Leitlinienprogramm Onkologie

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

Version 3.1 - November 2026
AWMF-Registernummer: 032-033OL

Leitlinie (Langversion)

Federführende Fachgesellschaft(en):

- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

DKG Krebsgesellschaft · Deutsche Krebshilfe Helfen. Forschen. Informieren. · AWMF

Deutsche Krebshilfe
HELFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

Diese Leitlinie wurde von der Stiftung Deutsche Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) finanziert.

Helfen auch Sie: www.krebshilfe.de/spenden

HELFEN AUCH SIE

JETZT SPENDEN

Digitale Leitlinienformate

Die onkologischen Leitlinien sind auch in einer App und einer Webansicht (Leitlinien-Hub) mit zahlreichen Such- und Filterfunktionen verfügbar.



iOS App

Android App

Leitlinien Onkologie hub

PatientInnenLeitlinien

Zu den onkologischen Leitlinien gibt es auch laienverständliche Versionen – sogenannte PatientInnenLeitlinien. Diese stehen als PDFs zur Verfügung, können aber auch kostenfrei als Broschüre bestellt werden.

www.krebshilfe.de/infomaterial



Federführende Fachgesellschaft(en)





Weitere beteiligte Organisationen

- AGO-Studiengruppe
- Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)
- Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Radiologie (AGR) der DGGG
- Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE)
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der DGGG und DKG (AGO)
- Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)
- Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)
- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)
- Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)
- Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)
- Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie in der DGGG (AG-CPC)
- Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD)
- Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO) in der DGAV und der DKG
- Berufsverband der Frauenärzte (BVF)
- Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP)
- Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
- Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (BLFG)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)
- Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP)
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
- Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
- Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen (DVSG)
- Frauenselbsthilfe Krebs - Bundesverband (FSH)
- Kompetenz-Centrum Onkologie (KCO)
- Komplementäre Leitlinie zur Früherkennung
- Koordination und Redaktion

- Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)
- Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)
- Physio Deutschland - Deutscher Verband für Physiotherapie
- Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
- Zertifizierungskommission der DKG: Gynäkologische Krebszentren

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Vorwort

Vorwort 2026

Um dem medizinischen Fortschritt Rechnung zu tragen, werden S3-Leitlinien in regelmäßigen Abständen aktualisiert. Nach 2014 und 2021 legen wir nun die dritte Version der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom vor. Die erneute Überarbeitung war nötig, um die neuen Studiendaten im operativen und medikamentösen Bereich zu berücksichtigen.

In gewohnter Weise wurden die Mandatsträger durch ihre entsprechenden Fachgesellschaften mandatiert. Nach Beurteilung der Conflict of Interests wurden die Mandatsträger in die entsprechenden Arbeitsgruppen eingeteilt. Die Literatur wurde nach standardisierten Kriterien gescreent, PICO-Fragen formuliert und die Evidenz bewertet. Die Ergebnisse wurden an der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellt.

Die starken Empfehlungen der S3-Leitlinien bilden die Grundlage für die Qualitätsindikatoren, welche zur Zertifizierung von Gynäkologischen Krebszentren herangezogen werden. In der WiZen-Studie wurde untersucht, ob die Erstbehandlung von ausgewählten Karzinomen (u.a. Zervixkarzinom) in Krankenhäusern mit und ohne Zertifikat der DKG mit einem veränderten Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) assoziiert ist. Es konnte gezeigt werden, dass die Mortalität durch eine Behandlung in einem zertifizierten Zentrum niedriger ist. Bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom war der Effekt der Risikoreduktion besonders hoch.

Die neue Leitlinie und damit die zugrunde liegende Evidenz bildet die neue Datenlage ab und bildet den neuen Standard in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Dadurch wird die Versorgung der betroffenen Patientinnen weiter verbessert.

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann — S3-Leitlinienkoordinator

Prof. Dr. Tanja Fehm — S3-Leitlinienkoordinatorin

PD Dr. Frederik A. Stübs — Leitlinien-Sekretariat

Juli 2026

Wesentliche Neuerungen

Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie (Version 3.0, 2026)

Zu den neuen Punkten gehören:

- FIGO 2018 Klassifikation

Die Grundlage für die Empfehlungen und Statements in dieser Leitlinie ist weiterhin die FIGO-Klassifikation von 2009. Die Studien, die den Empfehlungen und Statements zugrunde liegen, basieren weiterhin auf der alten FIGO 2009 Klassifikation.

- Operation

In den Tumorstadien FIGO IB1 (2009) ist die offene radikale Hysterektomie weiterhin der Therapiestandard. Bei Patientinnen mit Tumor ≤2 cm und Vorliegen der SHAPE-Kriterien (zervikale Stromainfiltration unter 1 cm im Konus/LEEP oder unter 50% im MRT, keine Lymphknotenmetastasen) ist eine einfache Hysterektomie eine weitere Therapieoption. Sind tumorfreie Resektionsränder nach klinischer und bildgebender Einschätzung (MRT) erreichbar, dann ist bei Tumoren bis FIGO IB1 (2009)) eine Konisation mit R0-Status vor einer radikalen Hysterektomie eine Möglichkeit die Prognose zu verbessern. Bei Tumoren ≤ 2cm ist eine alleinige bilaterale Sentinellymphknotenbiopsie mit deutlich weniger Morbidität vergesellschaftet. Bei Patientinnen mit Tumoren ≤ FIGO IIA (2009) ist bei unauffälligen Lymphknoten in der Bildgebung ein operatives Lymphknoten-Staging zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen empfohlen.

- Radiochemotherapie

Bei Patientinnen mit Tumoren ≥ FIGO IIB (2009) ist die Radiochemotherapie weiterhin der Standard. Die MRT-geplante Brachytherapie ist weiterhin fester Bestandteil in der kurativen Therapie. Bei Patientinnen in den Stadien IB/IIA mit pelvinem nodalem Befall (FIGO 2009) und in dem Stadium FIGO IIB (2009) ist eine Induktionschemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel (entsprechend Schema der INTERLACE-Studie) vor einer Radiochemotherapie eine Therapieoption. Patientinnen im Stadium III/IV (FIGO 2014) profitieren von einer zusätzlichen simultanen Therapie und sequentiellen Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab zu einer Radiochemotherapie (entsprechend Schema der KEYNOTE-A-18-Studie) erhalten.

- Systemtherapie in der rezidivierten oder metastasierten Situation.

Für Patientinnen mit einem rezidivierten/persistierenden oder metastasierten PD-L1 experimierenden Zervixkarzinom (CPS ≥1) ist eine platin- und taxanhaltige Chemotherapie in Kombination mit Pembrolizumab mit oder ohne Bevacizumab der neue Therapiestandard. Ab der zweiten Linie ist für diese Patientinnen Tisostumab Vedotin eine weitere Therapieoption. Bei Patientinnen, die zuvor keinen Immuncheckpoinhibitor erhalten haben, ist ab der zweiten Linie Cemiplimab empfohlen. Nach Progress auf die Standardtherapie wird aber der dritten Linie eine Monochemotherapie durchgeführt.

Inhalt

Vorwort 2

Wesentliche Neuerungen 3

1 Informationen zu dieser Leitlinie 12

1.1 Herausgeber 12

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en) 12

1.3 Finanzierung der Leitlinie 12

1.4 Kontakt 12

1.5 Zitierweise 12

1.6 Besonderer Hinweis 13

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie 13

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie 14

1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe 14

1.9.1 Koordination 14

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen 15

1.9.3 Arbeitsgruppen 18

1.9.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht) 21

1.9.5 Patientenbeteiligung 21

1.9.6 Methodische Begleitung 21

1.9.7 Auftragnehmer der Leitliniengruppe 22

1.10 Abkürzungsverzeichnis 22

2 Einführung 33

2.1 Geltungsbereich und Zweck 33

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung 34

2.1.2 Adressaten 36

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren 36

2.2 Grundlagen der Methodik 37

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung 37

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung 38

2.2.3 Statements 39

2.2.4 Expertenkonsens (EK) 39
2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte 40

3 Epidemiologie 42

3.1 Inzidenz und Mortalität 42

3.2 Histologische Subtypen 44

3.3 Risikofaktoren 45

3.4 Genetische Risikofaktoren / Co-Faktoren 47

4 Prävention und Früherkennung 48

4.1 Primärprävention – HPV-Impfung 48

4.2 Sekundärprävention – Zervixkarzinomfrüherkennung 49
4.2.1 Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland 49
4.2.2 Programm zur Zervixkarzinomfrüherkennung seit dem Jahr 2020 49

5 Patientinnenaufklärung 51

5.1 Patientinneninformation und -aufklärungsinhalte 51
5.1.1 Diagnosemitteilung 53
5.1.2 Aufklärung über die Behandlung 57

6 Diagnostik 62

6.1 Stadiendefinition – Begrifflichkeiten 62

6.2 Diagnostik als Grundlage der Therapiewahl 63
6.2.1 Konsentierte Abbildungen der Leitliniengruppe zur Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung 64
6.2.2 Empfehlungen zur Diagnostik 67

6.3 Transvaginale Sonographie in der Diagnostik des Zervixkarzinoms 73

7 Pathologie 75

7.1 Klassifikation invasiver Zervixkarzinome 76
7.1.1 Tumortypisierung 76
7.1.2 HPV-assoziierte versus HPV-unabhängige Zervixkarzinome 76
7.1.3 Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen 78
7.1.4 Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms 80

7.1.5 Definition TNM-relevanter Parameter ... 80
7.2 Aufarbeitung des Gewebes ... 83
7.2.1 Diagnostische Biopsien ... 83
7.2.2 Konisationen ... 84
7.2.3 Trachelektomie ... 86
7.2.4 Präparat nach radikaler Hysterektomie ... 88
7.2.5 Adnexektomie / Salpingektomie ... 93
7.2.6 Lymphonodektomie-Präparate ... 95
7.2.7 Sentinel-Lymphknoten ... 97
7.3 Morphologische Prognosefaktoren ... 99
8 Grundlagen der Therapie ... 106
8.1 Primäre Therapie ... 107
8.2 Stadienabhängige Therapie ... 108
8.2.1 Therapie der präinvasiven Läsionen ... 108
8.2.2 Standard-Therapie des invasiven Zervixkarzinoms ... 108
9 Operative Therapie ... 120
9.1 Therapieprinzpien beim frühen Zervixkarzinom (FIGO I bis FIGO IIA) ... 120
9.2 Operatives Vorgehen ... 121
9.3 Zugangsweg bei der operativen Therapie ... 124
9.4 Konisation vor Hysterektomie ... 128
9.5 Einfache Hysterektomie als operative Therapie des frühen Zervixkarzinom ... 129
9.6 Operative Verfahren zum Fertilitätserhalt beim Zervixkarzinom ... 131
9.7 Operative Therapie der Lymphknoten ... 135
9.7.1 Sentinellymphknotenbiopsie ... 136
9.7.2 Operatives Lymphknotenstaging vor geplanter definitiver Radiochemotherapie ... 140
9.7.3 Lymphknotendebulking vor geplanter Radiochemotherapie ... 142
9.8 Vorgehen nach primärer Radio(chemo)therapie ... 142
10 Strahlentherapie ... 144
10.1 Radio(chemo)therapie ... 144
10.1.1 Techniken der Radiatio (perkutane Strahlentherapie) ... 144
10.1.2 Brachytherapie in der primären kombinierten Radio(chemo)therapie ... 146

10.1.3 Indikation zur primären Radiatio oder Radio(chemo)therapie 147
10.1.4 Technische Durchführung der Brachytherapie 149
10.1.5 Technik der simultanen Chemotherapie 149
10.1.6 Adjuvante Radio(chemo)therapie 150
10.1.7 Adjuvante (sekundäre) Hysterektomie nach kompletter Radio(chemo)therapie 153
10.1.8 Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie 154
10.1.9 Induktionschemotherapie vor Radiochemotherapie 155
10.1.10 Immuntherapie während und nach primärer Radiochemotherapie 156
10.1.11 Neoadjuvante Radio(chemo)therapie 157
10.1.12 Tumorblutung: Rolle von Strahlenherapie und Embolisation 158
10.1.13 Ovarerhalt und Fertilität 159
10.1.14 Adjuvante Brachytherapie 159
10.1.15 Intraoperative Radiotherapie 159
10.1.16 Anämie unter Radio(chemo)therapie 160
10.1.17 Hyperthermie beim Zervixkarzinom 161

11 Medikamentöse Therapie 163

11.1 Neoadjuvante medikamentöse Therapie 163

11.2 Adjuvante medikamentöse Tumortherapie 167

12 Supportivtherapie 168

12.1 Antiemetische Prophylaxe und Therapie 168
12.1.1 Tumortherapie induzierte Anämie 168
12.1.2 Prophylaxe der Tumortherapie induzierten Neutropenie mit granulopetischen Wachstumsfaktoren 168
12.1.3 Tumortherapie induzierte Nausea und Emesis 168
12.1.4 Tumortherapie induzierte Diarrhoe 168
12.1.5 Orale Mucositis durch systemische Tumortherapie 169
12.1.6 Tumortherapie induzierte Hauttoxizität 169
12.1.7 Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN) 169
12.1.8 Ossäre Komplikationen 169
12.1.9 Paravasate 169
12.1.10 Immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) durch Immuncheckpoint-Inhibitoren 169
12.1.11 Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie 169

12.2 Lokoregionäre Nebenwirkungen 169
12.2.1 Lymphödem 169
12.2.2 Vaginaltrockenheit, Vaginalstenose und Vaginalfibrose 170
12.2.3 Sexuelle Funktionsstörungen 170

13 Psychoonkologie 171
13.1 Psychoonkologische Hilfen 171
14 Integrative Medizin 175
14.1 Einführung 175
14.2 Begriffsdefinition 175
14.3 Beratung zum Bereich Komplementärer und Alternativer Medizin (CAM) 176
14.4 Bedeutung alternativmedizinischer Methoden 176
14.5 Bedeutung komplementärmedizinischer Methoden 176
14.5.1 Reduktion von Nebenwirkungen 177
14.5.2 Fazit für die Praxis 177
15 Rehabilitation 178
15.1 Berufliche Reintegration 178
15.1.1 Prärehabilitation 179
15.1.2 Ziele der Rehabilitation 179
15.1.3 Überwindung körperlicher, seelischer und sozialer Folgen 180
15.1.4 Berufliche Hilfestellungen 180
15.1.5 Studienlage zur Rehabilitation bei onkologischen PatientInnen 181
15.1.6 Kostenträger und gesetzliche Grundlage 181
15.1.7 Bio-psycho-soziales Modell 181
15.1.8 Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) 182
15.2 Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation 182
15.3 Therapie von Lymphödemen im Rahmen der Rehabilitation 183
15.4 Behandlung des Fatigue-Syndroms im Rahmen der Rehabilitation 184
15.5 Sexualität 185
16 Nachsorge 187
16.1 Nachsorge ohne Rezidivverdacht 189
16.2 Anamnese, körperliche Untersuchung und Zytologie 191
16.3 Kolposkopie, HPV und Sonographie 192
16.4 Tumormarker 193

16.5 Bildgebende Verfahren 193
16.6 Erweiterte Diagnostik bei Rezidiv-Verdacht 194
16.7 HPV-Impfung nach hochgradiger Dysplasie oder Zervixkarzinom 195
16.7.1 HPV-Impfung nach Konisation 196

17 Lokalrezidiv 197

17.1 Epidemiologie des Lokalrezidivs und von Metastasen 197
17.2 Diagnostik des Lokalrezidivs 198
17.3 Therapie des Lokalrezidivs 199
17.3.1 Behandlung des zentralen Rezidivs nach operativer Primärbehandlung des Zervixkarzinoms 200
17.3.2 Behandlung des zentralen Tumorrezidivs nach primärer oder adjuvanter Radio-/Radiochemotherapie respektive Radio(chemo)therapie 201
17.3.3 Behandlung des Beckenwandrezidivs nach operativer Primärbehandlung 202
17.3.4 Behandlung des Beckenwandrezidivs nach primärer Radio-/Radio(chemo)therapie 202
17.3.5 Behandlung paraaortaler Lymphknotenmetastasen 203

18 Nicht kurativ behandelbares Lokalrezidiv/Fernmetastasen 204

18.1 Epidemiologie 204
18.2 Bildgebung 205
18.3 Therapieoptionen 205
18.3.1 Lokale Therapieoptionen beim nicht kurativ behandelbaren Lokalrezidiv 205
18.3.2 Lokale Therapieoptionen bei isolierten Fernmetastasen 206
18.3.3 Systemische Therapie disseminierter Metastasen oder des nicht kurativ behandelbaren Lokalrezidivs in der ersten Linie 207
18.3.4 Zweit-Linien und höhere Linien-Therapie beim Zervixkarzinom 215
18.3.5 Therapiealgorithmus des metastasierten Zervixkarzinoms (Erst- und Zweitlinientherapie) 222

19 Palliativmedizinische Begleitung 224

19.1 Bedürfnisse der Patientinnen 227
19.2 Bedürfnisse von Angehörigen 228
19.3 Palliativmedizinische Versorgung 228
19.4 Behandlung spezieller Symptome 229

19.4.1 Symptomorientierte Behandlung bei malignen Lymphödemen (MLÖ) ... 229
19.4.2 Obstipation ... 230
19.4.3 Maligne Intestinale Obstruktion (MIO) ... 230
19.4.4 Umgang mit Anus Praeter /Stoma ... 230
19.4.5 Maligne Wunden ... 231
19.4.6 Tumor bedingte Kloakenbildung ... 231
19.4.7 Schmerzen ... 231
19.4.8 Depression ... 232
19.4.9 Fatigue ... 232

20 Kinderwunsch ... 233

20.1 Operative Verfahren zum Organerhalt bei Zervixkarzinom ... 233

20.2 Methoden der Fertilitätsprotektion (Ovariopexie, Kryokonservierung von Oozyten und Ovarialgewebe) ... 233

21 Zervixkarzinom in der Schwangerschaft ... 236

21.1 Diagnostik der hochgradigen Dysplasie und des invasiven Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft ... 236

21.2 Epidemiologie und Therapieplanung des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft ... 237
21.2.1 Therapieoptionen des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft in Abhängigkeit des Tumorstadiums und des Gestationsalters ... 238
21.2.2 FIGO-Stadien IIB, III und IV ... 240

21.3 Geburtsmodus ... 240

21.4 Das Zervixkarzinom während der Schwangerschaft -ein lösbares Dilemma ... 240

22 Akzidentelles Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie ... 242

23 Neuroendokrines Zervixkarzinom ... 244

23.1 Epidemiologie ... 244

23.2 Prognose ... 244

23.3 Ausbreitungsdiagnostik ... 244

23.4 Therapie ... 244

23.5 Nachsorge ... 245

24 Versorgungsstrukturen 246

24.1 Vorbemerkungen 246

24.2 Behandlung in onkologischen Zentren 247

24.2.1 Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung 247

24.2.2 Zentrumsbegriff – Interdisziplinäre Tumorkonferenz 249

24.2.3 Interdiziplinäre Versorgungskette 250

24.2.4 Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte 252

24.2.5 Qualitätsindikatoren der Zertifizierung als gesetzliche Qualitätssicherungsmaßnahmen 253

24.2.6 Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung 254

25 Qualitätsindikatoren 255

26 Forschungsbedarf 267

27 Anhang 273

28 Tabellenverzeichnis 320

29 Abbildungsverzeichnis 321

30 Literaturverzeichnis 322

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

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

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

1.3 Finanzierung der Leitlinie

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

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 3.0, 2026, AWMF-Registernummer: 032-033OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6 Bisherige Änderungen an der Version 3.1

Version 3.1 (November 2026)

- Aktualisierung der Informationen zur Zusammensetzung der Leitliniengruppe in Kapitel 1.10
- Einfügen der Abbildung „SEE-FIM-like protocol“ in Kapitel 7.2.5
- Hinzufügen des Empfehlungsgrades bei Empfehlung 9.4 in Kapitel 9.3

1.7 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich
der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.8 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die An-wendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur

Entwicklung qualitativ hoch-wertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestand-teil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.9 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Überarbeitung 2026 der Langversion der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie (inklusive Evidenz)
- Kurzversion – Englisch/Deutsch
- Diaversion

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/)
- AWMF (https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-033OL.html)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Die Leitlinie ist außerdem in der App und im Leitlinien-Hub des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app und https://hub.leitlinienprogramm-onkologie.de/.

1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1 Koordination

Leitlinienkoordinatoren

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

Zentrale Leitlinienkoordination – Leitliniensekretär

PD Dr. Frederik A. Stübs (Erlangen)
Dr. rer. nat. Bianca Behrens (Düsseldorf)

Projektteam

Dr. Lena Brückner (Erlangen)

Prof Dr. Carolin C. Hack (Erlangen)

Dr. Sebastian Hentsch (Düsseldorf)

PD Dr. Laura Lotz (Erlangen)

Anja Seibold (Erlangen)

Prof. Dr. Susanne Schüler-Toprak (Regensburg)

Sebastian Trnovec (Erlangen)

AWMF-Moderation

Dr. Monika Nothacker

Frauke Schwier

Patientenvertreterin

Heidemarie Haase

Miriam Schallenberg

Esther Wegner

1.10.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

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 (alphabetisch)	Personen
AGO-Studiengruppe	Prof. Dr. med. Dominik Denschlag
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	Maria Elena Lacruz Prof. Dr. Olaf Ortmann
Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Radiologie (AGR) der DGGG	PD Dr. Fabian Riedel
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Dipl.-Psych. Beate Hornemann Dr. Friederike Mumm
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE)	Prof. Dr. Hermann Hertel Dr. Felix Neis

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der DGGG und DKG (AGO)	Prof. Dr. Tanja Fehm
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Prof. Dr. Antonia Busse
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)	PD Dr. Carol Geppert
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	Dr. Rolf Mager Dr. Steffen Wagner
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Simone Marnitz-Schulze Prof. Dr. Dirk Vordermark
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	PD Dr. Carmen Stromberger
Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie in der DGGG (AG-CPC)	Prof. Dr. Melanie Henes Dr. Ellen Mann
Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD)	PD Dr. Volkmar Küppers Dr. Markus Valter
Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO) in der DGAV und der DKG	Prof. Dr. Andreas Brandl PD Dr. Artur Rebelo
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)	Dr. Anna Bodemer
Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP)	Dr. Maximilian Ernst Dämmrich
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)	Prof. Dr. Peter Niehoff Dr. Sophie Wetzel
Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (BLFG)	Prof. Dr. Michael Friedrich Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Andreas Brandl PD Dr. Artur Rebelo

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Antonia Busse - Doppelmandat
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	Prof. Dr. Thomas Kröncke Prof. Dr. Philipp Wiggermann
Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP)	Dipl.-Pharm. Diana Oehrke Ha Pham
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. Marianne Kloke
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Dr. Maximilian Ernst Dämmrich Prof. Dr. Lars-Christian Horn
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)	Mirjam Raschkowski Prof. Dr. Regina Wiedemann
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Simone Marnitz-Schulze Prof. Dr. Dirk Vordermark
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Dr. Sascha Hoffmann Prof. Dr. Gwendolin Manegold-Brauer
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Dr. Isabella Zraik
Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)	Dr. Bernhard Mangold Dr. Peter Stoll
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Meinrad Beer Stefanie Lorenz
Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen (DVSG)	Anne Taubert Jutta Yzer
Frauenselbsthilfe Krebs - Bundesverband (FSH)	Heidemarie Haase Miriam Schallenberg
Kompetenz-Centrum Onkologie (KCO)	Dr. Ilka Luckas - kein Mandat Dr. Barbara Zimmer - kein Mandat

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Komplementäre Leitlinie zur Früherkennung	Prof. Dr. Julia Gallwas Prof. Dr. Peter Hillemanns
Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)	Prof. Dr. med. Dr. h.c. Alexander Mustea Prof. Dr. Pauline Wimberger
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)	Prof. Dr. Christoph Grimm Dr. Alina Sturdza
Physio Deutschland - Deutscher Verband für Physiotherapie	Maike Deak-Haag Ulla Henscher
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)	Prof. Dr. Martin Heubner
Zertifizierungskommission der DKG: Gynäkologische Krebszentren	Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

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.

1.10.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 2: Arbeitsgruppen

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Epidemiologie	**PD Dr. Frederik Stübs** Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Maria Elena Lacruz
Prävention und Früherkennung	**Prof. Dr. Peter Hillemanns** Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Prof. Dr. Julia Gallwas, Prof. Dr. Melanie Henes, PD Dr. Volkmar Küppers, Dr. Bernhard Mangold, PD Dr. Frederik Stübs
Patientinnenaufklärung	**Anja Seibold** Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Heidemarie Haase, Dr. Friederike Mumm, Mirjam

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
	Raschkowski, PD Dr. Frederik Stübs, Prof. Dr. Regina Wiedemann
Diagnostik	**Prof. Dr. Meinrad Beer** Prof. Dr. Gwendolin Manegold-Brauer, PD Dr. Fabian Riedel, PD Dr. Frederik Stübs, Dr. Barbara Zimmer
Pathologie	**Prof. Dr. Lars-Christian Horn** Dr. Maximilian Ernst Dämmrich, PD Dr. Carol Geppert
Grundlagen der Therapie	**Prof. Dr. med. Dominik Denschlag** Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Prof. Dr. Tanja Fehm, Prof. Dr. Peter Hillemanns, PD Dr. Frederik Stübs, Dr. Alina Sturdza, Prof. Dr. Pauline Wimberger
Operative Therapie	**Prof. Dr. Tanja Fehm** Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Prof. Dr. Hermann Hertel, Prof. Dr. Peter Hillemanns, PD Dr. Frederik Stübs, Prof. Dr. Pauline Wimberger
Strahlentherapie	**Prof. Dr. Dirk Vordermark** Prof. Dr. Meinrad Beer, Prof. Dr. Tanja Fehm, Prof. Dr. Martin Heubner, Prof. Dr. Simone Marnitz-Schulze, Prof. Dr. Peter Niehoff, PD Dr. Frederik Stübs, Dr. Alina Sturdza, Dr. Sophie Wetzel, Dr. Barbara Zimmer
Medikamentöse Therapie	**PD Dr. Frederik Stübs** Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Prof. Dr. Tanja Fehm, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Alexander Mustea, Dipl.-Pharm. Diana Oehrke, Dr. Alina Sturdza, Dr. Barbara Zimmer
Supportivtherapie	**Dr. Rolf Mager** Dr. Marianne Kloke, Dr. Steffen Wagner
Psychoonkologie	**Dr. Friederike Mumm** Heidemarie Haase, Dipl.-Psych. Beate Hornemann, Miriam Schallenberg
Integrative Medizin	**Prof. Dr. Carolin Hack** Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Rehabilitation	**Dr. Rolf Mager** Ulla Henscher, Mirjam Raschkowski, Dr. Steffen Wagner
Nachsorge	**Prof. Dr. Melanie Henes** Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Prof. Dr. Peter Hillemanns, PD Dr. Volkmar Küppers, PD Dr. Frederik Stübs
Kuratives Lokalrezidiv	**Prof. Dr. Martin Heubner** Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Prof. Dr. Thomas Kröncke, Prof. Dr. Simone Marnitz-Schulze, PD Dr. Frederik Stübs, Prof. Dr. Philipp Wiggermann
Fernmetastasen und nicht kuratives Lokalrezidiv	**Prof. Dr. Tanja Fehm** Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Prof. Dr. Antonia Busse, Prof. Dr. Christoph Grimm, Prof. Dr. Martin Heubner, Prof. Dr. Peter Hillemanns, PD Dr. Frederik Stübs, Dr. Alina Sturdza, Dr. Barbara Zimmer
Palliativmedzin	**Dr. Marianne Kloke** Prof. Dr. Antonia Busse, Dr. Marianne Kloke, Maria Elena Lacruz, PD Dr. Carmen Stromberger
Kinderwunsch	**PD Dr. med. Laura Lotz** Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Prof. Dr. Melanie Henes, PD Dr. med. Laura Lotz, Miriam Schallenberg, PD Dr. Frederik Stübs
Zervixkarzinom in der Schwangerschaft	**Prof. Dr. Pauline Wimberger** Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, PD Dr. Frederik Stübs
Akzidentelles Zervixkarinom nach einfacher Hysterektomie	**PD Dr. Frederik Stübs** Prof. Dr. med. Dominik Denschlag, Prof. Dr. Peter Hillemanns, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Alexander Mustea, PD Dr. Frederik Stübs
Neuroendokrines Zervixkarzinom	**Prof. Dr. Tanja Fehm** Dr. Lena Brückner, Dr. Martina Hellbig, Dr. Sebastian Hentsch, Anja Seibold
Versorgungsstrukturen	**Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Prof. Dr. Olaf Ortmann**

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
	Prof. Dr. Susanne Schüler-Toprak, PD Dr. Frederik Stübs
Qualitätsindikatoren	**Dr. med. Martin Utzig** Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Prof. Dr. Tanja Fehm, Prof. Dr. Julia Gallwas, Prof. Dr. Olaf Ortmann, Prof. Dr. Susanne Schüler-Toprak, PD Dr. Frederik Stübs
Forschungsfragen	**Prof. Dr. Matthias W. Beckmann** Prof. Dr. Tanja Fehm, Prof. Dr. Julia Gallwas, Prof. Dr. Olaf Ortmann, Prof. Dr. Susanne Schüler-Toprak, PD Dr. Frederik Stübs, Dr. med. Martin Utzig
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

1.10.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

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

- Dr. Barbara Zimmer MPH, MA (MDK Nordrhein, Kompetenz Centrum Onkologie, keine Autorin auf expliziten Wunsch des MDK)
- Dr. Martin Utzig (Deutsche Krebsgesellschaft – Bereich Zertifizierung)
- Dr. Birgit Klages (Deutsche Krebsgesellschaft – Bereich Zertifizierung)

1.10.5 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Frau Heidemarie Haase von der FSH erstellt. Ihre Vertretung waren Frau Miriam Schallenberg und Frau Esther Wegner. 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.

1.10.6 Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc (Office des Leitlinienprogramms Onkologie – Deutsche Krebsgesellschaft) († 2026)
- Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer (Office des Leitlinienprogramms Onkologie – Deutsche Krebsgesellschaft)
- Dr. med Monika Nothacker MPH (stellvertr. Leiterin – AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement

AWMF-Moderation

- Dr. Monika Nothacker
- Frauke Schwier

Patientenvertreterin

- Heidemarie Haase
- Miriam Schallenberg
- Esther Wegner

1.10.7 Auftragnehmer der Leitliniengruppe

Für Evidenzberichte:

- Dipl. Biologe Gregor Wenzel (Berlin)

Für die Entwicklung der Qualitätsindikatoren:

- Dr. Martin Utzig, Deutsche Krebsgesellschaft – Bereich Zertifizierung (Recherche und Vorschläge zur Ableitung der Qualitätsindikatoren)
- Dr. Birgit Klages Deutsche Krebsgesellschaft – Bereich Zertifizierung

1.11 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ABO	Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (DKG)
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AG	Arbeitsgemeinschaft
AG CPC	Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (DGGG)
AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie in der DKG
AGORS	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin
AGR	Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Radiologie (DGGG)
AHB	Anschlussrehabilitation
AHB	Anschlussheilbehandlung
AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG

Abkürzung	Erläuterung
AIS	Adenokarzinom in situ
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AOP	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie (DKG)
APM	Arbeitsgemeinschaft für Palliativmedizin (DKG)
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ART	Abdominell radikale Trachelektomie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin
ATO	Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie (DKG)
AUC	Area under the curve
AUO	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der DKG
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
AZÄD	Arbeitsgemeinschaf zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BDP	Bundesverband Deutscher Pathologen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BLFG	Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit

Abkürzung	Erläuterung
BMI	Body-Mass-Index
BNGO	Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland
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)
Ca-125	Cancer-Antigen 125
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CAM	complementary and alternative medicine, Komplementär- und Alternativmedizin
CAO-V	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie
CCO	Cancer Care Ontario
CD	Compact Disc, digitales Speichemedium
CDR	Clinical decision rule
CEA	Karzinoembryonales Antigen
CEBM	Centre for Evidence-Based Medicine (Oxford, UK)
CHT	Chemotherapie
CIN	Cervicale Intraepitheliale Neoplasie
CME	Continuing Medical Education
CoI	Interessenkonflikt (Conflict of Interest)
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

Abkürzung	Erläuterung
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DELBI	Deutsches Leitlinienbewertungsinstrument
DET	Datensparsame Einheitliche Tumordokumentation
DFS	Krankheitsfreies Überleben (engl. disease-free survival)
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGOP	Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften e.V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.
DGS	Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
DGZ	Deutsche Gesellschaft für Zytologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
DKK	Deutscher Krebskongress
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
DRV	Deutsche Rentenversicherung

Abkürzung	Erläuterung
DVSG	Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen
DWI	Diffusion-weightend imaging
EBM	Evidenzbasierte Medizin
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EK	Expertenkonsens (siehe zur Erläuterung Kapitel "Expertenkonsens" unter "Grundlagen der Methodik")
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
FDG	Fluordesoxyglucose
FG	Fachgesellschaft
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-I-N	Guidelines International Network
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKFP	Gesetzliches Krebsfrüherkennungsprogramm
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOG	Gynecologic Oncology Group
GoR	Grade of recommendation
GTV	makroskopisches Tumorvolumen (gross tumor volume)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale

Abkürzung	Erläuterung
Hb	Hämoglobin
HBO	Hyperbare Sauerstofftherapie
HDR	High dose rate
HE	Hysterektomie
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Hazard ratio
HR-HPV	Hochrisiko-Genotypen des Humanen Papilloma-Virus
HRCTV	High risk clinical target volume
HSIL	High Grade Squamous Intraepithelial Lesion
i.v.	intravenös
ICCR	International Collaboration on Cancer Reporting
ICD	International Classification of Diseases
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
ICG	Indocyaningrün
IECC	International Endocervical Adenocarcinoma Classification
IFG®	Institut für Frauengesundheit GmbH
IGABT	Image-guided adaptive brachytherapy
IGRT	Image-guided radiation therapie (bildgesteuerte Strahlentherapie)
IK	Interessenkonflikt

Abkürzung	Erläuterung
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
IORT	Intraoperative Radiotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRCTV	Intermediate risk clinical target volume
ISTO	Informationszentrum für Standards in der Onkologie
ITC (eng)	Isolated tumor cells
ITV	Internal Target Volume
IUD (eng)	intrauterine device
k.a.	keine Angaben
KFE	Krebsfrüherkennung
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KOK	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege, AG in der DKG
KoQk	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
KPE	komplexe Physikalische Erstauungstherapie
LEEP	Loop Electrical Excision Procedure
LEER	laterally extended endopelvic resection
LK	Lymphknoten
LLETZ	Large Loop Excision of the Transformation Zone

Abkürzung	Erläuterung
LNE	Lymphonodektomie/ Lymphadenektomie
LoE	Level of Evidence
LSIL	Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion
MD	Medizinischer Dienst
MFS	metastasenfreies Überleben (metastasis-free survival)
MPH	Master of Public Health
MRT	Magnetresonanztomographie
MRT / MR	Magnetresonanztomographie
MSc	Master of Science
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
NAKOS	Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCCPC	national
NECC	Neuroendokrines Zervixkarzinom (neuroendocrine cervical carcinoma)
NGC	National Guideline Clearinghouse (USA)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
NII	Nodi lymphatici
NII.	Nodi lymphatici
NOS	Nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified)
NSE	Neuron-specific enolase

Abkürzung	Erläuterung
OEGGG	Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
OPH	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (DKG)
OR	Chancenverhältnis (engl.: odds-ratio)
OS	Gesamtüberleben (engl.: overall survival)
Pap	zytologischer Abstrich nach Papanicolaou
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PDR	Gepulste Dosisrate (pulsed-dose-rate)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (engl.: progression-free survival)
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft
PTV	Planungszielvolumen (planning target volume)
QI	Qualitätsindikator
QLQ-CX	Quality of Life Questionaire Cervical Cancer Module
R(CH)T	Radio(chemo)therapie
RCHT	Simultane Radiochemotherapie
RCT	Randomisierte klinische Studien
RCT	Radiotherapie/ Radiochemotherapie
RFA	Radiofrequenzablation

Abkürzung	Erläuterung
RKI	Robert Koch-Institut
Rö-Thorax	Röntgenthorax
RT	Radiotherapie (engl.: radiotherapy)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RVT	Radikale vaginale Trachelektomie
SCC	Squamous Cell cacinoma Antigen (Tumormarker)
SCC	squamous cell carcinoma
SGB	Sozialgesetzbuch
SIB	simultan-integrierter Boost
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMILE	stratifizierte-muzinproduzierende-Läsion
SNLE/B	Sentiellymphknotenexzision/biopsie
SNP (eng)	Single Nucleotide Polymorphism, Einzel-Nukleotid-Polymorphismus
Sono	Sonographie
SOP	Standard operating procedure
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SR	Systematische Übersichtsarbeit
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
STD	Sexually transmitted disease
STIKO	ständige Impfkommission des Robert-Koch-Institut

Abkürzung	Erläuterung
Szinti	Skelettszintigrafie
TILs	tumorinfiltrierende Lymphozyten
TMMR	Totale mesometriale Resektion
TNM	Tumor-Nodes-Metastases
UFK	Universitätsfrauenklinik
UICC	Union international contre le cancer
UMIT	Private Universität für Gesundheitswissenschaften, medizinische Informatik und Technik
VaIN	Vaginale intraepitheliale Dysplasie
VLP	virus-like-particles (dt: Virus-ähnliche Partikel)
WHO	World Health Organization / Welt-Gesundheitsorganisation
ZVK	Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

Versorgungsbereich

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

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

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

An der Erstellung der Leitlinie waren daher alle relevanten, in der Behandlung integrierten Fachgesellschaften, Selbsthilfegruppen und Berufsverbände beteiligt.

Ausblick: Unterstützung der Qualitätssicherung in der Versorgung

Diese S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom versteht sich als umfassende Darstellung angemessener, wissenschaftlich begründeter, aktueller und wirtschaftlicher Verfahren der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms. Oberstes Ziel ist es einen Leitfaden zu generieren, um eine flächendeckend hohe Versorgungsqualität für die Patientinnen mit Zervixkarzinom zu erreichen.

Besonderer Stellenwert wird diesbezüglich auch auf Themen wie Psychoonkologie, Supportivmedizin, Psychosoziale Medizin, Integrative Medizin, Rehabilitation und Palliativmedizin gelegt. Ebenso von hoher Bedeutung ist die Patientinnenaufklärung (unter Einbeziehung des Partners und der Familie) insbesondere mit Bezugnahme auf Fragen zu Therapienebenwirkungen, Sexualität, Fertilitätserhalt und Möglichkeiten der beruflichen Reintegration.

Im Rahmen der Leitlinienerstellung wurde als zentraler Forschungsbedarf die flächendeckende, therapie- und stadienspezifische Erhebung und möglichst auch Evaluation der Lebensqualität auch unter ökonomischen Gesichtspunkten identifiziert.

Die erreichte Ergebnisqualität muss kontinuierlich und zeitlich nicht begrenzt durch die Veröffentlichung der Langzeitergebnisse transparent gemacht werden. Kennzahlen zu patientenrelevanten Ergebnisparametern (u. a. zum Gesamtüberleben, zum krankheitsbedingten Überleben, zu Rezidiv-, Metastasen- sowie Progressionsraten) und zu Zeitabschnitten zwischen diesen Ereigniseintritten zeigen stadien- und therapiespezifisch die Qualität der Versorgung an. Diese Kennzahlen machen institutionelle, regionale, nationale und internationale Vergleiche erst möglich (siehe Kapitel Qualitätsindikatoren).

Alle relevanten Befunde und Behandlungen der Primärerkrankung und im Krankheitsverlauf, sollten in gemeinsamen Anstrengungen von den Beteiligten (Kliniken, niedergelassenen Ärzten und Institutionen entsprechend den vorgesehenen Regelungen) an die zuständigen regionalen klinischen Krebsregister übermittelt werden. Funktionsfähige klinische Krebsregister vernetzen wiederum die kooperierenden Kliniken und Ärzte.

