

Leitlinienreport

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

Version 2.0 – März 2021
AWMF-Registernummer: 032/033OL

Leitlinienreport

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zum Leitlinienreport	6
1.1.	Autoren des Leitlinienreports	6
1.2.	Herausgeber	6
1.3.	Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie.....	6
1.4.	Finanzierung der Leitlinie.....	6
1.5.	Kontakt	6
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports	7
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	7
1.8.	Abkürzungsverzeichnis.....	7
2.	Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie	12
2.1.	Adressaten	12
2.1.1.	Patientinnenzielgruppe	12
2.1.2.	Anwenderzielgruppe.....	12
2.2.	Zielsetzung.....	12
2.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	14
3.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	15
3.1.	Koordination und Redaktion	15
3.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren	15
3.3.	Patientenbeteiligung	19
3.4.	Methodische Begleitung	19
4.	Fragestellungen und Gliederung.....	19
4.1.	Themenkomplexe	19
4.2.	Schlüsselfragen	21
5.	Methodisches Vorgehen.....	21
5.1.	Evidenzbasierung	21

5.2.	Leitlinienadaptation	22
5.2.1.	Recherche und Auswahl	22
5.2.2.	Bewertung und Extraktion der Inhalte.....	23
5.2.3.	Kapitel, die vollständig auf andere Leitlinien verweisen.....	23
5.3.	Systematische Recherchen	24
5.3.1.	Systematische Recherchen der zentralen Leitlinienkoordination auf Grundlage aggregierter Evidenz	24
5.3.2.	Konsensusstärke und Evidenzgrundlage der Empfehlungen und Statements	27
5.3.3.	Systematische Recherchen Zentralverband der Physiotherapeuten und Krankengymnasten (ZVK, Frau Tholen)	41
5.3.4.	Bewertung der Evidenz.....	43
5.3.5.	Evidenzsynthese	43
5.4.	Schema der Evidenzklassifikation.....	44
5.6.	Maßnahmen zur Qualitätssicherung des S3-Niveaus der Leitlinie.....	48
5.6.1.	Arbeitsmaterialien	48
5.6.2.	Korrespondenz	48
5.6.3.	Protokolle.....	48
5.6.4.	Verfahrensabläufe.....	48
5.6.5.	Transparenz	48
5.6.6.	Peer-Review	48
5.6.7.	Abnahme durch Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Institutionen.....	49
5.6.8.	Archivierung.....	49
5.6.9.	Einsichtnahme	49
5.6.10.	Darlegung der Evidenzgrundlage und der daraus resultierenden Empfehlungsstärke	49
5.7.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung	49
5.7.1.	Empfehlungsgraduierung.....	49
5.7.2.	Klinische Beurteilung – Klassifizierung der Empfehlungsgrade	49
5.7.3.	Statements	51
5.7.4.	Expertenkonsens (EK)	51
5.7.5.	Expertenkonsens (EK) nach systematischer Recherche	51
5.7.6.	Klassifikation der Konsensusstärke	51
5.7.7.	Formale Konsensusverfahren	51
5.7.8.	Konsensuskonferenz.....	52
5.7.9.	Festlegung des Empfehlungsgrades	53
6.	Zeitlicher Ablauf.....	54
6.1.	Organisatorischer Ablauf	54

6.2.	Termine und Themen der Konsensuskonferenzen	54
7.	Ableitung der Qualitätsindikatoren	54
7.1.	Bestandsaufnahme	54
7.2.	Vorbereitung 1. Online-Sitzung (Erstellung einer Primärliste potentieller Qualitätsindikatoren)	55
7.3.	1. Online-Sitzung (Diskussion und primäre Sichtung).....	55
7.4.	Bewertung	57
7.5.	Telefonkonferenz	58
8.	Reviewverfahren und Verabschiedung.....	59
9.	Änderungen der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung	75
10.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	77
11.	Verbreitung und Implementierung.....	78
12.	Abbildungsverzeichnis.....	80
13.	Tabellenverzeichnis.....	80
14.	Anlagen.....	86
14.1.	Musterformular Interessenkonflikte.....	86
14.2.	Qualitätsbewertungen der adaptierfähigen evidenzbasierten Leitlinien	92
14.3.	Suchstrategien für die Recherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und RCT's.	93
14.4.	Evidenztabelle der systematischen Recherche der zentralen Leitlinienkoordination	103
14.4.1.	Evidenztabelle zum Themengebiet Pelvine Lymphnodektomie ± Sentinellymphnodektomie vs. Sentinellymphnodektomie.....	103
14.4.2.	Evidenztabelle zum Themengebiet Laparoskopisch-assistierte radikale Hysterektomie vs. offen chirurgisch radikale Hysterektomie	120
14.4.3.	Evidenztabelle zum Themengebiet Neuroendokrines Zervixkarzinom (NECC)	132
14.4.4.	Evidenztabelle zum Themengebiet Palliative Chemotherapie.....	140

14.4.5. Evidenztabellen zum Themengebiet Präoperative Bildgebung vs. Operatives Staging beim Zervixkarzinom	158
14.4.6. Evidenztabellen zum Themengebiet Neoadjuvante Chemotherapie des Zervixkarzinoms...	169
14.4.7. Evidenztabellen zum Themengebiet Stellenwert des PET-CT bei der Diagnostik, Therapiefestlegung und Nachsorge	205
14.5. Recherche nach nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren zum Zervixkarzinom.	231
14.5.1. Rechercheauftrag	231
14.5.2. Recherchestrategien	232
14.6. Tabellarische Aufstellung der Interessenkonflikte.....	252
14.7. Kapitel und Besetzung	269
14.8. Schlüsselfragen und Strategie der Evidenzbearbeitung	272
14.9. Zeitlicher Ablauf, methodische Schritte, Verantwortlichkeiten des Updates der S3-Leitlinie 2016–2021	293
14.10. Sign-Checkliste	296
15. Literatur	300

1. Informationen zum Leitlinienreport

Dieser Leitlinienreport bezieht sich auf den Überarbeitungsprozess der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (AWMF-Registernummer 032/033OL) 2016-2021.

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Dr. Frederik A. Stübs, Dr. Martin C. Koch, Prof. Matthias W. Beckmann, Dr. Markus Follmann MPH MSc, Dipl.- Soz. Wiss. Thomas Langer, Dipl.-Biologie Gregor Wenzel, Dipl. geogr. Reina Tholen MPH (eigener Report), 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 (DKH).

1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie



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 des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.0, 2021 Leitlinienreport 2.0, AWMF Registernummer: 032/033OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, (Zugriff am TT.MM.JJJJ)

1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Lang- und Kurzversion vor. Außerdem gibt es eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie). Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Leitlinienprogramm Onkologie <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>

1.8. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ABO	Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (DKG)
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AG	Arbeitsgruppe
AG CPC	Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (DGGG)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (DKG/DGGG)
AGR	Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Radiologie (DGGG)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie e.V. (DKG)
AOP	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie (DKG)
APM	Arbeitsgemeinschaft für Palliativmedizin (DKG)
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (DKG)
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin [Zusammenschluss ARNS und ASO] (DKG)
AUO	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (DKG)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
AZÄD	Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland e.V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer

Abkürzung	Erläuterung
BLFG	Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
BNGO	Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V.
BNHO	Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e.V.
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH
BVF	Berufsverband der Frauenärzte
c/o	care of (dt. wörtlich in der Obhut von, sinngemäß wohnhaft bei)
CAO-V	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie – Viszeralchirurgie e.V. (DKG)
CCO	Cancer Care Ontario
CD	Compact Disc, digitales Speichermedium
CDR	clinical decision rule
COI	Conflict of interest
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungsinstrument
DFS	Disease free survival
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V.
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
DGOP	Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie e.V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.
DGS	Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie e.V.
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
DGZ	Deutsche Gesellschaft für Zytologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
DKK	Deutscher Krebskongress der DKG e.V.
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft e.V.

Abkürzung	Erläuterung
DRV	Deutsche Rentenversicherung
DVSG	Deutsche Vereinigung für Sozialarbeit im Gesundheitswesen e.V.
e.V.	Eingetragener Verein
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 e.V.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
gGmbH	Gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung
G-I-N	Guidelines International Network
GKFP	Gesetzliches Krebsfrüherkennungsprogramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GoR	grade of recommendation, Empfehlungsgrad
HE	Hysterektomie
HGT	Hintergrundtext
HPV	Humanes Papilloma Virus
i.R.	Im Rahmen
ICD-10	Internationale Klassifikation von Krankheiten, 10. Revision
IK	Interessenkonflikt
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	Keine Angabe
KOK	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege e.V.
KoQk	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister
LL	Leitlinie
LNE	Lymphonodektomie
LoE	Level of Evidence, Evidenzstärke
LOM	Leistungsorientierte Mittel
MA	Metaanalyse
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen

Abkürzung	Erläuterung
MFS	Metastasis free survival
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
NGP	Nominaler Gruppenprozess
OEGGG	Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
OL	Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfe
OP	Operation
OPH	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (DKG)
OS	Overall survival
PD	Privatdozent
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free survival
PRIO	Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie e.V. (DKG)
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie e.V. (DKG)
R(CH)T	<u>Simultane</u> Radio(chemo)therapie
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
SOP	standard operating procedure, Standard (-vorgehensweise)
SPECT	single photon emission computed tomography, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie

Abkürzung	Erläuterung
SR	Systematic review
STD	sexual transmitted disease
UFK	Universitätsfrauenklinik
WHO	World Health Organization. Weltgesundheitsorganisation
ZVK	Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten e.V.

2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

2.1. Adressaten

2.1.1. Patientinnenzielgruppe

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

2.1.2. 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, Psychoonkologen und Pflegekräfte.

Die Leitlinie dient weiterhin zur Information von Allgemeinmedizinern und Hämatonkologen.

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, ADT, IQWiG, GEKID, „gesundheitsziele.de“, IQTIG),
- Gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene,
- Zertifizierungseinrichtungen (z.B. OnkoZert)
- Kostenträger

2.2. Zielsetzung

Das Zervixkarzinom hat in den letzten 30 Jahren in seiner Inzidenz deutlich abgenommen. Dies ist v.a. 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 (s. Kapitel Epidemiologie der S3-Leitlinie). Trotz fortschreitenden technischen Fortschritts und neuen innovativen Therapieansätzen konnte daran bislang nichts geändert werden. Dennoch zeigten Umfragen zu Qualitätssicherungsmaßnahmen, dass die Therapie der Patientin mit Zervixkarzinom vor Erstellung der Vorgängerversion ausgesprochen heterogen war. Viele verschiedene Therapievariationen mit Kombinationen unterschiedlicher Ansätze wurden bei den Patientinnen durchgeführt. Fasst man diese Kombinationsansätze und die Literatur zusammen, so bestehen weiterhin 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. Hier konnte durch die Leitlinie von 2014 und die in den Erhebungsbogen der zertifizierten gynäkologischen Krebszentren aufgenommenen Qualitätsindikatoren eine deutliche Standardisierung erreicht werden (siehe Kapitel Qualitätsindikatoren der S3-Leitlinie). Ziel dieses Leitlinienupdates ist nun eine weitere Verbesserung der Versorgung unter Berücksichtigung der neuen Therapieoptionen und Datenlage.

Die Empfehlungen basieren entweder auf der Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, einer Adaptierung von vorhandenen evidenzbasierten nationalen und internationalen Leitlinien oder – bei Fehlen einer Evidenzgrundlage – auf dem Konsens der beteiligten Fachexperten. Alle Empfehlungen wurden durch eine multidisziplinäre Gruppe von Fachexperten und Vertretern von Patientenorganisationen bewertet und abgestimmt.

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

- Vorhaltung eines „Qualitäts-Standards“ als Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige Therapie;
- Verbesserung von Lebensqualität und mittel- bzw. 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 konsentierete 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 Leitlinienempfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen;
- Erhebung des Status quo der medizinischen Versorgung, insbesondere bezugnehmend auf den Qualitätsindikator 6 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.

Die Zielorientierung der Leitlinie bleibt wie in der 1. Version bestehen. Die Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ versteht sich als ein evidenz- und konsensusbasiertes Instrument zur Versorgung der Patientinnen mit Zervixkarzinom. Sie dient dazu, den Patientinnen dem jeweiligen Stand der Erkrankung angemessene, wissenschaftlich begründete, aktuelle und wirtschaftliche Verfahren in der

Diagnostik, Therapie, Nachsorge und Rehabilitation anzubieten. Die aktuelle Version der Leitlinie soll die Grundlagen für handlungsrelevante ärztliche Entscheidungsprozesse liefern. Dies auch vor dem Hintergrund des Konzepts des „Shared Decision Makings“. Das „Shared Decision Making“ ist ein Modell der partnerschaftlichen Arzt-Patient-Beziehung, das gekennzeichnet ist durch einen gemeinsamen und gleichberechtigten Entscheidungsfindungsprozess. Durch die in der Leitlinie zur Verfügung gestellte Information kann dem Ziel entsprochen werden, den Wunsch des Patienten nach Beteiligung an den Entscheidungen über sein Gesundheitsproblem zu realisieren. Arzt und Patient können auf Basis der Informationen aus der Leitlinie auf einer partnerschaftlichen Ebene über die objektiven und subjektiven Aspekte einer anstehenden Entscheidung kommunizieren.

Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patientinnen mit Zervixkarzinom zu garantieren und die Basis für eine individuell stadienadaptierte, den Patientinnenwunsch respektierende, qualitätsgesicherte Therapie bieten. Die überarbeitete S3-Leitlinie erlaubt - wie die Vorgängerversion - die flächendeckende Umsetzung einer interdisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Therapie. Ziel der flächendeckenden Verbreitung und Implementierung der überarbeiteten S3-Leitlinie ist es, die Diagnosekette und die stadiengerechte Therapie bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv und in der Metastasierung zu verbessern.

2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden. In Zukunft soll die Leitlinie in Form eines Living Guideline-Konzepts überarbeitet werden. Dabei geht es nicht um eine neue Leitlinien-Methodik, sondern um eine kontinuierliche Leitlinienaktualisierung. Es sollen einzelne Schlüsselfragen oder Empfehlungskomplexe überarbeitet werden und nicht die gesamte Leitlinie. Die Aktualität der Leitlinie wird jährlich durch die Leitliniengruppe überprüft und die Themen für eine Überarbeitung definiert.

Kommentare und Änderungsvorschläge bitte an folgende Adresse:

Prof. Dr. med. M. W. Beckmann
Dr. Frederik A. Stübs
Zentrale Leitlinienkoordination (S3 Leitlinie Zervixkarzinom)
Universitätsfrauenklinik Erlangen
Universitätsstr. 21 - 23
91054 Erlangen
fk-leitliniensekretariat@uk-erlangen.de
Tel: 09131 85-33553
Fax: 09131 85-33445

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

3.1. Koordination und Redaktion

Leitlinienkoordinatoren

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

Prof. Dr. Tanja Fehm (Düsseldorf) DGGG

Zentrale Leitlinienkoordination – Leitliniensekretäre

Dr. Martin C. Koch (Erlangen)

Dr. Frederik A. Stübs (Erlangen)

Projektteam

Dr. Anna K. Dietl (Erlangen)

Anna Sevnina (Erlangen)

Dr. Franziska Mergel (Erlangen)

PD Dr. Laura Lotz (Erlangen)

PD Dr. Carolin C. Hack (Erlangen)

Dr. Anne Bartens (Düsseldorf)

Dr. Daniel Gantert (Düsseldorf)

Dr. Franca Martignoni (Düsseldorf)

3.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren

Die Leitliniengruppe wurde von den Leitlinienkoordinatoren einberufen. Dabei wurden alle bereits an der Erstellung der S3-Leitlinie von 2014 beteiligten Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Institutionen angeschrieben. Zusätzlich wurde im Abgleich mit den Adressaten der Leitlinie 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 sowie 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 (Teilnahme an Arbeitsgruppen, Stimmrecht im Plenum) 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.

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

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (ABO)	Prof. Dr. Jan Menke
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	Prof. Dr. Olaf Ortmann
Arbeitsgemeinschaft für Palliativmedizin (APM)	PD Dr. Carmen Stromberger Vertretung: Prof. Dr. Karin Oechsle
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	Dipl.-Psych. Beate Hornemann Vertretung: Dr. Friederike Mumm
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	Prof. Dr. Peter Mallmann (Senior Koordinator), Prof. Dr. Tanja Fehm (Mandatsträger)
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe/AGO der OEGGG	Prof. Dr. Christoph Grimm (Mandatsträger) Dr. Alina Sturdza (Stellvertreter)
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe/AGO der SGGG	PD Dr. Edward Wight (Mandatsträger) Dr. Kristina Loessl (Stellvertreter)
Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Radiologie (AGR)	Prof. Dr. Michael Golatta (bis 03/20)
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Dr. Volker Hagen
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)	Dr. Timm Dauelsberg (Mandatsträger) Prof. Dr. Ingo Diel (Stellvertreter)
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)	Prof. Dr. Ingo Diel
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO)	Prof. Dr. Karsten Münstedt
Arbeitsgemeinschaft für Ultraschalldiagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe (ARGUS)	Prof. Dr. Eberhard Merz
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. Dirk Vordermark (Mandatsträger)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
	Prof. Dr. Katja Lindel (Stellvertreter)
Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie (ATO)	Prof. Dr. Christian Wittekind
Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC)	PD Dr. Volkmar Küppers (Mandatsträger) Prof. Dr. Ralph Lellé (Stellvertreter)
Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD)	Prof. Dr. med. Klaus Joachim Neis (bis 31.08.2019) Prof. Dr. Henrik Griesser (ab 01.09.2019)
Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e.V.	Birgit Pöschel
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)	Dr. Manfred Steiner (Mandatsträger) Dipl.-med. Ulrich Freitag (Stellvertreter)
Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland (BNGO)	Tobias Gilster
Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen (BNHO)	PD Dr. Alexander Schmittel
Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (BLFG)	Prof. Dr. Michael Friedrich
Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs (FSH)	Heidemarie Haase (Mandatsträger) Marion Gebhardt (Stellvertreter)
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)	Prof. Dr. Ludwig Kiesel
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 (Mandatsträger) Prof. Dr. Michael Kreißl (Stellvertreter)
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. Marianne Kloke
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Lars-Christian Horn
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)	Regina Wiedemann
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Simone Marnitz-Schulze

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM)	Prof. Dr. Eberhardt Merz
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Anne Letsch
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Dr. Isabelle Zraik
Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)	Dr. Bernhard Mangold (Mandatsträger) Dr. Jochen Möckel (Stellvertreter)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	PD Dr. Céline Alt
European Society for Gynaecological Onology (ESGO)	Prof. Dr. Pauline Wimberger
Komplementäre Leitlinie zur Früherkennung, Zertifizierungskommission gynäkologischer Krebszentren	Prof. Dr. Peter Hillemanns
Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Kerstin Paradies
Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)	Prof. Dr. Alexander Mustea
Studiengruppe der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	Prof. Dr. Dominik Denschlag
Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK)	Ulla Henscher (Mandatsträger) Reina Tholen (Stellvertreter)
Mandatsträger, die in Klammern aufgeführt sind, haben sich an der Erstellung der Leitlinie nicht beteiligt.	

Darüber hinaus waren an der Erstellung der Leitlinie die folgenden Fachexperten ohne Abstimmungsmandat beteiligt.

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz Centrums Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt. Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich.

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angeschrieben:

- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie (AOP)
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (OPH)
- Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie – Viszeralchirurgie (CAO-V)

- Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie e.V. (AUO)
- Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie e.V. (DGS)
- Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie e.V. (DGOP)
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Deutsche Vereinigung für Sozialarbeit im Gesundheitswesen (DVSG)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
- Deutsche Menopausengesellschaft e. V. (DMG)

Diese haben auf die Anfrage jedoch nicht reagiert und/oder keine Vertreter benannt.

3.3. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Frau Heidemarie Haase von der FSH erstellt. Ihre Vertretung war Frau Marion Gebhardt. Die Patientenvertreterinnen waren in die Erstellung von Kapiteln der Leitlinie eingebunden, nahmen aktiv an der AG Patientinneninformation teil und waren mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen beteiligt.

3.4. 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)
- Dr. med. Monika Nothacker MPH
(stellvertr. Leiterin – AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement)

durch externe Auftragnehmer

- PD Dr. Simone Wesselmann, MBA (Deutsche Krebsgesellschaft – Bereich Zertifizierung, Qualitätsindikatoren)
- Dipl. Biologe Gregor Wenzel (Berlin)

4. Fragestellungen und Gliederung

4.1. Themenkomplexe

Die Grundstruktur der vorliegenden S3-Leitlinie basiert auf der Einteilung der Vorgänger Version von 2014. Diese Einteilung der Themenkomplexe ist Grundlage der Kapitelstruktur der vorliegenden Leitlinie.

Die Vorschläge der Koordinatoren wurden der Leitliniengruppe beim 1. Kick-Off- Meeting vorgelegt und in einem formalen Konsensusverfahren von der gesamten Leitliniengruppe angenommen.

Änderungen zur Vorgängerversion sind:

Das Unterkapitel 11.2 „Anämie unter Radiochemotherapie“ wurde gestrichen

Das Kapitel Forschungsbedarf wurde komplett gestrichen. Aufgrund der geringen Anzahl an Literatur, die zum Zervixkarzinom im o.g. Zeitraum Mai 2013 bis Dezember 2018 publiziert wurde, war beim Kick-off Meeting im Mai 2019 allgemeiner Konsens, dass beim Zervixkarzinom weiterhin hoher Forschungsbedarf besteht.

Folgende Kapitel konnten mit Verweis auf die seit 2014 neu geschriebene ergänzende Leitlinie oder Querschnittsleitlinien gekürzt werden:

Kapitel 4: Prävention und Früherkennung (Prävention des Zervixkarzinoms – 015/027OL)

Kapitel 13: Supportivtherapie (Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – 032/054OL)

Kapitel 14: Psychoonkologie und Lebensqualität (Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten - 032/051OL)

Kapitel 20: Palliativmedizinische Begleitung (Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung - 128/001-OL)

Das Unterkapitel „Die besonderen Situationen“ wurde zu einem eigenen Kapitel aufgewertet. Der Inhalt dieses Kapitels war vormals in einem Unterkapitel des Kapitels 9 „Grundlagen der Therapie“ abgebildet. Folgende Unterkapitel wurden in dem Kapitel 22: „Spezielle Situation“ zusammengefasst und bilden eigenen Unterkapitel: Kapitel 22.1 „Kinderwunsch“, Kapitel 22.2 „Karzinom in der Schwangerschaft“, Kapitel 22.3 „akzidentelles Karzinom“ und Kapitel 22.4 „Neuroendokrines Karzinom“ um diesen Themen mehr Gewicht zu verleihen.

Alle Kapitel wurden komplett überarbeitet und/oder eine Neufassung erstellt, um dem S3-Niveau der Leitlinie weiterhin 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 informellen Verfahren

4.2. Schlüsselfragen

Die bereits in der Vorgängerversion konsentierten 104 Schlüsselfragen wurden zu Beginn der Leitlinienarbeit von der zentralen Leitlinienkoordination reevaluiert und bei weiterhin bestehender Aktualität und Gültigkeit unverändert übernommen (s. Kapitel 14.8 Schlüsselfragen und Strategie der Evidenzaufarbeitung). Die Literaturlaufarbeitung und die spätere Formulierung von Empfehlungen und Statements orientierten sich an den bestehenden Schlüsselfragen. Die Strategie der Evidenzaufarbeitung (de Novo, LL-Adaptation, Expertenkonsens) wurde für jede Schlüsselfrage im Vorfeld festgelegt.

5. Methodisches Vorgehen

5.1. Evidenzbasierung

Basierend auf einer sehr weiten allgemeinen Suchstrategie zu RCTs/SR und MA zum Zervixkarzinom, sowie zu nationalen und internationalen Leitlinien erfolgte eine Priorisierung der Fragestellungen, zu denen auch eine systematische Literaturlaufbewertung stattfinden sollte. Da nicht zu allen Fragestellungen eine systematische Literaturlaufbewertung oder Adaptation evidenzbasierter Leitlinien stattfand (auch aufgrund teilweise fehlender Evidenzgrundlagen), handelt sich bei der vorliegenden Version der Leitlinien weiterhin um eine gemischt evidenz- und konsensbasierte Leitlinie.

Die Leitlinienkoordination hat entschieden, für die Aktualisierung zu sieben Kernthemen eine erneute Evidenzaufarbeitung durchzuführen. Diese Themengebiete bilden aktuelle klinische Fragestellungen zur Diagnostik und Therapie von Frauen mit Zervixkarzinom ab. Durch dieses Update sollte sichergestellt werden, dass die neuen Leitlinien in den wesentlichen Gebieten der Therapie und Diagnostik auf dem aktuellsten Stand sind. Folgende Themen wurden neu aufgearbeitet:

- Bildgebung vs. operatives Staging
- Lymphonodektomie vs. Sentinel-Node-Biopsie
- Laparoskopie vs. Laparotomie
- Neoadjuvante Chemotherapie
- Palliative Therapie

- Neuroendokrines Zervixkarzinom
- Positronen-Emissions-Tomographie-Computer Tomographie (PET-CT)

Bei der Erstellung der Leitlinien wurden neben einer systematischen Recherche (durchgeführt durch das Koordinationsteam oder beteiligte Organisationen) und Bewertung auch eine Leitliniensuche und -bewertung durchgeführt. Allerdings konnten keine Leitlinien identifiziert werden, auf deren Grundlage evidenzbasierte Leitlinienempfehlungen hätten adaptiert werden können. Fragestellungen, zu denen keine systematische Recherche durchgeführt wurde oder adaptierbare Leitlinienempfehlungen nicht vorlagen, wurden weiterhin auf der Grundlage eines Expertenkonsenses bearbeitet.

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

5.2. Leitlinienadaptation

5.2.1. Recherche und Auswahl

Zu Beginn des Erstellungsprozesses der Leitlinie wurde systematisch nach bestehenden evidenzbasierten Leitlinien gesucht, die für eine Adaptation von Empfehlungen geeignet sind. Die Recherche fand am 01.03.2017 und 19.01.2018 statt und umfasste einerseits eine Suche in Medline (pubmed) und andererseits eine Suche in Leitliniendatenbanken (AWMF, GIN, leitlinien.de, NGC) sowie 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 2013 begrenzt. Leitlinien, die ausschließlich die Themen Prävention, Screening und Impfung adressierten, wurden ausgeschlossen.

Die Recherche ergab initial 9 Treffer. Nach Durchsicht von Titel/Abstract und Ausschluss von Duplikaten wurden 3 Dokumente im Volltext gesichtet, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Diese Leitlinien wurden anschließend hinsichtlich ihrer methodischen Qualität durch zwei Reviewer anhand der Domäne 3 des Deutschen Instruments zur methodischen Leitlinienbewertung (DELBI) [1] unabhängig voneinander bewertet. Von diesen 3 Leitlinien mit einem standardisierten Domänenwert $> 0,5$ wurde eine Leitlinie als potenziell adaptierbare Quellleitlinie eingeschlossen (siehe Anhang 14.2). In Abbildung 1 ist der Recherche- und Auswahlprozess als Flussdiagramm dargestellt. Allerdings deckte diese Leitlinie thematisch keinen für Deutschland gültigen Versorgungsbereich ab.

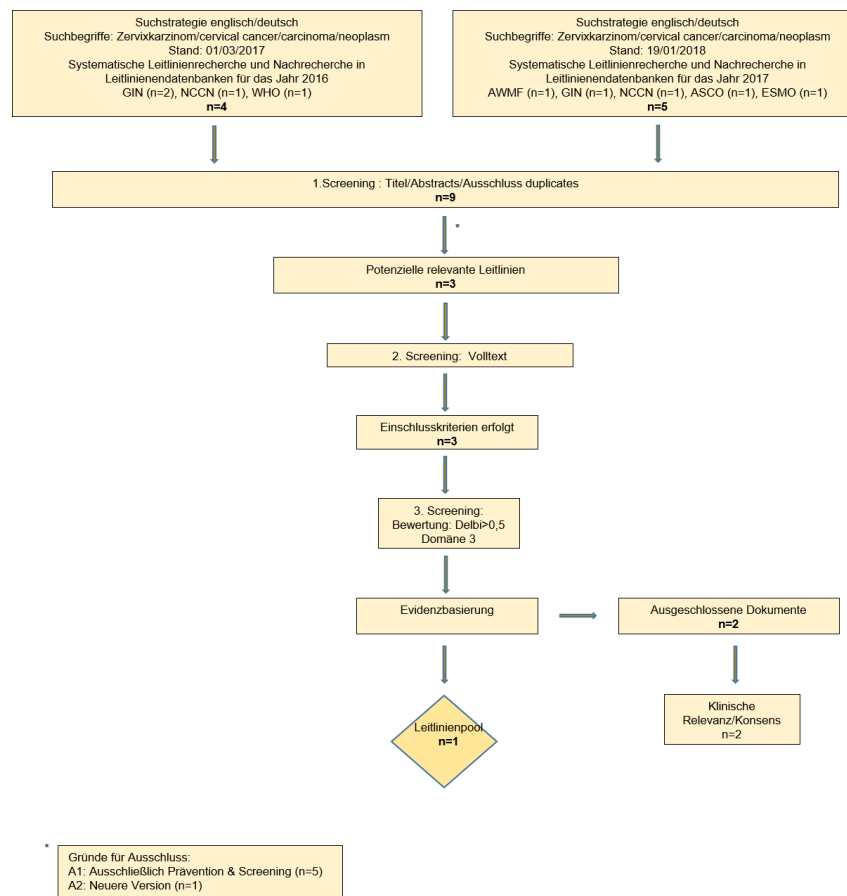


Abbildung 1: Flussdiagramm der Suche nach bestehenden evidenzbasierten Leitlinien

5.2.2. 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 Kapitel 14.2 aufgeführt. Die Empfehlungen und Hintergrundtexte der einen eingeschlossenen Quellleitlinie wurde anschließend themenspezifisch in einer Leitliniensynopse zusammengestellt. Die Synopse 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. Allerdings stellte diese Leitlinie thematisch keinen Kernbereich der Leitlinie dar.

5.2.3. Kapitel, die vollständig auf andere Leitlinien verweisen

Vier Kapitel der vorliegenden Leitlinie konnten mit Verweis auf die seit 2014 neu publizierte komplementäre Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms oder Querschnittsleitlinien gekürzt werden. Es wurden lediglich organspezifische Statements und/oder ein erläuternder Hintergrundtext formuliert und auf eine systematische Evidenzaufarbeitung verzichtet. Es handelt sich um die folgenden Kapitel:

- 4. Prävention und Früherkennung (AG II Prävention und Früherkennung)

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

Es wurden keine evidenzbasierten Empfehlungen aus einer anderen Leitlinie übernommen.

5.3. Systematische Recherchen

5.3.1. Systematische Recherchen der zentralen Leitlinienkoordination auf Grundlage aggregierter Evidenz

Es erfolgte eine systematische Suche in Medline (via Pubmed) und Cochrane zu drei verschiedenen Zeitpunkten: am 21.10.2017; 23.05.2018 und am 31.12.2018. Es wurde insgesamt ein Suchzeitraum vom 01.03.2013 bis zum 31.12.2018 abgedeckt. Mit der Überlappung von mehr als 3 Monaten zum Suchdatum der Vorgängerversion wurde gewährleistet, dass keine Publikationen verloren gehen. Es wurde nach systematischen Reviews und Meta-Analysen für den o.g. Zeitraum gesucht. Es wurde zusätzlich nach RCT's gesucht. Dabei wurde in den Datenbanken jeweils getrennt nach „Diagnose“ und „Therapie“ gesucht. Insgesamt wurden 9.578 Primärhits für alle Suchen (Cochrane und PUBMED ohne Duplikate) identifiziert.

Die Recherche erfolgte zentral in Erlangen (Leitlinienkoordination; Dr. F.A. Stübs). Die Frage wurde zunächst nach dem PICO(S)-Schema aufgegliedert. Definiert wurden die Zielpopulation, Intervention, Vergleichsintervention und die Endpunkte. Weiterhin wurde das erforderliche Studiendesign festgelegt.

Tabelle 3: PICO(S)-Schema der Recherche nach Recherche nach Systematischen Reviews, Systematic Reviews und Meta-Analysen

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

Zu den sich hieraus ergebenden Stichworten wurde nach Synonymen, Ober- und Unterbegriffen sowie nach Mesh Terms gesucht. Die Suchstrategie war eng an die Suchstrategie der Vorversion angelehnt.

Die verwendeten Suchstrategien wurden mit Datum der Suche und Trefferzahlen dokumentiert (siehe Tabelle 13 bis Tabelle 18). Die zukünftigen Aktualisierungsrecherchen sollen im Rahmen eines Living-Guideline-Projekts erfolgen.

Insgesamt wurden 9.578 potenziell relevante Publikationen in den Datenbanken Medline und Cochrane identifiziert (siehe Abbildung 2). Nach Ausschluss von 4.558 Duplikaten verblieben 5.020 Treffer für das Titel-/Abstract-Screening, in Rahmen dessen 4.292 Publikationen ausgeschlossen wurden. Die verbleibenden 728 Treffer wurden im Volltext gesichtet, wobei 533 weitere Publikationen als nicht relevant identifiziert wurden. Letztendlich lagen 190 Publikationen zur Beantwortung der definierten PICO-Fragen bezüglich Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms vor.

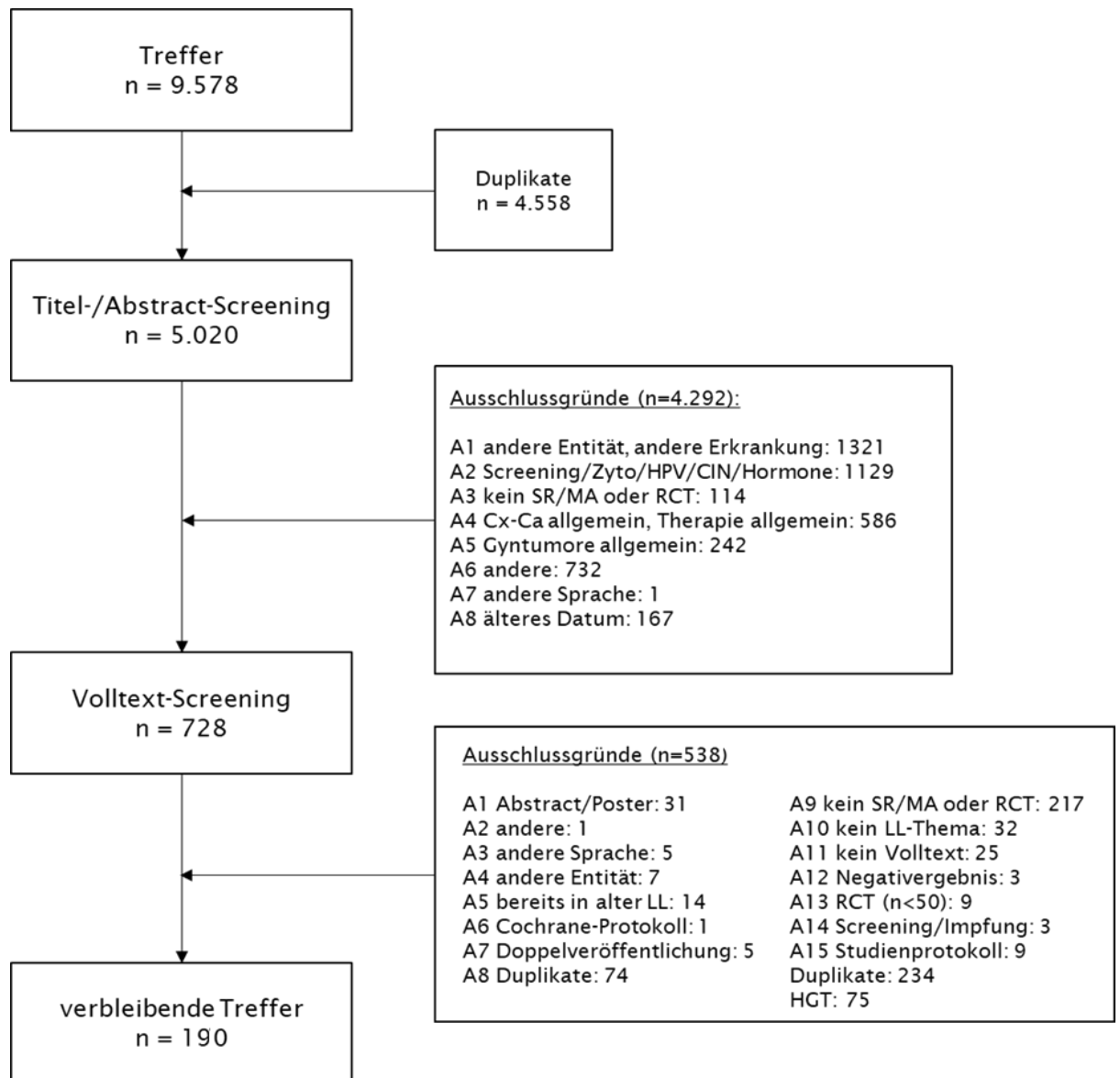


Abbildung 2: PRISMA-Flowchart zur systematischen Recherche für die Diagnostik/Therapie des Zervixkarzinoms in den Datenbanken Pubmed und Cochrane (es wurden nur Publikationen in Deutscher und Englischer Sprache eingeschlossen)

Aufgrund thematischer Priorisierung wurden nur folgende Themengebiete mit den zugehörigen PICO-Fragen anhand der identifizierten Literatur systematisch aufgearbeitet:

- Neuroendokrines Zervixkarzinom (NECC) (2 Publikationen)
- Stellenwert des PET-CT bei der Diagnostik, Therapiefestlegung und Nachsorge (11 Publikationen)
- Präoperative Bildgebung vs. Operatives Staging beim Zervixkarzinom (5 Publikationen)
- Pelvine Lymphnodektomie ± Sentinellymphnodektomie vs. Sentinellymphnodektomie (7 Publikationen)
- Themengebiet Neoadjuvante Chemotherapie des Zervixkarzinoms (15 Publikationen)

- Laparoskopisch-assistierte radikale Hysterektomie vs. offen chirurgisch radikale Hysterektomie (5 Publikationen)
- Palliative Chemotherapie (7 Publikationen)

Insgesamt verblieben 57 Publikationen mit systematisch aufgearbeiteten Daten. Diese sind in den Evidenztabelle in Kapitel 14.4 dargestellt.

5.3.2. Konsensusstärke und Evidenzgrundlage der Empfehlungen und Statements

In der vorliegenden Updateversion der Leitlinie von 2021 wurden insgesamt 39 Empfehlungen und Statements neu verfasst oder adaptiert. Diese sind in der Leitlinie entsprechend gekennzeichnet.

In der Vorgängerleitlinie gab es 115 Statements und Empfehlungen, davon 92 auf der Grundlage eines Expertenkonsensus und 23 auf der Basis von systematischen Recherchen und Aufarbeitungen der vorhandenen Literatur. Von den 39 neuen Empfehlungen und Statements wurden 15 auf Grundlage von systematischen Recherchen und Aufarbeitungen der vorhandenen Literatur und 24 auf Grundlage von Expertenkonsensus konsentiert.

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
4.1.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [16/16]			X						EK
5.1.	Gesamtabstimmung: 82,4 % Gesamtabstimmung: [14/17]		X [2]							EK
5.2.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]		X [2]							EK
5.3.	Gesamtabstimmung: 76,5 % Gesamtabstimmung: [13/17]		X [2]							EK

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
5.4.	Gesamtabstimmung: 85,2 % Gesamtabstimmung: [23/27]		X [2]							EK
5.5.	Gesamtabstimmung: 96,3 % Gesamtabstimmung: [26/27]		X [2]							EK
5.6.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]		X [2]							EK
5.7.	Gesamtabstimmung: 84,6 % Gesamtabstimmung: [11/13]		X [2]							EK
5.8.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]		X [2]							EK
5.9.	Gesamtabstimmung 100% Gesamtabstimmung [13/13]									EK
5.10.	Gesamtabstimmung: 75% Gesamtabstimmung: [9/12]		X [2]							EK
5.11.	Gesamtabstimmung: 83,3 % Gesamtabstimmung: [10/12]							X		EK
5.12.	Gesamtabstimmung 100% Gesamtabstimmung [13/13]									EK

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
6.1.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]							X		EK
6.2.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [27/27]				X [3-5]					1+
6.3.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [27/27]							X		EK
6.4.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [27/27]							X		EK
6.5.	Gesamtabstimmung: 88,9 % Gesamtabstimmung: [24/27]							X		EK
6.6.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [12/12]							X		EK
6.7.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [12/12]							X		EK
6.8.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [25/25]				X + [4, 6-9]					2+
6.9.	Gesamtabstimmung: 65,2 % Gesamtabstimmung: [21/26]				X [4, 10- 12]					2+

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
7.1.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [16/16]								X	EK
7.2.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK
7.3.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [16/16]								X	EK
7.4.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [15/15]								X	EK
7.5.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK
7.6.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]							X		EK
7.7.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK
7.8.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]							X		EK
7.9.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]							X		EK

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
7.10.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [16/16]								X	EK
7.11	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]							X		EK
7.12.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [15/15]								X	EK
7.13	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]							X		EK
7.14.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [16/16]							X		EK
7.15	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]							X		EK
7.16	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [15/15]								X	EK
7.17	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK
7.18.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK

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
7.19.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]							X		EK
7.20.	Gesamtabstimmung: 92,9 % Gesamtabstimmung: [13/14]								X	EK
7.21.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [11/11]							X		EK
7.22.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]							X		EK
7.23.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]							X		EK
8.1.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [12/12]							X		EK
8.2.	Gesamtabstimmung: 93,75 % Gesamtabstimmung: [15/16]							X		EK
8.3.	Gesamtabstimmung: 96,3 % Gesamtabstimmung: [26/27]							X		EK
8.4.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [25/25]				X [13- 15]					2+ +

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
8.5.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [15/15]				X [16]					1+
8.6.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [17/17]				X [17, 18]					1-
8.7	Gesamtabstimmung: 94,12 % Gesamtabstimmung: [16/17]						X			EK
8.8.	Gesamtabstimmung: 94,44 % Gesamtabstimmung: [17/18]						X	X		EK
8.9.	Gesamtabstimmung: 94,44 % Gesamtabstimmung: [17/18]						X			EK
8.10.	Gesamtabstimmung: 96,3 % Gesamtabstimmung: [26/27]									EK
8.11.	Gesamtabstimmung: 96,3 % Gesamtabstimmung: [26/27]									EK
8.12.	Gesamtabstimmung: 96,3 % Gesamtabstimmung: [26/27]									EK
8.13	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [18/18]									EK

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
8.14.	Gesamtabstimmung: 96,3 % Gesamtabstimmung: [26/27]									EK
8.15.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [17/17]									EK
8.16.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [17/17]						X			EK
8.17.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [16/16]							X		EK
8.18.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [16/16]							X		EK
8.19.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK
9.1.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK
9.2.	Gesamtabstimmung: 77,8 % Gesamtabstimmung: [21/27]				X [19].					1+
9.3.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [17/17]						X			EK

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
9.4.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [17/17]							X		EK
9.5.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [14/14]						X			EK
10.1.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [27/27]				X [20]					1+
10.2.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [14/14]	X [4]								4
10.3.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [27/27]							X		EK
10.4.	Gesamtabstimmung: 78% Gesamtabstimmung: [11/14]				X [21, 22]					1+ +
10.5.	Gesamtabstimmung: 93,33 % Gesamtabstimmung: [14/15]				X [23, 24]					1-
10.6.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]				X [25, 26]					1-
10.7.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [14/14]							X		EK

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
10.8.	Gesamtabstimmung: 92,3 % Gesamtabstimmung: [12/13]							X		EK
10.9.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [27/27]				X [4]					2+ +
10.10.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [14/14]				X [27].					1-
10.11.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]				X [28]					1-
10.12.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [14/14]							X		EK
12.1.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]			X [29]						EK
13.1.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK
13.2.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK
13.3.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]			X [30]						EK

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
13.4.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK
13.5.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [17/17]							X		EK
13.6.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [17/17]							X		EK
14.1.	Gesamtabstimmung: 86,7 % Gesamtabstimmung: [13/15]							X		EK
14.2.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [14/14]							X		EK
15.1.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [28/28]							X		EK
15.2.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [12/12]							X		EK
15.3.	Gesamtabstimmung: 93,3 % Gesamtabstimmung: [14/15]					X[31 -37]				1+ +
15.4.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [14/14]							X		EK

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
15.5.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [14/14]					X [38-40]				1+ +
16.1.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK
16.2.	Gesamtabstimmung: 92,3 % Gesamtabstimmung: [12/13]							X		EK
16.3.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK
16.4.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK
16.5.	Gesamtabstimmung: 92,85 % Gesamtabstimmung: [26/28]							X		EK
16.6.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK
17.1.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [12/12]							X		EK
17.2.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]							X		EK

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
17.3.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [11/11]							X		EK
17.4.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [11/11]							X		EK
17.5.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [11/11]							X		EK
17.6.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [11/11]							X		EK
17.7.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [11/11]							X		EK
17.8.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [11/11]							X		EK
18.1.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]						X			EK
18.2.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]				X [41- 43]					1+
18.3.	Gesamtabstimmung: 96,2% Gesamtabstimmung: [25/26]				X [41- 44]					1+

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
18.4.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]				X [41, 44, 45]					1+
18.5.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [13/13]				X [41, 42, 46]					1+
18.6.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]				X [44, 45]					1+
18.7.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]				X [44]					1-
18.8.	Gesamtabstimmung: 76,9 % Gesamtabstimmung: [20/26]				X [47]					1+
18.9.	Gesamtabstimmung: 80% Gesamtabstimmung: [20/25]				X [48, 49]					EK
19.1.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]	X [50 - 58]								1-
19.2.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]	X								EK
19.3.	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [26/26]	X [54 ,								1-

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
		55,58]								
20.1	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [25/25]								EK	EK
21.1	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [15/15]				X [59]					2+
22.1	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [15/15]							X		EK
24.1.	Gesamtabstimmung: 91,7% Gesamtabstimmung: [11/12]							X		EK
24.2	Gesamtabstimmung: 100% Gesamtabstimmung: [28/28]							X		EK
24.3.	Gesamtabstimmung: 93,8 % Gesamtabstimmung: [15/16]							X		EK

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

Vom Zentralverband der Physiotherapeuten und Krankengymnasten (ZVK) wurde freundlicherweise eine Mitarbeiterin des Verbandes für weitere kostenlose Evidenzauflösungen zu „Behandlungsmethoden bei Lymphödemen in den unteren Extremitäten nach Krebs“ zur Verfügung gestellt. Frau Reina Tholen hatte sich bereits in der Vorgängerversion der aktuellen Leitlinien und bei der Erstellung der S3-Leitlinie zur

Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms beteiligt 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 dieses den Fachgesellschaften sicherlich die Mitarbeit erleichtern und im Sinne des Ausnutzens von Synergieeffekten bei vornehmlich interdisziplinären Leitlinien in vielen Fällen lediglich organspezifische Aktualisierungsrecherchen erfordern. Zudem könnte ein eigener Methodiker der Fachgesellschaften als Ansprechpartner für die klinischen Experten insgesamt das methodische Niveau der Leitlinienarbeit verbessern.

