischen Krebszentren sowie die Ergebnisse der Krebsregister erfolgen.

Sonderformate sind ebenfalls Bestandteil der Implementierungsstrategie [80]. Es wird ausdrücklich empfohlen, die unter 1–5 angeführten Publikationen der Leitlinie in die lokale klinische Anwendung zu bringen. Hierzu zählen z. B.

- die Umsetzung von Algorithmen in Klinik und Praxis (klinische lokale Behandlungspfade/Standards/SOPs)
- Schulungen und entsprechende lokale Entwicklung von Hilfsmitteln: z. B. Kitteltaschenformate, klinische lokale Fortbildungen
- Einbindung in unterstützende Medien: elektronische Einbindungen in Klinik- und Praxis-Informationssysteme im Rahmen des Qualitätsmanagements.
- Umsetzung der Fraueninformation in der Öffentlichkeitsarbeit durch z.B. Postkartenformate, Internetdarstellungen und Broschüren.

Die Verbreitung und Implementierung der Leitlinie soll aktiv von der Leitliniensteuerguppe unterstützt werden durch:

- öffentlichkeitswirksame Darstellung der Träger und Herausgeber der Leitlinie
- Pressemeldung an den Informationsdienst Wissenschaft idw (idw-online.de)
- Pressekonferenzen (z.B. i.R.d DGGG-Kongress 2014)
- Publikation der Leitlinie auch in Fachzeitschriften und Bekanntgaben der beteiligten nichtgynäkologischen Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Institutionen
- Publikation als Schwerpunktthema im Deutschen Ärzteblatt, ggf. Fortbildungsmodul und der Zeitschrift für Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra)
- Bundesweite Fortbildungsveranstaltungen mit Präsentation der Druckausgabe der Leitlinie („Roadshow“) mit Kurzreferaten zu den Inhalten, ergänzt durch Fallbeispiele und interaktive Diskussion
- direkte Ansprache der Adressaten der Leitlinie.

Darüber hinaus soll die Leitlinie im Rahmen einer Veranstaltungsreihe in Deutschland vorgestellt werden (4 Veranstaltungen à 1 Tag mit CME-Akkreditierung entsprechend den Landesärztekammern).

11. Anhänge

11.1. Musterformular Interessenkonflikte

Das Formular hält sich an die Vorgaben der AWMF [81].

Erklärung über Interessenkonflikte

Leitlinie

(Titel, AWMF-Registernummer)

zu Händen

(Leitlinienkoordinator)

Vorbemerkung

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus eine Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten oder anderer Interessenkonflikte, die die Leitlinieninhalte beeinflussen. Es gibt eine Vielzahl von materiellen (z.B. finanzielle oder kommerzielle) und immateriellen (z.B.

politische, akademische oder persönliche) Beziehungen, deren Ausprägungsgrade und Bedeutungen variieren können. Interessenkonflikte sind somit zumeist unvermeidbar, aber nicht zwangsläufig problematisch in Hinblick auf eine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

Eine Erklärung zu den Beziehungen und den daraus entstehenden Interessenkonflikten durch die Autoren der Leitlinien und die Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend.

Die Erklärungen werden zu Beginn des Leitlinienprojekts gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Bei länger andauernden Projekten kann eine zusätzliche Abgabe im Verlauf erforderlich sein. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in

welchen Bereichen das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch die Interessen Dritter unangemessen beeinflusst sein könnte, ist in der Leitlinien-gruppe zu diskutieren und zu bewerten.

Die Inhalte der Erklärungen und die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten sollten im Leitlinienreport offen dargelegt werden. In der

Langfassung der Leitlinien ist auf das Verfahren der Sammlung und Bewertung der Erklärungen hinzuweisen. Wir möchten Sie bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

Erklärung

Die Erklärung betrifft finanzielle und kommerzielle (materielle) sowie psychologische und soziale (immaterielle) Aspekte sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner innerhalb **der letzten 3 Jahre**. Bitte machen Sie **konkrete Angaben zu folgenden Punkten**:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelin-
dustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinsti-
tuts oder einer Versicherung

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder
CoAutorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft,
eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte
Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der
Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder ei-
ner Versicherung

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

4. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urhe-
berrecht, Verkaufslizenz)

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen
der Gesundheitswirtschaft

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

7. Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

8. Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre

Bewertung

Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?

Nein

Ja

Falls ja, bitte Angabe eines Vorschlags zur Diskussion in der Leitliniengruppe (z.B. Stimmenthaltung zu speziellen Fragestellungen):

Ort, Datum

Name (bitte Druckschrift)

Unterschrift

Adresse (Einrichtung, Strasse, Ort, Emailadresse)

11.2. Qualitätsbewertungen der adaptierfähigen evidenzbasierten Leitlinien

Tabelle 27: Qualitätsbewertungen der für Adaptationen berücksichtigten evidenzbasierten Leitlinien

Leitlinien	Domäne I	Domäne II	Domäne III	Domäne IV	Domäne V	Domäne VI	Domäne VII	Domäne VIII
CCO_2006_CHT_Recurrent	0,56	0,33	0,76	0,83	0,44	0	0,39	0,2
NICE_2010_IrHE	0,67	0,25	0,52	0,58	0,33	0	0,28	0
SIGN_2008_Cx-CA	0,67	0,33	0,71	0,75	0,22	0,17	0,72	0
CCO_2009_PET	0,56	0,5	0,52	0,83	0,22	0,17	0,33	0,67
ACR_2008_Staging	0,56	0,33	0,52	0,83	0,44	0	0,39	0,2
NZG_2009_primary_care	0,67	0,33	0,62	0,58	0,22	0,33	0,44	0,13
CCO_2009_Brachy	0,56	0,42	0,62	0,67	0,33	0,33	0,28	0
ASCO_2006_Fertility	0,67	0,5	0,67	0,83	0,44	0,5	0,56	0
ACR_2009_Bone_Metastasis	0,78	0,5	0,52	0,67	0	0	0,56	0,13
ACR_2011_Adjuvant_Ther	0,56	0,58	0,52	0,83	0,11	0	0,39	0
S3-LL Mammakarzinom (2008)	0,67	0,67	0,71	1	0,33	0,83	0,67	0
S3- LL Prostatakarzinom (2011)	0,89	0,67	0,86	0,75	0	1	0,83	0,6

11.3. Suchstrategien der Aktualisierungsrecherche zu Erythropoetin

Tabelle 28: Suchstrategie 1 (RCT+Metaanalyse, Zervix-Ca, Epo/Transfusion)

Suchschritt	Suche	Treffer
#42	Search (#41 AND #34)	20
#43	Search (trial[tiab] OR random*[tiab] OR placebo*[tiab] or groups[tiab])	2044281
#41	Search (#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40)	2042907
#40	Search meta analysis[Publication Type]	44061
#39	Search meta analysis[Title/Abstract]	51390
#38	Search meta analysis[MeSH Terms]	13145
#37	Search review[Publication Type]	1840518
#36	Search search*[Title/Abstract]	239528
#35	Search ((systematic review*[tiab] OR search[tiab] OR medline[tiab]))	222693
#34	Search (#33 AND #26)	96
#33	Search (#32 AND #31)	2266
#32	Search (#27 OR #28 OR #29 OR #30)	355388
#31	Search (transfusion*[tiab] OR erythropoietin*[tiab] OR epoetin*[tiab] OR "Erythropoietin"[Mesh] OR "Anemia/drug therapy"[MAJR])	108620
#30	Search ((Radiotherap*[tiab] or irradiat*[tiab] or radiotreatment*[tiab] or radio-treatment*[tiab]))	282990
#29	Search "Chemoradiotherapy"[Mesh]	2983
#28	Search "Radiotherapy"[Mesh]	135319

Suchschritt	Suche	Treffer
#27	Search (chemoradio*[tiab] or chemoradia*[tiab] or radiochemo*[tiab] or chemo-radio*[tiab] or chemo-radia*[tiab] or radio-chemo*[tiab])	18941
#26	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	95075
#25	Search persistent cervical cancer	1687
#24	Search recurrent cervical cancer	2874
#23	Search cervical cancer	76379
#22	Search Zervixkarzinom[tt]	220
#21	Search cervix*[tiab] meta-sta*[tiab]	0
#20	Search cervical*[tiab] meta-sta*[tiab]	2
#19	Search cervix*[tiab] metasta*[tiab]	2954
#18	Search cervical*[tiab] metasta*[tiab]	11268
#17	Search cervix*[tiab] tumour*[tiab]	1380
#16	Search cervical*[tiab] tumour*[tiab]	3740
#15	Search cervix*[tiab] tumor*[tiab]	5871
#14	Search cervical*[tiab] tumor*[tiab]	18732
#13	Search cervix*[tiab] malignan*[tiab]	3799
#12	Search cervical*[tiab] malignan*[tiab]	9653
#11	Search cervix*[tiab] oncolog*[tiab]	865
#10	Search cervical*[tiab] oncolog*[tiab]	2047

Suchschritt	Suche	Treffer
#9	Search "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]	57591
#8	Search cervix*[tiab] neoplasm*[tiab]	1276
#7	Search cervical*[tiab] neoplasm*[tiab]	2518
#6	Search cervical*[tiab] carcinoma*[tiab]	23157
#5	Search cervix*[tiab] carcinom*[tiab]	13733
#4	Search cervical*[tiab] carcinom*[tiab]	23158
#3	Search cervix*[tiab] carcinoma*[tiab]	13731
#2	Search cervix*[tiab] cancer*[tiab]	13652
#1	Search cervical*[tiab] cancer*[tiab]	39269

Tabelle 29: Suchstrategie 2 (Metaanalyse, Karzinom allgemein, Epo/Transfusion):

Suchschritt	Suche	Treffer
#25	Search (#23 not surgery)	64
#24	Search (#23 not surgery) Filters: Meta-Analysis; Publication date from 2008/01/01 to 2013/11/24	64
#23	Search (#1 AND #9 AND #17) Filters: Meta-Analysis; Publication date from 2008/01/01 to 2013/11/24	104
#17	Search (#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16)	2042907
#16	Search meta analysis[Publication Type]	44061
#15	Search meta analysis[Title/Abstract]	51390

Suchschritt	Suche	Treffer
#14	Search meta analysis[MeSH Terms]	13145
#13	Search review[Publication Type]	1840518
#12	Search search*[Title/Abstract]	239528
#11	Search (systematic review*[tiab] OR search[tiab] OR medline[tiab])	222693
#9	Search (#6 OR #7)	147981
#7	Search erythropoiesis-stimulating agents	43540
#6	Search (transfusion*[tiab] OR erythropoietin*[tiab] OR epoetin*[tiab] OR "Erythropoietin"[Mesh] OR "Anemia/drug therapy"[MAJR])	108620
#1	Search (cancer*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR carcinom*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR oncolog*[tiab] OR malignan*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR metasta*[tiab] OR meta-sta*[tiab] OR Karzinom[tt] OR "Neoplasms"[Mesh])	3098249

11.4. Suchstrategien für die Recherche nach systematischen Reviews und Meta-Analysen

Tabelle 30: Suchstrategie Cochrane Library zu Diagnostik

Suchschritt	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor Uterine Cervical Neoplasms explode all trees	27
#2	MeSH descriptor Uterine Cervical Cancer explode all trees	35
#3	(cervix* or cervical* or cervices* or endocerv* or ectocerv*):ti,ab near/5 (cancer* or neoplas* or oncolog* or malignan* or tumour* or tumor* or carcinoma* or carcinom* or adenocarcinoma* or metast* or meta-sta* or squamous or SCC or neuroendocrine or neuro-endocrine):ti,ab	1997
#4	#1 or #2 or #3	2014
#5	(diagnos* or diagnost* or diagnosis* or MRI* or MRT or magnetic resonance tomography or CT* or MR* or PET* or PET-CT or PET CT* or SPECT* or SPECT-CT* or ultrasound* or sonograph* or sonograf* or colposcop* or palpa* or clinical exam* or röntgen* or rontgen* or Staging* or Sentinel*):ti,ab	84850
#6	MeSH descriptor MR Tomography explode all trees	30
#7	MeSH descriptor MRI Scan explode all trees	88
#8	MeSH descriptor CT and PET explode all trees	21
#9	MeSH descriptor CT and SPECT explode all trees	4
#10	MeSH descriptor CT Scan explode all trees	186
#11	MeSH descriptor Palpation explode all trees	59
#12	MeSH descriptor Staging, Cancer explode all trees	432
#13	MeSH descriptor Sentinel lymph node biopsy explode all trees	9
#14	MeSH descriptor Exam, gynecological explode all trees	6
#15	MeSH descriptor Exam, vaginal explode all trees	7
#16	MeSH descriptor Exam, pelvic explode all trees	11

Suchschritt	Suche	Treffer
#17	MeSH descriptor diagnostic techniques and procedures all trees	319
#18	MeSH descriptor Colposcopy explode all trees	9
#19	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	85276
#20	#4 and #19	577

Tabelle 31: Suchstrategie Cochrane Library zu Therapie

Suchschritt	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor Uterine Cervical Neoplasms explode all trees	27
#2	MeSH descriptor Uterine Cervical Cancer explode all trees	35
#3	(cervix* or cervical* or cervices* or endocerv* or ectocerv*):ti,ab near/5 (cancer* or neoplas* or oncolog* or malignan* or tumour* or tumor* or carcinoma* or carcinom* or adenocarcinoma* or metasta* or meta-sta* or squamous or SCC or neuroendocrine or neuro-endocrine):ti,ab	1997
#4	#1 or #2 or #3	2014
#5	MeSH descriptor Chemoradiotherapy explode all trees	19
#6	(chemoradio* or chemoradia* or radiochemo* or chemo-radio* or chemo-radia* or radio-chemo*):ti,ab	1591
#7	#5 or #6	1599
#8	MeSH descriptor Drug Therapy explode all trees	1403
#9	MeSH descriptor Antineoplastic Agents explode all trees	74
#10	(chemotherap* or chemo-therap*):ti,ab	21672

Suchschritt	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor Uterine Cervical Neoplasms explode all trees	27
#11	MeSH descriptor Radiotherapy explode all trees	171
#12	(Radiotherap* or irradiat* or radiotreatment* or radio-treatment*):ti,ab	11167
#13	(Radio* or radiation* or roentgen* or rontgen*):ti,ab near/3 (treatment* or therap*):ti,ab	6120
#14	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	33127
#15	#7 or #14	33623
#16	MeSH descriptor Specialties, Surgical explode all trees	71
#17	(Surg* or operat* or Colpohysterectom* or Colpo-hysterectom* or hysteron colpectom* or hysterocolpectom* or panhysterectom* or pan-hysterectom* or supervaginal amputat* or hysterectom*):ti,ab	84098
#18	(LAVH or TLH or RRH or ARH or LRH or LAVRH or TMMR or LEER):ti,ab	88
#19	MeSH descriptor Lymph Node Excision explode all trees	31
#20	(lymph* node* near/3 (dissect* or excis* or extirpat* or resect* or remov* or surg* or operat*)):ti,ab	662
#21	(lymphadenectom* or lymphoadenectom*):ti,ab	447
#22	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	112347
#23	#22 and #4	904