Klinische Krebsregister erfassen fachübergreifend alle Daten einschließlich der Verlaufsereignisse und der Zweitmalignome und führen sie interdisziplinär zusammen. Der Lifestatus wird systematisch eingearbeitet, d.h. es erfolgt eine einmal jährliche Prüfung, ob die erkrankte Patientin noch lebt. Damit unterstützen sie die Versorgung und machen diese transparent. Zugleich werden die Ergebnisse extern bewertet. Die Versorgungsträger erhalten ihre eigenen und bewerteten Ergebnisse. Auf Basis der in 2013 eingeführten Regelungen im Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) wird der weitere Auf- und Ausbau klinischer Krebsregister in Deutschland zur Unterstützung der Qualitätssicherung der Versorgung angestrebt.

Im Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren 2025 (Auditjahr 2024 / Kennzahlenjahr 2023) wurden 193 Zentren zertifiziert. Die Zahl der Zentren ist in den letzten Jahren gestiegen (2013: 98). Patientinnen mit Zervixkarzinom hatten einen Anteil von 15,52 % (n=2767) an den Primärfällen und an den Nicht-Primärfällen einen Anteil von 13,58 % (n=828).

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

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 (siehe Kapitel 3). Trotz fortschreitenden technischen Fortschritts und neuen innovativen Therapieansätzen konnte daran bislang nichts verändert werden. Dennoch zeigen die aktuellen Umfragen zu Qualitätssicherungsmaßnahmen, dass die Therapie der Patientin mit Zervixkarzinom weiterhin ausgesprochen heterogen ist. Viele verschiedene Therapievariationen mit Kombinationen unterschiedlicher Ansätze werden bei den Patientinnen durchgeführt. Fasst man diese Kombinationsansätze und die Literatur zusammen, so bestehen derzeit mehr als 20 verschiedene Therapieoptionen in der adjuvanten Situation für die Patientin mit Zervixkarzinom. Dieses zeigt, dass die eingesetzten Therapiestandards und folglich die Therapiequalität ausgesprochen variabel sind. Indirekt könnte dies ein Grund dafür sein, dass sich in Bezug auf Überleben der Patientin und therapiebedingte Morbiditäten keine signifikanten Verbesserungen in den letzten Jahren nachweisen lassen.

Die Problematik der Versorgungsunsicherheit, der in den letzten 15 Jahren nicht weiter gesenkten Mortalität und Morbidität sowie der derzeit vorhandenen großen Therapievarianz, machte ein Upgrade auf das S3-Leitlinienniveau der vorbestehenden S2k-Leitlinie notwendig.

Die Ziele der bereits vorhandenen S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms“ [1] wurden 2014 beibehalten, ergänzt bzw. konkretisiert. Teile zur Prävention und Früherkennung wurden in die S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) ausgegliedert. Generell soll den onkologisch tätigen Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, möglichst

evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung von geeigneten Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom zur Verfügung gestellt werden.

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:

- Etablierung 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 konsentierte 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, die 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 kommuiniziern.

Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung in der Diagnostik und 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-Leitline ist es, die Diagnosekette und die stadiengerechte Therapie bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv und in der Metastasierung zu verbessern.

2.1.2 Adressaten

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.

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 Hämatoonkologen.

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. DKG)
- Kostenträger

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung oder spätestens bis 07/2031 gültig. Eine Überprüfung des Aktualisierungsbedarfs erfolgt kontinuierlich. Die zentrale Leitliniengruppe entscheidet über die Notwendigkeit der Aktualisierung der einzelnen Kapitel.

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

Kommentare und Änderungsvorschläge bitte an folgende Adresse:

Zervixkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

Diese werden dann automatisch an die zuständige LL-Koordination weitergeleitet.

2.2 Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/) und den Seiten der AWMF (http://www.awmf.org/) frei verfügbar.

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das unten aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet.

Tabelle 4: Schema der verwendeten Evidenzklassifikation nach SIGN

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

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die OL-Methodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger nominaler Gruppenprozess durchgeführt.

In der Leitlinie werden 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, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Kriterien zur Graduierung der Empfehlung

Grundsätzlich orientiert sich der Empfehlungsgrade an die Stärke der verfügbaren Evidenz, d. h. bei hohem Evidenzgrad (z.B. Meta-Analysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs) wurde auch eine starke Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) ausgesprochen.

Darüber hinaus wurden jedoch die folgenden Kriterien berücksichtigt, die zum Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten geführt haben können:

- 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.

Klassifikation der Konsensusstärke

Um die Konsensusstärke festzustellen, wurden der prozentuale Anteil der stimmberechtigten Fachexperten, sowie die absolute Zahl der Zustimmungen ermittelt. Wurde kein Konsens erzielt, sind die Gründe bzw. unterschiedlichen Positionen in den jeweiligen Hintergrundtexten dargelegt.

Die Klassifizierung der Konsensusstärke ist in der Tabelle weiter unten dargestellt und orientiert sich am Regelwerk der AWMF [1]

Um die Konsensusstärke festzustellen, wurden der prozentuale Anteil der stimmberechtigten Fachexperten, sowie die absolute Zahl der Zustimmungen ermittelt. Wurde kein Konsens erzielt, sind die Gründe bzw. unterschiedlichen Positionen in den jeweiligen Hintergrundtexten dargelegt.

Die Klassifizierung der Konsensusstärke ist hier dargestellt und orientiert sich am Regelwerk der AWMF.

Klassifikation der Konsensusstärke

Tabelle 5: Kriterien zur Graduierung der Empfehlung

Bezeichnung	Erläuterung
A	Starke Empfehlung - Formulierung soll/soll nicht
B	Empfehlung - Formulierung: sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen - Formulierung: kann erwogen werden/kann verzichtet werden.

Tabelle 6: Klassifikation der Konsensusstärke

Bezeichnung	Erläuterung
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

2.2.3 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.

2.2.4 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 der Tabelle zur Empfehlungsgraduierung.

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/) aufgeführt.

Entsprechend den Vorgaben der AWMF wurden alle Mitglieder der Leitlinie zu Beginn des Leitlinienprojekts dazu aufgefordert ihre Interessenkonflikte (IK) offen zu legen. Dazu wurde allen Mitgliedern ein standardisierter Bogen der AWMF verschickt. Das Vorliegen eines ausgefüllten Conflict of interest (COI)-Formulars war für die weitere Teilnahme an dieser Leitlinie zwingend erforderlich. Dies gilt nicht nur für Mandatsträger, sondern für alle Beteiligten der Leitlinie. Lag dies vor Beginn der inhaltlichen Arbeit nicht vor, führte dies automatisch zum Ausschluss an der Mitarbeit. Das Bewertungsverfahren der COIs wurde der Leitliniengruppe auf der ersten Konsensuskonferenz detailliert dargelegt. Alle Interessenskonfliktformulare wurden von der Leitlinienkoordination gesichtet und nach formalen Kriterien in die in der Tabelle dargestellten Kategorien eingestuft. Die Koordinatoren der Leitlinie dürfen keine leitlinienspezifischen finanziellen CoI (auch nicht geringer Relevanz) haben. Die Ergebnisse dieser Auswertung wurden auf der ersten Konsensuskonferenz der Leitliniengruppe präsentiert.

Kategorie	Einstufung
Gering:	Einzelne Vorträge finanziert von der Industrie (≤5000€)
Moderat	Tätigkeit in einem industrie-finanzierten Advisory-Board/Wiss. Beirat/als Gutachter, Management-Verantwortung, industriefinanzierte Studie(n), Federführung bei Fort-/Weiterbildung mit direkter Industriefinanzierung, Regelmäßige Vortragstätigkeit für best. Firmen (>5000€) Aktienbesitz einzelner Firmen (≤5000€)
Hoch	Eigentumsinteresse Aktienverhältniss bei der Industrie (>5000€) Hoher Aktienbesitz einzelner Firmen (>5000€)

Leitlinienmitarbeiter mit leitender Funktion (z.B. als Mitglieder von Lenkungsgremien / Steuergruppen, Arbeitsgruppenleiter, Hauptverantwortliche für die Evidenzaufbereitung, Moderatoren) dürfen maximal geringe Interessenskonflikte haben. Mandatsträger mit einem moderaten oder hohen IK dürfen zu den themenbezogenen Statements/Empfehlungen nicht abstimmen und müssen sich ihrer Stimme enthalten. Sie haben, sofern auf ihr Wissen nicht verzichtet werden kann, den Status von beratenden, nicht stimmberechtigten Experten.

Die Leitliniengruppe war mit Vertretern verschiedenere Fachdisziplinen sowie aus Mitgliedern des OL-Office, der AWMF, der DKG und Patientinnenvertretern besetzt. Die Studienevidenz wurde durch externe Mitarbeiter aufgearbeitet.

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 dann auf der zweiten Konsensuskonferenz erneut vorgestellt.

Alle Statements und Empfehlungen wurden mit einem starken oder sehr starken Konsens verabschiedet.

Alle COI werden namentlich im Leitlinienreport der Leitlinie veröffentlicht (ohne Nennung der Summe).

Aktualität der Empfehlungen und Statements

In den Kopfzeilen der Empfehlungen und Statements wurde vermerkt, wann diese erstellt bzw. aktualisiert wurden und ob sie modifiziert oder neu erstellt wurden. Folgende Kategorien der Kennzeichnung werden verwendet:

- geprüft 2026 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde bei der Erstellung der Leitlinie (2021) erstellt. Die Gültigkeit der Empfehlung bzw. des Statements wurde während der Aktualisierung 2021 geprüft und entschieden den Inhalt beizubehalten.
- modifiziert 2026 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde während der Aktualisierung 2026 in Teilen oder gänzlich geändert.
- neu 2026 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde während der Aktualisierung 2026 neu erstellt.

3 Epidemiologie

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Epidemiologie

Dieses Kapitel wurde teilweise deutlich geändert und neu strukturiert. In diesem Kapitel sind keine Empfehlungen vorhanden. Die Daten zur Inzidenz und Anzahl der Sterbefälle für die Tumore der Frau wurden auf Grundlage des aktuellen „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ Berichts des Jahres 2023 vom Robert-Koch-Institut aktualisiert. Des Weiteren wurde die Literatur durch nationale sowie internationale Publikationen ergänzt und aktualisiert.

F.A. Stübs, M.W. Beckmann, M.E. Lacruz

3.1 Inzidenz und Mortalität

Weltweit wurden im Jahr 2022 etwa 660 000 Neuerkrankungen (altersstandardisierte Inzidenzrate (ASR): 14/100 000) und rund 350 000 Todesfälle (altersstandardisierte Mortalitätsrate: 7/100 000) durch Zervixkarzinom registriert [2]. Damit zählt das Zervixkarzinom bei Frauen sowohl in der Inzidenz als auch unter den krebsbedingten Todesursachen zu den vier-häufigsten Tumoren [2].

Die Krankheitslast ist jedoch ungleich verteilt: In Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen – insbesondere in Subsahara-Afrika, Südostasien und Lateinamerika – sind die Inzidenz- und Mortalitätsraten deutlich höher, was vor allem auf mangelnde Präventions- und Früherkennungsprogramme zurückzuführen ist [3]. Die ASR für Zervixkarzinome variierte 2022 weltweit um das Zehnfache: in Ostafrika lag sie bei etwa 40/100 000 (höchste Rate), in Westasien bei 4/100 000 (niedrigste Rate) [2].

In Europa wurden 2022 die niedrigste Rate für Malta mit 5 pro 100000 Frauen und die höchste für Rumänien mit 28 pro 100000 Frauen beschrieben. Deutschland liegt mit 10,2 nahe dem EU-27-Durchschnitt von 10. Im Jahr 2022 wurden in Deutschland 4 388 Neuerkrankungen und 1 528 Todesfälle gemeldet (Data explorer | ECIS). Die 5-Jahres-Prävalenz lag 2021 bei 17 200 Frauen und damit geringer als 2015 (17 414) und 2010 (18 996) (RKI, 2023).

Das Zervixkarzinom zählt sowohl in der Inzidenz als auch unter den krebsbedingten Todesursachen zu den vier häufigsten gynäkologischen Krebserkrankungen und liegt hinter Brust-, Endometrium- und Ovarialkarzinomen, aber deutlich über dem Vulvakarzinom (RKI, 2023).

Tabelle 7: Inzidenzen und Mortalität gynäkologischer Karzinome 2022 in Deutschland

	Inzidenz n = absolut	Altersstandardisierte Inzidenz nach Europa-Bevölkerung pro 100000	Gesamtsterbefälle n = absolut
MaCa	74.500	117,5	18.527
EnCa	10.716	15,3	2.734
OvCa	6,709	9,9	5.096
CxCa	4.388	8,7	1.413
VulCa	3.144	4,0	1037

Legende: MaCa = Mammakarzinom; EnCa = Endometriumkarzinom, OvCa = Ovarialkarzinom, CxCa = Zervixkarzinom, VulCa = Vulvakarzinom

Quelle: ZfKD

Seit der Einführung der zytologiebasierten Screenings in den 1970er-Jahren ist ein deutlicher Rückgang sowohl der Inzidenz als auch der Mortalität zu beobachten [4]. Nach einer Stagnation der Inzidenz Anfang der 2000er Jahre war die Inzidenz in den letzten 10 Jahren erneut rückläufig (RKI 2023). Besonders bei jüngeren Frauen zeigt sich ein Rückgang der Inzidenz [5]. Die Inzidenz höherer Tumorstadien (≥ FIGO-Stadium IIB) und Todesfälle bei älteren Patientinnen sinken zwar seit den 1980er-Jahren, stagnieren jedoch seit rund zehn Jahren [6]. Internationale Metaanalysen zeigen, dass 26-52% der Zervixkarzinome im lokal fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. In Europa sind Frühstadien häufiger, während in Asien und Afrika Spätstadien dominieren [7], [8].

Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel zwischen dem 35. und 49. Lebensjahr. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose von Zervixkarzinomen liegt aktuell bei 53 Jahren und hat sich seit 2003 nicht verändert [5]. Etwa 10,8% der erkrankten Frauen waren ≤ 34 Jahre bei Erstdiagnose. Diese Frauen hatten deutlich häufiger Tumore im Stadium T1a und T1b und Tumore im G1 Grading. Rund ein Viertel der Erkrankten war bei Diagnosestellung über 65 Jahre alt. In dieser Altersgruppe waren T3 und T4 Tumore deutlich häufiger im Vergleich zu den jüngeren Frauen. Auch war die Anzahl von G3 Tumoren hier häufiger. Die Anzahl von Lymphknotenmetastasen war bei Frauen unter 34 Jahre um Vergleich zu Frauen älter als 65 Jahre geringer [5].

Knapp die Hälfte der Zervixkarzinome (47,1%) werden bereits im Stadium (T1a und T1b) diagnostiziert [5]. In den Jahren 2003-2021 wurden 47,1% der Zervixkarzinome bei der Erstdiagnose im Stadium Ia und Ib, 18,6% im -Stadium T2, 6,6 im Stadium T3 und 5,4% im Stadium T4 [5].

Dank verbesserter Früherkennung werden Zervixkarzinome heute häufiger in einem frühen Stadium diagnostiziert, wodurch sich die Prognose der Patientinnen deutlich verbessert hat. In der Folge ist die Mortalitätsrate in den vergangenen zwei Jahrzehnten deutlich gesunken. Dies zeigt sich insbesondere an den rückläufigen Sterberaten:

Zwischen dem Jahr 2000 und 2022 sank die altersstandardisierte Mortalitätsrate von 4,5 auf 2,2/100 000 Frauen (ZfKD). Gleichzeitig hat sich sowohl das rohe als auch das nach Diagnosealter adjustierte 5-Jahresüberleben zwischen 2003 und 2017 nicht verbessert [5].

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für Frauen mit Zervixkarzinom in Deutschland (Diagnosejahre 2021–2023) betragen 95% im Stadium I, 72% im Stadium II, 66% im Stadium III und nur noch 20% im Stadium IV (RKI, 2023). Ähnliche Zahlen konnten in der registerbasierten Analyse für 2003 und 2017 dargestellt werden [5]. Diese Zahlen verdeutlichen die prognostische Bedeutung der frühen Diagnose und unterstreichen die Relevanz wirksamer Maßnahmen zur Früherkennung und Prävention.

Tabelle 8: Tabelle 2: Relatives 5-Jahres-Überleben bei Zervixkarzinom nach UICC-Stadium aus Bericht Krebs in Deutschland (2021-2023)

UICC-Stadium	I	II	III	IV	Unbekannt
Relative 5-Jahres-Überlebensrate	95%	72%	66%	20%	64%

UICC-Stadien nach TNM-Klassifikation: UICC I = T1 N0 M0; UICC II = T2 N0 M0; UICC III = T3 N0 M0 oder T1-3 N1 M0; UICC IV = T4 N0 M0 oder T4 N1 M0 oder jedes T jedes N M1 RKI 2023

3.2 Histologische Subtypen

Histologisch handelt es sich bei rund 75-80% der Zervixkarzinome um Plattenepithelkarzinome. Etwa 15-20% entfallen auf Adenokarzinome, während andere Subtypen – wie adenosquamöse Karzinome, neuroendokrine Tumoren und andere seltene Subtypen – gemeinsam weniger als 5% der Fälle ausmachen [9], [5].

Adenokarzinome entstehen typischerweise im Drüsenepithel des endozervikalen Kanals. Sie liegen anatomisch häufig höher als Plattenepithelkarzinome, nämlich am Übergang zur Gebärmutter (Isthmus uteri). Diese tiefere Lage erschwert ihre Erkennung im zytologischen Screening. Zudem unterscheiden sich Adeno- und Plattenepithelkarzinome auf molekularer Ebene, was sich sowohl auf ihr biologisches Verhalten (z.B. Metastasierungsmuster) als auch auf die Erfassbarkeit durch diagnostische Methoden, auswirkt [10], [11].

Vor diesem Hintergrund wurde 2018 das Silva-System eingeführt - eine Klassifikation, die speziell für endozervikale Adenokarzinome entwickelt wurde. Sie basiert auf dem Muster des invasiven Wachstums und hat sich als klinische und prognostisch bedeutsam erwiesen (s. Kapitel 7 Pathologie) [10]. Die Anwendung dieser Klassifikation ermöglicht eine individualisierte Therapieplanung bei HPV-assoziierten Adenokarzinomen der Endozervix.

Trotz medizinischer Fortschritte ist in vielen Ländern ein epidemiologisches Muster erkennbar: Während die Gesamtinzidenz invasiver Zervixkarzinome in Regionen mit etablierten Screening-Programmen deutlich zurückgegangen ist, betrifft dieser Rückgang vor allem die Plattenepithelkarzinome [12]. Die Inzidenz der Adenokarzinome ist hingegen nur geringfügig gesunken oder hat in manchen Regionen sogar zugenommen [13], [14], [15], [16], [9]). Auch in Deutschland konnte eine kontinuierliche

Abnahme des Plattenepithelkarzinoms bei stabiler Inzidenz des Adenokarzinoms in den letzten 20 Jahren beobachtet werden [5].

Ein zentraler Grund für diesen Unterschied liegt in der geringeren Detektionsrate glandulärer Läsionen im konventionellen zytologischen Screening (Pap-Test). Da Adenokarzinome häufig höher in der Zervix entstehen, bleiben ihre Vorläuferläsionen im Pap-Abstrich häufiger unentdeckt [17]. Weitere Erklärungsansätze umfassen die verbesserte histopathologische Klassifikation des Zervixkarzinoms, die heute zu einer präziseren Identifikation von Adenokarzinomen führt, sowie die zunehmende Bedeutung von nicht-viraler Faktoren in der Karzinogenese [11]. Darüber hinaus wird eine mögliche Verschiebung der histologischen Subtypen infolge der HPV-Impfung diskutiert – ein Zusammenhang, der derzeit Gegenstand intensiver Forschung ist.

Auch auf der Ebene der Vorstufen zeigt sich ein Unterschied: Plattenepitheliale Läsionen (CIN) werden im Screening wesentlich häufiger erkannt als glanduläre Läsionen wie das Adenocarcinoma in situ (AIS). Letzteres wird insbesondere bei endozervikaler Lokalisation deutlich seltener diagnostiziert, da die zytologische Erfassung in diesen Regionen erschwert ist [18], [19].

Derzeit machen invasive Zervixkarzinome 1,8% aller bösartigen Neubildungen bei Frauen in Deutschland aus (RKI, 2023). Aufgrund des häufig jungen Erkrankungsalters stellt das Zervixkarzinom trotz geringer Inzidenz eine bedeutende Krankheitslast dar. Da zwischen einer HPV-Infektion und dem Auftreten eines invasiven Karzinoms häufig ein Zeitraum von mehreren Jahrzehnten liegt, sind hochgradige zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN2+ oder CIN3) ein etablierter Surrogatparameter zur Bewertung der Wirksamkeit von Präventionsstrategien wie HPV-Impfung und Screening. Für Deutschland wird die Zahl der jährlich diagnostizierten CIN3-Fälle auf etwa 25 000 geschätzt, wie aus Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen und einzelner Studien hervorgeht [20], [21].

3.3 Risikofaktoren

Die Entstehung von Zervixkarzinomen ist multifaktoriell und erfolgt typischerweise über präkanzeröse Vorstufen (CIN2/CIN3). Obwohl CIN3 als unmittelbare Krebsvorstufe gilt, entwickeln schätzungsweise etwa 30% der Frauen mit CIN3 innerhalb von 10-15 Jahren ein invasives Zervixkarzinom [22]. Nahezu alle Zervixkarzinome werden durch persistierende Infektionen mit Hochrisiko-Humanpappillomviren (hrHPV), vor allem HPV 16 und 18, verursacht [10]. Eine systematische Analyse globaler Literaturdaten zur Verteilung von HPV-Genotypen bei invasiven Zervixkarzinomen belegt, dass etwa 70% dieser Karzinome auf die Genotypen HPV 16 oder 18 zurückzuführen sind [23]. Nur circa 5–10% aller HPV-Infektionen persistieren, und bei rund 13% der betroffenen Frauen entwickelt sich ein Zervixkarzinom [24].

Eine aktuelle systematische Review und eine Meta-Analyse [25], [26], identifizierten die wichtigsten Risikofaktoren für das Zervixkarzinom, die sich in folgende Hauptgruppen einteilen lassen: 1. Immunsuppression; 2. Koinfektion und vaginales Mikrobiom; 3. Lebensstil- und Verhaltensfaktoren; 4. gynäkologische und geburtshilfliche Faktoren; 4. Einnahme hormoneller Medikamente.

Hier werden die „hinreichende Risikofaktoren“ und „Kofaktoren“ mit höherer Evidenz präsentiert. Für Faktoren wie Ernährung, anthropometrische Messungen oder medizinische Komorbiditäten fehlen bisher valide, evidenzbasierte Aussagen.

Immunsuppression:

- Eine HIV-Infektion geht mit einer reduzierten HPV-Clearance-Rate und einem erhöhten Risiko für eine persistierende Infektion mit hrHPV-Typen einher, was die Entwicklung von Zervixkarzinomenen begünstigt. HIV-positive Frauen benötigen intensive Aufklärung und ein adaptiertes Vorsorgeprogramm. Internationale Leitlinien empfehlen verkürzte Screening-Intervalle und früheren Beginn der Früherkennung für diese Risikogruppe, wobei in Deutschland nationale Vorgaben fehlen [26], [27] (https://www.eatg.org/hiv-news/who-new-recommendations-for-screening-and-treatment-to-prevent-cervical-cancer/);(https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-programme-and-colposcopy-management/5-screening-and-management-of-immunosuppressed-individuals).
- Immunsuppressive Medikamente, etwa bei Patientinnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) erhöhen das Zervixkarzinomrisiko moderat (RR = 1,33, 95 % KI = 1,89–2,54) (PMID: 37501128). Ob eine CED allein - unabhängig von der Medikation – das Risiko erhöht, ist bisher unklar.

Lebensstil- und Verhaltensfaktoren:

- Rauchen: Beobachtungsstudien zeigen teils widersprüchliche Ergebnisse. Aber die Mendelsche Randomisierung einer Meta-analyse zeigte eine kausale Assoziation zwischen genetisch erhöhter Neigung zum Rauchen und erhöhtem Zervixkarzinomrisiko [26].
- Passivrauchen: Eine Meta-Analyse beschreibt ein um 70% erhöhtes Risiko für Gebärmutterhalskrebs bei Passivrauchexposition (OR = 1,70, 95% KI: 1,40–2,07). Die Ergebnisse sind robust über verschiedene Designs und Sensitivitätsanalysen hinweg[28].
- Sexuelles Verhalten: eine höhere Anzahl von Sexualpartner verdoppelt das Risiko für CIN fast (RR = 1,97, 95 % CI = 1,8–2,15) [25]). Parität und frühes Schwangerschaftsalter könnten Surrogat für frühere HPV-Exposition sein [29], [30]].
- Hormoneller Medikamente: die Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva zeigte nur schwache Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Gebärmutterhalskrebs, wobei mittel- bis langfristige Nutzung die Assoziation etwas verstärkte [29].
- Die Verwendung von Intrauterinpessaren war hingegen stark mit einem reduzierten Risiko verbunden: gesamtes Zervixkarzinomrisiko OR = 0,55 (95% KI 0,42-0,70), Plattenepithelkarzinome OR = 0,56 (95 %-KI 0,43–0,72), Adenokarzinome/adenosquamöse Karzinome OR = 0,46 (95 %-KI 0,22–0,97), jedoch nicht signifikant bei HPV-positiven Frauen (OR = 0,68, 95 %-KI 0,44–1,06) [PMID 29112647].
- Koinfektion und vaginales Mikrobiom (VMB): Es besteht eine starke Evidenz für einen Zusammenhang zwischen zervikovaginalen Infektionen, wie z. B. mit Chlamydia trachomatis oder Trichomonas spp., und einer erhöhten HPV-Persistenz sowie einer erhöhten Inzidenz für CIN und Progression zu HSIL bzw. Karzinome [31]. Veränderungen im vaginalen Mikrobiom, insbesondere ein Verlust von Lactobacillus spp., die einen niedrigen pH-Wert aufrechterhalten, sind mit einem erhöhten Risiko für HPV-Infektionen, zervikale Dysplasien und Zervixkarzinome assoziiert [32], [33].

3.4 Genetische Risikofaktoren / Co-Faktoren

Zusätzliche Faktoren wie genetische Variationen können die Tumorentstehung beeinflussen. In europäischen Kohorten zeigt die genetische Prädisposition einen unterstützenden, jedoch klinisch begrenzten Einfluss auf HPV-Persistenz, CIN-Entwicklung und Progression zum invasiven Zervixkarzinom. Die klinische Relevanz wird noch untersucht. Die genetischen Varianten weisen eine knapp 2-fach erhöhte OR auf [34], [35], deutlich geringer im Vergleich zu hr-HPV (OR = 150), bei HPV 16 Positivität sogar bei > 400 [36].

- **Entstehung CIN3 / invasives Zervixkarzinom und Progression:**
  GWAS-Studie in europäischen Populationen identifiziere konsistent Loci in der HLA-Region sowie bei den Genen PAX8 (rs10175462; OR = 0,87, 95% CI 0,84–0,91) und CLPTM1L (rs27069; OR = 0,88, 95% CI 0,84–0,92), die mit dem Risiko für CIN3 und invasives Zervixkarzinom assoziiert sind [37]. Eine deutsche Fall-Kontroll-Studie bestätigte die schützende Wirkung der PAX8-Variante rs10175462 (OR = 0,82, 95% CI 0,74–0,91) sowie ein erhöhtes Risiko durch PBX2-Variante rs2856437 (OR = 1,52, 95% CI 1,14–2,02) für zervikale Erkrankungen (hauptsächlich invasives Plattenepithelkarzinom und hochgradige Dysplasien) [38].
- **HPV-Persistenz:**
  SNPs in OAS3, SULF1, DUT, GTF2H4, IRF3, FOXP3 und EVER1/EVER2 sind mit HPV-Persistenz assoziiert. Besonders hervorzuheben sind SNPs rs12302655 in OAS3, rs4737999 in SULF1, rs3784621 in DUT, rs2894054 in GTF2H4, rs11177074 in IFNG und rs9893818 in EVER1/EVER2, die auch mit der Progression zu CIN3 oder Zervixkarzinom assoziiert sind [35].
- **Genetische Varianten bei hochgradigen Dysplasien/CIN3:**
  Tumorsuppressorgenen wie TP53, CCND1, FANCA und CTLA4 spielen eine moderate Rolle bei Entstehung und Progression von CIN. Besonders der SNP rs5742909 im CTLA4-Gen wurde in asiatischen Populationen mit einem erhöhten Risiko für CIN und Zervixkarzinom in Verbindung gebracht [37], [39], [40].
- **Epigenetische Marker und Immunzellfunktionen:**
  DNA-Methylierung in PAX1 und SOX1 korreliert mit der Schwere zervikaler Läsionen und dient als prädiktiver Marker für HPV-positive Frauen [41], [42], [43].

4 Prävention und Früherkennung

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Prävention und Früherkennung.

Dieses Kapitel wurde deutlich gekürzt. Ausführliche Informationen werden in der komplementären S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinom (AWMF-Registernummer 015/027OL) beschrieben.

P. Hillemanns, M. Jentschke, D. Schmidt, B. Mangold, M. Henes, F.A. Stübs, M.W. Beckmann, V.Küppers

4.1	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	Empfehlungen zu Prävention und Früherkennung des Zervixkarzinoms werden in den S3-Leitlinien „Impfprävention HPV-assoziierter Neoplasien (AWMF-Registernummer 082/002)“ und „Prävention des Zervixkarzinoms (AWMF-Registernummer 015/027OL)“ bearbeitet.	
	Starker Konsens	

4.1 Primärprävention – HPV-Impfung

Die Primärprävention des Zervixkarzinoms durch die Impfung gegen die Hochrisiko-Genotypen des humanen Papillomvirus (HR-HPV) wird in Deutschland geregelt durch die S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziierter Neoplasien“, AWMF-Registernummer 082–002, der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (AG HPV-Management-Forum), der Deutschen STI-Gesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, sowie durch die Empfehlungen der ständigen Impfkommission des Robert Koch-Instituts (STIKO).

HPV ist eine häufige, sexuell übertragbare Infektion. Das Risiko einer Infektion mit HPV steigt mit der Anzahl der Geschlechtspartner. Die konsequente Verwendung von Kondomen vermindert das Übertragungsrisiko, stellt aber keinen absoluten Schutz dar [44].

Die aktuell zugelassenen bivalenten und nonavalenten HPV-Impfstoffe enthalten nichtinfektiöse „virus-ähnliche Partikel (VLP)“ ohne virale DNA, die gegen HPV 16/18 bzw. beim nonavalenten zusätzlich gegen HPV 6/11/31/33/45/52/58 gerichtet sind. Diese VLPs können unser humorales, teils auch zelluläres Immunsystem stimulieren [45]. Viele Studien belegen eine bemerkenswerte prophylaktische Effektivität bei jungen HPV-naiven Frauen, aber auch bei HPV-naiven Männern und bei Kindern hinsichtlich impftypspezifischer anogenitaler Erkrankungen [46]. Das Sicherheitsprofil für diese Vakzine ist sehr gut - nach zwei Jahrzehnten der Anwendung. In mehreren Ländern mit hoher Durchimpfungsrate wurde schon ein signifikanter Rückgang von Genitalwarzen (> 90 %), eine Reduktion von intraepithelialen Neoplasien und auch des invasiven Zervixkarzinoms bei jungen Frauen registriert.

Der 2016 eingeführte 9-fach HPV Impfstoff wird eine deutliche Verbesserung bringen aufgrund der theoretischen Impfeffektivität gegenüber invasiven Zervixkarzinomen von 90 %, gegenüber CIN 2/3 von 75 – 85 % und gegenüber CIN 1 von 50 – 60 % [47].

Es bestätigte sich in Studien auch eine sehr hohe Wirksamkeit bei den Endpunkten der impftypspezifischen intraepithelialen Neoplasien von Zervix, Vulva und Vagina [48]. Die derzeitige Impfquote liegt nach dem RKI von Q1/2024 für Mädchen bei 55 % und nach einer mindestens einmaligen Impfdosis bei 68 % (Jungen 34 % bzw. 46 %). Es mehren sich Hinweise aus nationalen Registeranalysen, dass eine einmalige Impfung eine ausreichende Immunität erzielt (WHO Empfehlung) (https://e-doc.rki.de/bitstream/handle/176904/12350.3/EB-50-2024_10-25646-12956-3.pdf)

Die STIKO empfiehlt eine generelle Impfung aller Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. Die Impfung mit 2 Impfdosen im Abstand von sechs Monaten sollte möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein [49]. Im Alter über 14 Jahren ist eine dritte Impfdosis erforderlich. Eine Nachholimpfung sollte bis zum Alter von 17 Jahren erfolgen. Seit 2018 wird die HPV-Impfung durch die STIKO auch für alle Jungen zwischen 9 und 14 Jahren empfohlen. Hintergrund ist die bei den aktuellen Impfquoten der Mädchen zu erwartende deutliche Reduktion der Krankheitslast von HPV-assoziierten Tumoren in beiden Geschlechtern durch die zusätzliche Impfung der Jungen [50].

4.2 Sekundärprävention – Zervixkarzinomfrüherkennung

Empfehlungen zur Sekundärprävention des Zervixkarzinoms werden in der S3 Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ bearbeitet, Registernummer 015-027OL, unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) [46].

In Deutschland werden das Primäre Screening und die Abklärungsdiagnostik durch die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 22.11.2018 für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme und das Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen geregelt.

4.2.1 Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland

4.2.2 Programm zur Zervixkarzinomfrüherkennung seit dem Jahr 2020

Seit 1971 gibt es in Deutschland die Früherkennungsuntersuchung mit einer jährlichen Zytologie. Der G-BA hat in einer Sitzung am 15. September 2018 die Ausgestaltung des künftigen Screenings präzisiert und in der neuen Richtlinie festgelegt [51], [52]. Die Früherkennung des Zervixkarzinoms basiert auf dem 1971 eingeführten Programm. Diese orientiert sich in weiten Teilen an den Empfehlungen der S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms [53], [51]. Das organisierte Screening in Deutschland startete am 01.01.2020:

- Frauen haben erstmalig ab dem Alter von 20 Jahren Anspruch auf Leistungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms: Einladung, Information und Aufklärung der anspruchsberechtigten Frauen (§ 5), zytologiebasiertes oder kombiniertes Primärscreening mit klinischer Untersuchung, Befundmitteilung und Beratung (§ 6) und Abklärungsdiagnostik (§ 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 bei Frauen von 30-34 Jahren und eines

Zytologiebefundes der Gruppe II-p, II-g oder IIID1 erfolgt auch wieder die Teilnahme am Primärscreening.

- Frauen ab dem Alter von 35 Jahren wird statt der jährlichen zytologischen Untersuchung alle 3 Jahre eine Kombinationsuntersuchung, bestehend aus einem HPV-Test und einer zytologischen Untersuchung, angeboten.
- Anspruchsberechtigte werden mit Erreichen des Alters für eine erstmalige Anspruchsberechtigung eingeladen. Weitere Einladungen erfolgen jeweils mit Erreichen des Alters von 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 und 65 Jahren.
- Eine obere Altersgrenze wurde nicht festgesetzt. Die Frauen sollten jedoch darüber informiert werden, unter welchen Voraussetzungen eine Beendigung des Screenings nur noch mit einem geringen Risiko für ein Zervixkarzinom verbunden ist.
- In einer Übergangsphase von mindestens sechs Jahren werden im Rahmen des Monitorings Daten erhoben, ob eine weitere Änderung der Screeningstrategie erforderlich ist.

In der Evaluation des organisierten Programms zur Früherkennung des Gebärmutterhalskrebs für die Jahre 2021 und 2022 zeigen sich für das Zytologie-basierte Screening Teilnahmeraten zwischen 45-47% und für das Primärscreening mittels Ko-Testung zwischen 5-9%, wobei die Teilnahmerate mit zunehmendem Alter deutlich rückläufig ist. Die mediane Wartezeit zwischen dem Untersuchungsdatum der ersten Untersuchung und dem Datum der Abklärungskolposkopie war mit10 Tagen für Frauen in der Altersgruppe 20 bis 34 Jahre, mit einem Befund V des Zytologie-basierten Primärscreenings am kürzesten und für Frauen ab 35 Jahren mit einem PAP III-p, PAP III-g oder PAP IIID2 mit 97 Tagen am längsten. Eine CIN III/HSIL wurde in einer PE bei Frauen zwischen 20-34 Jahre in 26,05% und bei Frauen ab 35 Jahren in 12,03% der Fälle histologische gesichert. Nach einem operativen Eingriff hatten Frauen zwischen 20-34 Jahren in 71,9% der Fälle eine CIN III/HSIL und Frauen ab dem 35 Lebensjahr in 57,46% der Fälle. Durch den kurzen Zeitraum von zwei Jahren für die Datenerhebung, fehlende Daten von 2020 und die noch nicht erfolgte Anbindung an die Landeskrebsregister sind wesentliche Einschränkungen der Auswertung zum Outcome [21].

5 Patientinnenaufklärung

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Patientinnenaufklärung

Dieses Kapitel wurde kaum verändert. Es wurde in Anlehnung an die bereits bestehenden aktuellen Versionen der Leitlinien zum Mammakarzinom, Ovarialkarzinom und Prostatakarzinom überarbeitet. Das Kapitel wurde um eine Empfehlung in Anlehnung an die S3-Leitlinie Mammakarzinom erweitert und ein Statement wurde überarbeitet.

A. Seibold, F.A. Stübs, H. Haase, M. Raschkowski, R. Wiedemann, F. Mumm, M.W. Beckmann

5.1 Patientinneninformation und -aufklärungsinhalte

Dieses Kapitel wurde in enger Adaptation an die bereits bestehenden S3-Leitlinien „Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (AWMF-Registernummer 032/045OL), „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Maligner Ovarialtumoren“ (AWMF-Registernummer 032/035OL) und „S3-Leitlinie Endometriumkarzinom“ (AWMF-Registernummer 032-034OL) als gynäkologische Tumorerkrankungen der Frau, sowie „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ (AWMF-Registernummer 043/022OL) als einen weiteren Unterleibstumor erstellt. Die auch dort auf Expertenkonsensniveau verabschiedeten Empfehlungen wurden von der Leitliniengruppe als übertragbar angesehen [54] und wo notwendig an die Besonderheiten der Erkrankung angepasst.

Die Informations- und Aufklärungspflichten gegenüber den PatientInnen sind seit 2013 im neuen „Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechte G) [in Kraft getreten am 26.02.2013] geregelt. Der Deutsche Bundestag hat am 29. November 2012 die Gesetzesvorlage angenommen. Folgende Aspekte sind Gegenstand des Gesetzes: Die Informationspflichten zwischen Behandler und Patient, die Einwilligung, die Aufklärungspflichten, die Dokumentation der Behandlung, die Einsichtnahme in die Patientinnenakte und die Beweislast der Haftung bei Behandlungs- und Aufklärungsfehler. Mit dieser gesetzlichen Regelung verbunden sind Verpflichtungen mit Gesetzescharakter, die über den Rahmen von Empfehlungen einer Leitlinie hinausgehen.

5.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Qualifizierte und sachdienliche Informationsmaterialien (Print- oder Internetmedien) sollen nach definierten Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen erstellt und Patientinnen zur Verfügung gestellt werden, um sie durch eine allgemeinverständliche Risikokommunikation (z. B. Angabe von absoluten Risikoreduktionen) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund Empfehlung 5.1

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens und orientieren sich an entsprechenden Empfehlungen aus der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom (Version 5.0, 2025) Leitlinie Mammakarzinom.