Das Ziel der Recherche war es, die aktuelle Evidenz in Bezug auf die Behandlung von Lymphödemen nach Zervixkarzinom zu ermitteln. Da es aber kaum Evidenz speziell zum Zervixkarzinom gibt, konzentrierte sich die Recherche auf die unteren Extremitäten, und zwar mit dem Fokus auf die folgenden Fragestellungen:

- Welchen Maßnahmen gibt es bei sekundären Lymphödemen der unteren Extremitäten?
- Was ist die suffiziente Therapie des sekundären Lymphödems der unteren Extremitäten und wann sollte begonnen werden?

Im April 2019 erfolgte eine Aktualisierung der elektronischen Datenbankrecherche von 2012 bei PubMed, PEDro und Cochrane. Die Suchkriterien schlossen Reviews, Metaanalysen und RCTs in englischer und deutscher Sprache ein. Bei der Recherche wurden Suchbegriffe bzw. Mesh Terms verwendet wie:

- cancer
- lymphedema / lymphoedema
- lower extremities / lower limb

In Bezug auf die Studienqualität wurde die PEDro-Skala zugrunde gelegt, wobei alle Studien, die weniger als 5/10 auf der Skala erreichten ausgeschlossen wurden.

Die eingeschlossenen Studien wurden nach dem folgenden PICO(S)-Schema aufgegliedert:

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Erwachsene Patientinnen während und nach der Therapie nach Zervixkarzinom bzw. anderen Krebsarten mit Lymphödemen.	Verschiedene Formen der Therapie zur Behandlung von Lymphödemen.	Patientinnen nach Zervixkarzinom bzw. anderen Krebsarten, die keine Therapie zur Behandlung von Lymphödemen erhalten.	Positive Auswirkungen in Bezug auf die Reduzierung der Lymphödeme.	SR/MA

Zur Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Arbeiten wurde die Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009) angewendet (siehe: Tabelle 4)

Insgesamt wurden 23 SR/MA gefunden. 5 Publikationen wurden ausgeschlossen, da sie nicht in deutscher oder englischer Sprache verfasst worden sind. Nach Prüfung von Abstract und Volltext wurden weitere 13 Publikationen ausgeschlossen. Abschließend wurden 2 Metaanalysen und 3 Systematische Reviews eingeschlossen.

5.3.4. **Bewertung der Evidenz**

Die Bewertung der Evidenz erfolgte durch Dr. Frederik A. Stübs (Erlangen) und Dr Martin C. Koch (Erlangen). Folgende Bewertungsinstrumente wurden verwendet (siehe Anhang 14.10):

- Systematische Reviews und Metaanalysen: Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses
- Randomisierte Fall-Kontrolle Studien: Checklist 2: randomised controlled trials <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/> (siehe Anlage 14.10)

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.

5.3.5. **Evidenzsynthese**

Nach Auswahl und Bewertung der Publikationen erfolgte die Extraktion in Evidenztabelle (siehe Kapitel 14.4). 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, sowie daneben der Evidenzlevel nach SIGN angegeben.

5.4. Schema der Evidenzklassifikation

Die Bewertung der Evidenz erfolgte durch den Zentralverband der Physiotherapeuten und Krankengymnasten erfolgte nach Oxford (Version März 2009) und die Bewertung der Evidenz der zentralen Leitliniengruppe erfolgte nach Sign.

Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts” “	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses” “ “
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study	Retrospective cohort	Exploratory cohort	Retrospective cohort	Analysis based on clinically sensible costs

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
	(including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	study, or poor follow-up	or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
	research or "first principles"	research or "first principles"	research or "first principles"	research or "first principles"	

* By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.

" Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)

"_i See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.

§ Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.

§§ By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.

§§§ Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.

" " An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.

"_i" Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.

" " " Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.

" " " " Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.

** Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.

*** By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.

**** Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic)

Tabelle 5: 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)
1- -	Alle-oder-Keiner
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

5.6. Maßnahmen zur Qualitätssicherung des S3-Niveaus der Leitlinie

Zur Unterstützung bei der inhaltlichen Arbeit in den themenspezifischen Arbeitsgruppen und zur Qualitätssicherung des Prozesses wurden von der zentralen Leitlinienkoordination qualitätssichernde Maßnahmen [60] vorgegeben und umgesetzt.

5.6.1. Arbeitsmaterialien

Zur methodischen und inhaltlichen Unterstützung der themenspezifischen Arbeit in den Arbeitsgruppen wurden von der zentralen Leitlinienkoordination Arbeitsmaterialien zur Verfügung gestellt. Die in der Literaturrecherche identifizierte Literatur wurde der Leitliniengruppen und den Arbeitsgemeinschaften als PDF-Dateien mittels USB-Stick zur Verfügung gestellt.

5.6.2. 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.

5.6.3. 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.

5.6.4. Verfahrensabläufe

Von der zentralen Leitlinienkoordination wurden alle Verfahrensabläufe vorab festgelegt. Die erste orientierende Planung erfolgte hier bereits im Hauptantrag zur Aktualisierung der Leitlinie von 2014. 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

5.6.5. 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 5.6.8; 5.6.9; 5.6.10) und der daraus resultierenden Empfehlungsstärke)

5.6.6. Peer-Review

Bei der Leitlinie wurde ein externes Peer Review-Verfahren durchgeführt. Dies umfasste die Möglichkeit der externen Begutachtung von Langversion und Methodenreport durch eine öffentliche Konsultationsphase (siehe Kapitel 8)

5.6.7. Abnahme durch Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Institutionen

Vor Veröffentlichung der finalen Version der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ wurde den Fachgesellschaften, Organisationen, Institutionen und Autoren zum Gesamtwerk Gelegenheit gegeben Änderungswünsche anzumerken. Die finale Version der Leitlinie wurde am 08.08.2020 der Leitliniengruppe und den Fachgesellschaften per Mail zugesandt. Die Angeschriebenen hatten bis zum 31.08.2020 Zeit ihre Änderungswünsche bei der zentralen Leitlinienkoordination einzureichen.

5.6.8. 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.

5.6.9. 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.

5.6.10. Darlegung der Evidenzgrundlage und der daraus resultierenden Empfehlungsstärke

Für alle Statements (Kernaussagen und Empfehlungen) wurden 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. Bei Empfehlungen, die von der Evidenzgrundlage abweichen, wurden die Gründe im zugehörigen Hintergrundtext dargelegt

5.7. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

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

5.7.1. Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie wurden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel (nach SIGN, siehe Kapitel 5.4) 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 5.7.6).

5.7.2. Klinische Beurteilung - Klassifizierung der Empfehlungsgrade

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

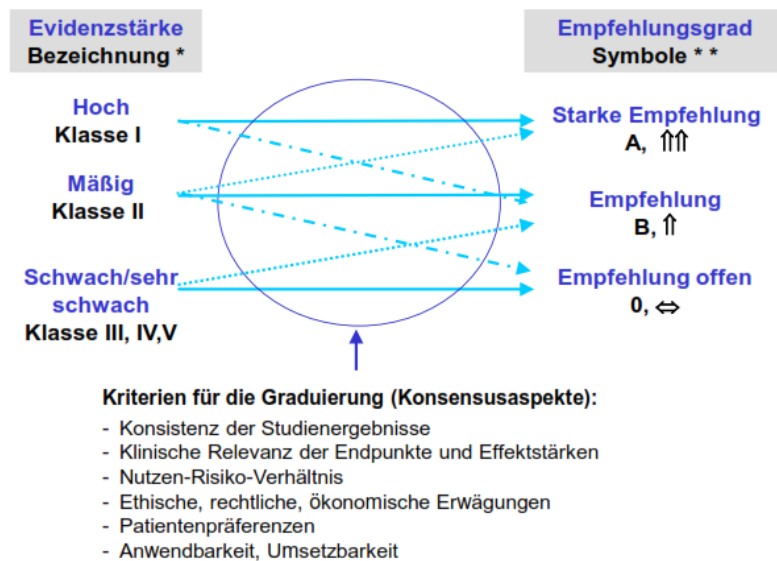


Abbildung 3: Schema zur Darstellung der Kriterien-gestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.

*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

** : 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“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [61]

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).

5.7.3. 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.

5.7.4. 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 5.7.8.1

5.7.5. Expertenkonsens (EK) nach systematischer Recherche

Zu einigen Schlüsselfragen wurden in der Leitlinienversion von 2014 systematische Recherchen durchgeführt ohne relevante Literatur identifizieren zu können (siehe Leitlinienreport von 2014). Hier erfolgten in der vorliegenden Updateversion keine Änderungen, somit werden diese weiter so benannt.

5.7.6. Klassifikation der Konsensusstärke

Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

5.7.7. Formale Konsensusverfahren

Die OL-Methodik sieht entsprechend des AWMF-Regelwerks für S3 Leitlinien eine Vergabe von Empfehlungsgraden und die inhaltliche Verabschiedung der Empfehlungen durch die Leitlinien- Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens [62] vor. Dementsprechend wurden mehrere Konsensuskonferenzen [63] (moderiert durch zwei AWMF-zertifizierte Moderator*Innen, Abstimmung mittels anonymer TED-Abstimmung) durchgeführt.

Die Abstimmung der Empfehlungen und Statements erfolgte nach einem vorab festgelegten Procedere.:

- 1) Vorstellung der Empfehlung,

- 2) Diskussion und Nennung von Alternativvorschlägen
- 3) Abstimmung der Empfehlung und geg. Alternativvorschläge
- 4) bei fehlenden Konsens erneute Abstimmung

Für alle Empfehlungen konnte ein Konsens erreicht werden.

5.7.8. Konsensuskonferenz

Das Kick-Off-Meeting und die Konsensuskonferenz fanden unter Moderation des OL (Dr. Markus Follmann MPH MSc) und der AWMF (Dr. Monika Nothacker MPH) statt. Die Termine und Inhalte der beiden Konferenzen finden sich in Anhang 14.9. Es zeigt eine Auflistung der Anwesenheiten bei den jeweiligen Konferenzen nebst Zugehörigkeit der Teilnehmer zu den entsprechenden FG/AGs oder Institutionen. (siehe Kapitel 6.2)

5.7.8.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die OL-Methodik sieht entsprechend des AWMF-Regelwerks eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF und das OL-Office moderierter, mehrteiliger nominaler Gruppenprozess durchgeführt.

In der Leitlinie wurden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel (nach SIGN) der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 7), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 7: verwendete Empfehlungsgrade

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

5.7.9. Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz, d.h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese folgenden berücksichtigten Kriterien konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

- **Konsistenz** der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

- **Klinische Relevanz** der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

- **Nutzen-Risiko-Verhältnis**

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

- **Ethische Verpflichtungen**

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

- **Patientenpräferenzen**

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

- **Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung**

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

6. Zeitlicher Ablauf

6.1. Organisatorischer Ablauf

Bereits bei Initiierung und Beantragung der Fördermittel zur Überarbeitung der S3-Leitlinie im Rahmen eines Updateverfahrens wurde eine Projektskizze erstellt und die Struktur des Leitlinienprozesses in dieser festgehalten. Diese bedurfte im Verlauf der Leitlinienerstellung einiger Adaptierungen. Der organisatorische Ablauf kann der Auflistung in 14.9. entnommen werden.

6.2. Termine und Themen der Konsensuskonferenzen

Insgesamt fanden 2 Konferenzen der Leitliniengruppe im Zeitraum von Mai 2019 bis März 2020 statt. Diese Treffen der Gesamtleitliniengruppe oder der AG-Leiter und deren Stellvertreter wurden jeweils unter Moderation durch das OL und die AWMF mit den in der Tabelle erläuterten Inhalten abgehalten. Die jeweiligen Protokolle liegen der zentralen Leitlinienkoordination vor und können dort eingesehen werden.

Treffen	Datum	Agenda
Kick-Off-Meeting	17.05.2019	Vorstellung der Teilnehmer, aktueller Stand der Leitlinie, Methodische Grundlage des Updateverfahrens, Konsentierung des Vorgehens bzgl. Col, moderierte Konsensusrunden bzgl. des Updateverfahrens
Konsensuskonferenz	06.03.2020	Aktueller Stand der Leitlinie, Darlegung der Methoden der „Empfehlungsformulierung und strukturierte Konsensfindung“ durch die AWMF; Vorstellung der neuen App des OL, Abstimmung der Statements und Empfehlungen,

7. Ableitung der 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 Leitlinienprogramms Onkologie [64].

Die Generierung der neuen Qualitätsindikatoren wurde in folgenden Schritten durchgeführt.

7.1. Bestandsaufnahme

Bei der Suche nach bereits definierten internationalen und nationalen Qualitätsindikatoren außerhalb des OL-Verfahrens erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums auf die Zeit seit Ende der Recherche der Vorgängerversion der Leitlinie (07/2013 bis 08/2020). Es erfolgte eine Einschränkung auf die Sprachen Deutsch und Englisch.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced>
Cochrane: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search>
- Webseiten nationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/ Qualitätsindikatoren
- Webseiten internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/ Qualitätsindikatoren
- Internetrecherche via www.google.de

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und sind in der **Anlage 14.5** aufgeführt.

Die Recherche führte zu einer Reihe von internationalen Qualitätsindikatoren, die ebenfalls in dem Dokument zusammengefasst wurden (**Anlage 14.5**).

7.2. Vorbereitung 1. Online-Sitzung (Erstellung einer Primärliste potentieller Qualitätsindikatoren)

Soweit möglich, wurden im Vorfeld der ersten Online-Sitzung (siehe 7.3) aus den im Update der Leitlinie neu hinzugekommenen starken Empfehlungen (n= 13) potentielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Zudem wurde die den bestehenden Qualitätsindikatoren zugrundeliegenden Empfehlungen auf Änderungen geprüft. Diese Liste und das Dokument mit den internationalen Qualitätsindikatoren wurden den Mitgliedern der Arbeitsgruppe im Vorfeld des Anwesenheitstreffens zugesandt.

7.3. 1. Online-Sitzung (Diskussion und primäre Sichtung)

Die 1. Sitzung der Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren (AG QI), die aus Mitgliedern der Leitliniengruppe und Vertretern der klinischen Krebsregister, des Zertifizierungssystems, der AWMF und des onkologischen Leitlinienprogramms (OL) bestand, fand am 04.09.2020 COVID-bedingt online und nicht als Anwesenheitssitzung statt. In dem Treffen wurde den Teilnehmern der Prozessablauf der Erstellung von Qualitätsindikatoren sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert.

Zu den bereits bestehenden Qualitätsindikatoren waren den TeilnehmerInnen bereits beim Kick-off meeting der Leitlinienaktualisierung die Ergebnisse aus dem Jahresbericht der Gynäkologischen Krebszentren vorgestellt worden [65]. Auf Basis dieser Informationen aus der klinischen Versorgung und der ggf. im Aktualisierungsverfahren geänderten zugrundeliegenden Empfehlung wurde durch die Arbeitsgruppe entschieden, ob der Qualitätsindikator bestehen bleiben soll oder nicht.

Ergebnisse der Diskussion und Bewertung der bisherigen neun Qualitätsindikatoren (2014):

- Die QI 5 (Cisplatinhaltige Radiochemotherapie) und 6 (Adjuvante Radio(chemo)therapie) werden seit 2018 nicht mehr in den Gynäkologischen Krebszentren erhoben. Die Daten können und sollen jedoch über die Krebsregister geliefert werden.
- In QI 8 (Ausbreitungsdiagnostik beim Lokalrezidiv, seit 2018 nicht mehr in den Gynäkologischen Krebszentren erhoben) wurde der Skalenus-Ultraschall als Teil der Ausbreitungsdiagnostik gestrichen. Die Untersuchung ist nicht Teil der Empfehlung und wurde zwischenzeitlich auch im Hintergrundtext gestrichen

- Der QI 9 (R0-Resektion bei Exenteration) wurde gestrichen, da wegen der insgesamt geringen Zahl an Exenterationen die Grundgesamtheiten im Nenner gering sind und der QI damit wenig aussagekräftig ist. Wegen guter Erfüllung und damit fehlendem Verbesserungspotenzial bei insgesamt sehr kleinen Grundgesamtheiten wird der QI auch in den Gynäkologischen Krebszentren seit 2020 nicht mehr erhoben.

Die acht anderen, bestehenden QI werden bestätigt.

Darüber hinaus wurde die unter 7.2 generierte Zusammenstellung aus den weiteren starken Empfehlungen der Leitlinie diskutiert und entschieden, ob aus der jeweiligen Empfehlung ein potentieller Qualitätsindikator generiert werden könne. Folgende Ausschlusskriterien kamen dabei zur Anwendung:

Nr.	1	2	3	4
Begründung	Empfehlung ist nicht operationalisierbar (Messbarkeit nicht gegeben)	Fehlender Hinweis auf Verbesserungspotenzial	Fehlende Verständlichkeit u/o großer Erhebungsaufwand in Verhältnis zu Nutzen	Sonstiges (mit Freitexteingabe in Liste der Empfehlungen)

Auf Basis der neuen starken Empfehlungen der Leitlinie wurde 1 potentieller Qualitätsindikator definiert.

Die Diskussion der internationalen QI-Recherche ergab weitere Punkte, die ggf. in dem nächsten Update-Prozess der Leitlinie bzw. in der nächsten Zertifizierungskommission der Gynäkologischen Krebszentren besprochen werden sollen:

- R0-Resektion:

Bonte et al, 2019 [66]; Luyckx et al, 2020 [67]

QI 4/ QI 16: Proportions of patients with surgically treated cervical cancer who have clear resection margins.

- Bestrahlungsdauer:

Bonte et al, 2019 [66]; Luyckx et al, 2020 [67]

QI 7/ QI 19: Proportion of patients undergoing radical radiotherapy for whom treatment time is no longer than 56 days.

- Rezidivrate:

Cibula et al, 2020 [68]

QI 12 - Recurrence rate at 2 years in patients with a stage pT1b1 with negative lymph nodes (LNs) after primary surgical treatment
Outcome indicator

Numerator: lymph nodes-negative pT1b1 patients whose disease recurs within 2 years after primary surgical treatment, irrespective of adjuvant treatment strategy, with a minimum of 2 years' follow-up

Denominator: All lymph nodes-negative pT1b1 patients after primary surgical

treatment, irrespective of adjuvant treatment strategy, with a minimum of 2 years' follow-up

7.4. Bewertung

Der potentielle Qualitätsindikator wurde mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie durch die Mitglieder der AG QI bewertet. Jeweils mit dem unten abgebildeten Bogen erhielten die Bewertenden seitens der Krebsregister und des Zertifizierungssystems der DKG für den Indikatorvorschlag die Informationen zur Datenverfügbarkeit. Angenommen wird ein Qualitätsindikator, wenn mind. 75% der Teilnehmer die Kriterien 1,2,3 und 5 mit „Ja“ und das Kriterium 4 mit „Nein“ bewertet haben. Die Auswertung dieser Abstimmungen erfolgte durch einen Methodiker, der nicht am Qualitätsindikatoren-Entwicklungsprozess teilgenommen hatte.

Tabelle 8: Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie

QI-Nr.	Möglicher Qualitätsindikator	Empfehlung		
1.	Z			
	N			
Information zur Datenverfügbarkeit (Stand 09/2020): [dies wird von den Registern und den Zentren ausgefüllt] Die Erfassung ist seitens der Klinischen Krebsregister über den einheitlichen Onkologischen Basisdatensatz und seiner Module gewährleistet: ja / nein Die Erfassung ist Teil des Zertifizierungssystems der DKG: ja / nein Ggf. welche Ergänzungen wären erforderlich?				
			Nein	Ja
1.	Kriterium: Der Qualitätsindikator erfasst für den Patienten relevante Verbesserungspotentiale.			
2.	Kriterium: Der Indikator ist klar und eindeutig definiert.			
3.	Kriterium: Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den Leistungserbringern beeinflusst werden kann.			
4.	Kriterium: Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?			
5.	Kriterium: Die Daten werden beim Leistungsbringer routinemäßig dokumentiert oder eine zusätzliche Erhebung erfordert einen vertretbaren Aufwand			

Zusätzlich bestand die Möglichkeit, zu den im Folgenden genannten Kriterien Kommentare abzugeben:

	Kommentar
Risikoadjustierung Können spezifische Merkmale von Patienten z.B. Alter, Komorbidität oder Schweregrad der Erkrankung die Ausprägung des QI beeinflussen?	
Implementierungsbarrieren Gibt es Implementierungsbarrieren, die es zu beachten gilt?	

7.5. Telefonkonferenz

Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte am 08.10.2020 eine 2. moderierte Online-Sitzung, in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert wurden. Auf Basis der Bewertungen und der Diskussion wurde das finale Set von 9 Qualitätsindikatoren konsentiert.

Die Primärliste der potentiellen Qualitätsindikatoren inklusive der Ausschlussgründe, die o.g. Zusammenstellung der internationalen Qualitätsindikatoren und die Ergebnisse der schriftlichen Bewertung sind auf Anfrage im Leitliniensekretariat oder Office des Leitlinienprogramms Onkologie erhältlich.

8. Reviewverfahren und Verabschiedung

Nach Abschluss der internen Begutachtung der Leitliniendokumente konnte die Leitlinie im Rahmen einer 4-wöchigen Konsultationsphase (07.10.2020 bis zum 04.11.2020) durch die Fachöffentlichkeit kommentiert werden. Hierzu wurde eine Konsultationsfassung der Leitlinie auf der Homepage des AWMF 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. Die Leitlinie wurde durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

Insgesamt gingen im Rahmen der öffentlichen Konsultation 17 Kommentare von 5 Personen oder Organisationen ein. Die Kommentare wurden zunächst von Leitliniensekretariat gesichtet und hinsichtlich ihrer inhaltlichen Relevanz klassifiziert. Anschließend wurden durch das Leitliniensekretariat Empfehlungen zum Umgang mit den Kommentaren erstellt. Abschließend wurden die Kommentare und die entsprechenden Änderungsvorschläge 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 9 entnommen werden.

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

Tabelle 9: Kommentare zu Empfehlungen und Statements

Nr.	ID	Statement/Empfehlung (Seite)	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierter Entscheidung	Begründung der Entscheidung
1		9.12 (S.154); 9.13 (S.155); 9.14 (S.157);	<ul style="list-style-type: none"> · bei prämenopausalen Patientinnen: o Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion 	Nur wenn Radiotherapie indiziert		<p>Die Kommentare beziehen sich auf die Empfehlung zur Therapie der Stadien IA1-IA2 mit verschiedenen Risikofaktoren. Vor Durchführung eines Stagings ist ein möglicher Lymphknotenbefall unklar. Um einen Re-Eingriff bei positiven Lymphknoten und folgender Radiochemotherapie zu vermeiden, empfiehlt die LL-Gruppe die primäre Ovariopexie.</p> <p>Die Empfehlungen sollen daher unverändert beibehalten werden. Sie wurden bereits 2014 konsentiert.</p>	Keine Änderung	S. Vorschlag zum Umgang mit Kommentaren

Nr.	ID	Statement/Empfehlung (Seite)	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierter Entscheidung	Begründung der Entscheidung
2		10.2 (S.169)	Die offene radikale Hysterektomie sollte den Patienten bis FIGO IB1 angeboten werden.	Auch wenn die LACC Studie dies als Einschluss hatte, birgt dieses Statement die Gefahr dass ab IB2 Spezialisten doch minimal-invasiv operieren.		Die Evidenz des LACC-Trial auf dem diese Empfehlung beruht lässt nur aussagen bis zum Stadium IB1 zu. Im Hintergrundtext wurde folgender Satz klärend ergänzt: „Die LL-Gruppe empfiehlt bei Indikation zur operativen Therapie bis zum Stadium FIGO IIA den offenen Zugangsweg.“	Zustimmung	S. Vorschlag zum Umgang mit Kommentaren
3		19.4 (S.238)	Bei Rezidiv/Metastasen nach vorangegangener Chemotherapie mit Cisplatin kann eine erneute Gabe von Cisplatin kombiniert mit Topotecan,	Bei Rezidiv/Metastasen nach vorangegangener Chemotherapie mit Cisplatin kann eine erneute Gabe von Cisplatin		Die redaktionelle Änderung kann zur Klärung übernommen werden.	Redaktionell geändert.	S. Vorschlag zum Umgang mit Kommentaren

Nr.	ID	Statement/Empfehlung (Seite)	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierter Entscheidung	Begründung der Entscheidung
			Paclitaxel, Gemcitabine oder Vinorelbin oder Carboplatin mit Paclitaxel erfolgen.	kombiniert mit Topotecan, Paclitaxel, Gemcitabine oder Vinorelbin oder die Gabe von Carboplatin mit Paclitaxel erfolgen.				
4		9.13. (S.148)	<p>Operation (kein Fertilitätserhalt möglich) mit SNB:</p> <ul style="list-style-type: none"> · bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging: <ul style="list-style-type: none"> o radikale Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) mit Resektion der Parametrien (Piver II). · bei tumorbefallenen Sentinellymphknoten oder pelvinen 	<p>im Kasten steht bei IA2 mit 2 Risikofaktoren und mehr keine Option auf Fertilitäts-Erhalt.</p> <p>Dies ist im Widerspruch zum Text wo erst ab 3 RF die Radiotherapie indiziert ist.</p> <p>Ausserdem kenne ich keine Evidenz die dies belegt.</p> <p>Prinzipiell stellt sich die Frage je nach</p>		<p>Bei den 2 Risikofaktoren handelt es sich um präoperative Risikofaktoren. Die 3 Risikofaktoren im Hintergrundtext beziehen sich auf postoperative Risikofaktoren. Dies ist eindeutig formuliert.</p> <p>Die Empfehlung sollte unverändert beibehalten werden.</p>	Zustimmung	S. Vorschlag zum Umgang mit Kommentaren

Nr.	ID	Statement/Empfehlung (Seite)	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
			<p>Lymphknoten-metastasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> o zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). · bei prämenopausalen Patientinnen: <ul style="list-style-type: none"> o Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion. · bei makroskopisch tumorbehafteten pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: <ul style="list-style-type: none"> o operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie. 	<p>Risikokonstellation ob OP oder Radio-Chemo – dies ist aber aus meiner Sicht unabhängig vom Fertilitäts-Erhalt.</p>				

Tabelle 10: Kommentare zu Hintergrundtexten

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
5		Vorwort (S.14)	Als neue Substanzklasse sind die Checkpointinhibitoren hinzugekommen. Hier zeigt sich das Pembrolizumab bei PD-L1 positiven Karzinomen einen Effekt hat. Wenn es gegeben werden soll, dann sollte es in der first-line gegeben werden und nicht in den höheren Linien	Das ist nicht korrekt.		Checkpointinhibitoren sollten aktuell erst in der zweiten Linie gegeben werden. Dies wird im Hintergrundtext berücksichtigt und korrigiert.	Zustimmung	S. Vorschlag zum Umgang mit Kommentaren
6		Kapitel 3:	Dieser Rückgang der Zervixkarzinome wird unter anderem durch verbesserte Genitalhygiene und die Früherkennungsuntersuchungen mittels zytologischem	Dieser Rückgang der Zervixkarzinome wird unter anderem durch verbesserte Genitalhygiene und die Früherkennungsu	Für die Aussage, dass der Rückgang der Zervixkarzinome "unter anderem durch verbesserte Genitalhygiene" erklärt wird, gibt es keine belastbaren Studien. Zudem scheint es schwer nachvollziehbar, dass die Zeit der Einführung der gesetzlichen Krebsfrüherkennung in der Prävention des Zervixkarzinoms (1971), welche	Dieser Vorschlag sollte zur Klärung bzw. Spezifizierung übernommen werden.	Zustimmung	Das die verbesserte Genitalhygiene ein Grund für den Rückgang von Zervixkarzinomen ist,

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
			Abstrich seit 1971 erklärt, durch die Vor- und Frühstadien der Krebserkrankung rechtzeitig erkannt und erfolgreich behandelt werden können (S.43)	ntersuchungen mittels zytologischem Abstrich seit 1971 erklärt, durch die Vor- und Frühstadien der Krebserkrankung rechtzeitig erkannt und erfolgreich behandelt werden können	einherging mit der sog. "68er"- und der Frauenbewegung, der Etablierung der Empfängnisverhütung für Frauen durch die Pille und einer dadurch assoziierbaren "Freizügigkeit" (Promiskuität ?) gerade der Hinweis auf die "verbesserte Gentalhygiene" eine Bedeutung in der Inzidenzreduktion des Zervixkarzinoms haben könnte.			wurde aus dem Hintergrund ext gestrichen.
7			· Im Alter von 20 bis 34 Jahren können Frauen jährlich das zytologiebasierte Zervixkarzinomscreening gemäß § 6 Absatz 3 in Anspruch nehmen. Im Falle eines negativen HPV-Tests und eines Zytologiebefundes der Gruppe II-p oder II-g erfolgt auch	· Im Alter von 20 bis 34 Jahren können Frauen jährlich das zytologiebasierte Zervixkarzinomscreening gemäß § 6 Absatz 3 in Anspruch nehmen. Im Falle eines negativen HPV-Tests bei Frauen von 30-34 Jahren und	Im letzten Absatz wird auf Frauen zwischen 20 - 34 Jahre bezug genommen. Der S3 LL-Algorithmus sieht die HPV-Testung ab 30 Jahren vor. Änderung im letzten Satz: anstatt "Im Falle eines negativen HPV-Tests und eines Zytologiebefundes der GruppenII-p .. etc." könnte es heißen: "Im Falle eines negativen HPV-Tests bei Frauen von 30-34 Jahren und ..."	Dieser Kommentar verweist auf den G-BA-Beschluss und kann zur Klärung und Spezifizierung übernommen werden.	Zustimmung	S. Vorschlag zum Umgang mit Kommentaren

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur- angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentier- te Entscheidung	Begründung der Entscheidung
			wieder die Teilnahme am Primärscreening (S.54)	und eines Zytologiebefunde s der Gruppe II-p oder II-g erfolgt auch wieder die Teilnahme am Primärscreening				
8		Kapitel 10 Operati- ve Therapi- e		Es wird klar zum Zugangsweg der Hysterektomie mit den entsprechenden Daten Stellung genommen. Leider konnte ich keine Empfehlung zum Zugangsweg der LNE extrahieren. Dies wird derzeit äußerst heterogen durchgeführt, wobei ein Zugang per LSK im Falle einer unerwarteten N+ Situation sicher ein deutlich		Die Lymphonodektomie ist ein diagnostisches Verfahren. Allerdings zeigen gestagte Patientinnen eine bessere Prognose. Der optimale Zugang zur Lymphonodektomie lässt sich aus der aktuellen Datenlage aktuell nicht ableiten. Dies sollte in den Hintergrundtext mitaufgenommen werden.	Zustimmung	S. Vorschlag zum Umgang mit Kommentare n

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				<p>schnelleres Zuführen der Pat an eine R(CH)T erbringt. Leider ist diese Situation LSK LNE bei pNO switch auf Laparotomie zur radikalen Hysterektomie nicht in der LACC Studie oder ähnlichen Publikationen berücksichtigt (zumindest meines Wissens nicht). Vielleicht lässt sich diese Thematik aber zumindest erwähnen, auch wenn keine klare Empfehlung abzugeben ist.</p> <p>Ansonsten sehr schöne Leitlinie.</p>				

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
9		Kapitel 8 (S.95)	Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms erfolgt nach der WHO-Klassifikation [95].	Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms erfolgt nach der aktuellen WHO-Klassifikation der Tumoren des weiblichen Genitale [95].	Zitat 95 ist veraltet. Die aktuelle Klassifikation ist: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). https://publications.iarc.fr/592 .	Dies wird zur Aktualisierung übernommen.	Zustimmung	S. Vorschlag zum Umgang mit Kommentaren
10		Kapitel 8 (S.95)	Keine Tabelle der Tumorklassifikation vorhanden	Tabelle hinzufügen: Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri 8085/3 Plattenepithelkarzinom, HPV-assoziiert 8086/3 Plattenepithelkarzinom, nicht HPV-assoziiert 8070/3 Plattenepithelkarzinom NOS Adenokarzinom der Cervix uteri	Die WHO-Klassifikation ist wichtig zum Verständnis der Systematik der Zervixkarzinome.	Dieser Vorschlag bildet die aktuelle WHO-Klassifikation ab. Aus der Gründen der Übersichtlichkeit wird von einer weiteren Tabelle abgesehen.	Zustimmung	S. Vorschlag zum Umgang mit Kommentaren

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				8140/3 Adenokarzinom NOS				
				8483/3 Adenokarzinom, HPV-assoziiert				
				8482/3 Adenokarzinom, HPV-unabhängig, gastrischer Typ				
				8310/3 Adenokarzinom, HPV-unabhängig, klarzeilliges Karzinom				
				9110/3 Adenokarzinom, HPV-unabhängig, mesonephrischer Typ				
				8484/3 Adenokarzinom, HPV-unabhängig, NOS				
				8380/3 Endometrioides Adenokarzinom, NOS				
				Andere epitheliale und				

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentier- te Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				gemischte Malignome 8980/3 Karzinosarkom NOS 8560/3 Adenosquamöses Karzinom 8430/3 Mukoepidermoid es Karzinom 8098/3 Adenoides Basalkarzinom 8020/3 Karzinom, undifferenziert, NOS Neuroendokrine Neoplasien 8240/3 Neuroendokriner Tumor NOS 8240/3 Neuroendokriner Tumor, Grad 1				

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierter Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				8249/3 Neuroendokriner Tumor, Grad 2 8041/3 Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom 8013/3 Großzelliges neuroendokrines Karzinom 8045/3 Kombiniertes kleinzelliges neuroendokrines Karzinom 8013/3 Kombiniertes großzelliges neuroendokrines Karzinom				
11		Kapitel 8 S. 95	Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms erfolgt nach der WHO-Klassifikation .	Hinzufügen: Eine wesentliche Änderung in der aktuellen WHO- Klassifikation ist die Unterteilung der Adenokarzinome in HPV-		Dies wurde bereits in der genannten IECC- Klassifikation erwähnt.	Zustimmung und keine Änderung.	S. Vorschlag zum Umgang mit Kommentare n

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				assoziierte und nicht HPV-assoziierte Adenokarzinome.				
12		Kapitel 8 S. 95	Prognostisch ungünstige Tumortypen sind insbesondere das neuroendokrine (groß- oder kleinzellige) und die klarzelligen bzw. serös-papillären Karzinome.	Prognostisch ungünstige Tumortypen sind insbesondere die neuroendokrinen (groß- oder kleinzellige) und die nicht HPV-assoziierten Adenokarzinome, mit Ausnahme des klarzelligen Adenokarzinoms. Das seröse Karzinom wurde aus der aktuellen WHO-Klassifikation gestrichen.	Die Prognose beim klarzelligen Ca im Stadium I ist nicht ungünstig (Thomas MB, Wright JD, Leiser AL, Chi DS, Mutch DG, Podratz KC, Dowdy SC. Clear cell carcinoma of the cervix: a multi-institutional review in the post-DES era. Gynecol Oncol. 2008 Jun;109(3):335-339. PMID: 18394687), auch beim DES-assoziierten klarzelligen Ca nicht.	Dies wird zur Spezifizierung übernommen.	Zustimmung	S. Vorschlag zum Umgang mit Kommentaren
13			Die WHO-Klassifikation unterscheidet neuroendokrine Tumoren (low grade) und neuroendokrine	Literatur hinzufügen	Rindi G, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. Mod Pathol. Second edition. Nature Publishing	Dies wird zur Spezifizierung übernommen.	Zustimmung	S. Vorschlag zum Umgang mit Kommentaren

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
			Karzinome (high grade).		Group; 2018. p. 1770–1786. PMID: 30140036			
14			Aufgrund der extrem schlechten Prognose [138-142] und eventuell resultierender Therapiemodifikationen	Aktuelle Literatur mit Hinweisen zur Therapie hinzufügen	Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, Hilal Z, Schultheis B, Kern P, Rezniczek GA. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. BMC Cancer. BioMed Central; 2018 May 4;18(1):530. PMID: 29728073	Im Kapitel Pathologie werden keine Therapieempfehlungen aufgenommen. Therapieempfehlungen zum Neuroendokrinen-Karzinom sind im Kapitel 22.4 aufgeführt.	Zustimmung	S. Vorschlag zum Umgang mit Kommentaren
15			Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms soll nach der letzten Auflage der TNM-Klassifikation erfolgen	Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation und nach der FIGO-Klassifikation erfolgen.	Eine „letzte“ Auflage der TNM-Klassifikation gibt es (noch) nicht. FIGO sollte zusätzlich empfohlen werden.	Dies wird zur Spezifizierung übernommen. In den Konsenssitzungen wurde beschlossen die neue FIGO-Klassifikation nicht zu berücksichtigen, daher Satz ändern in: „Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation erfolgen.“	Zustimmung	S. Vorschlag zum Umgang mit Kommentaren

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
16		Kapitel 8 (S. 100)	Beim Nachweis einer Invasion muss zusätzlich zur Lymph-, Blutgefäß- bzw. Perineuralscheidenin- vasion Stellung bezogen werden [175-178].	Satz streichen.	Der Satz erscheint im Abschnitt 8.2.1 Diagnostische Biopsien. Bei einer diagnostischen Biopsie eines Zervixkarzinoms handelt es sich regelmäßig um eine Knipsbiopsie aus dem Tumor. Die geforderten Angaben (L,V,Pn) sind nicht daher in diesem Kontext irrelevant. Bei einer kleinen Knipsbiopsie ist diese Angabe nicht möglich. Dieser Satz ist in dem Kontext daher sachlich falsch, irreführend und klinisch irrelevant.	Die Risikofaktoren sind grundlegend wichtig, um die weitere Therapie zu planen. Falls eine Biopsie nicht ausreicht, müssen mehrere Biopsien erfolgen.	Zustimmung	S. Vorschlag zum Umgang mit Kommentare n
17		S. 21, 23, 44, 96, 100, 101	ACIS - Adenocarcinoma in situ	AIS - Adenocarcinoma in situ	Die international gebräuchliche Abkürzung ist „AIS“, auch in der aktuellen WHO-Klassifikation 2020. Das Verhältnis des Gebrauchs der Begriff AIS: ACIS = 5:1 laut PubMed	Dies wird zur Aktualisierung übernommen.	Zustimmung	S. Vorschlag zum Umgang mit Kommentare n

9. Änderungen der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung

Im Jahre 2016 hat das Leitlinienprogramm Onkologie zugestimmt, dass die Leitliniengruppe eine Überarbeitung der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom durchführt. Nach entsprechender Auswahl der Mandatsträger durch die Fachgesellschaften, Überprüfung der Conflict of Interest der Mandatsträger und Restrukturierung der Organisation wurde dann im Jahr 2019 und 2020 die Überarbeitung der S3-Leitlinie durchgeführt.

Nach anfänglicher Sichtung der aktuellen Literatur nach vorgegebenem Algorithmus wurden mehrere Felder identifiziert, die im Gegensatz zur Vorläuferversion aus September 2014, neue Empfehlungen oder Statements benötigten, um der aktuell publizierten Literatur und der daraus resultierenden Evidenzaufarbeitung Genüge zu tun.

Zu den neuen Punkten gehören:

- Die 2018 publizierte neue FIGO-Klassifikation:

Diese integriert seit langem vorhandene Kritikpunkte, wie zum Beispiel Integration von bildgebenden oder operativen diagnostischen Verfahren und die Klassifikation der paraortalen Lymphknoten als pN1 und nicht mehr pM1.

Aufgrund der derzeit nicht kongruenten Klassifikation zwischen FIGO (neu) und TNM (alt) ist in der jetzigen überarbeiteten Version aber weiterhin die alte FIGO Version gültig. Infolge der erst 2018 publizierten neuen Klassifikation liegen aktuell auch noch keine Daten aus Studien vor, die auf der neuen Klassifikation basieren, so dass die Leitliniengruppe es für gerechtfertigt erachtet hat, hier die alte Version weiter fortzuführen.

- Operative Therapien:

Es gibt mehrere Studien, die gezeigt haben, dass die offene radikale Hysterektomie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom bis FIGO-Stadium 1b1 ein besseres Overall-Survival bei abdominaler als bei minimal invasiver Methode hat. Dieser Aspekt musste überarbeitet und eine entsprechende Empfehlung zur Information der Patientin über die aktuelle Datenlage ausgesprochen werden.

Darüber hinaus ist die Integration des Sentinellymphknoten als Konzept bei Tumoren bis zu 2 cm und bei pT1a1 und L1 erfolgt. Methodisch zeigt sich darüber hinaus, dass blau und radioaktive Markierung gleichwertig sind zum intraoperativen Indocyaningrün (ICG), so dass sich die Technik geändert hat und die betreffenden Statements und Empfehlungen dementsprechend überarbeitet wurden.

- Radio(chemo)therapie:

Bei der Strahlentherapie ist die Radiochemotherapie weiterhin als Standard definiert. Nochmals betont wurden die Daten zur intensitätsmodulierten Radiotherapie und die individualisierte MRT-gestützte Brachytherapie, beziehungsweise die image-guided adaptive Brachytherapie. Dieses ist ein obligater Bestandteil der Behandlung der Zervixkarzinompatientin und sollte, wenn immer es geht, im Rahmen einer Planung an einem Ort durchgeführt werden.

· In der Rezidiv- und Metastasierungssituation sind sowohl bezüglich der Bildgebung, wie aber auch der medikamentösen Therapie, mehrere Studien durchgeführt worden.

Das PET-CT ist der Rezidivsituation vor geplanter Therapie wie Exenteration oder Radiochemotherapie vorbehalten. In anderen Situationen sollte es nur bei Unklarheit durchgeführt werden, nicht aber in der Routine.

Bei der medikamentösen Therapie ist die Hinzunahme von Bevacizumab in der First-line der primären Rezidiv-, beziehungsweise Metastasentherapie jetzt Standard. Zusätzlich kann Cisplatin bei Patientinnen mit Platin-Vorbehandlung durch Carboplatin äquivalent ersetzt werden. Bei Platin-naiven Patientin sollte Cisplatin weiter verordnet werden.

In Bezug auf die second-line Therapien sind Informationen über Nab-Paclitaxel, Vinorelbine, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed oder Irinotecan vorhanden. Diese können alle in der second-line eingesetzt werden, wobei die Studien hierzu keinen Vergleich zu best-supportive care integriert haben.

Als neue Substanzklasse sind die Checkpointinhibitoren hinzugekommen. Hier zeigt sich, dass Pembrolizumab bei PD-L1 positiven Karzinomen einen Effekt hat. Wenn es gegeben werden soll, dann ab der second-line und nicht in den späteren Linien.

Neben diesen klinischen Informationen zeigt sich darüber hinaus, dass eine Konsolidierung der Qualitätsindikatoren stattgefunden hat. So konnte der Bericht der Zertifizierungskommission Gynäkologische Krebszentren des Jahres 2020, basierend auf den Daten des Jahres 2019, zeigen, dass die Zahl der Zentren deutlich angestiegen ist (mehr als 150 in Deutschland) und dass für viele der Qualitätsindikatoren, die die Grundlage der Zertifizierung darstellen, über die Jahre hinweg immer bessere Ergebnisse erreicht werden konnten. Einer der Qualitätsindikatoren, die Exenteration, wird mit dem derzeitigen Zertifizierungsverfahren herausgenommen, weil sich die vormals vermutete Fehlsteuerung als nicht haltbar erwiesen hat.

Insgesamt sind durch die gescreente Literatur und die damit verbundene Evidenz neue Aspekte zu verschiedenen Bereichen der Versorgung der Patientin mit Zervixkarzinom identifiziert worden, welche im Rahmen der Leitlinienaktualisierung herausgearbeitet wurden.

10. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Der Umgang mit Interessenkonflikten orientierte sich an den Vorgaben der AWMF [69]. Alle Mitarbeiter im Projekt S3-Leitlinie Zervixkarzinom mussten im Rahmen dieser Tätigkeit Ihre Interessen darlegen. Dies erfolgte mittels dem AWMF Formblatt

Allen Mitgliedern wurde ein standardisierter Bogen der AWMF zugeschickt. Das Vorliegen eines ausgefüllten Interessen (Col)-Formulars war für die weitere Teilnahme an dieser Leitlinie zwingend erforderlich. Dies galt nicht nur für Mandatsträger, sondern für alle Beteiligten der Leitlinie (einschließlich Berater, externe Gutachter, Moderatoren, usw.). Lag dies vor Beginn der inhaltlichen Arbeit nicht vor, führte dies automatisch zum Ausschluss an der Mitarbeit. Da alle an der Leitlinie beteiligten Mitarbeiter ein ausgefülltes Coli vorlag, musste von dieser Maßnahme kein Gebrauch gemacht werden. Das Bewertungsverfahren der Col und die Ergebnisse der Auswertung wurden der Leitliniengruppe auf der ersten Konsensuskonferenz detailliert dargelegt. Alle Interessen wurden von der Leitlinienkoordination gesichtet und nach auf thematischen Bezug zur Leitlinie und Relevanz (Tabelle 11) eingestuft. Die Koordinatoren der Leitlinie durften keine leitlinienspezifischen direkten oder indirekten finanziellen Col (auch nicht geringer Relevanz) haben.

Tabelle 11 Kategorien für die Bewertung der Interessenkonflikte

Kategorie	Einstufung
Kein	Keine Interessen, die als Interessenkonflikt bewertet wurden, d.h. es liegen keinerlei entsprechende Sachverhalte vor oder diese haben keinen thematischen Bezug zur Leitlinie
Gering:	Weniger als moderat
Moderat	Advisory Tätigkeit/Industrie-Drittmittel oder Vortragshonorare > 5.000€/a absolut, Aktienbesitz ≤ 5000 Euro von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie
Hoch	Aktienbesitz > 5000 Euro; Patentbesitz, Drittmittel > 50.000 Euro/a von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie

Mandatsträger mit einem moderaten oder hohen IK durften zu den themenbezogenen Statements/Empfehlungen nicht abstimmen. Mandatsträger mit hohen Interessenkonflikten wurden zusätzlich von den Beratungen zu dem betreffenden Thema ausgeschlossen.

Die Leitliniengruppe war mit Vertretern verschiedenerer Fachdisziplinen sowie aus Mitgliedern des OL, der AWMF, der DKG und Patientinnenvertretern besetzt. Die Studienevidenz wurde durch die zentrale Leitlinienkoordination aufgearbeitet und durch Mitarbeiter des OL überprüft.

Vor der zweiten Konsensuskonferenz und vor Abstimmung über die Statements und Empfehlungen wurden alle Mandatsträger und Teilnehmer der Leitliniengruppe

aufgefordert ihre COI zu aktualisieren. Diese wurden auf der zweiten Konsensuskonferenz erneut vorgestellt. Die Bewertung und das Management erfolgten analog zur ersten Konsensuskonferenz.

Alle Statements und Empfehlungen wurden mit einem starken oder sehr starken Konsens verabschiedet. Bei zwei Statements (19.8 und 19.9) zu Bevacizumab und Checkpointinhibitoren mussten sich zwei Mandatsträger aufgrund ihres COI enthalten. Dies wurde so auch dokumentiert.

Die pluralistische Zusammensetzung der LL-Gruppe, strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion der Interessensbewertung und Umgang mit COI zu Beginn der Konferenz und die öffentliche Konsultationsfassung können als protektive Faktoren gewertet werden, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegen wirken.