Tabelle 32: Suchstrategie Medline (Pubmed) zu Diagnostik

Suchschritt	Suche	Treffer
#48	Search (#47 and #31)	5282
#47	Search (#32 or #46)	6750052
#46	Search (#33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45)	5350087
#45	Search "colposcopy"[Mesh]	5005
#44	Search "Gynecological Examination"[Mesh]	148
#43	Search "Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh]	7281
#42	Search "Neoplasm Staging"[Mesh]	111934
#41	Search "Digital Rectal Examination"[Mesh]	482
#40	Search "Palpation"[Mesh]	7207
#39	Search ("Positron-Emission Tomography and Computed Tomography"[Mesh])	2062
#38	Search "Tomography, Emission-Computed, Single-Photon"[Mesh]	24346
#37	Search "Positron-Emission Tomography"[Mesh]	26682
#36	Search "Diagnostic Imaging"[Mesh]	1620513
#35	Search "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]	279968
#34	Search "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]	282321
#33	Search ("Diagnostic Techniques and Procedures"[Mesh])	5280255
#32	Search (diagnos*[tiab] or diagnost*[tiab] or diagnosis*[tiab] or MRI*[tiab] or MRT*[tiab] or (magnetic resonance tomography) or CT*[tiab] or MR*[tiab] or PET*[tiab] or PET-CT*[tiab] or (PET*[tiab] CT*[tiab]) or SPECT*[tiab] or SPECT-CT*[tiab] or ultrasound*[tiab] or sonograph*[tiab] or sonograf*[tiab] or colposcop*[tiab] or palpa*[tiab] or (clinical*[tiab] exam*[tiab]) or röntgen*[tiab] or rontgen*[tiab] or Staging*[tiab] or Sentinel*[tiab])	2590089

Suchschritt	Suche	Treffer
#31	Search (#30 and #22)	9439
#30	Search (#23 or #29)	1952779
#29	Search (#24 or #25 or #26 or #27 or #28)	1944581
#28	Search meta analysis[Publication Type]	38901
#27	Search meta analysis[Title/Abstract]	44072
#26	Search meta analysis[MeSH Terms]	12595
#25	Search review[Publication Type]	1766095
#24	Search search*[Title/Abstract]	220087
#23	Search (systematic review*[tiab] OR search[tiab] OR medline[tiab])	203576
#22	Search (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21)	89302
#21	Search cervix*[tiab] meta-sta*[tiab]	0
#20	Search cervical*[tiab] meta-sta*[tiab]	2
#19	Search cervix*[tiab] metasta*[tiab]	2874
#18	Search cervical*[tiab] metasta*[tiab]	10725
#17	Search cervix*[tiab] tumour*[tiab]	1342
#16	Search cervical*[tiab] tumour*[tiab]	3588
#15	Search cervix*[tiab] tumor*[tiab]	4630
#14	Search cervical*[tiab] tumor*[tiab]	14719

Suchschritt	Suche	Treffer
#13	Search cervix*[tiab] malignan*[tiab]	3684
#12	Search cervical*[tiab] malignan*[tiab]	9230
#11	Search cervix*[tiab] oncolog*[tiab]	829
#10	Search cervical*[tiab] oncolog*[tiab]	1894
#9	Search "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]	56038
#8	Search cervix*[tiab] neoplasm*[tiab]	1250
#7	Search cervical*[tiab] neoplasm*[tiab]	2427
#6	Search cervical*[tiab] carcinoma*[tiab]	22353
#5	Search cervix*[tiab] carcinom*[tiab]	13473
#4	Search cervical*[tiab] carcinom*[tiab]	22354
#3	Search cervix*[tiab] carcinoma*[tiab]	13471
#2	Search cervix*[tiab] cancer*[tiab]	13256
#1	Search cervical*[tiab] cancer*[tiab]	36857

Tabelle 33: Tabelle 34: Suchstrategie Medline (Pubmed) zu Therapie

Suchschritt	Suche	Treffer
#57	Search (#56 and #48)	5310
#56	Search (#49 or #55)	1952779
#55	Search (#50 or #51 or #52 or #53 or #54)	1944581
#54	Search meta analysis[Publication Type]	38901
#53	Search meta analysis[Title/Abstract]	44072
#52	Search meta analysis[MeSH Terms]	12595
#51	Search review[Publication Type]	1766095
#50	Search search*[Title/Abstract]	220087
#49	Search (systematic review*[tiab] OR search[tiab] OR medline[tiab])	203576
#48	Search (#47 and #22)	42786
#47	Search (#37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46)	5814698
#46	Search (treatment*[tiab] or Therap*[tiab])	3866120
#45	Search (Radiotherap*[tiab] or irradiat*[tiab] or radiotreatment*[tiab] or radio-treatment*[tiab])	271864
#44	Search "Radiotherapy"[Mesh]	130427
#43	Search (chemotherap*[tiab] or chemo-therap*[tiab])	256981
#42	Search "Antineoplastic Agents"[Mesh]	265601
#41	Search "Drug Therapy"[Mesh]	991904

Suchschritt	Suche	Treffer
#40	Search (chemoradio*[tiab] or chemoradia*[tiab] or radiochemo*[tiab] or chemo-radio*[tiab] or chemo-radia*[tiab] or radio-chemo*[tiab])	17363
#39	Search "Chemoradiotherapy"[Mesh]	1956
#38	Search (LAVH[tiab] or TLH[tiab] or RRH[tiab] or ARH[tiab] or LRH[tiab] or LAVRH[tiab] or TMMR[tiab] or LEER[tiab])	1929
#37	Search (#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36)	1800287
#36	Search cervica*[tiab] excis*[tiab]	3911
#35	Search cervica*[tiab] extirp*[tiab]	370
#34	Search cervica*[tiab] remov*[tiab]	6498
#33	Search cervica*[tiab] amput*[tiab]	175
#32	Search uterin*[tiab] excis*[tiab]	950
#31	Search uterin*[tiab] extirp*[tiab]	148
#30	Search uterin*[tiab] remov*[tiab]	3618
#29	Search uterine*[tiab] amput*[tiab]	127
#28	Search uterus*[tiab] excis*[tiab]	619
#27	Search uterus*[tiab] extirp*[tiab]	205
#26	Search uterus*[tiab] remov*[tiab]	2522
#25	Search uterus*[tiab] amput*[tiab]	102
#24	Search Surg*[tiab] or operat*[tiab] or Colpohysterectom*[tiab] or Colpo-hysterectom*[tiab] or hysterocolpectom*[tiab] or hysterocolpectom*[tiab] or panhysterectom*[tiab] or pan-hysterectom*[tiab] or (supervaginal*[tiab] and amput*[tiab]) or hysterectom*[tiab]	1700348
#23	Search "Specialties, Surgical"[Mesh]	149716

Suchschritt	Suche	Treffer
#22	Search (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21)	89302
#21	Search cervix*[tiab] meta-sta*[tiab]	0
#20	Search cervical*[tiab] meta-sta*[tiab]	2
#19	Search cervix*[tiab] metast*[tiab]	2874
#18	Search cervical*[tiab] metast*[tiab]	10725
#17	Search cervix*[tiab] tumour*[tiab]	1342
#16	Search cervical*[tiab] tumour*[tiab]	3588
#15	Search cervix*[tiab] tumor*[tiab]	4630
#14	Search cervical*[tiab] tumor*[tiab]	14719
#13	Search cervix*[tiab] malignan*[tiab]	3684
#12	Search cervical*[tiab] malignan*[tiab]	9230
#11	Search cervix*[tiab] oncolog*[tiab]	829
#10	Search cervical*[tiab] oncolog*[tiab]	1894
#9	Search "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]	56038
#8	Search cervix*[tiab] neoplasm*[tiab]	1250
#7	Search cervical*[tiab] neoplasm*[tiab]	2427
#6	Search cervical*[tiab] carcinoma*[tiab]	22353
#5	Search cervix*[tiab] carcinom*[tiab]	13473

Suchschritt	Suche	Treffer
#4	Search cervical*[tiab] carcinom*[tiab]	22354
#3	Search cervix*[tiab] carcinoma*[tiab]	13471
#2	Search cervix*[tiab] cancer*[tiab]	13256
#1	Search cervical*[tiab] cancer*[tiab]	36857

11.5. Tabellarische Aufstellung der Interessenkonflikte

Die Tabelle gibt die Namen und Interessenkonflikte der Autoren an. Details können bei der Leitlinienkoordination erfragt werden.

Tabelle 35: Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen

Person	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümer-interesse (z. B. Patent, Urheber-recht, Ver-kaufslizenz) ⁴	Besitz von Ge-schäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönlich e Bezie-hungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaf-ten/ Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftl iche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtige r Arbeitgeber und relevante Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Prof. Dr. Arnim Bader (09.07.13) Gast international	Nein	Ja, Schulungstätigkeit bei Operativen Workshops für Covidien	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Medizinische Universität Graz, Österreich
Prof. Dr. M.W. Beckmann (13.04.11)	Ja, Beratertätigkeit nur für die Entwicklung neuer bzw. noch nicht zugelassener Produkte, keine Tätigkeit i.R. derzeit käuflich erwerblicher Produkte: Advisory boards bzw. Experten-treffen für GSK, Astra Zeneca, Novartis, Pfizer, Sanofi, Aventis, Roche, Amgen, TRM Oncology, Siemens	Ja, multiple nicht honorarfreie Vorträge i.R. von Kongressen, jahrestagungen, von Fachgesellschaften, etc. Eine genaue Auflistung kann bei der zentralen Leitlinienkoordination angefordert werden. Hauptverantwortlicher Herausgeber der Zeitschriftendes Thiemeverlags: „Geburtshilfe und Frauenheilkunde“, „Frauenheilkunde Up2date“, „Senologie“	Ja, i.R.e. Studiensponsorings: IFG GmbH, Philips Universität Marburg, Klinikum der Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Cancer International Research Group (CIRG), Genentech Inc. And Roche, Universitätsklinikum heidelberg, Westdeutsche Studiengruppe, Hofmann-LaRoche, Novartis Pharma GmbH, GBG Forschungs GmbH, AGO,	Nein	Ja, Institut für Frauengesundheit (IFG®) GmbH, Erlangen	Nein	Ja, Vorstandsmitglied DKG, Delegierter der DKG im OL, Mitglied des Ausschusses Versorgungsmaßnahmen und Versorgungsforschung der DKH, Mitglied der Leitlinienkommission der DGGG, Mitglied der Steuerungsgruppe und der AG 2 des nationalen Krebsplans des BMG, Koordinator Ziel 6: Leitlinien	Nein	Bayrisches Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst an der Universitäts-frauenklinik Erlangen

Person	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber und relevante Arbeitgeber der letzten 3 Jahre ⁷
			Boehringer Ingelheim GmbH, Asellas Pharma Global Development – US, Bayer Health Care AG, Roche Pharma AG, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, AGO Brust, Amgen, Astra Zeneca, Sanofi-Aventis						
Gabriele Blettner (16.06.13)	Nein	Ja, Broschüre Angst/Depression 2011 beim Klarigo-Verlag, Unterstützung durch GSK	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mitglied der AG PSO, Steuerungsgruppe S3-LL Psychoonkologie, Mandatsträger für die PSO als Vertreter von Prof. Weis in dieser LL	nein	Dr. Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden bis 30.06.13, seit 01.07.13 Deutsche Krebshilfe Bonn
Prof. Dr. Christiane Bruns (08.07.11)	Nein	Nein	Ja, ASCO	Nein	Nein	Nein	Ja, Mandatsträger der CAO-V	Nein	Klinikum der Universität München - Großhadern
Hr. Oliver Damm, MPH (13.05.11) Berater	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Universität Bielefeld
PD Dr. Christian Dannecker	Nein	Ja, Honorare für Vorträge für die	Ja, Teilnahme an gesponserten	Nein	Nein	Nein	Ja, Mandatsträger der DGGG	Nein	Universität München,

Person	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber und relevante Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
(10.05.11)		Firma Sanofi und GSK	Studien der Firmen Photocare, Norway und mtm						Frauenklinik Großhadern
Dr. Markus Follmann MPH Msc (22.03.11)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Dipl. med. Ulrich Freitag; (10.05.11)	Ja, Institut für Prävention und Gesundheitsförderung Mecklenburg-Vorpommern GmbH	Ja, s.o. und bei Einführung der HPV-Impfstoffe Vorträge für SPMSD und GSK	Ja, s.o.	Nein	Nein	Nein	Mitglied der DGGG und Mandatsträger des BVF	Nein	Selbstständig
Heidemarie Haase (06.06.13)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	nein	Hausfrau
Prof. Dr. Bernd Hamm (07.06.11)	Ja, Toshiba	Nein	Ja, Grants pending von Abbott, Actelion Pharmaceuticals, Bayer Schering Pharma, Bayer Vital, BraCCO Group, Bristol-Myers Squibb, Charité research	Ja, Medikamenten beschichteter Ballonkatheter Paccocath	Ja, möglicherweise sämtliche Unternehmen der Gesundheitswirtschaft im Rah-	Ja, gelegentliche fachbezogene Gespräche mit nahezu allen Geschäftsführern von Unternehmen der	Ja, ehemaliges Vorstandsmitglied und Mandatsträger der DRG	Nein	Charité-Universitätsmedizin Berlin (Humboldt-Universität zu Berlin und Freie Universität Berlin)

Person	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümer-interesse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber und relevante Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
			<p>organization GmbH, Deutsche Krebshilfe, Dt. Stiftung für Herzforschung, Essex Pharma, EU Programmes, Fibrex Medical inc. Focused ultrasound Surgery Foundation, Fraunhofer gesellschaft, Guerbet, INC Research, InSightec Ltd., IPSEN Pharma, Kendle/MorphoSys AG, Lilly GmbH, Lundbeck GmbH, MeVis Medical Solutions AG, Nexus Oncology, Novartis, Parexel CRO Service, Perceptive, Pfizer GmbH, Philipps, sonofi-aventis S.A., Siemens, Spectranetics gmbH, Terumo Medical Corporation, TNS Healthcare GmbH, Toshiba,</p>		<p>men von Fonds bzw. Aktien</p>	<p>Gesundheitswirtschaft, insbesondere Repräsentanten für Deutschland bzw. Europa</p>			

Person	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber und relevante Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
			UCB Pharma, Wyeth Pharma, Zukunftsfond Berlin (TSB)						
Fr. Ulla Henscher (13.05.11)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mitglieder und Mandatsträger der AG GGUP im ZVK e.V.	Nein	Niedergelassene Physiotherapeutin seit 30 Jahren
Prof. Dr. Peter Hillemanns (24.05.11)	Ja, Abbott, Atmos, Biolitec, Cytoc, Digne, GSK, mtm-laboratories, Novartis, Photocure, Quiagen, Roche, SPMSD, Zeiss, u.a., zudem öffentliche Institutionen wie DIMDI, Aqua-Institut, Dr. Mildred Scheel Akademie, Medical Product Agenca Sweden, desweiteren aktive Beratung von US-amerikanischen, britischen, niederländischen, schwedischen und anderen Unternehmen, die teils kommerziell, teils wissenschaftlich orientiert sind.)	Ja, siehe Beratertätigkeiten und Fortbildungsveranstaltungen an der Medizinischen Hochschule Hannover, die teilweise durch Pharmafirmen, Medizintechnik und andere im Gesundheitswesen engagierte Firmen direkt oder indirekt z.B. durch Standgebühren finanziell unterstützt werden.	Ja, siehe Beratertätigkeiten	Nein	Nein	Nein	Ja, Mandatsträger im Rahmen von Leitlinienentwicklung und Mitglied von relevanten Fachgesellschaften; DGGG, AGO, DKG, AG-CPC, DGZ	Ja, lediglich wissenschaftliche	Medizinische Hochschule Hannover