Durch die Nutzung neuer Informationstechnologien wie beispielsweise das Internet und dem zunehmenden Bedürfnis von Patientinnen nach Information und Mitbestimmung bei der Behandlung ihrer Erkrankung kommt der verständlichen Informationsvermittlung und differenzierten Aufklärung der Patientin eine zunehmende Bedeutung zu. Ihre Bedeutung für die Arzt-Patienten-Beziehung, den Krankheitsverlauf und die Erreichung des Therapiezieles ist durch zahlreiche Studien belegt [55], [56], [57]. Eine ergebnisoffene Patientinnenaufklärung in Kombination mit einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung ermöglicht erst ärztliches Handeln. Nach dem etablierten Modell nach Beachamps & Childress wirken bei diesen Interaktionen 4 ethische Prinzipien:

1. Respekt vor der Patientenautonomie,
2. Nicht-Schaden (Non-Malefizienz),
3. Fürsorge (Benefizienz),
4. Gleichheit und Gerechtigkeit [58].

Zwei ethische Prinzipien wirken bei diesen Interaktionen: die Selbstbestimmung (Autonomie) der Patientin und die ärztliche Fürsorge [58]. Die Autonomie der Patientin ist dabei höchstes Gut. Eine Entscheidung der Patientin ist immer freiwillig und bindet ärztliches Handeln. Patientinnen können sich für oder gegen medizinische Maßnahmen in Diagnostik und Therapie aussprechen oder sich auch für ein „Nicht-Wissen-Wollen“ entscheiden. Damit Patientinnen eine Entscheidung im Sinne einer wirksamen Einwilligung („informed consent“) treffen können, sind bestehende Informationsdefizite durch den Arzt auszugleichen. Dem persönlichen Gespräch zwischen Patientin und Arzt kommt als Grundlage für eine vertrauensvolle und respektvolle Verständigung eine besondere Bedeutung zu. Der partizipativen Entscheidungsfindung kommt dabei ein hoher Stellenwert zu („shared decision making“) [59].

Sie ist durch einen, bestimmten Regeln folgenden, Gesprächsablauf und intensiven Informationsaustausch zwischen Arzt und Patientin gekennzeichnet und mündet in einer von beiden getragenen Entscheidung der Patientin hinsichtlich der Durchführung von medizinischen Maßnahmen.

Voraussetzung für die partizipativen Entscheidungsfindungen ist das patientinnenzentrierte Gespräch. Die Aufklärung durch den Arzt sollte umfassend, wahrheitsgemäß, vollständig hinsichtlich Art der Maßnahme, Zweck, Nutzen und Risiken und insbesondere verständlich (u. a. Angaben von Häufigkeiten statt Relativprozenten) erfolgen [60], [61]. Die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, das Alter und die Komorbiditäten der Patientin sind im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Dabei sind die Ängste und Sorgen, die spezifischen Belastungen, insbesondere jedoch auch der Informationsbedarf der Patientin, ihre Behandlungserwartungen und ihre Präferenzen vom Arzt direkt anzusprechen [59], [61], [62], [63], [64]. Die ärztliche Aufklärung der Patientin sollte die folgenden Aspekt umfassen: Informationen über die Krankheit, erhobene Untersuchungsergebnisse, den bisherigen Behandlungsverlauf, Diagnose- und Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden

Nebenwirkungen sowie die Einschätzungen über die damit verbundenen Prognosen und der Einfluss auf die Lebensplanung der Patientin [59], [65], [66].

Flankierend, unterstützend und hilfreich für eine Entscheidungsfindung der Patientin sind die Bereitstellung und der Zugang zu schriftlichen Informationen [67] Hierzu zählen fach- und sachkompetente, verständlich aufbereitete und qualitätsgesicherte Informationsmaterialien [59], [65], [66].

5.1.1 Diagnosemitteilung

5.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin, Angehörige oder Vertrauenspersonen in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 5.2

Die Aufklärung ist eine interdisziplinäre Aufgabe aller an der onkologischen Versorgung beteiligten Berufsgruppen. Wenngleich die medizinische Aufklärung der Patientin primär Aufgabe des Arztes ist, sollte sie bei spezifischen Themen durch andere Berufsgruppen wie Pflege, Psychoonkologen etc. unterstützt werden [68].

5.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Patientin eruiert und berücksichtigt werden. Wenn eine Patientin dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen bestehen.	
	Starker Konsens	

5.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die medizinische Aufklärung der Patientin ist Aufgabe des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin. Sie sollte jedoch bei spezifischen Themen durch andere Berufsgruppen wie Pflege, Psychoonkologen etc. erbracht werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 5.3 und 5.4

Am Beispiel des Dartmouth-Hitchcock Medical Centers in New Hampshire, USA, soll illustriert werden, wie Aufklärung als interdisziplinäre Aufgabe umgesetzt werden kann. Seit 1999 wird Patientinnen und Patienten im Center for Shared Decision Making ein Decision Coaching angeboten, um individuelle Präferenzen zu klären und die Konsultation mit ihrer Ärztin oder ihrem Arzt vorzubereiten. In diesem Prozess werden auch Entscheidungshilfen bereitgestellt. Ziel ist es, Shared Decision Making und informierte Entscheidungen zu ermöglichen. Die Rolle der Decision Coaches wird dabei insbesondere von Pflegenden übernommen [69]. In Deutschland wurden entsprechende Curricula für die Qualifizierung zum Decision Coach bereits für die Bereiche Brustkrebs [70] und Multiple Sklerose entwickelt [71]. Diese Curricula sollen die Pflegenden befähigen, Decision Coaching unter Einbeziehung von evidenzbasierten Entscheidungshilfen durchzuführen. Flankierend, unterstützend und hilfreich für eine Entscheidungsfindung der Patientin sind die Bereitstellung und der Zugang zu schriftlichen Informationen [72], [73]. Hierzu zählen fach- und sachkompetente, verständlich aufbereitete und qualitätsgesicherte Informationsmaterialien [68].

Das Patientenrechtegesetzt spricht von dem „Behandelnden“ und nicht von einem „Arzt“ [74]. Die Leitliniengruppe hat sich daher auf den Kompromiss „des behandelnden Arztes“ geeinigt. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die große Mehrzahl der medizinischen Aufklärungen durch Ärzte/Innen durchgeführt wird.

5.5	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Die Empfehlungen orientieren sich am Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechte G) [in Kraft getreten am 26.02.2013] sowie an der S3- Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Langversion 2.1, 2023, AWMF-Registernummer: 032-051OL Kapitel 11, Empfehlung 11.4. Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll möglichst frühzeitig nach folgenden Grundprinzipien einer patientinnenzentrierten Kommunikation erfolgen, um eine partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen: • Herstellen einer angemessenen, ungestörten Gesprächsatmosphäre • Ausreichend Zeit • Aufbau einer tragfähigen, förderlichen Beziehung zu dem*der Patient*in und den Angehörigen • Gesprächsführung auf der Basis des aktiven Zuhörens • Exploration des subjektiven Informationsstands des*der Patient*in • Direktes und einfühlsames Ansprechen emotional belastender Themen • Vermittlung von bedeutsamen Informationen in einer verständlichen, möglichst einfachen Sprache • Ehrliche Vermittlung von Risiko und Prognose, die Raum für realistische Hoffnung lässt • Einsatz von Strategien, um das patient*innenseitige Verständnis und das Behalten von Informationen sicherzustellen • Ermutigung, Fragen zu stellen • Ermutigung, Gefühle auszudrücken • Ausdruck emotionaler Unterstützung • Rückversichern, ob der*die Patient*in die relevanten Informationen in der intendierten Weise verstanden hat • Einbeziehen von Angehörigen oder Bezugspersonen in Abhängigkeit vom Wunsch des*der Patient*in • Anbieten weiterführender psychologischer und sozialer Angebote	
	Starker Konsens	

5.6	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Zur Verbesserung der Patientinnenaufklärung sollten Ärzt*innen qualitätsgesicherte Fortbildungen zur Kommunikation mit den Patientinnen absolvieren.	
	Starker Konsens	

Die Empfehlung wurde aus der S3-Leiltinie zum Endometriumkarzinom (Version 4.01 2025) übernommen. Die Mitteilung einer Krebsdiagnose stellt für Patientinnen und ihre Angehörigen eine erhebliche emotionale Belastung dar, die häufig von Angst und Hilflosigkeit begleitet wird. Auch die oft komplexen therapeutischen Maßnahmen sind

für viele schwer nachvollziehbar. Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sollten daher über die kommunikativen Kompetenzen verfügen, um sensibel und verständlich auf diese Reaktionen einzugehen und so ein vertrauensvolles und konstruktives Gespräch zu ermöglichen [75].

Hintergrund 5.5 bis 5.6

Sobald die histopathologische Diagnose des Zervixkarzinoms gesichert ist, soll die Patientin durch ihren behandelnden Arzt nach den oben beschriebenen Kriterien aufgeklärt werden [59]. Eine grundlegende Patientinnenaufklärung erfolgt normalerweise bereits beim niedergelassenen Arzt/Ärztin oder dem Arzt/Ärztin, der die Erstdiagnose gestellt hat oder bei dem ein Rezidiv oder eine Metastasierung festgestellt wurde. Da der Zeitraum zwischen und während der Diagnosestellung und dem Therapiebeginn für die Patientinnen oft sehr schwierig ist, sollte bereits zu diesem frühen Zeitpunkt situationsabhängig auf die Möglichkeiten der Selbsthilfe, der psychoonkologischen Betreuung zur Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten und auf Angebote der psychosozialen Krebsberatung hingewiesen werden (siehe auch S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL)). Kontaktdaten zu Selbsthilfegruppe in der Umgebung können bei der Nationalen Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS) erfragt werden:

Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS)

Otto-Suhr-Allee 115 10585 Berlin

Telefon: 030 / 31 01 89 60 Telefax: 030 / 31 01 89 70

E-Mail: selbsthilfe@nakos.de Internet: www.nakos.de

Kontaktdaten zu Beratungsangeboten und Anlaufstellen für Patientinnen mit Zervixkarzinom werden auch in der begleitenden Patientinnenleitlinie zur Verfügung stehen.

Über die letztendliche Therapieempfehlung, deren Alternativen und die jeweiligen Auswirkungen wird dann ggf. in einem erneuten Gespräch beim letztendlich behandelnden Arzt gesprochen (z. B. Behandlung im Rahmen von Studien, ist eine OP möglich, etc.), denn häufig liegen bei Erstdiagnose noch nicht alle Informationen über die Erkrankung (Staging, etc.) vor. Es liegt im Ermessen der Patientin, ob der Partner oder Angehörige bzw. Personen ihres Vertrauens in das Gespräch bzw. die Gespräche einbezogen werden sollen. Das Gespräch sollte in für die Patientin verständlicher und angemessener Form und in angemessenem Rahmen stattfinden [76]. Der Arzt muss seine Patientin wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen; trotzdem soll der Hoffnung auf Heilung oder die Hoffnung auf Linderung in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung nicht der Weg versperrt werden. Der aufklärende Arzt hat darauf zu achten, dass seine Aufklärung entsprechend dem derzeitigen Behandlungsstand erfolgt [59]. Als Patientinnenaufklärung ist nicht die Unterschrift auf dem Aufklärungsbogen zu verstehen, sondern der Beginn des Gesprächs über die Erkrankung und der dokumentierten Therapieoptionen. Die Unterschrift stellt das vorläufige ENDE des Aufklärungsprozesses dar.

5.1.2 Aufklärung über die Behandlung

5.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Gemäß des „Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ soll die Patientin über alle in dieser Leitlinie beschriebenen für sie relevanten Therapieoptionen, deren Erfolgsaussichten und deren mögliche Auswirkungen informiert werden. Insbesondere soll auf die Auswirkungen auf ihr körperliches Erscheinungsbild, ihr Sexualleben, ihre Harn- und Stuhlkontrolle (Inkontinenz) und Aspekte des weiblichen Selbstverständnisses (Selbstbild, Fertilität) eingegangen werden.	
	Starker Konsens	

Der aufklärende Arzt sollte die Empfehlungen für eine spezielle Behandlungsform, insbesondere, wenn eine fallbezogene und konsensusbasierte Behandlungsempfehlung einer multidisziplinären Konferenz vorliegt, erläutern und Prinzipien der Behandlung, Nutzen und Risiken darstellen. Es finden sich Hinweise darauf, dass die wiederholte Erfassung der Wünsche der Patientin (Entscheidungspräferenzen) im Behandlungsprozess erforderlich ist, um die Patientin angemessen in den Entscheidungsprozess einzubinden [68]. Der behandelnde Arzt ist neben seiner Informationspflicht (§ 630c) nach § 630d des „Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechte G) verpflichtet mündlich, persönlich und rechtzeitig „…den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dazu gehören insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie. Bei der Aufklärung ist auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können.“

Im Speziellen ist das eine Aufklärung über die Behandlungsempfehlungen, insbesondere, wenn sie in einer fallbezogenen interdisziplinären Konferenz konsentiert sind. Die Prinzipien der Behandlung und potentiell erwartbare(r) Nutzen bzw. Risiken sind darzustellen. Alternative Behandlungsformen, die z. B. im Rahmen einer Teilnahme an einer klinischen Studie für die Patientin infrage kommen, sind zu erklären. Im Gespräch sind Auswirkungen auf die Lebensführung der Patientin und ihre Lebensqualität zu erörtern.

Insbesondere sind bei der Aufklärung prämenopausaler Frauen der Einfluss der Therapie auf die Fertilität sowie Fragen der Antikonzeption Bestandteil der Aufklärung. Darüber hinaus sollten Fragen der Behandlung einer therapiebedingten Ovarialinsuffizienz, ihrer Symptome und Behandlungsmöglichkeiten besprochen werden. Ebenso sollten die Frauen über die Möglichkeiten fertilitätserhaltender Maßnahmen informiert und bei Bedarf an entsprechende Experten zur Beratung weitervermittelt werden [77]. Aufgrund der Bedeutung der tumorassoziierten Fatigue als Folgewirkungen der adjuvanten Therapie sowie der vorliegenden Evidenz für präventive Strategien wie körperliche Aktivität und edukative Maßnahmen sollten die Patientinnen frühzeitig über die Möglichkeiten der Prävention informiert werden [78]. Die Patientin muss über Maßnahmen zur Vermeidung eines Lymphödems, über die Notwendigkeit der

onkologischen Nachsorge, über Rehabilitation (s. u.), soziale, finanzielle und psychoonkologische Unterstützung informiert werden [79]. Für die oben genannten Bereiche (Rehabilitation, Sozialberatung, Psychoonkologie) sind bei Bedarf weiterführende fachliche Beratungen zu empfehlen und in die Wege zu leiten. Jede Behandlung erfordert die Mitwirkung der Patientin. Aspekte, die im Bereich der Eigenverantwortung liegen, sind anzusprechen. Dieser Abschnitt wurde der neuen S3-Leitlinie zum Mammakarzinom Version 4.3 entnommen [68].

Inhalte des Aufklärungsgesprächs können ohne Anspruch auf Vollständigkeit und Erfassung aller spezifischen Situationen und Patientinnenwünsche im Sinne eines Orientierungsleitfadens dem Infokasten entnommen werden. Wichtig ist hier zu unterscheiden zwischen den Standardtherapieverfahren, d.h. der derzeit durch Evidenz unterstützten besten und flächendeckend einsetzbaren Therapie und den experimentellen Therapieverfahren, d. h. z. B. nur durch Einzelzentren evaluierte Verfahren. Für die besondere Situation des Aufklärungsgesprächs in der Palliativsituation wurde eine gesonderte Empfehlung formuliert, diese ist aber ebenfalls ohne Anspruch auf Vollständigkeit in Bezug auf mögliche Inhalte eines Aufklärungsgesprächs. Selbstverständlich sollen diese Vorschläge auch stadienadaptiert mit der Patientin erörtert werden.

Hintergrund 5.9

Die Empfehlung basiert auf Expertenmeinungen und ist einer entsprechenden Empfehlung in der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom (Version 4.3) entlehnt [68].

Ein weiterer wichtiger Punkt ist auf Nebenwirkungen und Interaktionen von Medikamenten und Komplementärmedizin einzugehen. Diese sollen explizit Teil der Patientinnenaufklärung sein, da sowohl in der Primär- als auch in der Rezidiv- oder metastasierten Situation eine große Nachfrage der Patientinnen nach Maßnahmen der Komplementärmedizin besteht (siehe Leitlinienprogramm Onkologie S3-LL Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen AWMF-Registernummer: 032/055OL) [80].

Die European Oncology Nursing Society (EONS) hat in einer systematischen Literaturanalyse aufgezeigt, dass Pflegefachpersonen in der Onkologie einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Patient:innenoutcomes leisten, insbesondere im Hinblick auf die Intensität, Dauer und Belastung durch Symptome und psychosoziale Problemstellungen Kelly et al.

Die Patientin muss über die Notwendigkeit der onkologischen Nachsorge (siehe Kapitel 16), über Rehabilitation (siehe Kapitel 15), soziale, finanzielle und psychoonkologische Unterstützung (siehe Kapitel 13) informiert werden. Für die oben genannten Bereiche (Rehabilitation, Sozialmedizin, Psychoonkologie) sind bei Bedarf weiterführende fachliche Beratungen zu empfehlen und in die Wege zu leiten. Jede Behandlung erfordert die Mitwirkung der Patientin. Aspekte, die im Bereich der Eigenverantwortung liegen, sind anzusprechen [81]. Die Motivation zur Beteiligung an der Therapie wie auch der Nachsorge kann durch regelmäßige Nachsorgetermine oder auch durch Ansprache bei der Ausstellung von Rezepten für supportive Maßnahmen erfolgen.

5.8	Konsensbasierte Empfehlung	2026
EK	Die Patientin soll auf die Patientinnen-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom hingewiesen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 5.10

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens und ist an die S3 Leitlinie zum Mammakarzinom (Version 4.3) angelehnt [68]. Patientinnen sind im Wunsch nach weiteren Informationen und in ihren aktiven Beteiligungswünschen zu bestärken und sollen durch die Behandler mit direkten und praktischen Hilfestellungen zur Erfüllung dieser Ziele unterstützt werden [73], [82]. Hierzu zählen Hinweise auf schriftliche Informationen insbesondere auf die Patientinnenleitlinie aber auch weitere Entscheidungshilfen, Adressen von Selbsthilfegruppen, Krebsinformationsdienste, Internetadressen und der Hinweis, eine eigene Patientinnenakte/Krankengeschichte zu führen [59]

Gemeinsam mit den Patientenvertretern wird eine an den Inhalten der vorliegenden Leitlinie orientierte evidenzbasierte Patientenleitlinie (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/gebaermutterhalskrebs) erstellt.

Die Erkrankung Zervixkarzinom ist kein Notfall! Der Patientin ist für ihren Entscheidungsprozess ausreichend Zeit einzuräumen.

Der Wunsch nach Information und die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen sind bei betroffenen Patientinnen (und ggf. auch deren Angehörigen) sehr unterschiedlich und können sich über die Zeit verändern [83], [84], [85]. Bei der Informationsvermittlung soll der behandelnde Arzt diesen Umstand berücksichtigen, indem er der Patientin genug Zeit zur Verarbeitung lässt, bei Bedarf statt einem möglichst mehrere kurze Gespräche anbietet, den Emotionen genug Raum bietet und emotionale Sicherheit durch empathisches Verhalten vermittelt (siehe Empfehlung 5.1.2.1). Im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung ist der Umfang der Informationsvermittlung situationsbedingt während der gesamten Diagnose-, Behandlungs- und Versorgungskette an die Bedürfnisse der Patientin anzupassen.

5.1.2.1 Aufklärungsinhalte mit der Patientin mit metastasiertem bzw. rezidiviertem Zervixkarzinom

5.9	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Angelehnt an die übergeordneten S3-Querschnittsleitlinien „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF-Registernummer 128/001OL), „Supportive Therapie bei 5.1 Patientinneninformation und -aufklärungsinhalte 64 onkologischen Patienten“ (AWMF-Registernummer 032/054OL) und die Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF Registernummer 032/051OL) unter Berücksichtigung der entsprechenden Kapitel in der vorliegenden Leitlinie können dort genannten Punkte als Inhalte eines Gesprächs in der Palliativsituation angesprochen werden.	
	Starker Konsens	

Die Empfehlung basiert auf dem Konsens der beteiligten Fachexperten. Auch hier sollte die besondere Gesprächssituation für die Patientin (und ggf. auch deren Angehörige) durch den Arzt berücksichtigt werden (siehe Kapitel 5.1.2).

In der palliativen Situation bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidiviertem Zervixkarzinom steht die Linderung krankheitsbedingter Beschwerden und die Verbesserung bzw. der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund. Ein zentrales Ziel der palliativmedizinischen Behandlung ist die Reduktion von Leiden, insbesondere eine adäquate Schmerztherapie sowie eine individuelle, patientinnenorientierte Betreuung. Im Rahmen der ärztlichen Aufklärung und Beratung sollten daher neben medizinischen Aspekten auch Ängste und Befürchtungen der Patientin thematisiert und – sofern von der Patientin gewünscht – Partner*innen und Angehörige in Gespräche einbezogen werden.

Patientinnen sollten über mögliche palliative Behandlungsoptionen informiert werden. Dazu gehören palliative radio(chemo)therapeutische Maßnahmen, palliative medikamentöse Therapien sowie gegebenenfalls operative Maßnahmen. Dabei sollten auch die jeweilige Zielsetzung, der erwartete Nutzen sowie mögliche Belastungen und Nebenwirkungen der Therapien erläutert werden. Therapieentscheidungen sollten individuell unter Berücksichtigung der persönlichen Lebensplanung, der Präferenzen der Patientin und der zu erwartenden Therapieeffekte getroffen werden. In Situationen mit begrenztem therapeutischem Nutzen kann die gemeinsam getroffene Entscheidung auch den bewussten Verzicht auf eine tumorspezifische palliative Therapie umfassen.

Im Krankheitsverlauf können verschiedene belastende Symptome und Komplikationen auftreten, darunter Schmerzen, Ureterstenosen mit konsekutivem Nierenversagen, Fisteln, übelriechender vaginaler Ausfluss, Blutungen, paralytischer oder mechanischer Ileus sowie thromboembolische Ereignisse. Diese erfordern häufig eine gezielte symptomorientierte Behandlung im Rahmen einer umfassenden supportiven Therapie.

Die supportive und symptomatische Behandlung umfasst unter anderem eine adäquate Schmerztherapie, die Behandlung von Lymphödemen der unteren Extremitäten, Maßnahmen bei Dysurie oder Blasenspasmen sowie den Einsatz geeigneter Hilfsmittel. Darüber hinaus sollten psychosoziale sowie gegebenenfalls religiöse oder

spirituelle Bedürfnisse der Patientin und ihrer Angehörigen berücksichtigt werden. Ergänzend kann eine Einbindung palliativmedizinisch spezialisierter Ärzt*innen und Pflegedienste sowie lokaler Hospizinitiativen sinnvoll sein.

6 Diagnostik

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Diagnostik

Das Kapitel Diagnostik wurde in einigen Teilen deutlich verändert. Grundlage zur Diagnostik ist weiterhin die bestehende TNM-Klassifikation in der aktuellen Version von 2025. In der aktuellen FIGO-Klassifikation von 2018 wurde die Stadieneinteilung mittels bimanueller Untersuchung durch den Gynäkologen verlassen und die radiologische Schnittbildgebung mitberücksichtigt. Die FIGO sieht darin einen Vorteil in der Kommunikation im multidisziplinären Team und der Verbesserung der Betreuung der Patientin mit Zervixkarzinom. Obwohl die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach wie vor eine klinische ist, dürfen die Ergebnisse der radiologischen Bildgebung und die Ergebnisse der Biopsie in die Festlegung sämtlicher Stadien einbezogen werden. Die PET-CT wird in der Diagnostik des primären Zervixkarzinoms weiterhin nicht empfohlen, kann aber in der Rezidivsituation zum Ausschluss von größeren Lymphknoten- und Fernmetastasen vor geplanten lokalen Verfahren durchgeführt werden.

M. Beer, F.A. Stübs, G. Manegold-Braun, B. Zimmer, F. Riedel

6.1 Stadiendefinition – Begrifflichkeiten

Für die Tumortypisierung ist die WHO-Klassifikation von 2014 [86] verbindlich. Für die Stadieneinteilung des histologischen Präparats gilt die TNM-Klassifikation von 2025 9th Edition of the UICC und fakultativ zusätzlich die FIGO-Klassifikation von 2018 (siehe Tabelle "Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien"). Neben diesen klar definierten Tumorstadien werden in der Literatur eine Reihe von Wortschöpfungen und unklar definierten Begrifflichkeiten gefunden. Diese werden hier zusammengestellt und versucht in die derzeit bindende TNM/UICC-Klassifikation von 2025 zu übersetzen. Die Leitliniengruppe übernimmt hier die Unterscheidung in mikro- und makroinvasive Karzinome, allerdings wird hier deutlich dargestellt, dass zudem die Nennung der histologischen Risikofaktoren zur klaren Stadien-, Risiko- und Prognosedefinition und somit letztlich zur Therapieindikation erfolgen muss (siehe Kapitel 9.6 Stadienabhängige Therapie). Auch die Unterscheidung in regionäre und Fernmetastasen sieht die Leitliniengruppe als durch die TNM/UICC-Klassifikation 2025 ausreichend definiert an. Ansonsten kam die Leitliniengruppe überein für die Tumorstadien, wo dies möglich war, die genauen TNM und/oder FIGO-Stadien anzugeben und auf Begriffe wie fortgeschrittenes, lokal (weit) fortgeschritten und frühes Zervixkarzinom möglichst zu verzichten oder zumindest die gemeinten Stadien mitanzuführen. Die Leitliniengruppe präferiert im Gegensatz zur oben genannten klassischen Definition die Einschätzung, dass als fortgeschrittenes Zervixkarzinom eine Erkrankung gilt, die nicht unimodal behandelt werden kann, sondern aufgrund des histologischen Tumorstadiums einer multimodalen Therapie bedarf. Dies geht aufgrund der somit vorliegenden Tumorbiologie/-ausdehnung mit einer schlechteren Prognose für die Patientin (Mortalität) bzw. mit höheren Therapienebenwirkungen (Morbidität) einher.

Althergebrachte Definitionen wie persistierend, metastasiert und rezidiviert werden ebenfalls weiterverwendet. Hier soll aber genau zwischen isoliert/disseminiert metastasiert (pM1) und Lokalrezidiv inklusive regionärer Metastasen (pM0) unterschieden werden und die Begriffe nicht vermischt werden. Ziel ist eine möglichst genaue Beschreibung der Tumormerkmale und -Ausdehnung um eine optimale an das Erkrankungsstadium angepasste Therapie zu ermöglichen. Die Unterscheidung in lokal fortgeschritten und lokal weit fortgeschritten lehnt die Leitliniengruppe ab.

6.2 Diagnostik als Grundlage der Therapiewahl

2018 wurde die aktuelle FIGO-Klassifikation nach eingehender Beratung vorgestellt. Bisher war die FIGO-Klassifikation des Zervixkarzinoms eine rein klinische Stadieneinteilung und beruhte auf der bimanuellen Untersuchung der Patientin durch den Gynäkologen. Dies war dem Umstand geschuldet, dass die große Mehrheit von Zervixkarzinomen in Nichtindustrieländern vorkommt und damit diese Frauen nur eingeschränkten Zugang zur radiologischen Schnittbildgebung bzw. histologischen Sicherung haben. Diese Herangehensweise ist in der aktuellen FIGO-Klassifikation verlassen worden. Neben der Verbesserung von Ressourcen in den Nichtindustrieländern, sieht die FIGO einen Vorteil in der Kommunikation im multidisziplinären Team und der Verbesserung der Betreuung der Patientin mit Zervixkarzinom. Obwohl die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach wie vor eine klinische ist, dürfen die Ergebnisse der radiologischen Bildgebung und die Ergebnisse der Biopsie in die Festlegung sämtlicher Stadien einbezogen werden. Es wird aber leider weiterhin auf eine Empfehlung der zu verwendenden Methoden zur Diagnostik und Stadieneinteilung verzichtet [87]. Dies erschwert natürlich die Möglichkeit von Registervergleichen. In einigen Studien konnte der Benefit ergänzender bildgebender Verfahren (z.B. MRT) gezeigt werden [88], [89]. Narkoseuntersuchung, Zystoskopie, Rekto-sigmoidoskopie, Röntgen-Thorax, i.v-Pyelogramm oder Kontrastmittelkoloskopie sind speziellen Fragestellungen vorbehalten. Insbesondere das i.v.-Pyelogramm und die Kontrastmittelkoloskopie werden in Deutschland zur diagnostischen Abklärung bei gesichertem Zervixkarzinom nicht mehr durchgeführt. Auch der Röntgenthorax ist weitgehend durch das Staging CT Thorax/Abdomen abgelöst worden, das Patientinnen ab einem lokal begrenzten Tumor > 4cm (FIGO IB2) nach Leitlinie erhalten.

Die Änderungen in der aktuellen FIGO-Klassifikation (2018) haben teilweise grundlegende Auswirkungen auf die Stadieneinteilung und auch die stadienbasierte Therapie. In der 9. Auflage der TNM sind die Stadien zwischen TNM und FIGO (2018) deckungsgleich. Allerdings liegen zur neuen TNM-Klassifikation keine und zur FIGO (2018) Klassifikation nur sehr wenige Daten vor.

Dies macht die Grundlagen zur Therapiewahl umso schwieriger, da die entsprechenden prospektiv randomisierten Studien, die in dieser Leitlinie zitiert werden, größtenteils auf das ungenaue digitale (Palpation!) FIGO-Klassifikations-System von 2009 zurückgreifen und die aktuelle Wahl der Therapiemethoden zumeist nicht auf den operativen oder bildgebenden Verfahren basiert. Diese Unklarheit in der FIGO-Klassifikation wird darüber hinaus noch durch die Definition der „makroskopisch sichtbaren“ Läsionen, insbesondere der oberflächlichen Invasion verstärkt. Die als „mikroskopisch“ klassifizierte Läsion der Zervix verändert explizit nicht die Klassifikation im Hinblick auf die Erhöhung in das Stadium Ib, sondern bleibt selbst bei kolposkopisch sichtbarer Läsion beim Stadium IA. Nur bei pathologischem T-Stadium nach Exzision, bzw. Konisation wird das Stadium bei einer Stromainvasion von größer als 5 mm und einem oberflächlichen Ausmaß von größer als 7 mm als Ib klassifiziert. Bei Bezug auf Studiendaten und Literatur muss genau darauf geachtet werden, welche FIGO-Klassifikation in der Literatur verwendet wurde.

Neben den tumorbedingten Kriterien müssen auch weitere patientinnenspezifische Aspekte bedacht werden:

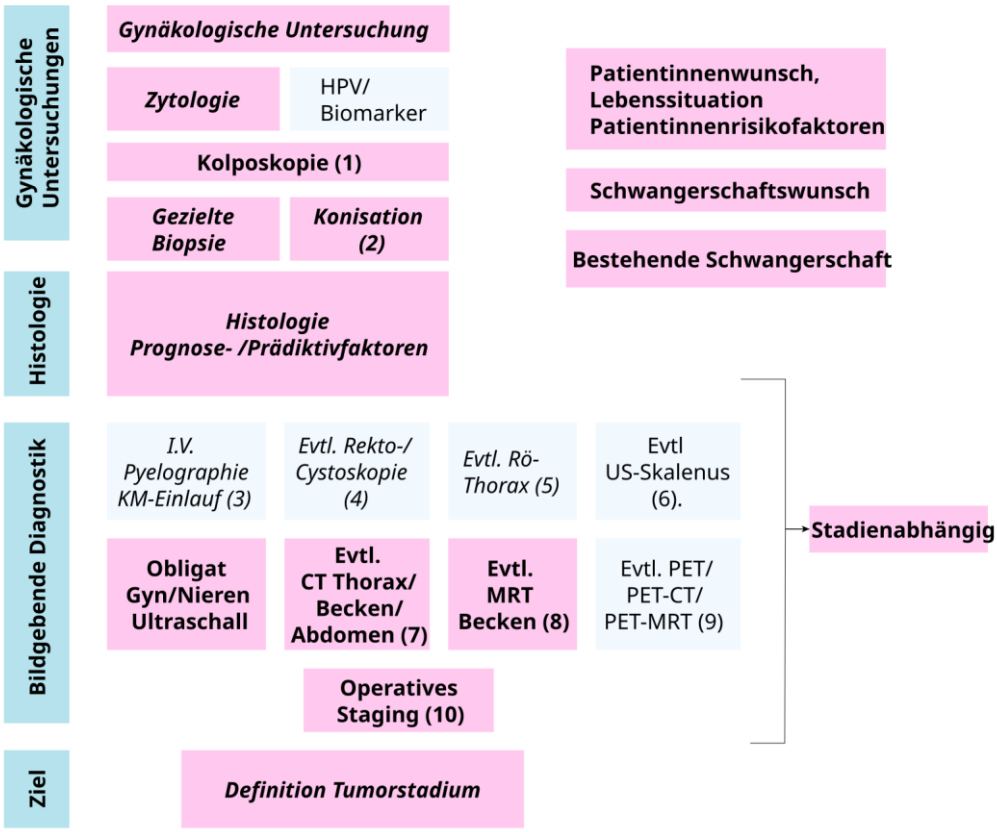
(1) So ist bei junger Patientin mit Erstdiagnose Zervixkarzinom immer ein potentieller Kinderwunsch oder eine vorliegende Schwangerschaft schwangerschaftswochenabhängig in die Diagnostik- und Therapiewahl mit einzubeziehen.

(2) Des Weiteren ist der Menopausenstatus (Prä/Peri/Post) unter dem Aspekt des Ovarerhalts zum Erhalt der intrinsischen Hormonfunktion von Bedeutung für das Wohlbefinden und die Lebenserwartung der Patientin mit Zervixkarzinom.

Aufgrund der beschriebenen Versorgungsstrukturen unterliegt die Diagnose eines Zervixkarzinoms in Deutschland anderen diagnostischen Algorithmen als den von der FIGO vorgeschlagenen.

6.2.1 Konsentierte Abbildungen der Leitliniengruppe zur Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung

Basierend auf Expertenkonsens, Konsens Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung ≤ FIGO-Stadium IIB



Legende:

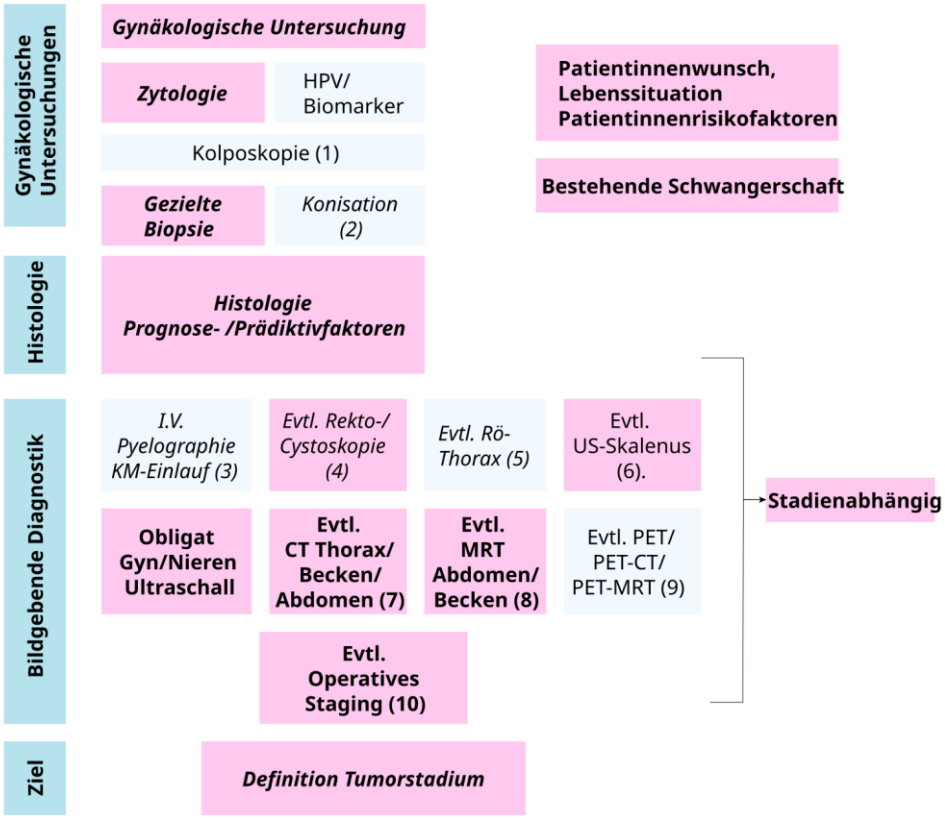
Fettschrift	= Leitlinienempfehlung
Kursiv	= FIGO-Empfehlung
Fettschrift und Kursiv	= Übereinstimmende Empfehlung von FIGO und Leitlinie
normale Schrift	= keine Empfehlung, fakultative in der Literatur beschriebene Möglichke
	= *Diagnostische Modalitäten (Überbegriffe)*
	= *Leitlinienempfehlung*
	= *mögliche Diagnostika außerhalb der Leitlinienempfehlung*

Fußnoten:

(1) Kolposkopie nur bei nicht bereits makroskopisch beurteilbarem Tumor nötig
(2) diagnostische Konisation nur bis maximal Stadium IB1 indiziert
(3) nur in Ausnahmefällen indiziert
(4) nur in Ausnahmefällen bei fortgeschrittener Erkrankung indiziert
(5) ggf. in Kombination mit einem MRT zur Primärtumoreinschätzung zum Staging auf pulmonale Metasta
Nicht indiziert, wenn bereits ein CT-Thorax/Abdomen gelaufen ist.
(6) ab Stadium IB2
(7) CT Becken, wenn für die Lokalbeurteilung kein MRT möglich (IB2 bis III). CT Thorax/Abdomen zur Diagnostik der extrapelvinen Ausbreitung (alle Patientinnen ab Stadium IB2)
(8) Stadium IB2 bis III
(9) Nur in Ausnahmefällen in der Rezidiv- oder metastasierten Situation und im Rahmen von Studien
(10) > IA1 (ohne Risikofaktoren) bis IIB, unter bestimmten Voraussetzungen steht alternativ auch das alleini oder Kombination durchgeführte Sentinelverfahren zur Verfügung (siehe Kapitel 8.1.1.2)

Abbildung 1: Diagnosestellung Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung ≤ FIGO-Stadium IIB (2014/2021)

6.2.1.1 Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung > FIGO-Stadium IIB



Legende:

Fettschrift	= Leitlinienempfehlung
Kursiv	= FIGO-Empfehlung
Fettschrift und Kursiv	= Übereinstimmende Empfehlung von FIGO und Leitlinie
normale Schrift	= keine Empfehlung, fakultative in der Literatur beschriebene Möglichkeit
	= *Diagnostische Modalitäten (Überbegriffe)*
	= *Leitlinienempfehlung*
	= *mögliche Diagnostika außerhalb der Leitlinienempfehlung*

Fußnoten:

(1) Kolposkopie nur bei nicht bereits makroskopisch beurteilbarem Tumor nötig
(2) diagnostische Konisation nur bis maximal Stadium IB1 indiziert
(3) nur in Ausnahmefällen indiziert
(4) nur in Ausnahmefällen bei fortgeschrittener Erkrankung indiziert
(5) ggf. in Kombination mit einem MRT zur Primärtumoreinschätzung zum Staging auf pulmonale Metastasen. Nicht indiziert, wenn bereits ein CT-Thorax/Abdomen gelaufen ist.
(6) ab Stadium IB2
(7) CT Becken, wenn für die Lokalbeurteilung kein MRT möglich (Stadium IB2 bis III). CT Thorax/Abdomen zur Diagnostik der extrapelvinen Ausbreitung (alle Patientinnen ab Stadium IB2)
(8) Stadium IB2 bis III
(9) Nur in Ausnahmefällen in der Rezidiv- oder metastasierten Situation und im Rahmen von Studien
(10) Stadium > IA1 (ohne Risikofaktoren) bis Stadium IIB, unter bestimmten Voraussetzungen steht alternativ auch das allei oder Kombination durchgeführte Sentinelverfahren zur Verfügung (siehe Kapitel 8.1.1.2)

Abbildung 2: Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung > FIGO-Stadium IIB (2014/2021)

6.2.2 Empfehlungen zur Diagnostik

6.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Zur Festlegung der lokalen Tumorausbreitung soll neben der gynäkologischen Tastuntersuchung, bildgebend der transvaginale Ultraschall sowie zum Ausschluss einer Harntransportstörung der Nierenultraschall durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

6.2	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad **B**	Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab mindestens FIGO-Stadium IA2 (2009) sollten ein MRT-Becken zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung erhalten.	
Evidenzlevel **3** Oxford 2011	[90], [91], [92]	
	Starker Konsens	

Hintergrund 6.1 bis 6.2

Die FIGO-Klassifikation von 2018 integriert bildgebende Verfahren explizit in die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms [93].