Ein Zusammenfassung der COI aller LL-Beteiligten ist in Tabelle 135 dargestellt.

11. 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/Diaversion
2. Vollversion (Kurz-, Lang-, Patientinnenversion und Leitlinienreport) im Internet bei der AWMF, dem Leitlinienprogramm Onkologie und den Fachgesellschaften
4. Vollversion in englischer Sprache im Internet (Guidelines International Network, G-I-N: <https://g-i-n.net>)

Die überarbeitete Leitlinie wird im Internet in deutscher Sprache beim Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>), der AWMF (<https://www.awmf.org/leitlinien.html>) und den Fachgesellschaften zur Verfügung (<https://www.ago-online.de/>, <https://www.dggg.de/>) stehen.

In englischer Sprache soll die Leitlinie im Internet bei Guidelines International Network, G-I-N <https://g-i-n.net> 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 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 Leitlinie ist zusätzliche über die App des OL verfügbar

Die Verbreitung und Implementierung der Leitlinie soll aktiv von der Leitliniensteuergruppe 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 2020)
- Publikation der Leitlinie auch in Fachzeitschriften und Bekanntgaben der beteiligten nichtgynäkologischen Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Institutionen
- Publikation als Schwerpunktthema im Deutschen Ärzteblatt
- direkte Ansprache der Adressaten der Leitlinie.

12. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der Suche nach bestehenden evidenzbasierten Leitlinien	23
Abbildung 2: PRISMA-Flowchart zur systematischen Recherche für die Diagnostik/Therapie des Zervixkarzinoms in den Datenbanken Pubmed und Cochrane (es wurden nur Publikationen in Deutscher und Englischer Sprache eingeschlossen)	26
Abbildung 3: Schema zur Darstellung der Kriterien-gestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.....	50

13. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	16
Tabelle 2: Drei-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF	21
Tabelle 3: PICO(S)-Schema der Recherche nach Recherche nach Systematischen Reviews, Systematic Reviews und Meta-Analysen	25
Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009).....	44
Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN	47
Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke	51
Tabelle 7: verwendete Empfehlungsgrade	52
Tabelle 8: Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie.....	57
Tabelle 9: Kommentare zu Empfehlungen und Statements	60
Tabelle 10: Kommentare zu Hintergrundtexten.....	64
Tabelle 11 Kategorien für die Bewertung der Interessenkonflikte.....	77
Tabelle 12: Qualitätsbewertungen der für Adaptationen berücksichtigten evidenzbasierten Leitlinien	92
Tabelle 13: Recherchestrategie Diagnostik des Zervixkarzinoms (RCT, Pubmed).....	93
Tabelle 14: Recherchestrategie Diagnostik des Zervixkarzinoms (Systematische Reviews/Meta-Analysen, Pubmed).....	94
Tabelle 15: Recherchestrategie Therapie des Zervixkarzinoms (RCT, Pubmed)	96
Tabelle 16: Recherchestrategie Therapie des Zervixkarzinoms (Systematische Reviews/Meta-Analysen, Pubmed).....	98
Tabelle 17: Recherchestrategie Diagnostik des Zervixkarzinoms (Cochrane-Library).....	100
Tabelle 18: Recherchestrategie Therapie des Zervixkarzinoms (Cochrane-Library).....	101

Tabelle 19: PICO-Schema zum Themengebiet Pelvine Lymphnodektomie ± Sentinellymphnodektomie vs. Sentinellymphnodektomie	103
Tabelle 20: Studiendesign von Bats et al. 2015 a.....	104
Tabelle 21: Ergebnisse zu Bats et al. 2015 a.....	105
Tabelle 22: Studiendesign von de Kadkhodayan et al. 2015.....	106
Tabelle 23: Ergebnisse zu Kadkhodayan et al. 2015	107
Tabelle 24: Studiendesign von Frumovitz et al. 2018.....	108
Tabelle 25: Ergebnisse zu Frumovitz et al. 2018	109
Tabelle 26: Studiendesign von Ruscito et al. 2016.....	110
Tabelle 27: Ergebnisse zu Ruscito et al. 2016	111
Tabelle 28: Studiendesign von Tax et al. 2016	112
Tabelle 29: Ergebnisse zu Tax et al. 2016	113
Tabelle 30: Studiendesign von Wang et al. 2015	115
Tabelle 31: Ergebnisse Wang et al. 2015	116
Tabelle 32: Studiendesign von Wu et al. 2013	117
Tabelle 33: Ergebnisse zu Wu et al. 2013.....	118
Tabelle 34: PICO-Schema zum Themengebiet Laparoskopisch-assistierte radikale Hysterektomie vs. offen chirurgisch radikale Hysterektomie	120
Tabelle 35: Studiendesign von Ramirez et al. 2018	121
Tabelle 36: Ergebnisse für Ramirez et a. 2018	122
Tabelle 37: Studiendesign von Liu et al. 2017	123
Tabelle 38: Ergebnisse für Liu et al. 2017	124
Tabelle 39: Studiendesign von Park et al. 2017	124
Tabelle 40: Ergebnisse für Park et al. 2017	126
Tabelle 41: Studiendesign von Wang et al. 2015	128
Tabelle 42: Ergebnisse für Wang et al. 2015.....	129
Tabelle 43: Studiendesign von Cao et al. 2015	130
Tabelle 44: Ergebnisse für Cao et al. 2015	131
Tabelle 45: PICO-Schema zum Themengebiet Neuroendokrines Zervixkarzinom (NECC).....	132
Tabelle 46: Studiendesign von Xu et al. 2018.....	133

Tabelle 47: Ergebnisse zu Xu et al. 2018.....	134
Tabelle 48: Studiendesign von Tempfer et al. 2018	137
Tabelle 49: Ergebnisse zu Tempfer et al. 2018.....	138
Tabelle 50: PICO-Schema zum Themengebiet Palliative Chemotherapie	140
Tabelle 51: Studiendesign von Aoki et al. 2018	141
Tabelle 52: Ergebnisse zu Aoki et al. 2018.....	142
Tabelle 53: Studiendesign von Basu et al. 2018.....	143
Tabelle 54: Ergebnisse zu Basu et al. 2018	144
Tabelle 55: Studiendesign von Hirte et al. 2015.....	145
Tabelle 56: Ergebnisse zu Hirte et al. 2015	146
Tabelle 57: Studiendesign von Kitagawa et al. 2015	148
Tabelle 58: Ergebnisse zu Kitagawa et al. 2015	148
Tabelle 59: Studiendesign von Lorusso et al. 2014	150
Tabelle 60: Ergebnisse zu Lorusso et al. 2014.....	151
Tabelle 61: Studiendesign von Rosen et al. 2017.....	152
Tabelle 62: Ergebnisse zu Rosen et al. 2017	153
Tabelle 63: Studiendesign von Tewari et al. 2017.....	155
Tabelle 64: Ergebnisse zu Tewari et al. 2017	156
Tabelle 65: PICO-Schema zum Themengebiet Präoperative Bildgebung vs. Operatives Staging beim Zervixkarzinom	158
Tabelle 66: Studiendesign von Epstein et al. 2013.....	159
Tabelle 67: Ergebnisse zu Epstein et al. 2013.....	159
Tabelle 68: Studiendesign von Hoogendam et al. 2015	161
Tabelle 69: Ergebnisse zu Hoogendam et al. 2015	162
Tabelle 70: Studiendesign von Marnitz et al. 2016	163
Tabelle 71: Ergebnisse zu Marnitz et al. 2016 (Auszug relevanter Endpunkte)	164
Tabelle 72: Studiendesign von Woo et al. 2018	165
Tabelle 73: Ergebnisse zu Woo et al. 2018.....	166
Tabelle 74: Studiendesign von Tsunoda et al. 2017.....	167

Tabelle 75: Ergebnisse zu Tsunoda et al. 2017	168
Tabelle 76: PICO-Schema zum Themengebiet Neoadjuvante Chemotherapie des Zervixkarzinoms	169
Tabelle 77: Studiendesign von Chen et al. 2017	170
Tabelle 78: Ergebnisse zu Chen et al. 2017	171
Tabelle 79: Studiendesign von de Azevedo et al. 2016	172
Tabelle 80: Ergebnisse zu de Azevedo et al. 2016	173
Tabelle 81: Studiendesign von Gupta et al. 2018	174
Tabelle 82: Ergebnisse zu Gupta et al. 2018	175
Tabelle 83: Studiendesign von He et al. 2014	177
Tabelle 84: Ergebnisse zu He et al. 2014	178
Tabelle 85: Studiendesign von He et al. 2015	179
Tabelle 86: Ergebnisse zu He et al. 2015	180
Tabelle 87: Studiendesign von Katsumata et al. 2013	181
Tabelle 88: Ergebnisse zu Katsumata et al. 2013	182
Tabelle 89: Studiendesign von Kong et al. 2018	183
Tabelle 90: Ergebnisse zu Kong et al. 2018	184
Tabelle 91: Studiendesign von Laios et al. 2018	185
Tabelle 92: Ergebnisse Laios et al. 2018	186
Tabelle 93: Studiendesign von Osman 2014	187
Tabelle 94: Ergebnisse zu Osman 2014	188
Tabelle 95: Studiendesign von Osman 2016	191
Tabelle 96: Ergebnisse zu Osman 2016	192
Tabelle 97: Studiendesign von Song et al. 2018	193
Tabelle 98: Ergebnisse zu Song et al. 2018	194
Tabelle 99: Studiendesign von Yang et al. 2016	195
Tabelle 100: Ergebnisse zu Yang et al. 2016	197
Tabelle 101: Studiendesign von Ye et al. 2013	199
Tabelle 102: Ergebnisse zu Ye et al. 2013	200
Tabelle 103: Studiendesign von Zhu et al. 2018	202

Tabelle 104: Ergebnisse zu Zhu et al. 2018.....	203
Tabelle 105: Studiendesign von Peng et al. 2016	203
Tabelle 106: Ergebnisse zu Peng et al. 2016	204
Tabelle 107: PICO-Schema zum Themengebiet Stellenwert des PET-CT bei der Diagnostik, Therapiefestlegung und Nachsorge.....	205
Tabelle 108: Studiendesign von Meads et al. 2014	206
Tabelle 109: Sensitivität und Spezifität: Ergebnisse zu Meads et al. 2014	207
Tabelle 110: Testgenauigkeit: Ergebnisse zu Meads et al. 2014.....	207
Tabelle 111: Studiendesign von Ding et al. 2014.....	208
Tabelle 112: Ergebnisse zu Ding et al. 2014	209
Tabelle 113: Studiendesign von Ruan et al. 2018	210
Tabelle 114: Ergebnisse zu Ruan et al. 2018	211
Tabelle 115: Studiendesign für Han et al. 2018.....	212
Tabelle 116: Ergebnisse zu Han et al. 2018.....	213
Tabelle 117: Studiendesign von Elit et al. 2018	215
Tabelle 118: Ergebnisse zu Elit et al. 2018.....	216
Tabelle 119: Studiendesign von Liu et al. 2017	217
Tabelle 120: Ergebnisse zu Liu et al. 2017	218
Tabelle 121: Studiendesign von Xiao et al. 2014	221
Tabelle 122: Ergebnisse zu Xiao et al. 2014	222
Tabelle 123: Studiendesign von Atri et al. 2016	223
Tabelle 124: Ergebnisse zu Atri et al. 2016	224
Tabelle 125: Studiendesign von Hong et al. 2014.....	225
Tabelle 126: Ergebnisse zu Hong et al. 2014	226
Tabelle 127: Studiendesign von Lin et al. 2015	227
Tabelle 128: Ergebnisse zu Lin et al. 2015	228
Tabelle 129: Studiendesign von Liu et al. 2016	229
Tabelle 130: Ergebnisse zu Liu et al. 2016	230
Tabelle 131: Recherchestrategie Pubmed	232

Tabelle 132: Recherchestrategie Cochrane	233
Tabelle 133: Recherchestrategie Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/ -programme	234
Tabelle 134: Recherchestrategie Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/ -programme.....	234
Tabelle 135: Tabellarische Aufstellung der Interessenkonflikte.....	252

14. Anlagen

14.1. Musterformular Interessenkonflikte



Erklärung von Interessen

(Titel, AWMF-Registernummer)

zu Händen

(Leitlinienkoordinator)

Vorbemerkung

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe sind gehalten, die nachstehende Erklärung von Interessen auszufüllen. Die Erklärung wird gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Dies soll bereits zu Beginn des Leitlinienprojekts erfolgen bzw. zu dem Zeitpunkt, an dem die Mitglieder ihre Teilnahme am Leitlinienprojekt gegenüber dem Koordinator bestätigen. Bei länger andauernden Projekten ist eine Erneuerung der Erklärung einmal pro Jahr bis zum Abschluss der Leitlinienentwicklung, zumindest aber vor der Konsensfindung, erforderlich.

In der Erklärung sind alle Interessen aufzuführen, unabhängig davon, ob der/die Erklärende selbst darin einen thematischen Bezug zur Leitlinie oder einen Interessenskonflikt sieht oder nicht. Ob Interessenkonflikte bestehen und ob dadurch die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen speziellen Bereichen /Fragestellungen der Leitlinie das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch sekundäre Interessen beeinflusst sein könnte, ist durch einen Dritten zu bewerten und in der Leitliniengruppe zu diskutieren. Die Erklärung betrifft Interessen innerhalb **des laufenden Jahres sowie der zurückliegenden 3 Jahre**.

Die Originale der Erklärungen verbleiben vertraulich beim Leitlinienkoordinator. Die Inhalte der Erklärungen sind in der Langfassung der Leitlinie bzw. im Leitlinienreport in standardisierter Zusammenfassung offen darzulegen. Ergänzend sind das Verfahren der Sammlung und Bewertung der Erklärungen sowie die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten darzulegen.

Informationen zur Datenerhebung gemäß Artikel 13 DSGVO

Der Leitlinienkoordinator erhebt Ihre Daten zum Zweck des o.g. Leitlinienvorhabens sowie zur Erfüllung des Regelwerkes der AWMF. Die Datenerhebung und Datenverarbeitung sind für die Durchführung des Leitlinienvorhabens erforderlich und beruhen auf Artikel 6 Abs. 1 b) DSGVO. Eine Weitergabe der Daten an Dritte findet nur zum Zweck der Erfüllung des Regelwerkes der AWMF statt. Die Daten werden gelöscht, sobald sie für den Zweck ihrer Verarbeitung nicht mehr erforderlich sind. Sie sind berechtigt, Auskunft der im Rahmen des Leitlinienvorhabens über Sie gespeicherten Daten zu beantragen sowie bei Unrichtigkeit der Daten die Berichtigung oder bei unzulässiger Datenspeicherung die Löschung der Daten zu fordern.

2

Erklärung

1. Allgemeine Angaben

Name, Vorname, Titel		
Arbeitgeber / Institution	Gegenwärtig	Früher(e) innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor
Position / Funktion in der Institution		
Adresse		
e-mail-Adresse		
Bei Rückfragen telefonisch zu erreichen unter		
Funktion in der Leitliniengruppe		
Datum		
Zeitraum, auf den sich die Erklärung bezieht		

AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben
Stand 23.05.2018

2. Direkte, finanzielle Interessen

Hier werden finanzielle Beziehungen zu Unternehmen, Institutionen oder Interessenverbänden im Gesundheitswesen erfasst. Haben Sie oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor Zuwendungen erhalten von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), industriellen Interessenverbänden, kommerziell orientierten Auftragsinstituten, Versicherungen/Versicherungsträgern, oder von öffentlichen Geldgebern (z.B. Ministerien), Körperschaften/Einrichtungen der Selbstverwaltung, Stiftungen, oder anderen Geldgebern? Machen Sie bitte in folgender Tabelle zu allen zutreffenden Aspekten konkrete Angaben.

Art der Beziehung/Tätigkeit	Name des/der Kooperationspartner/s	Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit ¹	Thema, Bezug zur Leitlinie ²	Art der Zuwendung ³	Höhe der Zuwendung ⁴	Empfänger ⁵
Berater-/Gutachtertätigkeit						
Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)						
Vortrags-/oder Schulungstätigkeit						
Autoren-/oder Coautorenschaft						
Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien						
Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz ⁶)						

¹ Innerhalb des Erfassungszeitraums, d.h. im gegenwärtigen und den zurückliegenden 3 Jahren, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr)

² Angabe des Themas, bei Präparaten/Geräten auch Handelsname bzw. Wirkstoffname (Freitext), zusätzlich Angabe einer Selbsteinschätzung des Bezugs zur Leitlinie: „Nein“ oder „Ja“

³ Honorar, Drittmittel, geldwerte Vorteile (z.B. Personal- oder Sachmittel; Reisekosten, Teilnahmegebühren, Bewirtung i.R. von Veranstaltungen), Verkaufslizenz

⁴ Es können gerundete Beträge angegeben werden (z.B. bei Beiträgen > 1000 € jeweils auf die nächste Tausenderstelle): Die Angaben beziehen sich auf die Gesamtsumme der Zuwendungen für eine angegebene Tätigkeit über den Erfassungszeitraum, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr).

Diese Angaben werden vertraulich behandelt.

⁵ Bitte angeben: a) wenn Sie persönlich Empfänger der Zuwendung sind oder b) wenn es die Institution ist, für die Sie tätig sind und Sie innerhalb Ihrer Institution direkt entscheidungsverantwortlich für die Verwendung der Zuwendung/Mittel sind. Sind Sie nicht direkt entscheidungsverantwortlich, sind keine Angaben nötig.

⁶ Betrifft nur Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen; auch sind Angaben zu Mischfonds nicht erforderlich.

3. Indirekte Interessen

Hier werden persönliche Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen, „intellektuelle“, akademische, und wissenschaftliche Interessen oder Standpunkte sowie Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten/Einkommensquellen erfasst (für den Zeitraum des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor). Hierunter fallen auch solche, die indirekt mit finanziellen persönlichen Interessen verbunden sein können.

- Sind oder waren Sie in Wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbänden, Institutionen der Selbstverwaltung, Patientenselbsthilfegruppen, Verbrauchervertretungen oder anderen Verbänden aktiv? Wenn ja, in welcher Funktion (z.B. Mandatsträger für diese/andere Leitlinien, Vorstand)?
- Können Sie Schwerpunkte Ihrer wissenschaftlichen und /oder klinischen Tätigkeiten benennen? Fühlen Sie sich bestimmten „Schulen“ zugehörig?
- Waren Sie an der inhaltlichen Gestaltung von Fortbildungen federführend beteiligt?
- Haben Sie persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft?

Machen Sie bitte in folgender Tabelle zu allen zutreffenden Aspekten konkrete Angaben.

Art der Beziehung/Tätigkeit	Namen / Schwerpunkte (bitte konkret benennen)	Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit ⁷	Themenbezug zur Leitlinie ⁸
Mitgliedschaft /Funktion in Interessenverbänden			
Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen			
Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten			
Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten			
Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft			

⁷ Innerhalb des Erfassungszeitraums, d.h. im gegenwärtigen und den zurückliegenden 3 Jahren, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr)

⁸ Angabe einer Selbsteinschätzung „Nein“ oder „Ja“

5

4. Sonstige Interessen

Sehen Sie andere Aspekte oder Umstände, die von Dritten als einschränkend in Bezug auf Ihre Objektivität oder Unabhängigkeit wahrgenommen werden könnten?

--

Ich erkläre hiermit nach bestem Wissen und Gewissen, dass ich alle mir derzeit bekannten Umstände aufgeführt habe, die gegebenenfalls zu einem persönlichen Interessenkonflikt bei der themenbezogenen Mitwirkung bei der Erstellung der Leitlinie führen können. Ich erkläre weiterhin, dass ich die Diskussion der Erklärungen anderer Mitglieder in der Leitliniengruppe absolut vertraulich behandeln werde. Ich bin darüber informiert, dass die Angaben in standardisierter Zusammenfassung mit der Leitlinie/in einem begleitenden Leitlinienreport veröffentlicht werden, und dass das vorliegende Formular vor der Einsicht unberechtigter Dritter geschützt aufbewahrt wird. Hiermit bin ich einverstanden.

Datum

Unterschrift**Ergänzende Hinweise**

- Bitte füllen Sie das Formular vollständig aus.
- Falls Sie zu bestimmten Fragen keine Angaben machen können oder wollen, begründen Sie dies bitte.
- Bitte speichern Sie das ausgefüllte Formular und senden es an das Leitliniensekretariat: xxx@yyy.zz

AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben
Stand 23.05.2018

14.2. Qualitätsbewertungen der adaptierfähigen evidenzbasierten Leitlinien

Tabelle 12: Qualitätsbewertungen der für Adaptationen berücksichtigten evidenzbasierten Leitlinien

Leitlinie, Jahr	Organisation, Autor	Domäne I Geltungs- bereich Zweck	Domäne II Beteili- gung von Interessen- gruppen	Domäne III Meth. Exaktheit der LL- Entwick- lung	Domäne IV Klarheit, Gestal-tung	Domäne V Gener. Anwendba- r-keit	Domäne VI Redakt. Unabhäng- igkeit	Domäne VII Anwend- barkeit im dt. GS	Domäne VIII Methodol. Exaktheit der LL- Entwick- lung
Management & care of women with invasive cervical cancer 10/2016	ASCO Chuang, LT et al	1	0,58	0,57	0,75	0,33	0,33	0,5	0,53

14.3. Suchstrategien für die Recherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und RCT's

Tabelle 13: Recherchestrategie Diagnostik des Zervixkarzinoms (RCT, Pubmed)

Suchstrategie nach RCT zum Themengebiet Diagnostik des Zervixkarzinoms		
Datenbank: Medline		
Suchoberfläche: Pubmed (Advanced Search Builder, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/)		
Suchdatum: 21.10.2017, 23.05.2018 und 31.12.2018		
Nr.	Suchstring	Treffer
#51	Search (#49 and #33) Filters: Publication date from 2017/10/12 to 2018/12/13	597
#50	Search (#49 and #33)	7371
#49	Search (#34 or #48)	24820889
#48	Search (#35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47)	20576171
#47	Search "colposcopy"[Mesh]	18091
#46	Search "Gynecological Examination"[Mesh]	1532
#45	Search "Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh]	29930
#44	Search "Neoplasm Staging"[Mesh]	467503
#43	Search "Digital Rectal Examination"[Mesh]	2402
#42	Search "Palpation"[Mesh]	24583
#41	Search ("Positron-Emission Tomography and Computed Tomography"[Mesh])	0
#40	Search "Tomography, Emission-Computed, Single-Photon"[Mesh]	89051
#39	Search "Positron-Emission Tomography"[Mesh]	148158
#38	Search "Diagnostic Imaging"[Mesh]	7290282
#37	Search "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]	1144177
#36	Search "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]	1178480
#35	Search ("Diagnostic Techniques and Procedures"[Mesh])	20286843
#34	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])	8429992
#33	Search (#32 and #22)	14190
#32	Search (#30 NOT #31)	3204136
#31	Search (animals [mh] NOT humans [mh])	13381022
#30	Search (#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29)	3479815
#29	Search trial [ti]	547546
#28	Search randomly [tiab]	874700
#27	Search clinical trials as topic [mesh: noexp]	550559
#26	Search placebo [tiab]	582621
#25	Search randomized [tiab]	1333862
#24	Search controlled clinical trial [pt]	1644202

Suchstrategie nach RCT zum Themengebiet Diagnostik des Zervixkarzinoms		
#23	Search randomized controlled trial [pt]	1381586
#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)	350076
#21	Search cervix*[tiab] meta-sta*[tiab]	0
#20	Search cervical*[tiab] meta-sta*[tiab]	7
#19	Search cervix*[tiab] metasta*[tiab]	10988
#18	Search cervical*[tiab] metasta*[tiab]	44749
#17	Search cervix*[tiab] tumour*[tiab]	4661
#16	Search cervical*[tiab] tumour*[tiab]	13571
#15	Search cervix*[tiab] tumor*[tiab]	21099
#14	Search cervical*[tiab] tumor*[tiab]	74755
#13	Search cervix*[tiab] malignan*[tiab]	13643
#12	Search cervical*[tiab] malignan*[tiab]	37347
#11	Search cervix*[tiab] oncolog*[tiab]	3289
#10	Search cervical*[tiab] oncolog*[tiab]	9344
#9	Search "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]	207328
#8	Search cervix*[tiab] neoplasm*[tiab]	23457
#7	Search cervical*[tiab] neoplasm*[tiab]	18034
#6	Search cervical*[tiab] carcinoma*[tiab]	84564
#5	Search cervix*[tiab] carcinom*[tiab]	48814
#4	Search cervical*[tiab] carcinom*[tiab]	84573
#3	Search cervix*[tiab] carcinoma*[tiab]	48808
#2	Search cervix*[tiab] cancer*[tiab]	51981
#1	Search cervical*[tiab] cancer*[tiab]	165239

Tabelle 14: Recherchestrategie Diagnostik des Zervixkarzinoms (Systematische Reviews/Meta-Analysen, Pubmed)

Suchstrategie nach Systematischen Reviews/Meta-Analysen zum Themengebiet Diagnostik des Zervixkarzinoms		
Datenbank: Medline		
Suchoberfläche: Pubmed (Advanced Search Builder, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/)		
Suchdatum: 21.10.2017, 23.05.2018 und 31.12.2018		
Nr.	Suchstring	Treffer
#49	Search ((#47 and #31)) Filters: Publication date from 2013/03/01 to 2017/12/31	2024
#48	Search ((#47 and #31))	20873
#47	Search ((#32 or #46))	25386503
#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))	20576171

Suchstrategie nach Systematischen Reviews/Meta-Analysen zum Themengebiet Diagnostik des Zervixkarzinoms		
#45	Search "colposcopy"[Mesh]	1 8091
#44	Search "Gynecological Examination"[Mesh]	1 532
#43	Search "Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh]	2 9930
#42	Search "Neoplasm Staging"[Mesh]	46 7503
#41	Search "Digital Rectal Examination"[Mesh]	2 402
#40	Search "Palpation"[Mesh]	24 583
#39	Search (("Positron-Emission Tomography and Computed Tomography"[Mesh]))	0
#38	Search "Tomography, Emission-Computed, Single-Photon"[Mesh]	8 9051
#37	Search "Positron-Emission Tomography"[Mesh]	14 8158
#36	Search "Diagnostic Imaging"[Mesh]	72 90282
#35	Search "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]	11 44177
#34	Search "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]	11 78480
#33	Search (("Diagnostic Techniques and Procedures"[Mesh]))	202 86843
#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]))	930 1916
#31	Search ((#30 and #22))	3 9175
#30	Search ((#23 or #29))	803 3060
#29	Search ((#24 or #25 or #26 or #27 or #28))	798 7856
#28	Search meta analysis[Publication Type]	265 639
#27	Search meta analysis[Title/Abstract]	332 099
#26	Search meta analysis[MeSH Terms]	49 714
#25	Search review[Publication Type]	716 5230
#24	Search search*[Title/Abstract]	112 3737
#23	Search (systematic review*[tiab] OR search[tiab] OR medline[tiab])	108 3075
#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)	350 076
#21	Search cervix*[tiab] meta-sta*[tiab]	0
#20	Search cervical*[tiab] meta-sta*[tiab]	7
#19	Search cervix*[tiab] metasta*[tiab]	10 988
#18	Search cervical*[tiab] metasta*[tiab]	44 749
#17	Search cervix*[tiab] tumour*[tiab]	4661
#16	Search cervical*[tiab] tumour*[tiab]	13 571
#15	Search cervix*[tiab] tumor*[tiab]	21 099
#14	Search cervical*[tiab] tumor*[tiab]	74 755
#13	Search cervix*[tiab] malignan*[tiab]	13 643
#12	Search cervical*[tiab] malignan*[tiab]	37 347
#11	Search cervix*[tiab] oncolog*[tiab]	3 289

Suchstrategie nach Systematischen Reviews/Meta-Analysen zum Themengebiet Diagnostik des Zervixkarzinoms

#10	Search cervical*[tiab] oncolog*[tiab]	9344
#9	Search "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]	207328
#8	Search cervix*[tiab] neoplasm*[tiab]	23457
#7	Search cervical*[tiab] neoplasm*[tiab]	18034
#6	Search cervical*[tiab] carcinoma*[tiab]	84564
#5	Search cervix*[tiab] carcinom*[tiab]	48814
#4	Search cervical*[tiab] carcinom*[tiab]	84573
#3	Search cervix*[tiab] carcinoma*[tiab]	48808
#2	Search cervix*[tiab] cancer*[tiab]	51981
#1	Search cervical*[tiab] cancer*[tiab]	165239

Tabelle 15: Recherchestrategie Therapie des Zervixkarzinoms (RCT, Pubmed)**Suchstrategie nach RCT zum Themengebiet Therapie des Zervixkarzinoms**

Datenbank: Medline

Suchoberfläche: Pubmed (Advanced Search Builder, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>)

Suchdatum: 21.10.2017, 23.05.2018 und 31.12.2018

Nr.	Suchstring	Treffer
#61	Search (#59 and #48) Filters: Publication date from 2013/03/01 to 2017/12/31	1376
#60	Search (#59 and #48)	8984
#59	Search (#49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #58)	3481294
#58	Search (#56 NOT #57)	3205528
#57	Search (animals [mh] NOT humans [mh])	13383484
#56	Search (#49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55)	3481294
#55	Search trial [ti]	547859
#54	Search randomly [tiab]	875177
#53	Search clinical trials as topic [mesh: noexp]	550668
#52	Search placebo [tiab]	582846
#51	Search randomized [tiab]	1334621
#50	Search controlled clinical trial [pt]	1644678
#49	Search randomized controlled trial [pt]	1382043
#48	Search (#47 and #22)	174444
#47	Search (#37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46)	23810852
#46	Search (treatment*[tiab] or Therap*[tiab])	16183023
#45	Search (Radiotherap*[tiab] or irradiat*[tiab] or radiotreatment*[tiab] or radio-treatment*[tiab])	1078844
#44	Search "Radiotherapy"[Mesh]	504429

Suchstrategie nach RCT zum Themengebiet Therapie des Zervixkarzinoms		
#43	Search (chemotherap*[tiab] or chemo-therap*[tiab])	1079371
#42	Search "Antineoplastic Agents"[Mesh]	1114767
#41	Search "Drug Therapy"[Mesh]	3727666
#40	Search (chemoradio*[tiab] or chemoradia*[tiab] or radiochemo*[tiab] or chemo-radio*[tiab] or chemo-radia*[tiab] or radio-chemo*[tiab])	89553
#39	Search "Chemoradiotherapy"[Mesh]	31461
#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])	7911
#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)	7511270
#36	Search cervica*[tiab] excis*[tiab]	15928
#35	Search cervica*[tiab] extirp*[tiab]	1220
#34	Search cervica*[tiab] remov*[tiab]	24890
#33	Search cervica*[tiab] amput*[tiab]	667
#32	Search uterin*[tiab] excis*[tiab]	4154
#31	Search uterin*[tiab] extirp*[tiab]	536
#30	Search uterin*[tiab] remov*[tiab]	14059
#29	Search uterine*[tiab] amput*[tiab]	513
#28	Search uterus*[tiab] excis*[tiab]	3007
#27	Search uterus*[tiab] extirp*[tiab]	706
#26	Search uterus*[tiab] remov*[tiab]	9736
#25	Search uterus*[tiab] amput*[tiab]	404
#24	Search (Surg*[tiab] or operat*[tiab] or Colpohysterectom*[tiab] or Colpo-hysterectom*[tiab] or hysterocolpectom*[tiab] or hysterocolpectom*[tiab] or)	7163356
#23	Search "Specialties, Surgical"[Mesh]	561045
#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)	350169
#21	Search cervix*[tiab] meta-sta*[tiab]	0
#20	Search cervical*[tiab] meta-sta*[tiab]	7
#19	Search cervix*[tiab] metasta*[tiab]	10989
#18	Search cervical*[tiab] metasta*[tiab]	44763
#17	Search cervix*[tiab] tumour*[tiab]	4661
#16	Search cervical*[tiab] tumour*[tiab]	13577
#15	Search cervix*[tiab] tumor*[tiab]	21101
#14	Search cervical*[tiab] tumor*[tiab]	74786
#13	Search cervix*[tiab] malignan*[tiab]	13644
#12	Search cervical*[tiab] malignan*[tiab]	37354
#11	Search cervix*[tiab] oncolog*[tiab]	3289
#10	Search cervical*[tiab] oncolog*[tiab]	9347

Suchstrategie nach RCT zum Themengebiet Therapie des Zervixkarzinoms		
#9	Search "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]	207371
#8	Search cervix*[tiab] neoplasm*[tiab]	23457
#7	Search cervical*[tiab] neoplasm*[tiab]	18038
#6	Search cervical*[tiab] carcinoma*[tiab]	84584
#5	Search cervix*[tiab] carcinom*[tiab]	48820
#4	Search cervical*[tiab] carcinom*[tiab]	84593
#3	Search cervix*[tiab] carcinoma*[tiab]	48814
#2	Search cervix*[tiab] cancer*[tiab]	51992
#1	Search cervical*[tiab] cancer*[tiab]	165316

Tabelle 16: Recherchestrategie Therapie des Zervixkarzinoms (Systematische Reviews/Meta-Analysen, Pubmed)

Suchstrategie nach Systematischen Reviews/Meta-Analysen zum Themengebiet Therapie des Zervixkarzinoms		
Datenbank: Medline		
Suchoberfläche: Pubmed (Advanced Search Builder, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/)		
Suchdatum: 21.10.2017, 23.05.2018 und 31.12.2018		
Nr.	Suchstring	Treffer
#58	Search (#56 and #48) Filters: Publication date from 2013/03/01 to 2018/12/31	4017
#57	Search (#56 and #48)	22221
#56	Search (#49 or #55)	8036191
#55	Search (#50 or #51 or #52 or #53 or #54)	7990965
#54	Search meta analysis[Publication Type]	265909
#53	Search meta analysis[Title/Abstract]	332458
#52	Search meta analysis[MeSH Terms]	49736
#51	Search review[Publication Type]	7167847
#50	Search search*[Title/Abstract]	1124516
#49	Search (systematic review*[tiab] OR search[tiab] OR medline[tiab])	1083849
#48	Search (#47 and #22)	174444
#47	Search (#37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46)	23810852
#46	Search (treatment*[tiab] or Therap*[tiab])	16183023
#45	Search (Radiotherap*[tiab] or irradiat*[tiab] or radiotreatment*[tiab] or radio-treatment*[tiab])	1078844
#44	Search "Radiotherapy"[Mesh]	504429
#43	Search (chemotherap*[tiab] or chemo-therap*[tiab])	1079371
#42	Search "Antineoplastic Agents"[Mesh]	1114767
#41	Search "Drug Therapy"[Mesh]	3727666

Suchstrategie nach Systematischen Reviews/Meta-Analysen zum Themengebiet Therapie des Zervixkarzinoms		
#40	Search (chemoradio*[tiab] or chemoradia*[tiab] or radiochemo*[tiab] or chemo-radio*[tiab] or chemo-radia*[tiab] or radio-chemo*[tiab])	89553
#39	Search "Chemoradiotherapy"[Mesh]	31461
#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])	7911
#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)	7511270
#36	Search cervica*[tiab] excis*[tiab]	15928
#35	Search cervica*[tiab] extirp*[tiab]	1220
#34	Search cervica*[tiab] remov*[tiab]	24890
#33	Search cervica*[tiab] amput*[tiab]	667
#32	Search uterin*[tiab] excis*[tiab]	4154
#31	Search uterin*[tiab] extirp*[tiab]	536
#30	Search uterin*[tiab] remov*[tiab]	14059
#29	Search uterine*[tiab] amput*[tiab]	513
#28	Search uterus*[tiab] excis*[tiab]	3007
#27	Search uterus*[tiab] extirp*[tiab]	706
#26	Search uterus*[tiab] remov*[tiab]	9736
#25	Search uterus*[tiab] amput*[tiab]	404
#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])	7163356
#23	Search "Specialties, Surgical"[Mesh]	561045
#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)	350169
#21	Search cervix*[tiab] meta-sta*[tiab]	0
#20	Search cervical*[tiab] meta-sta*[tiab]	7
#19	Search cervix*[tiab] metasta*[tiab]	10989
#18	Search cervical*[tiab] metasta*[tiab]	44763
#17	Search cervix*[tiab] tumour*[tiab]	4661
#16	Search cervical*[tiab] tumour*[tiab]	13577
#15	Search cervix*[tiab] tumor*[tiab]	21101
#14	Search cervical*[tiab] tumor*[tiab]	74786
#13	Search cervix*[tiab] malignan*[tiab]	13644
#12	Search cervical*[tiab] malignan*[tiab]	37354
#11	Search cervix*[tiab] oncolog*[tiab]	3289
#10	Search cervical*[tiab] oncolog*[tiab]	9347
#9	Search "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]	207371

Suchstrategie nach Systematischen Reviews/Meta-Analysen zum Themengebiet Therapie des Zervixkarzinoms

#8	Search cervix*[tiab] neoplasm*[tiab]	23457
#7	Search cervical*[tiab] neoplasm*[tiab]	18038
#6	Search cervical*[tiab] carcinoma*[tiab]	84584
#5	Search cervix*[tiab] carcinom*[tiab]	48820
#4	Search cervical*[tiab] carcinom*[tiab]	84593
#3	Search cervix*[tiab] carcinoma*[tiab]	48814
#2	Search cervix*[tiab] cancer*[tiab]	51992
#1	Search cervical*[tiab] cancer*[tiab]	165316

Tabelle 17: Recherchestrategie Diagnostik des Zervixkarzinoms (Cochrane-Library)

Suchstrategie zur Diagnostik des Zervixkarzinoms		
Datenbank: Cochrane		
Suchoberfläche: Cochrane Library (Advanced Search, https://www.cochranelibrary.com/advanced-search)		
Suchdatum: 21.10.2017, 23.05.2018 und 31.12.2018		
Nr.	Suchstring	Treffer
#1	MeSH descriptor Uterine Cervical Neoplasms explode all trees	169
#2	MeSH descriptor Uterine Cervical Cancer explode all trees	203
#3	(cervix* or cervical* or cervices* or endocerv* or ectocerv*):ti,ab near/5 (can cer* or neoplas* or oncolog* or malignan* or tumour* or tumor* or carcino- ma* or carcinom* or adenocarcinoma* or metasta* or meta-sta* or squamous or SCC or neuroendocrine or neuro-endocrine):ti,ab	7795
#4	#1 or #2 or #3	7920
#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	451814
#6	MeSH descriptor MR Tomography explode all trees	175
#7	MeSH descriptor MRI Scan explode all trees	381
#8	MeSH descriptor CT and PET explode all trees	241
#9	MeSH descriptor CT and SPECT explode all trees 12	20
#10	MeSH descriptor CT Scan explode all trees	718
#11	MeSH descriptor Palpation explode all trees	342
#12	MeSH descriptor Staging, Cancer explode all trees	575
#13	MeSH descriptor Sentinel lymph node biopsy explode all trees	88
#14	MeSH descriptor Exam, gynecological explode all trees	12
#15	MeSH descriptor Exam, vaginal explode all trees	30
#16	MeSH descriptor Exam, pelvic explode all trees	39
#17	MeSH descriptor: [Self-Examination] explode all trees	630

Suchstrategie zur Diagnostik des Zervixkarzinoms		
#18	MeSH descriptor: [Diagnostic Imaging] explode all trees 45584	94529
#19	MeSH descriptor diagnostic techniques and procedures all trees	1448
#20	MeSH descriptor Colposcopy explode all trees	51
#21	#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	538713
#22	#4 and #21 Online Publication Year from 2013 to 2018	586

Tabelle 18: Recherchestrategie Therapie des Zervixkarzinoms (Cochrane-Library)

Suchstrategie zur Therapie des Zervixkarzinoms		
Datenbank: Cochrane		
Suchoberfläche: Cochrane Library (Advanced Search, https://www.cochranelibrary.com/advanced-search)		
Suchdatum: 21.10.2017, 23.05.2018 und 31.12.2018		
Nr.	Suchstring	Treffer
#1	MeSH descriptor Uterine Cervical Neoplasms explode all trees	169
#2	MeSH descriptor Uterine Cervical Cancer explode all trees	203
#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	10698
#4	#1 or #2 or #3	10807
#5	MeSH descriptor Chemoradiotherapy explode all trees	168
#6	(chemoradio* or chemoradia* or radiochemo* or chemo-radio* or chemo-radia* or radio-chemo*):ti,ab	13489
#7	#5 or #6	13574
#8	MeSH descriptor Drug Therapy explode all trees	7062
#9	MeSH descriptor Antineoplastic Agents explode all trees	444
#10	(chemotherap* or chemo-therap*):ti,ab	121538
#11	MeSH descriptor Radiotherapy explode all trees	1058
#12	(Radiotherap* or irradiat* or radiotreatment* or radio-treatment*):ti,ab	57775
#13	(Radio* or radiation* or roentgen* or rontgen*):ti,ab near/3 (treatment* or therap*):ti,ab	32673
#14	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	180489
#15	#7 or #14	184361
#16	MeSH descriptor Specialties, Surgical explode all trees	148

Suchstrategie zur Therapie des Zervixkarzinoms		
#17	(Surg* or operat* or Colpohysterectom* or Colpo-hysterectom* or hysteron or supervaginal amputat* or hysterectom*):ti,ab	473214
#18	(LAVH or TLH or RRH or ARH or LRH or LAVRH or TMMR or LEER):ti,ab	637
#19	MeSH descriptor Lymph Node Excision explode all trees	155
#20	(lymph* node* near/3 (dissect* or excis* or extirpat* or resect* or remov* or surg* or operat*)):ti,ab	5348
#21	(lymphadenectom* or lymphoadenectom*):ti,ab	3027
#22	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	623097
#23	#22 and #4 Publication Year from 2013 to 2017	978

14.4. Evidenztabelle der systematischen Recherche der zentralen Leitlinienkoordination

14.4.1. Evidenztabelle zum Themengebiet Pelvine Lymphnodektomie ± Sentinellymphnodektomie vs. Sentinellymphnodektomie

Tabelle 19: PICO-Schema zum Themengebiet Pelvine Lymphnodektomie ± Sentinellymphnodektomie vs. Sentinellymphnodektomie

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom < 2cm	Pelvine Lymphnodektomie ± Sentinellymphnodektomie	Sentinellymphnodektomie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Detektionsrate Falsch negative Rate Lymphödem OP-Zeit Komplikationen	RCT; SR/MA

Tabelle 20: Studiendesign von Bats et al. 2015 a

Bats AS, Frati A, Mathevet P, Orliaguet I, Querleu D, Zerdoud S, Leblanc E, Gauthier H, Uzan C, Deandreis D, Darai E, Kerrou K, Marret H, Lenain E, Froissart M, Lecuru F. Contribution of lymphoscintigraphy to intraoperative sentinel lymph node detection in early cervical cancer: Analysis of the prospective multicenter SENTICOL cohort. Gynecol Oncol. 2015 May;137(2):264-9

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Open Label-RCT	Erwachsene Patientinnen mit Zervixkarzinom und FIGO-Stadium IA1, IA2, IB1 oder IIA <4cm 139 Patienten eingeschlossen	Zentral begutachtete präoperative Lymphszintigraphie (N=114)	<ul style="list-style-type: none"> • Detektionsrate befallener Lymphknoten • Übereinstimmung zwischen beiden Verfahren
Evidenzgrad		vs.	
1-		Intraoperatives lymphatisches Mapping (N=139)	
Vertrauen in Effekte			
sehr gering			

Ergebniszusammenfassung:

- Die Detektionsrate unter präoperativer Lymphszintigraphie war geringer als unter intraoperativem lymphatischem Mapping, und der Grad der Übereinstimmung zwischen den Methoden war gering.
- Die Lymphszintigraphie hat jedoch eine Reihe an Lymphknoten in ungewöhnlichen Orten detektiert.

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- Tumorgröße bis 4cm, d.h. PICO-Population überschritten
- Nicht geplante Interimsanalyse
- Beide Verfahren wurden jeweils vom selben Prüfarzt an derselben Patientin durchgeführt.

Tabelle 21: Ergebnisse zu Bats et al. 2015 a

Endpunkt	Präoperative Lymphszintigraphie N=114	Intraoperatives lymphatisches Mapping N=139	Übereinstimmung zwischen den Methoden
Detektionsrate	87,8%	97,8%	<u>Sentinellymphknoten:</u> $\kappa=0,23$ [-0,04; 0,49] <u>Bilaterale Sentinellymphknoten:</u> $\kappa=0,53$ [0,27; 0,80]

Tabelle 22: Studiendesign von de Kadkhodayan et al. 2015

Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. Eur J Surg Oncol. 2015;41(1):1-20

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit Zervixkarzinom und Daten zur Berechnung von Lymphknoten-Detektionsraten	Sentinellymphknoten-Mapping	<ul style="list-style-type: none"> • Detektionsrate • Sensitivität
Evidenzgrad	67 Publikationen eingeschlossen	Kein Vergleichsarm, die Meta-Analyse wurde anhand der Detektionsraten in den eingeschlossenen Studien durchgeführt.	
2++			
Vertrauen in Effekte			
N/A			

Ergebniszusammenfassung:

- Die gepoolte Detektionsrate war 89,2%; 95% KI: [86,3; 91,6], und die gepoolte Sensitivität war 90% [88; 92].
- Die Autoren postulieren, das Sentinellymphknoten-Mapping sei eine akkurate Methode zur Bewertung der Lymphknotenbeteiligung bei Patientinnen mit Zervixkarzinom; eine geringe Tumorgröße und ein geringeres Tumorstadium führten zur geringsten Falsch-Negativ-Rate.

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- Signifikanter Publikationsbias ermittelt, aber klinisch nicht relevant (Adjustierung reduziert Detektionsrate lediglich um 5,5% und die Sensitivität um 1,6%)
- Kein Vergleich zwischen Interventionen
- Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms und der fehlenden Effekte ist die vorliegende Publikation für die Beantwortung der PICO-Frage nur eingeschränkt geeignet.