Person	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber und relevante Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Dr. Hans-Joachim Hindenburg (13.05.11)	Ja, Compact-Studie	Ja, Pfizer, BKA	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mandatsträger des BNGO und Mitglieder der DKG, DGGG, AGO	Nein	Selbstständig
PD Dr. Karin Jordan, (11.05.11)	Nein	Ja, MSD, Helsinn	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mitglied und Mandatsträger der ASORS	Nein	Universitätsklinikum Halle, IV Hämatologie/Onkologie
Prof. Dr. Lars-Christian Horn (12.05.11)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mandatsträger DGP	Nein	Universität Leipzig, Universitätsklinikum Leipzig AöR
Dr. Bodo Jordan, (13.09.11)	Nein	Ja, Honorar für Vorträge für den Berufsverband (BVF), etc. bei nationalen und internationalen Kongressen durch Fa. Hologic (Reise- und Präsentationskosten)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Vorsitzender der AG zytolog. Tätiger Ärzte in Deutschland e.V., Mitglied im Bundesverband der Zytologen	Nein	Selbstständig
Dr. Christa Kerschgens (13.05.11)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mitglied der ASORS	Nein	Seit 2006 Vivantes Rehabilitation GmbH Berlin
Prof. Dr. Rainer Kimmig (13.05.11) Gast internatio-	Nein	Ja, Intuitive Surgical Inc., USA, Beratervertrag Epicenter, Germany, Schulung	Ja, Vielzahl von vorwiegend pharmazeutischen Unternehmen	Nein	Nein	Nein	Ja, „Mandatsträger“ der ESGO und Mitglieder der DGGG	Nein	Universitätsklinikum Essen

Person	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümer-interesse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber und relevante Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
nal		und Begleitung der Startphase „Robotic Surgery“; zahlreiche pharmazeutische Unternehmen	u.a. national und international; keine direkte Mitarbeit						
Prof. Dr. Ulrich R. Kleeberg	Nein	Ja Vorträge bei Symposien auf dem DKK, DGHO, DGS	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DKG, APM7	Nein	Selbstständig
Dr. Martin Koch (11.04.11)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mitglied DGGG, DKG, AGO, AG-CPC, BGGF, keine Mandate	Nein	Universitätsfrauenklinik Erlangen
Prof. Dr. Wolfgang Kühn (13.05.11)	Nein	Ja, LMTB-Berlin, GmbH	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Stlv. Vorsitzender der AG-CPC	Nein	Charité Berlin
Heide Lakemann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Hausfrau
Prof. Dr. Peter Mallmann (13.05.11)	Ja, Advisory Board Astra Zeneca. Novartis	Ja, alle Pharmaunternehmen	Ja, Unterstützung für Studien von zahlreichen Unternehmen (s. LOM-Bericht der Universitätsfrauenklinik Köln)	Nein	Ja, Besitz diverser Aktienfonds	Nein	Ja, Mandatsträger der AGO, Mitglied im FSH	Nein	Land Nordrhein-Westfalen, Universität Köln
Prof. Dr. Simone Marnitz-Schulze (20.05.11)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mandatsträger der DEGRO, Mitglied der AGO	Nein	Charité Berlin

Person	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber und relevante Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Prof. Dr. Michael Menton (15.05.11)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Vorsitzender und Mandatsträger der AG-CPC	Nein	Selbstständig
Cordula Mühr, MPH (18.10.11)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mandatsträger der FSH	Nein	BU-Rente (Ärzteversorgung Niedersachsen), Ehernamtliche Tätigkeit (Psychosoziale Beratung) bei der Gesellschaft für Biologische Krebsabwehr e.V. in Berlin
Fr. Dorothea Müller (12.05.11)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mandatsträger der FSH	Nein	Hausfrau
Prof. Dr. Karsten Münstedt (13.05.11)	Ja, Amoena Brustprothesen	Nein, ggf. indirekt bei Refinanzierung von Vorträgen der einladenden Krankenhäuser	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mandatsträger der PRIO, Mitglied der AGO, DGGG, DKG	Nein	Rhönklinikum AG
Prof. K.J. Neis	Nein	Nein, gelegentlich Vorträge mit Kostenübernahme (Roche, etc.)	Ja, Fa. Karl Storz,	Nein	Nein	Nein	Ja, AZÄD	Nein	Eigene Praxis und Universitätsklinikum des Saarlands
Fr. Kerstin Paradies	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mandatsträger der KOK	Nein	Gynäkologische

Person	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber und relevante Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
(01.06.11)									onkologische Praxisklinik Prof. Dr. med. P. Schmidt-Rhode, Hamburg
Prof. Dr. Michael Reinhardt (10.05.11)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mandatsträger DGN	Nein	Plus Hospital Oldenburg
Prof. Dr. Alexander Rheinthaller (27.09.11) Gast international	Ja, Fresenius Biotech	Ja, Amgen, Roche, PharmaMar, Fresenius	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mitglied der OEGGG, AGO Austria, GCIG	Nein	Meizinische Universität Wien
Prof. Dr. Anton Scharl; (08.04.11)	Nein	Ja, Vortragstätigkeit und Teilnahme an Advisory boards bzw. Expertenmeetings für Sanofi, Aventis, Roche, Novartis, Astra Zeneca, Cephalon, Pfizer, GSK	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Stlv. Vorsitzender und Mandatsträger der AGO, Sprecher der Kommission Mamma AGO, Vorsitzender der Fachgruppe Neonatologie, Geburtshilfe, Gynäkologie und Mammachirurgie der BAQ (Bayerische AG Qualitätssicherung)	Nein	Klinikum St. Marien Amberg (in kommunaler Trägerschaft der Stadt Amberg)
Prof. Dr. Dietmar Schmidt (12.05.11)	Ja, mtm laboratories	Ja, mtm laboratories	Nein	Nein	Ja, mtm laboratories	Nein	Ja, Präsident und Mandatsträger der DGZ, Mitglied der	Nein	Selbstständig

Person	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber und relevante Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
							DGP		
Dr. Claudia Schulz-Behrend (11.05.11)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mandatsträger der DVSG	Nein	Klinik am See, rehabilitationszentrum für Innere Medizin, Rüdersdorf
Dr. Manfred Steiner (03.06.11) Gast international	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mitglieder des BVF.	Nein	Selbstständig mit Niederlassung in eigener Praxis
Prof. Dr. Rolf Steiner (13.05.11)	Ja, sporadisch Astra Zeneca, MSD, Roche, Pfizer	Ja, sporadisch Astra Zeneca, MSD, Roche, Pfizer	Nein	Ja, Elektromechanischer Morcellator für die operative Laparoskopie	Nein	Nein	Ja, Mitglied und „Mandatsträger“ der AGO der SGGG, Mitglied der Schweizerischen Gesellschaft für Senologie	Nein	Frauenklinik Fontana, Kantonsspital Graubünden, 7000 Chur
Prof. Dr. Dr. h.c. Alexander T. Teichmann, (06.07.11)	Ja, Fa. Curadis AG, Erlangen, Entwicklung eines Patentes der Anwendung von C-19 Steroiden beim Mammakarzinom	Nein	Ja, Zuwendungen i.R. von Studien der Mamma und Tumorzentrums (Kostenerstattung)	Nein	Ja, Fa. Curadis AG, Erlangen	Nein	Ja, Mandatsträger der BLFG	Nein	Zweckverband, Klinikum Aschaffenburg
Prof. Dr. Raymond Voltz,	Sonderregelung, siehe 9.1								
Prof. Dr. Dirk Vordermark;	Nein	Ja, Referententätigkeit Roche und	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mitglied der DEGRO und Man-	Nein	Universitätsklinikum Halle

Person	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände, andere Leitliniengruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber und relevante Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
(12.05.11)		Bristol-Myers-Sqibb					datsträger der ARO		/Saale
Prof. Dr. Joachim Weis	Sonderregelung, siehe 9.1								
Dr. Anja Welt (02.04.11)	Ja, Qualitätszirkel Bocum, AstraZeneca, St. Antonius hospital Wuppertal, Fresenius Biotech, Pierre Fabre Pharma Roche Pharma, Institut Decker, Dr. Rönsberg GmbH Düsseldorf, Wyeth Pharma AG, HKS Pharma Consulting, Dr. Schlegel Healthworld AG, St. Petrus Krankenhaus Wuppertal, AMGEN GmbH, Leyhausen und Partner GmbH, WINHO GmbH, Konzept harma Service, Primus Swot GmbH, Pfizer, Novartis, GSK Oncology, Bucerisu Law School Hamburg; genaue Angaben können bei der LL-Koordination angefordert werden.	Ja, s. Gutachtertätigkeit, genaue Angaben können bei der LL-Koordination angefordert werden.	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mitglied der AIO Leitgruppe Mammakarzinom, Mandats-träger der AIO, Mitglied der DKG, DGHO	Nein	Universitätsklinikum Essen

Person	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen ⁷	wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger Arbeitgeber und relevante Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Dr. Simone Wesselmann MBA	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsche Krebsgesellschaft
PD Edward Wight (19.09.12) Gast international	Nein	Nein	Nein	Nein	Wenige Aktien Novartis AG, Basel	Nein	Ja, Mitglied der AG Zervixpathologie der SGGG und der AGO Schweiz	Nein	Universitätsspital Basel, Schweiz seit 2000
Dr. Barbara Zimmer, MPH (27.07.11) Berater	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mitglied der DGS, AGO, Dt. Netzwerk Evidenzbasierte Medizin	Nein	Medizinischer Dienst der Krankenkassen Nordrhein, Arbeitsbereich Kompetenz Centrum Onkologie
Prof. Dr. Marek Zygmunt (10.08.11)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja, Mitglied der DGGG und ADT	Nein	Land Mecklenburg-Vorpommern an der Universität Greifswald, davor Land Hessen

1 = Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

2 = Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

3 = Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

4 = Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

5 = Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

6 = Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft

7 = Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

8 = Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

11.6. Bewertung der Interessenkonflikte

Insgesamt gibt es 46 Leitlinienmitarbeiter. Von allen Mitarbeitern liegt ein COI-Formular vor oder wurde im Vorfeld beschlossen, dass keines benötigt wird. In der untenstehenden Graphik sehen Sie eine Aufstellung nach Kategorien. Insgesamt waren 40 Mitarbeiter (87%) der Mitarbeiter in Kategorie I oder darunter. 6 Mitarbeiter (13%) wurden in Kategorie II eingeschätzt. Kein Mitarbeiter wurde in Gruppe III kategorisiert.

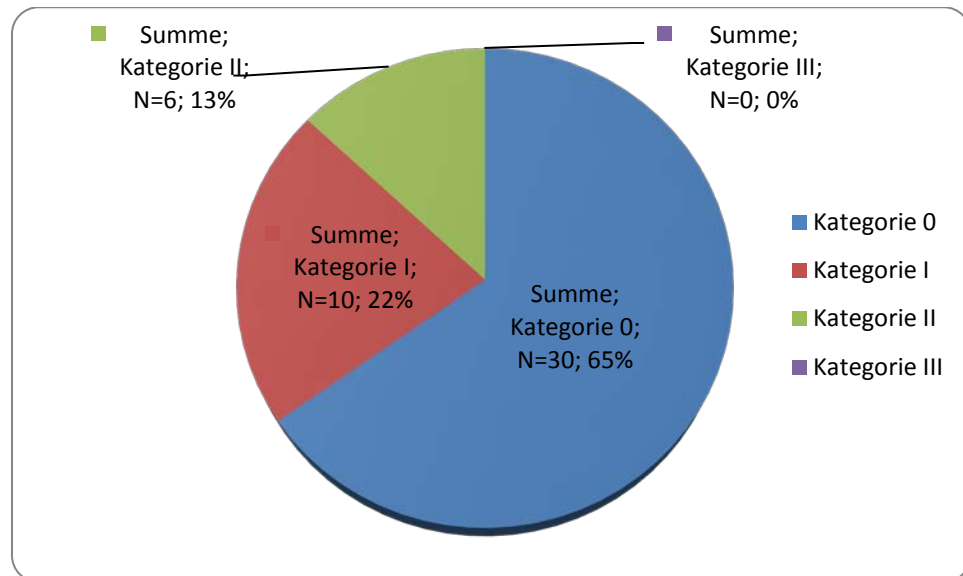


Tabelle 36: Zuordnung der Leitlinienbeteiligten zu den Problemkategorien der Interessenkonflikte

Name	Erläuterung
Kategorie 0 (keine Interessenkonflikte)	
Dr. Markus Follmann MPH MSc	Moderator, kein Stimmrecht
Dr. Martin Koch	Leitliniensekretär, kein Stimmrecht
Prof. Michael Reinhardt	keine
Prof. Lars-Christian Horn	keine
Dr. Manfred Steiner	keine
Ulla Henscher	keine
Dorothea Müller	keine
Cordula Mühr MPH	keine

Name	Erläuterung
Heide Lakemann	keine
Heidemarie Haase	keine
Prof. Marek Zygmunt	keine
Prof. Michael Menton	keine
Dr. Christa Kerschgens	keine
Kerstin Paradies	keine
Prof. Karsten Münstedt	keine
Dr. Claudia Schulz-Behrendt	keine
Prof. Simone Marnitz-Schulze	keine
Prof. Alexander Rheinthaller	Gast international, kein Stimmrecht
Prof. Arnim Bader	Gast international, kein Stimmrecht
Prof. Rolf Steiner	Gast international, kein Stimmrecht
PD Edward Wight	Gast international, kein Stimmrecht
Univ.-Prof. Rainer Kimmig	Gast international, kein Stimmrecht
Oliver Damm, MPH	Berater, kein Stimmrecht
Dr. Barbara Zimmer	Berater, kein Stimmrecht
Dr. Monika Nothacker MPH	Externer Experte, kein Stimmrecht
Dr. Barbara Buchberger MPH	Externer Experte, kein Stimmrecht
Dr. Petra Schnell-Inderst MPH	Externer Experte, kein Stimmrecht
Dr. Heike Raatz MSc	Externer Experte, kein Stimmrecht
Dr. sc. Viktoria Gloy	Externer Experte, kein Stimmrecht
Reina Tholen MPH	Externer Experte, kein Stimmrecht
Prof. Dr. Raymond Voltz	Sonderregelung, siehe 9.1
Prof. Joachim Weis	Sonderregelung, siehe 9.1
Prof. Ulrich R. Kleeberg	Sonderregelung, siehe 9.1