Die Magnetresonanztomographie ist in diesem Kontext das bevorzugte Verfahren zur präzisen Bestimmung der Tumorgröße, der lokalen Ausdehnung (insbesondere Parametrien, Vaginal- und Beckenwandinfiltration) sowie zur Beurteilung der pelvinen Lymphknoten. Dies ist entscheidend für die korrekte Stadieneinteilung und die Therapieplanung. In einer prospektiven Studie mit 100 Patientinnen zeigte das MRT eine Übereinstimmungsrate von 86% (95% KI, 76,3%-90,9%) im Vergleich zum Hysterektomiepräparat (28644161, 38823948). In einer weiteren In einer weiteren Meta-Analyse, die 78 Studien mit Bezug zum MRT eingeschlossen hat, zeigte das MRT eine gepoolte Sensitivität von 71-88% und eine Spezifität von 86%-95% für die Bestimmung der lokalen Tumorgröße. Das MRT zeigte ein Sensitivität von 71% (95% KI, 62%-79%) sowie eine Spezifität von 91% (95% KI, 98%-93%) für die Parametrieninfiltration, 71% Sensitivität (95% KI, 54%-84%) und 86% Spezifität(95% KI, 81%-89%) für die Infiltration der Vagina und 84% Sensitivität (95% CI, 57%-95%) und 95% Spezifität (95% CI, 87%-98%) für eine Blaseninfiltration [92], [91].

Auch Daten aus einem systematischen Review von 2013 bestätigen diese Daten und zeigen, dass die MRT (gepoolte Sensitiviät 84 %; 95 % KI 76-90 %) v.a. bei der Detektion von Parametrieninfiltration und Zervixkarzinomen > Stadium IIB (somit potentiell inoperabel) der klinischen Untersuchung (gepoolte Sensitivität 40 %; 95 % KI 25-58 %) überlegen ist [94].

Internationale Empfehlungen sehen einen höheren Stellenwert des MRT zur Primärdiagnostik auch bei mikroinvasiven Tumorstadien (FIGO IA1 und IA2). So empfiehlt die aktuelle ESGO/ESTRO/ESP Leitlinie mit Update 2023 bei allen Stadien grundsätzlich die Durchführung eines MRT, wobei das MRT in den FIGO IA-Stadien im Zustand nach Konisation mit freien Resektionsrändern als optional deklariert wird. Hier wird als Alternative die TVUS durch einen erfahrenen Untersucher genannt. Patientinnen, bei denen aus technischen Gründen eine MRT-Becken nicht durchgeführt werden kann, sollte das lokoregionäre bildgebende Staging des Beckens im Rahmen der Staging CT Thorax/Abdomen/Becken-Untersuchung erfolgen [90].

Auch die NCCN Guidelines empfehlen einen großzügigen Einsatz des MRT im Stadium I, insbesondere wenn als definitives operatives Konzept eine Konisation oder Trachelektomie erfolgen soll. Gleichsam soll das MRT präferentiell bei den Stadien IB1 bis IB3 durchgeführt werden, um die lokale Ausbreitung sicherzustellen.

Die American College of Radiology (ACR) empfiehlt entsprechend für das lokale Staging des Zervixkarzinoms primär die Magnetresonanztomographie (MRT) ab dem Stadium IB1 (FIGO 2018), da sie eine überlegene Weichteildarstellung und eine höhere Genauigkeit bei der Beurteilung von Tumorausdehnung und Infiltration bietet. Die Hinzunahme von Diffusionsgewichtung (DWI) verbessert die diagnostische Leistung weiter [91].

Für das Stadium IVA empfiehlt die Leitliniengruppe aufgrund der potentiellen Möglichkeit zur Exenteration ebenfalls eine MRT-Becken zur Einschätzung des Primärtumors. Kontraindikationen für die MRT (z.B. nicht-MRT-taugliche Implantate, schwere Niereninsuffizienz bei Kontrastmittelgabe) müssen individuell berücksichtigt werden. In solchen Fällen kann alternativ eine transvaginale Sonographie oder CT eingesetzt werden, wobei die diagnostische Genauigkeit für die lokale Ausdehnung geringer ist.

6.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Patientinnen im Stadium FIGO (2009) IVA, bei denen aus technischen Gründen eine MRT-Becken nicht durchgeführt werden kann, sollte das lokoregionäre bildgebende Staging des Beckens im Rahmen der Staging CT Thorax/Abdomen/Becken-Untersuchung erfolgen	
	Starker Konsens	

6.4	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab mindestens FIGO-Stadium (2009) IB2 sollten ein CT-Thorax/Abdomen/Becken zur Beurteilung der Tumorausbreitung erhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 6.4 und 6.5

Die American College of Radiology empfiehlt für die systemische Staging-Diagnostik bei Zervixkarzinom ab FIGO IB2 (2018) explizit eine kontrastmittelverstärkte CT des Thorax, Abdomens und Beckens, da die Rate okkulter Metastasen in dieser Patientengruppe bis zu 38 % betragen kann und die CT gegenüber der konventionellen Röntgendiagnostik eine überlegene Detektion von Lungenmetastasen und abdominopelvinen Läsionen bietet [91].

Bezogen auf den zu bevorzugenden Einsatz des CT Thorax/Abdomen zum Staging und ein Verlassen der Lebersonographie und des Röntgen-Thorax-Untersuchung sind die Empfehlungen der aktuellen Leitlinie mit der SIGN-Leitlinie von 2008 übereinstimmend [95]. Auch die Leitliniengruppe folgt diesen Empfehlungen. Dennoch wird im Gegensatz zur SIGN-Leitlinie von 2008 das Operative Staging deutlich in den Vordergrund der Diagnostik zur Therapiewahl gesetzt. Dies v.a. deswegen, da der Leitliniengruppe die genaue Einschätzung des Lymphknotenstatus (pelvin und paraaortal) zur Therapieplanung gerade im Setting der Versorgung in Deutschland besonders wichtig erscheint (siehe auch Kapitel 9.7).

6.5	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Bei makroskopisch nicht sicher beurteilbarem Tumor der Portio soll eine Differentialkolposkopie und Biopsien erfolgen. Die Repräsentativität der Biopsien soll sichergestellt werden.	
	Starker Konsens	

6.6	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Grundlage der interdisziplinären Therapieentscheidung in der Tumorkonferenz sollte das durch Histologie, klinische Untersuchung und Bildgebung gesicherte Tumorstadium sein.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 6.6 und 6.7

Im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennungs-Richtlinien ist die gynäkologische Untersuchung und Zytologie und ab dem 35. Lebensjahr die HPV-Testung erster Bestandteil der Diagnostik. Bei höhergradigen zytologischen Auffälligkeiten sollte eine Differentialkolposkopie mit gezielter Gewebeprobe oder bei kolposkopisch gut lokalisierbarer Läsion eine diagnostisch/ therapeutische Konisation oder Exzision erfolgen.

Diese Maßnahmen führen zur histologischen Diagnose, die mit der Definition des FIGO-Stadiums nach der digitalen Untersuchung richtungsweisend für den Algorithmus der weiterführenden Diagnostik beziehungsweise Therapie ist. Die von der FIGO angeführten diagnostischen Maßnahmen sind, wenn überhaupt, den Karzinomen ≥ FIGO-Stadium IIB oder bei Verdacht auf Fernmetastasierung (z.B. inguinale,

paraaortale Lymphknotenmetastasen, Skalenus-Lymphknotenmetastasen) vorbehalten. Daten zum routinemäßigen Einsatz der bildgebenden Verfahren wie CT-Abdomen oder MRT-Abdomen zur Klassifikation und damit Grundlage der Therapieentscheidung sind heterogen. Während das CT die bessere Aussagefähigkeit im Bereich der lateralen Grenzen (ossäre Strukturen) zur Beckenwand hin hat, so zeigt das MRT eine bessere Differenzierung der Primärtumorgröße und der Infiltration im Hinblick auf die Parametrien und die Weichteilorgane Harnblase und Darm sowie bei den Lymphknoten [95], [88], [96], [97]. Unter Verwendung einer MRT mit mindestens 1,5 Tesla Feldstärke, Anwendung der Diffusionsbildgebung in Kombination zur hochaufgelösten T2-Wichtung und Gabe von Buscopan oder Glukagon zur medikamentösen Darmatonie wird die Detektion einer parametranen Infiltration signifikant verbessert [89]. Untersuchungen zum Einsatz des vaginalen Ultraschalls im Verlgeich zum MRT haben gezeigt, dass dieser, insbesondere was die Beurteilung der Tumorgröße im Zervikalbereich anbelangt, eine gute Validität hat (Kappa = 0,81; 95% KI 0,73 – 0,90) [98]. Bezüglich der parametranen Infiltrationstiefe unterschätzt die Untersuchung mittels Sonographie den Befund in bis zu 1/3 der Patienten [98], [99], 95]. Untersuchungen mit Beurteilung der Wertigkeit des PET beziehungsweise des PET/CT sind weiterhin sehr heterogen. Insgesamt hat die PET/CT nach Auffassung der Leitliniengruppe bis dato weiterhin keinen Stellenwert in der Routinediagnostik aufgrund einer mangelnden Differenzierung zwischen Superinfektion und infiltrierendem Tumor im Zervikalbereich und fehlende Sensitivität und Spezifität bei Mikrometastasen und Kleinmetastasen im Bereich der Lymphknoten [100], [101], [102]. Aufgrund der neueren Studiendaten kann eine prätherapeutische PET/CT aber in Einzelfällen befürwortet werden, z. B. wenn eine histologische Klärung der paraaortalen Lymphknoten nicht möglich ist oder um Patientinnen für eine histologische Klärung der paraaortalen Lymphknoten auszuwählen [103], [104]. Bezüglich der Lymphknotendetektion ergab eine Metaanalyse, dass die MRT mit Diffusionsbildgebung die beste Sensitivität mit 88% aufwies, die PET bzw. PET/CT die beste Spezifität mit 94 % und die AUC von DWI und PET/CT bei jeweils mehr als 90 % lag im Vergleich zum histopathologischen Ergebnis [105].

Aufgrund der Problematik der klinischen FIGO-Klassifikation bestehen Unklarheiten in der Wahl der Therapieoptionen, sowohl hinsichtlich der operativen Therapie als auch der Radio(chemo)therapie. Somit ist insbesondere bei unklarer Bildgebung zum Beispiel im Bereich der paraaortalen Lymphknoten oder bei unklarer Tumorgrößenausdehnung im Rahmen der digitalen Untersuchung, die Gewinnung von histologischen Informationen aus diesen Bereichen die Option der Wahl zur Festlegung des histologischen Tumorstadiums. Das Operative Staging ermöglicht eine Beurteilung der Lymphknoten, des Peritoneums oder der lokalen Tumorausbreitung. Dies führt zu einem exakteren Staging. Es erlaubt eine exaktere Therapieplanung und Diskriminierung der Therapieoptionen mit dem Ziel, möglichst die Auswirkungen der Erkrankung und der Behandlung auf Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Aufgrund dessen hat das Operative Staging in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Durch das Operative Staging sollte eine exakte Klassifikation möglich sein. Bei bilateralen negativen Sentinel-Lymphknoten bräuchte keine weiterführende komplettierende Lymphonodektomie durchgeführt werden. Bei positiven Lymphknoten paraaortal beziehungsweise pelvin ist die Durchführung einer radikalen Hysterektomie als Therapiemaßnahme mit anschließender Radio(chemo)therapie kritisch zu diskutieren, die Erweiterung des Strahlenfeldes aber in jedem Fall notwendig. Bei im Schnellschnitt negativen Lymphknoten ist die radikale Hysterektomie bei niedrigen Tumorstadien gerechtfertigt. Ziel des Operativen Stagings ist es deshalb, eine exakte Definition des Tumorstadiums zu erreichen und damit insbesondere in der Primärsituation die Grundlage für die entsprechende stadienangepasste Therapie zu legen. Zum Erhalt der Hormonproduktion ist

bei prämenopausalen Frauen die simultane Verlagerung der Eierstöcke durchzuführen.

In der Rezidivsituation, bei Symptomatik oder bei Verdacht auf Metastasen kommen bildgebende Verfahren zum Einsatz: zur Beurteilung der lokalen Situation insbesondere der vaginale Ultraschall und die MRT-Becken, bei V.a. Metastasen die CT-Thorax/Abdomen/Becken. Bei Unklarheit von Befunden bietet die PET/CT Vorteile zur eindeutigen Identifizierung von Lymphknoten- und Fernmetastasen, was insbesondere bei geplanter Exenteration oder Radio(chemo)therapie von Relevanz ist. Operative Maßnahmen per minimal-invasiven Techniken können auch die Therapiewahl beeinflussen, insbesondere bei Nachweis der peritonealen Metastasierung oder Organüberschreitender Tumorausbreitung.

6.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad **B**	Das PET/CT sollte nicht zur Therapieplanung des primären (frühen) Zervixkarzinoms routinemäßig eingesetzt werden.	
Evidenzlevel **2+** SIGN	[106], [107], [95], [100], [101]	
	Starker Konsens	

6.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad **B**	Bei Erwägung eines lokalen Verfahrens (RCHT, Exenteration) zur Therapie eines Rezidivs sollte zum Ausschluss von Lymphknoten- und Fernmetastasen eine PET/CT durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **2+** SIGN	[108], [95], [109], [110]	
	Starker Konsens	

Hintergrund 6.8

Die SIGN Leitlinie von 2008 empfiehlt die PET/CT in der Primärsituation (Empfehlungsgrad C) nur als Möglichkeit für Patientinnen, die nicht operiert werden und aufgrund ihres höheren Tumorstadiums eine statistisch hohe Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen haben. Der negative Vorhersagewert in kleineren Tumorstadien ist nicht ausreichend und Mikrometastasen werden häufig nicht detektiert [95]. Eine Meta-Analyse von 2010 zeigte, dass die PET/PET-CT eine höhere diagnostische Performance hatte als die CT oder die MRT allerdings bei sehr heterogener Datenlage. Zudem wurde nicht zwischen den verschiedenen CT und MRT Entwicklungsstufen

unterschieden [106]. Eine weitere Meta-Analyse von 2010 untersuchte die diagnostische Güte der PET/CT bei der Diagnostik paraaortaler Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit Zervixkarzinom. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die PET/CT paraaortale Lymphknotenmetastasen nur in Patientinnenpopulationen mit hoher Wahrscheinlichkeit für Metastasen ausreichend sicher detektiert [107]. Eine weitere Studie mit 237 Patientinnen (Stadium IB2 bis IVa) verglich das laparoskopische Staging der paraaortalen Lymphknoten mit den Ergebnissen der PET/CT Bildgebung. Es zeigte sich, dass das Überleben der Patientinnen mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen > 5 mm deutlich schlechter war und diese nicht mittels PET/CT detektiert werden konnten [111].

In neueren Studien aus 2015 und 2018 befürworten einige Arbeitsgruppen im primärtherapeutischen Setting die Verwendung der PET, wenn im CT suspekte pelvine Lymphknoten sichtbar sind, um die Wahrscheinlichkeit für auftretende Nebenwirkungen aufgrund einer ausgedehnten kombinierten Radiochemotherapie zu reduzieren [112], [113], [114]. Andere kommen zu dem Ergebnis, dass die PET/CT zur Steigerung der diagnostischen Genauigkeit zwar empfehlenswert ist, aber aufgrund einer geringen Sensitivität in der LK-Detektion im Abdomen bei lokal fortgeschrittenem Karzinom nicht gerechtfertigt sei [115]. Andere Studien haben volumenbasierte FDG-PET/CT Parameter als prognostische Faktoren für das ereignis-freie Überleben und das Gesamtüberleben definiert [116] und empfehlen die Durchführung einer PET/CT prätherapeutisch vor geplanter Radio(chemo)therapie und 3 Wochen nach Therapiebeginn zur Kontrolle und ggf. Therapieanpassung, da dies das Gesamtüberleben verbessert [117]. Insgesamt hat die PET/CT nach Auffassung der Leitliniengruppe bis dato aber weiterhin keinen Stellenwert in der Routinediagnostik, auch aufgrund der bekanntermaßen mangelnden Differenzierung zwischen Superinfektion und infiltrierendem Tumor im Zervikalbereich und fehlender Sensitivität und Spezifität bei Mikrometastasen und Kleinmetastasen im Bereich der Lymphknoten [100], [101], [102]. Daten aus einer Metaanalyse zeigen, dass die MRT mit Diffusionsbildgebung die beste Sensitivität zur Lymphknotendetektion mit 88 % aufwies, die PET bzw. PET/CT die beste Spezifität mit 94 % und die AUC von DWI und PET/CT bei jeweils mehr als 90 % lag [105]. Martinez A et al. berichten über 4/78 (5,1 %) Patientinnen mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen bei FDG-negativen pelvinen Lymphknotenstationen [104]. De Cuypere M et al. berichten über eine hohe Spezifität der FDG-PET/CT von 93,3 % bei niedriger Sensitivität von 23,5 % [103]. Dabei lagen 7/9 falsch positiven Befunden in der iliaca communis Region. Letztlich sind die Ergebnisse der FDG-PET/CT in der Primärsituation für die Leitliniengruppe noch zu inkonsistent, um eine allgemeine Empfehlung für die PET/CT-Diagnostik in der Primärsituation zu rechtfertigen.

Auch die aktuellen Empfehlungen der European Association of Nuclear Medicine, der Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging und der European Society of Radiotherapy and Oncology betonen, dass die anatomische Bildgebung, vorzugsweise die MRT, die Basis für die Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms darstellen sollte. PET/CT ist für spezielle Indikationen wie fortgeschrittene Erkrankung oder Verdacht auf nodale/distance Metastasierung reserviert[118]

6.3 Transvaginale Sonographie in der Diagnostik des Zervixkarzinoms

Stellenwert der Ultraschalldiagnostik beim Zervixkarzinom

Die Ultraschalldiagnostik stellt ein zentrales bildgebendes Verfahren in der Diagnostik, Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms dar. Insbesondere der transvaginale Ultraschall ermöglicht eine hochauflösende, dynamische und breit verfügbare Beurteilung des Primärtumors sowie angrenzender Strukturen. Bei entsprechender Expertise des Untersuchers kann die sonographische Diagnostik eine mit der Magnetresonanztomographie (MRT) vergleichbare diagnostische Aussagekraft erreichen und stellt insbesondere in der Primärdiagnostik und im Follow-up eine wichtige Ergänzung oder Alternative dar.

Untersuchungsmethode

Als primäres sonographisches Verfahren wird die transvaginale 2D-Sonographie in Kombination mit der Dopplersonographie eingesetzt. Ergänzend sollte bei fortgeschrittenen Tumoren oder zur besseren Beurteilung der Parametrien und der Beckenwand ein transrektaler Ultraschall durchgeführt werden. Eine transabdominale Sonographie ist zur Beurteilung des oberen Abdomens, insbesondere zur Detektion einer möglichen Harnstauung, sinnvoll.

Plattenepithelkarzinome der Zervix stellen sich sonographisch typischerweise hypoechogen dar, während Adenokarzinome häufig als hyper- oder isoechogene Raumforderungen imponieren. Charakteristisch ist in der Regel eine mäßige bis starke Tumorperfusion (Color Score 3–4)[119].

Die präoperative sonographische Untersuchung zur Erfassung der Tumorausdehnung und prognostischer Faktoren sollte standardisiert erfolgen und folgende Aspekte beinhalten:

- Identifikation und Größenbestimmung des Tumors (maximale Ausdehnung in drei Ebenen)
    - Ausdehnung zu den Parametrien (ventral, lateral rechts/links, dorsal) inklusive minimaler tumorfreier Distanz
    - Tiefe der Stromainvasion (< 50 %, 50–75 %, > 75 %)
    - Kraniale tumorfreie Distanz zum inneren Muttermund
- Beurteilung der Tumorbegrenzung gegenüber Parametrien, Vagina, Corpus uteri, Harnblase und Rektum
- Beurteilung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten

Das sonographische Tumorstaging sollte durch erfahrene Untersucher mit spezieller Expertise in der gynäkologisch-onkologischen Ultraschalldiagnostik erfolgen.

Diagnostische Aussagekraft

Die diagnostische Wertigkeit der transvaginalen Sonographie beim Zervixkarzinom wurde in mehreren Studien untersucht. Zentrale Endpunkte waren die Prädiktion der Parametrieninfiltration, der tiefen Stromainvasion sowie die Detektion von Lymphknotenmetastasen.

In zwei Metaanalysen mit über 600 bzw. über 13.000 Patientinnen zeigte sich eine vergleichbare diagnostische Aussagekraft von Ultraschall und MRT hinsichtlich der Detektion einer Parametrieninfiltration. Für den Ultraschall lagen die Sensitivitäten bei 67–78 % und die Spezifitäten bei 94–96 %, während für die MRT-Sensitivitäten von 68–71 % und Spezifitäten von etwa 91 % berichtet werden [120].

In einer weiteren Metaanalyse mit 760 Patientinnen zeigten sich geringere Sensitivitäten des Ultraschalls für die Detektion der Parametrieninfiltration (62 %), der tiefen Stromainvasion (84 %) und der Lymphknotenmetastasierung (52 %) bei gleichzeitig hohen Spezifitäten von 91 %, 80 % bzw. 95 % [121].

In einer prospektiven multizentrischen Studie mit 104 Patientinnen wurden 2D-Sonographie, Doppler, 3D-Sonographie sowie die subjektive Beurteilung durch erfahrene Untersucher evaluiert. Für die Prädiktion einer tiefen Stromainvasion wurden Sensitivitäten und Spezifitäten von bis zu 91 % bzw. 97 % erreicht. Die Detektion von Lymphknotenmetastasen zeigte – vergleichbar mit CT und MRT – eine niedrige Sensitivität (43 %) bei hoher Spezifität (96 %) [122].

Aktuell wird in der prospektiven CANNES-Studie ein Vergleich zwischen Experten-Ultraschall, MRT und PET/CT durchgeführt. Darüber hinaus wurden in der prospektiven multizentrischen SENTIX-Studie, die primär das Überleben nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei Frühstadien untersuchte, auch bildgebende Daten analysiert. Von 690 eingeschlossenen Patientinnen erhielten 47 % eine MRT, 43 % einen Ultraschall und 10 % beide Untersuchungen. Die Prädiktion von Tumorgröße, Parametrieninfiltration und makrometastatischer Lymphknotenmetastasierung war für beide Methoden vergleichbar (Kocian 2023).

In den aktuellen ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinien (2023) wird die MRT als bevorzugtes Verfahren für die initiale lokale Stadieneinteilung empfohlen. Die transvaginale bzw. transrektale Sonographie wird als optionale Methode empfohlen, sofern sie durch erfahrene Untersucher durchgeführt wird [90].

Als neuere sonographische Methode ist die Elastographie zu nennen. Eine aktuelle Metaanalyse weist darauf hin, dass die Elastographie zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Zervixläsionen beitragen kann. Der Stellenwert dieser Methode im klinischen Staging des Zervixkarzinoms muss jedoch in größeren prospektiven und vergleichenden Studien weiter evaluiert werden[123].

7 Pathologie

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Pathologie

Das Kapitel zur pathologischen Diagnostik und Prognosefaktoren wurde umfassend überarbeitet.

Aktuelle Studien zeigen eine prognostische Relevanz eines histopathologisch auf überwiegend architektonische Kriterien beruhende Definition von Wachstumsmustern (sog. Silva-pattern) beim Adenokarzinom der Cervix uteri. Diese Pattern sind bisher am besten beim HPV high-risk assoziierten Adenokarzinom vom endozervikalen Subtyp (not otherwise specified; NOS) untersucht. Ob die sog. Silva-pattern auch bei anderen histologischen Subtypen des zervikalen Adenokarzinoms prognostisch relevant sind, lässt sich derzeit nicht abschließend beurteilen.

Die sog. International Endocervical Adenocarcinoma Classification (IECC) ist 2019 erarbeitet worden, die das Adenokarzinom der Cervix uteri prinzipiell in HPV-assoziierte und non-HPV-assoziierte Karzinome und ihre jeweiligen Subtypen unterteilt. Auch diese Klassifikation hat eine prognostische Bedeutung.

Auch wenn der Nutzen dieser beiden neuen Klassifikationen (Silva-pattern; IECC) noch durch prospektive klinische Studien belegt werden muss und sich derzeit keine therapeutische Konsequenz ergibt, erfolgt die Darstellung in der Leitlinie.

Die von der FIGO 2018 vorgeschlagene Neudefinition der Stadien des Zervixkarzinoms ist in der Leitlinie dargestellt worden und wird diskutiert. Sie kommt aber nicht zur Anwendung.

Neu ist die Definition der Multifokalität bei mikronvasiven Zervixkarzinomen.

- Siehe dazu Empfehlung 7.9 - multifokales mikroinvasives Karzinom

Unter Berücksichtigung der intratumoralen Heterogentität, die insbesondere bei Adenokarzinomen auftreten kann, liegen jetzt besondere Bearbeitungshinweise für den Umfang der Aufarbeitung in Abhängigkeit von der Tumorgröße vor.

- siehe dazu Empfehlung 7.13. – intratumorale Heterogenität

Neu aufgenommen wurde eine Empfehlung zur Dokumentation von isolierten Tumorzellen (ITC) und Mikrometastasen (pN1mic) in Lymphknoten entsprechend der Anforderungen im TNM-System.

- siehe dazu Empfehlung 7.19. - isolierten Tumorzellen und Mikrometastasen

Auch beim Zervixkarzinom gewinnt das Sentinellymphknoten-Konzept zunehmend an Bedeutung. Dazu wurde ein separates Kapitel zur Aufarbeitung und Befundung, einschließlich einer ggf. notwendigen intraoperativen Schnellschnittuntersuchung neu erstellt.

- siehe dazu die Empfehlungen 7.21, 7.22, 7.23

Das Kapitel morphologische Prognosefaktoren wurde komplett überarbeitet.

Siehe Kapitel zur pathologischen Diagnostik und Prognosefaktoren inklusive:

- modifizierte Empfehlung 7.15 - Befundbericht radikale Hysterektomie
- neue Empfehlung 7.9- multifokales mikroinvasives Karzinom
- neue Empfehlung 7.13 – intratumorale Heterogenität
- neue Empfehlung 7.19. - isolierten Tumorzellen und Mikrometastase
- neue Empfehlungen 7.21, 7.22, 7.23. – Sentinellymphknoten

L.-C. Horn, F.A. Stübs, C.I. Geppert

7.1 Klassifikation invasiver Zervixkarzinome

7.1.1 Tumortypisierung

Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms erfolgt nach der aktuellen WHO-Klassifikation der Tumoren des weiblichen Genitale [124]

7.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuell gültigen Auflage der WHO-Klassifikation erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Zervixkarzinomen mit neuroendokriner Komponente soll diese mit Angabe des Prozentsatzes am Gesamttumor ausgewiesen werden.	
	Starker Konsens	

Die Mehrheit der invasiven Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome (~ 80 %) und Adenokarzinomen (~5-20 %) [125], [5]. Andere Tumorentitäten sind selten.

Neben HPV-unabhängigen Adenokarzinomen sind neuronedokrine Zervixkarzinome prognostisch ungünstig[126], [127]. Ein Viertel bis ein Drittel aller neuroendokrinen Zervixkarzinome zeigen nicht-neuroendokrinen Komponente (Horn et al. 2006, Ganesan et al. 2016). Dabei ist die neuroendokrine Komponente, auch wenn diese nur fokal nachweisbar ist, prognosebestimmend[128], [129]. Daher soll die neuroendokrine Komponente mit Angabe des Prozentsatzes im Befundbericht explizit ausgewiesen werden

7.1.2 HPV-assoziierte versus HPV-unabhängige Zervixkarzinome

Die WHO-Klassifikation hat vorgeschlagen, alle Karzinome des unteren weiblichen Genitales (Vulva, Vagina, Cervix uteri) pathogenetisch in HPV-assoziierte (HPV-A) und HPV-unabhängige (HPV independent; HPV-I) Karzinome zu unterscheiden. Diesem Vorschlag ist die International Society of Gynecological Pathologists [130] und die International Collaboration of Cancer Reporting [131] gefolgt.

Beim endozervikalen Adenokarzinom ist prinzipiell eine Unterscheidung beider Typen am HE-Schnitt möglich [132], [133], [134], [135] . Der immunhistochemische Nachweis mit einer Pattern-basierten Auswertung [136], [137] ist als Surrogatmarker für eine HPV-high-risk-Infektion in diesem Kontext durch die WHO, die ISGyP und ICCR akzeptiert. Daher wird die p16-Immunhistochemie für die Diskriminierung zwischen HPV-A und HPV-I endozervikalen Adenokarzinomata empfohlen [138], [139]. Als zusätzlicher immunhistochemischer Marker zur Abgrenzung insbesondere des gastrischem Subtyps ist p53 hilfreich [140].

Tabelle 9: HPV-assoziierte (HPV-A) und HPV-unabhängige (HPV-I) endozervikale Adenokarzinome der Cervix uteri entsprechend der WHO- und *International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC)-Klassifikation

HPV-assoziierte Adenokarzinome (HPV-A)	a. Endozervikaler Subtyp (syn. usual type, not otherwise specified (NOS) a. Villo-glanduläres Wachstum b. Mikropapilläres Wachstum c. Phänotyp (entspricht der sekretarmen Variante des endozervikalen Subtyps) b. Muzinöser Subtyp a. Intestinal b. siegelringzellig c. stratifizierten-muzinproduzierenden-Läsion (i-SMILE) c. unklassifiziert
HPV-negative Adenokarzinome (HPV-I)	a. Gastrischer Subtyp b. Klarzelliger Subtyp c. Mesonephrisches Karzinom d. Endometrioider Subtyp e. Unklassifiziert f. (serös)

Neue Studien haben auch beim Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri die prognostisch relevante Unterscheidung in HPV-A- und HPV-I-Karzinome gezeigt [141], [142], [143], [144], [145]. HPV-I Plattenepithelkarzinome weisen auch hier eine Korrelation zu höherem Alter (insbesondere >60 Jahre), größeren Tumoren, fortgeschrittnerem Tumorstadium, Lymphgefäßeinbrüchen, Lymphknotenmetastasen, höherer Rezidivrate und damit ungünstigerer Prognose [141], [146].

7.3	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Die Interpretation/Auswertung der p16- und p53-Immunhistochemie bei Plattenepithelkarzinomen soll Muster-basiert entsprechend international etablierter Empfehlungen erfolgen.	
	Starker Konsens	

Ein Unterscheidung zwischen HPV-A und HPV-I Plattenepithelkarzinomen gelingt am HE-Schnitt nicht [142], [145]. Daher soll bei der Primärdiagnose eine Plattenepithelkarzinoms der Cervix uteri ebenfalls eine immunhistochemische Untersuchung zur p16- und p53-Expression erfolgen, ggf. ergänzt durch in situ-Methoden zum HPV-DNA-Nachweis.

Die Interpretation/Auswertung der p16- und p53-Immunhistochemie soll Muster-basiert entsprechend international etablierter Empfehlungen [136], [147] erfolgen. Der Leitliniengruppe liegt keine Studie mit Therapieansprechen stratifiziert nach HPV-A und HPV-I Karzinomen der Zervix vor.

Kürzlich sind Plattenepithelkarzinome in Assoziation zu einer HPV-low-risk-Infektion (HPV 6 und HPV 11) beschrieben worden[148], [149]. Obwohl diese Tumoren durch ein prädominant papillär-exophytisches (verruköses) Wachstum gekennzeichnet sind, ist eine verläßliche Abgrenzung zu high-risk HPV-assoziierten (HPV-A) und HPV-unabhängigen (HPV-I) Plattenepithelkarzinomen nicht möglich, so daß auch bei diesen Tumoren der Einsatz der p16- und p53-Immunhistochemie erfolgen soll. Bei fehlender p16-Überexpression [136] und p53-Wildtypfärbung [150], [147] sollte in diesem Kontext ein HPV-DNA-Analyse mittels in-situ-Methode erfolgen.

7.4	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Bei der Primärdiagnose sowohl eines Plattenepithelkarzinoms der Cervix uteri als auch eines endozervikalen Adenokarzinoms soll zur Klärung einer möglichen HPV high-risk-Assoziation eine immunhistochemische Untersuchung mittels p16 und p53 erfolgen. Die immunhistochemische Untersuchung wird ggf. durch eine in-situ-Methode zum HPV-DNA-Nachweis ergänzt.	
	Starker Konsens	

7.1.3 Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen

Zur Relevanz immunhistochemischer Untersuchungen zu p16 und p53 im Kontext der pathogenetischen Unterscheidung in HPV-assoziierte (HPV-A) und HPV-unabhängige (HPV independent; HPV-I) Karzinome siehe vorangegangener Abschnitt.

Die Immuncheckpoint-Inhibition (ICI) ist beim Zervixkarzinom Bestandteil der Therapie beim metastasierten oder unter Therapie progredienten Zervixkarzinom. Die ICI

scheint insbesondere beim HPV-I endozervikalen Adenokarzinom erfolgversprechend zu sein [151]. Voraussetzung für die ICI ist der immunhistochemische Nachweis von PD-L1. In der zur Zulassung führenden KEYNOTE-158 Studie und entsprechend der FDA-Zulassung erfolgte die Testung mit clone 22-C3. Andere PD-L1-clone weisen jedoch ähnliche Reaktionsergebnisse auf [147]. Im Pathologiebericht sollten alle zum gegebenen Zeitpunkt bekannten Scores (IC, CPS, TAP, TPS) im Befundbericht angegeben werden um eine Re-Evaluierung bei Zulassung neuer Inhibitoren zu vermeiden.

Der immunhistochemische Nachweis eines Verlustes der Mismatch-Repair-Proteine beim Zervixkarzinom folgt den Richtlinien wie beim Endometriumkarzinom, möglichst unter Verwendung aller vier Marker (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6; [147].

7.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad **B**	Die Auswertung der Her-2-Immunhistochemie beim Zervixkarzinom sollte nach den Kriterien des Magenkarzinoms erfolgen und das Ergebnis des Scores ist im Befundbericht anzugeben. Eine zusätzliche Amplifikationstestung mittels einer in-situ Methode beim Score 2+ ist beim Zervixkarzinom nicht erforderlich (Stand April 2026).	
Evidenzlevel **4** Oxford 2011	[152], [153], [154]	
	Starker Konsens	

Im Rahmen der DESTINY-PanTumor02-Studie haben u.a. Zervixkarzinompatientinnen eine hohe Ansprechrate auf das Antikörper-Drug-Konjugat (ADC) Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) gezeigt [155]. Voraussetzung i.R.d Studie für die ADC-Therapie mit T-DXd ist ein Her-2- immunhistochemischer Score 3+ oder 2+ (ohne zusätzliche Amplifikationstestung). Die Her-2-Immunhistochemie der Zulassungsstudie erfolgte nach den Kriterien für gastrische Karzinome [153]. Vergleichsstudien haben gezeigt, daß zwischen dem Her-2-Scoring entsprechend des Mammakarzinoms und einer Her-2-Amplifikation eine sehr gute Korrelation besteht [154]. Daher wird die Angabe beider Scores (gastric und breast) im Befundbericht von dieser Leitlinie empfohlen. Seit Juni 2026 ist Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablen oder metastasierten HER2-positiven (IHC 3+) soliden Tumoren (auch für Zervixkarzinome), die eine vorherige Behandlung erhalten haben und für die es keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen gibt, zugelassen (Fachinfo Trastuzumab Deruxtecan (Stand Juni 2026.

Der immunhistochemische Nachweis anderer möglicherweise relevanter Target-Moleküle [156] wie z.B. Trop-2, Nectin-4, Mesothelin, claudin 18.2, Folatrezeptor a und tissue factor ist auch an archiviertem Praffinmaterial möglich [157], [147], [158], [159].

7.1.4 Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms

7.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die postoperative Stadieneinteilung erfolgt nach der jeweils aktuellen TNM-Klassifikation. Prinzipiell werden mikro-und makroinvasive Karzinome unterschieden.

7.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Der Diagnose eines mikroinvasiven Zervixkarzinoms soll die Definition der jeweils aktuellen Auflage der WHO- und TNM-Klassifikation (9. Auflage TNM) zugrunde gelegt werden.	
	Starker Konsens	

Ein mikroinvasives Zervixkarzinom ist eine ausschließlich histologische Diagnose. Das Stadium pT1a1 wird definiert als ein Tumor mit einer Stromainvasion von ≤ 3 mm und das Stadium pT1a2 mit einer Stromainvasion von > 3 mm bis ≤ 5 mm Wittekind 2026, [160].

Die initial von der FIGO 2019 vorgeschlagene Änderung der Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms mit stärkerer Fokussierung auf die Invasionstiefe gegenüber der horizontalen Tumorausdehnung [160] hat sich in den letzten Jahren in ihrer prognostischen Relevanz bestätigt [161], [162], [163], [164], [165] und ist von der TNM übernommen worden (Wittekind 2016).

Entsprechend der aktuellen Empfehlung der ICCR [131] wird beim (mikroinvasiven) Plattenepithelkarzinom die Stromainvasion gemessen von der Basis der zugrundeliegenden, entweder oberflächlich lokalisierten, oder in endozervikale Drüsen einwachsenden CIN 3-Läsion. Beim mikroinvasiven Adenokarzinom wird die Stromainvasion gemessen von der Basis der zugrundeliegenden Drüse des Adenocarcinoma in situ (AIS).

7.1.5 Definition TNM-relevanter Parameter

Die *Perineuralscheideninfiltration (Pn)* ist definiert als der Nachweis von Tumorzellen in den perineuralen Spalträumen, unabhängig von der Ausdehnung der Tumorzellen innerhalb der Spalträume und unabhängig davon, ob der Nerv selbst infiltriert ist, oder nicht [166], [167].

Eine Lymphgefäßinfiltration (L-Kategorie) beinhaltet den Nachweis von einzeln oder in Gruppen liegenden Tumorzellen innerhalb von Spalträumen die eindeutig von (Lymph-) Endothelien ausgekleidet sind (L1, LVSI); [131], [168], [169]. Beim Nachweis von Tumorzellen innerhalb von Spalträumen ohne eindeutige Endothelauskleidung ist

der Befund als L0 (keine Lymphgefäßinfiltration) zu klassifizieren, da es sich zumeist um schrumpfungsbedingte Fixationsartefakte handelt. In Übereinstimmung mit dem Empefhlungen der ICCR [131], ist außerhalb von Studien der routinemäßige Einsatz der Immunhistochemie zum Nachweis von Lymphendothelien (z.B. D2-40) nicht indiziert.

Eine routinemäßige Quantifizierung von Lymphgefäßeinbrüchen, fokal: <5 Lymphgefäßeinbrüche versus extensiv ≥5 Lymphgefäßeinbrüche [170], [168], [142]) ist derzeit außerhalb von Studien nicht indiziert.

Die *Invasion in Venen* (V-Kategorie) unterscheidet zwischen einer makroskopisch sichtbaren (V2) und einer histologisch gesicherten Veneninfiltration (V1). Die makroskopische Veneninfiltration hat beim Zervixkarzinom keine Relevanz. Die mikroskopische V1-Kategorie ist im TNM definiert als der Nachweis von Tumorzellen innerhalb des Venenlumens und/oder dem Nachweis von Tumorzellen, die die Venenwand infiltrieren.

Das Grading des Zervixkarzinoms ist nicht stagingrelevant, soll jedoch integraler Bestandteil der Befunddokumentation sein (s.u.) und wird u.a. auch bei der Tumordokumentation im Rahmen der Gynäkologischen Krebszentren gefordert.