Tabelle 23: Ergebnisse zu Kadkhodayan et al. 2015

Endpunkt	Detektionsrate [95% KI]	Sensitivität [95% KI]
Mapping-Methode		
Patentblau	80,9% [75,7; 85,2]	86,3% [79,9; 91,2]
Radionuklid	90,9% [87,8; 93,3]	92,0% [84,3; 96,7]
Kombiniert	92,3% [90,2; 93,9]	91,3% [87,5; 94,2]
Fluoreszenzbildgebung	76,5% [60,7; 87,2]	90,9% [58,7; 99,8]
Zervixkonisation in der Patientenhistorie		
Ja	90,9% [84,3; 94,9]	NB
Nein	91,7% [85,6; 95,4]	NB
Art der Operation		
Offen	88,5% [84,6; 95,4]	91,7% [87,7; 94,7]
Laparoskopisch	93,9% [88,2; 96,6]	93,2 [87; 97]
Roboter gestützt	90,8% [85,3; 94,3]	NB
Vorherige präoperative neoadjuvante Chemotherapie		
Ja	73,8% [65,8; 80,4]	94,7% [74; 99,9]
NB; nicht berichtet; KI: Konfidenzintervall		

Tabelle 24: Studiendesign von Frumovitz et al. 2018

Frumovitz M, Plante M, Lee PS, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2018;19(10):1394-1403

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Open Label-RCT	Erwachsene Patientinnen mit Endometrium- oder Zervixkarzinom im ASA-Stadium I	Lymphknoten-Mapping mit Isosulfanblau gefolgt von Indocyaningrün (N=90)	<ul style="list-style-type: none"> Detektion positiver Sentinellymphknoten
Evidenzgrad	180 Patientinnen eingeschlossen (randomisiert im Verhältnis 1:1)	v	
1-		Lymphknoten-Mapping mit Indocyaningrün gefolgt von Isosulfanblau (N=90)	
Vertrauen in Effekte		Visualisierung: Isosulfanblau mittels Weißlichtspektroskopie Indocyaningrün mittels Nahinfrarotspektroskopie	
sehr gering			

Ergebniszusammenfassung:

- Unter Indocyaningrün mittels Nahinfrarotspektroskopie wurden signifikant mehr Sentinellymphknoten detektiert als mit Isosulfanblau
- Es gab keinen Unterschied bezüglich des bestätigten Vorliegens von Nodalgewebe zwischen den beiden Methoden

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- Nur 3% der Patienten hatten Zervixkarzinom, die restlichen 97% Endometriumkarzinom
- Keine Angabe zum statistischen Testmodell
- Offenes Studiendesign

Tabelle 25: Ergebnisse zu Frumovitz et al. 2018

Endpunkt	N	n (%)	p-Wert
Bestätigung Nodalgewebe im Sentinellymphknoten			
Isosulfanblau + Indocyaningrün	238	219 (92%)	0,33
Indocyaningrün	265	252 (95%)	
Isosulfanblau	7	7 (100%)	
Detektion von mindestens einem Sentinellymphknoten			
Indocyaningrün	163	159 (98%)	<0,0001
Isosulfanblau	163	124 (76%)	
Detektion bilateraler Sentinellymphknoten			
Indocyaningrün	163	132 (81%)	<0,0001
Isosulfanblau	163	54 (32%)	

Tabelle 26: Studiendesign von Ruscito et al. 2016

Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes-A Meta-Analysis. Ann Surg Oncol. 2016;23(11):3749-3756

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Erwachsene Patientinnen mit Endometrium- oder Zervixkarzinom im ASA-Stadium I 6 Publikationen eingeschlossen (1 prospektive, 5 retrospektive Kohortenstudien) (mit insgesamt 538 Patientinnen)	Lymphknoten-Mapping mit Indocyaningrün vs. Konventionelle Färbemethoden	<ul style="list-style-type: none"> Detektion positiver Sentinellymphknoten
Evidenzgrad			
2++			
Vertrauen in Effekte			
Gering			

Ergebniszusammenfassung:

- Indocyaningrün war mindestens äquivalent gegenüber konventionellen Methoden mit blauen Farbstoffen und/oder Technetium bezüglich der Detektion von Sentinellymphknoten und kann Vorteile anhand seines günstigen Sicherheitsprofils und der einfachen Handhabung aufweisen.

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- Nur 73/435 Patientinnen (23,7%) mit Zervixkarzinom, die restlichen Patientinnen (76,3%) mit Endometriumkarzinom
- Z.T. breite Konfidenzintervalle

Tabelle 27: Ergebnisse zu Ruscito et al. 2016

Endpunkt	N Studien (Patientinnen)	Indocyalingrün vs. blauer Farbstoff Odds Ratio [95% KI]
Gesamt-Detektionsrate	4 (221 vs. 206)	0,27 [0,15; 0,50]; I ² =0; p<0,0001
Bilaterale Detektionsrate	5 (278 vs. 260)	0,27 [0,19; 0,40]; I ² =0; p<0,0001
Rate an falsch-negative gemappten Sentinellymphknoten	1 (48 vs. 38)	0,26 [0,02; 3,06]; p=0,28
		Indocyalingrün vs. Technetium Risk Ratio [95% KI]
Gesamt-Detektionsrate	1 (100 vs. 100)	1,08 [0,52; 2,26]; p=0,83
Bilaterale Detektionsrate	1 (100 vs. 100)	1,21 [0,80; 1,81]; p=0,36
		Indocyalingrün vs. Kombination * Odds Ratio [95% KI]
Gesamt-Detektionsrate	3 (170 vs. 213)	0,96 [0,45; 2,02]; I ² =35%; p=0,91
Bilaterale Detektionsrate	3 (179 vs. 213)	0,37 [0,07; 2,12]; I ² =88%; p=0,27
* Kombination aus blauen Farbstoffen und Technetium		

Tabelle 28: Studiendesign von Tax et al. 2016

Tax C, Rovers MM, de Graaf C, Zusterzeel PL, Bekkers RL. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecol Oncol.* 2015;139(3):559-567. doi:10.1016/j.ygyno.2015.09.076

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit Zervixkarzinom	Prozeduren zur Detektion bilateraler Sentinellymphknoten + Ultrastaging	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität • Negativer prädiktiver Wert
Evidenzgrad	43 Publikationen eingeschlossen (prospektive Kohortenstudien) mit insgesamt 4.130 Patienten	Kein Vergleichsarm, die Meta-Analyse wurde anhand der Detektionsraten in den eingeschlossenen Studien durchgeführt.	
1-			
Vertrauen in Effekte			
N/A			

Ergebniszusammenfassung:

Bei Patienten im frühen Krankheitsstadium FIGO IA2, IB1, IIA, Größe des Primärtumors <40 mm) ohne verdächtige prä- oder perioperative Sentinellymphknoten und negativen bilateralen Sentinellymphknoten nach Ultrastaging besteht ein Restrisiko okkulter Metastasierung von 0,08%.

- Die Autoren schlagen vor, bei diesen Patientinnen auf eine pelvine Lymphknotendissektion zu verzichten.

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- Moderate Studienqualität mit z.T. hohem Verzerrungspotenzial
- Kein Vergleichsarm, rein deskriptive Analyse, daher keine Effektschätzer

Tabelle 29: Ergebnisse zu Tax et al. 2016

Methode	N (Studien)	Richtig-positive	Falsch-negative	Richtig-negative	Sensitivität [95% KI]
Gesamt	43	544	156	2620	81% [47; 95]
Hematoxylin- und Eosinfärbung + Analyse	18	176	94	1005	68% [38; 88]
Ultrastaging	NB	251	19	1005	94% [80; 99]
Vorgeschlagene Kriterien *	NB	251	1	1005	99 [98; 100]
Nach Färbemethode (mindestens ein Sentinellymphknoten)					
Gesamt	44	NB	NB	NB	91% [90; 92]
Farbstoffmarker	11	NB	NB	NB	85% [81; 87]
Isotopenmarker	7	NB	NB	NB	89% [85; 92]
Farbstoff- oder Isotopenmarker	18	NB	NB	NB	86% [84; 88]
Farbstoff- und Isotopenmarker	32	NB	NB	NB	94% [93; 95]
Nach Färbemethode (bilaterale Sentinellymphknoten)					
Gesamt	31	NB	NB	NB	60% [58; 62]
Farbstoffmarker	8	NB	NB	NB	56% [50; 61]
Isotopenmarker	4	NB	NB	NB	54% [48; 60]

Methode	N (Studien)	Richtig-positive	Falsch-negative	Richtig-negative	Sensitivität [95% KI]
Farbstoff- oder Isotopenmarker	12	NB	NB	NB	55% [51; 59]
Farbstoff- und Isotopenmarker	18	NB	NB	NB	72% [69; 74]
* FIGO-Stadium IA2, IB1, IIA sowie Größe des Primärtumors <40 mm, keine verdächtigen prä- oder intraoperativen Lymphknoten und negative Sentinellymphknoten nach Ultrastaging					
KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berichtet					

Tabelle 30: Studiendesign von Wang et al. 2015

Wang XJ, Fang F, Li YF. Sentinel-lymph-node procedures in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Med Oncol. 2015;32(1):385			
Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit Zervixkarzinom und Informationen zur Sentinellymphknotenprozedur im FIGO-Stadium I-IIA 49 Publikationen eingeschlossen (prospektive Studien) mit insgesamt 2.476 Patientinnen)	Sentinellymphknotenprozeduren zur Detektion von Lymphknotenmetastasen Kein Vergleichsarm, die Meta-Analyse wurde anhand der Detektionsraten in den eingeschlossenen Studien durchgeführt.	<ul style="list-style-type: none"> • Detektionsrate • Sensitivität • Subgruppenanalysen nach Art des Markers und Operationsmethode
Evidenzgrad			
1-			
Vertrauen in Effekte			
N/A			
Ergebniszusammenfassung:			
<ul style="list-style-type: none"> • Die analysierten Prozeduren zur Detektion von Sentinellymphknoten eigneten sich gut zur Diagnosestellung bezüglich des Lymphknotenstatus bei Patientinnen im frühen Stadium des Zervixkarzinoms 			
Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte			
<ul style="list-style-type: none"> • Kein Vergleichsarm, rein deskriptive Analyse, daher keine Effektschätzer • Ausschließlich Beobachtungsstudien eingeschlossen 			

Tabelle 31: Ergebnisse Wang et al. 2015

Endpunkt	N (Studien)	Rate [95% KI]
Detektionsrate	47	0,93 [0,92; 0,94]; I²=81%; p=0,002
Technetium + Blaufärbung	NB	0,88 [0,84; 0,91]
Technetium	NB	0,87 [0,84; 0,90]
Blaufärbung	NB	0,87 [0,78; 0,93]
Laparotomie	NB	0,86 [0,80; 0,90]
Laparoskopie	NB	0,90 [0,86; 0,94]
Robotergestützt	NB	0,84 [0,88; 0,95]
Sensitivität	47	0,88 [0,84; 0,90]; I²=41,4%; p=0,0018
Technetium + Blaufärbung	NB	0,97 [0,96; 0,98]
Technetium	NB	0,87 [0,78; 0,93]
Blaufärbung	NB	0,87 [0,84; 0,90]
Laparotomie	NB	0,87 [0,83; 0,91]
Laparoskopie	NB	0,93 [0,90; 0,96]
Robotergestützt	NB	0,92 [0,88; 0,95]
KI: Konfidenzintervall		

Tabelle 32: Studiendesign von Wu et al. 2013

Wu Y, Li Z, Wu H, Yu J. Sentinel lymph node biopsy in cervical cancer: A meta-analysis. Mol Clin Oncol. 2013;1(6):1025-1030			
Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit Zervixkarzinom, bei denen Sentinellymphknoten mittels Blaufärbung und/oder Radiomarker detektiert wurden. 17 Publikationen („klinische“ Studien) eingeschlossen mit insgesamt 1.112 Patienten	Sentinellymphknotenbiopsie (N=1.112)	<ul style="list-style-type: none"> • Detektionsrate • Sensitivität • Negativer prädiktiver Wert • Subgruppenanalysen nach Art des Markers und Operationsmethode
Evidenzgrad		Kein Vergleichsarm, die Meta-Analyse wurde anhand der Detektionsraten in den eingeschlossenen Studien durchgeführt-	
1-			
Vertrauen in Effekte			
Moderat			
Ergebniszusammenfassung:			
<ul style="list-style-type: none"> • Die Sentinellymphknotenbiopsie ist von diagnostischem Wert, insbesondere mittels Laparoskopie in Kombination mit einem Tracer und Immunhistochemie 			
Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte			
<ul style="list-style-type: none"> • Kein Vergleichsarm, rein deskriptive Analyse, daher keine Effektschätzer 			

Tabelle 33: Ergebnisse zu Wu et al. 2013

Endpunkt	N (Studien)	Rate [95% KI]
Detektionsrate	17	92,2% [88,3; 94,8]
Laparoskopie	4	96,1% [85,5; 99,0]
Laparotomie	7	90,2% [83,1; 94,5]
Farbstoff	2	87,5% [75,3; 94,1]
Isotop	4	90,3% [86,0; 93,4]
Farbstoff + Isotop	11	94,3% [88,5; 97,2]
Hämatoxylin-Eosin	4	89,4% [75,8; 95,8]
Hämatoxylin-Eosin + Immunhistochemie	12	93,1% [88,6; 96,0]
Sensitivität	17	88,8% [85,1; 91,7]
Laparoskopie	4	89,8% [79,5; 95,2]
Laparotomie	7	86,3% [81,4; 90,1]
Farbstoff	2	87,2% [78,9; 92,6]
Isotop	4	94,4% [82,6; 98,4]
Farbstoff + Isotop	11	88,0% [83,2; 91,6]
Hämatoxylin-Eosin	4	88,0% [77,3; 94,1]
Hämatoxylin-Eosin + Immunhistochemie	12	89,6% [85,0; 92,9]
Negativer prädiktiver Wert	17	95,0% [92,8; 96,6]

Endpunkt	N (Studien)	Rate [95% KI]
Laparoskopie	4	96,2% [90,9; 98,5]
Laparotomie	7	95,3% [92,2; 97,2]
Farbstoff	2	93,2% [79,9; 97,9]
Isotop	4	94,5% [85,6; 98,1]
Farbstoff + Isotop	11	95,7% [93,8; 97,0]
Hämatoxylin-Eosin	4	93,7% [86,1; 97,3]
Hämatoxylin-Eosin + Immunhistochemie	12	95,7% [93,7; 97,1]
KI: Konfidenzintervall		

14.4.2. Evidenztabelle zum Themengebiet Laparoskopisch-assistierte radikale Hysterektomie vs. offen chirurgisch radikale Hysterektomie

Tabelle 34: PICO-Schema zum Themengebiet Laparoskopisch-assistierte radikale Hysterektomie vs. offen chirurgisch radikale Hysterektomie

Population	Intervention	Komparator	Outcomes	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium < FIGO IIB	Laparoskopisch-assistierte radikale Hysterektomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Blutverlust Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus Intraoperative Komplikationen Postoperative Komplikationen	RCT; SR/MA

Tabelle 35: Studiendesign von Ramirez et al. 2018

Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. N Engl J Med. 2018;379(20):1895-904.

NCT00614211 – Laparoscopic Approach to Cervical Cancer (LACC)

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Open-label RCT	Erwachsene Patientinnen mit histologisch bestätigtem primärem Adenokarzinom; plattenepitheliales oder adenosquamöses Karzinom der Zervix Krankheitsstadium: IA1, IA2 oder IB1 ECOG-Status: 0-1	<u>Minimalinvasive Chirurgie (N=319):</u> 84,4% mit Laparoskopie 15.6% mit robotergestützter Chirurgie <u>Offene Chirurgie (N=312)</u>	<u>Primärer Endpunkt:</u> Krankheitsfreies Überleben nach 4,5 Jahren mit Nicht-Unterlegenheitsschwelle zugunsten minimalinvasiver Chirurgie von 7,2% <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Krankheitsspezifisches Überleben • Inzidenz lokoregionärer Rezidive
Evidenzgrad			
1-			
Vertrauen in Effekte			
moderat			

Ergebniszusammenfassung

- Das krankheitsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben war für Patienten unter offener Chirurgie länger als unter minimalintensiver Chirurgie.
- Die Inzidenz lokoregionärer Rezidive war unter offener Chirurgie geringer als unter minimalintensiver Chirurgie
- Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht, die Nicht-Unterlegenheit der minimalinvasiven Chirurgie konnte nicht nachgewiesen werden.
- Die Rekrutierung der Patienten konnte nicht abgeschlossen werden und wurde aufgrund von Sicherheitsbedenken zulasten der minimalintensiven Chirurgie (höhere Todesraten) abgebrochen. Die Studie erreichte dennoch eine Teststärke von 84% für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit.

Vertrauen in die Effektschätzer

- Geringfügiges Verzerrungspotenzial aufgrund offenem Studiendesign und unterschiedlicher Abbruchraten zwischen den Studienarmen

Tabelle 36: Ergebnisse für Ramirez et al. 2018

Endpunkt	N	Absoluter Effekt		Effektschätzer zwischen den Gruppen [95% KI]	Anmerkungen
		Minimalinvasive Chirurgie	Offene Chirurgie		
Krankheitsfreies Überleben (ITT-Population)	319 vs. 312	86,0% [79,7; 90,4]	96,5% [92,7; 98,4]	Differenz: -10,6% [-16,4; -4,7]; p=0,87 HR 3,74 [1,63; 8,58]; p=0,002	Nicht-Unterlegenheit nicht erreicht
Krankheitsfreies Überleben (PP-Population)	289 vs. 312	87,1% [81,0; 91,3]	97,6% [94,1; 99,0]	Differenz: -10,5% [-16,0; -5,0]; p=0,88 HR: 3,74 [1,63; 8,58]; p=0,002	Nicht-Unterlegenheit nicht erreicht
		Laparoskopie	Offene Chirurgie		
	244 vs. 312	87,0% [80,5; 91,5]	96,5% [92,7; 98,4]	Differenz: -10,6% [-16,4; -4,7] HR: N/A	Nicht-Unterlegenheit nicht erreicht
	45 vs. 312	87,2% [64,0; 95,9]	96,5% [92,7; 98,4]	Differenz: -10,4% [-24,7; 3,9] HR: N/A	Nicht-Unterlegenheit nicht erreicht
Gesamtüberleben	319 vs. 312	94,04%	99,04%	HR: 6,00 [1,77; 20,30]	
Krankheitsspezifisches Überleben	319 vs. 312	95,61%	99,36%	HR: 6,56 [1,48; 29,00]	
Inzidenz lokoregionäres Rezidive	319 vs. 312	5,64%	1,28%	HR: 4,26 [1,44; 12,60]	

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ITT: intention to treat; N/A: nicht berichtet; PP: per protocol

Tabelle 37: Studiendesign von Liu et al. 2017

Liu Z, Li X, Tian S, Zhu T, Yao Y, Tao Y. Superiority of robotic surgery for cervical cancer in comparison with traditional approaches: A systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2017;40:145-54.

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patienten mit Zervixkarzinom unter robotergestützter Chirurgie oder konventioneller Chirurgie (offene Chirurgie oder laparoskopische Prozedur) Keine Einschränkungen bzgl. Krankheitsstadium	<u>Da Vinci-robotergestützte Chirurgie zur Behandlung des Zervixkarzinoms</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Operationsdauer • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Blutverlust • Bluttransfusionen • Inzidenz von Komplikationen • Anzahl Beckenlymphknoten
Evidenzgrad		<u>vs.</u>	
2++		<u>Offene Chirurgie</u> (9 Studien)	
Vertrauen in Effekte		<u>Laparoskopische Chirurgie</u> (8 Studien)	
sehr gering	19 Publikationen eingeschlossen: 11 prospektive Beobachtungsstudien 8 retrospektive Studien	<u>Laparoskopisch assistierte vaginale Chirurgie</u> (2 Studien)	

Ergebniszusammenfassung

- Statistisch signifikante Effekte zugunsten konventioneller chirurgischer Verfahren bezüglich Operationsdauer, Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und Blutverlust

Vertrauen in die Effektschätzer

- Keine RCT eingeschlossen, lediglich prospektive Beobachtungsstudien oder retrospektive Analysen
- Hohe Heterogenität bezüglich sämtlicher Endpunkte mit statistisch signifikanten Effektschätzern
- Laut Funnelplots in der Publikation signifikanter Publikationsbias möglich
- Keine Angaben zum Krankheitsstadium, daher ist eine Verzerrung aufgrund von Indirektheit (abweichende Populationen) möglich

Tabelle 38: Ergebnisse für Liu et al. 2017

Endpunkt	Studien	robotergestützt vs. offen		Anmerkungen
		N	Effektschätzer [95% KI]	
Operationsdauer	10	335 vs. 344	MWD: 11,76 [7,09; 16,48]; p<0,001; I ² =92%	Hohe Heterogenität
Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus	10	335 vs. 344	MWD: -0,39 [-0,58; -0,21]; p<0,001; I ² =95%	Hohe Heterogenität
Blutverlust	10	335 vs. 344	MWD: 51,97 [49,07; 54,87]; p<0,001; I ² =98%	Hohe Heterogenität
Bluttransfusionen	6	257 vs. 224	OR: 0,39 [0,14; 1,07]; p=0,07; I ² =0%	
Inzidenz von Komplikationen	10	335 vs. 344	OR: 0,63 [0,32; 1,24]; p=0,18; I ² =57%	Moderate Heterogenität
Anzahl Beckenlymphknoten	5	173 vs. 180	MWD: 0,74 [-0,55; 2,03]; p=0,28; I ² =89%	Hohe Heterogenität

KI: Konfidenzintervall; MWD: gewichtete Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio

Tabelle 39: Studiendesign von Park et al. 2017

Park DA, Yun JE, Kim SW, Lee SH. Surgical and clinical safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy compared to conventional laparoscopy and laparotomy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2017;43(6):994-1002.

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
---------------	------------	----------------	-----------

Park DA, Yun JE, Kim SW, Lee SH. Surgical and clinical safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy compared to conventional laparoscopy and laparotomy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2017;43(6):994-1002.

Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit Zervixkarzinom unter robotergestützter oder konventioneller laparoskopischer Hysterektomie oder offener Hysterektomie	Robotergestützte laparoskopische Hysterektomie vs. Laparoskopische Hysterektomie oder offene Hysterektomie	<ul style="list-style-type: none"> • Komplikationen (gesamt, intraoperativ; postoperativ) • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Operationsdauer • Blutverlust • Transfusionsrate • Anzahl Lymphknoten (gesamt) • Anzahl Beckenlymphknoten
Evidenzgrad	Keine Einschränkungen bzgl. Krankheitsstadium		
2++			
Vertrauen in Effekte	22 Publikationen eingeschlossen (Kohortenstudien)		
sehr gering			

Ergebniszusammenfassung

- Signifikant geringere Inzidenz von Komplikationen (Wundinfektion; postoperatives Fieber, Harnwegsinfektion, Transfusionsrate) unter offener Hysterektomie gegenüber robotergestützter laparoskopischer Hysterektomie
 - Signifikant höhere Inzidenz vaginaler Komplikationen unter offener Hysterektomie gegenüber robotergestützter laparoskopischer Hysterektomie
 - Keine signifikanten Unterschiede zwischen robotergestützter laparoskopischer Hysterektomie und konventioneller laparoskopischer Hysterektomie, bis auf geringeren Blutverlust unter robotergestützter laparoskopischer Hysterektomie
 - Vergleichbare Ergebnisse der Mortalitätsendpunkte zwischen den Gruppen (keine signifikanten Unterschiede, siehe Publikation)
- Hinweise auf Vorteile der robotergestützten laparoskopischen Hysterektomie bezüglich Komplikationsraten

Vertrauen in die Effektschätzer

- Keine RCT eingeschlossen, lediglich prospektive Beobachtungsstudien oder retrospektive Analysen
- Hohe Anzahl Studien mit hohem oder unklarem Selektionsbias
- Moderate bis hohe Heterogenität
- Geringfügiger Patientenanteil im FIGO-Stadium IIB, eine Verzerrung aufgrund von Indirektheit ist unwahrscheinlich

Tabelle 40: Ergebnisse für Park et al. 2017

Endpunkt	Robotergestützt vs. Offen			Robotergestützt vs. konventionell laparoskopisch			Anmerkungen
	Studien	N	Effektschätzer [95% KI]	Studien	N	Effektschätzer [95% KI]	
Schwere intraoperative Komplikationen							
Verletzung der Blase	3	162	RR 0,14 [0,01; 2,68]	2	199	RR 0,14 [0,01; 2,70]	
Verletzung der Harnröhre	7	566	RR 1,03 [0,26; 4,06], I ² =0	2	164	RR 0,91 [0,14; 6,09]	
Zystotomie	5	262	RR 1,65 [0,36; 7,61], I ² =0	5	298	RR 1,18 [0,48; 2,89], I ² =17%	
Schwere postoperative Komplikationen							
Vaginale Komplikation	6	431	RR 3,16 [1,00; 9,99] , I ² =0	3	214	RR 1,48 [0,31; 7,022], I ² =0	
Thromboembolie	5	461	RR 0,74 [0,17; 3,24], I ² =0	3	150	RR 0,43 [0,07; 2,56], I ² =0	
Ileus / Darmobstruktion	9	583	RR 0,57 [0,25; 1,31], I ² =0	4	257	RR 1,40 [0,34; 5,81], I ² =0	
Wundinfektion	5	320	RR 0,27 [0,08; 0,90] , I ² =0				
Leichte postoperative Komplikationen							
Postoperatives Fieber	4	230	RR 0,28 [0,12; 0,69] , I ² =0	3	214	RR 0,45 [0,09; 2,10], I ² =0	
Harnwegsinfektion	3	165	RR 0,27 [0,09; 0,82] , I ² =11%	2	107	RR 0,37 [0,09; 1,48], I ² =26%	Geringfügige Heterogenität
Weitere perioperative Endpunkte							

Endpunkt	Roboterassistiert vs. Offen			Roboterassistiert vs. konventionell laparoskopisch			Anmerkungen
	Studien	N	Effektschätzer [95% KI]	Studien	N	Effektschätzer [95% KI]	
Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus	7	607	WMD: -4,33 [-5,96; -2,70], I ² =96%	6	465	WMD: -1,39 [-2,44; -0,35], I ² =89%	Hohe Heterogenität
Operationsdauer	12	991	WMD: 16,76 [-11,87; 45,38], I ² =95%	7	487	WMD: -24,90 [-78,96; 29,16], I ² =97%	Hohe Heterogenität
Blutverlust	8	530	WMD: -409,04 [-551,97; -266,11], I ² =94%	6	368	WMD: -78,08 [-192,08; 35,92], I ² =96%	Hohe Heterogenität
Transfusionsrate	10	539	RR: 0,12 [0,07; 0,22], I ² =0	5	362	RR: 0,32 [0,13; 0,77], I ² =0	
Anzahl Lymphknoten (gesamt)	9	721	WMD: 0,56 [-2,76; 3,88], I ² =85%	4	246	WMD: 2,81 [-3,68; 9,30], I ² =92%	Hohe Heterogenität
Anzahl Beckenlymphknoten	3	185	WMD: -3,71 [-5,88; -1,53], I ² =52%	3	241	WMD: 0,44 [-3,46; 4,35], I ² =64%	Moderate Heterogenität
Weitere Endpunkte							
Rate positiver Resektionsränder	4	N/A	RR: 0,66 [0,22; 1,96], I ² =0	5	N/A	RR: 0,87 [0,29; 2,62], I ² =0	
Zeit bis zur Nahrungsaufnahme	2	N/A	WMD: -1,78 [-2,24; -1,32], I ² =61%				
Dauer der Schmerzmedikation	1	N/A	MD: -18,7 [-22,59; -14,81]	1	N/A	MD: -0,40 [-5,07; 4,27]	
Zeit bis zur Arbeitsfähigkeit	1	N/A	MD: -22,90 [-33,38; -12,42]	1	N/A	MD: -1,60 [-5,26; 2,06]	
KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; N/A: nicht berichtet; RR: relatives Risiko; WMD: gewichtete Mittelwertdifferenz							

Tabelle 41: Studiendesign von Wang et al. 2015

Wang YZ, Deng L, Xu HC, Zhang Y, Liang ZQ. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. BMC Cancer. 2015;15:928.			
Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Erwachsene Patientinnen mit Zervixkarzinom unter radikaler laparoskopischer oder offener Hysterektomie mit FIGO-Stadium IA1 bis IIA ohne Radio- oder Radiochemotherapie	Radikale laparoskopische (N=754) vs. offene Hysterektomie (N=785)	<ul style="list-style-type: none"> • Operationsdauer • Blutverlust • Transfusionsrate • Anzahl Lymphknoten (gesamt) • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Entfernung Foley-Katheter • Positive Resektionsränder • 5-Jahres-Krankheitsfreies Überleben • 5-Jahres-Gesamtüberleben • Inzidenz von Komplikationen
Evidenzgrad			
2++	12 Publikationen eingeschlossen:		
Vertrauen in Effekte	2 Kohortenstudien mit Propensity-Matching 6 retrospektive Kohortenstudien 1 prospektive Kohortenstudie		
sehr gering	2 Kohortenstudien mit retrospektivem Matching 1 Kohortenstudie		
Ergebniszusammenfassung			
<ul style="list-style-type: none"> • Statistisch signifikante Effekte zugunsten radikaler laparoskopischer Hysterektomie bezüglich Operationsdauer, Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus, Blutverlust und postoperative Komplikationen • Keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Mortalitätsendpunkte 			
Vertrauen in die Effektschätzer			
<ul style="list-style-type: none"> • Keine RCT eingeschlossen, lediglich prospektive Beobachtungsstudien oder retrospektive Analysen • Hohe Heterogenität zwischen den Studien bezüglich sämtlicher Endpunkte mit statistisch signifikanten Effektschätzern • Patienten im FIGO-Stadium IB wurden explizit ausgeschlossen, daher besteht eine Verzerrung aufgrund von Indirektheit (abweichende Populationen) 			

Tabelle 42: Ergebnisse für Wang et al. 2015

Endpunkt	Studien	N	LRH vs. RH Effektschätzer [95% KI]	Anmerkungen
Operationsdauer	9	647 vs. 637	MD: 26,95 [8,08; 45,82]; p<0,001; I²=88%	Hohe Heterogenität
Blutverlust	10	682 vs. 691	MD: -268,36 [-361,60; -175,11]; p<0,001; I²=93%	Hohe Heterogenität
Transfusionsrate	8	559 vs. 337	OR: 0,11 [0,01; 1,01]; p=0,05; I ² =88%	Hohe Heterogenität
Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus	10	679 vs. 685	MD: -3,22 [-4,21; -2,23]; p<0,001; I²=85%	Hohe Heterogenität
Zeit bis Entfernung Foley-Katheter	5	471 vs. 444	MD: -0,55 [-2,48; 1,38]; p=0,58; I ² =89%	Hohe Heterogenität
Anzahl Lymphknoten (gesamt)	9	434 vs. 422	MD: -1,06 [-4,03; 1,91]; p=0,48; I ² =77%	Hohe Heterogenität
Positive Resektionsränder	4	370 vs. 411	OR: 1,24 [0,46; 3,35]; p=0,67; I ² =0	
Intraoperative Komplikationen	9	654 vs. 649	OR: 1,36 [0,86; 2,15]; p=0,19; I ² =0	
Postoperative Komplikationen	11	732 vs. 739	OR: 0,46 [0,34; 0,63]; p<0,001; I²=13%	
5-Jahres-Gesamtüberleben	3	N/A	HR: 0,91 [0,48; 1,71]; p=0,76; I ² =4%	
5-Jahres-Krankheitsfreies Überleben	5	N/A	HR: 0,97 [0,56; 1,68]; p=0,91; I ² =0	

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LRH: laparoskopische radikale Hysterektomie; MD: Mittelwertdifferenz; N/A: nicht berichtet; OR: Odds Ratio; RH: offene radikale Hysterektomie

Tabelle 43: Studiendesign von Cao et al. 2015

Cao T, Feng Y, Huang Q, et al. Prognostic and Safety Roles in Laparoscopic Versus Abdominal Radical Hysterectomy in Cervical Cancer: A Meta-analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2015;25(12):990-8.

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit bioptisch nachgewiesenem Zervixkarzinom unter radikaler Hysterektomie mittels laparoskopischer und abdominaler Verfahren Keine Einschränkungen bzgl. Krankheitsstadium	Radikale laparoskopische Hysterektomie (N=1.230)	<ul style="list-style-type: none"> • 5-Jahres-Krankheitsfreies Überleben • 5-Jahres-Gesamtüberleben • Rezidivrate • Anzahl entfernter Beckenlymphknoten • Anzahl entfernter paraaortaler Lymphknoten • Intra- und perioperative Verletzungen an Darm und Harnwegen • Intra-; peri- und postoperative Komplikationen • Dauer bis zur Rekonvaleszenz • Operationsdauer • Blutverlust • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus
Evidenzgrad		vs. Radikale abdominale Hysterektomie (N=1.692)	
2++	22 Studien eingeschlossen:		
Vertrauen in Effekte	1 RCT mit geringer Fallzahl, 15 retrospektive Studien und 6 prospektive Studien		
⊕⊕⊕⊕			

Ergebniszusammenfassung

- Statistisch signifikante Effekte zugunsten radikaler laparoskopischer Hysterektomie bezüglich Komplikationsraten, Dauer der anorektalen Rekonvaleszenz, Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und Blutverlust
- Gleichzeitig: Signifikant längere Operationsdauer unter laparoskopischer Hysterektomie gegenüber der radikalen abdominalen Hysterektomie
- Keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Mortalitätsendpunkte

Vertrauen in die Effektschätzer

- Nur eine RCT eingeschlossen, ansonsten lediglich prospektive Beobachtungsstudien oder retrospektive Analysen
- Hohe Heterogenität zwischen den Studien bezüglich sämtlicher Endpunkte mit statistisch signifikanten Effektschätzern mit Ausnahme der perioperativen Komplikationen
- Eine retrospektive Datenquelle war lediglich ein Abstract ohne Vollpublikation
- Geringfügiger Patientenanteil im FIGO-Stadium IIB, eine Verzerrung aufgrund von Indirektheit ist unwahrscheinlich

Tabelle 44: Ergebnisse für Cao et al. 2015

Endpunkt	Studien	N LRH vs. ARH	Effektschätzer (WMD/OR) [95% KI] LRH vs. ARH	Anmerkungen
5-Jahres krankheitsfreies Überleben	10	791 vs. 1.031	OR: 0,01 [-0,10; 0,11]; p=0,91; I ² =0	
5-Jahres Gesamtüberleben	6	656 vs. 847	OR: -0,02 [-0,14; 0,10]; p=0,73; I ² =0	
Rezidivrate	13	924 vs. 1.350	OR: 0,82 [0,61; 1,11]; p=0,20; I ² =0	
Intraoperative Verletzungen (Darm, Harnwege)	17	1.083 vs. 1.282	OR: 1,50 [0,99; 2,26]; p=0,06; I ² =0	
Perioperative Komplikationen	4	315 vs. 555	OR: 0,56 [0,36; 0,90]; p=0,02; I²=0	
Postoperative Komplikationen	18	1.078 vs. 1.451	OR: 0,75 [0,62; 0,91]; p=0,03; I²=60%	Moderate Heterogenität
Tage bis zur Rekonvaleszenz (Blase)	3	61 vs. 119	MWD: -2,48 [-5,16; 0,19]; p=0,25; I ² =0	
Tage bis zur Rekonvaleszenz (anorektal)	4	104 vs. 123	MWD: -0,80 [-1,16; -0,44]; p<0,001; I²=57%	Moderate Heterogenität
Anzahl entfernter Beckenlymphknoten	16	813 vs. 1.220	MWD: -1,44 [-4,14; 1,27]; p=0,3; I ² =94%	Hohe Heterogenität
Anzahl entfernter paraaortaler Lymphknoten	2	73 vs. 78	MWD: -1,79 [-6,39; 2,82]; p=0,45; I ² =95%	Hohe Heterogenität
Operationsdauer	17	841 vs. 1.383	MWD: 18,76 [2,13; 35,39]; p=0,03; I²=91%	Hohe Heterogenität
Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus	16	1.054 vs. 1.437	MWD: -4,36 [-5,38; -3,34]; p<0,001; I²=89%	Hohe Heterogenität
Blutverlust [ml]	17	1.089 vs. 1.481	MWD: -193,61 [-236,80; -150,43]; p<0,001; I²=80%	Hohe Heterogenität

ARH: Radikale abdominale Hysterektomie; KI: Konfidenzintervall; LRH: Radikale laparoskopische Hysterektomie; OR: Odds Ratio; WMD: gewichtete Mittelwertdifferenz

14.4.3. Evidenztabelle zum Themengebiet Neuroendokrines Zervixkarzinom (NECC)

Tabelle 45: PICO-Schema zum Themengebiet Neuroendokrines Zervixkarzinom (NECC)

Population	Intervention	Comparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit neuroendokrinem Zervixkarzinom	alle	alle	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität Risikofaktoren	RCT; SR/MA

Tabelle 46: Studiendesign von Xu et al. 2018

Xu F, Ma J, Yi H, et al. Clinicopathological Aspects of Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix: a Multicenter Retrospective Study and Meta-Analysis. Cell Physiol Biochem. 2018;50(3):1113-1122

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit kleinzelligem neuroendokrinem Zervixkarzinom (SNEC) Klinische Studiengruppe: 40 Patienten aus 3 Zentren Meta-Analyse: 22 Studien mit 1.901 geeigneten Patienten eingeschlossen	Keine, es handelt sich um einen Review der klinisch-pathologischen Eigenschaften von Patientinnen mit kleinzelligem neuroendokrinem Zervixkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> • 5-Jahres-Gesamtüberleben • 3-Jahres-Gesamtüberleben • 2-Jahres-Gesamtüberleben • 5-Jahres-Krankheitsfreies Überleben • 2-Jahres-Krankheitsfreies Überleben • Prädiktoren für das Gesamtüberleben
Evidenzgrad			
1-			
Vertrauen in Effekte			
N/A			
Ergebniszusammenfassung:			
<ul style="list-style-type: none"> • Fortgeschrittenes FIGO-Stadium, Tumorgroße, Lymphknotenmetastasen, Beteiligung des lymphovaskulären Raums, Tiefe der Stromainvasion > 2/3, Beteiligung des Parametriums und positive Resektionsränder sind unabhängige Prädiktoren für eine schlechte Prognose beim SNEC 			

Tabelle 47: Ergebnisse zu Xu et al. 2018

Endpunkt	N (Studien)	Hazard Ratio [95% KI]	Anmerkungen
Klinische Studiengruppe			
5-Jahres-Gesamtüberleben		0,20 [NB; NB]	Keine Angaben zum Konfidenzintervall
Meta-Analyse			
5-Jahres-Gesamtüberleben	14	0,35 [0,27; 0,44]; I ² =86,5%	Hohe Heterogenität
3-Jahres-Gesamtüberleben	4	0,35 [0,32; 0,38]; I ² =0%	Keine Heterogenität
2-Jahres-Gesamtüberleben	7	0,62 [0,52; 0,72]; I ² =69,9%	Hohe Heterogenität
5-Jahres-Krankheitsfreies Überleben	2	0,35 [0,22; 0,49]; I ² =0%	Keine Heterogenität
2-Jahres-Krankheitsfreies Überleben	2	0,48 [0,33; 0,63]; I ² =17,4%	Geringfügige Heterogenität
Prädiktoren für das Gesamtüberleben			
Alter			
>40 vs. ≤40 Jahre	6	1,01 [0,84; 1,21]	
>45 vs. ≤ 34 Jahre	5	1,25 [0,81; 1,93]	
Tumorhistologie			
gemischt vs. nicht gemischt	9	1,09 [0,87; 1,36]	
FIGO-Stadium			
II vs. I	2	1,51 [1,04; 2,19]	

Endpunkt	N (Studien)	Hazard Ratio [95% KI]	Anmerkungen
IIB-IV vs. IA-IIA	5	1,99 [1,34; 2,96]	
IB2-IIA vs. IB1	5	2,01 [1,24; 3,25]	
IIA-IV vs. IA-IB2	2	2,76 [1,59; 4,80]	
Tumgröße [cm]			
>2 vs. ≤2	5	1,61 [1,19; 2,19]	
>4 vs. ≤4	6	1,76 [1,09; 2,84]	
Lymphknotenmetastasen			
positiv vs. negativ	12	1,62 [1,28; 2,05]	
Beteiligung des lymphovaskulären Raums (LVSI)			
positiv vs. negativ	10	1,85 [1,25; 2,72]	
Beteiligung des Parametriums			
positiv vs. negativ	312	2,34 [1,52; 3,59]	
Resektionsränder			
positiv vs. negativ	2	2,02 [1,00; 4,09]	
Tiefe der Stromainvasion			

Endpunkt	N (Studien)	Hazard Ratio [95% KI]	Anmerkungen
>2/3 vs. ≤ 2/3	8	2,15 [1,58; 2,94]	
Bestrahlung			
Ja vs. nein	5	2,12 [1,49; 3,02]	
Adjuvante Chemotherapie			
Ja vs. nein	4	0,84 [0,64; 1,09]	
Chemotherapieregime			
Ähnlich wie gegen kleinzelliges Lungenkarzinom vs. nicht ähnlich wie gegen kleinzelliges Lungenkarzinom	2	0,42 [0,23; 0,76]	

Tabelle 48: Studiendesign von Tempfer et al. 2018

Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. BMC Cancer. 2018;18(1):530. Published 2018 May 4.			
Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit neuroendokrinem Zervixkarzinom (NECC) 147 retrospektive Publikationen eingeschlossen, davon 112 mit individuellen Patientendaten: 17 Kohortenstudien, 49 Fallserien, 49 Fallserien, 46 Einzelfallberichte	Keine, es handelt sich um einen Review der klinisch-pathologischen Eigenschaften von Patientinnen mit neuroendokrinem Zervixkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz der Erkrankung • Inzidenz histologischer Subtypen • Verteilung der Krankheitsstadien • Expressionsprofil • Behandlungsregime • Gesamtüberleben • Krankheitsfreies Überleben
Evidenzgrad			
2++			
Vertrauen in Effekte			
N/A			
Ergebniszusammenfassung:			
<ul style="list-style-type: none"> • NECC ist eine seltene Erkrankung mit einer schlechten Prognose. Die Primärtherapie ist in den meisten Fällen multimodal: Radikale Chirurgie + neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid mit oder ohne Strahlentherapie. 			

Tabelle 49: Ergebnisse zu Tempfer et al. 2018

Charakteristikum	N	Inzidenz [n (%)]	Anmerkungen
Neuroendokrines Zervixkarzinom (NECC)	163.470	2.303 (1,41%)	
Kleinzelliges NECC		80,4%	
Großzellige NECC		12,0%	
Andere histologische Subtypen		7,6%	
Frühes Krankheitsstadium	2.891	1.463 (50,6%)	Unklare Nenner (N=2.891 bei einer Gesamtinzidenz von N=2.303)
Spätes Krankheitsstadium	2.891	1.428 (49,4%)	
Expressionsprofil			
Synaptophysin	538	424 (79%)	
Neuronen-spezifische Enolase	285	196 (69%)	
Chromogranin	486	323 (66%)	
CD56	267	162 (61%)	
Primärtherapie			
Radikale Chirurgie + Chemotherapie (neoadjuvant/adjuvant)	48 Studien	42 Studien (87,5%)	Unklare Verteilung der Primärtherapien (Summ >100%)
Strahlentherapie-basierte Regime	48 Studien	15 Studien (31,3%)	
Art des Chemotherapieregimes			

Charakteristikum	N	Inzidenz [n (%)]	Anmerkungen
Cisplatin/Carboplatin + Etoposid	40 Studien	24 Studien (60%)	
Mittleres krankheitsfreies Überleben		16 Monate	
Mittleres Gesamtüberleben		40 Monate	

14.4.4. Evidenztabelle zum Themengebiet Palliative Chemotherapie

Tabelle 50: PICO-Schema zum Themengebiet Palliative Chemotherapie

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit metastasiertem Zervixkarzinom	Systemtherapie A	Systemtherapie B	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

Tabelle 51: Studiendesign von Aoki et al. 2018

Aoki Y, Ochiai K, Lim S, et al. Phase III study of cisplatin with or without S-1 in patients with stage IVB, recurrent, or persistent cervical cancer. Br J Cancer. 2018;119(5):530-537. doi:10.1038/s41416-018-0206-7

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Open-label RCT	Erwachsene Patientinnen mit histologisch bestätigtem rezidiviertem, persistierendem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IVB, ECOG-Status 0-1, therapienaiv ggü. S-1 (oralen, Fluoropyrimidin-basierter Wirkstoff)	S1 + Cisplatin (N=188) vs. Cisplatin (N=174)	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Gesamt-Responserate gemäß RECIST-Kriterien • Unerwünschte Ereignisse gemäß CTCAE
Evidenzgrad			
1-			
Vertrauen in Effekte			
gering	365 Patientinnen eingeschlossen, 364 erhielten die Studienmedikationen		

Ergebniszusammenfassung

- Gesamtüberleben: keine Überlegenheit von S1 + Cisplatin ggü. Cisplatin
- Progressionsfreies Überleben: Signifikante Verlängerung unter S1 + Cisplatin ggü. Cisplatin um 2,4 Monate (Median)
- Deutlich höhere Toxizität von S1 + Cisplatin ggü. Cisplatin in Form unerwünschter Ereignisse

Vertrauen in die Effektschätzer

- Es wurden lediglich Asiaten eingeschlossen (Indirektheit)
- Offenes Studiendesign (Verzerrungspotenzial)

Tabelle 52: Ergebnisse zu Aoki et al. 2018

Endpunkt	S1 + Cisplatin (N=188)	Cisplatin (N=174)	S1 + Cisplatin vs. Cisplatin
Gesamtüberleben [Median, Monate]	21,9 [18,6; 25,8]	19,5 [17,0; 24,3]	HR: 0,84 [0,67; 1,05]; p=0,126
Progressionsfreies Überleben [Median, Monate]	7,3 [6,7; 8,1]	4,9 [4,4; 5,7]	HR: 0,62 [0,58; 0,80]; p<0,001
Gesamt-Responserate [n (%)]	74 (43,8% [36,2; 51,6])	30 (20,1% [14,0; 27,5])	p<0,001
Krankheits-Kontrollrate [n (%)]	128 (75,7% [68,6; 82,0])	84 (56,4% [48,0; 64,5])	p<0,001
Unerwünschte Ereignisse [n (%)]	188 (100%)	172 (98,3%)	N/A
Unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term, CTCAE-Grad ≥3 (Inzidenz ≥10%)			
Neutropenie [%]	99 (52,7%)	11 (6,3%)	N/A
Anämie [%]	65 (34,6%)	30 (17,1%)	N/A
Leukopenie [%]	61 (32,4%)	7 (4,0%)	N/A
Anorexie [%]	24 (12,8%)	5 (2,9%)	N/A
Diarrhöe	21 (11,2%)	7 (4,0%)	N/A
Hypokaliämie	21 (11,2%)	2 (1,1%)	N/A
Fatigue	20 (10,6%)	3 (1,7%)	N/A
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	13,3%	7,4%	N/A
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	72 (38,3%)	34 (19,4%)	N/A
•			

Tabelle 53: Studiendesign von Basu et al. 2018

Basu P, Mehta A, Jain M, et al. A Randomized Phase 2 Study of ADXS11-001 Listeria monocytogenes-Listeriolysin O Immunotherapy With or Without Cisplatin in Treatment of Advanced Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2018;28(4):764-772. doi:10.1097/IGC.0000000000001235

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Offene klinische Phase II-Studie	Erwachsene Patientinnen mit histologisch bestätigtem plattenepitheliales, rezidierten Zervixkarzinom nach vorhergehender Chemotherapie, Radiotherapie oder Radiochemotherapie mit mindestens einer Zielläsion gemäß RECIST und ECOG-Status ≤ 2	ADXS11-001 (genetisch modifizierte Listeria monocytogenes, humanes Papillomavirus Typ 16 E7 exprimierend) vs. Cisplatin	<u>Primärer Endpunkt</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tumoransprechen • Progressionsfreies Überleben • Toxizität
Evidenzgrad			
1-			
Vertrauen in Effekte			
gering			

Ergebniszusammenfassung

- Gesamtüberleben: keine Überlegenheit von S1 + Cisplatin ggü. Cisplatin
- Progressionsfreies Überleben: Signifikante Verlängerung unter S1 + Cisplatin ggü. Cisplatin um 2,4 Monate (Median)
- Deutlich höhere Toxizität von S1 + Cisplatin ggü. Cisplatin in Form unerwünschter Ereignisse

Anmerkungen zum Vertrauen in die Effektschätzer

- Es wurden lediglich Asiaten eingeschlossen (Indirektheit)
- Offenes Studiendesign (Verzerrungspotenzial)

Tabelle 54: Ergebnisse zu Basu et al. 2018

Verfahren	ADXS11-001 (N=55)	ADXS11-001 + Cisplatin (N=54)	ADXS11-001 vs. ADXS11-001 + Cisplatin
Gesamtüberleben [Median, Monate]	8,28 [5,85; 10,50]	8,78 [7,4; 13,3]	p=0,5258
Progressionsfreies Überleben [Median, Monate]	6,08 [5,88; 9,36]	6,44 [4,17; 8,94]	HR: 1,126; 95% KI: [0,681; 1,869]; p=0,6437
Vollständiges Therapieansprechen [n (%)]	3 (5,4%)	2 (3,7%)	
Partielles Therapieansprechen [n (%)]	3 (5,4%)	3 (5,6%)	
Stabile Erkrankung [n (%)]	16 (28,6%)	15 (27,8%)	
Progrediente Erkrankung [n (%)]	13 (23,2%)	14 (25,9%)	
Bestes Gesamtansprechen [n (%)]	6 (10,7%)	5 (9,3%)	
Krankheits-Kontrollrate [n (%)]	22 (39,3%)	20 (37,0%)	

Tabelle 55: Studiendesign von Hirte et al. 2015

Hirte H, Kennedy EB, Elit L, Fung Kee Fung M. Systemic therapy for recurrent, persistent, or metastatic cervical cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2015;22(3):211-9.