Name	Erläuterung
PD Jan Gärtner	Sonderregelung, siehe 9.1
Kategorie I (unbedeutende Interessenkonflikte)	
Name	Erläuterung
Dipl. med. Ulrich Freitag	keine
Prof. Alexander T. Teichmann	keine
Dr. Hans-Joachim Hindenburg	keine
PD Christian Dannecker	keine
Univ.-Prof. B. Hamm	keine
Dr. Bodo Jordan	keine
Prof. Dr. Med. K.J. Neis	keine
Prof. Wolfgang Kühn	keine
Prof. Dirk Vordermark	keine
PD Karin Jordan	keine
Prof. Christiane Bruns	keine
Gabriele Blettner	keine
Kategorie II (potentiell bedeutsame Interessenkonflikte)	
Name	Erläuterung
Prof. Matthias W. Beckmann	Advisory boards, Vorträge, Drittmittel, Geschäftsanteile, Multiple Vorstände
Univ.-Prof. Peter Mallmann	Advisory boards, Vorträge, Drittmittel, Aktienfonds, Multiple Vorstände
Prof. Peter Hillemanns	Advisory boards, Vorträge, Drittmittel
Prof. Dietmar Schmidt	Advisory boards, Vorträge, Geschäftsanteile
Prof. Anton Scharl	Advisory boards, Vorträge, Multiple Vorstände
Dr. Anja Welt	Advisory boards, Vorträge

Name	Erläuterung
Kategorie III (sicher bedeutsame Interessenkonflikte)	
Kein Leitlinienmitarbeiter	

11.7. Umgang mit Interessenkonflikten der Kategorie II

Tabelle 37: Umgang mit Interessenkonflikten der Kategorie II (nach erster Bewertung)

Name	Konsentierter Umgang mit COI
Prof. Matthias W. Beckmann	Nach AG-Leitertreffen und Sichtung der potentiellen COI, downgrading in Kategorie I
Univ.-Prof. Peter Mallmann	Nach AG-Leitertreffen und Sichtung der potentiellen COI, downgrading in Kategorie I
Prof. Peter Hillemanns	Nach AG-Leitertreffen und Sichtung der potentiellen COI, downgrading in Kategorie I
Prof. Dietmar Schmidt	Nach AG-Leitertreffen und Sichtung der potentiellen COI, downgrading in Kategorie I
Prof. Anton Scharl	Nach AG-Leitertreffen und Sichtung der potentiellen COI, downgrading in Kategorie I
Dr. Anja Welt	Nach AG-Leitertreffen und Sichtung der potentiellen COI, downgrading in Kategorie I

11.8. Themenkomplexe/Arbeitsgruppen und Besetzung

Die Arbeitsgruppenleiter sind in der folgenden Auflistung **bold** und unterstrichen. Die Stellvertreter **bold** gesetzt. Teilweise differiert die Arbeitsgruppenzusammensetzung von der letztendlichen Autorenzusammensetzung der Kapitel (siehe Anhang 11.9).

Themenkomplex/Arbeitsgruppe	AG-Mitarbeiter
I Epidemiologie	<u>Kerschens</u> , Zygmunt , Welt
II Prävention und Früherkennung	<u>Schmidt</u> , Hillemanns , Dannecker, Menton, Kühn, Scharl, Manfred Steiner, Neis
III Versorgungsstrukturen	<u>Hindenburg</u> , Teichmann , Beckmann, Menton, Freitag, Zimmer
IV Patientinnenaufklärung	<u>Haase</u> , Paradies , Münstedt
V Diagnostik	<u>Beckmann</u> , Reinhardt , Schmidt, Wight, Marnitz-Schulze,

Themenkomplex/Arbeitsgruppe	AG-Mitarbeiter
	Hamm, Zygmunt, Freitag, Neis
VI Pathologie	Horn, Schmidt, Kühn, Menton, Vordermark, Marnitz-Schulze, Kimmig
VII Grundlagen der Therapie	Beckmann, Welt, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Hamm
VIII Operative Therapie	Dannecker, Kimmig, Mallmann, Scharl, Bruns
IX Strahlentherapie	Marnitz-Schulze, Vordermark, Scharl, Karin Jordan, Münstedt
X Medikamentöse Therapie	Mallmann, Welt, Hindenburg, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Zimmer
XI Stadienabhängige Therapie	N/A, Bruns (in Kapitel 10. VII Grundlagen der Therapie aufgegangen)
XII Supportivtherapie	Karin Jordan, Scharl, Henscher, Haase, Kerschgens
XIII Psychoonkologie	Weis, Schulz-Behrendt, Paradies, Haase, Henscher
XIV Psychosoziale Medizin	Henscher, Kerschgens, Haase, Schulz-Behrendt, Damm (in Kapitel 15. XIII Psychoonkologie und Lebensqualität aufgegangen)
XV Komplementäre und Alternative Medizin	Münstedt, Freitag, Hindenburg, Zygmunt, Haase
XVI Rehabilitation	Kerschgens, Karin Jordan, Schulz-Behrendt, Haase, Henscher, Damm
XVII Nachsorge	Hillemanns, Manfred Steiner, Reinhardt, Kerschgens, Schulz-Behrendt, Haase, Henscher, Teichmann
XVIII Lokalrezidiv	Wight, Reinhardt, Marnitz-Schulze, Hamm, Bruns, Kimmig
XIX Metastasen	Mallmann, Marnitz-Schulze, Welt, Hamm, Bruns, Reinhardt
XX Palliativmedizinische Begleitung	Welt, Karin Jordan, Paradies, Haase, Voltz, Gärtner

11.9. Schlüsselfragen und Strategie der Evidenzaufarbeitung

Die Arbeitsgruppenleiter sind in der folgenden Auflistung (Tabelle 38) jeweils unterstrichen. Im laufenden Hintergrundtext der Langversion der Leitlinie ist der Hauptautor Erstautor, von der Arbeitsgruppe abweichende Autoren (z. B. durch Delegation an Mitarbeiter) sind nach allgemeinen Zitierrichtlinien genannt. Kursiv sind Mitglieder der AG, die nicht als Autor mitgewirkt haben.

Tabelle 38: Schlüsselfragen und Strategie der Evidenzaufarbeitung

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Themenkomplex I Epidemiologie		
Hat die HPV-Impfung derzeit einen Einfluss auf die Inzidenz und Prävalenz des Zervixkarzinoms?	Geplant: LL-Adaptation, Letztendlich: verschoben in S3-LL zur Prävention	<u>Kerschgens</u> , Zygmunt, Koch, Beckmann, Welt
Gibt es eine Verschiebung der histologischen Subtypen in den letzten 10 Jahren?	Geplant: Konsens, Letztendlich: Konsens	<u>Kerschgens</u> , Zygmunt, Koch, Beckmann, Welt
Beeinflusst die Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva das Erkrankungsrisiko?	Geplant: Konsens, Letztendlich: Konsens	<u>Kerschgens</u> , Zygmunt, Koch, Beckmann, Welt
Themenkomplex II Prävention und Früherkennung		
keine Schlüsselfragen, S3-LL	Geplant und Letztendlich: Verweis auf komplementäre S3-Leitlinie	Hillemanns, Jentschke, <u>Schmidt</u> , Koch, Beckmann, <i>Dannecker, Menton, Kühn, Scharl, Manfred Steiner, Neis</i>
Themenkomplex III Versorgungsstrukturen		
Verbessert die Behandlung von Patientinnen in gynäkologischen Krebszentren/onkologischen Zentren das klinische Behandlungsergebnis (DFS, MFS, OS)?	Geplant: Konsens + LL-Übernahme Letztendlich: Konsens	<u>Hindenburg</u> , Koch, Wesselmann, Beckmann, <i>Teichmann, Menton, Freitag, Zimmer</i>

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Sind Therapien (große operative Eingriffe, Strahlentherapie, medikamentöse Therapie) zur Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom außerhalb von gynäkologischen Krebszentren noch ausbildbar? (Fallzahl/Multikonzeptionalität)?	Geplant: Konsens + LL-Übernahme Letztendlich: Konsens	<u>Hindenburg</u> , Koch, Wesselmann, Beckmann, <i>Teichmann</i> , <i>Menton</i> , <i>Freitag</i> , <i>Zimmer</i>
Besteht eine longitudinale Dokumentation der Patientin von der Früherkennung über die Therapie bis zur Nachsorge?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Hindenburg</u> , Koch, Wesselmann, Beckmann, <i>Teichmann</i> , <i>Menton</i> , <i>Freitag</i> , <i>Zimmer</i>
Themenkomplex IV Patientinnenaufklärung		
Welche Inhalte soll die Aufklärung und Beratung der Patientin über die Diagnosestellung und die therapeutischen Konsequenzen haben?	Geplant und Letztendlich: LL-Adapatation + Konsens	<u>Haase</u> , Koch, Beckmann, <i>Paradies</i> , <i>Münstedt</i>
In welcher Form (Setting) soll die Aufklärung und Beratung der Patientin erfolgen?	Geplant und Letztendlich: LL-Adapatation + Konsens	<u>Haase</u> , Koch, Beckmann, <i>Paradies</i> , <i>Münstedt</i>
Themenkomplex V Diagnostik		
Verbessert die Kolposkopie (inkl. gezielter Biopsie ggf. auch der umgebenden präinvasiven Läsionen) die OP-Planung beim Zervixkarzinom?	Geplant: Konsens; Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Beckmann</u> , <i>Reinhardt</i> , <i>Schmidt</i> , <i>Wight</i> , <i>Marnitz-Schulze</i> , <i>Hamm</i> , <i>Zygmunt</i> , <i>Freitag</i> , <i>Neis</i>
Ist die klinische Beurteilung des Lokalbefunds durch Inspektion und bimanuelle Untersuchung zur Therapieplanung ausreichend?	Geplant: Konsens; Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Beckmann</u> , <i>Reinhardt</i> , <i>Schmidt</i> , <i>Wight</i> , <i>Marnitz-Schulze</i> , <i>Hamm</i> , <i>Zygmunt</i> , <i>Freitag</i> , <i>Neis</i>
Verbessert der vaginale Ultraschall zur Einschätzung der Tumorausbreitung die Therapieplanung?	Geplant: LL-Adaptation; Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Beckmann</u> , <i>Reinhardt</i> , <i>Schmidt</i> , <i>Wight</i> , <i>Marnitz-</i>

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
		Schulze, Hamm, Zygmunt, Freitag, Neis
Verbessert eine Nierenultrasonographie zur Einschätzung der Tumorausbreitung die Therapieplanung?	Geplant: Konsens; Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Beckmann</u> , Reinhardt, Schmidt, Wight, Marnitz-Schulze, Hamm, Zygmunt, Freitag, Neis
Verbessert ein MRT zur Einschätzung der Tumorausbreitung die Therapieplanung (auch bei organerhaltender Chirurgie, z.B. Trachelektomie)?	Geplant: LL-Adaptation; Letztendlich: LL-Adaptation und systematische Recherche (SR/MA)	Koch, <u>Beckmann</u> , Reinhardt, Schmidt, Wight, Marnitz-Schulze, Hamm, Zygmunt, Freitag, Neis
Verbessert ein CT zur Einschätzung der Tumorausbreitung die Therapieplanung (auch bei organerhaltender Chirurgie, z.B. Trachelektomie)?	Geplant: LL-Adaptation; Letztendlich: LL-Adaptation und systematische Recherche (SR/MA)	Koch, <u>Beckmann</u> , Reinhardt, Schmidt, Wight, Marnitz-Schulze, Hamm, Zygmunt, Freitag, Neis
Verbessert ein PET oder PET/CT zur Einschätzung der Tumorausbreitung die Therapieplanung (auch bei organerhaltender Chirurgie, z.B. Trachelektomie)?	Geplant: LL-Adaptation; Letztendlich: systematische Recherche (SR/MA)	Koch, <u>Beckmann</u> , Reinhardt, Schmidt, Wight, Marnitz-Schulze, Hamm, Zygmunt, Freitag, Neis
Ist ein CT Thorax/Abdomen zur Ausbreitungsdiagnostik Röntgen Thorax und Abdomen-Sono überlegen?	Geplant: LL-Adaptation; Letztendlich: EK in Anlehnung an SIGN-Leitlinie	Koch, <u>Beckmann</u> , Reinhardt, Schmidt, Wight, Marnitz-Schulze, Hamm, Zygmunt, Freitag, Neis
Verbessert eine Skalenultrasonographie zur Einschätzung der Tumorausbreitung die Therapieplanung?	Geplant: Konsens; Letztendlich: LL-Konsens	Koch, <u>Beckmann</u> , Reinhardt, Schmidt, Wight, Marnitz-Schulze, Hamm, Zygmunt, Freitag, Neis

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Wird durch ein operatives Staging der lokoregionalen Tumorausbreitung und des Lymphknotenstatus die Therapieplanung verändert?	Geplant: systematische Recherche (extern); Letztendlich: Konsens nach systematischer Recherche	Koch, <u>Beckmann</u> , Reinhardt, Schmidt, Wight, Marnitz-Schulze, Hamm, Zygmunt, Freitag, Neis
Wie muss die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (z. B. einseitig/zweiseitig, blau/radioaktiv, Applikation) durchgeführt werden?	Geplant: systematische Recherche (extern); Letztendlich: Konsens nach systematischer Recherche	Koch, <u>Beckmann</u> , Reinhardt, Schmidt, Wight, Marnitz-Schulze, Hamm, Zygmunt, Freitag, Neis
Ist die alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie als Staging der Lymphknoten ausreichend?	Geplant: systematische Recherche (extern); Letztendlich: Konsens nach systematischer Recherche	Koch, <u>Beckmann</u> , Reinhardt, Schmidt, Wight, Marnitz-Schulze, Hamm, Zygmunt, Freitag, Neis
Ist das operative Staging (lokoregionalen Tumorausbreitung und Lymphknotenstatus) vor neoadjuvanter Chemotherapie sinnvoll?	Geplant: systematische Recherche (extern); Letztendlich: Konsens nach systematischer Recherche	Koch, <u>Beckmann</u> , Reinhardt, Schmidt, Wight, Marnitz-Schulze, Hamm, Zygmunt, Freitag, Neis
Themenkomplex VI Pathologie		
Was ist eine Mikroinvasion bei Frühkarzinomen?	Geplant: international recommendations; Letztendlich: international recommendations	<u>Horn</u> , Schmidt, Kühn, Menton, Vordermark, Marnitz-Schulze, Kimmig
Welche herkömmlichen Prognosefaktoren sind von Bedeutung für die Therapieplanung? (Was sind herkömmliche?)	Geplant: systematische Recherche; Letztendlich: Konsens	<u>Horn</u> , Schmidt, Kühn, Menton, Vordermark, Marnitz-Schulze, Kimmig
Welche neueren pathologischen Prognosefaktoren sind von Bedeutung für die Therapieplanung? (Was sind Neuere?)	Geplant: systematische Recherche; Letztendlich: Konsens	<u>Horn</u> , Schmidt, Kühn, Menton, Vordermark, Marnitz-Schulze,