Beim Plattenepithelkarzinom basiert das Grading auf dem von Broders (Broders 1920) vorgeschlagenen System mit seinen Modifikationen unter Berücksichtigung des Grades der Keratinisierung, zytologischer Atypien und mitotischen Aktivität. Die aktuelle WHO-Klassifikation und die ICCR empfehlen kein Grading vorzunehmen. Ein auf dem Invasionsmuster basierendes binäres Grading-System [171], [172], ist derzeit noch unzureichend validiert.

Für das HPV-assoziierte endozervikale Adenokarzinom gibt es ebenfalls von der WHO und ICCR kein einheitliches Gradingsystem. Von der International Society Gynecologic Pahologists (ISGyP) wird folgendes Gradingsystem favorisiert [130]:

- G1 – Adenokarzinom mit <10% solidem Wachstum
- G2 - Adenokarzinom mit 11 bis 50% solidem Wachstum
- G3 - Adenokarzinom mit >50% solidem Wachstum.

In den letzten Jahren wurde ein basierend auf dem Invasionsmuster (pattern) basierendes Graduierungssystem, sog. Silva-Pattern, entwickelt [173], [174] s. Tabelle 6) und dessen prognostische Relevanz validiert [175], [10], [176]. Das Silva-Pattern-System wird von den NCCN-Guidelines sowie der ISGyP [177] empfohlen.

Tabelle 10: Histologische Kriterien der verschiedenen Invasionsmuster (Pattern) des endozervikalen Adenokarzinoms

Pattern-Klassifikation nach dem Silva-System (geprüft 2026)	
Pattern A	Scharf begrenzte Drüsenproliferate mit runder Außenkontur Häufig gruppenförmige Lagerung der Drüsen Kein einzelzelliges Wachstum Keine destruktive Stromainvasion (keine peritumorale Desmoplasie) keine soliden Tumoranteile Komplexe intraglanduläre Morphologie möglich (z.B. kribriformes, papilläres Wachstum etc.) Keine Lymphgefäßeinbrüche
Pattern B	Fokales (initiales) destruktives Tumorwachstum, ausgehend von Drüsen mit Pattern A-Morphologie Infiltration von kleinen Tumorzellgruppen oder Einzelzellen neben Pattern A-Proliferaten (oft in Assoziation zu peritumoraler Desmplasie und/oder peritumoraler Entzündung) Lymphgefäßeinbrüche möglich keine soliden Tumoranteile
Pattern C	Diffus-destruktives Tumorwachstum (oft in Assoziation zu einer hochgradigen peritumoralen Desmoplasie) Unscharf begrenzte Drüsenproliferate mit z.T. Fragmentierung der Drüsen Konfluierende Drüsen, die ein low-power field (ca. 4-fache Vergrößerung; 5mm²) einnehmen mit Nachweis solider Tumoranteile und/oder papillärem Wachstum und /oder Muzindeposits im Stroma Polymorphe Tumorzellen Mit oder ohne Lymphgefäßeinbrüche

Erste Untersuchungen haben das dreistufige Silva-Pattern als Kriterium zur Stratifizierung der OP-Radikalität (Fertilitätsgehalt) evaluiert [178].

Ein binäres auf den verschiedenen Silva-pattern basierendes Grading-System unter stärkerer Berücksichtigung der Lymphgefäßeinbrüche [141] ist derzeit noch unzureichend validiert [179].

HPV-unabhängige Adenokarzinome weisen per se eine ungünstige Prognose auf [133], [180], daher wird von der ISGyP bei diesen Tumoren kein Grading empfohlen [130]. Zur Vereinheitlichung der Angaben im histopathologischen Befundbericht und gesetzlich verankerte Aufnahme der Daten in die klinischen Krebsregister in Deutschland, wird die Grading-Stufe 3 (G3) für HPV-I endozervikale Adenokarzinome von dieser Leitlinie empfohlen.

7.8	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad **A**	Das Grading beim HPV-assoziierten endozervikalen Adenokarzinom soll entsprechend den Empfehlungen der International Society Gynecological Pathologists (ISGyP) erfolgen: • G1 – Adenokarzinom mit <10% solidem Wachstum • G2 - Adenokarzinom mit 11 bis 50% solidem Wachstum • G3 - Adenokarzinom mit >50% solidem Wachstum. Zusätzlich soll die Angabe des Silva-Patterns (Silva A; Silva B; Silva C) erfolgen. Aufgrund ihrer ungünstigen Prognose sollen HPV-unabhängige endozervikale Adenokarzinome als G3-Karzinome graduiert werden.	
Evidenzlevel **5** Oxford 2011	[130]	
	Starker Konsens	

Ein auf molekularen Veränderungen im Tumor basierendes Grading (molekulares Grading; [181], [182] spielt derzeit aufgrund unzureichender Evidenz noch keine Rolle.

Zur Definition vom Mikro- versus Makrometastasen und isolierten Tumorzellen innerhalb von Lymphknoten siehe Kapitel "Aufarbeitung von Lymphonodektomiepräparaten" in dieser Leitlinie.

7.2 Aufarbeitung des Gewebes

7.2.1 Diagnostische Biopsien

7.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Der Befundbericht sollte zum Nachweis und zum Grad der CIN, eines AIS (und dessen Variante in Form der stratifizierten-muzinproduzierenden-Läsion (SMILE)) sowie zu virusassoziierten Veränderungen und einer eventuellen Invasion Stellung nehmen.	
	Starker Konsens	

Das zur histologischen Sicherung einer Präkanzerose bzw. eines invasiven Karzinoms entnommene Gewebe muss in Stufen geschnitten werden [183], [184]. Dies gilt insbesondere für Biopsien, die auf den initialen Schnitten keine Korrelation zum zytologischen und/oder kolposkopischen Befund aufweisen [183], [185]. Die Anfertigung von Stufenschnitten erhöht die diagnostische Sicherheit bezüglich der Ausdehnung der CIN, des AIS bzw. einer stratifizierten-muzinproduzierenden-Läsion (SMILE), die eine besondere Variante des AIS darstellt, sowie zum Nachweis einer Mikroinvasion.

Weiterhin erlauben Stufenschnitte eine bessere Korrelation zwischen zytologischem/kolposkopischem und dem histologischen Befund (im Sinne der Qualitätssicherung). In der Regel sind drei Stufenschnitte in einem Abstand von ca. 200 µm ausreichend. Der Befundbericht sollte zum Nachweis und zum Grad der CIN oder eines AIS sowie zu virusassoziierten Veränderungen, die sich am HE-Schnitt nachweisen lassen, und einer eventuellen Invasion Stellung nehmen. Der routinemäßige Einsatz molekularpathologischer zum HPV-Nachweis ist außerhalb von Studien nicht indiziert. Bei inkonsistenten Befunden am HE-Stufenschnitt oder unklaren Befunden können immunhistochemische Untersuchungen (p16, p53, Ki-67, CK 17) sinnvoll sein.

Beim Nachweis einer Invasion muss zusätzlich zur Lymph-, Blutgefäß- bzw. Perineuralscheideninvasion Stellung bezogen werden [131][Wittekind 2026].

7.2.2 Konisationen

7.10	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Der pathologische Befundbericht soll zur Größe und Beschaffenheit des Exzidates (Konisates) Stellung nehmen. Das Konisat soll vollständig eingebettet und von jedem Paraffinblock sollen Stufenschnitte (in einem Abstand von ca. 200µm) angefertigt werden.	
	Starker Konsens	

7.11	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Im histologischen Befundbericht vermerkt sein sollen die Art der Läsion (CIN, AIS, SMILE)), deren Lokalisation (endo-, ektozervikal) und deren Ausdehnung sowie das Vorhandensein eines invasiven Tumors. Beim Nachweis einer Invasion soll zusätzlich die Angabe der Größenausdehnung erfolgen und zur Lymph-, Blutgefäß- sowie Perineuralscheideninvasion sowie zum Grading Stellung bezogen werden. Zum Status der Resektionsränder soll immer Stellung genommen werden.	
	Starker Konsens	

Die diagnostische bzw. therapeutische Resektion der Transformationszone kann mit verschiedenen Techniken erfolgen, z.B. mittels Laserkonisation, LLETZ, Loop-Exzision oder Messer-Konisation. In Entsprechung der der RIO-Nomenklatur zur Kolposkopie werden entsprechende Resektate nicht mehr als Konisation bezeichnet, sondern als Exzidat Typ 1 bis 3.

Die Klassifikation des Exzidates und der Dimensionen des Präparats erfolgt nach der RIO-Klassifikation von 2011 (https://ifcpc.org/Colposcopy-guidelines-and-Terminology) [186] (siehe Tabelle 7) und ist von den Klinikern vorzunehmen. Die dreidimensionale Größenangabe des Resektates erfolgt durch den Pathologen.

Voraussetzung für eine standardisierte morphologische Aufarbeitung dieser Exzidate ist die Übersendung eines intakten und markierten Präparates (üblicherweise

Fadenmarkierung bei 12 Uhr) [131], [90]. Der pathologische Befundbericht muss zur Beschaffenheit des Exzidates Stellung nehmen[131], [90], https://www.cap.org/wp-content/uploads/documents/Cervix.Bx_4.4.2.0.REL_CAPCP.pdf?download=true, https://documents.cap.org/protocols/cp-femalereproductive-uterinecervix-excision-20-4300.pdf[131], [90]. Die dreidimensionale Größenangabe des Exzidates soll metrisch durch die Pathologie erfolgen. Das Exzidat soll vollständig eingebettet werden CAP 2020. Das Exzidat muss vollständig aufgearbeitet werden [187], [188], [189], wobei die segmentale Aufarbeitungstechnik favorisiert wird [187]. Von jedem Paraffinblock sollen Stufenschnitte angefertigt werden [187]. In der Regel sind mindestens drei Stufenschnitte in einem Abstand von ca. 200 µm ausreichend. Präkanzerosen der Cervix uteri entstehen in der Regel im Bereich des Übergangs von Endo- zu Ektozervix, der sog. Transformationszone. Daher sollte im Befundbericht erwähnt werden, ob diese im Exzisionspräparat enthalten ist, oder ob bzw. wo sie fehlt [187], [190]. Gleiches gilt für den Nachweis iatrogener Veränderungen (wie z. B. thermischer Schäden), wie sie z. B. bei Konisaten, die mittels Laser- oder Diathermiemethoden gewonnen wurden, auftreten [191], [192]. Thermische Schädigungen können die diagnostische Sicherheit der Histologie beeinträchtigen.

Im histologischen Befundbericht vermerkt sein sollten die Art der Läsion (CIN, AIS, SMILE), deren Lokalisation (endo-, ektozervikal) und deren Ausdehnung (Angaben im Uhrzeigersinn; z. B. 2 Uhr bis 6 Uhr). Zweckmäßig kann die Angabe der Ausdehnung der Präkanzerose in Millimeter sein. Beim Nachweis einer Invasion muss die Angabe der Größenausdehnung erfolgen und zur Lymph-, Blutgefäß- sowie Perineuralscheideninvasion Stellung bezogen werden [131].

Mikroinvasive Karzinome können multifokal auftreten [193], [194]. Eine Multifokalität wird von der International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) definiert als der Nachweis voneinander histologisch klar separierter invasiver Foci, die einen minimalen Abstand von 0,2 cm aufweisen[195], [131]. Dabei ist es zweckmäßig, jeden invasiven Tumor separat in seiner Größe anzugeben [196]. Eine Summation der einzelnen invasiven Foci soll nicht erfolgen, die größte Einzelläsion ist stagingrelevant [196], [131].Zum Ausschluss einer Konfluenz der jeweiligen separaten invasiven Foci wird die Anfertigung (weitere) Stufenschnitte empfohlen.

7.12	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Ein multifokales mikroinvasives Karzinom ist definiert als der Nachweis voneinander histologisch klar separierter invasiver Foci, die einen minimalen Abstand von 0,2 cm aufweisen. Eine Summation der einzelnen invasiven Tumorfoci soll nicht erfolgen. Die größte Einzelläsion soll für das Staging (TNM) zugrunde gelegt werden.	
	Starker Konsens	

Obligat sind genaue Angaben zum Status der Resektionsränder (frei, befallen) [131], [90], wobei dezidiert zum vaginalen (ektozervikalen), endozervikalen sowie zum lateralen Rand (Weichgewebsresektionsrand des zervikalen Stromas) Stellung genommen werden sollte, möglichst mit Angabe des metrischen Abstandes zum Resektionsrand.

Bei der Kontrolle des jeweiligen Schnittrandes sowie bei der Abgrenzung HPV-induzierter, nicht-präkanzeröser Veränderungen kann in Zweifelsfällen der Einsatz von p16-Immunhistochemie sowie bei glandulären Läsionen zusätzlich der von Ki-67-Immunhistochemie empfohlen werden [136], [197].

Tabelle 11: RIO-Klassifikation (2011) Addendum 1 [198]

Addendum (geprüft 2021)	
Exisionstypen	**Typ 1:** flach - **Typ 2:** mittel - **Typ 3:** steil (Anm. der Red.: in Analogie zur Nomnklatur der Transformationszone)
Dimensionen des Konisationspräparates	**Höhe (Länge):** Distanz zervikaler zu vaginalem Resektinsrand **Breite (Dicke):** Distanz stromaler Resektionsrand zu epithelialer Oberfläche **Zirkumferenz (optional):** Perimeter des geöffneten Konuspräparates

7.2.3 Trachelektomie

7.13	**Konsensbasierte Empfehlung**	**geprüft 2026**
EK	Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle therapeutisch und prognostisch relevanten Parameter erhoben werden können. Der Befunderstellung soll die jeweils gültige WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle TNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung sowie die R-Klassifikation (UICC) zugrunde gelegt werden.	
	Starker Konsens	

7.14	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Der Befundbericht zur Trachelektomie soll folgende Angaben beinhalten: • histologischer Typ nach WHO, • Grading, • Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status), • Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status), • Staging (aktuelle TNM-Klassifikation), • Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2, • maximale Tumorausdehnung in mm (ab pT1b1), • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern bzw. kleinsten (minimalsten) RR (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma, bei pT2a zum vaginalen RR), • R-Klassifikation (UICC).	
	Starker Konsens	

Voraussetzung für eine standardisierte morphologische Aufarbeitung ist die Übersendung eines intakten und markierten Präparates (üblicherweise Fadenmarkierung bei 12 Uhr Cirpriani et al., [90].

Die Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle im Abschnitt zur radikalen Hysterektomie aufgeführten erforderlichen Angaben erhoben werden können [131]RCPA. Entsprechend der ESGO- und ICCR-Empfehlungen soll der vaginale und proximale Resektionsrand der Trachelektomie vollständig eingebettet werden [90], [131].

7.15	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Sowohl der vaginale als auch der proximale Resektionsrand einer Trachelektomie sollen vollständig eingebettet werden.	
	Starker Konsens	

Nach vorangegangener Exzision der Transformationszone (sog. Konisation) und Vorliegen des Befundes sollten die Tumorgrößen aus dem Konisationspräparat und aus dem Trachelektomiepräparat zur Kalkulierung der endgültigen Tumorgröße zusammengeführt werden. Dabei ist es zweckmäßig darauf hinzuweisen, dass die additiv ermittelte Tumorgröße eine kalkulierte Tumorgröße ist, die ggf. auch Befunde aus unterschiedlichen Pathologien zusammenführt [131], [196], [90]. Sind die Konisation und die Trachelektomie in verschiedenen Pathologien beurteilt worden, obliegt die Ermittlung der kalkulierten Tumorgröße der zuletzt behandelnden Gynäkologie.

7.2.4 Präparat nach radikaler Hysterektomie

7.16	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle therapeutisch und prognostisch relevanten Parameter erhoben werden können. Der Befunderstellung soll die jeweils gültige WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle TNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung sowie die R-Klassifikation (UICC) zugrunde gelegt werden.	
	Starker Konsens	

Ist vor der (radikalen) Hysterektomie eine Konisation erfolgt, ist es zweckmäßig, entsprechende makroskopisch sichtbare Veränderungen in der makroskopischen Beschreibung mit anzugeben (z.B. Erosionen, Ulzerationen) [196], [90], [131].

Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle in der unten stehenden Auflistung genannten Angaben erhoben werden können [199], [196], [90], [131].

Die vollständige Einbettung des resezierten parametranen Gewebes sowie des distalen vaginalen Resektionsrandes wird empfohlen [90], [131][Horn&Höhn].

Endozervikale Adenokarzinomen und neuroendokrinen Karzinome weisen nicht selten eine intratumorale Heterogenität auf [200], [201],[202], [203], [204]. Daher sollen makroskopisch sichtbare Tumoren < 2 cm vollständig und von Tumoren ab 2 cm mindestens ein Block pro Zentimeter größter Tumorausdehnung eingebettet werden. Die adäquate Einbettung von Tumorgwebe erscheint auch im Hinblick auf die exakte Zuordnung des Invasionspatterns beim HPV-assoziierten Adenokarzinom [173], [174] bedeutsam.

7.17	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Zur Dokumentation einer intratumoralen Heterogenität sollen makroskopisch sichtbare Tumoren ≤ 2cm vollständig aufgearbeitet und von Tumoren ab 2 cm Größe mindestens ein Block pro Zentimeter größter Tumorausdehnung eingebettet werden.	
	Starker Konsens	

Der Befunderstellung soll die jeweils aktuelle WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die jeweils aktuelle pTNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung sowie R-Klassifikation zugrunde zu legen [196],[131], [90]. Zur Definition und Stadieneinteilung multifokaler (mikroinvasiver) Karzinome siehe Abschnitt 7.2.2 Konisationen).

Nach vorangegangener Exzision der Transformationszone (sog. Konisation) und Vorliegen des Befundes sollten die Tumorgrößen aus dem vorhergehenden Exzisions- (Konisations) Präparat und/oder aus dem vorhergehenden Trachelektomiepräparat zur Kalkulierung der endgültigen Tumorgröße zusammengeführt werden. Dabei ist es zweckmäßig darauf hinzuweisen, dass die additiv ermittelte Tumorgröße eine

kalkulierte Tumorgröße ist, die ggf. auch Befunde aus unterschiedlichen Pathologien zusammenführt [196], [90], [131]. In Zweifelsfällen kann die Korrelation mit einer präoperativ erfolgten radiologischen Schnittbildgebung sinn voll sein [205]. Sind die Konisation bzw. die Trachelektomie in verschiedenen Pathologien beurteilt worden, obliegt die Ermittlung der kalkulierten Tumorgröße der zuletzt behandelnden Gynäkologie.

Anforderungen an den histologischen Befundbericht beim Hysterektomiepräparat sogenannte Standardfaktoren[196], [131], [90][Horn & Höhn 2017], [RCPA 2024]:

- histologischer Typ nach WHO,
- Grading,
- Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V- Status),
- Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status),
- Staging (pTNM und FIGO),
- Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2,
- größte Tumorgröße in cm (ab pT1b1),
- maximale Tumorausdehnung in cm (ab pT1b1),
- minimaler Abstand zu den Resektionsrändern bzw. kleinsten (minimalsten) RR (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma, bei pT2a zum vaginalen RR),
- R-Klassifikation (UICC).

Die Messung des Abstandes zu den jeweiligen Resektionsrändern erfolgt von der Stelle der tiefsten Tumorinfiltration bis zum operativen Resektionsrand, entweder nach Markierung auf dem Objektträger mittels eines Lineals oder bei geringen Abständen mittels Okularmikrometer.

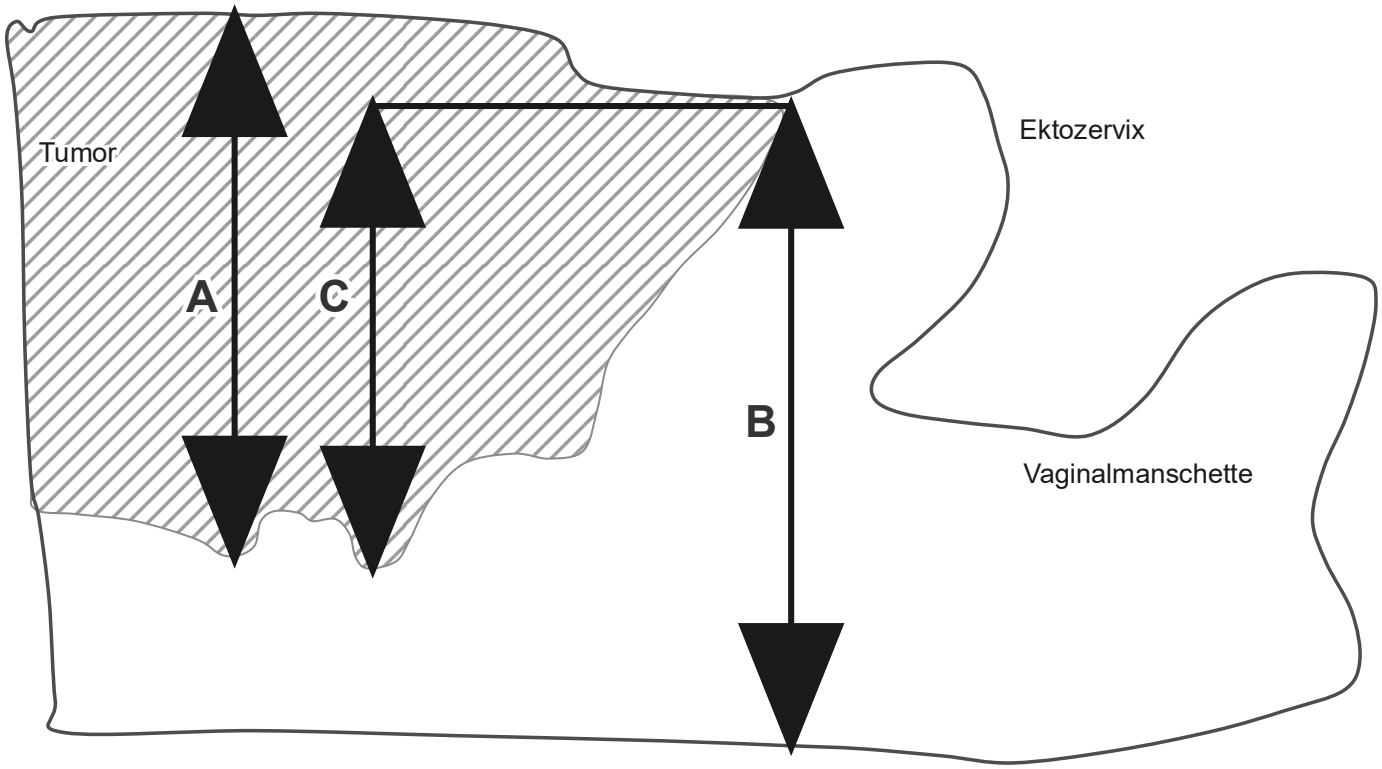
Zumindest bei HPV-assoziierten Adenokarzinomen der Cervix uteri sollte die Angabe des sog. Silva-Patterns (siehe Tabelle 6 und Kapitel 7.1.5, [173], [174] entsprechend den Empfehlungen der ICCR [131] erfolgen.

Entsprechend der IECC-Klassifikation [133], [135] und den Empfehlungen der aktuellen WHO-Klassifikation sowie der prognostischen Relevanz [206] soll eine Unterscheidung zwischen HPV-assoziierten und nicht-HPV-assoziierten endozervikalen Adenokarzinomen histopathologisch vorgenommen werden (siehe Kapitel 7.1.5)

Ebenso soll eine diesbezüglich eine Unterscheidung in HPV-A und HPV-I Plattenepithelkarzinome erfolgen [143], [134], [146].

7.18	**Konsensbasiertes Statement**	**neu 2026**
EK	Sowohl die absolute als auch relative Invasionstiefe des Zervixkarzinoms in das zervikale Stroma sind prognostisch relevant. Dabei ist eine tiefe Stromainfiltration ist definiert als die Invasion des Zervixkarzinoms bis in das äußere Drittel des zervikalen Stromas (> 66 %). Die Angabe der Infiltrationstiefe in das zervikale Stroma erfolgt sowohl prozentual als auch metrisch (mm/cm).	
	Starker Konsens	

Die Invasionstiefe des Karzinoms in das zervikale Stroma ist prognostisch relevant [207],[208], [209]. Frühere Studien haben eine tiefe Stromailfiltarion definiert als eine Invasion des Zervixkarzinoms bis in das äußere Drittel des zervikalen Stromas (> 66 %) [99], [210]. Neuere Studien mit Schwerpunkt auf ein eingeschränkt radikaleres Vorgehen mit und ohne Uteruserhalt definieren den cut-off bei <10/>10mm Stromainvasion [207], [208], [209], [211]. Die ICCR ordnet die Infiltrationstiefe als "required data item" ein [131], daher soll die Angabe im Befundbericht erfolgen. Die Messung der Infiltrationstiefe erfolgt, in Anlehnung an die Messung beim Endometriumkarzinom, vom Niveau der Zervixschleimhaut bis zum tiefsten Punkt der Tumorinfiltration. Dieser Wert wird in das Verhältnis zur Gesamtdicke der Zervix gesetzt, die sich aus der Messung vom Niveau der Zervixschleimhaut bis zum Übergang zwischen zervikalem Stroma und Parametrium ergibt.



A = Tumordicke

B = Zervixwanddicke

C = absolute Invasionstiefe

relative Invasionstiefe: C : B = …% Invasionstiefe

Abbildung 3: Bestimmung der Stromainfiltration

Die relative Stromainfiltration ergibt sich aus dem Quotienten des metrisch bestimmten tiefsten Punktes der Tumorinfiltration und der Gesamtdicke der Zervixwand [131][Park&Höhn].

7.19	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Der Befundbericht zur radikalen Hysterektomie soll folgende Angaben beinhalten: histologischer Typ nach WHO, ○ Grading, ○ Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status), ○ Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status), ○ Staging (TNM), bei konisierten Patientinnen unter Berücksichtigung des Konisationsbefundes, ○ Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2, ○ Invasionstiefe in Relation zur Zervixwanddicke (metrisch oder Prozentangabe) ○ maximale Tumorausdehnung in mm (ab pT1b1), ○ minimaler Abstand zu den Resektionsrändern bzw. kleinsten (minimalsten) RR (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma, bei pT2a zum vaginalen RR), ○ R-Klassifikation (UICC).	
	Starker Konsens	

Bei vorangegangener Exzision der Transformationszone (sog. Konisation) und Vorliegen des Befundes sollten die Tumorgrößen aus dem Konisationspräparat und dem Hysterektomiepräparat zur Kalkulierung der endgültigen Tumorgröße zusammengeführt werden (s.o.).

7.2.5 Adnexektomie / Salpingektomie

Werden im Rahmen der Hysterektomie die Ovarien mit entfernt, empfiehlt sich (in Anlehnung an die AWMF-Leitlinien Endometriumkarzinom und benigne Uteruserkrankungen) ein Lamellieren entlang der kurzen Achse des Ovars, da so mehr Gewebe histologisch beurteilt werden kann [212], [213]. Die Tuben sollten in Anlehnung an das SEE-FIM-Protokoll [214] aufgearbeitet werden (sog. SEE-FIM-like Protokoll; [213], [215], [216] um ggf. Vorläuferläsionen des high-grade serösen Karzinoms zu detektieren. Es erfolgt die Amputation des fimbrientragenden distalen Anteils mit Lamellierung in 0.2 bis 0.3cm Intervallen. Des Weiteren erfolgt die vollständige Einbettung **Entnahme von ca. 3 Querschnitten der Tube unter Einschluss des uterusnahen Teils (s. Abbildung 4).

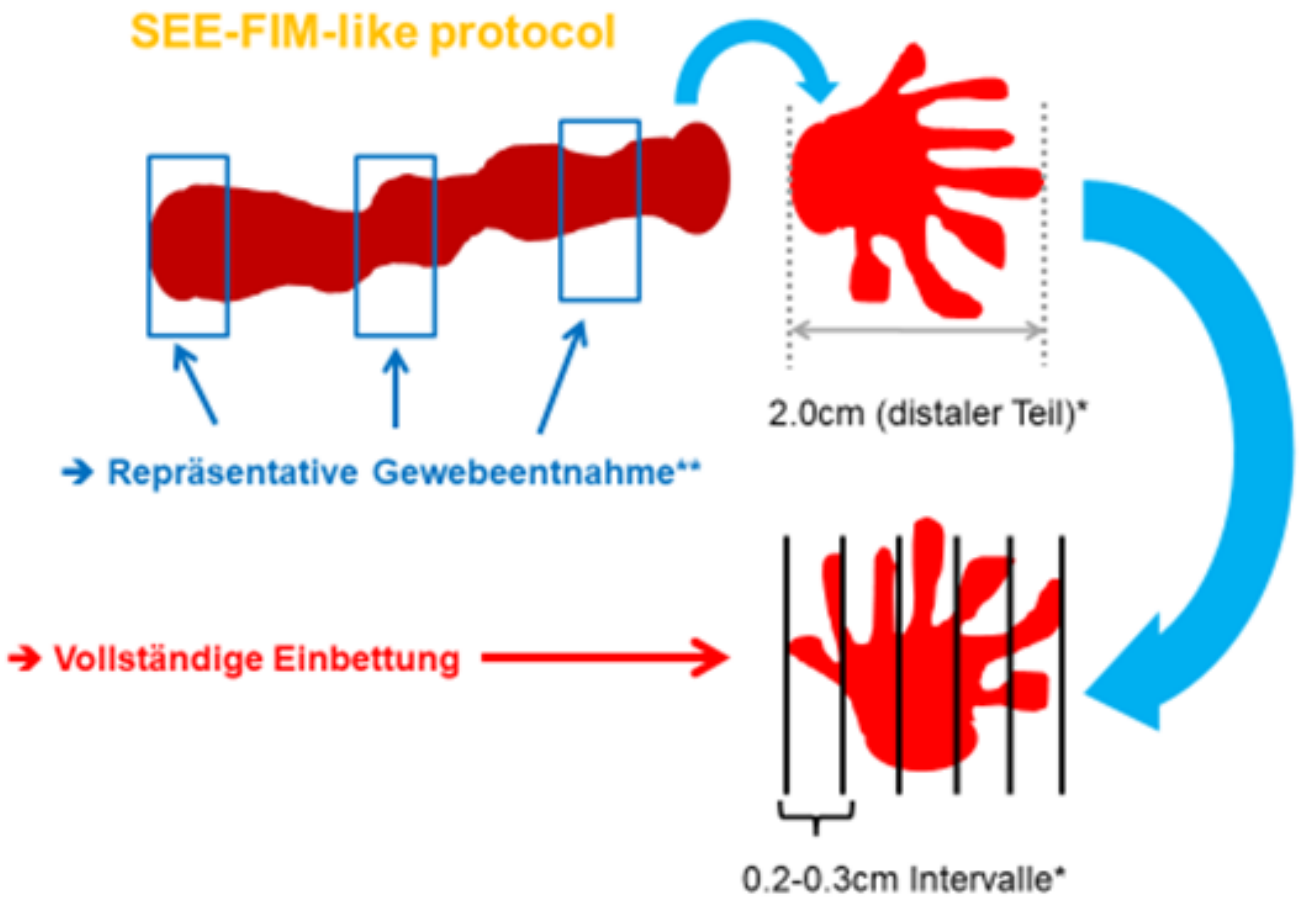


Abbildung 4: SEE-FIM-like protocol *

7.2.6 Lymphonodektomie-Präparate

7.20	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2026
EK	Mikrometastasen sind definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von > 0,2 mm, aber nicht größer als 0,2 cm.	
	Starker Konsens	

7.21	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Zervixkarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden.	
	Starker Konsens	

7.22	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Lymphknoten bis ca. 0,3 cm Größe sollten komplett eingebettet und größere Lymphknoten entlang ihrer Längsachse halbiert und ebenfalls komplett eingebettet werden.	
	Starker Konsens	

Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Zervixkarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden, dabei sollten Lymphknoten bis ca. 0,3 cm Größe komplett eingebettet und größere Lymphknoten entlang ihrer kurzen Achse halbiert und ebenfalls komplett eingebettet werden [Horn & Höhn 2017]; die Anfertigung von Stufenschnitten erhöht die der Detektierung kleinerer Metastasen bzw. von Mikrometastasen [217].

Entsprechend der UICC- und TNM-Klassifikation sind Mikrometastasen definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von ≥ 0,2 mm, aber nicht größer als 0,2 cm (Park et al. 2022, Wittekind 2026). Tumorzellen von < 0,2 mm Gesamtausdehnung werden als isolierte Tumorzellen im Lymphknoten definiert [131][Wittekind 2026].

Die prognostische bzw. therapeutische Bedeutung isolierter Tumorzellen ist bisher unklar, ebenso der molekularbiologische Nachweis von HPV-DNA in pelvinen bzw. para-aortalen Lymphknoten. Gleiches gilt für den isolierten Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe bzw. der Lymphknotenkapsel, ohne gleichzeitig vorliegende Lymphknotenmetastasen. Der isolierte Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe bzw. der Lymphknotenkapsel, ohne

gleichzeitig vorliegende Lymphknotenmetastasen sollte im Befundbericht erwähnt werden und ist als L1 zu klassifizieren [Horn & Höhn 2017].

Bezüglich der prognostischen Bedeutung isolierter Tumorzellen beim Zervxikarzinom ist die Evidenz limitiert [218], [219]. Dennoch soll der Nachweis von isolierten Tumorzellen im Befundbericht angegeben werden, [Horn & Höhn 2017], [131][Wittekind 2026].

7.23	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Der Nachweis von isolierten Tumorzellen bzw. von Mikrometastasen soll im histologischen Befundbericht erwähnt werden und in die TNM-Klassifikation einfließen.	
	Starker Konsens	

7.24	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Der Befundbericht zu den Lymphknoten soll folgende Angaben beinhalten: Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (pelvine Lymphknotenstationen inkl. Seitenangabe/para-aortal) sowie Metastasendurchmesser und extranodale Ausbreitung.	
	Starker Konsens	

Anforderungen an den histologischen Befundbericht bei Lymphonodektomiepräparaten sogenannte Standardfaktoren sind [Horn & Höhn 2017], [131], [RCPA 2024], [Wittekind 2026]:

- Angabe der Zahl der entfernten/untersuchten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation
- Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten/untersuchten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (z.B. 4/12 Nll. communicantes sinister)
- Angabe der größten Ausdehnung der größten Lymphknotenmetastase in mm/cm
- Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknotenmetastase (extrakapsuläre Ausbreitung; extracapsular spread = ECS).

7.2.7 Sentinel-Lymphknoten

7.25	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom sollen vollständig eingebettet und in Stufenschnitten untersucht werden.	
	Starker Konsens	

Zur histopathologischen Untersuchung von Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom gibt es derzeit kein einheitliches Protokoll [220],[218], [221], [222], [223]. Aufgrund bisheriger Studienergebnisse [218],[223], [222] und in Anlehnung and andere AWMF-Leitlinien (Endometriumkarzinom, Vulvakarzinom) wird folgendes Vorgehen zur Aufarbeitung von Sentinel-Lymphknoten empfohlen:

- Lamellierung des übersandten Fettgewebes mit Identifikation aller Sentinel-Lymphknoten,
- vollständige Einbettung aller Lymphknoten,
- Halbierung aller Lymphknoten < 0,3cm Größe,
- Lamellierung aller Lymphknoten > 0,3cm in 0,2 cm dicke Lamellen entlang ihrer kurzen Achse,
- Anfertigung von Stufenschnitten (s.u.)
- immunhistochemisches Ultrastaging (s.u.).
- vollständige Einbettung des Fettgewebes bei makroskopisch nicht identifizierbaren Sentinel-Lymphknoten.

7.26	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom sollten wie folgt aufgearbeitet werden: • Lamellierung des übersandten Fettgewebes mit Identifikation aller Sentinel Lymphknoten, • vollständige Einbettung aller Lymphknoten • Halbierung aller Lymphknoten < 0,3 cm Größe, • Lamellierung aller Lymphknoten > 0,3cm in 0,2 cm dicke Lamellen entlang ihrer kurzen Achse, • Anfertigung von Stufenschnitten • Immunhistochemisches Ultrastaging • Vollständige Einbettung des Fettgewebes bei makroskopisch nicht identifizierbarer Sentinel-Lymphknoten	
	Starker Konsens	

Zur Anfertigung von Stufenschnitten gibt es keine allgemein gültigen Empfehlungen [220], [221], [131]. In Analogie zu anderen AWMF-Leitlinien (Endometriumkarzinom 2026, Vulvakarzinom 2025) und vorangegangenen Empfehlungen [Horn & Höhn

2017], [221] sollten von den Paraffinblöckchen mindestens drei Stufenschnitte jeweils in einem Abstand von ca. 200 µm angefertigt und HE-gefärbt werden.

Lassen sich in den HE-gefärbten Stufenschnittpräparaten keine Tumorzellen nachweisen, ist eine immunhistochemische Untersuchung mit einem (oder mehrerer) Pan-Zytokeratinantikörper (sog. Ultrastaging) sinnvol [221], [223], [222], [220], [218], [221]. Zusätzlich kann ein Antikörper gegen p16 verwendet werden. Hierbei ist zu beachten, dass insbesondere beim Adenokarzinom nicht alle histologischen Tumortypen p16 positiv sind [224],[225],[226] .

Für die intraoperative Schnellschnittuntersuchung von Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom gibt es keine allgemeingültigen Richtlinien [227], [228]Die ESGO-Leitlinie zum Zervixkarzinom empfiehlt [90]:

- makroskopische Aufarbeitung wie oben beschrieben,
- 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,
- dabei erfolgt die Lamellierung aller Lymphknoten > 0,3cm in 0,2 cm dicke Lamellen entlang ihrer kurzen Achse,
- von den Gefrierblöckchen sollen (drei) Stufenschnitte angefertigt werden, s.u.,
- die histologische Gefrierschnittuntersuchung kann durch eine intraoperative Imprintzytologie ergänzt werden
- Methoden zur Nukleinsäureamplifikation sollen nicht eingesetzt werden.

7.27	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung (wenn klinisch indiziert) von Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom soll wie folgt durchgeführt werden: • 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, • dabei erfolgt die Lamellierung aller Lymphknoten > 0,3cm in 0,2 cm dicke Lamellen entlang ihrer kurzen Achse, • von den Gefrierblöckchen sollen (drei) Stufenschnitte angefertigt werden, • Die histologische Gefrierschnittuntersuchung kann durch eine intraoperative Imprintzytologie ergänzt werden, • Methoden zur Nukleinsäureamplifikation sollen nicht eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Die ESGO-Leitlinie nimmt zur Zahl der Stufenschnitte im Rahmen der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung keine Stellung [90]. In Analogie zu den Empfehlungen in

anderen AWMF-Leitlinien (z.B. Vulva- und Vaginalkarzinom, Endometriumkarzinom) und zu o.g. Empfehlungen der Aufarbeitung der Sentinel-Lymphknoten im Paraffinblock, erscheint die Anfertigung von drei Stufenschnitten vom Gefrierblock sinnvoll.

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

7.3 Morphologische Prognosefaktoren

Etablierte Prognosefaktoren beim Zervixkarzinom sind das Tumorstadium, der Nachweis von pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknotenmetastasen, die Tumorgröße (welche teilweise stadiendeterminierend ist), die Invasionstiefe in das zervikale Stroma [229], [230], [90], [208], [209], [131], [231].

Die prognostische Relevanz eines positiven Resektionsrandes nach Konisation/Trachelektomie [232] bzw. radikaler Hysterektomie, ist ein vergleichsweise selten untersuchter Parameter. Dennoch zeigt die Majorität der Studien ein ungünstiges rezidivfreies und Gesamtüberleben bei R1-Resektion [233], [234], [235], [236].

Bezüglich des histologischen Tumortyps ist bedeutsam, dass neuroendokrine Karzinome eine schlechte Prognose aufweisen [203], [237], [238]). Frühere Untersuchungen berichten über prognostische Unterschiede zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen (Mabuchi et al. 2012). Dabei erfolgte keine Differenzierung zwischen speziellen histologischen Subtypen beim Adenokarzinom, keine Berücksichtigung des HPV-Status bzw. der IECC-Klassifikation (siehe Tabelle 8). Unabhängig vom HPV-Status zeigen Adenokarzinome nach wie vor ein ungünstigeres Ansprechen auf eine alleinige Radiotherapie [239].