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Leitlinie / systematischer Review ohne Meta-Analyse	Patientinnen rezidiviertem, metastasiertem oder persistentem Zervixkarzinom	Jegliche Chemotherapie vs. andere systemische Arzneimitteltherapie ohne weiterführende Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Tumoransprechen • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Lebensqualität • Toxizität
Evidenzgrad	4 RCT eingeschlossen:		
2++	3 mit unbekannter Verblindung, 1 Open-label RCT		
Vertrauen in Effekte	Insgesamt 1.177 Patientinnen		
gering			

Ergebniszusammenfassung

- Die Autoren empfehlen folgende Behandlungsregime:
 - Cisplatin-Paclitaxel,
 - Cisplatin-Vinorelbine,
 - Cisplatin-Gemcitabine oder
 - Cisplatin-Topotecan
- Für Patienten im Stadium IV ohne Hypertonie wird eine Therapie mit Bevacizumab und Cisplatin + Paclitaxel empfohlen

Anmerkungen zum Vertrauen in die Effektschätzer

- Zahlreiche fehlerhafte Angaben der Effektschätzer oder p-Werte erschweren die Interpretation der Ergebnisse
- Unklare Angaben, welche Studienarme gegeneinander verglichen wurden
- Keine Effektschätzer für Lebensqualität angegeben

Tabelle 56: Ergebnisse zu Hirte et al. 2015

Studie	N	Behandlungsarme	Tumoransprechen			Gesamtüberleben (Monate, Median)	Median PFS (Monate, Median)
			CR	PR	CR + PR		
Monk et al. 2009 (GOG-0204)	118	Cisplatin-Paclitaxel	3 (2,9)	27 (26)	30 (29,1)	12,9	5,8
	117	Cisplatin-Vinorelbin	8 (7,4)	20 (19)	28 (25,9)	10,0	4,0
	119	Cisplatin-Gemcitabin	1 (0,9)	24 (21)	25 (22,3)	10,3	4,7
	118	Cisplatin-Topotecan	2 (1,8)	24 (22)	26 (23,4)	10,3	4,6
Kitagawa et al., 2012 (JCOG0505, Abstract)	253	Cisplatin-Paclitaxel	NR	NR	NR	18,3	6,2
		Carboplatin-Paclitaxel				17,6 (Nicht-Unterlegenheit: p=0,032)	6,9 (p>0,05)
Tewari et al., 2014 (GOG-0240)	229	Cisplatin-Paclitaxel ± Bevacizumab	NR	NR	89 (38,9)	15	7,6
	223	Cisplatin-Topotecan ± Bevacizumab	NR	NR	64 (28,7)	12,5 (1-sided p=0,88)	5,7 (p=0,008)
	225	Cisplatin-Paclitaxel oder Topotecan-Paclitaxel	14 (6,2)	67 (28,8)	36	13,3	5,9
	227	Cisplatin-Paclitaxel + Bevacizumab or topotecan-Paclitaxel + Bevacizumab	28 (12,3) (p=0,03)	81 (36)	48 (p=0,008)	17,0 (1-seitig: p=0,004)	8,2 (p=0,002)
	114	Cisplatin-Paclitaxel	9 (7,9)	42 (37)	45	14,3	NR

Studie	N	Behandlungsarme	Tumoransprechen			Gesamtüberleben (Monate, Median)	Median PFS (Monate, Median)
			CR	PR	CR + PR		
	115	Cisplatin-Paclitaxel + Bevacizumab	17 (15)	41 (35)	50 (p=0,51)	17,6 (1-seitig: p=0,04)	NR
	111	Topotecan-Paclitaxel	11 (9,9)	19 (17)	27	12,7	NR
	112	Topotecan-Paclitaxel + Bevacizumab	5 (4,5)	48 (43)	47 (p=0,002)	16,2 (1-sided p=0,09)	NR
NR: nicht berichtet							

Tabelle 57: Studiendesign von Kitagawa et al. 2015

Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. J Clin Oncol. 2015;33(19):2129-35.			
Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Open-label RCT	Erwachsene mit histologisch abgesichertem Zervixkarzinom im Stadium IVB (inklusive persistierend) oder zum ersten oder zweiten Mal rezidiertes Zervixkarzinom ohne Aussicht auf kurative Intervention. ECOG-Status ≤ 2 253 Patientinnen eingeschlossen	Paclitaxel + Cisplatin (N=127) vs. Paclitaxel + Carboplatin (N=126)	<ul style="list-style-type: none"> • Tumoransprechen gemäß RECIST • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Toxizität
Evidenzgrad			
1-			
Vertrauen in Effekte			
gering			
Ergebniszusammenfassung			
<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel + Carboplatin war ggü. Paclitaxel + Cisplatin nicht unterlegen • Paclitaxel + Carboplatin führte ggü. Paclitaxel + Cisplatin zu einer geringfügigen Reduktion des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens • Paclitaxel + Carboplatin führte ggü. Paclitaxel + Cisplatin zu einer deutlich geringeren Toxizität • Paclitaxel + Carboplatin sollte laut den Autoren die Standardtherapie bei metastasiertem oder rezidiertem Zervixkarzinom sein. 			
Anmerkungen zum Vertrauen in die Effektschätzer			
<ul style="list-style-type: none"> • Es wurden lediglich Asiaten eingeschlossen (Indirektheit) • Offenes Studiendesign (Verzerrungspotenzial) 			

Tabelle 58: Ergebnisse zu Kitagawa et al. 2015

Endpunkt	Paclitaxel + Cisplatin (N=127)	Paclitaxel + Carboplatin (N=126)	Paclitaxel + Cisplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin
Gesamtüberleben [Median, Monate]	18,3 [16,1; 22,9]	17,5 [14,2; 20,3]	HR 0,994; 95% KI: [0,789; 1,253]; p=0,032*

Endpunkt	Paclitaxel + Cisplatin (N=127)	Paclitaxel + Carboplatin (N=126)	Paclitaxel + Cisplatin vs. Paclitaxel + Carboplatin
Progressionsfreies Überleben [Median, Monate]	6,9 [5,7; 7,9]	6,2 [5,5; 7,2]	HR 1,041; 95% KI: [0,803; 1,351]; p=0,053*
Vollständiges Tumoransprechen	3,9%	7,1%	
Vollständiges oder partielles Tumoransprechen	58,8% [48,6; 68,5]	62,6% [52,3; 72,2]	p=0,665
Unerwünschte Ereignisse [n (%)]			
Unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term, CTCAE-Grad ≥3			
Neutropenie [%], Grad 3-4 [n (%)]	106 (85,5%)	96 (76,22%)	N/A
Neutropenie [%], Grad 4 [n (%)]	93 (75,0%)	57 (45,2%)	N/A
Febrile Neutropenie [n (%)]	20 (16,0%)	9 (7,1%)	N/A
Anämie [n (%)]	39 (31,2%)	56 (44,4%)	N/A
Thrombozytopenie	4 (3,2%)	31 (24,6%)	N/A
Infektionskrankheiten, Grad 2	9 (7,2%)	6 (4,8%)	N/A
Infektionskrankheiten, Grad 3-4	3 (2,4%)	0	N/A
Übelkeit und Erbrechen	8 (6,4%)	4 (3,2%)	N/A
Fatigue	5 (4,0%)	10 (7,9%)	
Sensorische Neuropathie	0	6 (4,8%)	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	9,5%	11,8%	N/A
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N/A	N/A	N/A

Tabelle 59: Studiendesign von Lorusso et al. 2014

Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, Raspagliesi F, Barni S. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;133(1):117-123.

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patienten mit rezidiertem, persistierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie. 17 Studien eingeschlossen: 8 Phase II-Studien, 4 Phase III-Studien*, 5 retrospektive Patientenserien, 1 prospektive Patientenserie Insgesamt 1.181 Patientinnen *eine davon Phase II und Phase III	Cisplatin-basierte Behandlungsregime vs. Carboplatin-basierte Behandlungsregime	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-Ansprechraten • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Zeit bis zur Progression
Evidenzgrad			
1-			
Vertrauen in Effekte			
Sehr gering			

Ergebniszusammenfassung:

- Es gab einen signifikanten Behandlungsvorteil von Cisplatin ggü. Carboplatin bezüglich des progressionsfreien Überlebens
- Für keine weiteren der statistisch untersuchten Endpunkte wurden signifikante Effekte ermittelt.
- Die Autoren benennen die Kombinationstherapie mit Cisplatin und Paclitaxel als präferabel aufgrund der in einigen Phase II-Studien aufgeführten höheren Gesamt-Ansprechraten und des höheren progressionsfreien Überlebens in einer Phase III-Studie

Anmerkungen zum Vertrauen in die Effektschätzer

- Im Rahmen des Reviews wurde keine Qualitätseinschätzung der eingeschlossenen Studien vorgenommen. Der Studienpool besteht aus einem Gemisch zwischen klinischen Studien und retrospektiven bzw. prospektiven Studien

Tabelle 60: Ergebnisse zu Lorusso et al. 2014

Endpunkt	Cisplatin (CDDP)*		Carboplatin (CBDCA)*		Cisplatin vs. Carboplatin
	N [Studien]	Absoluter Effekt	N [Studien]	Absoluter Effekt	
Objektive Gesamt-Ansprechrates	18	49,3% [41,1; 57,5]; I ² =77,7%	18	48,5% [37,9; 59,3]; I ² =75,0%	N/A
Nicht CCDP-naiv	5	42,3%	4	43,9%	p=0,54
CCDP-naiv	4	68,3%	4	59,1%	p=0,73
Progressionsfreies Überleben [Median, Monate]	9	6,9 (4,8 – 8,3)	7	5,0 (2,9 – 7,0)	p=0,03
Gesamtüberleben	17	12,87 (9 – 39)	17	10,0 (8,4 – 21,0)	p>0,05
Anämie	N/A	23,3%	N/A	39,5%	N/A
Febrile Neutropenie	N/A	15,6%	N/A	7,6%	N/A
Thrombozytopenie	N/A	9,2%	N/A	21,6%	N/A
Neutropenie	N/A	60,6%	N/A	51,5%	N/A
Erbrechen	N/A	7,5%	N/A	2,8%	N/A
Neurotoxizität	N/A	17,9%	N/A	3,3%	N/A
Diarrhöe	N/A	3,3%	N/A	1,5%	N/A
Stomatitis	2	0,7%	2	0%	N/A

*jeweils in Kombination mit Paclitaxel

Tabelle 61: Studiendesign von Rosen et al. 2017

Rosen VM, Guerra I, McCormack M, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(6):1237-1246.

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review mit Netzwerk-Metanalyse	Patienten mit rezidiertem, persistierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie.	Bevacizumab + 1st Line Topotecan-Paclitaxel oder Bevacizumab + 1st Line Cisplatin-Paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben
Evidenzgrad	23 RCT eingeschlossen: Insgesamt 1,678 Patientinnen	vs.	
1++		Bevacizumab-freie Therapieoptionen	
Vertrauen in Effekte			
moderat			

Ergebniszusammenfassung:

- Die Kombinationstherapie mit Cisplatin, Paclitaxel und Bevacizumab wurde unter den getesteten Wirkstoffkombinationen als wahrscheinlichste identifiziert, das Gesamtüberleben signifikant zu verlängern (68,1%)
- An zweiter Stelle war die Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin und Cediranib (13,8%)
- Sämtliche weiteren Kombinationstherapien zeigten eine Wahrscheinlichkeit für den besten Wirkstoff <10%

Anmerkungen zum Vertrauen in die Effektschätzer

- Im Rahmen des Reviews wurde keine Qualitätseinschätzung der eingeschlossenen Studien vorgenommen. Der Studienpool besteht aus einem Gemisch zwischen klinischen Studien und retrospektiven bzw. prospektiven Studien

Tabelle 62: Ergebnisse zu Rosen et al. 2017

Vergleich		Effektschätzer [95% KI]	Wahrscheinlichkeit bester Wirkstoff	Medianer Rang [95% GI]
Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab	Paclitaxel + Topotecan + Bevacizumab	1,20 [0,90; 1,61]	0,681	1 [1-4]
	Paclitaxel + Topotecan	1,45 [1,07; 1,95]		
	Cisplatin	2,20 [1,27; 3,79]		
	Cisplatin + Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin	1,07 [0,48; 2,39]		
	Paclitaxel + Carboplatin	1,34 [0,89; 2,01]		
	Paclitaxel + Carboplatin + Cediranib	1,43 [0,71; 2,91]		
	Cisplatin + Topotecan	1,68 [1,04; 2,72]		
	Cisplatin + Vinorelbin	1,54 [0,95; 2,49]		
	Cisplatin + Gemcitabin	1,77 [1,10; 2,87]		
	Cisplatin + Paclitaxel	1,34 [0,99; 1,82]		
Paclitaxel + Carboplatin + Cediranib	Paclitaxel + Topotecan + Bevacizumab	0,84 [0,42; 1,69]	0,138	6 [1-11]
	Paclitaxel + Topotecan	1,01 [0,50; 2,03]		
	Cisplatin	1,54 [0,70; 3,36]		
	Cisplatin + Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin	1,07 [0,48; 2,39]		
	Paclitaxel + Carboplatin	0,93 [0,52; 1,66]		

	Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab	0,70 [0,34; 1,41]		
	Cisplatin + Topotecan	1,17 [0,56; 2,45]		
	Cisplatin + Vinorelbin	1,08 [0,51; 2,25]		
	Cisplatin + Gemcitabin	1,24 [0,59; 2,59]		
	Cisplatin + Paclitaxel	0,94 [0,50; 1,77]		
KI: Konfidenzintervall; GI: Glaubwürdigkeitsintervall				
* Wirkstoffkombinationen mit Wahrscheinlichkeit bester Wirkstoff $\geq 10\%$				

Tabelle 63: Studiendesign von Tewari et al. 2017

Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet. 2017;390(10103):1654-1663

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Open Label-RCT	Patienten mit rezidiertem, persistierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie, EGOG-Status 0 oder 1, Chemotherapie naiv 452 Patienten eingeschlossen und randomisiert (Verhältnis 1:1:1:1)	Cisplatin + Paclitaxel (N=114) vs. Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab (N=115)	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Toxizität
Evidenzgrad		Topotecan + Paclitaxel (N=111) vs. Topotecan + Paclitaxel + Bevacizumab (N=112)	
1-			
Vertrauen in Effekte			
moderat			

Studienergebnisse:

- Die Hinzunahme von Bevacizumab zu Chemotherapieregimen führte zu einer konsistenten Verbesserung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens bei gleichzeitiger signifikant erhöhter Inzidenz klinisch relevanter unerwünschter Ereignisse

Vertrauen in die Effektschätzer

- Offenes Studiendesign

Tabelle 64: Ergebnisse zu Tewari et al. 2017

Endpunkt	Absoluter Effekt		Effektschätzer Arm 1 vs. Arm 2 [95% KI]
	Arm 1	Arm 2	
Gesamtüberleben	Chemotherapie mit Bevacizumab	Chemotherapie ohne Bevacizumab	HR: 0,77 [0,62; 0,95]; p=0,007
	16,8 Monate	13,3 Monate	
	Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab	Cisplatin + Paclitaxel	HR: 0,73 [0,54; 0,99]; p=0,040
	17,5 Monate	15,0 Monate	
Topotecan + Paclitaxel + Bevacizumab	Topotecan + Paclitaxel	HR: 0,80 [0,59; 1,08]; p=0,150	
16,2 Monate	12,0 Monate		
Progressionsfreies Überleben	Chemotherapie mit Bevacizumab	Chemotherapie ohne Bevacizumab	HR: 0,68 [0,56; 0,84]; p=0,0002
	8,2 Monate	6,0 Monate	
UE (Grad 2)	Chemotherapie mit Bevacizumab	Chemotherapie ohne Bevacizumab	
Genitourinäre Fistel	8 (4%)	1 (<1%)	RR 8,00 [1,01; 63,43]; p=0,04
Gastrointestinale Fistel	11 (5%)	1 (<1%)	RR 11,00 [1,43; 84,48]; p=0,006
Hypertonie	55 (25%)	4 (2%)	13,75 [5,07; 37,29]; p=0,001
UE (Grad 3)	Chemotherapie mit Bevacizumab	Chemotherapie ohne Bevacizumab	
Genitourinäre Fistel	6 (3%)	1 (<1%)	RR 6,00 [0,73; 49,43]; p=0,12
Gastrointestinale Fistel	7 (3%)	0	N/A; p=0,02
UE Grad (≥3)	Chemotherapie mit Bevacizumab	Chemotherapie ohne Bevacizumab	
Neutropenie	80 (36%)	58 (26%)	1,37 [1,04; 1,83]; p=0,03
Febrile Neutropenie	12 (5%)	12 (5%)	1,00 [0,46; 2,18]; p=1,00
Gastrointestinale Blutung	4 (2%)	1 (<1%)	4,00 [0,45; 35,50]; p=0,37
Proteinurie	5 (2%)	0	N/A; p=0,06
Thrombose oder Embolie	18 (8%)	4 (2%)	4,50 [1,55; 13,08]; p=0,004
Schmerz	72 (33%)	63 (29%)	1,14 [0,86; 1,51]; p=0,41

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschtes Ereignis

14.4.5. Evidenztabelle zum Themengebiet Präoperative Bildgebung vs. Operatives Staging beim Zervixkarzinom

Tabelle 65: PICO-Schema zum Themengebiet Präoperative Bildgebung vs. Operatives Staging beim Zervixkarzinom

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit metastasiertem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium <IVa	Präoperative Bildgebung	Operatives Staging	Detektionsrate Sensitivität Falsch negativ Rate Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS)	RCT; SR/MA

Tabelle 66: Studiendesign von Epstein et al. 2013

Epstein E, Testa A, Gaurilcikas A, et al. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - a European multicenter trial. Gynecol Oncol. 2013;128(3):449-453			
Kein Studienregistereintrag aufgeführt			
Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie	Patientinnen mit Zervixkarzinom und FIGO-Stadium IA2-IIA	<u>Präoperative Bildgebung:</u> Ultraschall	Detektion von: <ul style="list-style-type: none"> • von Tumorsubtyp • Differenzierungsgrad • Ansprechen auf Behandlung
Evidenzgrad	182 Patienten eingeschlossen	vs.	
2+		Magnetresonanztomografie	
Vertrauen in Effekte			
gering			
Ergebniszusammenfassung:			
<ul style="list-style-type: none"> • Sowohl Ultraschall als auch MRT sind hochakkurat bei der präoperativen Beurteilung des Zervixkarzinoms im frühen Stadium • Bei der Erfassung von Residualtumoren und der parametranen Invasion ist Ultraschall ist möglicherweise genauer als MRT 			
Vertrauen in Effekte:			
<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungsstudie, keine getrennte Angabe zu den Baselinecharakteristika der Interventionen 			

Tabelle 67: Ergebnisse zu Epstein et al. 2013

Endpunkt	Ultraschall	MRT	Ultraschall vs. MRT
Residualtumor			

Endpunkt	Ultraschall	MRT	Ultraschall vs. MRT
Sensitivität	90%	67%	p=0,008
Spezifität	97%	89%	P=0,005
Übereinstimmung *	96%	86%	p<0,001
Tumor <2 cm			
Sensitivität	89%	84%	p=0,29
Spezifität	89%	87%	p=0,56
Übereinstimmung *	89%	86%	p=0,24
Tumor >4 cm			
Sensitivität	78%	81%	p=0,32
Spezifität	99%	95%	p=0,03
Übereinstimmung *	95%	93%	p=0,10
>2/3 Stromainvasion			
Sensitivität	88%	89%	P=0,74
Spezifität	93%	88%	P=0,17
Übereinstimmung *	91%	88%	P=0,39
Parametrane Invasion			
Sensitivität	77%	69%	p=0,56
Spezifität	98%	92%	p<0,001
Übereinstimmung *	97%	90%	p=0,001
*zwischen bildgebendem Verfahren und Ergebnissen der histologischen Untersuchung			
MRT: Magnetresonanztomografie			

Tabelle 68: Studiendesign von Hoogendam et al. 2015

Hoogendam JP, Veldhuis WB, Hobbelink MG, Verheijen RH, van den Bosch MA, Zweemer RP. 99mTc SPECT/CT Versus Planar Lymphoscintigraphy for Preoperative Sentinel Lymph Node Detection in Cervical Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis. J Nucl Med. 2015;56(5):675-680

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit Zervixkarzinom	99mTc- Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie Szintigraphie	Detektion von Wächterlymphknoten
Evidenzgrad	8 Publikationen eingeschlossen mit insgesamt 240 Patientinnen	vs.	
2++		Planare Lymphknotenszintigraphie	
Vertrauen in Effekte			
sehr gering			

Ergebniszusammenfassung:

- Präoperative Detektion von Wächterlymphknoten mittels SPECT-CT ist der planaren Lymphknotenszintigraphie überlegen.

Vertrauen in Effekte:

- Keine RCT eingeschlossen
- 3 Studien mit alleiniger Betrachtung von Patienten mit Zervixkarzinom (N=135, 56,3%), 3 Studien mit Zervix- und Endometriumkarzinom (N=62, 25,8%), eine Studie mit Zervix- und Vulvakarzinom (N=7, 2,9%), eine Studie mit Zervix-, Endometrium- und Vulvakarzinom (N=36, 15%). Daraus ergibt sich eine erhebliche Indirektheit der Ergebnisse

Tabelle 69: Ergebnisse zu Hoogendam et al. 2015

Endpunkt	N (Studien)	LSG vs. SPECT-CT [95% KI]	Erwartete Differenz in den Detektionsraten zugunsten von SPECT-CT	Anmerkung
Detektion von Wächterlymphknoten	8	OR: 2,5 [1,2; 5,3]	8,3% [2,0; 11,6]	Laut Autoren geringfügige Heterogenität
Detektion bilateraler Wächterlymphknoten	3	OR: 1,2 [0,7; 2,1]	4,1% [-8,1; 14,0]	
Detektion von Wächterlymphknoten insgesamt	5	IRR: 1,2 [0,9; 1,6]	N/A	
IRR: Inzidenzraten-Verhältnis (incidence rate ratio); KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio				

Tabelle 70: Studiendesign von Marnitz et al. 2016

Marnitz S, Martus P, Köhler C, et al. Role of Surgical Versus Clinical Staging in Chemoradiated FIGO Stage IIB-IVA Cervical Cancer Patients-Acute Toxicity and Treatment Quality of the Uterus-11 Multicenter Phase III Intergroup Trial of the German Radiation Oncology Group and the Gynecologic Cancer Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(2):243-253

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Open-Label RCT	Patientinnen mit Zervixkarzinom, FIGO-Stadium IIB-IVA 255 Patientinnen eingeschlossen und randomisiert	Operatives Staging (N=130) vs. Klinisches Staging (N=125)	<ul style="list-style-type: none"> • Art der Chemotherapie nach dem Staging • Therapiebedingte Toxizität
Evidenzgrad			
1-			
Vertrauen in Effekte			
moderat			

Ergebniszusammenfassung:

- Nach operativem Staging erhielten doppelt so viel Patienten eine Extended Field-Bestrahlung als unter klinischem Staging
- Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich therapiebedingter Toxizität

Vertrauen in Effekte:

- Signifikante Imbalance bezüglich der Verteilung der Tumorgade zwischen den Studienarmen

Tabelle 71: Ergebnisse zu Marnitz et al. 2016 (Auszug relevanter Endpunkte)

Endpunkt	N (Studien)	Gepoolter Schätzer [95% KI]	Anmerkung
Sensitivität	14	0,76 [0,67; 0,84]; I ² =49,3%	Moderate Heterogenität
Spezifität	14	0,94 [0,91; 0,95]; I ² =51,2%	Moderate Heterogenität

KI: Konfidenzintervall

Tabelle 72: Studiendesign von Woo et al. 2018

Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Magnetic resonance imaging for detection of parametrial invasion in cervical cancer: An updated systematic review and meta-analysis of the literature between 2012 and 2016. Eur Radiol. 2018;28(2):530-541

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit Zervixkarzinom	Magnetresonanztomografie	<ul style="list-style-type: none"> • Spezifität • Sensitivität
Evidenzgrad	14 Publikationen eingeschlossen: 6 prospektive Studien, 8 retrospektive Studien		
2++	Insgesamt 1.436 Patientinnen		
Vertrauen in Effekte			
gering			

Ergebniszusammenfassung:

- Magnetresonanztomografie zeigte eine gute Performance bei der Detektion von Invasion des Parametriums bei Patientinnen mit Zervixkarzinom
- Positive Effekte auf die Detektionsrate wurden für die Verwendung von Diffusions-gewichteter Bildgebung, der Magnetfeldstärke und der Verwendung krampflösender Medikamente ermittelt.

Vertrauen in Effekte:

- Keine RCT eingeschlossen
- Laut Autoren relevanter Anteil von Studien mit hohem Verzerrungspotenzial

Tabelle 73: Ergebnisse zu Woo et al. 2018

Endpunkt	N (Studien)	LSG vs. SPECT-CT [95% KI]	Erwartete Differenz in den Detektionsraten zugunsten von SPECT-CT	Anmerkung
Detektion von Wächterlymphknoten	8	OR: 2,5 [1,2; 5,3]	8,3% [2,0; 11,6]	Laut Autoren geringfügige Heterogenität
Detektion bilateraler Wächterlymphknoten	3	OR: 1,2 [0,7; 2,1]	4,1% [-8,1; 14,0]	
Detektion von Wächterlymphknoten insgesamt	5	IRR: 1,2 [0,9; 1,6]	N/A	
IRR: Inzidenzraten-Verhältnis (incidence rate ratio); KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio				

Tabelle 74: Studiendesign von Tsunoda et al. 2017

Tsunoda AT, Marnitz S, Soares Nunes J, et al. Incidence of Histologically Proven Pelvic and Para-Aortic Lymph Node Metastases and Rate of Upstaging in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer: Results of a Prospective Randomized Trial. <i>Oncology</i> . 2017;92(4):213-220			
Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Open Label-RCT	Patientinnen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IIB-IVA	Operatives Staging (N=120)	<ul style="list-style-type: none"> • Stadienspezifischer Anteil pelviner oder paraaortaler Lymphknotenmetastasen insgesamt* • Upstaging-Rate zwischen den Studienarmen
Evidenzgrad	234 Patientinnen eingeschlossen	vs.	
1-		Abdominal-CT (N=114)	
Vertrauen in Effekte			
moderat			
* aufgrund des fehlenden Vergleichs zwischen den Studienarmen im Folgenden nicht weiter betrachtet			
Ergebniszusammenfassung:			
<ul style="list-style-type: none"> • Upstaging des FIGO-Stadiums erfolgte nach Abdominal-CT signifikant häufiger als nach operativem Staging. 			
Vertrauen in Effekte:			
<ul style="list-style-type: none"> • Offenes Studiendesign • Signifikante Imbalance bezüglich der Verteilung des Tumorgradings zwischen den Studienarmen 			

Tabelle 75: Ergebnisse zu Tsunoda et al. 2017

FIGO-Stadium	Operatives Staging		Abdominal-CT		p-Wert
	N	Upstaging	N	Upstaging	
IIB	76	3 (4%)	85	21 (25%)	N/A
IIIA	6	0	4	2 (50%)	N/A
IIIB	23	3 (13%)	28	14 (50%)	N/A
IVA	9	3 (33%)	3	2 (67%)	N/A
Gesamt (IIB-IVA)	114	9 (8%)	110	39 (33%)	<0,001
CT: Computertomografie					

14.4.6. Evidenztabelle zum Themengebiet Neoadjuvante Chemotherapie des Zervixkarzinoms

Tabelle 76: PICO-Schema zum Themengebiet Neoadjuvante Chemotherapie des Zervixkarzinoms

Population	Intervention	Comparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit primärem Zervixkarzinom	Neoadjuvante Systemtherapie		Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

Tabelle 77: Studiendesign von Chen et al. 2017

Chen Z, Shi Y, Wang S, Lu Q. Meta-analysis showing that early response to neoadjuvant chemotherapy predicts better survival among cervical cancer patients. *Oncotarget*. 2017;8(35):59609-59617. Published 2017 Jul 21

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit Zervixkarzinom und klinischem Therapieansprechen gemäß RECIST 8 Studien eingeschlossen ohne Angabe zum Studiendesign	Unklar, es wurden Studien eingeschlossen mit einem klinischen Therapieansprechen ohne Vorgabe dazu, worauf die Patienten ansprechen sollten.	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben
Evidenzgrad			
2++			
Vertrauen in Effekte			
Moderat			

Ergebniszusammenfassung:

- Laut den Autoren führt ein „frühes“ Therapieansprechen zu einem langfristigen Überlebensvorteil bei Patientinnen mit Zervixkarzinom

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- Charakteristika der eingeschlossenen Studien unscharf, fehlende Angaben zum Studiendesign oder zur Art der verwendeten Therapie
- 6 der 8 eingeschlossenen Studien (75%) mit asiatischen Patientinnen
- Fehlende Angaben zu den Studienpopulationen, daher ist die Vergleichbarkeit der Patientinnen in Frage zu stellen

Tabelle 78: Ergebnisse zu Chen et al. 2017

Endpunkt	N (Studien)	Hazard Ratio [95% KI]	Anmerkungen
Hazard Ratio von Non-Respondern vs. Respondern			
1-Jahres-Gesamtüberleben	8	3,60 [1,93; 6,72]; I ² =0%	Keine Heterogenität
3-Jahres-Gesamtüberleben	8	3,34 [2,28; 4,90]; I ² =0%	Keine Heterogenität
5-Jahres-Gesamtüberleben	8	3,44 [2,40; 4,94]; I ² =0%	Keine Heterogenität

Tabelle 79: Studiendesign von de Azevedo et al. 2016

de Azevedo CR, Thuler LC, de Mello MJ, Ferreira CG. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Chemoradiation in Cervical Carcinoma: A Review. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(4):729-736

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review ohne Meta-Analyse	Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom 7 Studien eingeschlossen: 5 Abstracts, 2 Vollpublikationen zu retrospektiven Beobachtungsstudien	Neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Radiochemotherapie	Deskriptive Beschreibung von <ul style="list-style-type: none"> • Compliance • Therapieansprechen • Toxizität • Gesamtüberleben
Evidenzgrad			
2-			
Vertrauen in Effekte			
Gering			

Ergebniszusammenfassung:

- Die Autoren postulieren die neoadjuvante Chemotherapie als mögliche Therapieoption bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- Rein deskriptive Aufzählung von Studienergebnissen, primär aus Abstracts und lediglich zwei retrospektiven Beobachtungsstudien

Tabelle 80: Ergebnisse zu de Azevedo et al. 2016

Endpunkt	N (Studien)	Spanne (min - max)	Anmerkungen
Compliance bei neoadjuvanter Chemotherapie	5	2% - 100%	
Compliance bei Radiochemotherapie	6	82,4% - 97,8%	
Therapieansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie	7	67,8% - 70%	
Gesamtüberleben	4	60% - 93%	
Toxizität unter neoadjuvanter Chemotherapie			
Hämatologisch		11%	
Nicht-hämatologisch	1	9%	
Toxizität unter Radiochemotherapie			
Hämatologisch	1	41%	
Nicht-hämatologisch	1	22%	

Tabelle 81: Studiendesign von Gupta et al. 2018

Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2018;36(16):1548-1555

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Open Label-RCT	Erwachsene Patientinnen mit plattenepitheliales, neu diagnostiziertes und bisher unbehandeltes Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IB2, IIA oder IIB und ECOG-Status ≤ 1 633 Patientinnen eingeschlossen und randomisiert (Verhältnis 1:1)	Adjuvante Chemotherapie vor Hysterektomie (N=316)	<ul style="list-style-type: none"> • krankheitsfreies Überleben • Gesamtüberleben • Toxizität
Evidenzgrad		vs.	
1-		Begleitende Radiochemotherapie (N=317)	
Vertrauen in Effekte			
Moderat			

Ergebniszusammenfassung:

- Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom führte eine Cisplatin-basierte Radiochemotherapie gegenüber adjuvanter Chemotherapie zu einem statistisch signifikant längeren krankheitsfreien Überleben.

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- Offenes Studiendesign

Tabelle 82: Ergebnisse zu Gupta et al. 2018

Endpunkt	NACT		CTRT		NACT vs. CTRT
	N	Inzidenz [95% KI]	N	Inzidenz [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI]
Mortalität					
5-Jahres-Krankheitsfreies Überleben	316	30,1%	317	23,3%	1,38 [1,02; 1,87]; p=0,38
FIGO-Stadium IB2	57	28,1%	56	26,8%	1,03 [0,51; 2,08]; p=0,94
FIGO-Stadium IIA	80	27,5%	78	29,5%	0,90 [0,50; 1,62]; p=0,73
FIGO-Stadium IIB	179	31,8%	183	19,7%	1,90 [1,25; 2,89]; p=0,003
5-Jahres-Gesamtüberleben	316	75,4% [70,1; 80,7]	317	74,4% [69,4; 80,0]	1,025 [0,752; 1,398]; p=0,87
Toxizität					
Anämie	316	28 (8,8%)	317	17 (5,3%)	NB
Thrombozytopenie	316	24 (7,6%)	317	7 (2,2%)	NB

Endpunkt	NACT		CTRTR		NACT vs. CTRTR
	N	Inzidenz [95% KI]	N	Inzidenz [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI]
Neutropenie	316	23 (7,3%)	317	15 (4,7%)	NB
Bauchschmerzen	316	77 (24,4%)	317	67 (2,1%)	NB
Erbrechen	316	163 (51,6%)	317	164 (51,7%)	NB
Diarrhoe	316	68 (21,6%)	317	113 (35,6%)	NB
Gastrointestinale Blutungen	316	6 (1,9%)	317	3 (0,9%)	NB
Nierenversagen	316	1 (0,3%)	317	7 (2,2%)	NB
Dysurie	316	27 (8,5%)	317	69 (21,8%)	NB
Hauttoxizität	316	58 (18,4%)	317	109 (34,4%)	NB

Tabelle 83: Studiendesign von He et al. 2014

He L, Wu L, Su G, et al. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in different histological types of cervical cancer. Gynecol Oncol. 2014;134(2):419-425			
Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review/Meta-Analyse	Patientinnen mit Zervixkarzinom 11 Studien eingeschlossen: 2 RCT, 9 Beobachtungsstudien	Plattenepitheliales Zervixkarzinom vs. Nicht-plattenepitheliales Zervixkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrage • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben
Evidenzgrad			
1-			
Vertrauen in Effekte			
Gering			
Ergebniszusammenfassung:			
<ul style="list-style-type: none"> • Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den histologischen Subtypen des Zervixkarzinoms bezüglich des Therapieansprechens • Das FIGO-Stadium des Tumors kann ein Prädiktor für das Überleben der Patientinnen darstellen. • Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom führte eine Cisplatin-basierte Radiochemotherapie gegenüber adjuvanter Chemotherapie zu einem statistisch signifikant längeren krankheitsfreien Überleben. 			
Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte			
<ul style="list-style-type: none"> • 9/11 Studien waren Beobachtungsstudien • Statistisch signifikante Ergebnisse nur aus den Beobachtungsstudien, die RCT zeigten keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf. 			

Tabelle 84: Ergebnisse zu He et al. 2014

Endpunkt	Studien	N	SCC	Nicht-SCC N	SCC vs. Nicht-SCC Odds Ratio [95% KI]
Vollständiges Ansprechen + Partielles Ansprechen	7		1008	137	1,32 [0,87; 2,02]; I ² =45%; p=0,19
Vollständiges Ansprechen	5		891	122	0,66 [0,40; 1,10]; I ² =0%; p=0,11
Gesamtüberleben + Progressionsfreies Überleben	7		NB	NB	1,47 [1,06; 2,06]; I ² =96%; p=0,02
Stadium IB -IIB	5		NB	NB	1,33 [0,99; 1,79]; I ² =94%; p=0,06
Stadium >IIB	2		NB	NB	1,47 [1,06; 2,06]; I ² =0%; p<0,0001
SCC vs. ACC	2		NB	NB	1,35 [0,60; 3,05]; I ² =99%; p=0,47
SCC vs. (ACC + ASC)	5		NB	NB	1,55 [0,98; 2,45]; I ² =91%; p=0,06
RCT	2		NB	NB	0,96 [0,84; 1,10]; I ² =79%; p=0,54

Endpunkt	Studien	N	SCC	Nicht-SCC N	SCC vs. Nicht-SCC Odds Ratio [95% KI]
Beobachtungsstudien	5		NB	NB	1,96 [1,61; 2,38]; I ² =48%; p<0,0001

RCT: randomisierte klinische Studien; SCC: plattenepitheliales Karzinom; ACC: Adenokarzinom; adeno-plattenepitheliales Karzinom

Tabelle 85: Studiendesign von He et al. 2015

He D, Duan C, Chen J, Lai L, Chen J, Chen D. The safety and efficacy of the preoperative neoadjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer: a systematic review and meta analysis. Int J Clin Exp Med. 2015;8(9):14693-14700. Published 2015 Sep 15.

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review/Meta-Analyse	Patientinnen mit Zervixkarzinom 8 Studien unklaren Typs eingeschlossen: 3 mit geringem, 3 mit moderatem und 2 mit hohem Verzerrungspotenzial	Neoadjuvante Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Inzidenz von Lymphknotenmetastasen • Operationsdauer • Blutverlust während der Operation • Intra- und postoperative Komplikationen • Rezidivrate
Evidenzgrad		vs. Radikaler chirurgischer Eingriff	
2++			
Vertrauen in Effekte			
Moderat			

Ergebniszusammenfassung:

- Unter neoadjuvanter Chemotherapie traten signifikant weniger Lymphknotenmetastasen auf als unter alleinigen radikalen chirurgischen Eingriffen.
- Bezüglich der weiteren Endpunkte waren beide Verfahren gleichwertig.

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- Z.T. Hohe Heterogenität zwischen den Studien

He D, Duan C, Chen J, Lai L, Chen J, Chen D. The safety and efficacy of the preoperative neoadjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer: a systematic review and meta analysis. Int J Clin Exp Med. 2015;8(9):14693-14700. Published 2015 Sep 15.

- Insgesamt moderates Verzerrungspotenzial

Tabelle 86: Ergebnisse zu He et al. 2015

Endpunkt	Studien	N	NACT	RST N	NACT vs. RST Effektschätzer [95% KI]
Gesamtüberleben	4		194	338	OR 1,07 [0,48; 2,41]; I ² =69%; p=0,86
Inzidenz von Lymphknotenmetastasen	6		316	696	OR 0,57 [0,41; 0,79]; I ² =40%; p=0,0008
Operationsdauer [min]	3		141	123	MWD 0,16 [-0,08; 0,41]; I ² =0; p=0,19[
Blutverlust während der Operation [ml]	3		141	123	MWD 0,20 [-0,35; 0,76]; I ² =80%; p=0,48
Intraoperative und postoperative Komplikationsrate	3		145	151	OR 1,26 [0,41; 3,85]; I ² =67%; p=0,68
Rezidivrate	5		231	749	OR 1,06 [0,56; 2,03]; I ² =57%; p=0,85

KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; NACT: neoadjuvante Chemotherapie; OR: Odds Ratio; RST: radikaler chirurgischer Eingriff

Tabelle 87: Studiendesign von Katsumata et al. 2013

Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). Br J Cancer. 2013;108(10):1957-1963

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Open Label-RCT	Patientinnen mit plattenepitheliales Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IB2, IIA2 oder IIB,	Neoadjuvante Chemotherapie + radikale Hysterektomie + BOMP (N=67)	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Patienten mit Strahlentherapie nach der Operation • Toxizität
Evidenzgrad		vs.	
1-	134 Patientinnen (randomisiert im Verhältnis 1:1)	Alleinige radikale Hysterektomie (N=67)	
Vertrauen in Effekte			
Moderat			

Ergebniszusammenfassung:

- Nach neoadjuvanter Chemotherapie + BOMP benötigten signifikant weniger Patienten eine postoperative Strahlentherapie als nach alleiniger radikaler Hysterektomie.
- Zwischen den Studienarmen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens oder des progressionsfreien Überlebens

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- Offenes Studiendesign
- Ausschließlich asiatische Patienten eingeschlossen

BOMP: Bleomyzin + Vincristin + Mitomyzin + Cisplatin

Tabelle 88: Ergebnisse zu Katsumata et al. 2013

Endpunkt	NACT (N=67)	RST (N=67)	NACT vs. RST Effektschätzer [95% KI]
Gesamtüberleben	70,0%	74,4%	HR 1,07 [0,54; 2,12]; p=0,85
Progressionsfreies Überleben	59,9%	62,7%	HR 1,06 [0,60; 1,88]; p=0,85
Patienten mit Strahlentherapie nach der Operation	58,0%	79,0%	p=0,015
Früh auftretende unerwünschte Ereignisse (<90 Tage nach der Strahlentherapie)	70,0%	55,0%	p=0,108
Spät auftretende unerwünschte Ereignisse (≥90 Tage nach der Strahlentherapie)	65%	42%	p=0,009
KI: Konfidenzintervall; NACT: neoadjuvante Chemotherapie; RST: radikaler Hysterektomie			

Tabelle 89: Studiendesign von Kong et al. 2018

Kong SY, Huang K, Zeng C, Ma X, Wang S. The association between short-term response and long-term survival for cervical cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy: a system review and meta-analysis. Sci Rep. 2018;8(1):1545. Published 2018 Jan 24

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit Zervixkarzinom und Daten zum Therapieansprechen gemäß RECIST	Neoadjuvante Chemotherapie + radikale Hysterektomie + BOMP (N=67)	Gesamtüberleben nach 1 bis 5 Jahren
Evidenzgrad	6 Publikationen eingeschlossen (Beobachtungsstudien)	vs.	
2++		Alleinige radikale Hysterektomie (N=67)	
Vertrauen in Effekte			
Gering			

Ergebniszusammenfassung:

- Patienten mit Therapieansprechen gemäß RECIST hatten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber. Patienten ohne Therapieansprechen

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- Keine Angaben zum Design der eingeschlossenen Beobachtungsstudien
- Ausschließlich asiatische Patienten eingeschlossen
- Unterschiedliche Adjustierung für Confounder in den Studien

Tabelle 90: Ergebnisse zu Kong et al. 2018

Endpunkt	N (Studien)	Patienten mit Therapieansprechen vs. Patienten ohne Therapieansprechen Hazard Ratio [95% KI]
1-Jahres-Gesamtüberleben	6	0,25 [0,10; 0,58]; I ² =0
2-Jahres-Gesamtüberleben	6	0,28 [0,15; 0,56]; I ² =0
3-Jahres-Gesamtüberleben	6	0,27 [0,16; 0,45]; I ² =0
4-Jahres-Gesamtüberleben	6	0,29 [0,17; 0,50]; I ² =0
5-Jahres-Gesamtüberleben	6	0,33 [0,20; 0,54]; I ² =0
KI: Konfidenzintervall		

Tabelle 91: Studiendesign von Laios et al. 2018

Laios A, Kasius J, Tranoulis A, Gryparis A, Ind T. Obstetric Outcomes in Women With Early Bulky Cervical Cancer Downstaged by Neoadjuvant Chemotherapy to Allow for Fertility-Sparing Surgery: A Meta-analysis and Metaregression. Int J Gynecol Cancer. 2018;28(4):794-801

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit Zervixkarzinom und neoadjuvanter Chemotherapie vor fertilitätserhaltender Operation	Neoadjuvante Chemotherapie vor fertilitätserhaltender Operation (N=86)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patientinnen mit Schwangerschaften • Anteil Lebendgeburten • Anteil Fehlgeburten innerhalb des 1. und 2. Trimesters • Anteil Frühgeburten • Prädiktoren für Fertilität nach Operation
Evidenzgrad	7 Publikationen eingeschlossen (6 retrospektive, 1 prospektive Beobachtungsstudien)	Kein Vergleichsarm, lediglich deskriptive Ereignisanalyse innerhalb dieses Kollektivs	
2++			
Vertrauen in Effekte			
Gering			

Ergebniszusammenfassung:

- Nach neoadjuvanter Chemotherapie mit angeschlossener fertilitätserhaltender Operation war die Rate der Lebendgeburten bei 42% und das Risiko einer Fehlgeburt war gering
- Der Einsatz weniger radikaler Eingriffe (Cold Knife-Konisation/einfache vaginale Trachelektomie) gegenüber radikaleren Eingriffen (abdominale radikale Trachelektomie / radikale vaginale Trachelektomie/robotische Trachelektomie) kann ein Prädiktor für eine erfolgreiche Schwangerschaft sein ($p=0,015$ im Rahmen einer multivariaten Regression).