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
		<i>Kimmig</i>
Welche Bedeutung hat L1 bei mikroinvasiven Karzinomen für Prognose und Therapie?	Geplant: systematische Recherche; Letztendlich: Konsens	<u>Horn</u> , Schmidt, Kühn, Menton, Vordermark, Marnitz-Schulze, Kimmig
Welche Bedeutung hat L1 bei makroinvasiven Karzinomen für Prognose und Therapie?	Geplant: systematische Recherche; Letztendlich: Konsens	<u>Horn</u> , Schmidt, Kühn, Menton, Vordermark, Marnitz-Schulze, Kimmig
Welche Bedeutung hat V1 bei mikroinvasiven Karzinomen für Prognose und Therapie?	Geplant: systematische Recherche; Letztendlich: Konsens	<u>Horn</u> , Schmidt, Kühn, Menton, Vordermark, Marnitz-Schulze, Kimmig
Welche Bedeutung hat V1 bei makroinvasiven Karzinomen für Prognose und Therapie?	Geplant: systematische Recherche Letztendlich: Konsens	<u>Horn</u> , Schmidt, Kühn, Menton, Vordermark, Marnitz-Schulze, Kimmig
Welche Bedeutung hat Pn1 bei mikroinvasiven Karzinomen für Prognose und Therapie?	Geplant: systematische Recherche Letztendlich: Konsens	<u>Horn</u> , Schmidt, Kühn, Menton, Vordermark, Marnitz-Schulze, Kimmig
Welche Bedeutung hat Pn1 bei makroinvasiven Karzinomen für Prognose und Therapie?	Geplant: systematische Recherche Letztendlich: Konsens	<u>Horn</u> , Schmidt, Kühn, Menton, Vordermark, Marnitz-Schulze, Kimmig
Wie wird der Resektionsabstand im Gesunden bei Karzinomen angegeben?	Geplant: international recommendations Letztendlich: Konsens	<u>Horn</u> , Schmidt, Kühn, Menton, Vordermark, Marnitz-Schulze, Kimmig
Wie genau soll Präparat aufgearbeitet werden (SOP)?	Geplant: international recommendations	<u>Horn</u> , Schmidt, Kühn, Menton,

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
	Letztendlich: Konsens	<i>Vordermark, Marnitz-Schulze, Kimmig</i>
Wie wird die Stromainvasion angegeben?	Geplant: international recommendations Letztendlich: Konsens	<u>Horn</u> , Schmidt, Kühn, Menton, Vordermark, Marnitz-Schulze, Kimmig
Was ist eine tiefe Stromainvasion (v.a. bei großem Tumor)?	Geplant: international recommendations Letztendlich: Konsens	<u>Horn</u> , Schmidt, Kühn, Menton, Vordermark, Marnitz-Schulze, Kimmig
Wird durch ein Ultrastaging (ggf. in Verbindung mit SNLB) der Lymphknoten die Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen verbessert?	Geplant: systematische Recherche (extern) Letztendlich: Konsens	<u>Horn</u> , Schmidt, Kühn, Menton, Vordermark, Marnitz-Schulze, Kimmig
Welche Bedeutung hat das Ultrastaging für die weitere Therapie bzw. Prognose?	Geplant: systematische Recherche (extern) Letztendlich: Konsens	<u>Horn</u> , Schmidt, Kühn, Menton, Vordermark, Marnitz-Schulze, Kimmig
Themenkomplex VII Grundlagen zur Therapiewahl		
Sind in den Frühstadien (IB und II) die operative Therapie und die Radiochemotherapie gleichwertig?	Geplant: systematische Recherche (extern) Letztendlich: Konsens nach systematischer Recherche	<u>Beckmann</u> , Koch, Dannecker, Welt, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Hamm
Welche Ergebnisse der Diagnostik sollten Grundlage der Therapieentscheidung sein?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Beckmann</u> , Koch, Dannecker, Welt, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Hamm
Soll ein operatives Staging Grundlage einer Therapiewahl sein?	Geplant: systematische Recherche (extern) Letztendlich: Konsens	<u>Beckmann</u> , Koch, Dannecker, Welt, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Hamm

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Was ist die Indikation zu einer adjuvanten Therapie?	Geplant: LL-Adaptation + Konsens Letztendlich: Konsens + Konsens nach systematischer Recherche	<u>Beckmann</u> , Koch, Dannecker, Welt, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Hamm
Welche adjuvante Therapie wird nach welcher Indikation durchgeführt?	Geplant: LL-Adaptation + Konsens Letztendlich: Konsens + Konsens nach systematischer Recherche	<u>Beckmann</u> , Koch, Dannecker, Welt, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Hamm
OP + RCHT	Geplant: LL-Adaptation + Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Beckmann</u> , Koch, Dannecker, Welt, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Hamm
OP + CHT	Geplant: LL-Adaptation + Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Beckmann</u> , Koch, Dannecker, Welt, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Hamm
RCHT + OP	Geplant: LL-Adaptation + Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Beckmann</u> , Koch, Dannecker, Welt, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Hamm
RCHT + CHT	Geplant: LL-Adaptation + Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Beckmann</u> , Koch, Dannecker, Welt, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Hamm
Themenkomplex VIII Operative Therapie		
Was ist die Therapie bei pT1a1 mit bzw. ohne Wunsch nach Fertilitätserhalt?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Dannecker</u> , Koch, Beckmann, Kimmig, Mallmann, Scharl, Bruns
Ist bei pT1a1/pT1a2 mit Risiko-/Prognosefaktoren und Wunsch nach Fertilitätserhalt eine radikale Trachelektomie oder eine	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Dannecker</u> , Koch, Beckmann, Kimmig, Mallmann, Scharl,

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Zervixamputation notwendig?		<i>Bruns</i>
Ist bei pT1a1/pT1a2 ohne Risiko-/Prognosefaktoren und Wunsch nach Fertilitätserhalt eine radikale Trachelektomie oder eine Zervixamputation notwendig?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Dannecker</u> , Koch, Beckmann, Kimmig, Mallmann, Scharl, Bruns
Sollte bei parametranen bzw. pelvin befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden?	Geplant: systematische Recherche (extern) Letztendlich: Konsens nach systematischer Recherche	<u>Dannecker</u> , Koch, Beckmann, Kimmig, Mallmann, Scharl, Bruns
Sollte bei paraaortal befallenen Lymphknoten auf die pelvine und/oder die radikale Hysterektomie verzichtet werden? (Ausmaß, anatomische Struktur, infra/supramesenterial)	Geplant: systematische Recherche (extern) Letztendlich: Konsens nach systematischer Recherche	<u>Dannecker</u> , Koch, Beckmann, Kimmig, Mallmann, Scharl, Bruns
Wie ist das bei der radikalen Hysterektomie (Standard) zu entfernende Parametrium bzw. Parakolpium definiert? Definition: Standard-OP	Geplant: international recommendations + Konsens Letztendlich: international recommendations + Konsens	<u>Dannecker</u> , Koch, Beckmann, Kimmig, Mallmann, Scharl, Bruns
Ist die laparoskopische radikale Hysterektomie der abdominalen offenen Operation gleichwertig?	Geplant: LL-Adaptation Letztendlich: systematische Recherche (SR/MA)	<u>Dannecker</u> , Koch, Beckmann, Kimmig, Mallmann, Scharl, Bruns
Sind nervensparenden Operationen adäquate Therapieformen im Vergleich zur radikalen Hysterektomie (Standard)?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Dannecker</u> , Koch, Beckmann, Kimmig, Mallmann, Scharl, Bruns
Wann ist eine Salpingoovarektomie notwendig?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Dannecker</u> , Koch, Beckmann, Kimmig, Mallmann, Scharl, Bruns

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Wie ist bei akzidentiellem Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie vorzugehen?	Geplant: systematische Recherche (extern) Letztendlich: Konsens	<u>Dannecker</u> , Koch, Beckmann, Kimmig, Mallmann, Scharl, Bruns
Hat die sekundäre HE nach prim RCHT einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS	Geplant: systematische Recherche (extern) Letztendlich: Konsens nach systematischer Recherche	<u>Dannecker</u> , Koch, Beckmann, Kimmig, Mallmann, Scharl, Bruns
Sollte die sekundäre HE nach primärer RCHT als radikale oder als einfache Hysterektomie durchgeführt werden?	Geplant: systematische Recherche (extern) Letztendlich: Konsens nach systematischer Recherche	<u>Dannecker</u> , Koch, Beckmann, Kimmig, Mallmann, Scharl, Bruns
Themenkomplex IX Strahlentherapie		
Was ist die Standard-RT/RCHT inklusive perkutan und Brachytherapie [bildgestützt:konventionell/CT/MRT]? (primär, adjuvant)	Geplant: LL-Adaptation + international recommendations Letztendlich: LL-Adaptation + international recommendations	<u>Marnitz-Schulze</u> , Vordermark, Scharl, Karin Jordan, Münstedt
Hat eine pelvine Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pN1 pelvin nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?	Geplant: systematische Recherche (extern) Letztendlich: Konsens nach systematischer Recherche	<u>Marnitz-Schulze</u> , Vordermark, Scharl, Karin Jordan, Münstedt
Hat eine paraaortale Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pM1 paraaortal nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?	Geplant: systematische Recherche (extern) Letztendlich: Konsens nach systematischer Recherche	<u>Marnitz-Schulze</u> , Vordermark, Scharl, Karin Jordan, Münstedt
Hat eine parallel zu einer Radio(chemo)therapie durchgeführte Hyperthermie einen Einfluss auf Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?	Geplant: systematische Recherche Letztendlich: systematische Recherche (SR/MA)	<u>Marnitz-Schulze</u> , Vordermark, Scharl, Karin Jordan, Münstedt

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Ist eine perkutane Radiochemotherapie mit bzw. ohne Brachytherapie, mit anschließender sekundärer Hysterektomie einer perkutanen Radiochemotherapie mit Brachytherapie gleichwertig In Bezug auf DFS, MFS, OS?	Geplant: systematische Recherche (extern) Letztendlich: Konsens nach systematischer Recherche	<u>Marnitz-Schulze</u> , Vordermark, Scharl, Karin Jordan, Münstedt
Hat die adjuvante Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie bei pN1 oder anderen Risikofaktoren ohne therapeutische Lymphonodektomie (Abbruch der OP, Zytologische Sicherung, bildgestützte Sicherung) einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?	Geplant: LL-Adaptation + Aktualisierungsrecherche Letztendlich: Konsens	<u>Marnitz-Schulze</u> , Vordermark, Scharl, Karin Jordan, Münstedt
Gibt es klinische Situationen, in denen die intraoperative Strahlentherapie eine Rolle spielt?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Marnitz-Schulze</u> , Vordermark, Scharl, Karin Jordan, Münstedt
Welchen Einfluss auf die Prognose hat eine Anämie unter Radiochemotherapie?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Marnitz-Schulze</u> , Vordermark, Scharl, Karin Jordan, Münstedt
Themenkomplex X Medikamentöse Therapie		
Ist die neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Operation der primären Radiochemotherapie (perkutan + Brachytherapie) gleichwertig?	Geplant: systematische Recherche Letztendlich: systematische Recherche (SR/MA) und Konsens nach systematischer Recherche	Beckmann, Koch, <u>Mallmann</u> , Welt, Hindenburg, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Zimmer
Welche Substanzen sollten bei der neoadjuvanten Chemotherapie verwendet werden?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Beckmann, Koch, <u>Mallmann</u> , Welt, Hindenburg, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Zimmer
Wie sollte die neoadjuvante Chemotherapie appliziert werden?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Beckmann, Koch, <u>Mallmann</u> , Welt, Hindenburg, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze,

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
		Zimmer
Wie wird der therapeutische Effekt der neoadjuvanten CHT dokumentiert/gemessen?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Beckmann, Koch, <u>Mallmann</u> , Welt, Hindenburg, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Zimmer
Wie sind histologisch gesicherte positive Lymphknoten (pelvin, paraaortal) nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch sowie für die weitere Therapieplanung zu bewerten?	Geplant: systematische Recherche Letztendlich: Konsens nach systematischer Recherche	Beckmann, Koch, <u>Mallmann</u> , Welt, Hindenburg, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Zimmer
Wie sind radiologisch gesicherte positive Lymphknoten (pelvin, paraaortal) nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch sowie für die weitere Therapieplanung zu bewerten?	Geplant: systematische Recherche Letztendlich: Konsens nach systematischer Recherche	Beckmann, Koch, <u>Mallmann</u> , Welt, Hindenburg, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Zimmer
In welchen Resektionsgrenzen sollte nach neoadjuvanter Chemotherapie operiert werden?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Beckmann, Koch, <u>Mallmann</u> , Welt, Hindenburg, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Zimmer
Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der prim alleinigen OP mit adjuvanten Therapien gleichwertig?	Geplant: systematische Recherche Letztendlich: Konsens	Beckmann, Koch, <u>Mallmann</u> , Welt, Hindenburg, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Zimmer
Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der prim alleinigen OP ohne adjuvanten Therapien gleichwertig?	Geplant: systematische Recherche Letztendlich: Konsens	Beckmann, Koch, <u>Mallmann</u> , Welt, Hindenburg, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Zimmer

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Gibt es Indikationen zur adjuvanten posttherapeutischen Chemotherapie?	Geplant: LL-Adaptation + Konsens Letztendlich: Konsens	Beckmann, Koch, <u>Mallmann</u> , Welt, Hindenburg, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Zimmer
Welche Substanzen sollten bei der adjuvanten Chemotherapie verwendet werden?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Beckmann, Koch, <u>Mallmann</u> , Welt, Hindenburg, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Zimmer
Wie sollte die adjuvante Chemotherapie appliziert werden?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Beckmann, Koch, <u>Mallmann</u> , Welt, Hindenburg, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Zimmer
Wie wird der therapeutische Effekt der adjuvanten CHT dokumentiert/gemessen?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Beckmann, Koch, <u>Mallmann</u> , Welt, Hindenburg, Wight, Vordermark, Marnitz-Schulze, Zimmer
Themenkomplex XI Stadienabhängige Therapie (Anmerkung: Bearbeitung erst nach den anderen Therapiefragen)		
Ist die systematische alleinige pelvine bzw. kombiniert mit paraaortaler LNE vor primärer Radiochemotherapie (z.B. bei pN+) sinnvoll? Nur Debulking?	Geplant: systematische Recherche (extern) Letztendlich: Konsens nach systematischer Recherche	s. Themenkomplex Operative Therapie
Bis zu welchem FIGO-Stadium ist Fertilitätserhalt möglich?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	s. Themenkomplex Operative Therapie
Welche tumorspezifische Therapie kann in welcher SS-Woche durchgeführt werden? (Flowcharts geplant)	Geplant: LL-Adaptation + Konsens Letztendliche: systematische Recherche (SR/MA) + Konsens	s. Themenkomplex Operative Therapie

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Wie ist die Fertilität, Schwangerschaftsverlauf bzw. Geburt nach Trachelektomie?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	s. Themenkomplex Operative Therapie
Wie ist die Fertilität, Schwangerschaftsverlauf bzw. Geburt nach Konisation?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	s. Themenkomplex Operative Therapie
Themenkomplex XII Supportivtherapie		
Was ist die effektive Therapie von Nebenwirkungen der zervixkarzinomspezifischen (medikamentösen) Therapie [5-FU, Cisplatin, Radiatio]?	Geplant: Konsens und LL-Übernahme Letztendlich: Konsens und LL-Übernahme	<u>Karin Jordan</u> , <u>Scharl</u> , <u>Henscher</u> , <u>Haase</u> , <u>Kerschgens</u>
Themenkomplex XIII Psychoonkologie		
keine Schlüsselfragen, S3-LL, Spez. Statements (Prof. Weis PSO)	Geplant: Konsens und LL-Übernahme Letztendlich: Konsens und Orientierung an anderen S3-Leitlinien	<u>Weis</u> , <u>Damm</u> , <u>Greiner</u> , <u>Schulz-Behrendt</u> , <u>Paradies</u> , <u>Haase</u> , <u>Henscher</u>
Themenkomplex XIV Psychosoziale Medizin+		
Welche Messinstrumente eignen sich zur Ermittlung der Lebensqualität von Patientinnen bei Zervixkarzinom?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Kerschgens, <u>Henscher</u> , <u>Haase</u> , <u>Schulz-Behrendt</u> , <u>Damm</u>
Welche psychosozialen Hilfen sollen der Patientin angeboten werden?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Kerschgens, <u>Henscher</u> , <u>Haase</u> , <u>Schulz-Behrendt</u> , <u>Damm</u>
Zu welchem Zeitpunkt sollen psychosoziale Hilfen der Patientin angeboten werden?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Kerschgens, <u>Henscher</u> , <u>Haase</u> , <u>Schulz-Behrendt</u> , <u>Damm</u>
In welchem Maße gelingt nach Zervixkarzinombehandlung die	Datenanfrage DRV	Kerschgens, <u>Henscher</u> , <u>Haase</u> ,