Bezüglich der Definition des Gradings sei auf das Kapitel "Definition TNM-relevanter Parameter" in dieser Leitlinie verwiesen. Beim Plattenepithelkarzinom fand lange Zeit ein auf dem Ausmaß der Keratinisierung basierendes sog. konventionelles oder Broders-Grading [Broders 1920] Anwendung. Für dieses Gradingsystem liegen aufgrund fehlender detaillierter stage-by-stage und multivariater Analysen sehr unterschiedliche Ergebnisse vor [99]. Möglicherweise erlaubt ein auf dem konventionelles Grading beruhendes binäres Gradingmodell (low- versus high-grade Fälle) eine bessere prognostische Unterscheidung [132]. Gradingsysteme basierend auf dem Grad der Tumorzelldissoziation (sog. tumor cell budding) sind derzeit in der Evaluierung [240], [141]. Beim (HPV-assoziierten) endozervikalen Adenokarzinom gewinnt die Graduierung entsprechend des dreiteiligen Silva-Systems [173], [174], [10] bzw. in seiner binären Variante [241] zunehmend an Bedeutung. Sowohl für das HPV-assoziierte, als auch HPV-unabhängige endozervikale Adenokarzinom gibt es erste Ergebnisse zur Bedeutung des Tumorbuddings, das jedoch mit dem Silva-pattern C (s. Tabelle 6) korreliert [242]. Alle Graduierungssysteme beim Plattenepithel- und Adenokarzinom der Cervix uteri müssen jedoch getrennt nach HPV-assoiierten und HPV-unabhängigen Karzinomen (siehe Kapitel 7.1.2 dieser Leitlinie), neu evaluiert werden.

Unklar ist derzeit, ob nicht bestimmte histologische Subtypen des zervikalen Adenokarzinoms wie der HPV-negative gastrische (Seki et al. 2023) und der HPV-positive mikro-papilläre Subtyp [200] sowie das zumeist HPV 18-assoziierte invasive SMILE [132] in Analogie zum serösen Endometriumkarzinom aufgrund ihrer ungünstigen Prognose per se als „high-grade“ i.S. von G3 einzuordnen sind.

Bezüglich der prognostischen Relevanz von Lymphgefäßinfiltration muß zwischen Mikro- und makronivasiven Zervixkarzinomen unterschieden werden. Beim mikroinvasiven Zervixkarzinom ist der Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen offenbar prognostisch und therapeutisch relevant [243], [244]. Beim makroinvasiven Plattenepithelkarzinom besteht eine enge Korrelation zwischen dem Nachweis von Lymphgefäßinfiltraten und dem Tumorstadium, der Tumorgröße, der Invasionstiefe in das zervikale Stroma sowie der Lymphknotenmetastasierung [245]. Die prognostische Relevanz von Lymphgefäßeinbrüchen muss unter aktuellen Aspekten wie eingeschränkte operative Radikalität [207]und unter Berücksichtigung nodalnegativer Patientinnen innerhalb eines definierten Tumorstadiums sowie dem Aspekt einer Quantifizierung [90], [168] neu bewertet werden. Der Nachweis einer extensiven Lymphgefäßinfiltration (≥5 Lymphgefäßeinbrüche) ist prognostisch ungünstig [168], [142].

Beim Adenokarzinom der Cervix uteri korreliert die Lymphgefäßinfiltration mit der Tumorgröße und der Invasionstiefe sowie dem Wachstumsmuster (Silva-Pattern C; [246], [10].

Die Beurteilung der prognostischen Relevanz der Veneninfiltration ist problematisch, da diese mit bis zu 11 % selten ist [247] und nur wenige Studien diesen Parameter analysiert haben [248]. In vielen Untersuchungen wird die Veneninfiltration nicht explizit evaluiert, oder die Infiltration in kleine Venen/Venolen unter "vascular invasion" oder Befall des "lympho-vaskulären Raums" subsumiert.

Die Perineuralscheideninfiltration ist ein beim Zervixkarzinom bisher nur ein selten untersuchter Parameter [249], gewinnt aber offenbar an Bedeutung [250], [251].

Bezüglich der prognostischen Relevanz einer Corpusinfiltration durch das Zervixkarzinom ist die Datenlage eingeschränkt [252],[253]. Eine Corpusinfiltration korreliert mit der Tumorgröße und führt zur Änderung des Lymphabflusses was bei der radikalen Hysterektomie nach TMMR-Technik zu einer Modifikation der Ausdehnung/Radikalität der therapeutischen Lymphonodektomie führt ([247].

Innerhalb der Gruppe der nodal-positiven Patientinnen existieren prognostische Unterschiede, basierend auf morphologischen Charakteristika der lymphonodalen Ausbreitung. Der Nachweis von Mikrometastasen (in pelvinen Lymphknoten) verschlechtert die Prognose gegenüber nodalnegativen Patientinnen [254], [255], [256]. Patientinnen mit ausschließlich Mikrometastrasen haben, bei limitierter Evidenz, eine etwas bessere Prognose als solche mit Makrometastasen (Horn et al. 2008). Die prognostische Relevanz des Nachweises ausschließlich isolierter Tumorzellen in (Sentinel-) Lymphknoten ist nicht abschließend beurteilbar, da in den Studien isolierte Tumorzellen und Mikrometastasen als „minimal nodal disease“ zusammengefasst werden [256]. Die Evidenz zur prognostischen Bedeutung des Nachweises isolierter Tumorzellen bzw. der Unterscheidung zwischen Mikro- und Makrometastasen in para-aortalen Lymphknoten ist nach wie vor sehr eingeschränkt [257], [258]. Eine hohe lymphogene Metastasenlast bei Patientinnen mit Makropmetastasen ist prognostisch bedeutsam [259]. So weisen Patientinnen mit >4 Lymhknotenmetastasen [260], [261], [262] sowie einem ungünstigen Verhältnis befallener zu entfernten Lymphknoten eine ungünstigere Prognose auf [263]. Patientinnen mit einer extrakapsulären Ausbreitung (pelviner) Lymphknotenmetastasen, die mit der Metastasengröße korreliert, haben eine ungünstigere Prognose [264].

Zur prognostischen Bedeutung des HPV-Status beim Zervixkarzinom siehe Kapitel "Histologie des Zervixkarzinoms" in dieser Leitlinie.

Zur Relevanz molekularer Marker und der auf molekularen Untersuchungen des The Cancer Genome Atlas-Projektes beruhende TCGA-Klassifikation (keratin-low versus –high Plattenepithelkarzinome) stehen derzeit nur eingeschränkte Daten zur Verfügung [265],[266], [267]). Die mit rund 33 % vermutlich häufigste Mutation beim HPV-A Zervixkarzinom ist die PIK3CA-Mutation, wobei zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen hinsichtlich der Mutationsfrequenz keine Unterschiede bestehen, jedoch mutierte Tumoren ein signifikant kürzeres Überleben zeigen [265]. KRAS-Mutationen scheinen charakteristisch für das HPV-unabhängige endozervikale Adenokarzinom vom mesonephrischen Typ (Gartner-Gang-Karzinom) zu sein [268], die möglicherweise therapeutisch targetierbar ist [269]. Aufgrund der derzeit eingeschränkten Datenlage spielen molekulare Marker und die TCGA-Klassifikation zur Prognoseabschätzung des Zervixkarzinoms bzw. als mögliche therapeutische Targets noch keine Rolle [270], [271]; [182].

Tabelle 12: Zusammenfassung von Standard-, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim mikroinvasiven Karzinom (Stadium T1a laut TNM-Klassifikation) (modifiziert 2026)

Name	Standard-Faktor[1]	Risiko-/ Prognosefaktor	Therapierelevanz[2]
Tumorstadium	ja	Ja	ja
Tumortyp	ja	ja (nur neuroendokrin)	Plattenepithel- versus Adenokarzinom - unklar Neuroendokrines Karzinom - ja
HPV-Assoziation	ja	ja	derzeit - nein
Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)	ja	unklar	nein
Lymphgefäßinfiltration (L-Status)	ja	unklar (ggf. Sentinel bei pT1a1)	ja[3]
Veneninvasion (V-Status)	ja	unklar	ja[3]
Lokalisation (endo-/ektozervikal)	ja	nein	nein
Resektionsränder (R-Klassifikation)	ja	ja	ja
Grading	ja	Unklar[4]	nein

Name	Standard-Faktor[1]	Risiko-/ Prognosefaktor	Therapierelevanz[2]
p16	CIN/HSIL - nein, nur zur Diagnosefindung in Zweifelsfällen Karzinom - ja, HPV-Assoziation	CIN/SIL - nein Karzinom - ja (HPV-I Karzinome)	derzeit - nein
p53	CIN/HSIL - nein Karzinom - ja, Ausschluß HPV-Assoziation	CIN/SIL - nein Karzinom - ja (HPV-I Karzinome)	derzeit - nein
Ki-67	nein (nur CIN bzw. AIS)	nein	nein
Invasionstiefe und Ausdehnung in mm	ja	ja	Ja[5]
Pelvine Lymphknotenmetastasen	ja	ja	ja[6]
Mikro-/Makrometastasen	ja	unklar	ja (pN0 versus pN1)
Ultrastaging Sentinel-Lymphknoten	Ja	nein	ja (pN0 versus pN1)
Ultrastaging von Lymphknoten (außer Sentinel-Lymphknoten)	nein	unklar	nein

[1]Unter Standardfaktoren werden die regelhaft in der Routine erhobenen Faktoren die klinisch relevant und obligat für die Tumorklassifikation sind und in den entsprechenden Kapiteln des Pathologieteils beschrieben sind.

[2]Therapierelevanz versteht sich für die Aussagen der Leitlinie. Bei unklaren Faktoren wurde auf Expertenniveau entschieden.

[3]nur in Kombination mit anderen Risikofaktoren; nicht als Einzelfaktor

[4]zudem kaum G3 beim mikroinvasiven Karzinom

[5]entsprechend Tumorstadium

[6]paraaortale Lymphknotenmetastasen beim mikroinvasiven Karzinom nahezu ausgeschlossen

Tabelle 13: Zusammenfassung von Standard-, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim makroinvasiven Karzinom (Stadium > T1a laut TNM-Klassifikation) (modifiziert 2021)

Name	Standard-Faktor[1]	Risiko-/ Prognosefaktor	Therapierelevanz[2]
Tumorstadium	ja	Ja	ja
Tumortyp	ja	ja (nur neuroendokrin)	Plattenepithel- versus Adenokarzinom - unklar Neuroendokrines Karzinom - ja
HPV-Assoziation	ja	ja	derzeit - nein (mgl. bei Fertilitätserhalt)
Wachstumspattern beim Adenokarzinom	ja[3]	ja	unklar
Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)	ja	unklar	nein
Lymphgefäßinfiltration (L-Status)	ja	unklar	unklar
Quantifizierung Lymphgefäßinfiltration	nein	unklar	nein
Veneninvasion (V-Status)	ja	unklar	unklar
Lokalistation (endo-/ektozervikal)	nein	unklar	nein
Resektionsränder (R-Klassifikation)	ja	Ja	ja
Tiefe Stromainvasion	ja	Unklar[4]	Ja[4]
Grading	ja	Ja	Ja[5]
p16	CIN/HSIL - nein, nur zur Diagnosefindung in Zweifelsfällen	CIN/SIL - nein Karzinom - ja (HPV-I Karzinome)	derzeit - nein

Name	Standard-Faktor[1]	Risiko-/ Prognosefaktor	Therapierelevanz[2]
	Karzinom - ja, HPV-Assoziation		
p53	CIN/SIL - nein Karzinom - ja, Ausschluss HPV-Assoziation	CIN/SIL - nein Karzinom - ja (HPV-I Karzinome)	derzeit - nein
Ki-67	nein (nur CIN bzw. AIS)	nein (nur CIN)	nein
Invasionstiefe in das zervikale Stroma (metrisch mm/cm, pozentual)	ja	unklar (mgl. bei Fertilitätserhalt)	unklar (mgl. bei Fertilitätserhalt)
maximale Tumorgröße in cm	ja	ja[6]	ja
Corpusinfiltration	ja	ja[6]	ja
Pelvine Lymphknotenmetastasen (N-Status)	ja	ja	ja
Paraaortale Lymphknotenmetastasen (M-Status)	ja	ja	ja
Mikro-/Makrometastasen	ja	unklar	ja (pN0 versus pN1)
Isolierte Tumorzellen in Lymphknoten	ja	unklar	unklar
Immunhistochemische-sUltrastaging von Lymphknoten (außer Sentiel-Lymphknoten)	nein	unklar	nein
HPV-Status beim Adenokarzinom	nein	Unklar[7]	nein

Name	Standard-Faktor[1]	Risiko-/ Prognosefaktor	Therapierelevanz[2]
PD1/PDL1-Testung	nein	unklar	Unklar (mögl. beim fortgeschrittenen Ca)

[1]Unter Standardfaktoren werden die regelhaft in der Routine erhobenen Faktoren die klinisch relevant und obligat für die Tumorklassifikation sind und in den entsprechenden Kapiteln des Pathologieteils beschrieben sind.

[2]Therapierelevanz versteht sich für die Aussagen der Leitlinie. Bei unklaren Faktoren wurde auf Expertenniveau entschieden.

[3] Die Angabe des sog. Wachstumsmusters (sog. Silva-Pattern) ist prognostisch relevant und stellt einen Surrogatmarker für das Grading/aggressive Tumorbiologie dar

[4]Verschiedene Studien mit unterschiedlichen Definitionen

[5]Nur in Kombination mit 2 weiteren Faktoren, nicht als Einzelfaktor

[6]Bei FIGO IB/T1b-Tumoren cut-off der maximalen Tumorausdehnung 2 bzw. 4 cm, stagingrelevant (s. Text)

[7]Mit Ausnahme der radikalen Hysterektomie nach TMMR-Technik mit therapeutischer/aszendierender Lymphonodektomie

8 Grundlagen der Therapie

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Grundlagen der Therapie

Dieses Kapitel wurde grundlegend überarbeitet. Es gibt einen zusammenfassenden Überblick über die unterschiedlichen therapeutischen Optionen mit jeweiligen Verweisen auf die spezifischen Kapitel, welche den einzelnen Therapieformen im Detail gewidmet sind. Die essentiellen Informationen dieses Kapitels sind in den Konsens-basierten Stadien-abhängigen Therapie-Empfehlungen kondensiert.

D. Denschlag, M.W. Beckmann, F.A. Stübs, P. Wimberger A. Sturdza, T. Fehm

8.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Ziel der Therapie des primären Zervixkarzinoms soll eine individuelle Therapie sein. Die Therapiewahl sollte unter Berücksichtigung folgender Faktoren erfolgen: • des Allgemeinzustands (bei hoher Komorbidität), • der Lebenssituation der Patientin, • des klinisch/histologisch definierten Stadiums der Erkrankung, • des Menopausenstatus, • des potentiellen Kinderwunschs, • der Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten, • etwaiger Risikofaktoren. Über- bzw. Untertherapien sollten vermieden werden.	
	Starker Konsens	

Dieses Kapitel ist die übergeordnete Struktur, die detaillierte diagnostische Methoden und die Therapiemodalitäten und ihre Indikationen aus den entsprechenden (Kapitel 6; Kapitel 9; Kapitel 10; Kapitel 11; Kapitel 17; Kapitel 18) zusammenfasst und das Standardvorgehen beschreibt. Der Standard ist definiert als die derzeit bestmögliche, auf wissenschaftlichen Erkenntnissen basierende und flächendeckend zur Verfügung stehende Behandlung.

Die Entscheidung über die adäquate Therapiemodalität ist interdisziplinär unter Einbeziehung der Gynäkologischen Onkologie, der Strahlentherapie, der Pathologie, der Radiologie und der Anästhesiologie, sowie ggf. der Nuklearmedizin zu treffen.

Entscheidungskriterien sind hierbei Faktoren wie die Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten, der Allgemeinzustand mit individuellen Risikofaktoren und die jeweilige Lebenssituation der Patientin, das Stadium der Erkrankung, der Menopausenstatus und der Kinderwunsch. Die Therapieentscheidung ist individuell und in einer partizipativen Entscheidung gemeinsam mit der Patientin zu treffen.

Ziel der Therapie der Frau mit primärem Zervixkarzinom sollte sein, Über- bzw. Untertherapien zu vermeiden. Aufgrund der erhöhten Komorbidität bei der Kombination mehrerer Therapien ist möglichst nur ein primäres Therapieverfahren einzusetzen.

Die Einteilung des Zervixkarzinoms nach der FIGO-Klassifikation aus dem Jahr 2009 beruhte auf der bimanuellen klinischen Untersuchung des Gynäkologen. Dies begründet sich vor allem in der Tatsache, dass über 85% der Zervixkarzinome in Ländern mit eingeschränktem Zugang zur radiologischen Schnittbildgebung diagnostiziert werden [272]. Diese Herangehensweise ist in der aktuellen Klassifikation von 2018 verlassen worden und es wurden einige klinisch höchst sinnvolle Aspekte übernommen, die letztlich bereits in die Routineversorgung Eingang gefunden haben.

8.1 Primäre Therapie

Bei der Wahl einer primären Therapie muss initial unterschieden werden, ob es sich um eine prinzipiell kurative (FIGO Stadium 2009 I-IVA) oder palliative Situation (FIGO Stadium 2009 IVB) handelt.

Nach der aktuellen FIGO Klassifikation von 2018 ist die paraaortale Lymphknotenmetastasen als regionäre Lymphknotenmetastasen (FIGO Stadium IIIC2) definiert.

Im Gegensatz zur palliativen Situation, in welcher primär systemtherapeutisch behandelt wird [273], muss in der kurativen Situation je nach Stadium und weiteren Faktoren (wie bereits erwähnt z.B. Allgemeinzustand und Lebenssituation der Patientin, Menopausen Status und potentieller Kinderwunsch, Patientinnen-Präferenz, etc.) entschieden werden, ob eine operative Sanierung oder eine Strahlentherapie (häufig in Kombination mit einem Chemotherapie-Sensitizing) zur Anwendung kommen soll.

Aufgrund der erhöhten Morbidität ist eine Kombination aus Operation und Strahlentherapie möglichst zu vermeiden.

Das sich der unimodale Ansatz in Deutschland immer weiter durchsetzt, lässt sich mittlerweile anhand den QI der DKG-zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren abbilden (S. Kapitel 24).

Prinzipiell bestehen bei einem lokal begrenzten Zervixkarzinom im Frühstadium (FIGO 2009 I-IIA) sowohl die Option der operativen Sanierung als auch einer kombinierten Radio-Chemotherapie.

Gemäß der vorliegenden Evidenz führen in einem solchen Frühstadium Operation und kombinierte Radio-Chemotherapie bei unterschiedlicher prätherapeutischer Indikationsstellung zu prinzipiell gleichwertigen Langzeitergebnissen bei unterschiedlichem Rezidivmuster und Nebenwirkungsprofil der jeweiligen Therapie [274].

In Deutschland kommt in solchen Frühstadien primär die operative Sanierung zur Anwendung. Die Gründe hierfür sind zum einen die Möglichkeit des Erhalts der ovariellen Funktion in prämenopausalen Patientinnen bzw. zum anderen ein Trend bzgl. einer höheren Langzeit-Morbidität (u.a. Inkontinenz, Urogenitale Symptomie, sexuelle Dysfunktion) einhergehend mit einer reduzierten Lebensqualität in Langzeit-Überlebenden nach Radiotherapie im Vergleich zum Zustand nach operativer Sanierung [275].

In den Fällen, bei denen entweder aufgrund mehrerer Risikofaktoren (z.B. Lymphknoten-Befall, keine Möglichkeit der Komplett-Resektion (R0), Kontraindikationen gegenüber einer operativen Sanierung, etc.) oder aber bei dezidiertem Patientinnen-Wunsch kommt die kombinierte Radio-Chemotherapie zur Anwendung (Erläuterung der Risikofaktoren im Detail s.u.).

Im Gegensatz zum Frühstadium kommt bei weiter fortgeschrittenen Tumoren (FIGO 2009 IIB-IVA) in aller Regel die primär kombinierte Radio-Chemotherapie zur Anwendung.

Diese primär kombinierte Radio-Chemotherapie erfolgt standardisiert zunächst mittels einer perkutanen Bestrahlung des Primärtumors und der Lymphabflusswege in Kombination mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie gefolgt von einer Brachytherapie.

Die näheren Details dieser einzelnen Therapie-Modalitäten werden in den entsprechenden Kapiteln ausführlich abgehandelt (Kapitel 9, Kapitel 10 bzw. Kapitel 18). Zudem werden dort ebenfalls sowohl Kombinationen dieser Therapieformen, als auch das Timing (neoadjuvant bzw. adjuvant) des Einsatzes dieser Therapien erläutert.

Im Kapitel 9 werden dabei im Speziellen die Themen der Radikalität der Hysterektomie, der Lymphknoten-Exstirpation (einschließlich der Sentinel-Lymphknoten Detektion) und des Zugangsweges im Detail erläutert.

8.2 Stadienabhängige Therapie

8.2.1 Therapie der präinvasiven Läsionen

Die Diagnostik und Therapie der präinvasiven (bis CIN 3) Läsion wird in der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) abgehandelt.

8.2.2 Standard-Therapie des invasiven Zervixkarzinoms

Die Empfehlungen dieses Kapitels beruhen größtenteils auf Expertenniveau der Leitliniengruppe. Zu vielen der Unterpunkte besteht keine ausreichende Datenlage für eine evidenzbasierte Empfehlung. Die Leitliniengruppe hat auf Basis Ihres Expertenwissens und in Anlehnung an internationale Leitlinien (SIGN 2008, ESGO-Guideline) einen möglichst genauen Behandlungskorridor der stadienabhängigen Therapie des Zervixkarzinoms entwickelt, der als Standard für die Versorgung in Deutschland gelten soll. Die Datenlage ist in den entsprechenden Kapiteln dargestellt.

Die im Folgenden Stadien- und Risikofaktor-abhängigen Empfehlungen bilden den Therapiestandard als Grundlage ab.

Hierbei beziehen sich die FIGO-Stadien in den folgenden Empfehlungen auf die FIGO-Klassifikation von 2009. Zum Zeitpunkt der Verfassung der Leitlinie lag den Autoren bereits die aktuelle FIGO-Klassifikation von 2018 vor. Allerdings sind die Studien, die Grundlage der Evidenz für diese Leitlinie sind, noch unter der FIGO-Klassifikation 2009 durchgeführt worden.

8.2.2.1 FIGO-Stadium IA

Histologisch gesichertes invasives Karzinom Stadium IA (Synonym: frühe Stromainvasion, Mikrokarzinom, Mikroinvasives Karzinom)

8.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026

EK	Im *Stadium IA1* (FIGO 2009) ohne Risikofaktor soll folgendermaßen therapiert werden:
	
	Operation:
	• Lymphknotenentfernung ist nicht indiziert.
	• nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei Sicherheitsbedürfnis der Patientin:
	  ○ einfache Hysterektomie.
	• bei Kinderwunsch:
	  ○ Konisation (in sano) mit Zervixkürettage.
	• bei positiven Rändern im Konisat (R1):
	  ○ Wiederholung der Konisation oder
	  ○ Durchführung einer Trachelektomie (in sano, mit prophylaktischer Permanentcerclage).
	• nach erfolgreicher Schwangerschaft:
	  ○ sekundäre Hysterektomie möglich, v.a. bei HPV-Persistenz, Pap-Auffälligkeiten, Wunsch nach maximaler Sicherheit, eingeschränkter oder aufgehobener Beurteilbarkeit der Zervix.
	
	Radio(chemo)therapie:
	• nicht indiziert.	

	Konsens	

8.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026

EK	Im *Stadium IA1* (FGIO 2009) mit Lymphgefäßinfiltration (L1)
	soll folgendermaßen therapiert werden:
	Operation:
	• Sentinellymphonodektomie ist indiziert.
	• nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei Sicherheitsbedürfnis der Patientin:
	  ○ einfache Hysterektomie.
	• bei Kinderwunsch:
	  ○ Konisation (in sano) mit Zervixkürettage.
	• bei positiven Rändern im Konisat (R1):
	  ○ Wiederholung der Konisation oder
	  ○ Durchführung einer einfachen Trachelektomie (in sano, mit prophylaktischer Permanentcerclage).
	• nach erfolgreicher Schwangerschaft:
	  ○ sekundäre Hysterektomie möglich, v.a. bei HPV-Persistenz, Pap-Auffälligkeiten, Wunsch nach maximaler Sicherheit, eingeschränkter oder aufgehobener Beurteilbarkeit der Zervix.
	Radio(chemo)therapie:
	• nicht indiziert.	

	Konsens	

Hintergrund 8.3 und 8.4

Das Stadium pT1a1 ist in etwa 4,4 % (Invasionstiefe < 1 mm) bis 16,4 % (Invasionstiefe 1 – 3 mm) mit einer Lymphgefäßinfiltration (L1) assoziiert. Ohne Vorliegen dieses Risikofaktors finden sich in weniger als 1 % der Patientinnen befallene Lymphknoten; bei L1 steigt die Rate auf über 8 % [276]. Im Stadium pT1a1 ohne Vorliegen von L1 ist deshalb eine Lymphonodektomie bzw. Sentinellymphonodektomie nicht indiziert. Bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom pT1a1 und Lymphgefäßinfiltration (L1) empfiehlt die Leitliniengruppe die beidseitige Sentinelymphonodektomie (SNB) (s. Kapitel 9.7.1).

Bei den operativen Verfahren sind der Patientin die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Therapieverfahren darzulegen (z. B. Konisation vs. einfacher Trachelektomie vs. einfache Hysterektomie). Daten zur Konisation liegen hauptsächlich zu den präinvasiven Läsionen vor. Die Leitliniengruppe erlaubt hier bei Wunsch nach Fertilitäts-Erhalt für das FIGO (2009) Stadium Ia1 den Analogieschluss. Eine Konisation ist bevorzugt als Hochfrequenzschlingenexzision (LEEP/LEETZ) oder als Laserkonisation durchzuführen. Die beiden Verfahren sind onkologisch vergleichbar und sind je nach örtlichen Gegebenheiten und Erfahrung des Operateurs anzuwenden [277], [278], [279], [280]. Bereits die Vorgängerleitlinien lehnen die Messerkonisation und

im speziellen die Sturmdorfnaht ab [281]. Die Sturmdorfnaht wird aufgrund der deutlich veränderten postoperativen Anatomie und der somit erschwerten bis nahezu unmöglichen suffizienten Nachsorge abgelehnt [278], [280].

Bei der einfachen Hysterektomie bei fehlendem Kinderwunsch empfiehlt die LL-Gruppe die Laparatomie als Zugangsweg (s. Kapitel 9.3).

8.4	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026

EK	Im *Stadium IA1* (FIGO 2009) mit mindestens zwei Risikofaktoren und *Stadium IA2 (FIGO 2009)* mit bis zu einem Risikofaktor sollte folgendermaßen therapiert werden:
	Operation:
	• ·nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei besonderem Sicherheitsbedürfnis der Patientin und histologisch negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging mittels SNB:
	  ○ einfache Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) ohne Resektion der Parametrien (Piver I).
	• bei Kinderwunsch und histologisch negativen Lymphknoten nach Operativem Staging mittels SNB:
	  ○ Konisation mit Zervixkürettage oder
	  ○ Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage.
	• bei tumorbefallenen Sentinellymphknoten oder pelvinen Lymphknotenmetastasen:
	  ○ paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging).
	• bei prämenopausalen Patientinnen:
	  ○ Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion
	• bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten:
	  ○ optionale operative Entfernung vor einer Radio(chemo)therapie
	• nach erfolgreicher Schwangerschaft:
	  ○ sekundäre Hysterektomie, v.a. bei HPV-Persistenz, PAP-Auffälligkeiten, Wunsch nach Sicherheit, eingeschränkter oder aufgehobener Beurteilbarkeit der Zervix.
	Radio(chemo)therapie:
	• bei histologisch nachgewiesenen regionalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren:
	  ○ R(CH)T im histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsfeld	

	Starker Konsens	

Hintergrund 8.4

Bei histologisch negativen Sentinellymphknoten beidseits ist im Tumorstadium FIGO Stadium IA mit maximal 2 Risikofaktoren keine weitere systematische Lymphonodektomie indiziert.

8.5	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026

EK	Im Stadium IA2 (FIGO 2009) mit mindestens zwei Risikofaktoren
	sollte folgendermaßen therapiert werden
	Operation (kein Fertilitätserhalt möglich) mit SNB:
	• bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging:
	  ○ einfache Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) ohne Resektion der Parametrien (Piver I).
	• bei tumorbefallenen Sentinellymphknoten oder pelvinen Lymphknoten-metastasen:
	  ○ zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging).
	• bei prämenopausalen Patientinnen:
	  ○ Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion.
	• bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten:
	  ○ optional operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie.
	Radio(chemo)therapie:
	• bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren:
	  ○ R(CH)T im histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsfeld.	

	Starker Konsens	

Hintergrund 8.5

Im Stadium pT1a2 (Invasionstiefe 3,1-5 mm) finden sich auch ohne Lymphgefäßinfiltration bereits in 8,3 % befallene Lymphknoten, so dass eine pelvine Lymphonodektomie bzw. ein pelvines Lymphknotenstaging (bilaterale Sentinellymphonodektomie) erfolgen sollte [276]. Ob beim Wunsch nach Fertilitäts-Erhalt eine radikale Trachelektomie, welche eine höhere Morbidität beinhaltet im Vergleich zur Konisation (mit freien Schnitträndern) oder einfachen Trachelektomie im Stadium pT1a2 ohne Lymphgefäßinfiltration eine höhere Sicherheit bietet, ist unklar. Ein parametraner Befall ist in diesem Stadium unwahrscheinlich [282], [283], [284], [285].

In allen vorliegenden retrospektiven Studien ist bei einer Infiltrationstiefe von < 5 mm und zusätzlichem Vorliegen von einzelnen Risikofaktoren (L1, V1, evtl. G3) ein organerhaltendes Vorgehen gleichwertig gegenüber einer Hysterektomie [286], [287]. Somit besteht auch bei abgeschlossener Familienplanung aus onkologischer Sicht keine zwingende Indikation zur Durchführung einer Hysterektomie [286], [287]. Bei Wunsch nach maximaler Sicherheit kann dies allerdings als einfache Hysterektomie mit der Patientin diskutiert werden.

Die Patientinnen im Stadium pT1a1/pT1a2 mit mehreren Risikofaktoren und Organerhaltung müssen präoperativ informiert werden, dass bei postoperativ ≥ 3 Risikofaktoren eine adjuvante postoperative Radio(chemo)therapie empfohlen wird. Dies ist aber mit einer Fertilitätserhaltung nicht vereinbar.

8.2.2.2 FIGO-Stadium IB1 und IIA1

Histologisch gesichertes Zervixkarzinom Stadium IB1 und IIA1

8.6	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Im *Stadium IB1 und IIA1 (FIGO 2009)* sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: • bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging : ○ radikale Hysterektomie mit Resektion der medialen (Uterus-nahen) Hälfte der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion im Gesunden (Piver II) ○ mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette (IIA1). • Bei Tumoren FIGO 2009 IB1 vor einer geplanten Hysterektomie sollte eine Konisation angeboten werden • bei Tumoren < 2 cm Risikofaktorenund Vorliegen der SHAPE-Kriterien (zervikale Stromainfiltration unter 1 cm im Konus/LEEP oder unter 50% im MRT, keine Lymphknotenmetastasen): ○ Operatives Staging mittels SNB und ○ einfache Hysterektomie (ggf. mit Adenexektomie) beidseits) ohne Resektion der Parametrien (PIVER I) ○ mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette (IIA1). Bei Tumoren, die die SHAPEhape-Kriterien nicht erfüllen ○ Radikalen Hysterektomie mit Resektion der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion im Gesunden (PIVER II) ○ bei Kinderwunsch und Tumoren ≤ 2 cm ohne Risikofaktoren: ▪ Operatives Staging mittels SNB und ▪ einfacheTrachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage. ○ nach abgeschlossener Familienplanung: ▪ sekundäre Hysterektomie. ○ bei pelvinen Lymphknotenmetastasen: ▪ zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). ○ bei postmenopausalen Patientinnen ▪ Adnexektomie beidseits ○ bei prämenopausalen Patientinnen: ▪ Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion. ○ bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: ▪ optional operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie. Radio(chemo)therapie:	

8.6	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
	○ bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren nachgewiesenen Risikofaktoren: ▪ R(CH)T. ○ bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin: ▪ R(CH)T. ○ Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.	
	Konsens	

8.2.2.3 FIGO-Stadium IB2, IIA2 und IIB

Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom *Stadium IB2, IIA2 und IIB*

8.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026

EK	Im Stadium IB2 (FIGO 2009), IIA2 (FIGO 2009) und IIB (FIGO 2009) mit maximal 2 Risikofaktoren sollte folgendermaßen therapiert werden:
	Operation (bevorzugt im Stadium (2009) IB2 bzw. IIA2):
	• bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging:
	  ○ radikale Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) Typ Piver III
	  ○ mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette.
	• bei pelvinen Lymphknotenmetastasen:
	  ○ zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging).
	• bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten:
	  ○ optional operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie.
	• bei Scheidenbefall:
	  ○ (partielle) radikale Kolpektomie mit tumorfreiem Resektionsrand.
	• bei postmenopausalen Patientinnen:
	  ○ Adnexektomie beidseits
	• bei prämenopausalen Patientinnen mit Adenokarzinom:
	  ○ Adnexektomie beidseits.
	• bei prämenopausalen Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom:
	  ○ Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion.
	Radio(chemo)therapie:
	• bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren:
	  ○ R(CH)T(im Stadium IB/IIA mit pelvinem nodalem Befall (FIGO 2008; Lymphknoten bildgebend oder histologisch nachgewiesen; wird in FIGO 2018 als IIIC1 klassifiziert) und bei Patientinnen im Stadium IIB (FIGO 2018; also lokal II B UND N0) KANN zusätzlich zu der RCTH eine vorherige Induktionschemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel (entsprechend Schema der INTERLACE-Studie) durchgeführt werden) (s. Kapitel 10.1.9).
	• bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin:
	  ○ R(CH)T.
	• Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.	

	Starker Konsens	

8.8	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2026
EK	Eine radikale Hysterektomie vor einer geplanten Radio(chemo)therapie hat keinen Vorteil für das krankheitsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben der Patientin.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 8.8

Sollten im Rahmen der Operation pelvine und/oder paraaortale Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden und somit eine kombinierte Radio-Chemotherapie indiziert sein, führt gemäß einer Metaanalyse aus dem Jahr 2024 die Durchführung der radikalen Hysterektomie nicht zu einem verbesserten krankheitsfreien- bzw. Gesamt-Überleben für die Patientinnen zu führen. Wie bereits erwähnt führt allerdings die Kombination aus Hysterektomie und Strahlentherapie zu einer signifikant höheren Toxizität bzw. Morbidität, weshalb mit den Patientinnen in einem solchen Fall das Belassen der Gebärmutter in situ präoperativ dringend empfohlen werden soll [288].

8.2.2.4 FIGO-Stadium III

Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom Stadium III

8.9	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026

EK	Im *Stadium III* (FIGO 2009) sollte folgendermaßen therapiert werden:
	Operation:
	• histologische Verifizierung der Ausbreitung
	  ○ optional operatives Staging oder interventionelle Abklärung.
	• bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten:
	  ○ operative Entfernung vor einer Radio(chemo)therapie.
	Radio(chemo)therapie:
	• R(CH)T nach Operativem Staging (Bei Patientinnen im Stadium III/IVA (FIGO 2014, das heißt Befall des unteren Vaginaldrittels und / oder Beckenwand und / oder Ureter (Hydronephrose) und / oder Rektum und / oder Blase und / oder Befall außerhalb des kleinen Beckens, unabhängig vom Nodalstatus) SOLL zusätzlich zur RCTH eine simultane Therapie und sequentielle Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab (entsprechend Schema der KEYNOTE-A-18-Studie) durchgeführt werden (s. Kapitel 10.1.10).	

	Starker Konsens	

8.2.2.5 FIGO-Stadium IV

Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom Stadium IVA und IVB

8.10	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Im *Stadium IVA* (FIGO 2009) sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: • in ausgesuchten Fällen: ○ primäre Exenteration; Radio(chemo)therapie: • R(CH)T ist Therapie der Wahl. (Bei Patientinnen im Stadium III/IVA (FIGO 2014, das heißt Befall des unteren Vaginaldrittels und / oder Beckenwand und / oder Ureter (Hydronephrose) und / oder Rektum und / oder Blase und / oder Befall außerhalb des kleinen Beckens, unabhängig vom Nodalstatus) SOLL zusätzlich zur RCTH eine simultane Therapie und sequentielle Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab (entsprechend Schema der KEYNOTE-A-18-Studie) durchgeführt werden (s. Kapitel 10.1.10). Medikamentöse Therapie • Die medikamentöse Systemtherapie ist eine mögliche Therapieoption	
	Starker Konsens	

Hintergrund 8.10

Die Datenlage zu Exenterations-Empfehlung wird im Kapitel 17 detailliert dargestellt. Hier werden auch die speziellen Situationen in denen eine Exenteration möglich ist dargestellt. Insgesamt ist die Evidenz hier aber auch sehr gering. So konnte ein Cochrane Review von 2014, das die Effektivität und Sicherheit exenterativer Verfahren bei gynäkologischen Malignomen (ohne Ovarialkarzinom) im Vergleich zu anderen Therapieoptionen untersuchte, kein RCT identifizieren, das den Einschlusskriterien entsprach [289].

8.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Im *Stadium IVB (FGIO 2009)* sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: • Symptomorientierte Therapie; Radiotherapie oder Radio(chemo)therapie: • Symptomorientierte Therapie; Medikamentöse Therapie: • Die palliative Systemtherapie ist die Therapie der Wahl; Weitere Maßnahmen: • best supportive care; Palliativmedizin: • Palliativmedizinische Frühintervention.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 8.11

Der Begriff „palliative Therapie“ umfasst in der vorliegenden S3-Leitlinie die komplette Behandlung der Patientinnen mit unheilbarer Erkrankung. „Palliative Therapie“ meint somit nicht ausschließlich die spezielle Palliativmedizin nach Abschluss einer onkologischen Therapie. Im Rahmen des interdisziplinären Tumorboards werden die Empfehlungen den individuellen Zielen bzw. Bedürfnissen der Patientinnen angepasst. Diese sind exemplarisch (1) die Verbesserung der Lebensqualität, (2) die Symptomkontrolle und (3) die Lebensverlängerung (s. Kapitel 19 Palliativmedizinische Begleitung).

9 Operative Therapie

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Operative Therapie

Das Kapitel wurde auf Grund der aktuell publizierten Ergebnisse operativer Studien (e.g.LACC, SHAPE, Senticol II, PHENIX) komplett überarbeitet. Neue Statements / Empfehlungen betreffen die präoperative Konisation vor geplanter Operation, die einfache Hysterektomie beim frühen Zervixkarzinom, das Lymphknotenstaging vor Radiochemotherapie. Bezüglich des operativen Zugangswegs und den Einsatz des Sentinellymphknotenbiopsie wurden die Statements auf Grund der neuen Evidenz modifiziert. Die operativen Therapiekonzepte beim Fertilitätserhalt werden in diesem Kapitel diskutiert.

In diesem Kontext wird darauf hingewiesen, dass sich die Therapieempfehlungen basierend auf die FIGO Klassifikation von 2009 beruhen. Dies bedeutet, dass Studienergebnisse nur zum Teil auf Patientinnen übertragen werden können, sofern die neue FIGO-Klassifikation herangezogen wird. Dies gilt vor allem für die Stadien IA2 und IB2 sowie FIGO IIIC1/2 (FIGO 2018) (siehe auch Tabelle 20).