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- Kein Vergleichsarm, rein deskriptive Analyse
- Ausschließlich Beobachtungsstudien eingeschlossen

Tabelle 92: Ergebnisse Laios et al. 2018

Endpunkt	N (Studien)	Patienten mit Therapieansprechen vs. Patienten ohne Therapieansprechen Anteil [95% KI]
Schwangerschaften	7	0,49 [0,32; 0,66]; I ² =48%
Lebendgeburten	7	0,42 [0,31; 0,53]; I ² =44%
Fehlgeburten innerhalb des 1. und 2. Trimesters	7	0,16 [0,09; 0,27]; I ² =0
Frühgeburten	5	0,29 [0,15; 0,48]; I ² =0
KI: Konfidenzintervall		

Tabelle 93: Studiendesign von Osman 2014

Osman M. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of locally advanced cervix cancer: a systematic review. <i>Oncol Rev.</i> 2014 Sep 23;8(2):250			
Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review	Patientinnen mit Zervixkarzinom und neoadjuvanter Chemotherapie im FIGO-Stadium IB2 bis IIIB, therapienaiv. Chemotherapie bzw. Chemotherapie ggü gegen Zervixkarzinom, ECOG ≤ 2 30 Publikationen eingeschlossen mit insgesamt 1.760 Patienten (22 Phase II- und 8 Phase III-Studien)	Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie (N=1.760) Kein Vergleichsarm, lediglich deskriptive Ereignisanalyse innerhalb dieses Kollektivs	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Progressionsfreie Überleben • Objektives Therapieansprechen
Evidenzgrad			
1-			
Vertrauen in Effekte			
Gering			
Ergebniszusammenfassung:			
<ul style="list-style-type: none"> • Der Autor postuliert, die neoadjuvante Chemotherapie sei eine sinnvolle Therapieoption bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom mit vergleichbaren Überlebensvorteilen wie parallele Chemotherapie (CCRT) und geringerer Toxizität. 			
Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte			
<ul style="list-style-type: none"> • Kein Vergleichsarm, rein deskriptive Analyse • Ausschließlich Beobachtungsstudien eingeschlossen 			

Tabelle 94: Ergebnisse zu Osman 2014

Endpunkt	N (Studien)	Patientenanteil mit Ereignis Mittelwert / Median
Objektives Therapieansprechen	30	84%
Platin-basiert	NB	79%
Cisplatin-basiert	NB	76% / NB
Nicht Cisplatin-basiert	NB	78% / NB
Nicht Platin-basiert	NB	80% / NB
Vollständiges + partielles Therapieansprechen	30	66% / NB
2-Jahres-Gesamtüberleben	21	82,1% / 82%
FIGO-Stadium IB2 bis IIA	14	86% / NB
FIGO-Stadium IIB bis III	14	75% / NB
5-Jahres-Gesamtüberleben	21	72,8% / 70,7%
FIGO-Stadium IB2 bis IIA	14	83,4% / NB
FIGO-Stadium IIB bis III	14	62% / NB
10-Jahres-Gesamtüberleben	2	61% / NB
2-Jahres-Progressionsfreies Überleben	21	75% / 76 %
FIGO-Stadium IB2 bis IIA	14	79,1% / NB
FIGO-Stadium IIB bis III	14	69% / NB

Endpunkt	N (Studien)	Patientenanteil mit Ereignis Mittelwert / Median
5-Jahres-Progressionsfreies Überleben	21	61,9% / 67,5%
FIGO-Stadium IB2 bis IIA	14	72% / NN
FIGO-Stadium IIB bis III	14	58,9% / NB
10-Jahres-Progressionsfreies Überleben	2	68% / NB
2-Jahres-Rezidivrate	21	25%
5-Jahres-Rezidivrate	21	32,5%
Toxizität (Inzidenz \geq 1%)		
Leukopenie	21	18,3%
Neutropenie	21	33,3%
Febrile Neutropenie	21	3,0%
Anämie	21	5,5%
Thrombozytopenie	21	2,7%
Übelkeit und Erbrechen	21	10%
Lebertoxizität	21	1,3%
Diarrhoe	21	1,2%
Periphere Neuropathie	21	1,0%

Endpunkt	N (Studien)	Patientenanteil mit Ereignis Mittelwert / Median
NB: nicht berichtet		

Tabelle 95: Studiendesign von Osman 2016

Osman MA. Defining the Role of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery in Locally Advanced Cancer Cervix: A Meta-analysis of Phase III Trials. J Obstet Gynaecol India. 2016;66(5):352-35

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit Zervixkarzinom und neoadjuvanter Chemotherapie im FIGO-Stadium IB2 bis IVA, therapienaiv ggü. Chemotherapie bzw. Chemotherapie gegen Zervixkarzinom	Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie vor chirurgischem Eingriff (N=674) Kein Vergleichsarm, lediglich deskriptive Ereignisanalyse innerhalb dieses Kollektivs	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Progressionsfreie Überleben • Objektives Therapieansprechen
Evidenzgrad			
1-			
Vertrauen in Effekte			
Gering	7 Publikationen eingeschlossen mit insgesamt 1.171 Patienten (Phase III-Studien)		

Ergebniszusammenfassung:

- Der Autor postuliert, die neoadjuvante Chemotherapie sei eine bessere Therapieoption als die alleinige Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom, insbesondere in den Stadien IB2 bis IIB.
- In einer der eingeschlossenen Studien wurde eine Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens um 15% unter Cisplatin + Paclitaxel ggü. Cisplatin + Vincristin + Belomycin um 15% ermittelt.

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- Kein Vergleichsarm, rein deskriptive Analyse
- Fehlende Konfidenzintervalle und Ergebnisse zur Heterogenitätsanalyse
- Keine Angaben zur Studienart oder zur Studienqualität

Tabelle 96: Ergebnisse zu Osman 2016

Endpunkt	N (Studien)	NACT-S	RT	Effektschätzer
5-Jahres-Gesamtüberleben	7	66%	49%	OR 0,69
FIGO-Stadium IB2 bis IIA	3	72%	60%	NB
FIGO-Stadium IIB	3	62%	53%	NB
FIGO-Stadium III	3	45%	40%	NB
10-Jahres-Gesamtüberleben	7	60,4%	25%	NB
5-Jahres-Progressionsfreies Überleben	7	62%	49%	OR 0.70
Toxizität				
Hämatologische	7	18,5%	1,5%	NB
Nicht-hämatologische	7	17,5%	19,6%	NB
Spät auftretende Nebenwirkungen	7	8,9%	22.6%	NB
NB: nicht berichtet				

Tabelle 97: Studiendesign von Song et al. 2018

Song Y, Liu Y, Lin M, Sheng B, Zhu X. Efficacy of neoadjuvant platinum-based chemotherapy during the second and third trimester of pregnancy in women with cervical cancer: an updated systematic review and meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2018;13:79-102. Published 2018 Dec 19

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Schwangere Patientinnen mit Zervixkarzinom und Platin-basierter neoadjuvanter Chemotherapie während der Schwangerschaft	Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie während der Schwangerschaft (N=88)	<ul style="list-style-type: none"> • Therapieansprechen • Schwangerschaftsverläufe • Toxizität • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben
Evidenzgrad	39 Publikationen eingeschlossen mit insgesamt 88 Patienten	Kein Vergleichsarm, lediglich deskriptive Ereignisanalyse innerhalb dieses Kollektivs	
2++			
Vertrauen in Effekte			
N/A			

Ergebniszusammenfassung:

- Weder das mediane Gesamtüberleben noch das progressionsfreie Überleben wurde erreicht.
- Es wurden keine Einflüsse der Art des Chemotherapieregimes, der Histologie des Tumors oder des FIGO-Stadiums des Tumors auf das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben ermittelt.
- Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Platin-basierte neoadjuvante Chemotherapie eine sinnvolle Therapieoption für Patientinnen im zweiten oder dritten Trimester darstellen kann.

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- Kein Vergleichsarm, rein deskriptive Analyse
- Fehlende Konfidenzintervalle und Ergebnisse zur Heterogenitätsanalyse
- Keine Angaben zur Studienart oder zur Studienqualität

Tabelle 98: Ergebnisse zu Song et al. 2018

Endpunkt	N (Patienten)	Patientenanteil n (%)
Vollständiges Therapieansprechen	69	6 (8,7%)
Partielles Therapieansprechen	69	32 (46,4%)
Stabile Erkrankung	69	29 (42,0%)
Krankheitsprogression	69	2 (2,9%)
Lymphknotenmetastasen	79	8 (10,1%)
Rezidive	79	16 (19,8%)
Tumorbedingte Todesfälle	79	11 (13,9%)
Toxizität		
Patienten ohne Toxizitätserscheinungen	51	38 (74,5%)
Unerwünschte Ereignisse	51	13 (25,5%)
Schwerer unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3)	51	3 (5,9%)
Schwangerschaftsverläufe		
Kaiserschnitt	82	81 (98,8%)
mit radikaler Hysterektomie	82	65 (79,3%)
mit einfacher Hysterektomie	82	1 (1,2%)
mit totaler mesometrialer Resektion	82	1 (1,2%)

Endpunkt	N (Patienten)	Patientenanteil n (%)
mit pelviner aortaler Lymphadektomie	82	2 (2,4%)
mit pelviner Lymphadektomie	82	1 (1,2%)
Frühgeburt	82	80 (97,6%)

Tabelle 99: Studiendesign von Yang et al. 2016

Yang Z, Chen D, Zhang J, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: A randomized multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):231-239. doi:10.1016/j.ygyno.2015.06.027

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
---------------	------------	----------------	-----------

Yang Z, Chen D, Zhang J, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: A randomized multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):231-239. doi:10.1016/j.ygyno.2015.06.027

Open Label-RCT	Patientinnen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IB2, IIA2 und IIB, ECOG-Status ≤ 2	<u>Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie (N=109) [NACT-Arm]:</u> Irinotecan + Cisplatin (N=50) [IP-Gruppe] vs. Paclitaxel + Cisplatin (N=59) [TP-Gruppe] vs. <u>Patienten mit alleiniger Hysterektomie (N=110) [DS-Arm]</u>	Alle Gruppen: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Krankheitsfreies Überleben • Operationsdauer • Blutverlust • Zeit bis zur Wiederherstellung der Blasenfunktion • Zeit bis zur Wiederherstellung der intestinalen Funktionen Exklusiv NACT-Arm vs. DS-Arm: <ul style="list-style-type: none"> • Lymphknotenmetastasen • LVSI • Invasion des tiefen Stromas • Beteiligung des Parametriums Exklusiv IP-Gruppe vs. TP-Gruppe: <ul style="list-style-type: none"> • Therapieansprechen • Toxizität
Evidenzgrad			
1-			
Vertrauen in Effekte			
Moderat	210 Patientinnen (randomisiert im Verhältnis 1:1)		

Ergebniszusammenfassung:

- Unter neoadjuvanter Chemotherapie kam ggü. Alleiniger Hysterektomie nicht zu einer statistisch signifikanten Veränderung des Überlebens
- Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Chemotherapieregimen bezüglich der getesteten Endpunkte
- Laut den Autoren benötigten nach adjuvanter Chemotherapie weniger Patienten eine postoperative Strahlentherapie

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- Offenes Studiendesign

Tabelle 100: Ergebnisse zu Yang et al. 2016

Endpunkt	Gruppe 1	Gruppe 2	Test auf Gruppenunterschied
NACT-Arm vs. DS-Arm			
	NACT-Arm	DS-Arm	
1-Jahres-Gesamtüberleben	99,1%	100%	p=0,341
3-Jahres-Gesamtüberleben	92,5%	95,3%	
1-Jahres-Krankheitsfreies Überleben	99,1%	100%	p=0,280
3-Jahres-Krankheitsfreies Überleben	90,6%	94,4%	
Operationsdauer [min]	270±89,0	263,1±71,0	p=0,550
Blutverlust [ml]	368,1±287,4	375,6±297,5	p=0,864
Zeit bis zur Wiederherstellung der Blasenfunktion [Tage]	16,7±12,6	18,3±11,6	p=0,437
Zeit bis zur Wiederherstellung der intestinalen Funktionen [Stunden]	61,1±15,5	64,4±20,0	p=0,269
IP-Gruppe vs. TP-Gruppe			
	IP-Gruppe	TP-Gruppe	
1-Jahres-Gesamtüberleben	100%	98,3%	p=0,212
3-Jahres-Gesamtüberleben	96,0%	89,5%	
1-Jahres-Krankheitsfreies Überleben	100%	98,3%	p=0,296
3-Jahres-Krankheitsfreies Überleben	93,9%	87,8%	

Endpunkt	Gruppe 1	Gruppe 2	Test auf Gruppenunterschied
Operationsdauer [min]	278,0±62,3	269,2±102,7	p=0,649
Blutverlust [ml]	333,2±238,0	415,0±328,8	p=0,202
Zeit bis zur Wiederherstellung der Blasenfunktion [Tage]	18,5±17,8	15,2±6,0	p=0,325
Zeit bis zur Wiederherstellung der intestinalen Funktionen [Stunden]	58,5±17,4	63,8±13,1	p=0,178
Therapieansprechen			
Vollständiges Therapieansprechen + partielles Therapieansprechen	67,3%	75,7%	p>0,05
Vollständiges Therapieansprechen	10,2%	6,7%	
partielles Therapieansprechen	57,1%	69,0%	
Stabile Erkrankung	32,7%	24,1%	
Toxizität			
Neutropenie	57,1%	17,2%	Grad 3-4: p=0,005
Leberfunktionsstörung	4,1%	5,2%	p>0,05
Nierenfunktionsstörung	4,1%	1,7%	p>0,05
Übelkeit und Erbrechen	38,7%	26,0%	p>0,05
Diarrhoe	22,4%	1,7%	Grad 3-4: p=0,008
mit pelviner Lymphadektomie			

Endpunkt	Gruppe 1	Gruppe 2	Test auf Gruppenunterschied
Frühgeburt			

Tabelle 101: Studiendesign von Ye et al. 2013

Ye Q, Yuan HX, Chen HL. Responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery predicts favorable prognosis for cervical cancer patients: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2013;139(11):1887-1898.

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit Zervixkarzinom und neoadjuvanter Chemotherapie vor Chirurgie 18 Studien eingeschlossen mit insgesamt 1.785 Patientinnen	Patientinnen mit Zervixkarzinom und neoadjuvanter Chemotherapie vor Chirurgie (N=1.785) Kein Vergleichsarm, es wurden Odds Ratios zwischen Respondern und Nicht-Respondern ermittelt	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (1-,2-,3- und 5-Jahre) • Progressionsfreies Überleben (1-,2-,3- und 5-Jahre)
Evidenzgrad			
2++			
Vertrauen in Effekte			
Moderat bis hoch			

Ergebniszusammenfassung:

- Responder unter neoadjuvanter Chemotherapie haben gegenüber Nicht-Respondern einen signifikanten Überlebensvorteil bezüglich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- 11 der 18 Studien (61,1%) mit rein asiatischen Patientinnen
- Keine wesentliche Heterogenität zwischen den Studien
- Kein Publikationsbias detektiert

Tabelle 102: Ergebnisse zu Ye et al. 2013

Endpunkt	N (Studien)	Responder Anteil [95% KI]	Nicht- Responder Anteil [95% KI]	Responder vs. Nicht- Responder Odds Ratio [95% KI]
1-Jahres-Gesamtüberleben	10	98,4% [97,5; 99,1]	90,0% [86,1; 93,1]	6,179 [3,390; 11,264]; I ² =16,2%
2-Jahres-Gesamtüberleben	11	96,2 % [94,9; 97,3]	75,7% [70,6; 80,4]	9,155 [5,759; 14,555]; I ² =42,2%
3-Jahres-Gesamtüberleben	10	93,6% [92,0; 95,1]	68,2% [62,6; 73,4]	8,431 [5,667; 12,543]; I ² =37,6%
5-Jahres-Gesamtüberleben	12	87,7% [85,6; 89,6]	57,9% [52,6; 63,1]	5,785 [4,124; 8,115]; I ² =24,8%
1-Jahres-Progressionsfreies Überleben	10	96,3% [94,9; 97,4]	81,5% [77,0; 85,6]	5,707 [3,564; 9,137]; I ² =0%
2-Jahres-Progressionsfreies Überleben	11	93,5% [91,8; 95,0]	67,2% [62,1; 72,0]	6,798 [4,716; 9,799]; I ² =0%
3-Jahres-Progressionsfreies Überleben	9	91,8% [89,8; 93,5]	64,1% [58,7; 69,3]	6,327 [4,398;

Endpunkt	N (Studien)	Responder Anteil [95% KI]	Nicht- Responder Anteil [95% KI]	Responder vs. Nicht- Responder Odds Ratio [95% KI]
				9,102]; I ² =11,5%
5-Jahres-Progressionsfreies Überleben	10	88,9% [86,7; 90,8]	59,2% [52,6; 63,1]	5,214 [3,748; 7,253]; I ² =24,2%

Tabelle 103: Studiendesign von Zhu et al. 2018

Zhu Y, Yang J, Zhang X, Chen D, Zhang S. Acquired treatment response from neoadjuvant chemotherapy predicts a favorable prognosis for local advanced cervical cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(17):e0530

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review/Meta-Analyse	Patientinnen mit Zervixkarzinom und neoadjuvanter Chemotherapie vor radikaler Hysterektomie mit Überlebensdaten 13 Studien eingeschlossen (11 retrospektive, 2 prospektive) mit insgesamt 4.727 Patientinnen	Neoadjuvante Chemotherapie (N=4.727) Kein Vergleichsarm, es wurden gepoolte Hazard Ratios zwischen „guten“ und „schlechten“ Respondern ermittelt	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Krankheitsfreies Überleben Responsekriterium: klinisch gemäß RECIST (vollständig + partiell) und pathologisch (<3 mm Stromainvasion)
Evidenzgrad			
2++			
Vertrauen in Effekte			
Moderat			

Ergebniszusammenfassung:

- Das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie war bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom mit einer guten Prognose assoziiert. Der prädiktive Wert dieser Assoziation ist jedoch unklar.

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- 86,6% der Patienten asiatisch
- Keine wesentliche Heterogenität zwischen den Studien
- Kein Publikationsbias detektiert

Tabelle 104: Ergebnisse zu Zhu et al. 2018

Endpunkt	Rohe Überlebenszeitanalyse		Responder vs. Nicht-Responder	
	N Studien (Patienten)	Hazard Ratio [95% KI]	N Studien (Patienten)	Hazard Ratio [95% KI]
Gesamtüberleben	2 (519)	5,45 [3,42; 8,70]; I ² =4%; p<0,0001	7 (1.555)	3,36 [2,41; 4,69]; I ² =3%; p<0,0001
Krankheitsfreies Überleben	3 (1.607)	3,61 [2,0; 6,52]; I ² =0; p<0,0001	8 (2.443)	2,36 [1,822; 3,06]; I ² =45%; p<0,0001

Tabelle 105: Studiendesign von Peng et al. 2016

Peng YH, Wang XX, Zhu JS, Gao L. Neo-adjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery alone for cervical cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. J Obstet Gynaecol Res. 2016;42(2):128-135			
Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review/Meta-Analyse	Erwachsene Patientinnen mit Zervixkarzinom und neoadjuvanter Chemotherapie vor radikaler Hysterektomie oder alleinige Hysterektomie 5 RCT eingeschlossen mit insgesamt 739 Patientinnen	Neoadjuvante Chemotherapie (N=365) vs. Alleinige Hysterektomie (N=374)	<ul style="list-style-type: none"> • 5-Jahres-Gesamtüberleben • 5-Jahres-Krankheitsfreies Überleben • Rezidivrate • Positiver Lymphknotenstatus • Parametrale Infiltration
Evidenzgrad			
1-			
Vertrauen in Effekte			
Moderat bis hoch			
Ergebniszusammenfassung:			

Peng YH, Wang XX, Zhu JS, Gao L. Neo-adjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery alone for cervical cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. J Obstet Gynaecol Res. 2016;42(2):128-135

- Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens oder des krankheitsfreien Überlebens zwischen den Studienarmen ermittelt.
- Unter neoadjuvanter Chemotherapie hatten signifikant weniger Patientinnen positiven Lymphknoten oder eine parametranne Infiltration gegenüber alleiniger Hysterektomie

Anmerkungen zum Vertrauen in Effekte

- Keine wesentliche Heterogenität zwischen den Studien
- Kein Publikationsbias detektiert

Tabelle 106: Ergebnisse zu Peng et al. 2016

Endpunkt	N Studien (Patienten)	Neoadjuvante Chemotherapie + Hysterektomie vs. Hysterektomie Odds Ratio [95% KI]
5-Jahres-Gesamtüberleben	5 (356 vs. 374)	1,17 [0,85; 1,61]; I ² =17%; p=0,35
5-Jahres-Krankheitsfreies Überleben	3 (264 vs. 264)	1,09 [0,77; 1,56]; I ² =0; p=0,62
Rezidivrate	2 (165 vs. 183)	1,09 [0,68; 1,72]; I ² =0; p=0,73
Positiver Lymphknotenstatus	4 (211 vs. 231)	0,45 [0,29; 0,70]; I ² =31%; p=0,0005
Parametranne Infiltration	2 (124 vs. 124)	0,48 [0,25; 0,92]; I ² =0; p=0,03
KI: Konfidenzintervall		

14.4.7. Evidenztabelle zum Themengebiet Stellenwert des PET-CT bei der Diagnostik, Therapiefestlegung und Nachsorge

Tabelle 107: PICO-Schema zum Themengebiet Stellenwert des PET-CT bei der Diagnostik, Therapiefestlegung und Nachsorge

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium < FIGO IIB	Laparoskopisch-assistierte radikale Hysterektomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Blutverlust Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus Intraoperative Komplikationen Postoperative Komplikationen	RCT; SR/MA

Tabelle 108: Studiendesign von Meads et al. 2014

Meads C, Davenport C, Małysiak S, Kowalska M, Zapalska A, Guest P, et al. Evaluating PET-CT in the detection and management of recurrent cervical cancer: systematic reviews of diagnostic accuracy and subjective elicitation. *Bjog*. 2014;121(4):398-407.

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	<ul style="list-style-type: none"> Patientinnen mit klinischem Verdacht auf, persistierendem oder rezidivierendem Zervixkarzinom nach Primärbehandlung. 	Positronenemissionstomografie / Computertomografie (PET-CT)	<ul style="list-style-type: none"> 2x2-Tafeln zur Testgenauigkeit mit Rate an richtig positiven, richtig negativen, falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen durch PET-CT vs. Referenzstandard
Evidenzgrad	<ul style="list-style-type: none"> Krankheitsstadium: IB2-IV 	vs.	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Diagnose oder des Stagings nach PET-CT vs. Referenzstandard
1-	15 eingeschlossene Studien:	Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRI) alleine	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des Behandlungsplans nach PET-CT vs. Referenzstandard
Vertrauen in Effekte	9 PET-CT alleine, 2 MRI alleine, 3 CT alleine, 1 MRI/CT	jeweils zur Detektion des Rezidivs	<ul style="list-style-type: none"> Testgenauigkeit (operationalisiert aus den Raten falsch positiver und falsch negativer Testergebnisse)
gering	Zwischen 20 und 276 Patienten pro Studie		

Ergebniszusammenfassung

- Mithilfe der PET-CT ist eine höhere diagnostische Sensitivität und Spezifität möglich.
- Die beteiligten Experten interpretierten die Ergebnisse zur Testgenauigkeit als ausreichend, um die PET-CT in der klinischen Routine zusätzlich durchzuführen.

Anmerkungen zum Vertrauen in die Effektschätzer

- Es wurden keine statistischen Vergleiche zwischen den diagnostischen Verfahren durchgeführt. Sämtliche vergleichenden Aussagen sind daher lediglich als explorativ und hypothesengenerierend zu verstehen.
- Es wurde keine konkrete, minimale klinisch relevante Differenz zur Beurteilung der Testgenauigkeit angegeben
- Der Effekt zwischen MRI/CT und MRI/CT+PET-CT wurde von beteiligten Klinikern subjektiv eingeschätzt.

Tabelle 109: Sensitivität und Spezifität: Ergebnisse zu Meads et al. 2014

Verfahren	N [Studien]	N [Tests]	Sensitivität [95% KI]	Spezifität [95% KI]	Anmerkungen
PET-CT	9	500	94,80% [91,20; 96,90]	86,90% [82,20; 90,50]	
CT	3	79	89,64% [81,59; 94,41]	76,00% [43,68-92,82]	
MRI	2	N/A	82% - 100% [N/A]	78% - 100% [N/A]	Meta-Analyse nicht möglich aufgrund hoher Heterogenität
CT und/oder MRI	1	N/A	25% [N/A]	50% [N/A]	
CT und/oder MRI + PET-CT	1	N/A	91,7% - 100% [N/A]	50% [N/A]	

Tabelle 110: Testgenauigkeit: Ergebnisse zu Meads et al. 2014

Verfahren	MRI und/oder CT MW ± SD	MRI und/oder CT + PET-CT MW ± SD	Absolute Differenz	Anmerkungen
Symptomatische Patienten				
Positiver Prädiktor	88,4% ± 9,2	91,0% ± 8,2	2,6 %	
Negativer Prädiktor	86,8% ± 8,7	90,7% ± 7,2	3,6 %	
Asymptomatische Patienten				
Positiver Prädiktor	85,6% ± 9,8	90,2% ± 7,7	4,6 %	
Negativer Prädiktor	90,0% ± 7,7	93,4% ± 5,5	3,4 %	

Tabelle 111: Studiendesign von Ding et al. 2014

Ding XP, Feng L, Ma L. Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer: PET versus PET/CT: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2014;290(4):741-7.			
Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patienten mit Zervixkarzinom Keine Einschränkungen bzgl. Krankheitsstadium	Positronenemissionstomografie alleine vs. Positronenemissionstomografie / Computertomografie	<ul style="list-style-type: none"> Angaben Testgenauigkeit mit Rate an richtig positiven und falsch positiven Ergebnissen durch PET-CT vs. Referenzstandard (histopathologische Analyse)
Evidenzgrad	18 Publikationen eingeschlossen:	jeweils zur Detektion des Rezidivs	
1-	10 PET alleine, 7 PET-CT, 1 PET und PET-CT		
Vertrauen in Effekte	Insgesamt 1.624 Patienten		
moderat bis gering			
Ergebniszusammenfassung <ul style="list-style-type: none"> Sowohl PET als auch PET-CT verfügen über eine gute diagnostische Genauigkeit zur Detektion von Zervixkarzinomen. Die Autoren schlussfolgern zudem, dass PET-CT mehr zu einer richtigen Behandlung des rezidivierenden Zervixkarzinoms im Sinne einer anatomischen und funktionellen Lokalisierung des Rezidivs beitragen könne. Diese Aussage wird jedoch nicht durch die Ergebnisse der Studie gestützt. 			
Anmerkungen zum Vertrauen in die Effektschätzer <ul style="list-style-type: none"> z.T. hohe Heterogenität zwischen den Gruppen 			
CT: Computertomografie; PET: Positronenemissionstomografie			

Tabelle 112: Ergebnisse zu Ding et al. 2014

Verfahren	N [Studien]	N [Tests]	Sensitivität [95% KI]		Spezifität [95% KI]		Anmerkungen
PET	11	1.461	91% [87; 94]; p=0,22; I ² =23,2%	p>0,05 ¹	92% [91; 94]; p<0,001; I ² =92,4%	p>0,05 ¹	Geringe bis hohe Heterogenität
PET-CT	8	236	94% [89; 97]; p=0,54; I ² =0%		84% [74; 91]; p=0,15; I ² =34,4%		Keine bis geringe Heterogenität
<p>1: Vergleich der Area under the Curve KI: Konfidenzintervall; PET: Positronenemmissionstomografie; CT: Computertomografie</p>							

Tabelle 113: Studiendesign von Ruan et al. 2018

Ruan J, Zhang Y, Ren H. Meta-analysis of PET/CT Detect Lymph Nodes Metastases of Cervical Cancer. Open Med (Wars). 2018;13:436-42.			
Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit metastasiertem Zervixkarzinom Keine weiteren Einschränkungen bzgl. Krankheitsstadium	Positronenemissionstomografie / Computertomografie (PET-CT) zur Detektion von Lymphknotenmetastasen	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität • Spezifität • Positiver Likelihood-Score • Negativer Likelihood-Score
Evidenzgrad	27 Publikationen eingeschlossen	Kein Vergleichsarm, die Detektionsraten wurden nur an diesem singulären Kollektiv ermittelt	
1-			
Vertrauen in Effekte			
sehr gering			
Ergebniszusammenfassung			
<ul style="list-style-type: none"> • Die PET verfügte über eine moderate Sensitivität und eine hohe Spezifität bei der Diagnose von Lymphknotenmetastasen des Zervixkarzinoms. • Die patientenbasierte Analyse hatte eine höhere Sensitivität als die lymphknotenbasierte → Screening von Patienten mit Verdacht auf Lymphknotenmetastasen nach positiver PET-CT möglich. • Die lymphknotenbasierte Analyse hatte eine höhere Spezifität als die patientenbasierte → Ausschluss von Lymphknotenmetastasen nach negativer PET-CT möglich. 			
Anmerkungen zum Vertrauen in die Effektschätzer			
<ul style="list-style-type: none"> • Z.T. hohe Heterogenität zwischen den Gruppen • Laut Autoren niedrige Qualität der eingeschlossenen Studien (mangelnde Verblindung) 			

Tabelle 114: Ergebnisse zu Ruan et al. 2018

Endpunkt	N [Studien]	N [Tests]	Gepoolter Effekt [95% KI]	Anmerkungen
Sensitivität	27	8.507	72% [69; 75]; $p < 0,001$; $I^2 = 88,6\%$	Hohe Heterogenität
Spezifität			96% [96; 97]; $p < 0,001$; $I^2 = 93,0\%$	Hohe Heterogenität
Positiver Likelihood-Score			9,12 [6,19; 13,45]; $p < 0,001$; $I^2 = 87,7\%$	Hohe Heterogenität
Negativer Likelihood-Score			0,34 [0,27; 0,44]; $p < 0,001$; $I^2 = 85,6\%$	Hohe Heterogenität
Subgruppenanalysen				
Sensitivität, patientenspezifisch	24	N/A	80% [76; 83]	
Sensitivität, regionsspezifisch	16	N/A	64% [60; 68]	
Spezifität, patientenspezifisch	24	N/A	87% [84; 89]	
Spezifität, regionsspezifisch	16	N/A	98% [98; 98]	
KI: Konfidenzintervall				

Tabelle 115: Studiendesign für Han et al. 2018

Han S, Kim H, Kim YJ, Suh CH, Woo S. Prognostic Value of Volume-Based Metabolic Parameters of (18)F-FDG PET/CT in Uterine Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJR Am J Roentgenol. 2018;211(5):1112-21.

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit neu diagnostiziertem uterinen Zervixkarzinom und volumenbasierten Parametern zum Zeitpunkt der 18F-Fluordeoxyglukose-Positronenemissionstomographie/Computertomographie-Untersuchung (FDG PET-CT) als Intervention oder Indextest Keine Einschränkungen bezüglich des Krankheitsstadiums 12 Studien eingeschlossen: 12 retrospektive Studien 1 prospektive Studie (1 Studie mit zwei verschiedenen Patientenpopulation) 660 Patienten	18F-Fluordeoxyglukose-Positronenemissionstomographie/Computertomographie-Untersuchung (FDG PET-CT);	<ul style="list-style-type: none"> Ereignisfreies Überleben Gesamtüberleben
Evidenzgrad		Patienten mit hohem metabolischem Tumolvolumen/Gesamt-Läsionsglykolyse	
1-		vs.	
Vertrauen in Effekte		Patienten mit niedrigem ^{***} metabolischem Tumolvolumen/Gesamt-Läsionsglykolyse	
gering bis moderat			

Ergebniszusammenfassung

- Patienten mit hohem metabolischen Tumolvolumen oder hoher Gesamt-Läsionsglykolyse hatten ein höheres Risiko für unerwünschte Ereignisse oder zu versterben als Patienten mit geringerem Tumolvolumen oder Glykolyse
- Volumenbasierte Parameter stellen signifikante prognostische Faktoren für das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben von Patienten mit uterinem Zervixkarzinom dar.

Anmerkungen zum Vertrauen in die Effektschätzer

- Nur geringe Heterogenität zwischen den Gruppen

Tabelle 116: Ergebnisse zu Han et al. 2018

Volumenbasierter Parameter	Metabolisches Tumolvolumen		Gesamt-Läsionsglykolyse		Anmerkungen
	Studien	Hazard Ratio [95% KI] *	Studien	Hazard Ratio [95% KI] *	
Gesamtpopulation					
Gesamtüberleben	5	6,22 [3,44; 12,73]; I ² =3%	4	7,75 [3,48; 17,27]; I ² =0%	
Ereignisfreies Überleben	10	5,89 [3,85; 9,01]; I ² =0%	9	5,82 [3,62; 9,35]; I ² =0%	
Subgruppenanalysen für das ereignisfreie Überleben					
FIGO-Stadium					
Nur frühe Stadien (< IIB)	1	6,22 [1,50; 25,80]	1	15,83 [1,40; 179,32]	
Mit fortgeschrittenen Stadien (≥ IIB)	9	5,86 [3,75-9,15]; I ² =0%	8	5,59 [3,45-9,07]; I ² =0%	
Behandlung					
Inklusive chirurgischer Eingriff	5	5,08 [2,24-11,52]; I ² =45%	4	4,80 [1,95-11,87]; I ² =46%	Moderate Heterogenität
CCRT oder RT	5	6,73 [3,68-12,29]; I ² =0%	5	8,23 [3,92-17,30]; I ² =0%	
Lokalisation des Volumens von Interesse					
Tumor	8	5,84 [3,52; 9,70], I ² =13%	8	5,82 [3,46; 9,77], I ² =4%	Geringe Heterogenität
Lymphknoten	2	6,12 [2,24; 16,71]; I ² =0%	1	6,27 [1,52; 25,80]	
Grenze des Volumens von Interesse					

Volumenbasierter Parameter	Metabolisches Tumolvolumen		Gesamt-Läsionsglykolyse		Anmerkungen
	Studien	Hazard Ratio [95% KI] *	Studien	Hazard Ratio [95% KI] *	
Fest (SUV 2,5 oder 3,0)	3	7,30 [3,07; 17,35]; I ² =0%	3	9,92 [3,46; 28,40]; I ² =0%	
Variabel	7	5,47 [3,16; 9,48]; I ² =19%	6	5,16 [2,84; 9,38]; I ² =16%	Geringe Heterogenität
Bestimmung des Cut-Offs					
ROC	8	5,67 [3,34; 9,64]; I ² =11%	7	5,90 [3,34; 9,64]; I ² =11%	Geringe Heterogenität
andere	2	6,50 [2,90; 14,56]; I ² =0%	2	6,46 [2,90; 14,56]; I ² =0%	
* HR > 1: höheres Risiko für Patienten mit hohem metabolischen Tumolvolumen als mit geringem Tumolvolumen (bzw. Gesamt-Läsionsglykolyse) CCRT: begleitende Radiochemotherapie; RT: Radiotherapie; SUV: standardized uptake value					

Tabelle 117: Studiendesign von Elit et al. 2018

Elit LM, Fyles AW, Gu CS, Pond GR, D'Souza D, Samant R, et al. Effect of Positron Emission Tomography Imaging in Women With Locally Advanced Cervical Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2018;1(5):e182081.

NCT00895349 - Impact of Positron Emission Tomography (PET) Imaging in Women With Locally Advanced Cervical Cancer (PET LACE Trial) (PET LACE)

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Open-label RCT *	Erwachsene Patientinnen mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IB-IVA, ECOG-Status ≤ 2 und geeignet für Chemotherapie und Radiotherapie.	Positronenemissionstomografie / Computertomografie (PET-CT) (N=113)	<u>Primärer Endpunkt</u> <ul style="list-style-type: none"> • Art der resultierenden Behandlung: Standard-Chemo- und Radiotherapie (CRT) vs. Intensivierte CRT (extended field radiotherapy oder palliative Therapie) <u>Sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisfreies Überleben • Gesamtüberleben • Prognostischer Wert der standard uptake value (SUV) • Lebensqualität (QLQ-C30, QLQ-CX24, EQ-5D)
Evidenzgrad		vs.	
1-		Alleinige Computertomografie (CT) (N=58)	
Vertrauen in Effekte		CAVE: Studie war für 288 gepowert und ist verfügt daher nicht über die geplante Teststärke von 90%	
gering			

Ergebniszusammenfassung

- Neben der globalen Lebensqualität wurden weitere Lebensqualitätsendpunkte analysiert, jedoch nur teilweise berichtet. Es wurden keine signifikanten Effekte zwischen den Gruppen ermittelt.
- Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl verfügte die Studie über eine unzureichende Teststärke, um Effekte mit den getroffenen Vorgaben zu detektieren.
- Die Aussagekraft der Studie ist daher höchstens hypothesengenerierend

Anmerkungen zum Vertrauen in die Effektschätzer

- Mangelnde Verblindung bei der Patientenzuteilung
- Mangelnde Teststärke

Tabelle 118: Ergebnisse zu Elit et al. 2018

Behandlung nach Diagnose	Anzahl (%)	
	CT des Abdomens und des Beckens (N=56)	CT des Abdomens und des Beckens + Ganzkörper PET-CT (N=112)
Standard Chemo- und Radiotherapie des Beckens	42 (75%)	68 (60,7%)
Intensivierte Chemo- und Radiotherapie	11 (19,6%)	38 (33,9%)
Palliative Behandlung	3 (5,4%)	6 (5,4%)
Intensivierte Chemo- und Radiotherapie oder palliative Behandlung	14 (25,0%)	44 (33,9%)
	Odds Ratio: 2,05; 95% KI: [0,96; 4,37]; p=0,06	
Ereignisfreies Überleben	Hazard Ratio: 1,13; 95% KI: [0,64; 1,99]; p=0,66	
Gesamtüberleben	Hazard Ratio: 0,97; 95% KI: [0,49; 1,39]; p=0,93	
Maximale SUV als prognostischer Faktor für...		
Ereignisfreies Überleben	Hazard Ratio: 1,65; 95% KI: [0,79; 3,42]; p=0,18	
Gesamtüberleben	Hazard Ratio: 1,58; 95% KI: [0,69; 3,64]; p=0,28	
Globaler Lebensqualitäts-Score nach 24 Monaten	76,0±19,1	81,4±16,9
	p=0,75	
KI: Konfidenzintervall		

Tabelle 119: Studiendesign von Liu et al. 2017

Liu B, Gao S, Li S. A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies. Gynecol Obstet Invest. 2017;82(3):209-222.

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit metastasiertem Zervixkarzinom, diagnostiziert mittels Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRI), Positronenemissionstomografie (PET), PET-CT oder Diffusions-Tensor-Bildgebung Krankheitsstadium: FIGO-Stadien I-IIA oder IIB-IVA 67 Studien eingeschlossen	Vergleich zwischen: <ul style="list-style-type: none"> • Computertomografie (CT), • Magnetresonanztomografie (MRI), • Positronenemissionstomografie (PET), • PET-CT und • Diffusions-Tensor-Bildgebung 	2x2-Tafeln zur Testgenauigkeit mit Rate an richtig positiven, richtig negativen, falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen durch PET-CT vs. Referenzstandard
Evidenzgrad			
1-			
Vertrauen in Effekte			
gering			

Ergebniszusammenfassung

- CT zeigte eine hohe Spezifität (>90%) bei niedriger Sensitivität (<60%) ohne Effektmodifikationen in Subgruppen
- MRI zeigte eine hohe Spezifität (>90%) bei niedriger Sensitivität (<50%); höhere Sensitivität in lokal fortgeschrittenen FIGO-Stadien (88%) als in frühen Stadien (52%)
- Im Vergleich zwischen CT und MRI hatten PET/PET-CT und Diffusions-Tensor-Bildgebung die höchste Genauigkeit bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen.
- Vergleich der AUC: AUC of Diffusions-Tensor-Bildgebung (0.92) vs. CT (0,83) = Z=4,61; p<0,001; PET oder PET-CT (0.90) vs. CT (0,83): Z=3.61; p<0,001
- PET/PET-CT hatte die höchste Spezifität
- Diffusions-Tensor-Bildgebung hatte die höchste Sensitivität

Anmerkungen zum Vertrauen in die Effektschätzer

- 5 Studien waren laut den Autoren von geringer Qualität, 19 Studien hatten ein unklares Verzerrungspotenzial, 43 Studien hatten ein geringes Verzerrungspotenzial
- Es wurde kein Publikationsbias detektiert.

Tabelle 120: Ergebnisse zu Liu et al. 2017

Stratifizierung	Subgruppen	N	Sensitivität	Spezifität	Positive Lymphknoten	Negativer Lymphknoten	DOR	AUC
Computertomographie								
Gesamt		22	0.57 (0.44-0.69)	0.91 (0.88-0.94)	6.4 (4.4-9.4)	0.47 (0.35-0.63)	(8-25)	0.89 (0.86-0.92)
Vergleichsicherheit	Patienten Regionen / Lymphknoten	18 4	0.59 (0.44-0.73) 0.50 (0.32-0.68)	0.91 (0.87-0.94) 0.92 (0.84-0.96)	6.5 (4.3-9.9) 6.1 (2.7-14.0)	0.45 (0.31-0.65) 0.54 (0.36-0.80)	(7-29) (4-35)	0.90 (0.87-0.92)# 0.83 (0.79-0.86)#
Lokalisierung der Metastase(n)	Paraaortal Becken Paraaortal und Becken	9 9 4	0.68 (0.52-0.81) 0.48 (0.34-0.62) 0.47 (0.29-0.65)	0.90 (0.84-0.94) 0.91 (0.86-0.94) 0.95 (0.89-0.98)	7.1 (4.2-12.0) 5.1 (2.9-9.1) 4.9 (1.0-22.6)	0.35 (0.22-0.56) 0.58 (0.43-0.77) 0.65 (0.33-1.28)	(9-47) 9 (4-20) (4-71)	0.91 (0.88-0.93)* 0.84 (0.81-0.87)* 0.88 (0.85-0.91)
FIGO	I-IVA	20	0.59 (0.47-0.71)	0.91 (0.87-0.94)	6.6 (4.4-9.8)	0.45 (0.33-0.60)	(8-27)	0.89 (0.86-0.91)
Signifikante Unterschiede in paarweisen Z-Tests: # Z=2,88; p=0,005); * Z=3,23, p = 0.001).								
Positronenemissionstomografie (PET und PET-CT)								
Gesamt		46	0.66 (0.56-0.75)	0.97 (0.95-0.98)	19.3 (12.3-30.2)	0.35 (0.27-0.47)	55 (30-99)	0.94 (0.92-0.96)
Vergleichsicherheit	Patienten Regionen / Lymphknoten	26 20	0.76 (0.60-0.87) 0.55 (0.44-0.65)	0.94 (0.91-0.96) 0.98 (0.96-0.99)	13.2 (8.0-22.0) 26.2 (13.4-51.5)	0.25 (0.14-0.45) 0.46 (0.37-0.58)	52 (21-131) 57 (27-120)	0.95 (0.93-0.97)# 0.90 (0.88-0.92)#
Lokalisierung der Metastase(n)	Paraaortal Becken Paraaortal und Becken	7 22 17	0.81 (0.52-0.95) 0.55 (0.42-0.67) 0.72 (0.56-0.84)	0.98 (0.93-0.99) 0.97 (0.95-0.99) 0.95 (0.90-0.98)	35.8 (11.3-114.1) 19.5 (10.5-36.4) 14.5 (7.0-30.3)	0.19 (0.06-0.60) 0.46 (0.35-0.61) 0.29 (0.17-0.49)	186 (30-1,143) 42 (20-87) 50 (17-144)	0.98 (0.96-0.99)*, \$ 0.91 (0.88-0.93)* 0.94 (0.91-0.96)\$

Stratifizierung	Subgruppen	N	Sensitivität	Spezifität	Positive Lymphknoten	Negativer Lymphknoten	DOR	AUC
FIGO	Lokal fortgeschritten früh I-IVA	5	0.83 (0.62-0.94)†	0.91 (0.85-0.94)Δ	8.8 (5.1-15.4)	0.19 (0.08-0.46)	47 (13-169)	0.95 (0.93-0.97)&
		13	0.41 (0.33-0.50)†,‡	0.98 (0.96-0.99)Δ	23.3 (10.9-49.9)	0.60 (0.51-0.70)	39 (17-89)	0.76 (0.73-0.80)&,@
		28	0.73 (0.60-0.83)‡	0.96 (0.93-0.98)	18.7 (10.2-34.3)	0.28 (0.18-0.43)	67 (29-157)	0.92 (0.89-0.94)@
Signifikante Unterschiede in paarweisen Z-Tests: #Z = 3.80, p < 0.001; * Z = 3.81, p < 0.001; \$ Z = 2.17, p = 0.030 & Z = 7.39, p < 0.001; @ Z = 10.32, p < 0.001; † Z = 3.66, p < 0.001; ‡ Z = 4.11, p < 0.001; Δ Z = 2.06, p = 0.03								
Magnetresonanztomografie (MRI)								
Gesamt		42	0.54 (0.46-0.61)	0.93 (0.91-0.95)	8.2 (6.0-11.1)	0.50 (0.43-0.58)	16 (11-24)	0.85 (0.81-0.87)
Vergleichsicherheit	Patienten Regionen / Lymphknoten	24	0.59 (0.51-0.67)	0.90 (0.85-0.93)#	5.8 (3.8-8.9)	0.45 (0.37-0.56)	13 (7-22)	0.80 (0.77-0.84)*
		19	0.47 (0.36-0.58)	0.96 (0.94-0.97)#	12.0 (8.7-16.6)	0.55 (0.45-0.68)	22 (14-33)	0.88 (0.85-0.91)*
Lokalisierung der Metastase(n)	Paraaortal Becken Paraaortal und Becken	3	0.54 (0.09-0.93)	0.94 (0.76-0.99)	8.9 (1.6-50.0)	0.49 (0.14-1.78)	18 (18-263)	-
		17	0.62 (0.51-0.72)	0.93 (0.88-0.96)	8.7 (5.3-14.2)	0.41 (0.31-0.54)	21 (12-39)	0.87 (0.84-0.90)\$
		22	0.51 (0.42-0.60)	0.93 (0.88-0.95)	7.0 (4.5-11.1)	0.53 (0.44-0.63)	13 (8-23)	0.79 (0.75-0.83)\$
FIGO	Lokal fortgeschritten früh I-IVA	2	0.88 (0.76-0.96)&	0.90 (0.86-0.95)	9.1 (5.3-15.7)	0.12 (0.05-0.28)	76 (26-218)	-
		8	0.52 (0.44-0.59)&	0.94 (0.91-0.96)	8.4 (5.5-12.8)	0.52 (0.44-0.60)	16 (10-26)	0.80 (0.76-0.83)
		32	0.61 (0.47-0.73)	0.89 (0.85-0.92)	5.5 (4.1-7.4)	0.44 (0.32-0.61)	13 (13-21)	0.88 (0.85-0.91)
Signifikante Unterschiede in paarweisen Z-Tests: # Z = 2.18, p = 0.029; * Z = 5.43, p < 0.001; \$ Z = 3.13, p = 0.002; & Z = 4.89, p < 0.001								
Diffusions-Tensor-Bildgebung								
DWI-Kriterien	Mittlerer ADC SD	7	0.87 (0.82-0.91)	0.83 (0.78-0.88)	5.2 (3.8-7.1)	0.15 (0.10-0.22)	34 (18-65)	0.92 (0.89-0.94)*
		4	0.73 (0.54-0.86)	0.77 (0.68-0.84)	3.2 (2.4-4.3)	0.35 (0.20-0.61)	9 (5-18)	0.82 (0.78-0.85)*

Stratifizierung	Subgruppen	N	Sensitivität	Spezifität	Positive Lymphknoten	Negativer Lymphknoten	DOR	AUC
	LD	3	0.80 (0.74-0.84)	0.56 (0.53-0.59)	1.9 (1.4-2.6)	0.30 (0.14-0.66)	6 (2-19)	-
	rADC	3	0.85 (0.78-0.90)	0.88 (0.86-0.90)	6.2 (2.3-16.4)	0.17 (0.07-0.43)	42 (7-235)	-
Signifikante Unterschiede in paarweisen Z-Tests: * Z = 3.92, p < 0.001								
ADC, apparent diffusion coefficient; SD, short-axis diameter; LD, long-axis diameter; rADC, relative apparent diffusion coefficient								

Tabelle 121: Studiendesign von Xiao et al. 2014

Xiao Y, Wei J, Zhang Y, Xiong W. Positron emission tomography alone, positron emission tomography-computed tomography and computed tomography in diagnosing recurrent cervical carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Arch Med Sci. 2014;10(2):222-231. doi:10.5114/aoms.2014.42572

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Systematischer Review / Meta-Analyse	Patientinnen mit rezidiertem Zervixkarzinom, diagnostiziert mittels Computertomografie (CT), Positronenemissionstomografie (PET) oder PET-CT Keine Einschränkungen bezüglich des Krankheitsstadiums	Computertomografie (CT) vs. Positronenemissionstomografie (PET) oder PET-CT	2x2-Tafeln zur Testgenauigkeit mit Rate an richtig positiven, richtig negativen, falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen durch PET-CT vs. Referenzstandard
Evidenzgrad			
2++			
Vertrauen in Effekte			
sehr gering	23 Studien eingeschlossen: 1 prospektive Studie, 15 retrospektive Registerstudien, 7 ohne Angabe		

Ergebniszusammenfassung:

- PET hatte die höchste Spezifität (92%)
- PET-CT hatte die höchste Sensitivität (94%)
- Paarweise Vergleiche zeigten, dass die Spezifität von PET signifikant höher war als diejenige der PET-CT ($p < 0,05$)
- Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede der Sensitivität zwischen den Verfahren ermittelt.