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
berufliche Reintegration?		Schulz-Behrend, Damm
Themenkomplex XV Komplementäre und Alternative Medizin		
Gibt es alternativmedizinische Behandlungsoptionen, die eine konventionelle medizinische Behandlung ersetzen könnten?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Münstedt</u> , Freitag, Hindenburg, Zygmunt, Haase
Wenn ja, welche?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Münstedt</u> , Freitag, Hindenburg, Zygmunt, Haase
Gibt es komplementärmedizinische Maßnahmen, die geeignet sind, die konventionelle Therapie sinnvoll zu unterstützen?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Münstedt</u> , Freitag, Hindenburg, Zygmunt, Haase
Wenn ja welche und in welchen Therapiesituationen?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Münstedt</u> , Freitag, Hindenburg, Zygmunt, Haase
Themenkomplex XVI Rehabilitation		
Welche (physiotherapeutischen) Maßnahmen gibt es bei postoperativen Bewegungsstörungen ?	Geplant: systematische Recherche Frau Tholen Letztendlich: systematische Recherche Frau Tholen	Henscher, Tholen, __Gärtner, Koch, <u>Kerschgens</u> , Karin Jordan, Schulz-Behrend, Haase, Damm
Welche Maßnahmen gibt es bei Blasenfunktionsstörungen/radiogene Zystitis?	Geplant: systematische Recherche Frau Tholen Letztendlich: Konsens	Henscher, Tholen, __Gärtner, Koch, <u>Kerschgens</u> , Karin Jordan, Schulz-Behrend, Haase, Damm
Welche Maßnahmen gibt es bei Darmfunktionsstörungen/radiogene Proktitis?	Geplant: systematische Recherche Frau Tholen Letztendlich: Konsens	Henscher, Tholen, __Gärtner, Koch, <u>Kerschgens</u> , Karin Jordan, Schulz-Behrend, Haase, Damm

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Welche Maßnahmen gibt es bei Lymphödem?	Geplant: systematische Recherche Frau Tholen Letztendlich: de novo Frau Tholen	Henscher, Tholen, Gärtner, Koch, <u>Kerschgens</u> , Karin Jordan, Schulz-Behrend, Haase, Damm
Was ist die suffiziente Therapie des Lymphödems und wann sollte begonnen werden (Präventive Lymphdrainage)?	Geplant: systematische Recherche Frau Tholen Letztendlich: de novo Frau Tholen	Henscher, Tholen, Gärtner, Koch, <u>Kerschgens</u> , Karin Jordan, Schulz-Behrend, Haase, Damm
Welchen therapeutischen Optionen gibt es nach Denervierung?	Geplant: systematische Recherche Frau Tholen Letztendlich: Konsens	Henscher, Tholen, Gärtner, Koch, <u>Kerschgens</u> , Karin Jordan, Schulz-Behrend, Haase, Damm
Was ist die optimale Therapie und Prophylaxe vulvovaginaler Beschwerden? Haben diese Therapien Auswirkungen auf DFS, MFS, OS?	Geplant: systematische Recherche Frau Tholen Letztendlich: Konsens	Henscher, Tholen, Gärtner, Koch, <u>Kerschgens</u> , Karin Jordan, Schulz-Behrend, Haase, Damm
Kann Bewegungstherapie eine Fatigue reduzieren ? Welche Therapiefrequenzen sind notwendig ?	Geplant: systematische Recherche Frau Tholen Letztendlich: de novo Frau Tholen	Henscher, Tholen, Gärtner, Koch, <u>Kerschgens</u> , Karin Jordan, Schulz-Behrend, Haase, Damm
Themenkomplex XVII Nachsorge		
Primäre Therapie OP		
Führt die vaginale bimanuelle Untersuchung nach primärer Therapie zu einer früheren Erkennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke, Beckmann, <i>Manfred Steiner, Reinhardt, Kerschgens, Schulz-Behrendt, Haase, Henscher, Teichmann</i>
Führt die Zytologie nach primärer Therapie zu einer früheren Er-	Geplant: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke,

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
kennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	Letztendlich: Konsens	Beckmann, <i>Manfred Steiner</i> , Reinhardt, Kerschgens, Schulz-Behrendt, Haase, Henscher, Teichmann
Führt die Kolposkopie nach primärer Therapie zu einer früheren Erkennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke, Beckmann, <i>Manfred Steiner</i> , Reinhardt, Kerschgens, Schulz-Behrendt, Haase, Henscher, Teichmann
Führt die Vaginalsonographie nach primärer Therapie zu einer früheren Erkennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke, Beckmann, <i>Manfred Steiner</i> , Reinhardt, Kerschgens, Schulz-Behrendt, Haase, Henscher, Teichmann
Führt die kolposkopisch gestützte Biopsie nach primärer Therapie zu einer früheren Erkennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke, Beckmann, <i>Manfred Steiner</i> , Reinhardt, Kerschgens, Schulz-Behrendt, Haase, Henscher, Teichmann
Führt die HPV-Testung nach primärer Therapie zu einer früheren Erkennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke, Beckmann, <i>Manfred Steiner</i> , Reinhardt, Kerschgens, Schulz-Behrendt, Haase, Henscher, Teichmann
Primäre Therapie Radio(chemo)therapie		

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Führt die vaginale bimanuelle Untersuchung nach primärer Therapie zu einer früheren Erkennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke, Beckmann, <i>Manfred Steiner</i> , <i>Reinhardt</i> , <i>Kerschgens</i> , <i>Schulz-Behrendt</i> , <i>Haase</i> , <i>Henscher</i> , <i>Teichmann</i>
Führt die Zytologie nach primärer Therapie zu einer früheren Erkennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke, Beckmann, <i>Manfred Steiner</i> , <i>Reinhardt</i> , <i>Kerschgens</i> , <i>Schulz-Behrendt</i> , <i>Haase</i> , <i>Henscher</i> , <i>Teichmann</i>
Führt die Kolposkopie nach primärer Therapie zu einer früheren Erkennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke, Beckmann, <i>Manfred Steiner</i> , <i>Reinhardt</i> , <i>Kerschgens</i> , <i>Schulz-Behrendt</i> , <i>Haase</i> , <i>Henscher</i> , <i>Teichmann</i>
Führt die Vaginalsonographie nach primärer Therapie zu einer früheren Erkennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke, Beckmann, <i>Manfred Steiner</i> , <i>Reinhardt</i> , <i>Kerschgens</i> , <i>Schulz-Behrendt</i> , <i>Haase</i> , <i>Henscher</i> , <i>Teichmann</i>
Führt die kolposkopisch gestützte Biopsie nach primärer Therapie zu einer früheren Erkennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke, Beckmann, <i>Manfred Steiner</i> , <i>Reinhardt</i> , <i>Kerschgens</i> , <i>Schulz-Behrendt</i> , <i>Haase</i> , <i>Henscher</i> , <i>Teichmann</i>

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Führt die HPV-Testung nach primärer Therapie zu einer früheren Erkennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke, Beckmann, <i>Manfred Steiner</i> , <i>Reinhardt</i> , <i>Kerschgens</i> , <i>Schulz-Behrendt</i> , <i>Haase</i> , <i>Henscher</i> , <i>Teichmann</i>
Welche Untersuchung (inklusive Bildgebung und Tumormarker SCC) in welchem Intervall verbessert das DFS, MFS, OS im Rahmen der Nachsorge bei asymptomatischer Patientin?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke, Beckmann, <i>Manfred Steiner</i> , <i>Reinhardt</i> , <i>Kerschgens</i> , <i>Schulz-Behrendt</i> , <i>Haase</i> , <i>Henscher</i> , <i>Teichmann</i>
Welche Untersuchung (inklusive Bildgebung und Tumormarker SCC) in welchem Intervall verbessert das DFS, MFS, OS im Rahmen der Nachsorge bei symptomatischer Patientin?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke, Beckmann, <i>Manfred Steiner</i> , <i>Reinhardt</i> , <i>Kerschgens</i> , <i>Schulz-Behrendt</i> , <i>Haase</i> , <i>Henscher</i> , <i>Teichmann</i>
Verbessert die Nachsorge das DFS, MFS, OS?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke, Beckmann, <i>Manfred Steiner</i> , <i>Reinhardt</i> , <i>Kerschgens</i> , <i>Schulz-Behrendt</i> , <i>Haase</i> , <i>Henscher</i> , <i>Teichmann</i>
Wenn ja in welcher Form?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke, Beckmann, <i>Manfred Steiner</i> , <i>Reinhardt</i> , <i>Kerschgens</i> , <i>Schulz-Behrendt</i> , <i>Haase</i> , <i>Henscher</i> , <i>Teichmann</i>
Wenn nein, was sollte dann Ziel der Nachsorge sein?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	Koch, <u>Hillemanns</u> , Jentschke, Beckmann, <i>Manfred Steiner</i> ,

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
		<i>Reinhardt, Kerschgens, Schulz-Behrendt, Haase, Henscher, Teichmann</i>
Themenkomplex XVIII Lokalrezidiv		
Welche Therapien sind wirksam und sinnvoll beim Rezidiv? (inklusive zielgerichtet)	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Wight</u> , Koch, Beckmann, <i>Reinhardt, Marnitz-Schulze, Hamm, Bruns, Kimmig</i>
Welche medikamentöse Therapie sollte bei nicht-operablem bzw. nicht-zu bestrahlendem Rezidiv verabreicht werden (Welche Substanzen, Welche Dosierung)?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Wight</u> , Koch, Beckmann, <i>Reinhardt, Marnitz-Schulze, Hamm, Bruns, Kimmig</i>
Welche medikamentöse Therapie sollte nach Cisplatin-Vorbehandlung verabreicht werden?	Geplant: LL-Adaptation und Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Wight</u> , Koch, Beckmann, <i>Reinhardt, Marnitz-Schulze, Hamm, Bruns, Kimmig</i>
Welche Rolle spielt die Bildgebung bei der Diagnostik (Sono, MRT, CT, PET oder PET-CT) von Rezidiven? (Therapieplanung/Therapiemonitoring)	Geplant: LL-Adaptation und Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Wight</u> , Koch, Beckmann, <i>Reinhardt, Marnitz-Schulze, Hamm, Bruns, Kimmig</i>
Welche Möglichkeiten der Bestrahlung gibt es nach Radiochemotherapie?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Wight</u> , Koch, Beckmann, <i>Reinhardt, Marnitz-Schulze, Hamm, Bruns, Kimmig</i>
Wann ist eine Exenteration indiziert?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Wight</u> , Koch, Beckmann, <i>Reinhardt, Marnitz-Schulze, Hamm, Bruns, Kimmig</i>
Wie kann prätherapeutisch (invasiv, nicht invasiv) die Resektabilität eines Rezidivs beurteilt werden?	Geplant: LL-Adaptation und Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Wight</u> , Koch, Beckmann, <i>Reinhardt, Marnitz-Schulze, Hamm,</i>

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
		<i>Bruns, Kimmig</i>
Gibt es Indikationen zur Debulking-OP eines Rezidivs?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Wight</u> , Koch, Beckmann, <i>Reinhardt, Marnitz-Schulze, Hamm, Bruns, Kimmig</i>
Gibt es eine Indikation zur Hyperthermiebehandlung (allein oder in Kombination) beim Rezidiv?	Geplant: Konsens Letztendlich: systematische Recherche (SR/MA)	<u>Wight</u> , Koch, Beckmann, <i>Reinhardt, Marnitz-Schulze, Hamm, Bruns, Kimmig</i>
Themenkomplex XIX Metastasen		
Welche Therapien sind wirksam und sinnvoll bei Metastasen? (inklusive zielgerichtet)	Geplant: Konsens Letztendlich systematische Recherche (SR/MA) + de novo eigene Recherche	<u>Mallmann</u> , Koch, Beckmann, <i>Marnitz-Schulze, Welt, Hamm, Bruns, Reinhardt</i>
Welche medikamentöse Therapie sollte bei neu aufgetretenen Metastasen verabreicht werden (welche Substanzen, Dosierungen)?	Geplant: Konsens Letztendlich: systematische Recherche (SR/MA) + eigene Recherche	<u>Mallmann</u> , Koch, Beckmann, <i>Marnitz-Schulze, Welt, Hamm, Bruns, Reinhardt</i>
Welche Therapie sollte nach Cisplatin-Vorbehandlung verabreicht werden?	Geplant: Konsens Letztendlich: systematische Recherche (SR/MA)	<u>Mallmann</u> , Koch, Beckmann, <i>Marnitz-Schulze, Welt, Hamm, Bruns, Reinhardt</i>
Welche Rolle spielt die Bildgebung bei der Diagnostik (Sono, MRT, CT, PET oder PET-CT, Szinti) von Metastasen? (Therapieplanung/Therapiemonitoring)	Geplant: LL-Adaptation+Konsens Letztendlich: Konsens	<u>Mallmann</u> , Koch, Beckmann, <i>Marnitz-Schulze, Welt, Hamm, Bruns, Reinhardt</i>
Welche Bedeutung hat pM1 (paraaortal) im Vergleich zu pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) für die Therapie?	Geplant: systematische Recherche (extern) Letztendlich: Konsens	<u>Mallmann</u> , Koch, Beckmann, <i>Marnitz-Schulze, Welt, Hamm, Bruns, Reinhardt</i>

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiatio)?	Geplant: de novo extern Letztendlich: Konsens nach systematischer Recherche	<u>Mallmann</u> , Koch, Beckmann, Marnitz-Schulze, Welt, Hamm, Bruns, Reinhardt
Themenkomplex XX palliativmedizinische Begleitung		
S3-LL, Spez. Statements (Prof Voltz DGP, PD Dr. Jan Gärtner, Prof. Kleeberg APM der DKG)	Geplant: Konsens und LL-Übernahme Letztendlich: Konsens und LL-Übernahme	Gärtner, <u>Welt</u> , Karin Jordan, Paradies, Haase, Voltz
Welche palliativmedizinischen Bedürfnisse der Patientinnen sind im Rahmen des Behandlungskonzepts zu berücksichtigen?	Geplant: Konsens und LL-Übernahme Letztendlich: Konsens und LL-Übernahme	Gärtner, <u>Welt</u> , Karin Jordan, Paradies, Haase, Voltz
Wie kann die angemessene Berücksichtigung dieser Bedürfnisse sichergestellt werden?	Geplant: Konsens und LL-Übernahme Letztendlich: Konsens und LL-Übernahme	Gärtner, <u>Welt</u> , Karin Jordan, Paradies, Haase, Voltz