T. Fehm, D. Denschlag, P. Hillemanns, H. Hertel, M.W. Beckmann, F.A. Stübs, P. Wimberger

9.1 Therapieprinzpien beim frühen Zervixkarzinom (FIGO I bis FIGO IIA)

9.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	In den Stadien ≤ FIGO-Stadium IIA (FIGO 2009) sollte bei nicht zu erwartender adjuvanter Therapie (fehlende präoperative Risikofaktoren) die primär operative Therapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Bei der systematischen Suche konnte keine Literatur identifiziert werden, die eine Aussage dazu möglich macht, ob in den Stadien IB2 und IIA (FIGO 2009) die operative Therapie und die Radiochemotherapie onkologisch gleichwertig sind. Somit bleibt diese Frage ungeklärt.

In den aktualisierten NCCN Guidelines sowie europäischen Leitlinien wird bereits die neue FIGO Klassifikation (FIGO 2018) eingesetzt [90], [290]. Beide Leitlinien sehen beim Stadium FIGO IB3 und FIGO IIa – auf Grund der fehlenden Evidenz - sowohl die operative Therapie als auch die Radiochemotherapie als gleichwertige Optionen an, über die in einem interdisziplinären Tumorboard unter Berücksichtigung der Patientinnenpräferenz entschieden werden soll.
Ziel der operativen Therapie des frühen Zervixkarzinoms ist die Kuration unter Vermeidung einer multimodalen Therapie, sprich eine adjuvante Radiochemotherapie. Zudem gilt es die operative Morbidität gering zu halten. Aus diesem Grund ist das präoperative Staging essentiell, um entscheiden zu können, ob alle Voraussetzungen für eine operative Therapie erfüllt sind und ob ggf. eine Reduktion der operativen Radikalität ermöglicht werden kann (e.g. einfache Hysterektomie,

Sentinellmyphknotenbiopise) (siehe Kap. 9.5., Kap. 9.7.1.). Die Radikalität der Hysterektomie ist vom FIGO Stadium abhängig. Ab FIGO Stadium IA2 mit zwei Risikofaktoren ist die radikale Hysterektomie als operatives Standardverfahren definiert. Das Lymphknotenstaging kann bei Tumoren ≤ 2cm und unauffälligen klinischen Lymphknoten als Sentinellmyphknotenbiopsie erfolgen (Empfehlung Kap. 9.7.1.).

9.2 Operatives Vorgehen

Die klassische Operationstechnik ist die radikale Hysterektomie. Die Radikalität hängt von der Tumorgröße und Ausdehnung ab. Grundsätzlich gibt es drei verschiedene Klassifikationen, die im klinischen Alltag Verwendung finden. Die älteste Klassifikation und am häufigsten verwendete ist die Piver-Rutlede-Smith-Klassifikation [291]. Davon wird die Klassifikation der European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynecological Cancer Group (EORTC-GCG) [292] und die Klassifikation von Querleu-Morrow unterschieden [293]. Die Querleu-Morrow ist die aktuellste, am weitesten entwickelte Klassifikation. Sie kann für verschiedene operative Zugangswege verwendet werden: abdominal, vaginal, laparoskopisch und robotisch [90]. Diese Klassifikation wird als Standard im Update der 2023 Version der ESGO-Guideline empfohlen [90] . In den aktuell vorliegenden Studien wird auf unterschiedliche Klassifikationen verwiesen, so dass dies im Einzelfall berücksichtig werden muss

Die Klassifikation nach Piver et al. unterscheidet fünf Grade der Radikalität der Hysterektomie [291]:

Tabelle 14: Klassifikation der radikalen Hysterektomie nach Piver-Rutlede-Smith-Klassifikation (Modifiziert 2026)

Piver-Rutledge-Smith-Klassifikation	
Piver I:	extrafasziale Hysterektomie (keine nennenswerte Mobilisierung der Ureteren).
Piver II:	(modifiziert-radikale Hysterektomie): Absetzen der A. uterina an der Überkreuzung des Ureters. Absetzen der Ligg. uterosacralia und cardinalia auf halben Weg zum Kreuzbein bzw. zur Beckenwand. Resektion des oberen Vaginaldrittels. Präparation der Ureteren ohne Herauslösen aus dem Lig. pubovesicale. Letztlich handelt es sich um eine extrafasziale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien medial der Ureteren.
Piver III:	(„klassische“ radikale Hysterektomie): Absetzen der A. uterina am Ursprung (A. iliaca interna o. A. vesicalis sup.). Absetzen der Ligg. uterosacralia und cardinalia nahe an ihren Ursprüngen (Os sacrum, Beckenwand). Resektion des oberen Vaginaldrittels (bis Vaginalhälfte). Präparation der Ureteren bis zur Einmündung in die Blase unter Schonung eines kleinen lateralen Anteils des Lig. pubovesicale.
Piver IV:	(erweiterte radikale Hysterektomie): Wie Piver III, jedoch mit kompletter Herauslösung der Ureteren aus dem Lig. pubovesicale, Resektion der A. vesicalis superior, Resektion von bis zu ¾ der Vagina.
Piver V:	Resektion von Teilen der Blase und des distalen Ureters mit Ureterneuimplantation.

Tabelle 15: Klassifikation der radikalen Hysterektomie nach EORTC-GCG-Klassifikation (Neu 2026)

EORTC-GCG-Klassifikation	
Typ I:	Einfache Hysterektomie
Typ II:	modifiziert-radikale Hysterektomie: • Ureter werden bis zu ihrem Einmünden in die Blase präpariert • Absetzen der proximalen Ligg. Uterosacralia • Absetzen der medialen Hälfte der Ligg. Cardinalia • Absetzen von 1-2cm der oberen Vagina
Typ III:	radikale Hysterektomie: • Absetzen der kompletten Ligg. uterosacralia • Resektion der kompletten Parametrien • Absetzen des oberen Drittels der Vagina
Typ IV:	erweiterte radikale Hysterektomie: Wie Typ III, jedoch mit Absetzen von Dreiviertel der Vagina und des paravaginalen Gewebes.
Typ V:	Partielle Exenteration: Der distale Ureter oder ein Segment der Blase oder des Rektums wird mit dem Uterus und den Parametrien (oberhalb des M. levator) reseziert.
Typ II-V:	Hysterektomie wird mit einer systematischen bilateralen pelvinen Lymphonodektomie, bis zur Hälfte A. iliaca communis, durchgeführt, es werden auch die präsakralen Lymphknoten, die Lymphknoten zwischen A. und V. ilialca und die Lymphknoten in der Fossa obturatoria entfernt. Die Ovarektomie ist nicht zwingend Bestandteil der radikalen Hysterektomie.

Tabelle 16: Klassifikation der radikalen Hysterektomie nach Querleu-Morrow (Neu 2026)

Klassifikation der radikalen Hysterektomie nach Querleu-Morrow			
Typ der radikalen Hysterektomie	Parazervix oder laterales Parametrium	Ventrales Parametrium	Dorsales Parametrium
Typ A:	Auf der Hälfte zwischen Zervix und Ureter (medial des Ureters, dieser wird identifiziert aber nicht mobilisiert)	Minimale Exzision	Minimale Exzision
Typ B1:	Auf Höhe der Ureteren (Ureteren werden von der Zervix und dem lateralen Parametrium mobilisiert)	Partielle Resektion der Ligg. vesicouterinum	Partielle Resektion der Ligg. Uterosacralia
Typ B2:	Wie B1, zusätzlich parazervikale Lyphonodektomie ohne Resektion der Gefäße und Nerven	Partielle Resektion der Ligg. vesicouterinum	Partielle Resektion der Ligg. Uterosacralia
Typ C1:	Transversal der Iliakal-Gefäße (der kaudale Teil bleibt erhalten)	Resektion der Ligg. Vesicouterinum auf Höhe der Blase. Proximaler Teil der Ligg vesicovaginale (Nerven der Blase werden dargestellt und erhalten)	Auf Höfe des Rektums (Plexus hypogastricus wird dargestellt und geschont)
Typ C2:	Auf Höhe des medialen Abschnitts der Iliakal-Gefäße (der kaudale Teil wird reseziert).	Auf Höhe der Blase (Nerven werden mit reseziert)	Auf Höhe des Os sacrum (Plecus hypogastricus wird reseziert)
Typ D:	Auf Höhe der Beckenwand, einschließlich der internen Iliakal-Gefäße und/oder Teilen der Beckenwände	Auf Höhe der Blase (entfällt bei Exenteration)	Auf Höhe des Os sacrum (entfällt bei Exenteration)

9.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	In der Postmenopause sollte bei makroinvasivem Karzinom eine beidseitige Adnexektomie im Rahmen einer Hysterektomie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Eine Entfernung der Eileiter scheint keinen negativen Folgen für die ovarielle Funktion zu haben [294], [295], vermag aber potentiell das Risiko für die Entstehung eines Ovarial- oder Tubenkarzinoms zu reduzieren [296], [297]. Schätzungen zufolge könnte die Rate an High-Grade serösen Ovarialkarzinomen in den nächsten 20 Jahren um 40 % reduziert werden, wenn im Rahmen einer Hysterektomie beide Eileiter mit entfernt würden [297]. Zudem scheint diese Prozedur nicht mit einer erhöhten Morbidität für die Patientin einherzugehen [298]. Von daher sollte diese zusätzliche Maßnahme bzw. deren potentieller Benefit mit der Patientin individuell diskutiert werden.

Insgesamt ist die Inzidenz von ovariellen Metastasen beim Zervixkarzinom sehr gering [299]. Beim Plattenepithelkarzinom der Zervix liegt die Inzidenz ovarieller Metastasen in der größten diese Thematik behandelnden Studie (n = 3.471) stadienabhängig bei 0,22 % (Ib), 0,75 % (IIa) bzw. bei 2,2 % (IIb). Beim Adenokarzinom lag die Rate bei 3,72 % (Ib), 5,26 % (IIa) bzw. 9,85 % (IIb) [300]. In einer weiteren Meta-Analyse mit 12 Studien (n=18.389) wurden bei 1,46% aller Plattenepithelkarzinome und bei 3,61 % der Adenokarzinome ovarielle Metastasen nachgewiesen (OR 3,89, 95% KI 2,62–5,78; P< 0,001). Hauptrisikofaktoren für die ovarielle Metastasen sind pelvine Lymphknotenmetastasen, Lymphgefäßinfiltration und Parametriuminfiltration [299]. Daher empfiehlt die Leitliniengruppe die Adnexektomie für alle postmenopausalen Patientinnen ab Stadium IB1 und bei prämenopausalen Patientinnen mit einem Adenokarzinom im Stadium IB2, IIA2 und IIB (siehe Empfehlungen 9.2.).

9.3 Zugangsweg bei der operativen Therapie

9.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit Tumoren bis FIGO Stadium IB1 (FIGO 2009) bei denen eine radikale Hysterektomie geplant ist, sollen diese per Laparotomie erhalten.	
Evidenzlevel 1+ SIGN	[301], [302], [303], [304], [305], [306]	
	Starker Konsens	

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad **B**	Patientinnen mit Tumoren ≤2cm und Vorliegen der SHAPE-Kriterien (zervikale Stromainfiltration unter 1 cm im Konus/LEEP oder unter 50% im MRT, keine Lymphknotenmetastasen) bei denen eine einfache Hysterektomie geplant ist, sollten diese per Laparotomie erhalten.	
Evidenzlevel **2** Oxford 2011	[307]	
	Starker Konsens	

Die Frage, ob die radikale Hysterektomie bei Frauen mit einem Zervixkarzinom im Frühstadium (< FIGO IIB) minimal-invasiv (laparoskopisch/robotisch) oder als offene radikale Hysterektomie durchgeführt werden sollte, ist weiterhin nicht eindeutig zu beantworten. Es zeichnen sich zwei zentrale, teils widersprüchliche Tendenzen ab: eine betrifft die onkologischen Langzeitergebnisse, die andere die perioperativen Resultate und die Lebensqualität.

Onkologische Sicherheit des Zugangsweges bei radikaler Hysterektomie

Hinsichtlich der onkologischen Sicherheit stellt die randomisiert-kontrollierte LACC-Studie von Ramirez et al. die Evidenz mit dem höchsten Evidenzniveau dar [308] . 2024 wurde die finale Analyse mit dem Krankheitsfreien- (DFS) bzw. Gesamtüberleben (OS) nach 4,5 Jahren veröffentlicht, welches abschließend bei 85,0 % in der minimal-invasiven Gruppe und bei 96 % in der offenen Gruppe lag (DFS). Die Gesamtüberlebensrate nach 4,5 Jahren betrug 90,6 % in der minimal-invasiven Gruppe und 96,2 % in der offenen Operationsgruppe. In der Subgruppe mit vorangegangener Konisation fand sich allerdings kein Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen dem offen und dem minimal-invasiven Vorgehen. Allerdings waren in dieser Subgruppe meist kleinere und oberflächliche Tumoren, so dass angesichts dieses Selection Bias keine Schlussfolgerungen abzuleiten sind.

Die höhere onkologische Sicherheit beim offenen Zugangsweg wird durch mehrere Metaanalysen gestützt, die ebenfalls auf ein erhöhtes Risiko für Krankheitsprogression oder Tod bei minimal-invasivem Vorgehen hindeuten (z. B. [303]). Besonders hervorzuheben ist die Analyse von Nasioudis et al. (2021), die diesen Überlebensnachteil selbst in der Niedrigrisikogruppe von Patientinnen mit Tumoren <2 cm nachweist [309].

Im Widerspruch dazu stehen andere Metaanalysen, die keine signifikanten Unterschiede im Gesamt- oder krankheitsfreien Überleben zwischen den beiden Operationsverfahren feststellen konnten (z. B. [310], [311], [312]). Diese Arbeiten legen eine onkologische Äquivalenz der operativen Zugangswege nahe.

Die Analyse von Song et al. postuliert zudem, dass technische Modifikationen wie eine protektive Kolpotomie den potenziellen onkologischen Nachteil der minimal-invasiven Chirurgie aufheben könnten, was jedoch auf retrospektiven Daten mit niedriger Evidenz basiert [312].

Perioperative Komplikationen in Abhängigkeit vom operativen Zugangsweg

Im Gegensatz zu den umstrittenen onkologischen Ergebnissen zeigt sich bei den perioperativen Endpunkten ein Vorteil für die minimal-invasive Hysterektomie. Über mehrere Studien und Metaanalysen hinweg ist diese mit einem signifikant geringeren intraoperativen Blutverlust und einer kürzeren Krankenhausverweildauer assoziiert [313], [314], [311], [315]. Die Operationsdauer ist hingegen tendenziell länger. Das Komplikationsprofil ist uneinheitlich: Während einige Analysen ein geringeres Risiko für postoperative Komplikationen berichten [316], [311], zeigen andere keine signifikanten Unterschiede in der Rate schwerer oder intraoperativer Komplikationen [317], [314]. Die peri- und postoperative Komplikationen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität waren durch die Wahl des Operationsverfahrens in der Subanalyse der LACC-Studie nicht wesentlich beeinflusst [313].

Zusammenfassende Bewertung der Evidenzlage

Die derzeitige Evidenzlage wird auch nach der Erstveröffentlichung von der LACC-Studie als einzigem großem RCT angeführt und spricht dafür, dass die minimal-invasive radikale Hysterektomie im Vergleich zur offenen Operation mit unterlegenen onkologischen Langzeitergebnissen (Gesamt- und krankheitsfreies Überleben) bei vergleichbarer per- und postoperativer Lebensqualität assoziiert ist. Dem stehen perioperative Vorteile wie ein geringerer Blutverlust und eine kürzere Hospitalisierung gegenüber. Die hohe Heterogenität der Metaanalysen und methodische Limitationen vieler eingeschlossener retrospektiver Studien erfordern jedoch eine kritische Bewertung [318], [319].

Derzeit sind zahlreiche RCTs initiiert worden, um den optimalen Zugangsweg bei radikaler bzw. einfacher Hysterektomie zu evaluieren: ROCC (NCT04831580), RACC (NCT03719547), sowie drei chinesische RCTs (NCT03739944, NCT03955185, NCT04999696).

In Deutschland und Italien läuft derzeit die „G-LACC“ Studie (NCT06489795l), in der die minimalinvasive (laparoskopische oder robotische) radikale Hysterektomie unter Anwendung protektiver Manöver mit der offenen radikalen Hysterektomie verglichen wird (einschließlich der Option der einfachen Hysterektomie bei Zervixkarzinom unter 2 cm; SHAPE-Kriterien).

Bei Tumoren größer FIGO IB1 liegen keine Studien vor, die das minimal-invasive mit dem offenen operativen Verfahren verglichen haben. Aus diesem Grund ist hier das offene Vorgehen der Standard.

Operativer Zugangsweg bei Tumoren ≤ 2cm und einfacher Hysterektomie

Es gibt nur sehr wenige Studien, die die Sicherheit minimalinvasiver Operationen bei Patientinnen mit Läsionen ≤ 2 cm im Rahmen einer einfachen Hysterektomie spezifisch untersuchen. Die verfügbaren Studien sind meist retrospektiv und weisen erhebliche Verzerrungen auf [320], [321], [322]. Obwohl das Rezidivrisiko nach minimalinvasiver einfacher Hysterektomie nach Konisation gering erscheint (<1 %), gibt es bisher keine ausreichend prospektive Evidenz, die die Sicherheit dieser Methode eindeutig belegt.

Analysen aus früheren Studien (e,g. ConCerv, GOG-278, SHAPE) deuten darauf hin, dass eine Konisation mit tumorfreien Resektionsrändern vor der einfachen

Hysterektomie die Prognose verbessert und intraoperatives Tumorverschleppen reduziert [207], [323].

Die 2024 veröffentlichte SHAPE-Studie zeigte erstmalig im Rahmen eines RCTs, dass in einem niedrig Risikokollektiv (Tumorgröße ≤2 cm, geringe Invasionstiefe von < 10mm, keine Lymphknotenmetastasen, MRT < 50% Zervixstromainvasion) zumindest die einfache Hysterektomie eine onkologisch gleichwertige Alternative zur radikalen Hysterektomie darstellt bei besserem Outcome in Bezug auf die Lebensqualität [323]. In Bezug auf den operativen Zugangsweg (minimalinvasiv versus offen) kann aber auch die SHAPE-Studie keine Antworten geben. Sie war nicht darauf ausgelegt die Frage nach dem operativen Zugangsweg zu beantworten, da dies kein Stratifizierungsfaktor/ Randomisierungsfaktor im Studiendesign war. In einer post-hoc Analyse des SHAPE-Kollektivs wurden univariate und multivariate Cox-Modelle verwendet, um die minimalinvasive mit der offenen Operation hinsichtlich klinisch-onkologischer Ergebnisse zu vergleichen [307].

Insgesamt wurde eine einfache Hysterektomie bei 338 Patientinnen durchgeführt. Davon wurden 281 (83%) minimalinvasiv und 57 (17%) offen operiert. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,5 Jahren traten 12 (4,3%) Rezidive in der minimalinvasiven Gruppe, gegenüber 3 (5,3%) in der offenen Gruppe auf (p = 0,73). Zwar haben Plante et al. keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben bzw. im progressionsfreien Überleben feststellen können, aber einschränkend wurde festgehalten, dass es sich um eine post-hoc Analyse handelte. Dies trifft auch auf die zweite differenzierte Auswertung in Abhängigkeit einer vorangegangenen Konisation in sano der SHAPE Studie [324]. Die geringen Fallzahlen und wenigen Rezidive insgesamt lassen keine zuverlässigen Aussagen zur Gleichwertigkeit zu. Alle Todesfälle (n=4) und 6 der insgesamt 7 Fälle von extrapelvinen Rezidiven (Peritonealkarzinose) traten allerdings in der minimal-invasiven Gruppe auf, obwohl statistisch nicht signifikant.

Auf Grund der derzeitigen Evidenzlage sind weitere prospektive Studien notwendig, um die Gleichwertigkeit der minimal-invasiven einfachen Hysterektomie im Vergleich zur offenen Operation bei Tumoren ≤ 2cm und einfacher Hysterektomie prospektiv zu belegen.

In der aktuellen G-LACC Studie (NCT06489795) wird im Stratum < 2cm (SHAPE-Kriterien) die offene mit der minimal-invasiven einfachen Hysterektomie randomisiert verglichen. Die LASH-Studie (NCT06416748) soll gezielt die Sicherheit der minimal-invasiven einfachen Hysterektomie bei Patientinnen mit SHAPE-Kriterien untersuchen. In dieser prospektiven, einarmigen klinischen Studie sollen 974 Patientinnen eingeschlossen und einer einfachen, minimalinvasiven Hysterektomie zugeführt werden. Primärer Endpunkt ist 3-Jahres-rezidivfreies Überleben.

9.4 Konisation vor Hysterektomie

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad **B**	Patientinnen mit Tumoren bis FIGO Stadium IB1 (FIGO 2009) sollte vor einer geplanten radikalen Hysterektomie eine Konisation angeboten werden, wenn tumorfreie Resektionsränder nach klinischer und bildgebender Einschätzung (MRT) möglich erscheinen.	
Evidenzlevel **3** Oxford 2011	[325], [326], [327], [308]	
	Starker Konsens	

Die herkömmliche Indikation zur Konisation besteht in der Regel bei bioptisch gesichertem CIN III bzw. V.a. invasives Karzinom im Stadium IA (mikroskopische Ausdehnung).

Trotz des Mangels an prospektiver Evidenz häuft sich jedoch zunehmend retrospektive Evidenz, welche eine prä-operativ durchgeführte Konisation auch im Stadium IB mit einer verbesserten Prognose – auch multivariat – assoziieren. So existieren bereits neben einer randomisiert kontrollierten Studie (LACC) mit explorativer Subgruppenanalysen insgesamt 3 systematische Reviews und Metaanalysen diverser retrospektiver Studien [301].

Die postulierten Vorteile einer prä-operativ durchgeführten Konisation bestehen zum einen in einer exakteren Einschätzung der Tumorbiologie (z.B. Tumorgröße, Vorliegen eines Lymphgefäßeinbruchs), bzw. zum anderen in einer theoretischen Risikominimierung der Tumorzellverschleppung sollte eine komplette Entfernung des Tumors bereits durch die Konisation gelingen (R0).

In der finalen Analyse der LACC-Studie zeigte sich insgesamt ein signifikanter Vorteil der offenen gegenüber der minimal-invasiven radikalen Hysterektomie hinsichtlich Gesamtüberleben (OS), krankheitsfreiem Überleben (DFS) und progressionsfreiem Überleben (PFS) [301]. In einer Subgruppenanalyse war der negative Effekt der minimal-invasiven Operation auf das DFS bei Patientinnen ohne vorangegangene Konisation besonders ausgeprägt (HR 5,85 [2,47–13,9]), während bei Patientinnen mit präoperativer Konisation kein signifikanter Unterschied zwischen den Operationsmethoden bestand (HR 1,27 [0,39–4,17]). Diese Ergebnisse deuten auf einen potenziell protektiven Effekt der Konisation hin, wenngleich die Aussagekraft durch das explorative Design und fehlende Randomisierung für diesen Subgruppenvergleich eingeschränkt ist.

Drei systematischen Übersichtsarbeiten stützen den möglichen Nutzen der Konisation auf Basis retrospektiver Daten [325], [326], [327].

Han et al. zeigten in ihrer Metaanalyse einen signifikanten Vorteil für die präoperative Konisation hinsichtlich DFS (HR 0,23 [0,12–0,44]), OS (HR 0,54 [0,33–0,86]) und Rezidivrate (OR 0,29 [0,17–0,48]) [325].

Zhu et al. bestätigten die Reduktion der Rezidivrate (HR 0,48 [0,36–0,62]) in zehn eingeschlossenen Studien, betrachteten jedoch keine weiteren patientenrelevanten Endpunkte [326].

Wang et al. (2023) ermittelten lediglich eine signifikante Verbesserung des DFS (HR 0,28 [0,19–0,41]) aber keine für das OS (HR 0,55 [0,24–1,27]). Intra- und postoperative Komplikationen wurden nur vereinzelt und ohne signifikante Unterschiede berichtet [327].

Die Qualität der Evidenz aus den systematischen Reviews ist insgesamt limitiert durch das retrospektive Studiendesign, fehlende Berücksichtigung wichtiger Endpunkte (wie z. B. perioperative Komplikationen, Blutverlust, etc.) und methodische Einschränkungen der Übersichtsarbeiten (z.B. durch heterogene Kollektive).

Insgesamt deuten die verfügbaren Daten auf einen potenziellen onkologischen Vorteil einer präoperativen Konisation bei frühem Zervixkarzinom hin, insbesondere hinsichtlich der Reduktion von Rezidiven. Die Aussagekraft ist jedoch durch das vorwiegend retrospektive Design der Evidenzbasis und die explorative Natur der Subgruppenanalyse in der LACC-Studie begrenzt.

Von daher erscheint es sinnvoll, die möglichen Vorteile einer präoperativen Konisation vor radikaler Hysterektomie mit den betroffenen Patientinnen zu diskutieren, um ein individuell optimal abgestimmtes operatives Therapiekonzept gemeinsam festzulegen.

9.5 Einfache Hysterektomie als operative Therapie des frühen Zervixkarzinom

9.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad **B**	Patientinnen mit Tumoren ≤2 cm und Vorliegen der SHAPE-Kriterien (zervikale Stromainfiltration unter 1 cm im Konus/LEEP oder unter 50% im MRT, keine Lymphknotenmetastasen) sollte eine einfache Hysterektomie empfohlen werden.	
Evidenzlevel **2** Oxford 2011	[323], [320], [322]	
	Starker Konsens	

Die radikale Hysterektomie ist das Standardverfahren beim frühem Zervixkarzinom ab Stadium FIGO Ia2 mit zwei Risikofaktoren. Diese ist gegenüber der einfachen Hysterektomie mit einer erhöhten Morbidität verbunden. Zur Beantwortung der Frage, ob eine einfache Hysterektomie im Vergleich zur radikalen Hysterektomie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium ≤IB1 (FIGO 2009) hinsichtlich onkologischer und operativer Endpunkte gleichwertig oder überlegen ist, liegen mehrere randomisierte Studien und systematische Übersichtsarbeiten vor.

Im Rahmen der SHAPE-Studie (NCT01658930) wurden Patientinnen mit einem low-risk Plattenepithel-, Adenokarzinom oder Adenosquamösen Zervixkarzinom randomisiert, entweder für die Durchführung einer radikalen Hysterektomie oder einer einfachen Hysterektomie. Einschlusskriterien waren Stadium IA2 bis IB1 (FIGO 2009) (≤ 2 cm). Die Stromainvasion im Rahmen einer LEEP/Konisation musste < 10 mm, die Stromainvasion im präoperativen MRT < 50 % betragen [323]. In beiden Armen erfolgte eine systematische pelvine Lymphadenektomie, optional mit vorheriger zusätzlicher Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Primärer Endpunkt war die pelvine Rezidivrate nach 3 Jahren. Es zeigte sich eine Nicht-Unterlegenheit für die einfache Hysterektomie im Vergleich zur radikalen Hysterektomie.

Nach 3 Jahren lag die pelvine Rezidivrate für die einfache Hysterektomie bei 2,52 % und bei der radikalen Hysterektomie bei 2,17 % (HR 1,12; p = 0,79). Das rezidivfreie Überleben war 96,3 % nach einfacher Hysterektomie und 97,8 % nach radikaler Hysterektomie. Extra-pelvine Rezidive fanden sich in 2,0 % nach einfacher und in 0,6 % nach radikaler Hysterektomie. Todesfälle wurden jeweils zu 2 % in beiden Therapiearmen beschrieben (HR 1.09; 95 % CI: 0.38-3.14). Am Zervixkarzinom verstarben im Verlauf 1,1 % nach einfacher und in 0,3 % nach radikaler Hysterektomie.

Urologische operative Komplikationen waren bei der einfachen Hysterektomie seltener. Die Patientinnen nach radikaler Hysterektomie wiesen signifikant häufiger Blasenentleerungsstörungen und Harninkontinenz auf. Nach über 4 Wochen wurde eine Harninkontinenz in 4,7 % bei einfacher Hysterektomie versus 11 % nach radikaler Hysterektomie (p = 0.003), sowie ein Harnverhalt zu 0,6 % vs. 9,9 % (p < 0,001) beschrieben. Es zeigte sich eine bessere Lebensqualität und Sexualfunktion nach einfacher Hysterektomie [328].

Im Rahmen der SHAPE-Studie konnte somit belegt werden, dass unter bestimmten Voraussetzungen die einfache Hysterektomie der radikalen bezüglich der onkologischen Sicherheit nicht unterlegen ist. Da nur 14 % der Patientinnen G3-Tumoren sowie nur 12,9 % eine Lymphangiosis hatten, kann allerdings beim Vorliegen dieser Risikokonstellationen keine valide Aussage zur onkologischen Sicherheit der einfachen HE getroffen werden kann. Berücksichtigt werden muss auch, dass die Patientinnen alle eine komplette pelvine LNE erhielten, während mittlerweile in dieser Konstellation die Sentinellymphknotenbiopise der Standard ist.

Die onkologische Sicherheit und die geringere Morbidität der einfachen Hysterektomie bei frühen Zervixkarzinomstadien wurde mittlerweile durch mehrere Metaanalysen und Reviews bestätigt [320], [321], [322], [329].

Die Metaanalyse von Taliento et al. zeigte keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben oder in der Lokalrezidivrate zwischen einfacher und radikaler Hysterektomie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IA2–IB1 (FIGO 2009) [320]. Hingegen waren das Risiko intraoperativer Blasenverletzungen und postoperative Blasenfunktionsstörungen unter einfacher Hysterektomie signifikant geringer.

Der Review von Wu et al. untersuchte 21 Studien (davon 3 RCTs) mit breiter Heterogenität hinsichtlich Studiendesign, Tumorstadium und Methodik [321]. Eine formale Metaanalyse unterblieb, stattdessen erfolgte eine narrative Synthese. Die größte populationsbasierte Studie von Sia et al. zeigte im Stadium IA2 kein Überlebensunterschied, jedoch ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für die einfache Hysterektomie im Stadium IB1 (FIGO 2009) . Auch beim rezidivfreien Überleben zeigten sich widersprüchliche Ergebnisse, wobei kleinere Tumoren tendenziell keine Nachteile durch

einfache Hysterektomie aufwiesen. Komplikationen traten unter einfacher Hysterektomie seltener auf.

Die Metaanalyse von Zeng et al. basierend auf neun Studien (davon vier RCTs), bestätigte die Gleichwertigkeit von einfacher und radikaler Hysterektomie hinsichtlich Gesamtüberleben, krankheitsfreiem und zervixkarzinomspezifischem Überleben sowie Rezidivrate [322]. Postoperative Komplikationen waren unter einfacher Hysterektomie signifikant seltener, allerdings benötigten mehr Patientinnen postoperativ eine adjuvante Therapie.

Zusammenfassend zeigen alle Arbeiten eine vergleichbare onkologische Sicherheit von einfacher gegenüber radikaler Hysterektomie bei Patientinnen mit niedrigem Risikoprofil, insbesondere im Stadium <= FIGO IA2 (FIGO 2009. Die operative Morbidität ist unter einfacher Hysterektomie konsistent geringer.

Bezüglich des optimalen operativen Zugangsweges kann auf Grund der derzeitigen Evidenzlage keine Aussage getroffen werden (siehe auch Empfehlung 9.3).

Konisation vor geplanter einfacher Hysterektomie beim frühen Zervixkarzinom

Bei low-risk-Karzinomen (siehe Empfehlung 9.6.) kann auch eine einfache Hysterektomie angeboten werden basierend auf den Daten der SHAPE-Studie [323]. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die Ergebnisse der SHAPE-Studie für die Frage des Benefits einer Konisation vor Hysterektomie auch nur indirekte Hinweise liefern konnten [324]. Es zeigten sich keine extrapelvinen Rezidive oder Todesfälle bei Patientinnen mit präoperativer Konisation und tumorfreien Resektionsrändern unabhängig vom operativen Vorgehen. Allerdings kann bei stattgefundener Konisation mit R0-Resektion aber somit die definitive Tumorgröße festgelegt werden und damit bei nachgewiesener Low-Risk-Situation entsprechend der SHAPE-Kriterie eine einfache Hysterektomie anstatt einer radikalen Hysterektomie erfolgen.

9.6 Operative Verfahren zum Fertilitätserhalt beim Zervixkarzinom

9.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Frauen mit Zervixkarzinom im Frühstadium (Tumoren bis 2 cm, nodalnegativ, Plattenepithel- oder Adenokarzinom sowie adenosquamöses Karzinom) und Kinderwunsch sollen Fertilitätserhaltende Therapieoption angeboten bekommen.	
	Starker Konsens	

9.8	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	In Abhängigkeit des Stadiums soll folgendermaßen fertilitätserhaltend therapiert werden: **FIGO (2009) IA1 ohne Risikofaktoren oder mit LVSI:** - Konisation (in sano) mit Zervixkürettage. - bei positiven Rändern im Konisat (R1), Wiederholung der Konisation oder Durchführung einer Trachelektomie (in sano, mit prophylaktischer Permanentcerclage **FIGO IA1 (2009) mit mindestens 2 Risikofaktoren oder IA2 mit bis zu einem Risikofaktor (Voraussetzung histologisch negativen Lymphknoten nach operativem Staging mittels SNB):** - Konisation mit Zervixkürettage oder - einfache / radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage. **FIGO (2009) IB1 und IIA1 ohne Risikofaktoren (Voraussetzung: Tumoren ≤ 2cm, histologisch negativen Lymphknoten nach operativem Staging mittels SNB:** - einfache / radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage. **FIGO (2009) IA2 mit mindestens 2 Risikofaktoren oder FIGO IB1 / FIGO IIA1 mit 1-2 Risikofaktoren:** - Keine fertilitätserhaltenden Operationen empfohlen	
	Starker Konsens	

Bei Patientinnen mit Plattenepithel- oder Adenokarzinom der Zervix im Stadium FIGO (2009) IA1 L1 V0, Stadium IA2 V0 oder Stadium IB1 und IIA1 V0 < 2 cm und Kinderwunsch stellt die radikale Trachelektomie mit Permanentcerclage ein fertilitätserhaltendes Verfahren dar [90]. Der histopathologische Nachweis tumorfreier pelviner Lymphknoten ist eine Voraussetzung für diese Therapie. Neuroendokrinen Zervixkarzinome sind häufiger mit Rezidiven, Fernmetastasen und niedriger 5-Jahres-Überlebensrate assoziiert und daher nicht für die radikale vaginale Trachelektomie (RVT) geeignet (siehe Kapitel 23)

Onkologische Sicherheit fertilitätserhaltender Operationen

Die ausreichende onkologische Sicherheit der RVT im Vergleich zur radikalen Hysterektomie (rHE) ist durch mehrere retrospektiven Studien belegt [330], [331]. Im Vergleicht zur rHE ist die OP-Dauer bei einer radikalen Trachelektomie (RT) deutlich verlängert. Es konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Blutverlust, Komplikationsraten, OS, DFS und Rezidivrate gezeigt werden [332], [333]. Die abdominale radikale Trachelektomie (ART) kann zu einer größeren parametranen Breite im Vergleich zur RVT führen [334]. Allerdings findet sich eine parametrane Infiltration in nur 0,4 – 0,6% bei Zervixkarzinomen unter 2 cm mit N0 L0 V0 und Stromainfiltrationen unter 10 mm [335]. Daher bleibt fraglich, ob die Länge der resezierten Parametrien eine

entscheidende Rolle in diesen Stadien spielt und ob die RT einen Vorteil gegenüber einer einfache Trachelektomie oder Konisation bietet.

Verschiedene kleinere Studien zur einfachen Trachelektomie bzw. Konisation berichten von einer insgesamt niedrigen Rezidivrate [336], [337]. In einer retrospektiven Studie von Kohler et al. Wurden 471 Frauen mit RVT bei Zervixkarzinom FIGO 2009 IA1-IIA retrospektiv ausgewertet. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 159 Monaten war das OS 97,5% und das DFS 96,2%. Die Rezidive traten im Mittel nach 52 Monaten auf [338]. In einer internationalen retrospektiven Studie (International Radical Trachelectomy Assessment Study) wurde der Einfluss des operativen Zugangswegs (offen vs. Minimalinvasiv (laparoskopisch oder robotisch)) bei einer radikalen Trachelektomie untersucht. Das primäre Endziel war das DFS nach 4,5 Jahren. 358 Frauen wurden offen und 288 minimalinvasiv operiert. In beiden Armen waren die mediane Tumorgröße (15 mm vs. 12 mm) und die Rate an pelvinen LK-Metastasen (5,3% vs. 4,9%) ähnlich. Das DFS nach 4,5 Jahren war 94,3% für die offene Trachelektomie und 91,3% für die minimalinvasive Trachelektomie (95% KI 87,6 – 95,6; P= 0,37). Das OS nach 4,5 Jahren war 99,2% für die offene Trachelektomie und 99,0% für die minimalinvasive Trachelektomie [339]. Auch in einem Systematic Review mit 1079 Frauen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einem offenen und minimalinvasiven Zugangsweg bei der Trachelektomie in Bezug auf das OS, die Rezidivrate und Anzahl an Todesfällen gezeigt werden [340]. Ein fester Bestandteil der Trachelektomie ist die Anlage einer Permanentcerclage zum Verschluss des Uterus und der Möglichkeit eine Schwangerschaft auszutragen.

Schwangerschaftsraten:

Die Schwangerschaftsraten nach radikaler Trachelektomie beim Zervixkarzinom variieren zwischen 24 % und 73 % in der Literatur. Dies beruht auf unterschiedlichen verwendeten Techniken in den Analysen und der Anzahl der Frauen, die tatsächlich eine Schwangerschaft nach einer radiaklen Trachelektomie anstreben. Laut Speiser et al. [341] ist die Schwangerschaftsraten nach RVT nicht signifikant verändert im Vergleich zu nicht voroperierten Patientinnen. 50 von 76 Frauen, die nach RVT schwanger werden wollten, wurden schwanger (65,8 %). In einem systematischen Review von Bentivegna et al. [342] betrug die Fertilitäts- und Lebendgeburtenraten bei 2.777 Patientinnen mit 944 Schwangerschaften nach radikaler Trachelektomie 55 % und 70 %. Die Lebendgeburtenrate unterschied sich nicht hinsichtlich der angewandten Technik der Trachelektomie (67 % (308/460) RVT, 68 % (120/175) ART oder 78 % (50/649 roboter-assistierten Trachelektomie). In der retrospektiven multizenter FERTISS Studie wurden 733 Frauen aus 44 Zentren eingeschlossen. Von 49,7% der Frauen, die während der 72-monatigen Nachbeobachtungszeit eine Schwangerschaft anstrebten, sind 22,6% (166/733) schwanger geworden. Die Rate an Schwangerschaften war nach nicht radikaler Operation (Konisation und einfache vaginale Trachelektomie) deutlich höher als (63,2%; 122/193) als nach radikaler Trachelektomie (25,7%; 44/171, p <0.001). 89,5% der Frauen wurden spontan schwanger [343]. Die Rezidivrate war 3x höher in Tumoren >2cm unabhängig von der Radikalität der Operation. Auch in der Gruppe der nicht-radikal operierten Patientinnen hatte die Radikalität keinen Einfluss auf die Rezidivrate [344].

Komplikationen der Trachelektomie

Hauptrisiko nach radikaler Trachelektomie ist eine erhöhte Rate an Fehlgeburten und Frühgeburten durch Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs bei Chorioamnionitis. Das Risiko für eine Frühgeburt liegt bei 26,6% - 57% mit einem signifikant höheren Risiko nach ART [342]. Nach einer radikalen Trachelektomie besteht aufgrund des verkürzten Gebärmutterhalses während einer Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko einer aufsteigenden Infektion und einer Zervixinsuffizienz mit Risiko einer Fehl- oder Frühgeburt. Zervixstenosen treten in 15% der Fälle auf mit Problemen einer Hämatometra aber auch eingeschränkter Fertilität [345], [346]. In der FERTISS-Studie war eine Geburt vor der 38 Woche deutlich häufiger nach radikaler vs. nicht-radikaler Operation (76,5% vs. 57,7%, p=0,15) [343]. In der Studie von Kohler et al. wurde die Frühgeburtlichkeit mit 46% angegeben [338].