Anmerkungen zum Vertrauen in die Effektschätzer

- Laut den Autoren wurde kein Publikationsbias identifiziert.
- Die Heterogenität zwischen den Studien war hoch.

Tabelle 122: Ergebnisse zu Xiao et al. 2014

Verfahren	Studien	Sensitivität [95% KI]	Vergleich gegenüber... [p-Wert]			Spezifität [95% KI]	Vergleich gegenüber... [p-Wert]			DOR	AUC
PET	12	91% [88; 94]				92% [90; 94]				74.15 (27.04–203.32)	0.9594
PET-CT	9	94% [90; 97]				84% [75; 91]				62.74 (27.82–141.47)	0.9508
CT	4	89% (81–95%)				87% (76–94%)				29.31 (5.46–157.31)	0.9363

AUC: area under the curve; CT: Computertomografie; DOR: diagnostisches Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; PET: Positronenemissionstomografie

Tabelle 123: Studiendesign von Atri et al. 2016

Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, et al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN6671/GOG0233 trial. *Gynecol Oncol.* 2016;142(3):413-419. doi:10.1016/j.ygyno.2016.05.002

NCT00416455: Fludeoxyglucose (FDG) F 18 PET Scan, CT Scan, and Ferumoxtran-10 MRI Scan Before Chemotherapy and Radiation Therapy in Finding Lymph Node Metastasis in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer or High-Risk Endometrial Cancer

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Nicht-randomisierte, prospektive klinische Studie	Patientinnen mit primärem, histologisch bestätigtem, unbehandeltem, loko-regionär fortgeschrittenem (FIGO-Stadien IB2, IIA2, IIB-IVA) invasivem Zervixkarzinom ohne Kontraindikation ggü. einem chirurgischen Eingriff. 169 Patientinnen eingeschlossen, 109 davon mit auswertbaren Ergebnissen: 40/43 abdominal positive Patienten und 40/66 abdominal negative Patienten zufällig selektiert	Computertomografie (CT) vs. Positronenemissionstomografie, diagnostic contrast-enhanced (PET-DCT)	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität • Spezifität
Evidenzgrad			
2+			
Vertrauen in Effekte			
gering			

Ergebniszusammenfassung

- Knapp an der Signifikanzgrenze liegender Vorteil der PET-DCT ggü. alleiniger CT bezüglich der Sensitivität am Abdomen

Anmerkungen zum Vertrauen in die Effektschätzer

- Keine Randomisierung, keine Verblindung

Tabelle 124: Ergebnisse zu Atri et al. 2016

Endpunkt	PET-DCT [95% KI]	CT [95% KI]	p-Wert	Anmerkungen
Abdomen				
Sensitivität	0,50 [0,44; 0,56]	0,42 [0,36; 0,48]	0,052	
Spezifität	0,85 [0,80; 0,89]	0,89 [0,83; 0,92]	0,210	
Area under the curve	0,70 [0,61; 0,79]	0,68 [0,59; 0,77]	0,43	
Becken				
Sensitivität	0,83 [0,78; 0,87]	0,79 [0,73; 0,83]	0,15	
Spezifität	0,63 [0,54; 0,70]	0,62 [0,53; 0,69]	0,83	
Area under the curve	0,80 [0,71; 0,88]	0,76 [0,67; 0,85]	0,21	
Kombiniert Abdomen / Becken				
Sensitivität	0,81 [0,77; 0,85]	0,77 [0,73; 0,81]	0,17	
Spezifität	0,69 [0,59; 0,77]	0,63 [0,54; 0,72]	0,32	
Area under the curve	0,83 [0,75; 0,91]	0,77 [0,69; 0,85]	0,03	
CT: Computertomografie (CT); KI: Konfidenzintervall; PET-DCT: Positronenemissionstomografie, diagnostic contrast-enhanced (PET-DCT)				

Tabelle 125: Studiendesign von Hong et al. 2014

J. Hong, S. Lin, Ching-Hui Tsai, Ching-Hui Tsai, et al. The Final Report of a Phase 3 Trial to Study the Impact of Pretreatment FDG-PET on Cervical Cancer Patients With Positive Pelvic But Negative Para-Aortic Node Shown in MRI. September 2014. International journal of radiation oncology, biology, physics 90(1):S183. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.707

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Abstract zu prospektiver, randomisierter Studie *	Patientinnen mit neu diagnostiziertem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium I-IVA sowie positiven Becken- und negativen paraaortalen Lymphknoten, diagnostiziert mittel Magnetresonanztomografie (MRI); Patienten in geeignetem Zustand für eine Radiochemotherapie	Patienten mit 18F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissions-Tomografie (FDG-PET)-Vorbehandlung (N=66)	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Krankheitsfreies Überleben • Freiheit von extrapelvinen Metastasen
Evidenzgrad		vs.	
1-		Patienten ohne DFG-PET-Vorbehandlung (N=63)	
Vertrauen in Effekte			
moderat		129 Patientinnen eingeschlossen	

* Publikation zu derselben Studie wie in nachfolgender Studie Lin et al. 2015 (siehe Tabelle 127)

Tabelle 126: Ergebnisse zu Hong et al. 2014

Endpunkt	Mit FDG-PET-Vorbehandlung	Ohne FDG-PET-Vorbehandlung	p-Wert	Anmerkungen
Gesamtüberleben	68,2%	74,1%	0,55	
Krankheitsfreies Überleben	66,8%	71,0%	0,72	
Freiheit von extrapelvinen Metastasen	82,4%	75,8%	0,40	
FDG-PET: 18F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissions-Tomografie				

Tabelle 127: Studiendesign von Lin et al. 2015

Lin SY, Tsai CS, Chang YC, et al. The Role of Pretreatment FDG-PET in Treating Cervical Cancer Patients With Enlarged Pelvic Lymph Node(s) Shown on MRI: A Phase 3 Randomized Trial With Long-Term Follow-Up. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(3):577-585. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.02.027

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Open-label RCT	Patientinnen mit neu diagnostiziertem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium I-IVA sowie positiven Becken- und negativen paraaortalen Lymphknoten, diagnostiziert mittel Magnetresonanztomografie (MRI); Patienten in geeignetem Zustand für eine Radiochemotherapie 129 Patienten eingeschlossen,	Patienten mit 18F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissions-Tomografie (FDG-PET)-Vorbehandlung (N=66)	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Ursachenspezifisches Überleben • Krankheitsfreies Überleben • Freiheit von extrapelvinen Metastasen • Freiheit von lokoregionären Rezidiven
Evidenzgrad		vs.	
1-		Patienten ohne DFG-PET-Vorbehandlung (N=63)	
Vertrauen in Effekte			
moderat			

Ergebniszusammenfassung

- Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen
- Laut Autoren: DFG-PET vor der Behandlung verringert die Notwendigkeit für eine simultane Radiochemotherapie. Dies war jedoch kein a priori definierter Endpunkt, und es liegen keine expliziten statistischen Auswertungen für diese Aussage vor.

Anmerkungen zum Vertrauen in die Effektschätzer

- Verzerrung aufgrund offenen Studiendesigns möglich
- Die Methodik der Studie ist in der genannten Publikation nicht aufgeführt, sondern in „Tsai C-S, Lai C-H, Chang T-C, et al. A prospective randomized trial to study the impact of pretreatment FDG-PET for cervical cancer patients with MRI-detected positive pelvic but negative para-aortic lymphadenopathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:477-484.“

Tabelle 128: Ergebnisse zu Lin et al. 2015

Endpunkt	Mit FDG-PET-Vorbehandlung	Ohne FDG-PET-Vorbehandlung	Hazard Ratio [95% KI]	Anmerkungen
Gesamtüberleben	66,7%	73,2%	1,32 [0,69; 2,54]; p=0,417	
Ursachenspezifisches Überleben	N/A	N/A	1,13 [0,54; 2,37]	
Krankheitsfreies Überleben	79,3%	76,1%	1,19 [0,64; 2,22]; p=0,700	
Freiheit von extrapelvinen Metastasen	N/A	N/A	0,85 [0,40; 1,78]	
Freiheit von lokoregionären Rezidiven	N/A	N/A	0,87 [0,34; 2,25]	
FDG-PET: 18F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissions-Tomografie				

Tabelle 129: Studiendesign von Liu et al. 2016

Liu FY, Lai CH, Yang LY, et al. Utility of (18)F-FDG PET/CT in patients with advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix receiving concurrent chemoradiotherapy: a parallel study of a prospective randomized trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(10):1812-1823. doi:10.1007/s00259-016-3384-7

Keine NCT-Nummer angegeben

Studiendesign	Population	Interventionen	Endpunkte
Open-label RCT	Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom des Zervix FIGO-Stadium III/IVA oder positiven Becken- oder paraaortalen Lymphknoten 74 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 in die Studienarme aufgeteilt	F-FDG PET-CT vor und während der Behandlung zur Vorhersage von Behandlungsversagen bei Patienten unter Cisplatin + Radiotherapie (N=37) Cisplatin + Gemcitabin + Radiotherapie (N=37) Kein Vergleichsarm, Prädiktoren wurden anhand des Gesamtkollektivs identifiziert.	<ul style="list-style-type: none"> Identifikation von Prädiktoren für das Behandlungsversagen
Evidenzgrad			
1-			
Vertrauen in Effekte			
gering			

Ergebniszusammenfassung:

- Als Prädiktoren für das Behandlungsversagen wurden identifiziert:
 - Prätherapeutisches metabolisches Tumolvolumen (lokales Versagen)
 - Intratherapeutisches metabolisches Tumolvolumen (entferntes Versagen)
 - Intratherapeutisches standard uptake value der Lymphknoten (regionäres und entferntes Versagen)
- Als unabhängige Prädiktoren für das Gesamt überleben wurden identifiziert:
 - Intratherapeutisches standard uptake value der Lymphknoten
 - Zervikales Tumor MTV-Verhältnis (intratherapeutisch / prätherapeutisch)

Anmerkungen zum Vertrauen in die Effektschätzer

- Einschluss lediglich asiatischer Patienten (geringe Indirektheit der Ergebnisse)
- Keine Kontrollgruppe, welche Vergleich der PET-CT gegenüber einem anderen Verfahren aufzeigt, daher für den berichteten Endpunkt keine RCT

Tabelle 130: Ergebnisse zu Liu et al. 2016

Parameter	Lokalisation des Behandlungsversagens		
	Lokal	Regionär	Entfernt
SUV_{max} des Zervixkarzinoms			
Prätherapeutisch	0,725	0,614	0,674
Intratherapeutisch	0,349	0,549	0,983
Anatomisches Volumen des Zervixkarzinoms			
Prätherapeutisch	<0,001	0,950	0,081
MTV des Zervixkarzinoms			
Prätherapeutisch	0,001	0,900	0,178
Intratherapeutisch	<0,001	0,207	0,011
Lymphknoten-SUV			
Prätherapeutisch	0,043	0,023	0,224
Intratherapeutisch	0,070	0,001	0,018
SUV-Verhältnis des Zervixkarzinoms	0,558	1,000	0,265
MTV-Verhältnis des Zervixkarzinoms	0,101	0,050	0,014
Maximales Lymphknoten-SUV-Verhältnis	0,195	0,002	0,025

14.5. Recherche nach nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren zum Zervixkarzinom

14.5.1. Rechercheauftrag

Die Recherche wurde vom Bereich Infoplattform (Steffi Derenz und Jessica Lobitz) zwischen dem 04.08.2020 und 13.08.2020 durchgeführt.

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

Population:

Erwachsene Patientinnen mit Zervixkarzinom in allen Versorgungssettings (ambulant/stationär).

MeSH Terms: "uterine cervical neoplasms"

Freitextbegriffe: cervix*; cervical*

tumor; tumour; cancer; cancers; carcinoma; neoplasm; neoplasms; neoplasia

Websuche (zusätzlich): de: Zervixkarzinom, Gebärmutterhalskrebs, zervikale intraepitheliale Neoplasie

Intervention:

MeSH Terms: "Quality Indicators, Health Care"

Freitextbegriffe: quality/performance; indicator/indicators

Websuche (zusätzlich): de: qualitätsindikator*

Limits:

Bei der Suche erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums (07/2013 bis 08/2020).

Weitere Einschränkungen bezüglich spezifischer Subgruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgten nicht.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken:

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced>

Cochrane: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search>

- Webseiten nationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Webseiten internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Internetrecherche via www.google.de

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle. Sie wurden entsprechend modifiziert und unter Punkt 2: Recherchestrategien dargelegt.

14.5.2. Recherchestrategien

14.5.2.1. Bibliographische Datenbanken

14.5.2.1.1. PubMed

Recherche erfolgte am: 04.08.2020

Tabelle 131: Recherchestrategie Pubmed

Search	Query	Items found
#1	Search Uterine Cervical Neoplasms [MeSH Terms]	74.854
#2	Search ((cervix*[Title/Abstract] OR cervical*[Title/Abstract]) AND (tumor[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR cancers[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR carcinomas[Title/Abstract] OR neoplasm[Title/Abstract] OR neoplasms[Title/Abstract] OR neoplasia[Title/Abstract]))	108.946
#3	Search (#1 OR #2)	126.226
#4	Search Quality Indicators, Health Care [MeSH Terms]	21.441
#5	Search (quality[tiab] OR performance[tiab]) AND (indicator[tiab] OR indicators[tiab])	53.449
#6	Search (#4 OR #5)	69.598
#7	Search (#3 AND #6)	304
#8	Search (#7) Filters: from 2013-2020, English, German	156
#9	Search (#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]	156

14.5.2.1.2. Cochrane

Tabelle 132: Recherchestrategie Cochrane

Search	Query	Items found
#1	Search MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	2039
#2	Search ((cervix* OR cervical*) Near/3 (tumor OR tumour OR cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasia)):ti,ab,kw	5691
#3	Search (#1 OR #2)	5691
#4	Search MeSH descriptor: [Quality Indicators, Health Care] explode all trees	500
#5	Search ((quality OR performance):ti,ab,kw) AND ((indicator OR indicators):ti,ab,kw)	4753
#6	Search (#4 OR #5)	5036
#7	Search (#3 AND #6)	19
#8	(#7) with Publication Year from 2013 to 2020, with Cochrane Library publication date from Jul 2013 to Aug 2020, in Trials NOT Editorial	11
	Cochrane Reviews: 0 / Trials: 11 Trials (11) NOT Studienregister (4 CT.gov) [Embase (5), PubMed (3), CINAHL (1) - 2 Dubletten] Gesamt: 7 Trials	7

Anzahl der Treffer in Cochrane nach Dublikatecheck mit PubMed: 7

Anzahl der Treffer insgesamt (PubMed und Cochrane): 162

14.5.2.2. Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Recherche erfolgte am: 06.08.2020

Tabelle 133: Recherchestrategie Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/ -programme

Institution	Quelle	Treffer
aQua-Institut (Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen)	SQG (Sektorenübergreifende Qualität im Gesundheitswesen) https://sqq.de/front_content.php	0
	QISA (Qualitätsindikatorensystem für die ambulante Versorgung) https://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/qisa/themen/index_04881.html	0
IQTiG (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen)	https://iqtiq.org https://iqtiq.org/qs-instrumente/qualitaetsindikatoren	0

14.5.2.3. Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Recherche erfolgte am: 06.08.2020

Tabelle 134: Recherchestrategie Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/ -programme

Institution	Quelle	Treffer
AHRQ (Agency for Health Research and Quality)	http://www.qualityindicators.ahrq.gov https://www.ahrq.gov/gam/summaries/index.html https://www.qualityindicators.ahrq.gov/Modules/all_resources.aspx	0
CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services)	https://cmit.cms.gov/CMIT_public/ListMeasures	0
ASCO (American Society of Clinical Oncology) Quality Oncology Practice Initiative	QOPI (Quality Oncology Practice Initiative) http://qopi.asco.org/index.html https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/quality-oncology-practice-initiative/qopi-related-measures https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/qopi-reporting-registry	0
CIHI (Canadian Institute for Health Information)	Health Indicators https://www.cihi.ca/en/health-indicators	0
CQCO (Cancer Quality Council of Ontario)	Cancer System Quality Index – set of indicators https://www.csqi.on.ca/2019/indicators	Kein Zugriff

Institution	Quelle	Treffer
ISD (Scotland Health Indicators)	http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Quality-Indicators/Cancer-QPI	8
JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Health-care Organizations)	http://www.jointcommission.org/accountability_measures.aspx	0
NHS (National Health Services)	Indicators for Quality Improvement https://digital.nhs.uk/ https://digital.nhs.uk/data-and-information	0
NQF (National Quality Forum)	Performance Measures http://www.qualityforum.org/QPS http://www.qualityforum.org/Home.aspx	0
OECD (Health Care Quality Indicators)	http://www.oecd.org/health/health-systems/hcqi-cancer-care.htm	0
RAND (Corporation Quality of Care Assessment Tools)	QA Tools http://www.rand.org/health/surveys_tools/qatools.html https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1281.html	0
Oncoline (Niederlande)	http://oncoline.nl/index.php	0
KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre)	https://kce.fgov.be https://kce.fgov.be/en/all-reports	0

14.5.2.4. Suchmaschine

Suchmaschine: www.google.de (Google Scholar)

Suchbegriffe:

Suche deutsch:

1. Zervixkarzinom Qualitätsindikator: 1 Treffer
2. Gebärmutterhalskrebs Qualitätsindikator: 0 Treffer
3. "zervikale intraepitheliale Neoplasie" „Qualitätsindikator“: 0 Treffer

Suche englisch:

1. "cervical carcinoma" "quality indicator": 0 Treffer
2. "Carcinoma cervicis uteri" "quality indicator": 0 Treffer
3. "uterine cervical neoplasms" "quality indicator": 0 Treffer
4. "cervical intraepithelial neoplasia" "quality indicator": 0 Treffer

Recherchedatum: 05.08.2020

Anzahl der Treffer nach Screening: 1

14.5.2.5. Rechercheergebnisse

Ausschlussgründe:

A1: Doppelpublikation

A2: andere Entität

A3: kein Qualitätsindikator

A4: Publikationsart (z.B.: Letter, Editorial)

A5: Volltext nicht verfügbar

14.5.2.6. Bibliographische Datenbanken

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung (Pubmed): 42

Treffer nach Volltextsichtung: 6

[66], [67], [68], [70], [71], [72]

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p><i>Bonte et al, 2019 [66]; Luyckx et al, 2020 [67]</i></p> <p>Preoperative</p> <p>QI 1/ QI 14: Proportion of patients who have their stage of disease assessed by magnetic resonance imaging (MRI) prior to first treatment.</p>	Nein.	<p>Nein.</p> <p>Vgl. Empfehlungen 7.2 (2020):</p> <p><i>Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab mindestens FIGO-Stadium IB2 und bis einschließlich III sollten ein MRT-Becken zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung erhalten.</i></p>
<p><i>Bonte et al, 2019 [66]</i></p> <p>Preoperative</p> <p>QI 2: Proportion of patients for whom primary definitive surgery is not appropriate, who undergo positron emission tomography - computed tomography imaging.</p>	Nein.	<p>Nein.</p> <p>Vgl. Empfehlung 7.8 (2020):</p> <p><i>Das PET-CT sollte zur Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms nicht eingesetzt werden.</i></p>
<p><i>Bonte et al, 2019 [66]; Luyckx et al, 2020 [67]</i></p>	Nein.	Nein.

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
Perioperative QI 3/ QI 15: Proportion of patients with stage IB1 cervical cancer, who undergo radical hysterectomy.		Vgl. Empfehlung 9.14 (2020): <i>Im Stadium IB1 und IIA1 sollte folgendermaßen therapiert werden:</i> <i>Operation:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>radikale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion im Gesunden (Piver II)</i> ○ <i>[...]</i> [...]
<i>Bonte et al, 2019 [66]; Luyckx et al, 2020 [67]</i> Perioperative QI 4/ QI 16: Proportions of patients with surgically treated cervical cancer who have clear resection margins.	Nein.	Ja. Konisation: vgl. Empfehlung 8.8 (2020) bzw. potentieller QI 3 (Angaben Befundbericht) Trachelektomie: vgl. Empfehlung 8.11 (2020) bzw. bestehender QI 2 der LL (Angaben Befundbericht) Radikale Hysterektomie: vgl. Empfehlung 8.15 (2020) bzw. bestehender QI 2 der LL (Angaben Befundbericht)
<i>Bonte et al, 2019 [66]; Luyckx et al, 2020 [67]</i> Perioperative QI 5:/ QI 17: Proportion of patients who have pelvic lymphadenectomy specimens that contain at least one examined lymph node in each common iliac, external and internal iliac and obturator area or proportion of patients who have successful bilateral identifications of sentinel nodes after a sentinel node procedure.	Nein.	Ja. Vgl. bestehender QI 3 (Angaben Befundbericht bei Lymphonodektomie) bzw. 4 (zytologisches/histologisches Lymphknotenstaging) der LL und die zugehörigen Empfehlungen
<i>Bonte et al, 2019 [66]; Luyckx et al, 2020 [67]</i> Perioperative	Nein.	Nein. Empfehlungen in Kapitel 18.3 der LL beziehen sich allgemein auf Therapie des Lokalrezidivs.

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 6/ QI 18: Proportion of patients suffering pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical cancer.		
<i>Bonte et al, 2019 [66]; Luyckx et al, 2020 [67]</i> Nonoperative QI 7/ QI 19: Proportion of patients undergoing radical radiotherapy for whom treatment time is no longer than 56 days.	Nein.	Nein. Lediglich Verweis auf Verlust an lokaler Kontrolle durch Verlängerung der Strahlentherapie auf mehr als 56 Tage im Hintergrundtext auf S. 171.
<i>Bonte et al, 2019 [66]; Luyckx et al, 2020 [67]</i> Nonoperative QI 8/ QI 20: Proportion of patients undergoing radical radiotherapy, who receive concurrent platinum-based chemotherapy.	Nein.	Ja. Vgl. bestehender QI 5 (Cisplatinhaltige Radiochemotherapie) der LL bzw. zugrunde liegende Empfehlung 11.4 (2014): <i>Bei der Patientin mit Zervixkarzinom soll bei Indikationsstellung zu einer primären Radiotherapie ab Stadium IB2 diese in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie erfolgen.</i>
<i>Bonte et al, 2019 [66];</i> Nonoperative QI 9: Proportion of patients with locally advanced cervical cancer where intracavitary brachytherapy is incorporated into treatment.	Nein.	Nein. Vgl. Empfehlungen 11.2 (2014) <i>Die Brachytherapie sollte Bestandteil des kurativen Therapiekonzeptes in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms, die eine Radio(chemo)therapie beinhaltet, sein.</i> und 11.3 (2020): <i>In der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms sollte die MRT-geplante Brachytherapie eingesetzt werden, um die Rate und den Schweregrad gastrointestinaler und urogenitaler Toxizitäten zu reduzieren.</i> Vgl. bestehende KeZa 18: Brachytherapie als Bestandteil prim. Radio(chemo)therapie
<i>Bonte et al, 2019 [66]</i> Patientenreport QI 10: Proportion of patients whose ASA and/or WHO score is reported.	Nein.	Nein

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p><i>Bonte et al, 2019 [66]; Luyckx et al, 2020 [67]</i></p> <p>Patientenreport</p> <p>QI 11/ QI 8: Proportion of patients who have an operative report that contains all minimum required elements.</p>	Nein.	<p>Nein.</p> <p>Bestehende QI der LL beziehen sich auf Befundbericht Pathologie.</p>
<p><i>Bonte et al, 2019 [66]; Luyckx et al, 2020 [67]</i></p> <p>Patientenreport</p> <p>QI 12/ QI 9: Proportion of patients who have a pathology report that contains all minimum required elements.</p>	Nein.	<p>Ja.</p> <p>Vgl. bestehende QI 2 (Angaben im Befundbericht bei Erstdiagnose und Tumorsektion) und 3 (Angaben im Befundbericht bei Lymphonodektomie) der LL sowie die zugrunde liegenden Empfehlungen.</p>
<p><i>Bonte et al, 2019 [66]; Luyckx et al, 2020 [67]</i></p> <p>Patientenreport</p> <p>QI 13/ QI10: Proportion of recorded serious postoperative complications or deaths.</p>	Nein.	Nein
<p><i>Bonte et al, 2019 [66], Luyckx et al, 2020 [67]</i></p> <p>Survival</p> <p>QI 14/ QI 11/12/13: Proportion of patients who are alive 1/3/5 y after their diagnosis.</p>	Nein.	Nein.
<p><i>Cibula et al, 2020 [68]</i></p> <p>QI 4 - Treatment discussed at a multi-disciplinary team meeting</p> <p>Process indicator</p> <p>Numerator: number of patients with cervical cancer for whom the decision for any therapeutic intervention has been made by a multi-disciplinary team</p> <p>Denominator: all patients presenting with cervical cancer</p>	Nein.	<p>Ja.</p> <p>Vgl. bestehender QI 1 der LL (Vorstellung in Tumorkonferenz) bzw. zugehörige Empfehlung 5.2</p> <p>Vgl. KeZa 1 (Vorstellung Tumorkonferenz), jedoch nicht spezifisch für Zervixkarzinom.</p>
<i>Cibula et al, 2020 [68]</i>	Nein.	Nein.

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>QI 5 - Required pre-operative investigation</p> <p>Process indicator</p> <p>Numerator: number of patients with cervical cancer for whom surgery is planned who received pre-operative investigation according to the ESGO-ESTRO-ESP guidelines⁵⁻⁷</p> <p>Denominator: all patients with cervical cancer for whom surgery is planned</p>		
<p><i>Cibula et al, 2020 [68]</i></p> <p>QI 6 - Minimum required elements in surgical reports</p> <p>Process indicator</p> <p>Numerator: number of patients with cervical cancer undergoing surgery who have a complete surgical report that contains all required elements as defined above</p> <p>Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery</p>	Nein.	Nein. Bestehende QI der LL beziehen sich auf Befundbericht Pathologie.
<p><i>Cibula et al, 2020 [68]</i></p> <p>QI 7 - Minimum required elements in pathology and pathology reports</p> <p>Process indicator</p> <p>Numerator: number of patients with cervical cancer undergoing surgery for whom all minimum required elements as defined above are reported</p> <p>Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery</p>	Nein.	Ja. Vgl. bestehende QI 2 (Angaben im Befundbericht bei Erstdiagnose und Tumorsektion) und 3 (Angaben im Befundbericht bei Lymphonodektomie) der LL sowie die zugrunde liegenden Empfehlungen.
<p><i>Cibula et al, 2020 [68]</i></p> <p>QI 8 - Structured prospective reporting of the follow-up and 30-day post-operative morbidity</p> <p>Outcome indicator</p>	Nein.	Nein

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Numerator: number of patients with cervical cancer who have undergone a surgery and for whom a structured prospective reporting of the follow-up and 30-day post-operative morbidity is available</p> <p>Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery</p>		
<p><i>Cibula et al, 2020 [68]</i></p> <p>QI 9 - Urological fistula rate within 30-post-operative days after a radical parametrectomy</p> <p>Outcome indicator</p> <p>Numerator: number of patients treated in the preceding 3 years who develop ureteral or bladder fistulas within 30-post-operative days</p> <p>Denominator: all patients with cervical cancer undergoing a procedure including radical parametrectomy in the preceding 3 years</p>	Nein.	Nein.
<p><i>Cibula et al, 2020 [68]</i></p> <p>QI 10 – Proportion of patients after primary surgical treatment who have clear vaginal (invasive disease) and parametrial margins</p> <p>Outcome indicator</p> <p>Numerator: number of patients after primary surgical treatment who have clear surgical margins for invasive disease in the preceding 3 years</p> <p>Denominator: all patients who have undergone primary surgical treatment in the preceding 3 years</p>	Nein.	Nein
<p><i>Cibula et al, 2020 [68]</i></p> <p>QI 11 – Proportion of patients with a stage T1b disease T-upstaged after surgery</p> <p>Outcome indicator</p>	Nein.	Nein.

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Numerator: number of patients with stage T1b disease T-upstaged after surgery, as defined above [<i>detection of any involvement of parametria or vagina found on pathology which was unknown before surgery, or a stage shift from T1b1 to T1b2 or higher, from pre-operative assessment to post-operative pathology</i>]</p> <p>Denominator: all patients with a stage T1b who have undergone surgery</p>		
<p><i>Cibula et al, 2020 [68]</i></p> <p>QI 12 – Recurrence rate at 2 years in patients with a stage pT1b1 with negative lymph nodes (LNs) after primary surgical treatment</p> <p>Outcome indicator</p> <p>Numerator: lymph nodes-negative pT1b1 patients whose disease recurs within 2 years after primary surgical treatment, irrespective of adjuvant treatment strategy, with a minimum of 2 years' follow-up</p> <p>Denominator: All lymph nodes-negative pT1b1 patients after primary surgical treatment, irrespective of adjuvant treatment strategy, with a minimum of 2 years' follow-up</p>	Nein.	<p>Nein.</p> <p>Empfehlungen in Kapitel 18.3 der LL beziehen sich allgemein auf Therapie des Lokalrezidivs.</p>
<p><i>Cibula et al, 2020 [68]</i></p> <p>QI 13 – Proportion of patients with a stage T1 disease treated by primary surgery who have undergone lymph node (LN) staging according to the ESGO-ESTRO-ESP guidelines</p> <p>Outcome indicator</p> <p>Numerator: number of patients with a stage T1 disease who have undergone Lymph nodes staging</p>	Nein.	<p>Nein.</p> <p>Vgl. bzgl. Sentinel-Lymphknoten (und ohne Beschränkung auf T1) Empfehlungen 8.22 (2020)</p> <p><i>Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom sollten wie folgt aufgearbeitet werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lamellierung des übersandten Fettgewebes mit Identifikation aller Sentinel Lymphknoten, • vollständige Entfernung aller Lymphknoten

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>according to the ESGO-ESTRO-ESP guidelines</p> <p>Denominator: all patients with a stage T1 disease who were treated by primary surgery</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Halbierung aller Lymphknoten $\leq 0,3$ cm Größe, • Lamellierung aller Lymphknoten $> 0,3$ cm in 0,2 cm dicke Lamellen, • Anfertigung von Stufenschnitten • Immunhistochemisches Ultrastaging • Vollständige Einbettung des Fettgewebes bei makroskopisch nicht identifizierbaren Sentinel-Lymphknoten <p>und 8.23 (2020):</p> <p><i>Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung (wenn klinisch indiziert) von Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom soll wie folgt durchgeführt werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufarbeitung der Sentinellymphknoten nach Standard. • Untersuchung ALLER Sentinel-Lymphknoten im Schnellschnitt, • bei makroskopisch sichtbarem Tumor ist die intraoperative Untersuchung einer Probe des befallenen Lymphknotens ausreichend, • makroskopisch unauffällige Lymphknoten sollen vollständig intraoperativ untersucht werden, • von den Gefrierblöckchen sollen (drei) Stufenschnitte angefertigt werden, • Die histologische Gefrierschnittuntersuchung kann durch eine intraoperative Imprintzytologie ergänzt werden.
<p><i>Cibula et al, 2020 [68]</i></p> <p>QI 14 – Counseling about a possibility of FST [= Fertility sparing treatment]</p> <p>Structural indicator</p> <p>Numerator: number of patients with stage T1b1 ≤ 2 cm disease, potential</p>	Nein.	<p>Nein.</p> <p>Vgl. Empfehlung 21.1 ohne Bezug zu Tumorstadium bzw. ESGO-ESTRO-ESP-Leitlinien:</p> <p><i>Frauen mit Zervixkarzinom im Frühstadium und Kinderwunsch sollen Fertilitätserhaltende Therapieoption angeboten werden.</i></p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>candidates for FST, counseled according to the ESGO-ESTRO-ESP guidelines</p> <p>Denominator: all patients with stage T1b1 ≤2 cm disease, potential candidates for FST</p>		
<p><i>Cibula et al, 2020 [68]</i></p> <p>QI 15 – Proportion of patients receiving adjuvant chemoradiotherapy after a primary surgical treatment for a stage pT1b1 pN0 disease</p> <p>Structural indicator</p> <p>Numerator: number of patients receiving adjuvant chemoradiotherapy after primary surgical treatment for stage pT1b1 pN0 disease, according to the ESGO-ESTRO-ESP guidelines</p> <p>Denominator: all patients with primary surgical treatment for stage pT1b1 pN0 disease</p>	Nein.	<p>Nein.</p> <p>Empfehlung 9.14 empfiehlt radikale Hysterektomie (ohne adjuvante Radiochemotherapie und ohne ESGO-Verweis):</p> <p><i>Im Stadium IB1 und IIA1 sollte folgendermaßen therapiert werden:</i></p> <p><i>Operation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>radikale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion im Gesunden (Piver II)</i> ○ <i>[...]</i> <p>[...]</p>
<p><i>DeGroof et al, 2014 [70]</i></p> <p>Timely treatment initiated for invasive cervical cancers</p> <p>Percentage of women diagnosed with invasive carcinoma with time from date of diagnosis to treatment started >60 days</p>	Ja.	Nein.
<p><i>Iwamoto et al, 2016 [71]</i></p> <p>QI 11 Cervical cancer patients clinically staged cT1-2, but pathologically pN1-3, M0</p> <p>Patients who received postoperative chemoradiation within 6 months</p>	Ja.	Nein.
<p><i>Luyckx et al, 2020 [67]</i></p> <p>QI 1: Proportion of patients who are treated by a high volume surgeon (>10cases/year) in a high volume hospital (>20cases/year)</p>	Ja.	Nein.
		Vgl. Vorgaben EB (mind. 75 Fälle mit gynäkologischem Tumor), umfasst jedoch noch weitere gynäkologische Tumoren.

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p><i>Luyckx et al, 2020 [67]</i></p> <p>QI 2: Proportion of patients who are treated by a gynecologic oncologist (instead of a gynecologist)</p>	Ja.	<p>Nein.</p> <p>Vgl. EB Nr. 1.1.1</p> <p>Kennzahl 11 in GZ: bezogen auf OP fortgeschrittenes Ovarialkarzinom durch Gynäkoonkologen</p>
<p><i>Luyckx et al, 2020 [67]</i></p> <p>QI 3: Proportion of patients who are discussed at a Multidisciplinary Team Meeting (MDT/MOC)</p>	Ja.	<p>Ja.</p> <p>Vgl. bestehender QI 1 der LL („Vorstellung in Tumorkonferenz“) bzw. zugehörige Empfehlung 5.2</p> <p>Vgl. KeZa 1 (Vorstellung Tumorkonferenz), jedoch nicht spezifisch für Zervixkarzinom.</p>
<p><i>Watanabe et al, 2018 [72]</i></p> <p>QI1*: Conization for CIN3</p> <p>Numerator: Patients who had total hysterectomy without conization</p> <p>Denominator: CIN3 patients who are under age 43 years</p> <p>*Treatment modality defined as not recommended.</p>	Ja.	<p>Nein.</p> <p>Vgl. aber neue Empfehlung 8.8 (2020) der Leitlinie bzw. potentieller QI 3 (indirekter Hinweis im Rahmen des vollständigen Befundberichts).</p>
<p><i>Watanabe et al, 2018 [72]</i></p> <p>QI2: Total hysterectomy for adenocarcinoma in situ</p> <p>Numerator: Patients who had total hysterectomy as the last treatment</p> <p>Denominator: Patients who had adenocarcinoma in situ over age 44 years</p>	Ja.	Nein.
<p><i>Watanabe et al, 2018 [72]</i></p> <p>QI3: Radical hysterectomy for stage II adenocarcinoma</p> <p>Numerator: Patients who had radical hysterectomy</p> <p>Denominator: Stage II adenocarcinoma patients</p>	Ja.	<p>Nein.</p> <p>Vgl. Empfehlung 9.15 (2020):</p> <p><i>Im Stadium IB2, IIA2 und IIB mit maximal 2 Risikofaktoren sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation [...].</i></p>
<p><i>Watanabe et al, 2018 [72]</i></p> <p>QI4: CCRT as the first-line treatment for stage III or IVA</p>	Ja.	<p>Nein.</p> <p>Vgl. Empfehlungen 9.17 (2014)</p> <p><i>Im Stadium III sollte folgendermaßen therapiert werden: [...]</i></p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Numerator: Patients who had CCRT as the first-line treatment</p> <p>Denominator: Stage III or IVA patients</p>		<p><i>Radio(chemo)therapie nach Operativem Staging.</i></p> <p>und 9.18 (2014):</p> <p><i>Im Stadium IVA sollte folgendermaßen therapiert werden: [...]</i></p> <p><i>Radio(chemo)therapie ist Therapie der Wahl.</i></p>
<p><i>Watanabe et al, 2018 [72]</i></p> <p>QI5: CCRT using cisplatin for stage III or IVA</p> <p>Numerator: Patients who had cisplatin-based regimen for CCRT</p> <p>Denominator: Stage III or IVA patients who had CCRT</p>	Ja.	<p>Ja.</p> <p>Vgl. bestehender QI 5 (Cisplatinhaltige Radiochemotherapie) der LL bzw. zugrunde liegende Empfehlung 11.4 (2014):</p> <p><i>Bei der Patientin mit Zervixkarzinom soll bei Indikationsstellung zu einer primären Radiotherapie ab Stadium IB2 diese in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie erfolgen.</i></p>
<p><i>Watanabe et al, 2018 [72]</i></p> <p>QI6*: Chemotherapy for stage III or IVA</p> <p>Numerator: Patients who had chemotherapy before the main treatment</p> <p>Denominator: Stage III or IVA patients who had curative radiation therapy or CCRT as main treatment</p>	Ja.	<p>Nein.</p> <p>Vgl. Empfehlung 9.7 (2014):</p> <p><i>Die Bedeutung tumorbefallener Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie für die weitere Therapieplanung ist unklar.</i></p> <p>Zudem kein Fokus auf Neoadjuvanz bei Empfehlungen 9.17 (2014)</p> <p><i>Im Stadium III sollte folgendermaßen therapiert werden: [...]</i></p> <p><i>Radio(chemo)therapie nach Operativem Staging.</i></p> <p>und 9.18 (2014):</p> <p><i>Im Stadium IVA sollte folgendermaßen therapiert werden: [...]</i></p> <p><i>Radio(chemo)therapie ist Therapie der Wahl.</i></p>
<p><i>Watanabe et al, 2018 [72]</i></p> <p>QI7: Chemotherapy using platinum for stage IVB</p> <p>Numerator: Patients who had platinum-based chemotherapy</p> <p>Denominator: Stage IVB patients who had chemotherapy</p>	Ja.	<p>Ja.</p> <p>Vgl. bestehender QI 5 (Cisplatinhaltige Radiochemotherapie) der LL bzw. zugrunde liegende Empfehlung 11.4 (2014):</p> <p><i>Bei der Patientin mit Zervixkarzinom soll bei Indikationsstellung zu einer primären Radiotherapie ab Stadium IB2 diese in</i></p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
		<p><i>Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie erfolgen.</i></p> <p>Vgl. in Bezug auf das metastasierte Zervixkarzinom Empfehlung 19.3 (2020):</p> <p><i>Die palliative medikamentöse Therapie sollte in Form einer platinhaltigen Kombinations-Chemotherapie durchgeführt werden.</i></p>
<p><i>Watanabe et al, 2018 [72]</i></p> <p>QI8: Cystoscope or proctoscope for stage IVA</p> <p>Numerator: Patients who had cystoscope or proctoscope before the treatment</p> <p>Denominator: Stage IVA patients</p>	Ja.	Nein.
<p><i>Watanabe et al, 2018 [72]</i></p> <p>QI9: Curative radiation therapy using brachytherapy</p> <p>Numerator: Patients who had brachytherapy</p> <p>Denominator: Patients who had curative radiation therapy without surgery</p>	Ja.	<p>Nein.</p> <p>Vgl. Empfehlungen 11.2 (2014)</p> <p><i>Die Brachytherapie sollte Bestandteil des kurativen Therapiekonzeptes in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms, die eine Radio(chemo)therapie beinhaltet, sein.</i></p> <p>und 11.3 (2020):</p> <p><i>In der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms sollte die MRT-geplante Brachytherapie eingesetzt werden, um die Rate und den Schweregrad gastrointestinaler und urogenitaler Toxizitäten zu reduzieren.</i></p> <p>Vgl. bestehende KeZa 18: Brachytherapie als Bestandteil prim. Radio(chemo)therapie</p>
<p><i>Watanabe et al, 2018 [72]</i></p> <p>QI10*: Post-treatment maintenance therapy using oral chemotherapy</p> <p>Numerator: Patients who used oral chemotherapy</p> <p>Denominator: Stage I or II patients who had surgery, radiation or CCRT for the first time.</p>	Ja.	Nein.

14.5.2.7. Internationale Qualitätsindikatoren

Recherchedatum: 06.08.2020

Treffer: 1

14.5.2.8. ISD (Scotland Health Indicators)

[73] ISD, 2018

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>QPI 1: Radiological Staging</p> <p>Numerator: Number of patients with cervical cancer having MRI of the pelvis carried out prior to definitive treatment.</p> <p>Denominator: All patients with cervical cancer.</p> <p>Exclusions: Patients with histopathological FIGO stage IA1 disease.</p> <p>Patients treated by LLETZ only.</p> <p>Patients unable to undergo MRI due to contraindications.</p> <p>Patients with histopathological FIGO stage IVB disease.</p> <p>Patients who refuse MRI investigation.</p>	Ja.	<p>Nein.</p> <p>Vgl. Empfehlung 7.2 (2020):</p> <p><i>Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab mindestens FIGO-Stadium IB2 und bis einschließlich III sollten ein MRT-Becken zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung erhalten.</i></p>
<p>QPI 2: Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT)</p> <p>Numerator: Number of cervical cancer patients undergoing primary radical radiotherapy who have PET/CT imaging prior to starting treatment.</p> <p>Denominator: All patients with cervical cancer undergoing primary radical radiotherapy.</p> <p>No exclusions.</p>	Ja.	<p>Nein.</p> <p>Vgl. Empfehlung 7.8 (2020): Das PET-CT sollte zur Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms nicht eingesetzt werden.</p>
<p>QPI 3: Multidisciplinary Team Meeting (MDT)</p> <p>Numerator: Number of patients with cervical cancer discussed at the MDT before definitive treatment.</p>	Ja.	<p>Ja.</p> <p>Vgl. bestehender QI 1 der LL („Vorstellung in Tumorkonferenz“) bzw. zugehörige Empfehlung 5.2</p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Denominator: All patients with cervical cancer.</p> <p>Exclusions: Patients with histopathological FIGO stage IA1 disease.</p> <p>Patients treated by LLETZ only.</p> <p>Patients who died before first treatment.</p>		<p>Vgl. KeZa 1 (Vorstellung Tumorkonferenz), jedoch nicht spezifisch für Zervixkarzinom.</p>
<p>QPI 4: Radical Hysterectomy</p> <p>Numerator: Number of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer who undergo radical hysterectomy.</p> <p>Denominator: All patients with FIGO stage IB1 cervical cancer.</p> <p>Exclusions: Patients who decline surgery. Patients who undergo fertility conserving treatment. Patients having neo adjuvant chemotherapy. Patient enrolled into surgical trials.</p>	Ja.	<p>Nein.</p> <p>Vgl. Empfehlung 9.14 (2020):</p> <p><i>Im Stadium IB1 und IIA1 sollte folgendermaßen therapiert werden:</i></p> <p><i>Operation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>radikale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion im Gesunden (Piver II)</i> ○ <i>[...]</i> <p>[...]</p>
<p>QPI 5: Surgical Margins</p> <p>Numerator: Number of patients with cervical cancer who undergo surgery where surgical margins are clear of tumour.</p> <p>Denominator: All patients with cervical cancer who undergo surgery.</p> <p>No exclusions.</p>	Ja.	Nein.
<p>QPI 6: 56 Day Treatment Time for Radical Radiotherapy</p> <p>Numerator: Number of patients with cervical cancer undergoing radical radiotherapy (external beam or brachytherapy) whose overall treatment time, from start to the end of treatment, is not more than 56 days.</p> <p>Denominator: All patients with cervical cancer undergoing radical</p>	Ja.	<p>Nein.</p> <p>Lediglich Verweis auf Verlust an lokaler Kontrolle durch Verlängerung der Strahlentherapie auf mehr als 56 Tage im Hintergrundtext auf S. 171.</p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
radiotherapy (external beam or brachytherapy). No exclusions.		
QPI 7: Chemoradiation Numerator: Number of patients with cervical cancer undergoing radical radiotherapy who receive concurrent chemotherapy. Denominator: All patients with cervical cancer who undergo radical radiotherapy. No exclusions.	Ja.	Ja. Vgl. Empfehlung 11.4 (2014): <i>Bei der Patientin mit Zervixkarzinom soll bei Indikationsstellung zu einer primären Radiotherapie ab Stadium IB2 diese in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie erfolgen.</i> Allgemein zur Überlegenheit Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Strahlentherapie vgl. Kapitel 11.1.3, jedoch ohne Formulierung einer Empfehlung.
Clinical Trials Access: Proportion of patients with cervix or endometrial cancer who are consented for a clinical trial / research study Numerator: Number of patients with cervix or endometrialcancer consented for a clinical trial / research study. Denominator: All patientsdiagnosedwith cervix or endometrialcancer (5 year average of Scottish Cancer Registry data) No exclusions	Ja.	Nein. Vgl. KeZa 4 (Anteil Studienpatientinnen), jedoch bezogen auf mehrere gynäkologischen Tumoren und somit nicht spezifisch für Zervixkarzinom.

14.5.2.9. Suchmaschine Google

Recherchedatum: 05.08.2020

Treffer: 1

14.5.2.10. KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre)

[74] KCE, 2014

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
Radical (Wertheim-Meigs) hysterectomy	Nein.	Nein.