Legende: MA = Meta-Analyse, SR = systematic review, LL = Leitlinie

11.10. Zeitlicher Ablauf, methodische Schritte, Verantwortlichkeiten der Erstellung der S3-Leitlinie (Upgrade von S2k-Leitlinie) 2010-2014

Thema	Verantwortlich	Aufgaben	Zeitfenster
Initialisierung	Koordinator, Steuergruppe	Erstellung eines Projektablaufplans Fördermittelbeantragung Konstituierung der Leitlinien-Steuergruppe (Themenkomplexsprecher plus Redaktionsteam)	Bis 10.2010
Bedarfsanalyse	Koordinator, Steuergruppe	Vorabrecherchen, Entwurf von Schlüsselfragen, die in der Leitlinie adressiert werden sollen einschließlich Priorisierung hinsichtlich systematischer Literaturrecherchen (orientiert am Algorithmus des Versorgungsablaufs)	Bis 12.2010
Vorbereitung	Koordinator, Leitliniensteuergruppe	Konstituierung des Redaktionsteams (Koordinator, wissenschaftlicher Mitarbeiter, 3 Experten) Erstellung des Leitlinien-Anmeldeformulars für AWMF	Bis 12.2010
	Koordinator, Redaktionsteam	Einladung der noch hinzuzuziehenden Fachgesellschaften/Organisationen Bitte um Benennung eines Mandatsträgers Formale Anmeldung der Leitlinie bei der AWMF Anlage einer Referenzdatenbank und einer pdf-Bibliothek für Literatur	Bis 02.2011
1. Kick-off-Meeting: 1. Treffen der Leitliniengruppe	Alle	Feststellung der Vollständigkeit der LL-Gruppe, Nachbenennungen Vorstellung und Festlegung des Methodischen Konzepts (DELBI, Projektplan) Konstituierung von themenbezogenen Arbeitsgruppen Erläuterung und Einholung der Interessenkonflikterklärungen	05.2011

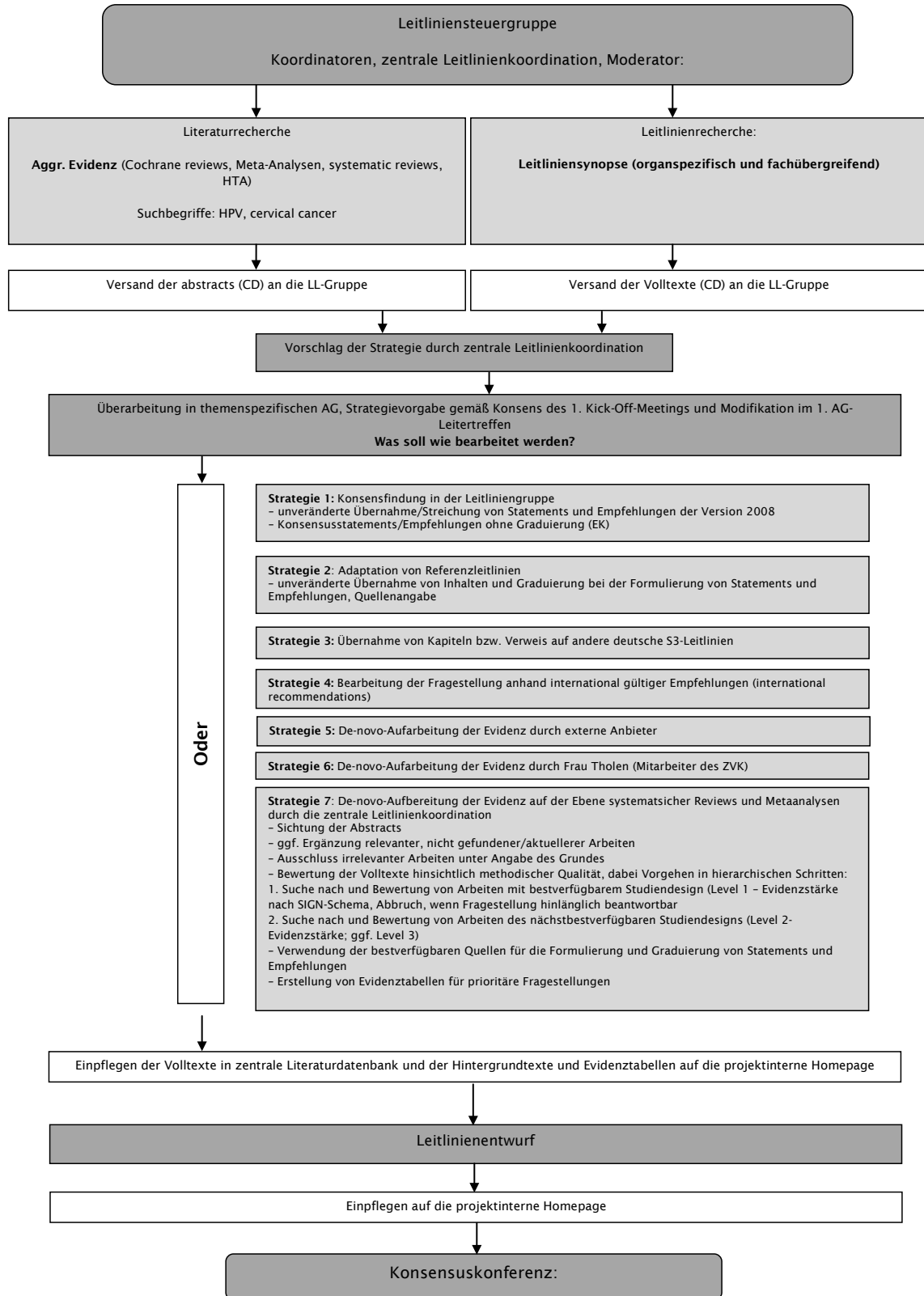
Thema	Verantwortlich	Aufgaben	Zeitfenster
		<p>Erarbeitung und Priorisierung sowie Konsentierung der Schlüsselfragen zur externen Evidenzrecherche</p> <p>Darstellung der Evidenzgrundlagen</p> <p>Adaptation der systematischen Reviews.</p>	
Nachbearbeitung	Alle	Gemäß den Beschlüssen, method. Vorgaben s. Protokoll	Bis 10.2011
Erstellung einer Leitliniensynopse, Vorbereitung der Primärliteraturrecherche	Koordinator, Leitliniensteuergruppe, Redaktionsteam	<p>Recherche nach existierenden Leitlinien zum Thema (Datenbanken über AWMF, ÄZQ, GIN, pubmed)</p> <p>Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien (Themenbezug, Aktualität, Publikationssprache, evidence-/Konsensbasierung, Übertragbarkeit auf Deutschland, Erfolgsberichte zu Implementierung/Evaluierung)</p> <p>Bewertung der methodischen Qualität (DELBI)</p> <p>Tabellarische Gegenüberstellung der als Ergebnis der ersten Konsensusfindung verabschiedeten klinischen Fragen mit den Inhalten der ausgewählten Leitlinien und der ihnen zugrundeliegenden Literatur</p> <p>Versand an die Leitliniengruppe und Verwaltung über Onlinedatenbank mit Zugang für alle Leitlinienmitglieder (inklusive Volltexte und Quellliteratur)</p>	08.2012
Primärliteraturrecherche durch einen externen Auftragnehmer	Koordinator, Redaktionsteam, Methodiker, Leitliniensteuergruppe	s. Kostenvoranschlag	Ab 01.2013
	Koordinator, Redaktionsteam, Leitliniensteuergruppe	Begrenzte Recherche nach systematischen Reviews ab 2000, Bewertung nach SIGN Kriterien	Ab 10.2012
Vorbereitung für Konsensus	Koordinator, Steuergruppe	Bestellung der Originalarbeiten, Einpflegen in die Datenbanken, AG-Kommunikation, Zu-	Bis 01.2013

Thema	Verantwortlich	Aufgaben	Zeitfenster
		sammenführung der Texte, Überarbeitung der Synopse	
Erstellung erster Textentwürfe	Alle	Beginn der Arbeit in Kleingruppen (Autoren): Erarbeitung von Schlüsselempfehlungen und Textentwürfen für die auf der Basis der Leitliniensynopse hinlänglich beantwortbaren oder konsensbasierten klinischen Fragen	Bis 12.2012
1. Konsensusprozess: 2. Treffen der Leitliniengruppe	Alle	Einführung in die Technik des formalen Konsensusverfahrens Methodikrefresher (Template, LL-Adaptation) Vorstellung GRADE Vorstellen der externen und internen Rechercheergebnisse, der Leitliniensynopse, sowie der ersten Ergebnisse des externen Auftraggebers; Auftragsüberarbeitung bzw. Priorisierung und Konsentierung der Fragen Outcomepriorisierung GRADE strukturierte Abstimmung für jeden Themenkomplex Beschlüsse zu weiterem Überarbeitungsbedarf und zum weiterem Vorgehen	12.2012
Nachbearbeitung	Alle	Gemäß den Beschlüssen, method. Vorgaben s. Protokoll	Bis 04.2012
Konsensusprozess 1.1: 3. Treffen der Leitliniengruppe	Alle	strukturierte Abstimmung für die aus der 1. Konsensuskonferenz verbliebenen bzw. überarbeiteten Themenkomplexe Beschlüsse zu weiterem Überarbeitungsbedarf und zum weiterem Vorgehen	12.2012
Nachbearbeitung	Alle	Gemäß den Beschlüssen, method. Vorgaben s. Protokoll	Bis 02.2013
Konsensusprozess 2: 4. Treffen der Leitliniengruppe	Alle	strukturierte Abstimmung für die aus der Konsensuskonferenz 1.1 verbliebenen bzw. überarbeiteten Themenkomplexe	06.2013

Thema	Verantwortlich	Aufgaben	Zeitfenster
		Beschlüsse zu weiterem Überarbeitungsbedarf und zum weiterem Vorgehen	
Nachbearbeitung	Alle	Gemäß den Beschlüssen, method. Vorgaben s. Protokoll	Bis 09.2013
Fertigstellung des Evidenzberichts	Externer Auftragnehmer	s. Kostenvoranschlag	Bis 10.2013
Ausarbeitung	Alle	Arbeit in Kleingruppen (Autoren) Erarbeitung von Schlüsselempfehlungen und Textentwürfen für die auf der Basis der Recherche beantwortbaren klinischen Fragen sowie auf Basis des Evidenzberichts Prüfung der methodischen Bewertung, Klinische Bewertung Entwurf der Schlüsselempfehlungen mit evidence- und Empfehlungsgraden Diskussion und Entwurf des Fließtextes der Leitlinie und von Algorithmen in Arbeitsgruppentreffen mit den Autoren	Bis 11.2013
Vorbereitung für Konsensus	Koordinator, Steuergruppe	Bestellung der Originalarbeiten, Einpflegen in die Datenbanken, AG-Kommunikation, Zusammenführung der Texte, Überarbeitung der Synopse Unterstützung der Externen Anbieter (klinische Bewertung)	Bis 11.2013
3. strukturierter. Konsensusprozess 5. Treffen der Leitliniengruppe	Alle	Formale Konsentierung der Schlüsselempfehlungen mit Empfehlungsgraden im Nominalen Gruppenprozess, 2 Tage	11.2013
Nachbearbeitung	Alle	Gemäß den Beschlüssen, method. Vorgaben s. Protokoll	Bis 01.2014
Entwurf von Qualitätsindikatoren	Koordinator, Redaktionsteam, Leitliniensteuergruppe	Ableitung aus Empfehlungen mit hohem Evidenzniveau (1) und hohem Empfehlungsgrad (A); Ergänzung durch bereits in Zentren eingesetzte Indikatoren	Bis 02.2014

Thema	Verantwortlich	Aufgaben	Zeitfenster
Konsentierung von Qualitätsindikatoren	Alle	Delphiverfahren, geleitet durch Koordinator und wiss. Mitarbeiter	03.2014
Ausarbeitung: Konsultationsphase und Verabschiedung	Koordinator, Redaktionsteam, Leitliniensteuergruppe	Zusammenfügung der Texte, Endredaktion, Ausarbeitung von Langversion, Kurzversion, Algorithmen, Vorbereitung der Patientinnenversion Leitlinienmethodenreport wird bereits prospektiv entworfen und im Projektverlauf kontinuierlich fortgeschrieben) (Koordinator) Veranlassung der externen Begutachtung	Bis 09.2014
Publikation	Koordinatoren	Externe Begutachtung. Endgültige Abstimmung durch die Leitliniengruppe im Delphiverfahren, formale Verabschiedung durch beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen	Bis 09.2014
Publikation	Koordinatoren	Vollversion in englischer Sprache Kitteltaschenformat Internetdarstellung, Broschüren	Erstvorstellung 09.2014;
Publikation	Koordinatoren	Patientinnenversion	alle Versionen 03.2015

11.11. Algorithmus Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung von Quellen



11.12. Methodische Qualität der wissenschaftlichen Belege: Klassifizierung der Evidenzstärke

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 39 aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>).

Die Stärke der Evidenz kennzeichnet die methodische Validität der einer Empfehlung zugrunde liegenden Studie. Dabei wird neben dem Studiendesign auch die Durchführungs- und Auswertungsqualität der Studien betrachtet. Bei Feststellung eines Risikos für systematische Verzerrungen der Ergebnisse aufgrund methodischer Mängel erfolgt eine Abstufung um einen Level. Bei erheblichen Mängeln erfolgt der Ausschluss der Studie.


Tabelle 39: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung


11.13. Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

11.14. SIGN-Checklist

		1. Methodology Checklist 2: Controlled Trials	
Study identification <i>(Include author, title, year of publication, journal title, pages)</i>			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
Before completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> 1. Is the paper a randomised controlled trial or a controlled clinical trial? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a controlled clinical trial questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+ 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist. 			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
2. SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
<i>In a well conducted RCT study...</i>		3. Does this study do it?	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. ⁱ	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised. ⁱⁱ	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used. ⁱⁱⁱ	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	Subjects and investigators are kept 'blind' about treatment allocation. ^{iv}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial. ^v	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation. ^{vi}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way. ^{vii}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed? ^{viii}		
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis). ^{ix}	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites. ^x	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			

2.1	<p>4. How well was the study done to minimise bias?</p> <p>5. Code as follows:^{xi}</p> <p>6.</p>	<p>High quality (++) <input type="checkbox"/></p> <p>Acceptable (+) <input type="checkbox"/></p> <p>Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/></p>
2.2	<p>Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?</p>	
2.3	<p>Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?</p>	
2.4	<p>Notes. Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p>	

		Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses	
SIGN		SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. <i>BMC Medical Research Methodology</i> 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10 [cited 10 Sep 2012]	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)			
Guideline topic:		Key Question No:	
Before completing this checklist, consider:			
1. Is the paper a systematic review or meta-analysis? IF NO reject. IF YES continue.			
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF YES complete the checklist.			
Checklist completed by:			
Section 1: Internal validity			
In a well conducted systematic review:		Does this study do it?	
1.1	The study addresses a clearly defined research question. ⁱ	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	At least two people should select studies and extract data. ⁱⁱ	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	A comprehensive literature search is carried out. ⁱⁱⁱ	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The authors clearly state if or how they limited their review by publication type. ^{iv}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.5	The included and excluded studies are listed. ^v	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.6	The characteristics of the included studies are provided. ^{vi}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.7	The scientific quality of the included studies is assessed and documented. ^{vii}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

1.8	The scientific quality of the included studies was assessed appropriately. ^{vii}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.9	Appropriate methods are used to combine the individual study findings. ^{ix}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.10	The likelihood of publication bias is assessed. ^x	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.11	Conflicts of interest are declared. ^{xi}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review? ^{xii}	High quality (++) <input type="checkbox"/>	
		Acceptable (+) <input type="checkbox"/>	
		Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>	
2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2.3	Notes: ^{xiii}		

12. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der Suche nach bestehenden evidenzbasierten Leitlinien.....	29
Abbildung 2: Flowchart zur Recherche nach aggregierter Evidenz	54
Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Evidenz und Empfehlung [5].....	123

13. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der beteiligten Arbeitsgemeinschaften, Fachgesellschaften, Organisationen und Patientenvertretergruppen sowie der entsandten Mandatsträger	19
Tabelle 2: Drei-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF	25
Tabelle 3: PICO(S)-Kriterien.....	26
Tabelle 4: Adaptierte Empfehlungen der Leitlinienversion 1.0.....	31
Tabelle 5: PICO(S)-Schema – Suche 1	32
Tabelle 6: PICO(S)-Schema – Suche 2	32
Tabelle 7: Evidenztabelle zur Aktualisierungsrecherche zum Thema Anämie unter Radiochemotherapie	36
Tabelle 8: Schlüsselfragen, die durch externe Auftragnehmer bearbeitet wurden	47
Tabelle 9: Priorisierte Zielgrößen der Leitliniengruppe für die Fragestellung, die durch CEB Basel bearbeitet werden sollten	48
Tabelle 10: PICO(S)-Schema der Recherche nach Recherche nach Systematischen Reviews und Meta-Analysen	52
Tabelle 11: Evidenztabelle der systematischen Übersichtsarbeiten/ Meta-Analysen zu diagnostischen Fragen.....	62
Tabelle 12: Evidenztabelle der systematischen Übersichtsarbeiten/Meta-Analysen zu therapeutischen Fragen.....	71
Tabelle 13: PICO(S)-Schema der Recherche zu Bevacizumab.....	96
Tabelle 14: Suchstrategie der Recherche zu Bevacizumab	96
Tabelle 15: Ausgeschlossene Studien aus der Recherche zu Bevacizumab	98
Tabelle 16: Konsensusstärke und Evidenzgrundlage der Empfehlungen und Statements	104
Tabelle 17: Konsensusstärke und Level of Evidence der abgestimmten Abbildungen/Flowcharts	119
Tabelle 18: Klassifikation der Konsensusstärke (übernommen aus der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (AWMF-Registernummer 021 -007OL)	125
Tabelle 19: Anwesenheiten der Beteiligten bei den Konferenzen und Zugehörigkeiten zu den FG/AG128	
Tabelle 20: Anwesenheiten der Beteiligten bei der Webkonferenz zu Bevacizumab und Zugehörigkeiten zu den FG/AG.....	132
Tabelle 21: Anwesenheiten der Beteiligten bei der finalen Webkonferenz nach der Konsultationsfassung und Zugehörigkeiten zu den FG/AG	135
Tabelle 22: Kriterien für potentielle Qualitätsindikatoren	144
Tabelle 23: Beteiligte der AG Qualitätsindikatoren am 1. Präsenztreffen.....	145
Tabelle 24: Beteiligte der AG Qualitätsindikatoren an der Telefon/Webkonferenz.....	146
Tabelle 25: Kommentare zur Konsultationsfassung der Leitlinie und Reaktionen der Leitliniengruppe	148
Tabelle 26: Kategorien für die Bewertung der Interessenkonflikte	163
Tabelle 27: Qualitätsbewertungen der für Adaptationen berücksichtigten evidenzbasierten Leitlinien	170
Tabelle 28: Suchstrategie 1 (RCT+Metaanalyse, Zervix-Ca, Epo/Transfusion).....	171
Tabelle 29: Suchstrategie 2 (Metaanalyse, Karzinom allgemein, Epo/Transfusion):.....	173
Tabelle 30: Suchstrategie Cochrane Library zu Diagnostik	175
Tabelle 31: Suchstrategie Cochrane Library zu Therapie.....	176
Tabelle 32: Suchstrategie Medline (Pubmed) zu Diagnostik.....	178
Tabelle 33: Tabelle 34: Suchstrategie Medline (Pubmed) zu Therapie.....	181

Tabelle 35: Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen.....	185
Tabelle 36: Zuordnung der Leitlinienbeteiligten zu den Problemkategorien der Interessenkonflikte ..	197
Tabelle 37: Umgang mit Interessenkonflikten der Kategorie II (nach erster Bewertung).....	200
Tabelle 38: Schlüsselfragen und Strategie der Evidenzaufarbeitung	202
Tabelle 39: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN.....	229

14. Literaturverzeichnis

1. Mangler, M., et al., *Aspects of Therapy for Cervical Cancer in Germany 2012 - Results from a Survey of German Gynaecological Hospitals*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2013. **73**(3): p. 227-238.
2. Marnitz, S., et al., *Patterns of care in patients with cervical cancer 2012: results of a survey among German radiotherapy departments and out-patient health care centers*. Strahlenther Onkol, 2014. **190**(1): p. 34-40.
3. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M. *Handbuch Patientenbeteiligung*. 2008 [cited äzq Schriftenreihe 33 23.01.12]; Available from: <http://www.aezq.de/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe33.pdf>.
4. Muche-Borowski, C. and I. Kopp, *Wie eine Leitlinie entsteht*. ZHerz-Thorax-Gefäßchir, 2011. **25**: p. 217-223.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].
6. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M. *Manual Patienteninformation. Empfehlungen zur Erstellung evidenzbasierter Patienteninformationen*. . 2006 [cited äzq Schriftenreihe 25 23.01.12]; Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe25.pdf>.
7. (SIGN)., S.I.G.N. *SIGN 50: A guideline developers' handbook*. Edinburgh: SIGN. 2011 23.01.2012]; Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>.
8. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), A.d.W.-s.M.F.A. *Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8 2008*. 2008 23.01.12]; Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>.
9. Richardson, W., et al., *SAGES guidelines for the use of laparoscopic ultrasound*. Surg Endosc, 2010. **24**(4): p. 745-56.
10. NICE, *Topotecan for the treatment of recurrent and stage IVB cervical cancer*. 2009.
11. NCCN, *NCCN Guideline 1.2014 Cervical Cancer.pdf*. 2014.
12. Sturgeon, C.M., et al., *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers*. Clin Chem, 2010. **56**(6): p. e1-48.
13. AWMF, *S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms*. 2008.
14. Wright, T.C., Jr., et al., *2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **197**(4): p. 340-5.
15. SIGN, *SIGN: Management of Cervical Cancer*. 2008.
16. Blohmer, J.U., et al., *Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin Alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study*. J Clin Oncol, 2011. **29**(28): p. 3791-7.
17. Gupta, S., et al., *Role of recombinant human erythropoietin in patients of advanced cervical cancer treated "by chemoradiotherapy"*. Cancer Biol Ther, 2009. **8**(1): p. 13-7.
18. Strauss, H.G., et al., *Effects of anemia correction with epoetin beta in patients receiving radiochemotherapy for advanced cervical cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2008. **18**(3): p. 515-24.
19. Thomas, G., et al., *Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2008. **108**(2): p. 317-25.
20. Tonia, T., et al., *Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**: p. CD003407.
21. Glaspy, J., et al., *Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes*. Br J Cancer, 2010. **102**(2): p. 301-15.
22. Apro, M., et al., *Epoetin-beta treatment in patients with cancer chemotherapy-induced anaemia: the impact of initial haemoglobin and target haemoglobin levels on survival, tumour progression and thromboembolic events*. Br J Cancer, 2009. **101**(12): p. 1961-71.
23. Bohlius, J., et al., *Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer--meta-analysis based on individual patient data*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(3): p. CD007303.
24. Tonelli, M., et al., *Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis*. CMAJ, 2009. **180**(11): p. E62-71.
25. Ludwig, H., et al., *Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia*. J Clin Oncol, 2009. **27**(17): p. 2838-47.

26. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 395-400.
27. Thomeer, M.G., et al., *Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis*. Eur Radiol, 2013. **23**(7): p. 2005-18.
28. Zagouri, F., et al., *Molecularly targeted therapies in cervical cancer. A systematic review*. Gynecol Oncol, 2012. **126**(2): p. 291-303.
29. Kim, H.S., et al., *Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis*. Eur J Surg Oncol, 2013. **39**(2): p. 115-24.
30. Goncalves, C.V., et al., *Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy*. Sao Paulo Med J, 2009. **127**(6): p. 359-65.
31. Geetha, P. and M.K. Nair, *Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: A systematic review*. J Minim Access Surg, 2012. **8**(3): p. 67-73.
32. Bipat, S., et al., *Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review*. Gynecol Oncol, 2003. **91**(1): p. 59-66.
33. Choi, H.J., et al. *Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis (Structured abstract)*. Cancer Science, 2010. **101**, 1471-1479.
34. Kang, S., et al. *Diagnostic value of 18F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a meta-analysis (Structured abstract)*. Journal of Nuclear Medicine, 2010. **51**, 360-367.
35. Brockbank, E., et al., *Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **3**: p. Cd008217.
36. Meads, C., et al., *Positron emission tomography/computerised tomography imaging in detecting and managing recurrent cervical cancer: systematic review of evidence, elicitation of subjective probabilities and economic modelling*. Health Technol Assess, 2013. **17**(12): p. 1-323.
37. Lande, J., et al. *Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review (Provisional abstract)*. Gynecologic Oncology, 2007. **106**, 604-613.
38. Rosa Daniela, D., et al. *Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD005342.pub3.
39. Rogers, L., et al. *Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD007583.pub3.
40. Hirte, H.W., et al. *Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review (Structured abstract)*. International Journal of Gynecological Cancer, 2007. **17**, 1194-1204.
41. Scatchard, K., et al., *Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **10**: p. CD006469.
42. Tzioras, S., et al., *Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis*. Cancer Treat Rev, 2007. **33**(1): p. 24-38.
43. Charoenkwan, K. and C. Kietpeerakool *Retroperitoneal drainage versus no drainage after pelvic lymphadenectomy for the prevention of lymphocyst formation in patients with gynaecological malignancies*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD007387.pub2.
44. Lutgens, L., et al., *Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervix carcinoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(3): p. CD006377.
45. Rydzewska, L., et al., *Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**: p. CD007406.
46. Tierney, J., *Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer*. 2009.
47. *Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD008285.
48. Green, J., et al., *Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(3): p. CD002225.
49. Wang, N., et al. *Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis (Structured abstract)*. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2011. **283**, 103-108.
50. *Laparoscopic radical hysterectomy for early stage cervical cancer (Structured abstract)*. Health Technology Assessment Database, 2010.
51. Lu, D., et al., *Robotic assisted surgery for gynaecological cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **1**: p. CD008640.

52. Flynn, P., F. Kew, and R. Kisely *Interventions for psychosexual dysfunction in women treated for gynaecological malignancy*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD004708.pub2.
53. Miles, T. and N. Johnson *Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD007291.pub2.
54. Woo Yin, L., et al. *Centralisation of services for gynaecological cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD007945.pub2.
55. Lutgens, L., et al., *Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD006377.
56. Liao, S.Y., et al., *Prognostic relevance of carbonic anhydrase-IX in high-risk, early-stage cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 2010. **116**(3): p. 452-8.
57. Monk, B.J., et al., *Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer*. J Clin Oncol, 2010. **28**(22): p. 3562-9.
58. Maksymowych, W.P., et al., *Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification*. Ann Rheum Dis, 2013. **72**(1): p. 23-8.
59. Tewari, K.S., et al., *Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer*. N Engl J Med, 2014. **370**(8): p. 734-43.
60. DKG - German Cancer Society. *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau (Leitlinienprogramm Onkologie von AWMF, DKG und DKH)*. [Guideline] 2012; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
61. Urologie, D.-D.G.f., *S3-LL-Prostata-Ca.pdf*. 2011.
62. Duenas-Gonzalez, A., 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): p. 1678-85.
63. Choi, H., M.H. Palmer, and J. Park, *Meta-analysis of pelvic floor muscle training: randomized controlled trials in incontinent women*. Nurs Res, 2007. **56**(4): p. 226-34.
64. Dumoulin, C. and J. Hay-Smith, *Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD005654.
65. Hosker, G., J.D. Cody, and C.C. Norton, *Electrical stimulation for faecal incontinence in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD001310.
66. Imamura, M., et al., *Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence*. Health Technol Assess, 2010. **14**(40): p. 1-188, iii-iv.
67. Norton, C. and J.D. Cody, *Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **7**: p. CD002111.
68. Shamliyan, T.A., et al., *Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women*. Ann Intern Med, 2008. **148**(6): p. 459-73.
69. Theofrastous, J.P., et al., *Effects of pelvic floor muscle training on strength and predictors of response in the treatment of urinary incontinence*. Neurourol Urodyn, 2002. **21**(5): p. 486-90.
70. Velthuis, M.J., et al., *The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010. **22**(3): p. 208-21.
71. Cramp, F. and J. Daniel, *Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD006145.
72. Brown, J.C., et al., *Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011. **20**(1): p. 123-33.
73. Tzioras, S., et al. *Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis (Structured abstract)*. Cancer Treatment Reviews, 2007. **33**, 24-38.
74. Long, H.J., 3rd, et al., *Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 2005. **23**(21): p. 4626-33.
75. Geburtshilfe, D.-D.G.f.G.u., *S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge Maligner Ovarialtumoren"*. 2013.
76. Albert, U.S., et al., *[A guideline for guidelines--methodological report and use of the guideline women's information]*. Zentralbl Gynakol, 2003. **125**(12): p. 484-93.
77. Kopp, I.B., H.K. Selbmann, and M. Koller, *[Consensus development in evidence-based guidelines: from myths to rational strategies]*. Z Arztl Fortbild Qualitatssich, 2007. **101**(2): p. 89-95.

78. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M. *Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren*. 2009 [cited äzq
Schriftenreihe: 36; Available from:
<http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>.
79. (AWMF), A.d.W.M.F. *Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei
Fachgesellschaften*. 2010 23.01.12]; Available from:
<http://www.egms.de/static/en/journals/awmf/2010-7/awmf000206.shtml>.
80. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ä.Z.Q., *Das
Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der
Medizin*. Z Äztl Fortbild Qualitätssich, 2001. 95: p. 4-84.
81. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), A.d.W.-s.M.F.A. *Programm für Nationale
VersorgungsLeitlinien. Formular zur Erklärung über Interessenkonflikte*. 2010 23.01.12];
Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl-interessenkonflikte.pdf>.
82. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen, F. and Q.t. *Ärztliche Zentralstelle,
Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in
der Medizin*. Z Äztl Fortbild Qualitätssich, 2001. 95: p. 4-84.