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 1: 5-year survival of cervical cancer patients having received radical hysterectomy (FIGO stage I – IIa)		Vgl. Empfehlungen 9.12 bis 9.15 bzgl. stadienabhängiger Therapie und Stellenwert der radikalen Hysterektomie, jedoch keine Empfehlung in Bezug auf OAS oder ähnliche Outcomes
Radical (Wertheim-Meigs) hysterectomy QI 2: Percentage of cervical cancer patients suffering pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical cancer.	Nein.	Nein. Empfehlungen in Kapitel 18.3 der LL beziehen sich allgemein auf Therapie des Lokalrezidivs.

14.6. Tabellarische Aufstellung der Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden. An der Erstellung der Leitlinie waren 67 Personen beteiligt. Die Verteilung der IK war wie folgt: Gering: 54 (80,6 %) Moderat: 11 (16,4 %) Hoch: 2 (3 %).

Tabelle 135: Tabellarische Aufstellung der Interessenkonflikte

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Fr PD. Dr. Alt-Radtke (04.03.2020)	Bayer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger DRG	kein
Fr. Dr. Bartens	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Expertin	kein
Herr Prof. Beckmann (02.03.2020)	St Vincent Krankenhaus GmbH	Nein	Prof. Neukam MKG Erlangen MedConcept Klinikum Nürnberg, Post ASCO CPF CryoProtection GmbH MedConcept	Nein	LATTE Monaleesa-3 Impassion WO29522 130 Keynote 119 MK-3475 MetapHer BO29159 C-Patrol BRCA OV CA Olaparib NIS SERAPHINA	Nein	Mandatsträger DGGG	kein

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Universitäts-Frauenklinik Mainz Volkshochschule MedConcept Böbl. Mai Symposium Kasseler Gyn Tagung Med 1 Erlangen, Post ASCO CPF Kryo Protection GmbH MedConcept MedConcept Gyn/GH aktuell Stuttgart Klinikum Nürnberg		Monaleesa-7 Sophia Parexel 220875 PAOLA-1 PerFect MyeloConcept-Study CT-MT001-2-2015-1 Desiree TissuGlu Mastektomie Studie NeoMonarch (I3Y-MC-JPBY) METRIC CDX-011 Celldex GeparOLA (GBG90) Keynote_355 DETECT V Chevento RIBECCA (CLEE011XDE01) TissuGlu II Mastectomy Keynote-522 Pallas (AFT-05/ABCSG 42/BIG 14-03) TempoBreast-1 PreCycle-Haupt AMBORA-Haupt MonarchE			

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Herr Prof. Dannecker	Nein	Nein	GSK MSD (Pembrolizumab)	PPD Germany GmbH & Co.KG	Impassion 131 (MO39196) AZD9496 (D6090C00002) BYLIEVE (CBYL719X2402) PADMA Contessa (PM1183-B-006-17) LUCY MDV-3800-13 IMMU-132-05 CO40115 MORPHEUS TNBC MK3475-775 (Endometrial) SHERBOC (MM121-02-02-10) Xenera-1 1280-0022 CLAG525B2101 Adopted T-Cell Studie (C145-04) Veronica (WO40181) Keynote-756 SGNLVA-002 P2	Nein	Mandatsträger DGGG	Moderat

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			/ Sanofi Roche (Bevacizumab)					Keine Abstimmung zu Bevacizumab Keine Abstimmung zu Pembrolizumab
Herr Dr. Dauelsberg	Nein	Nein	Roche (Bevacizumab)	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger ASORS	Gering
Herr Prof. Diel (06.03.2020)	Amgen	Nein	Amgen	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger AGSMO	kein
Frau Dr. Dietl	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Expertin	kein
Fr. Prof. Fehm	Nein	AstraZeneca Roche (Bevacizumab) MSD (Pembrolizumab) Novartis Amgen Daichii Sankyo	Roche Novartis Pfizer Daichii Sankyo	Nein	Novartis Pfizer Roche (Bevacizumab) Menarini Amgen Sanderstiftung Krebsforschung NRW. E.V	Nein	Mandatsträger (AGO) DGGG, (AGO) DKG	Moderat Keine Abstimmung zu Bevacizumab

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Herr Dr. Follmann	Nein	Nein	AWMF zertifizierter Leitlinienberater; Honorare als Selbstständiger von Fachgesellschaften/L L Gruppen	Nein	Nein	Nein	Moderator	kein
Herr Dipl.-Med. Freitag (03.03.2020)	Nein	Sanofi, Pasteur, MSD (Pembrolizumab)	MSD (Pembrolizumab)	Nein	Nein	Nein	Stellv. Mandatsträger BVF	Moderat Keine Abstimmung zu Pembrolizumab
Herr Prof. Friedrich	Georg Thieme Verlag	Nein	Pfizer, AstraZeneca, Novartis, Roche (Bevacizumab)	Georg Thieme Verlag	MonarchE (Lilly) Detect V(Chevento) (Uni Ulm/Alcedis) Score (medac/NOGGO/Alcedis) COMPASS (NOGGO) Ribanna (Novartis) RESCUE (NOGGO)	Nein	Mandatsträger BLFG	Gering

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Herr Dr. Gantert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Stellv. Mandatsträger (AGO) DGGG, (AGO) DKG	kein
Frau Gebhardt	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Stellv. Mandatsträger FSH	kein
Herr Gilster	Nein	Roche (Bevacizumab) Novartis	Novartis	Nein	Lapharm (Eurotaxel) Teva GmbH (Nadens), Roche (Avanti) (Bevacizumab) Novartis (Bravo), Seraphina	Nein	Mandatsträger BNGO	Moderat Keine Abstimmung zu Bevacizumab
Herr Prof. Golatta	Gutachten vor Gericht/Schlichtungs-stelle	Nein	Siemens	Nein	Siemens	Nein	Mandatsträger AGR	kein
Herr Prof. Griess	Nein	Communications , Berlin	VDCA, Äk Bremen, Hologic	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger AZÄD	kein
Herr Prof. Grimm	Nein	AstraZeneca Roche (Bevacizumab) Celgene	AstraZeneca Roche (Bevacizumab) Amgen	Nein	Roche (Bevacizumab) Takeda MEDA Pharma	Nein	Mandatsträger AGO der OEGGG	Hoch Keine Abstimmung zu Bevacizumab; Enthaltung aus der Diskussion

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		MSD (Pembrolizumab) PharmaMar Tesaro Vifor Pharma	MSD (Pembrolizumab) PharmaMar Tesaro MedMedia		Wiener Wissenschafts-, Forschungs- und Technologiefonds			
Fr. Haase	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger FSH	kein
Fr. PD Hack	Nein	Nein	Roche (Bevacizumab)	Nein	Nein	Nein	Expertin	kein
Herr Dr. Hagen	Sozialgerichte Landessozial-gerichte	Roche, (Bevacizumab) Celgene, Business School München	Roche, (Bevacizumab) Pfizer Celgene Katharinenhops. Unna FomF AkademieDo RG Ärztefortb.	Verschiedene Fachzeitschriften	Zahlreiche Phase 2-3 Studien	JNJ BMS	Mandatsträger AIO	Moderat Keine Abstimmung zu Bevericumab
Frau Henscher	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger ZVK	kein

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Herr Prof. Hillemanns	Vaccibody, Oslo	Nein	Roche, (Bevacizumab) GSK, Hologic, Abbott,, Cepheid	Nein	Div. Chemo-Studien der Frauenklinik	Nein	Vertreter der komplementären Leitlinien	Moderat Keine Abstimmung zu Bevacizumab
Herr Prof. Horn	Nein	Novartis	AstraZeneca, Roche (Bevacizumab)	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger DGP	Gering
Frau Dipl.-Psych. Hornemann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger PSO	kein
Herr Prof. Kiesel	Shionogi, AstraZeneca, Novartis, Gedeon Richter, Mithra, AbbVie, Abbot (Mylan), Roche (Bevacizumab)	Shionogi, AstraZeneca, Novartis, Gedeon Richter, Mithra, AbbVie, Abbot (Mylan), Roche (Bevacizumab)	Shionogi, AstraZeneca, Novartis, Gedeon Richter, Mithra, AbbVie, Abbot (Mylan), Roche (Bevacizumab)	Nein	Claudia Lucas Stiftung	Nein	Mandatsträger DGE	Moderat Keine Abstimmung zu Bevacizumab
Frau Dr. Kloke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger DGP	kein

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Herr Dr. Koch	Gutachter vor Gericht Onkozert	Hexal/Sandoz Medac	Roche (Bevacizumab) NCO (New Concept Oncology)	Schattauer Verlag, Gyn praktische Onkologie Frauenheilkunde up2date	Valley Electroics AG	Roche (Bevacizumab) Bayer AG	Leitliniensekretär (ohne Stimmrecht)	Gering
Herr Prof. Kreißl	Nein	Ipsen Eisai SOBI Bayer Novartis	Novartis Sanofi Eisai Bayer GE	Sanofi	Terumo GE AstraZeneca/Sanofi Novartis	Endocyte Progenics	Stellv. Mandatsträger DGN	kein
Herr PD Küppers	Schlichtungsstelle Niedersachsen	Nein	Fortbildung Kolposkopie	Diverse Übersichtsartikel	Nein	Nein	Mandatsträger AG-CPC	kein
Herr Dipl.-Soz. Langer	Nein	Nein	AWMF	Nein	Nein	Nein	Moderator	kein
Herr Prof. Lellé	Ärztchamber Schlichtungsstelle Staatsanwaltschaft	Nein	Dr. Maier, München PD Küppers, Düsseldorf Dr. Hilal, Dortmund	Springer-Verlag Omnimed Verlag	Nein	Nein	Stellv. Mandatsträger AG-CPC	kein

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Frau Prof. Letsch	Nein	Tesaro	BMS, Roche (Bevacizumab), AstraZeneca, MSD (Pembrolizumab), Pfizer, Sanofi, Incyte	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin DGHO	Moderat Keine Abstimmung zu Bevacizumab Keine Abstimmung zu Pembrolizumab
Frau Prof. Lindel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Stellv. Mandatsträger ARO	kein
Frau Dr. Loessl	Nein	Nein	Nein	Nein	Werner und Hedy Berger-Jansen Stiftung	Nein	AGO der SGGG/SRO	kein
Frau Dr. Lotz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Expertin	kein
Herr Prof. Mallmann (08.03.2020)	FSH	Springer Verlag	Empfänger Prof. Mallmann: Roche (Bevacizumab) Empfänger Universitätsklinikum: Roche Pharma Astra Zeneca MSD	Keine	Astra Zeneca Fondazione Michelangelo Roche (Bevacizumab) Aeterna Zentaris Pfizer NSGO AGO Eisai GmbH	Keine	Mandatsträger AGO	Hoch Keine Abstimmung zu Bevacizumab; Enthaltung aus der Diskussion

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			GSK Lilly Novartis Abbvie Chiese Heinen und Löwenstein Hipp Kreienbaum Nestle					
Herr Dr. Mangold	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Aktien: Glaxo	Mandatsträger DGZ	Gering
Frau Prof. Marnitz	Nein	Nein	Nein	Nein	HTS	Nein	Mandatsträger DEGRO	kein
Frau Dr. Martignoni	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Expertin	kein
Herr Prof. Menke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger ABO	kein
Fr. Mergel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		kein

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Herr Prof. Merz	Nein	Illumina	Nein	Mitherausgeber Ultraschall in der Medizin	Biotest	Nein	Mandatsträger ARGUS	kein
Herr Dr. Möckel	Nein	Nein	DGGG	Nein	Nein	Nein	Stellv. Mandatsträger DGZ	kein
Frau Dr. Mumm	Nein	Servier	Nein	Nein	Nein	Nein	Stellv. Mandatsträgerin PSO	kein
Herr Prof. Münstedt	Ärztchammer Südbaden	Novartis	Imkerverein Baden, Imkerverein Duisburg, Imkerverein Zunsweier, NOGGO, DKG, Imkerverein Hasslach, Universität Heidelberg, LÄK Hessen, Imkerverein Ravensburg, Imkerverein Württemberg, Imkerverein Sindelfingen, Universität Aalen, Imkerverein Ochsenfurt,	Wie kann man Bienen im Umgang mit Krankheiten schützen? Salutogenetische Konzepte in der Imkerei Bienenprodukte in der Medizin: Apitherapie nach wissenschaftlichen Kriterien bewertet Handbuch gesunde Imker: Gefahren für den Imker erkennen - Krankheiten behandeln	Nein	Nebenerwerbsimkerei	Mandatsträger PRIO	kein

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Herr Prof. Mustea	Nein	Roche (Bevacizumab) Pharma Mar Olympus Tesaro MEDAC Lilly Daiichi Sankyo Evidera	Imkerverein Spaichingen, Imkerverein Stuttgart, Roche (Bvacizumab), DGS, BVF,	Nein	Molecular Health Medtronic SILS Studie	Nein	Mandatsträger NOGGO	Moderat Keine Abstimmung zu Bevacizumab
Herr Prof. Neis	Nein	AZÄD	ETC Saarbrücken GbR 0,5 Arbeitsplätze	Deutsche Ärzteblatt	ETC Saarbrücken GbR 0,5 Arbeitsplätze	Keine	Mandatsträger AZÄD	kein
Frau Dr. Nothacker (05.03.2020)	IQWiG	Nein	ÄK Niedersachsen Berlin School of Public Health	Nein	DFG DKG	Nein	Mitglied der AWMF	kein

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Berliner Urologische Gesellschaft DAG Selbsthilfe					
Frau Prof. Oechsle	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsche Krebshilfe	Nein	Stellv. Mandatsträger APM	kein
Herr Prof. Ortman (02.03.2020)	Die Forschenden Pharma-Unternehmen	AstraZeneca Novartis Roche (Bevacizumab)	AstraZeneca Pfizer	Nein	GBG, AGO, Roche (Bevacizumab), AstraZeneca, Medizinische Marktforschung Dortmund, German Breast Group AeternaZentaris	Nein	Mandatsträger ADT	Gering
Frau Paradies	Keine	AstraZeneca, MSD (Pembrolizumab)	AstraZeneca MSD (Pembrolizumab)	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger KOK	Moderat Keine Abstimmung zu Pembrolizumab
Frau Dipl.-Biol. Pöschel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger BDP	kein
Herr Prof. Reinhardt	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger DGN	kein
Herr PD Schmittl	Nein	Novartis, Boehringer Ingelheim, Lilly	Roche (Bevacizumab), BMS	Nein	Mologen	Nein	Mandatsträger BNHO	Gering

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Frau Sevnina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Expertin	kein
Herr Dr. Steiner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger BVF	kein
Herr PD Stromberger	Nein	Bristol Meyer Squibbs	Bristol Meyer Squibbs Merck, Serono	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger APM	kein
Herr Stübs	Nein	Nein	Roche (Bevacizumab)	Nein	Nein	Merck KGAA	Experte	Gering
Frau Dr. Sturdza	Nein	Nein	Elekta Roche (Bevacizumab)	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger OEGGG	Gering
Frau Tholen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Stellv. Mandatsträger ZVK	kein
Herr Prof. Vordermark	Nein	Fa. Bristol Myers Squibb Fa. Chugai Fa. Merck Fa. Roche (Bevacizumab)	Fa. Astra Zeneca Fa. Merck Fa. Lilly Fa. Ferring	Nein	Fa. Merck	Nein	Mandatsträger ARO	Gering

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Frau PD. Wesselmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied der DKG	kein
Frau Cand. PhD Wiedemann	Nein	Nein	Ev. Hochschule Rheinland-Westfalen-Lippe, Universität Witten/Herdecke	Publikationen im Rahmen der Promotion	Promotion Brustprothetische Versorgung von Frauen nach Mastektomie in Deutschland	Nein	Mandatsträger DGP	kein
Herr PD Wight (06.03.2020)	asim-Gutachterstelle (academy of swiss insurance medicine)	Nein	Nein	EBCOG (Lehrbuch)	Nein	Nein	Mandatsträger AGO der SGGG	kein
Frau Prof. Wimberger	Nein	Eisai Novartis	Novartis Roche (Bevacizumab) Astra Zeneca MGFG NOGGO	Georg Thieme Verlag	Amgen	Nein	Mandatsträger ESGO	Moderat Keine Abstimmung zu Bevacizumab
Herr Prof. Wittekind	Nein	UCC Leipzig	Nicer	UICC	Nein	Nein	Mandatsträger ATO	kein
Frau Dr. Zimmer, MPH, MA	GKV, Spitzenverband	BRCA Selbsthilfe	Schulungen MDS, MDK, GKV	DKH Blaue Reiter	Nein	Nein	Nein	kein

Name	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
(28.02.2020)	der Krankenkassen Gremien-beratung, GKV-Verbände, einzelne GKVen, stellv. Mitglied Expertenkommission Off-Label Onkologie, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Bonn, Beratung in S3-LL-Gruppen		Externe Lehrbeauftragte Studiengang Public Health, Universitätsmedizin Düsseldorf, Vortragstätigkeit auf Fachkongressen	Gutachten gemäß Auftraggeber Reviewtätigkeiten für Cochrane Hematological Malinancies				

Frau Dr. Zraik	Nein	Nein	Nein	Georg Thieme Verlag KG	Nein	Nein	Mandatsträger DGU	kein
----------------	------	------	------	------------------------	------	------	-------------------	------

14.7. Kapitel und Besetzung

Die Arbeitsgruppenleiter sind in der folgenden Auflistung bold.

Table 1: Kapitel und Besetzung

Kapitel	AG-Mitarbeiter
3 Epidemiologie	F.A. Stübs , M.C. Koch, F. Mergel, M.W. Beckmann
4 Prävention und Früherkennung	P. Hillemanns , B. Mangold, R. Lellé, M.C. Koch, M.W. Beckmann, M. Jentschke
5 Versorgungsstrukturen	M.W. Beckmann , T. Fehm, R. Wiedemann, M.C. Koch, S. Wesselmann
6 Patientinnenaufklärung	A. Sevnina , F.A. Stübs, H. Haase, R. Wiedemann, F. Mumm, M.W. Beckmann
7 Diagnostik	C.D. Alt , M.C. Koch, F.A. Stübs, E. Merz, J. Menke, M. Reinhardt, B. Zimmer
Kapitel	AG-Mitarbeiter
8 Pathologie	L.-C. Horn , B. Pöschel, D. Schmidt
9 Grundlagen der Therapie	D. Denschlag , M.W. Beckmann, F.A. Stübs, M.C. Koch, C. Dannecker

10 Operative Therapie	D. Denschlag , C. Dannecker, M.W. Beckmann, F.A. Stübs, M.C. Koch
11 Strahlentherapie	D. Vordermark , S. Marnitz, K. Loessl, A. Sturdza, C. D. Alt
12 Medikamentöse Therapie	F.A. Stübs , M.W. Beckmann, M.C. Koch, P. Mallmann
13 Supportivtherapie	K. Jordan , T. Dauelsberg
14 Psychoonkologie und Lebensqualität	B. Hornemann , J. Weis, H. Haase, F. Mumm
15 Integrative Medizin	C.C. Hack , M.W. Beckmann
16 Rehabilitation	T. Dauelsberg , M.C. Koch, U. Henschler, R. Tholen, L. Kiesel, R. Wiedemann
17 Nachsorge	M.C. Koch , P. Hillemanns, F.A. Stübs, V. Küppers, M.W. Beckmann
18 Lokalrezidiv	E. Wight , K. Loessl, M.C. Koch, M.W. Beckmann, B. Zimmer

19 Fernmetastasen	T. Fehm, P. Mallmann, M.C. Koch, M.W. Beckmann, A. Sturza, C. Grimm, A. Letsch, V.Hagen
20 Palliativmedizinische Begleitung	C. Stromberger, M. Kloke, A. Letsch
21 Kinderwunsch	L. Lotz, M.C. Koch, M.W. Beckmann
22 Zervixkarzinom in der Schwangerschaft	P. Wimberger, F.A. Stübs, M.W. Beckmann, M.C. Koch
23 Akzidentelles Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie	P. Hillemanns, A. Mustea, F.A. Stübs, M.C. Koch, D. Denschlag
24 Neuroendokrines Zervixkarzinom	T. Fehm, A. Bartens, F. Martogini, A. K. Dietl, D. Gantert

14.8. 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?	-	-
Gibt es eine Verschiebung der histologischen Subtypen in den letzten 10 Jahren?	-	-
Beeinflusst die Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva das Erkrankungsrisiko?	-	-
Themenkomplex II Prävention und Früherkennung		
keine Schlüsselfragen, S3-LL	Verweis auf komplementäre S3-Leitlinie	P. Hillemanns, B. Mangold, R. Lellé, M.C. Koch, M.W. Beckmann, M. Jentschke
Themenkomplex III Versorgungsstrukturen		
Verbessert die Behandlung von Patientinnen in gynäkologischen Krebszentren/onkologischen Zentren das klinische Behandlungsergebnis (DFS, MFS, OS)?	-	

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)?	-	-
Besteht eine longitudinale Dokumentation der Patientin von der Früherkennung über die Therapie bis zur Nachsorge?	-	-
Themenkomplex IV Patientinnenaufklärung		
Welche Inhalte soll die Aufklärung und Beratung der Patientin über die Diagnosestellung und die therapeutischen Konsequenzen haben?	-	-
In welcher Form (Setting) soll die Aufklärung und Beratung der Patientin erfolgen?	Geplant: Konsens; Letzendlich: Konsens	A. Sevnina, F.A. Stübs, H. Haase, R. Wiedemann, F. Mumm, M.W. Beckmann
Themenkomplex V Diagnostik		
Verbessert die Kolposkopie (inkl. gezielter Biopsie ggf. auch der umgebenden präinvasiven Läsionen) die OP-Planung beim Zervixkarzinom?	-	-
Ist die klinische Beurteilung des Lokalbefunds durch Inspektion und bimanuelle Untersuchung zur Therapieplanung ausreichend?	-	-
Verbessert der vaginale Ultraschall zur Einschätzung der Tumorausbreitung die Therapieplanung?	-	-

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Verbessert eine Nierenultraschalluntersuchung zur Einschätzung der Tumorausbreitung die Therapieplanung?	-	-
Verbessert ein MRT zur Einschätzung der Tumorausbreitung die Therapieplanung (auch bei organerhaltender Chirurgie, z.B. Trachelektomie)?	Geplant: systematische Recherche Letztendlich: systematische Recherche (SR/MA/RCT)	C.D. Alt, M.C. Koch, F.A. Stübs, E. Merz, J. Menke, M. Reinhardt, B. Zimmer
Verbessert ein CT zur Einschätzung der Tumorausbreitung die Therapieplanung (auch bei organerhaltender Chirurgie, z.B. Trachelektomie)?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	C.D. Alt, M.C. Koch, F.A. Stübs, E. Merz, J. Menke, M. Reinhardt, B. Zimmer
Verbessert ein PET oder PET/CT zur Einschätzung der Tumorausbreitung die Therapieplanung (auch bei organerhaltender Chirurgie, z.B. Trachelektomie)?	-	-
Ist ein CT Thorax/Abdomen zur Ausbreitungsdiagnostik Röntgen-Thorax und Abdomen-Sono überlegen?	-	-
Verbessert eine Skalenusultraschalluntersuchung zur Einschätzung der Tumorausbreitung die Therapieplanung?	-	-

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Wird durch ein operatives Staging der lokoregionalen Tumorausbreitung und des Lymphknotenstatus die Therapieplanung verändert?	-	-
Wie muss die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (z. B. einseitig/zweiseitig, blau/radioaktiv, Applikation) durchgeführt werden?	Geplant: systematische Recherche; Letztendlich: systematische Recherche (SR/MA/RCT)	D. Denschlag, M.W. Beckmann, F.A. Stübs, M.C. Koch, C. Dannecker
Ist die alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie als Staging der Lymphknoten ausreichend?	Geplant: systematische Recherche; Letztendlich: systematische Recherche (SR/MA/RCT)	D. Denschlag, M.W. Beckmann, F.A. Stübs, M.C. Koch, C. Dannecker
Ist das operative Staging (lokoregionalen Tumorausbreitung und Lymphknotenstatus) vor neoadjuvanter Chemotherapie sinnvoll?	-	-
Themenkomplex VI Pathologie		
Was ist eine Mikroinvasion bei Frühkarzinomen?	-	-
Welche herkömmlichen Prognosefaktoren sind von Bedeutung für die Therapieplanung? (Was sind herkömmliche?)	-	-
Welche neueren pathologischen Prognosefaktoren sind von Bedeutung für die Therapieplanung? (Was sind Neuere?)	-	-

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Welche Bedeutung hat L1 bei mikroinvasiven Karzinomen für Prognose und Therapie?	-	-
Welche Bedeutung hat L1 bei makroinvasiven Karzinomen für Prognose und Therapie?	-	-
Welche Bedeutung hat V1 bei mikroinvasiven Karzinomen für Prognose und Therapie?	-	-
Welche Bedeutung hat V1 bei makroinvasiven Karzinomen für Prognose und Therapie?	-	-
Welche Bedeutung hat Pn1 bei mikroinvasiven Karzinomen für Prognose und Therapie?	-	-
Welche Bedeutung hat Pn1 bei makroinvasiven Karzinomen für Prognose und Therapie?	-	-
Wie wird der Resektionsabstand im Gesunden bei Karzinomen angegeben?	-	-
Wie genau soll Präparat aufgearbeitet werden (SOP)?	-	-

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Wie wird die Stromainvasion angegeben?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	L.-C. Horn, B. Pöschel, D. Schmidt
Was ist eine tiefe Stromainvasion (v.a. bei großem Tumor)?	-	-
Wird durch ein Ultrastaging (ggf. in Verbindung mit SNLB) der Lymphknoten die Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen verbessert?	-	-
Welche Bedeutung hat das Ultrastaging für die weitere Therapie bzw. Prognose?	-	-
Themenkomplex VII Grundlagen zur Therapiewahl		
Sind in den Frühstadien (IB und II) die operative Therapie und die Radiochemotherapie gleichwertig?	-	-
Welche Ergebnisse der Diagnostik sollten Grundlage der Therapieentscheidung sein?	-	-
Soll ein operatives Staging Grundlage einer Therapiewahl sein?	-	-

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Was ist die Indikation zu einer adjuvanten Therapie?	-	-
Welche adjuvante Therapie wird nach welcher Indikation durchgeführt?	-	-
OP + RCHT	-	-
OP + CHT	-	-
RCHT + OP	-	-
RCHT + CHT	-	-
Themenkomplex VIII Operative Therapie		
Was ist die Therapie bei pT1a1 mit bzw. ohne Wunsch nach Fertilitätsershalt?	Geplant: Konsens Letztendlich: Konsens	D. Denschlag, M.W. Beckmann, F.A. Stübs, M.C. Koch, C. Dannecker
Ist bei pT1a1/pT1a2 mit Risiko-/Prognosefaktoren und Wunsch nach Fertilitätsershalt eine radikale Trachelektomie oder eine	-	-

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Zervixamputation notwendig?		
Ist bei pT1a1/pT1a2 ohne Risiko-/Prognosefaktoren und Wunsch nach Fertilitätserhalt eine radikale Trachelektomie oder eine Zervixamputation notwendig?	-	-
Sollte bei parametranen bzw. pelvin befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden?	-	-
Sollte bei paraaortal befallenen Lymphknoten auf die pelvine und/oder die radikale Hysterektomie verzichtet werden? (Ausmaß, anatomische Struktur, infra/supramesenterial)	-	-
Wie ist das bei der radikalen Hysterektomie (Standard) zu entfernende Parametrium bzw. Parakolpium definiert? Definition: Standard-OP	-	-
Ist die laparoskopische radikale Hysterektomie der abdominalen offenen Operation gleichwertig?	-	-
Sind nervensparenden Operationen adäquate Therapieformen im Vergleich zur radikalen Hysterektomie (Standard)?	-	-
Wann ist eine Salpingoovarektomie notwendig?	-	-

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Wie ist bei akzidentiellem Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie vorzugehen?	-	-
Hat die sekundäre HE nach prim RCHT einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS	-	-
Sollte die sekundäre HE nach primärer RCHT als radikale oder als einfache Hysterektomie durchgeführt werden?	-	-
Themenkomplex IX Strahlentherapie		
Was ist die Standard-RT/RCHT inklusive perkutan und Brachytherapie [bildgestützt:konventionell/CT/MRT]? (primär, adjuvant)	-	-
Hat eine pelvine Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pN1 pelvin nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?	-	-
Hat eine paraaortale Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pM1 paraaortal nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?	-	-
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/RCT)	D. Vordermark, S. Marnitz, K. Loessl, A. Sturdza, C. D. Alt

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?		
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?		
Gibt es klinische Situationen, in denen die intraoperative Strahlentherapie eine Rolle spielt?	-	-
Welchen Einfluss auf die Prognose hat eine Anämie unter Radiochemotherapie?	-	-
Themenkomplex X Medikamentöse Therapie		
Ist die neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Operation der primären Radiochemotherapie (perkutan + Brachytherapie) gleichwertig?	-	-
Welche Substanzen sollten bei der neoadjuvanten Chemotherapie verwendet werden?	-	-
Wie sollte die neoadjuvante Chemotherapie appliziert werden?	-	-

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Wie wird der therapeutische Effekt der neoadjuvanten CHT dokumentiert/gemessen?	-	-
Wie sind histologisch gesicherte positive Lymphknoten (pelvin, paraaortal) nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch so- wie für die weitere Therapieplanung zu bewerten?	-	-
Wie sind radiologisch gesicherte positive Lymphknoten (pelvin, paraaortal) nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch so- wie für die weitere Therapieplanung zu bewerten?	-	-
In welchen Resektionsgrenzen sollte nach neoadjuvanter Chemotherapie operiert werden?	-	-
Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der prim alleinigen OP mit adjuvanten Therapien gleichwertig?	-	-
Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der prim alleinigen OP ohne adjuvanten Therapien gleichwertig?	-	-

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Gibt es Indikationen zur adjuvanten posttherapeutischen Chemotherapie?	-	-
Welche Substanzen sollten bei der adjuvanten Chemotherapie verwendet werden?	-	-
Wie sollte die adjuvante Chemotherapie appliziert werden?	-	-
Wie wird der therapeutische Effekt der adjuvanten CHT dokumentiert/gemessen?	-	-
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?	-	-
Bis zu welchem FIGO-Stadium ist Fertilitätserhalt möglich?	-	-
Welche tumorspezifische Therapie kann in welcher SS-Woche durchgeführt werden? (Flowcharts geplant)	-	-

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Wie ist die Fertilität, Schwangerschaftsverlauf bzw. Geburt nach Trachelektomie?	-	-
Wie ist die Fertilität, Schwangerschaftsverlauf bzw. Geburt nach Konisation?	-	-
Themenkomplex XII Supportivtherapie		
Was ist die effektive Therapie von Nebenwirkungen der zervixkarzinomspezifischen (medikamentösen) Therapie [5-FU, Cisplatin, Radiatio]?	-	-
Themenkomplex XIII Psychoonkologie		
keine Schlüsselfragen, S3-LL, Spez. Statements (Prof. Weis PSO)	-	-
Themenkomplex XIV Psychosoziale Medizin+		
Welche Messinstrumente eignen sich zur Ermittlung der Lebensqualität von Patientinnen bei Zervixkarzinom?	-	-
Welche psychosozialen Hilfen sollen der Patientin angeboten werden?	-	-
Zu welchem Zeitpunkt sollen psychosoziale Hilfen der Patientin angeboten werden?	-	-
In welchem Maße gelingt nach Zervixkarzinombehandlung die	-	-

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
berufliche Reintegration?		
Themenkomplex XV Komplementäre und Alternative Medizin		
Gibt es alternativmedizinische Behandlungsoptionen, die eine konventionelle medizinische Behandlung ersetzen könnten?	-	-
Wenn ja, welche?	-	-
Gibt es komplementärmedizinische Maßnahmen, die geeignet sind, die konventionelle Therapie sinnvoll zu unterstützen?	-	-
Wenn ja welche und in welchen Therapiesituationen?	-	-
Themenkomplex XVI Rehabilitation		
Welche (physiotherapeutischen) Maßnahmen gibt es bei postoperativen Bewegungsstörungen ?	-	-
Welche Maßnahmen gibt es bei Blasenfunktionsstörungen/radiogene Zystitis?	-	-
Welche Maßnahmen gibt es bei Darmfunktionsstörungen/radiogene Proktitis?	-	-

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Welche Maßnahmen gibt es bei Lymphödem?	-	-
Was ist die suffiziente Therapie des Lymphödems und wann sollte begonnen werden (Präventive Lymphdrainage?)?	-	-
Welchen therapeutischen Optionen gibt es nach Denervierung?	-	-
Was ist die optimale Therapie und Prophylaxe vulvovaginaler Beschwerden? Haben diese Therapien Auswirkungen auf DFS, MFS, OS?	-	-
Kann Bewegungstherapie eine Fatigue reduzieren ? Welche Therapiefrequenzen sind notwendig ?	-	-
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?	-	-
Führt die Zytologie nach primärer Therapie zu einer früheren Er-	-	-

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
kennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?		-
Führt die Kolposkopie nach primärer Therapie zu einer früheren Erkennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	-	-
Führt die Vaginalsonographie nach primärer Therapie zu einer früheren Erkennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	-	-
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?	-	-
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?	-	-
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?	-	-
Führt die Zytologie nach primärer Therapie zu einer früheren Erkennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	-	-
Führt die Kolposkopie nach primärer Therapie zu einer früheren Erkennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	-	-
Führt die Vaginalsonographie nach primärer Therapie zu einer früheren Erkennung von Rezidiven oder präinvasiven Läsionen und somit zu einer Verbesserung des DFS, MFS, OS?	-	-
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?	-	-

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?	-	-
Welche Untersuchung (inklusive Bildgebung und Tumormarker SCC) in welchem Intervall verbessert das DFS, MFS, OS im Rahmen der Nachsorge bei asymptomatischer Patientin?	-	-
Welche Untersuchung (inklusive Bildgebung und Tumormarker SCC) in welchem Intervall verbessert das DFS, MFS, OS im Rahmen der Nachsorge bei symptomatischer Patientin?	-	-
Verbessert die Nachsorge das DFS, MFS, OS?	-	-
Wenn ja in welcher Form?	-	-

Wenn nein, was sollte dann Ziel der Nachsorge sein?	-	-
Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Themenkomplex XVIII Lokalrezidiv		
Welche Therapien sind wirksam und sinnvoll beim Rezidiv? (inklusive zielgerichtet)	-	-
Welche medikamentöse Therapie sollte bei nicht-operablem bzw. nicht-zu bestrahlendem Rezidiv verabreicht werden (Welche Substanzen, Welche Dosierung)?	-	-
Welche medikamentöse Therapie sollte nach Cisplatin-Vorbehandlung verabreicht werden?	-	-
Welche Rolle spielt die Bildgebung bei der Diagnostik (Sono, MRT, CT, PET oder PET-CT) von Rezidiven? (Therapieplanung/Therapiemonitoring)	Geplant: systematische Recherche Letztendlich: systematische Recherche (SR/MA/RCT)	C.D. Alt, M.C. Koch, F.A. Stübs, E. Merz, J. Menke, M. Reinhardt, B. ...
Welche Möglichkeiten der Bestrahlung gibt es nach Radiochemotherapie?	-	-
Wann ist eine Exenteration indiziert?	-	-

Wie kann prätherapeutisch (invasiv, nicht invasiv) die Resektabilität eines Rezidivs beurteilt werden?	-	-
Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Gibt es Indikationen zur Debulking-OP eines Rezidivs?	-	-
Gibt es eine Indikation zur Hyperthermiebehandlung (allein oder in Kombination) beim Rezidiv?	-	-
Themenkomplex XIX Metastasen		
Welche Therapien sind wirksam und sinnvoll bei Metastasen? (inklusive zielgerichtet)	Geplant: Letztendlich systematische Recherche (SR/MA/RCT)	T. Fehm, P. Mallmann, M.C. Koch, M.W. Beckmann, A. Sturdza, C. Grimm, A. Letsch, V.Hagen
Welche medikamentöse Therapie sollte bei neu aufgetretenen Metastasen verabreicht werden (welche Substanzen, Dosierungen)?	Geplant: Letztendlich systematische Recherche (SR/MA/RCT)	T. Fehm, P. Mallmann, M.C. Koch, M.W. Beckmann, A. Sturdza, C. Grimm, A. Letsch, V.Hagen
Welche Therapie sollte nach Cisplatin-Vorbehandlung verabreicht werden?	Geplant: Letztendlich systematische Recherche (SR/MA/RCT)	T. Fehm, P. Mallmann, M.C. Koch, M.W. Beckmann, A. Sturdza, C. Grimm, A. Letsch, V.Hagen
Welche Rolle spielt die Bildgebung bei der Diagnostik (Sono, MRT, CT, PET oder PET-CT, Szinti) von Metastasen? (Therapieplanung/Therapiemonitoring)	-	-

Welche Bedeutung hat pM1 (paraaortal) im Vergleich zu pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) für die Therapie?	-	-
--	---	---

Schlüsselfrage	Strategie (geplante und durchgeführte)	Autorengruppe
Welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiatio)?	-	-
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	C. Stromberger, M. Kloke, A. Letsch
Welche palliativmedizinischen Bedürfnisse der Patientinnen sind im Rahmen des Behandlungskonzepts zu berücksichtigen?	Geplant: Konsens und LL-Übernahme Letztendlich: Konsens und LL-Übernahme	C. Stromberger, M. Kloke, A. Letsch
Wie kann die angemessene Berücksichtigung dieser Bedürfnisse sichergestellt werden?	Geplant: Konsens und LL-Übernahme Letztendlich: Konsens und LL-Übernahme	C. Stromberger, M. Kloke, A. Letsch


14.9. Zeitlicher Ablauf, methodische Schritte, Verantwortlichkeiten des Updates der S3-Leitlinie 2016-2021

Thema	Verantwortlich	Aufgaben	Zeitfenster
Initialisierung/ Vorbereitung	Leitlinienkoordination	<p>Erstellung eines Projektablaufplans</p> <p>Fördermittelbeantragung</p> <p>Konstituierung der Leitlinien-Steuergruppe</p> <p>Konstituierung des Redaktionsteams (Koordinator, wissenschaftlicher Mitarbeiter, 3 Experten)</p> <p>Erstellung des Leitlinien-Anmeldeformulars für AWMF</p> <p>Einladung der noch hinzuzuziehenden Fachgesellschaften/Organisationen</p> <p>Bitte um Benennung eines Mandatsträgers</p> <p>Formale Anmeldung der Leitlinie bei der AWMF</p>	Bis 06/2017
Evidenzaufarbeitung	Leitlinienkoordination	<p>Systematische Literaturrecherche</p> <p>Aufarbeitung der Literatur</p> <p>Bewertung der eingeschlossenen Literatur</p> <p>Versand der eingeschlossenen Literatur an die LL-Gruppe</p>	05/19


1. Kick-Off Treffen	Alle	<p>Methodikrefresher</p> <p>Umgang mit CoI</p> <p>Vorstellung der Literatur der LL-Gruppe</p> <p>Vorstellung der neuen LL-Struktur (Umstellung der Kapitel)</p>	
Erstellung der HGT; Empfehlungen und Statements	HGT; und Alle	<p>Erstellung der HGT; Empfehlungen und Statements durch die AG's</p> <p>Zirkulation der HGT; Empfehlungen und Statements innerhalb der AG'S und der Leitlinienkoordination</p>	Bis 02/20
Konsensuskonferenz	Alle	strukturierte Abstimmung der neuen Statements/Empfehlungen	03/20
Nachbereitung	Alle	Gemäß den Beschlüssen, method. Vorgaben s. Protokoll	Bis 04/20

Ausarbeitung: Konsultationsphase und Verabschiedung	Leitlinienkoordinati on	Zusammenfügung der Texte, Endredaktion, Ausarbeitung von Langversion Kurzversion, Algorithmen, Vorbereitung der Patientinnenversion Leitlinienmethodenreport wird bereits prospektiv entworfen und im Projektverlauf kontinuierlich fortgeschrieben) (Koordinator) Ausarbeitung der QI Publikation	Bis 01/21
---	----------------------------	---	-----------

14.10. Sign-Checkliste

		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: 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			
<i>In a well conducted systematic review:</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> If no reject
1.2	A comprehensive literature search is carried out	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> If no reject
1.3	At least two people should have selected studies.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	At least two people should have extracted data.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The status of publication was not used as an inclusion criterion.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.6	The excluded studies are listed.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.7	The relevant characteristics of the included studies are provided.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.12	Conflicts of interest are declared.	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?	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <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:		

 Methodology Checklist 2: Controlled Trials	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)	
Guideline topic:	Key Question No: Reviewer:
<p>Before completing this checklist, consider:</p> <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):	
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY	
<i>In a well conducted RCT study...</i>	<i>Does this study do it?</i>
1.1 The study addresses an appropriate and clearly focused question.	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.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3 An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4 The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	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.	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.	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.	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?	
1.9 All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <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.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	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?	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	
2.4	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.	

15. Literatur

1. 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]. [cited 2020; Available from: <https://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>.
2. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms - Langversion 4.2 - August 2019 AWMF-Registernummer: 032-045OL* Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf.
3. 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.
4. SIGN, *SIGN: Management of Cervical Cancer*. 2008.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Gouy, S., et al., *Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(24): p. 3026-33.
9. Tsai, C.S., et al., *A prospective randomized trial to study the impact of pretreatment FDG-PET for cervical cancer patients with MRI-detected positive pelvic but negative para-aortic lymphadenopathy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(2): p. 477-84.
10. 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.
11. Ding, X.P., L. Feng, and L. Ma, *Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer: PET versus PET/CT: a systematic review and meta-analysis*. *Arch Gynecol Obstet*, 2014. **290**(4): p. 741-7.
12. Xiao, Y., et al., *Positron emission tomography alone, positron emission tomography-computed tomography and computed tomography in diagnosing recurrent cervical carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. *Arch Med Sci*, 2014. **10**(2): p. 222-31.
13. 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.
14. Ruscito, I., et al., *Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes-A Meta-Analysis*. *Ann Surg Oncol*, 2016. **23**(11): p. 3749-3756.
15. Frumovitz, M., et al., *Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial*. *The Lancet Oncology*, 2018. **19**(10): p. 1394-1403.
16. 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.
17. 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.
18. Rydzewska, L., et al., *Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **12**: p. CD007406.
19. Ramirez, P.T., et al., *Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(20): p. 1895-1904.
20. Lin, Y., et al., *Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis*. *Radiat Oncol*, 2018. **13**(1): p. 177.
21. Green, J., et al., *Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD002225.

22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. *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.
26. 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.
27. 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.
28. Harima, Y., et al., *A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer*. Int J Hyperthermia, 2016. **32**(7): p. 801-8.
29. *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3 – Februar 2020 AWMF-Registernummer: 032/054OL Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf*.
30. Leitlinienprogramm_Onkologie, *S3 Leitlinie "Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten"* (AWMF-Registernummer 032 - 051OL). 2014.
31. 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.
32. 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.
33. Hosker, G., J.D. Cody, and C.C. Norton, *Electrical stimulation for faecal incontinence in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD001310.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Cramp, F. and J. Daniel, *Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD006145.
40. 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.
41. Scatchard, K., et al., *Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **10**: p. CD006469.
42. 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.
43. 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.
44. Kitagawa, R., et al. *Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2015. **33**, 2129-35 DOI: 10.1200/JCO.2014.58.4391.

45. Lorusso, D., et al., *A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer*. *Gynecol Oncol*, 2014. **133**(1): p. 117-23.
46. 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.
47. Tewari, K.S., et al. *Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240)*. *Lancet*, 2017. **(no pagination)**, DOI: 10.1016/S0140-6736%2817%2931607-0.
48. Chung, H.C., et al., *Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(17): p. 1470-1478.
49. Frenel, J.S., et al., *Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(36): p. 4035-4041.
50. Haun, M.W., et al., *Early palliative care for adults with advanced cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **6**: p. Cd011129.
51. Adler, K., et al., *Integration of palliative care into intensive care : Systematic review*. *Anaesthesist*, 2017. **66**(9): p. 660-666.
52. Dalgaard, K.M., et al., *Early integration of palliative care in hospitals: A systematic review on methods, barriers, and outcome*. *Palliat Support Care*, 2014. **12**(6): p. 495-513.
53. Davis, M.P., et al., *A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses*. *Ann Palliat Med*, 2015. **4**(3): p. 99-121.
54. Gaertner, J., et al., *Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis*. *Bmj*, 2017. **357**: p. j2925.
55. Hui, D., et al., *Integration of oncology and palliative care: a systematic review*. *Oncologist*, 2015. **20**(1): p. 77-83.
56. Tassinari, D., et al., *Early Palliative Care in Advanced Oncologic and Non-Oncologic Chronic Diseases: A Systematic Review of Literature*. *Rev Recent Clin Trials*, 2016. **11**(1): p. 63-71.
57. *Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung; AWMF-Registernummer: 128/001-OL* [cited Januar 2020; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_2.1_Langversion.pdf].
58. Hui, D., et al., *Referral Criteria for Outpatient Palliative Cancer Care: A Systematic Review*. *Oncologist*, 2016. **21**(7): p. 895-901.
59. Fader, A.N., et al., *Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation*. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. **203**(2): p. 113 e1-6.
60. 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.
61. 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>].
62. 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.
63. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. Version 2.4. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk-offline.html>.
64. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 2.1*. 2017; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>.
65. Deutsche Krebsgesellschaft. *Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren Auditjahr 2019 / Kennzahlenjahr 2018*. 2020. Verfügbar: . Available from: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualit%C3%A4tsindikatoren_gyn%C3%A4kologische-krebserkrankungen_2020-A1_200611.pdf&cid=83501.
66. Bonte, A.S., et al., *Quality indicators for the management of endometrial, cervical and ovarian cancer*. *Eur J Surg Oncol*, 2019. **45**(4): p. 528-537.

67. Luyckx, A., et al., *Acceptability of quality indicators for the management of endometrial, cervical and ovarian cancer: results of an online survey*. BMC Womens Health, 2020. **20**(1): p. 151.
68. Cibula, D., et al., *European Society of Gynaecological Oncology quality indicators for surgical treatment of cervical cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2020. **30**(1): p. 3-14.
69. *Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Aktivitäten wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften – Fassung vom 10. November 2017*. [cited 2020 01.09.2020]; Available from: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-Publikationen/20171110_AWMF_Empfehlungen_zu_Interessenkonflikten_V2.2_f.pdf.
70. DeGroof, A., et al., *When performance management works: a study of the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program*. Cancer, 2014. **120**(S16): p. 2566-74.
71. Iwamoto, M., F. Nakamura, and T. Higashi, *Monitoring and evaluating the quality of cancer care in Japan using administrative claims data*. Cancer Sci, 2016. **107**(1): p. 68-75.
72. Watanabe, T., et al., *Quality indicators for cervical cancer care in Japan*. J Gynecol Oncol, 2018. **29**(6): p. e83.
73. Public Health Scotland, Information Services Division (ISD),. *Cervix & Endometrial Cancer Quality Performance Indicators. Patients diagnosed between October 2014 and September 2017*. 2018 12.08.2020]; Available from: <https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Quality-Indicators/Publications/2018-12-18/2018-12-18-Cervix-and-Endometrial-QPI-Report.pdf>.
74. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). *Organisation of care for adults with a rare or complex cancer – Concrete proposals for 14 cancer types. Addendum to KCE Report 219*. KCE Reports 2014; Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_219S_Rare_cancers_Proposals_Addendum.pdf.