Konisation zum Fertilitätserhalt

Im FIGO-(2009) Stadium IA1 und IA2 (unter Berücksichtigung der Risikofaktoren) kann auch eine Konisation mit Zervixkürettage oder einfache Trachelektomie erfolgen. Die Schwangerschaftsraten liegen bei 71 % - 75 % mit einem erhöhtem Risiko für Fehlgeburten im zweiten Trimester im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (6% gegenüber 1,6%) [336]. Die Rate an Frühgeburten scheinen nach Konisation/einfacher Trachelektomie deutlich geringer im Vergleich zur radikalen Trachelektomie. In einer Metaanalyse mit 347 Frauen betrug das Frühgeburtlichkeitsrisiko 6,8% (1,5% - 15,5%) vs. 26.6 % (19.6% - 34.2%) [330].

Neoadjuuvante Therapie vor operativer Therapie

Bei Zervixkarzinom FIGO (2009) IB1 von ≥ 2cm wird zunehmend der Einsatz von neoadjuvanten Chemotherapien (NACT) gefolgt von Konisation oder Trachelektomie mit pelviner Lymphonodektomie zum Organerhalt untersucht. In einer Analyse von Pareja R. et al. [347] wurden 394 Patientinnen mit Zervixkarzinomen von 2 bis 4 cm und radikaler Trachelektomie eingeschlossen. Die Rezidivrate nach ART lag bei 3,8 % bezogen auf alle Größen und bei 6 % bei Tumoren über 2cm, nach radikaler vaginaler Trachelektomie bei 4,2 % (alle Tumorgrößen eingeschlossen) und bei 17 % bei Tumoren über 2cm, sowie nach neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von einer radikalen Trachelektomie bei 7,6 %. Die höchsten Schwangerschaftsraten wurden nach neoadjuvanter Chemotherapie und radikaler Trachelektomie erzielt (30,7 % NACT+RT vs. 24 % VRT vs. 16,2 % ART. In einem systematischen Review von Bentivegna et al. konnten nach NACT und Konisation eine Schwangerschaftsrate von 49 % (22/61) und nach radikaler Trachelektomie von 38 % (39/61) erzielt werden. Es zeigte sich zudem, dass die Frühgeburtlichkeitsrate bei Patientinnen mit NACT geringer war als nach VRT oder ART (11/71 [15 %] vs. 113/285 [39 %] und 59 /104 [57 %]; P < 0,001) [342]. In einem Systematic Review van Kol et al. wurden bei 328 Patientinnen Schwangerschaftsraten und Rezidivraten zwischen NACT+ART und ART verglichen. In der NACT+ART-Gruppe wurden 70% der Frauen schwanger (63% Lebendgeburten). Die Rezidivrate betrug 10% und 2,9% der Frauen verstarben. In der ART-Gruppe wurden 21% der Frauen schwanger (42% Lebendgeburten). Die Rezidivrate betrug 6,9% und 3,4% Frauen verstarben [348]. Die neoadjuvante Chemotherapie kombiniert mit einer fertilitäserhaltenden Operation (Konisation/einfache Trachelektomie oder radikale Trachelektomie) bei Zervixkarzinomen mit 2 – 4 cm Durchmesser stellt aktuell keinen Standard dar bei noch geringen Fallzahlen und fehlendem Langzeit Follow-up Daten. Die Methode kann jedoch als experimentelles Verfahren in Einzelfällen bei Frauen mit Kinderwunsch diskutiert werden.

Im Rahmen der CONTESSA/NEOCON-F Studie (NCT04016389) wurden Patientinnen mit Stadium IB2 und Wunsch nach Fertilitätserhalt eingeschlossen. Im Anschluss erhielten diese eine fertilitätserhaltende operative Therapie sofern ein Therapieansprechen vorlag. Die Daten aus dieser prospektiven Phase III-Studie werden allerdings erst 2029 vorliegen.

9.7 Operative Therapie der Lymphknoten

9.9	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Bei Patientinnen mit Tumoren ≤ Stadium IIA (FIGO 2009) (Ausnahme: Stadium IA1 ohne Lymphangiosis carcinomatosa), welche für eine primäre operative Therapie geplant sind, soll bei klinisch unauffälligen Lymphknoten ein operatives Lymphknoten-Staging zum Ausschluss einer Lymphknotenmetastasierung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Um einen Lymphknotenbefall auszuschließen, der die Indikation zu einer primären Radiochemotherapie bedeuten würde, muss vor geplanter Hysterektomie ein operatives Lymphknotenstaging erfolgen [90], [290]. Ausnahme sind pT1a1-Tumoren ohne Lymhangiosis. Hier ist die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls so gering, dass ein Lymphknotenstaging nicht indiziert ist. Die bildgebenden Verfahren CT, MRT oder FDG-PET-CT weisen keine ausreichende Sensitivität und Spezifität zur sicheren Detektion von Lymphknotenmetastasen auf (siehe Kapitel 6).

Auch beim Zervixkarzinom wird die Sentinellymphknotenbiopsie zur Evaluation des Lymphknotenstatus eingesetzt sofern die Einschlusskriterien erfüllt sind (Kapitel 9.7.1). Liegen diese nicht vor muss eine systematische pelvine LNE durchgeführt werden. Diese umfasst die Entfernung sämtlicher Lymphknoten und des Fettgewebes im Bereich der Beckengefäße. Entfernt werden die Lymphbahnen und die Lymphknoten medial und lateral der Arteria iliaca externa und interna, um die Arteria iliaca communis sowie im Bereich der Arteria und Vena obturatoria bis zum Beckenboden. Sollten sich im Schnellschnitt positive pelvine Lymphknoten ergeben, muss eine paraaortale Lymphonodektomie erfolgen (siehe auch operatives Lymphknotenstaging Kap. 9.7.2). Bei positiven paraaortalen Lymphknoten muss im Rahmen der notwendigen Radiochemotherapie das paraaortale Feld mitbestrahlt werden (Kapitel 10).

Davon zu differenzieren ist das operative Lymphknotenstaging, welches bei bereits geplanter definitiver Radiochemotherapie durchgeführt wird, um das Strahlenfeld definitiv festzulegen (Kap. 9.7.2)

In einzelnen Fällen wird vor geplanter Radiochemotherapie trotz per Bildgebung nachgewiesenen Lymphknotenbefalls (Kap. 9.7.3) ein Lymphknotendebulking durchgeführt, um die Effektivität der Radiotherapie zu erhöhen. Ein onkologischer Nutzen ist derzeit nicht belegt.

9.7.1 Sentinellymphknotenbiopsie

9.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patientinnen mit Tumoren ≤ 2cm (Ausnahme: Stadium IA1 (FIGO 2009) ohne Lymphangiosis carcinomatosis), soll auf Grund der geringeren Morbidität bei gleicher onkologischer Sicherheit das Lymphknotenstaging als alleinige bilaterale Sentinellymphknotenbiopsie durchgeführt werden. Sofern eine Sentinellymhpknotenbiopsie nicht erfolgreich auf beiden Seiten durchgeführt werden kann, soll eine beidseitige systematische pelvine Lymphonodektomie erfolgen.	
Evidenzlevel **2, 2** Oxford 2011	2: OS, QoL [349], [350], [351], [352], [353], [354]	
	Starker Konsens	

9.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	Wenn die alleinige Sentinellymphknoten-Exstirpation durchgeführt wird, sollen folgende Färbemethoden angewendet werden: • Anfärbung, Darstellung bzw. Detektion mittels Indocyaningrün oder • Anfärbung, Darstellung bzw. Detektion mittels Patentblau und radioaktivem Tracer (Technetium 99m)	
Evidenzlevel **2++** SIGN	[355], [353], [349], [356]	
	Starker Konsens	

Onkologische Sicherheit der Sentinellymphknotenbiopsie

Studien zum Sentinellymphknotenkonzept bei Patientinnen mit frühen Zervixkarzinom haben gezeigt, dass bei Tumoren ≤ 2cm eine sichere Detektion und hohe Sensitivität erreicht wird [357], [358], [359]. Auf diesen Erfahrungen und auf der umfassenden Analyse der aktuellen Studienlage basierend, stellt die alleinige Sentinellymphknotenentfernung (SNB) eine onkologisch sichere Alternative zur systematischen pelvinen Lymphadenektomie (PLND) bei Patientinnen mit frühen Zervixkarzinom

(vorzugsweise ≤ 2cm) dar. Sie ist mit einer signifikant geringeren Morbidität für die Patientinnen verbunden.

Die bisherige Evidenz hierfür liefern die randomisierte, multizentrische von Tu et al . (PHENIX-Studie) und die SENTICOL-2-Studie. Die PHENIX-Studie vergleicht bei Frühstadien des Zervixkarzinoms (FIGO 2009 IA1 mit LVSI, IA2, IB1, IIA1, <3 cm) die alleinige SNB mit der SNB+PLND [354]. Es zeigte sich beim DFS kein Nachteil für die alleinige SLNB- (96,9 % vs. 94,5 %; HR 0,61 [0,33–1,14], die Gesamtmortalität war numerisch niedriger (2,1 % vs. 4,1 %; RR 0,53 [0,24–1,17]), die krebsbedingten Todesfälle signifikant seltener (1,4 % vs. 3,8 %; HR 0,37 [0,15–0,95]). Retroperitoneale Rezidive traten unter alleiniger SLNB nicht auf (0 % vs. 2,2 %; RR 0,05 [0,003–0,897]). Insgesamt stützt die Studie für Patientinnen mit kleinen Tumoren die Schlussfolgerung, dass SLN-Biopsie ohne systematische LND onkologisch (über DFS) nicht unterlegen und hinsichtlich Morbidität klar überlegen ist.

In der randomisiert-kontrollierte SENTICOL-2-Studie (NCT01639820 wurde die diagnostische und onkologische Wertigkeit der alleinigen SLNB (n=105), für frühe Zervixkarzinome, erstmals prospektiv randomisiert mit der SLNB + PLND (n=101) untersucht [349]. Es wurden 206 Patientinnen eingeschlossen. Bei 28 Patientinnen lag ein Tumor < 2cm, bei 176 Patientinnen ein Tumor > 2cm vor. Die durchschnittlichen Tumorgrößen waren jedoch kleiner 2cm und zwar in der SLNB Gruppe 18,4 (+/-9,3) mm und in der SLNB + PLND-Gruppe 16,9 (+/-8,7) mm [350], [349]. Das krankheitsfreie Überleben nach 4 Jahren betrug für die SLNB-Gruppe (n=105) 89,51% und für die SLNB + PLND-Gruppe (n=101) 93,1% (p=0,53). Die Gesamtüberlebensraten nach vier Jahren in den SLNB und SLNB + PLND-Gruppen lagen bei 95,2% bzw. 96% (p=0,97). Die univariaten und multivariaten Analysen ergaben keine prognostischen Faktoren. Die Rezidivrate war in der SLN-Gruppe numerisch höher (10,5% vs. 6,9%; p=0,37), mit einer Lymphknotenrezidivrate von 1/10. Allerdings war die Senticol-2 Studie nicht gepowert, um die Gleichwertigkeit zu belegen. Diese onkologische Gleichwertigkeit der SNLB wurden durch die Metaanalysen von Rosini et al. (2022) und Chiyoda et al. (2022) bestätigt, die ebenfalls keine Nachteile in Bezug auf die Überlebensraten konnten [352], [353].

In der Metaanalyse von Ronsini et al. wurden vier Studien (incl. Senticol-2) mit insgesamt 1952 Patientinnen eingeschlossen. 383 Patientinnen unterzogen sich einer SLNB und 1569 einer SLNB + PLND. Das 4,5-jährige DFS lag zwischen 85,1% und 93,8 % für die SLNB-Gruppe und zwischen 80,4 % und 93,1 % für die SLNB + PLND-Gruppe und zeigte damit keine signifikanten Unterschiede in der onkologischen Sicherheit zwischen diesen beiden Techniken. In dieser Metaanalyse waren auch Patientinnen bis 4 cm Tumorgröße eingeschlossen [352].

Die Metaanalyse von Chiyoda T. et al. ergab aus Daten der randomisiert kontrollierten Senticol-2 Studie mit fünf weiteren Studien, dass die alleinige SLNB im Vergleich zur SLNB +PLND weder das rezidivfreie Überleben noch das Gesamtüberleben beim Zervixkarzinom im Frühstadium mit einer Tumorgröße von ≤2–4cm beeinträchtigt. Es wurde geschlussfolgert, dass die SLNB im Frühstadium mit einer Tumorgröße von ≤4cm, vorzugsweise ≤2cm, in Betracht gezogen werden kann [353].

Für Tumoren <4cm Tumorgröße erfolgen zurzeit die Auswertungen der prospektiv randomisierten Senticol-III-Studie (NCT03386734). Als primäre Ziele der Studie gelten das 3-Jahres krankheitsfreie Überleben und die Lebensqualität bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom <4cm Tumorgröße nach alleiniger SLNB. Dafür wurden die Patientinnen 1:1 in zwei Gruppen randomisiert: SLNB vs. SLNB plus kompletter pelviner

Lymphonodektomie (SLNB + PLND). Insgesamt wurden 950 Patientinnen eingeschlossen.

Diese Studie wird die Frage, ob die alleinige SLNB für Patientinnen <4cm Tumorgröße ebenfalls möglich ist, auf höchster Evidenz-Ebene beantworten. Derzeit muss der Einsatz der Sentinellymphknotenbiopsie auf Tumoren ≤2cm außerhalb von Studien beschränkt werden.

Morbidität und Lebensqualität bei Sentinellymphknotenbiopsie

Die derzeitige Evidenz belegt eindeutige Vorteile der alleinigen Sentinel-Node-Biopsie hinsichtlich der postoperativen Morbidität. Die PHENIX-Studie zeigte für die alleinige SLNB deutliche Vorteile bei der Morbidität im Vergleich zur SLNB+PLND: Lymphödem (5,2 % vs. 19,1 %), Lymphozysten (8,3 % vs. 22,0 %), Infektionen (4,0 % vs. 7,4 %), Parästhesien (4,0 % vs. 8,4 %) und Schmerzen (2,6 % vs. 7,9 %). Die Operationsdauer war kürzer (189 ± 57 vs. 222 ± 60 min), Blutverlust und Verweildauer geringfügig reduziert [354]. Die SENTICOL-2-Studie zeigte eine signifikant niedrigere Rate an lymphatischen Komplikationen (31,4% vs. 51,5%) und postoperativen neurologischen Symptomen (7,8% vs. 20,6%), wenn auf die systematische Ausräumung der pelvinen Lymphknoten verzichtet wurde [350].

Auch die Lebensqualität war in den ersten Monaten nach der Operation in der Sentinel-Gruppe besser, was sich insbesondere in den Bereichen körperliche Funktionsfähigkeit und allgemeine Gesundheit äußerte [351].

Der systematische Review von Chiyoda et al. untermauert diese Beobachtung und fand ein signifikant reduziertes Risiko für die Entwicklung eines Lymphödems oder neurologische Symptome [353]. Zusammenfassend lässt die Datenlage den Schluss zu, dass die Sentinellymphknoten-Biopsie bei Frauen mit einem Zervixkarzinom ≤ 2 cm der systematischen Lymphadenektomie hinsichtlich der Morbidität überlegen ist.

Markierungsmethoden für die Sentinellymphknotenbiospie

Für die Sicherheit und diagnostische Genauigkeit der Sentinellymphknotenbiopsie sind die Markierungsmethode entscheidend. Derzeit werden vor allem Technetium in Kombination mit einem Farbstoff oder Indocyaningrün eingesetzt.

Technetium +/-Patentblau

Die größten Erfahrungen liegen mit der kombinierten Methode aus blauem Farbstoff und Radiokolloid-Tracer vor. Diese Markierungsmethode wurde bisher ausschließlich in Studien zur Untersuchung der onkologisch sicheren Anwendung der SLNB beim frühen Zervixkarzinom angewendet [349], [360], [356].

In einer Metanalyse mit 3453 Patientinnen aus 58 Studien wurde in den meisten Studien die kombinierte Methode aus blauem Farbstoff und Radiokolloid-Tracer angewendet, gefolgt von ausschließlich blauem Farbstoff oder alleinigem Radiokolloid-Tracer. Die kombinierte Methode zeigte eine höhere Gesamtnachweisrate (93%) im Vergleich zur Blaufarbstoff- (74%) oder Radiokolloid-Technik (88%). Andererseits weist die Radiokolloid-Technik die höchste Gesamtsensitivität (96%) und die niedrigste Falsch-Negativ-Rate (4,4 %) auf als die kombinierte Methode (Sensitivität 91%; Falsch-Negativ-Rate 8,6%) oder die alleinige Anwendung von Blaufarbstoff (Sensitivität 88%; Falsch-Negativ-Rate 12%) [356].

Indocyaningrün

Mittlerweile gewinnt die Sentinelmarkierung mit Indocyanin zunehmend an Bedeutung, Die derzeitigen Metaanalysen und systematischen Reviews weisen auf eine tendenziell höhere Detektionsrate des mit ICG-markierten Sentinellymphknotens auf.

Die systematische Übersichtsarbeit von Baeten et al. untersuchte die Effektivität von Indocyaningrün (ICG) im Vergleich zur konventionellen Kombination aus Technetium-99m (99mTc) mit blauer Farbe hinsichtlich der Detektionsrate von Sentinel-Lymphknoten bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im Frühstadium [355]. In die Analyse flossen sieben Studien mit insgesamt 589 Patientinnen ein, darunter vorwiegend retrospektive Kohortenstudien. Während die Gesamtdetektionsrate in beiden Gruppen hoch war (98,7 % mit ICG vs. 95,6 % mit 99mTc + Blau), ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von ICG hinsichtlich der bilateralen Detektion (90,3 % vs. 73,5 %; Risikodifferenz 16,6 %). Dieser Vorteil blieb in einer Sensitivitätsanalyse bestehen, war dort jedoch statistisch nicht mehr signifikant.

T. Chiyoda et al. fand ebenfalls höhere Detektionsraten für ICG im Vergleich zur radioaktiven Markierung. Die Detektionsrate der SLNB lag im unilateralen Becken im Median bei 95,7% bzw. 100% und im bilateralen Becken im Median bei 80,4% bzw. 90% für Technetium mit/ohne blauen Farbstoff bzw. ICG allein. Es wurde geschlussfolgert, dass sowohl die radioaktive Markierung mit und ohne blauen Farbstoff als auch ICG geeignete Tracer für die SLNB sind [353].

In der prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie SENTIREC wurden 130 Frauen mit Tumorgröße ≤ 2 cm in die SLNB-Subgruppe eingeschlossen. Diese Frauen erhielten ausschließlich ein SLN-Mapping mittels Indocyaningrün (ICG) im Rahmen einer robotisch-assistierten Operation. Die Detektionsrate des SLN-Mappings in dieser Subgruppe war mit 97,7 % sehr hoch, die bilaterale Detektionsrate lag bei 83,1 % [361].

Prospektive Untersuchungen zur onkologischen Sicherheit (Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV zur Vorhersage des pelvinen Lymphknotenstatus) der alleinigen Markierung mit ICG, im Vergleich zur kombinierten Markierungsmethode mit Technetium, bestehen nicht. Die sichere Anwendbarkeit von ICG als alleinige Markierungsmethode für die SLNB beim frühen Zervixkarzinom kann nur aus den in Metaanalysen bestätigten positiven Ergebnissen zu den Detektionsraten abgeleitet werden. Daher sind derzeit beide Markierungsmethoden empfohlen.

9.7.2 Operatives Lymphknotenstaging vor geplanter definitiver Radiochemotherapie

9.12	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad **0**	Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (FIGO 2009 IIB-IVA) oder die bereits auf Grund von Vorliegen mehrerer Risikofaktoren eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie aufweisen, kann ein operatives paraaortales Lymphknotenstaging zur genaueren Beurteilung der Notwendigkeit der Bestrahlung des paraaortalen Feldes eingesetzt werden.	
Evidenzlevel **2** Oxford 2011	[362], [363], [364]	
	Starker Konsens	

In einigen Fällen steht auf Grund des Tumorstadiums (FIGO 2009 IIB-IVA) oder beim Vorliegen mehrerer Risikofaktoren (e.g. L1, V1, tiefe Stromainavsion, G3) bereits die Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie. Diese beinhaltet normalerweise die Radiatio der pelvinen und paraaortalen Region. Sofern die paraaortalen Lymphknoten frei sind, kann das Strahlenfeld auf die pelvinen Lymphknoten mit deutlich geringerer Morbidität beschränkt werden. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die gängigen bildgebenden Verfahren wie CT, MRT und PET-CT einen Lymphknotenbefall unterschätzen und die Patientin somit nur eine Strahlentherapie des pelvinen Feldes erhalten würde (siehe Kapitel 6, [363]). Den diagnostischen Zusatznutzen einer paraaortalen Lymphonodektomie belegt auch die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Thelissen et al. (2022) [364] bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (FIGO-Stadium 2009 IB2–IVA), bei denen prätherapeutisch keine paraaortalen Lymphknotenmetastasen in der Bildgebung (PET-CT, CT oder MRT) festgestellt wurden. Insgesamt wurden 16 Studien eingeschlossen. Im Mittelpunkt der Analyse stand die Upstaging-Rate, also der Anteil an Patientinnen, bei denen trotz negativer Bildgebung histologisch positive paraaortale Lymphknoten festgestellt wurden. Diese lag bei 12 % (95 %-KI: 10–15 %) nach negativer PET oder PET-CT, bei 11 % (95 %-KI: 8–16 %) nach negativer CT oder MRT, und bei 21 % (95 %-KI: 17–26 %) bei Patientinnen mit positiven pelvinen, aber negativ paraaortalen Lymphknoten im PET-CT. Diese Daten stützen die Hypothese, dass operatives Staging eine präzisere Risikostratifikation ermöglichen könnte. Das Lymphknotenstaging sollte minimalinvasiv erfolgen auf Grund der geringeren Morbidität gegenüber dem offenen Vorgehen sowie um eine schnelle Rekonvaleszenz für die geplante Rdiochemotherapie zu ermöglichen.

Diagnostische Metaanalysen wie Thelissen 2022, Wu 2024 oder Xiao 2020 liefern relevante Informationen zur eingeschränkten Sensitivität bildgebender Verfahren, insbesondere bei paraaortalen Lymphknoten (z. B. Sensitivität PET/CT 20–38 %). Die Upstaging-Rate trotz negativer Bildgebung beträgt bis zu 21 %, was auf eine relevante falsch-negative Rate hindeutet.

Der onkologische Nutzen eines operativen Lymphknotenstagings vor geplanter Radiochemotherapie wurde im Rahmen der UTERUS-11-Studie (NCT01049100)

evaluiert [363]. Insgesamt wurden 240 Frauen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium 2009 IIB–IVA im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Interventionsgruppe (N=121) erhielt ein operatives Staging, das in der Regel laparoskopisch durchgeführt wurde und eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bis zu den Nierengefäßen umfasste. Bei vergrößerten oder suspekten Lymphknoten war die Entfernung obligat. Die Kontrollgruppe (N=119) erhielt ein rein klinisch-bildgebendes Staging sowie – bei suspekten Lymphknoten – einer CT-gesteuerten Biopsie mit histologischer Sicherung. Bei paraaortal unauffälligen Lymhknoten erfolgte lediglich die Bestrahlung des pelvinen Feldes. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Trotz unauffälliger Bildgebung wiesen 33% der Patientinnen im experimentellen Arm einen Lymphknotenbefall auf. Ein Vorteil des operativen Stagings im Gesamtkollektiv zeigte sich für das krankheitsfreie Überleben nicht (HR 0,71; 95 %-KI: 0,48–1,05; p = 0,084). In der Subgruppenanalyse war jedoch ein signifikanter Vorteil zugunsten des operativen Stagings bei Patientinnen im FIGO-Stadium IIB erkennbar (HR 0,51; 95 %-KI: 0,30–0,86; p = 0,011), während kein Vorteil im FIGO-Stadium III nachweisbar war (HR 1,24; 95 %-KI: 0,67–2,28; p = 0,50). Zwar zeigte sich kein signifikanter Vorteil des operativen Stagings im Gesamtkollektiv hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (DFS; HR 0,71 [0,48–1,05]; p = 0,084), jedoch deutet die Subgruppenanalyse bei Patientinnen im FIGO-Stadium IIB auf einen möglichen Überlebensvorteil hin (HR 0,51 [0,30–0,86]; p = 0,011). Andere patientenrelevante Endpunkte wie Komplikationen, falsch-negative Rate, Sensitivität oder Detektionsrate wurden nicht erhoben.

Die systematische Übersichtsarbeit von Delara et al. (2020) [362] untersuchte ebenfalls den Einfluss der bildgebenden versus operativen Lymphknotenbeurteilung auf das Überleben bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IB2–IVA. Insgesamt wurden fünf Studien eingeschlossen. Verglichen wurden bildgebende Verfahren (CT, MRT, PET/CT) mit operativem Staging mittels pelviner und/oder paraaortaler Lymphadenektomie (offen, laparoskopisch oder robotisch). Für das OS ergab sich ein gepoolter HR von 1,06 (95 %-KI: 0,66–1,69), für das PFS ein HR von 1,13 (95 %-KI: 0,73–1,74). Es ergaben sich somit keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen bildgebender und operativer Lymphknotenbeurteilung. Darüber hinaus wurden in einzelnen Studien die diagnostische Genauigkeit der Bildgebung erfasst. Für pelvine Lymphknoten lag die Sensitivität bei 88,9 % und die Spezifität bei lediglich 22,2 % (nur eine Studie). Für paraaortale Lymphknoten wurde eine Sensitivität im Bereich von 33,0 % bis 62,5 % und eine Spezifität von 92,0 % bis 95,5 % berichtet (zwei Studien).

9.7.3 Lymphknotendebulking vor geplanter Radiochemotherapie

9.13	Konsensbasiertes Statement	neu 2026
EK	Der Nutzen eines operativen Lymphknotendebulkings beim Vorliegen von Bulky Nodes vor einer geplanten Radiochemotherapie ist unklar	
	Starker Konsens	

Bei makroskopisch vergrößerten und in der Bildgebung eindeutig suspekten Lymphknoten kann bereits eine Indikation zur Radiochemotherapie gestellt werden. Eine histologische Sicherung des Lymphknotenbefalls mittels Operation ist nicht obligat. Alternativ kann eine interventionelle Diagnostik wie z.B. eine CT-, MRT- oder sonographiegesteuerte Stanzbiopsie oder Feinnadelzytologie diskutiert werden, um metastasenverdächtige Läsionen histologisch abzuklären. Gegenstand aktueller Diskussionen ist die Frage, ob Patientinnen von einer Entfernung von Bulky nodes (≥ 2 cm) vor geplanter Radiochemotherapie profitieren. Die Datenlage bezüglich des onkologischen Nutzens ist sehr heterogen und beruht meist auf retrospektive Analysen [365], [366], [367]. Diese Frage wird derzeit in einer aktuellen prospektiv randomisierten Phase III-Studie DEBULK (NCT05421650) der koreanischen Studiengruppe (KGOK) untersucht [368] . Insgesamt ist es geplant, 240 Zervixkarzinompatientinnen mit pelvinen oder paraaortalen Bulky Nodes (≥ 2cm) oder mindestens 3 Lymphknoten ≥1 cm einzuschliessen. Alle Patientinnen erhalten eine entsprechende Radiochemotherapie. Im experimentellen Arm erfolgt zusätzlich ein operatives Lymphknotendebulking. Primärer Endpunkt ist das 3-Jahres-progressionsfreie Überleben. Ein ähnlicher Ansatz wird in einer chinesischen Phase III-Studie CQGOG0103 (NCT04555226) verfolgt. Allerdings müssen hier die Patientinnen (n=450 geplant) nur vergrößerte Lymphknoten mit einem Durchmesser von 1,5 cm aufweisen. Darüber hinaus erhalten die Patientinnen eine komplette Lymphonodektomie. Für beide Studien werden Ergebnisse Ende 2029 / 2030 erwartet.

9.8 Vorgehen nach primärer Radio(chemo)therapie

9.14	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2026
EK	Die Wertigkeit der sekundären einfachen oder radikalen Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie bezogen auf die Lokalrezidivrate, das krankheitsfreie Überleben, das metastasenfreie Überleben oder das Gesamtüberleben ist unklar.	
	Starker Konsens	

Die Datenlage zur Beantwortung der Frage des Einflusses einer sekundären einfachen Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie ist gering. Es existiert nur eine kleine und vorzeitig abgebrochene randomisierte Studie (n=61), welche eine alleinige Radio(chemo)therapie mit einer R(CH)T gefolgt von einer einfachen Hysterektomie untersuchte. Diese zeigte für die Stadien IB2/II in der kombinierten Gruppe (R(CH)T plus OP) eher ein schlechteres Ergebnis im Vergleich zur alleinigen Radio(chemo)therapie (Ereignisfreies Überleben nach 3 Jahren 72 % [Standardabweichung 9 %] vs. 89 %

[Standardabweichung 6 %] und Gesamtüberleben nach 3 Jahren 86 % [Standardabweichung 6 %] vs. 97 % [Standardabweichung 3 %]; nicht signifikant) [369]. Auch die wenigen anderen Studien zeigten keinen Überlebensvorteil durch die sekundäre Hysterektomie nach Radio(chemo)therapie [370], [371].

In einer aktuellen Meta-Analyse von 2021 mit 14 eingeschlossenen Studien (2 prospektive RCT) (n=3.859), die eine alleinige RCHT mit einer RCHT gefolgt von einer Hysterektomie verglich, konnte ein OS-Vorteil für Frauen mit einer RCHT und sekundären Hysterektomie in einer gepoolten Auswertung für 12 der eingeschlossenen Studien gezeigt werden (HR, 0,72; 95% KI, 0,56 – 0,91; I2=19%; P=0,007). In der Subgruppenanalyse zeigte sich ein signifikanters OS nur für die retrospektiven Studien und nicht für die beiden RCT. Wenn man nur die Studien berücksichtig hat, die eine Brachytherapie i.R.d. RCHT durchgeführt haben, zeigte sich kein Überlebensvorteil. Dieses Muster wurde auch in Bezug auf das DFS beschrieben. Es konnte auch kein Unterschied in Bezug auf Mortalität gezeigt werden. Die Kombination aus RCHT und HE zeigte weniger Rezidive im Vergleich zur alleinigen RCHT. Dieser Effekt war unabhängig vom Einsatz einer Brachytherapie und konnte ebenfalls nur in den retrospektiven Studien nachgewiesen werden [372]. Eine Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie bei klinischer und bildgebender Komplettremission hat eine höhere Morbidität im Vergleich zur alleinigen primären Radio(chemo)therapie [369], [373], [374], [375]. In retrospektiven Analysen zeigten sich vornehmlich symptomatsische Lymphozelen, Blutungen, Blasen- und Ureterverletzungen, sowie Fistelbildung und Blasen- und Beckenentzündungen. Des Weiteren sind Lymphozelen, Abszesse, Chylaszites, Inkontinenz und Wundheilungsstörungen (z.B. auch Dehiszenzen des Vaginalstumpfs) beschrieben. Weniger häufig traten Verletzungen des Darms ebenfalls mit Fistelbildung und Lungenembolien auf [369], [373], [374], [375]. Dennoch kann eine einfache Hysterektomie für größere Tumoren (> 4 cm) nach primärer R(CH)T erwogen werden, insbesondere dann, wenn der primär kurative Effekt einer alleinigen R(CH)T als nicht erreicht eingeschätzt wird [374]. Dabei erlaubt die gegenwärtige Datenlage keine Empfehlung hinsichtlich der zu wählenden operativen Radikalität (einfache HE versus radikale HE).

Ob eine solche Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie ohne klinische Komplettremission mit histologischem Tumornachweis Vorteile in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben hat ist unklar (EK nach systematischer Recherche). Dennoch hat in diesem Fall die in der Mehrzahl durchgeführte Komplettierungsoperation zum Ziel die komplette Entfernung noch vorhandener Tumorreste. Zur Fragestellung der adjuvanten Hysterektomie nach Radiochemotherapie in Kombination mit einer Immuntherapie konnte die Leitliniengruppe keine Literatur identifizieren.

10 Strahlentherapie

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Strahlentherapie

Nach Überarbeitung wurden die Empfehlungen zur primären Radiochemotherapie bestehend aus den Elementen externe Strahlentherapie, simultane Cisplatin-haltige Chemotherapie und Brachytherapie bestätigt. Dabei wurde der Empfehlungsgrad für den Einsatz von intensitätsmodulierten Bestrahlungstechniken sowie der MRT-gestützten Planung der Brachytherapie im Rahmen der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms erhöht, da für diese Techniken nun neue Daten für einen klinischen Nutzen vorliegen.

D. Vordermark, T. Fehm, F.A. Stübs, A. Sturdza, Peter Niehoff, M. Beer, S. Wetzel, M. Heubner, S. Marnitz,

Chargari et al. (2023) publizierten die ESGO/ESTRO Qualitätsindikatoren zur Radiotherapie beim Zervixkarzinom. Die ESGO/ESTRO-Qualitätsindikatoren definieren strukturierte Anforderungen an die radiotherapeutische Versorgung von Patientinnen mit Zervixkarzinom. Sie umfassen Vorgaben zu Diagnostik, Organisation, Technik und Ergebnisqualität. Zu den zentralen Anforderungen gehören: vollständiges prätherapeutisches Staging (inkl. MRT und PET-CT), multidisziplinäre Fallbesprechung, Beginn der Radiotherapie innerhalb von 6 Wochen, Einsatz moderner EBRT-Techniken (IMRT), tägliche IGRT, konsequente Anwendung bildgeführter Brachytherapie (MRT bevorzugt), Dokumentation aller relevanten Dosisparameter sowie Einhaltung einer Gesamtbehandlungszeit von ≤ 50–56 Tagen. Die Indikatoren dienen der Standardisierung, Qualitätssicherung und Akkreditierung von Zentren und sollen die Versorgung europaweit harmonisieren [376]

10.1 Radio(chemo)therapie

S. Marnitz

In diesem Kapitel werden zunächst die Techniken und dann die Indikationen dargelegt.

10.1.1 Techniken der Radiatio (perkutane Strahlentherapie)

10.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad **A**	Intensitätsmodulierte Techniken sollen zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes in der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms zum Einsatz kommen.	
Evidenzlevel **1+** SIGN	[377]	
	Starker Konsens	

Der Einsatz moderner Techniken in der Radioonkologie, insbesondere intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT) und ihrer verwandten Techniken wie die helikale Tomotherapie und volumetrische Arc-Techniken tragen dazu bei, die Risikoorgane wie Blase, Enddarm, Dünndarm, Ovarien etc. zu schonen und erlauben sowohl eine Reduktion der therapiebedingten Akut- und Spätreaktionen als auch die sichere Anwendung von selektiver Dosiseskalation bzw. simultan integrierten Boost (SIB-) Konzepten und sind seit einigen Jahren als Standard anzusehen [378], [379], [380], [381]. Der Vergleich verschiedener Techniken ist von vielen Planungsvariablen abhängig [382], [383], [384], [385]. Eine große randomisierte Studie ergab bei Anwendung von überwiegend modernen IMRT-Techniken ein sehr günstiges Toxizitätsprofil und Therapieadhärenz [386]. Während die Daten zur Toxizitätsreduktion durch IMRT sich überwiegend auf Studien zur definitiven Radiochemotherapie beziehen [377] ist davon auszugehen, dass die Absenkung der Dosis in Risikoorganen auch in der postoperativen Situation einen günstigen Effekt auf das Nebenwirkungsprofil hat.

Die Fraktionierung sollte konventionell fraktioniert mit Einzeldosen von 1,8 - 2 Gy und 5 Fraktionen pro Woche erfolgen. Im Bereich der pelvinen bzw. paraaortalen Lymphabflusswege ist die Standardtherapie eine Applikation von Einzeldosen von 1,8 bzw. 2 Gy in einer Gesamtdosis von 45 - 50,4 Gy bzw. 50 Gy. Die Lymphknotenmetastasengröße korreliert mit der Prognose [387]. Für makroskopisch vergrößerte Lymphknoten kann, sofern kein operatives Staging erfolgen konnte, eine lokale Dosiserhöhung (Boost) erwogen werden. Es besteht ein klarer Dosis-Outcome- Zusammenhang. Die Rate an Infield-Rezidiven war bei pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen < 10 mm signifikant geringer als bei Lymphknotengröße > 10 mm [388]. Dies rechtfertigt im Einzelfall die Applikation eines sog. sequentiellen oder simultanen Boosts in Regionen mit höherem Rezidivrisiko.

Bei Indikation für eine paraaortale Bestrahlung der histologisch oder bildmorphologisch gesicherten paraaortalen Lymphknotenmetastasen erfolgt diese zeitgleich mit der Beckenbestrahlung. Eine prophylaktische paraaortale Bestrahlung ist nicht gerechtfertigt. Sie erhöht die therapiebedingte Toxizität ohne Nachweis einer Prognoseverbesserung [389], [390], [391].Patientinnen mit histologisch gesicherten paraaortalen Metastasen sollten mittels Extended field-Konzept und simultaner Chemotherapie in kurativer Intention behandelt werden [392], [393], [394], [395], [396].

Die Zielvolumina schließen die iliakal internen, externen, interiliakalen und iliakal kommunen Lymphknotenregionen sowie die präsakrale Gruppe bis Wirbelkörper S2/S3 ein (Konsensus Leitlinie der RTOG) [397]. In der primären Situation werden der Uterus mit Zervix, die Parametrien und je nach Tiefe des Befalls der Vagina auch die tumorinfiltrierten Bereiche mit einem Sicherheitssaum in das Zielvolumen aufgenommen [397]. Bei kleinen Tumoren ist die Mitbehandlung des kompletten Uterus derzeit in Diskussion. Es existieren jedoch keine prospektiven Daten, die eine Abkehr von der bisher üblichen Praxis der Mitbehandlung des gesamten Uterus rechtfertigen. Die Diskussionen bezüglich adäquater Sicherheitssäume für Organbeweglichkeit und Lagerungsungenauigkeit sowie Patientinnenbeweglichkeit werden kontrovers geführt und lassen derzeit keine generelle Empfehlung zu [397]. Für die Zielvolumendefinition der postoperativen perkutanen Strahlentherapie existieren Empfehlungen der RTOG [397], 355]. Die Wahl des Sicherheitsaumes (sog. planning target volume=PTV) hängt von der Beweglichkeit der einzelnen Strukturen (mobiler Uterus versus weniger mobile Lymphknotenareale) sowie der Technik und Frequenz des sog. on board imagings ab. Bei täglicher IGRT und Strukturen mit wenig Mobilität können die PTVs auf üblicherweise 5-8 mm reduziert werden. Für bewegliche Strukturen bietet sich eine Berücksichtigung z.B. mittels ITV (internal target volume) an. Vor diesem Hintergrund

sollten während der Therapie regelmäßige Kontrollen einer reproduzierbaren Blasen- und Darmfüllung z.B. mittels cone beam CT erfolgen. Im Hinblick auf die optimale lokale Kontrolle empfiehlt sich, die Gesamttherapiedauer der perkutanen Therapie und der Brachytherapie möglichst kurz zu halten und Therapieunterbrechungen zu vermeiden. Ältere Empfehlungen gehen von einem Verlust an lokaler Kontrolle durch eine Verlängerung der Therapie > 56 Tage aus [385]. Neuere Daten in der Ära der kombinierten Radiochemotherapie sehen erst eine Verschlechterung des Outcomes jenseits der 11. Therapiewoche [398]. Eine gelegentlich unvermeidliche Therapieverzögerung kann durch eine Dosiserhöhung kompensiert werden [399].

10.1.2 Brachytherapie in der primären kombinierten Radio(chemo)therapie

10.2	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad **A**	Die Brachytherapie soll Bestandteil des kurativen Therapiekonzeptes in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms, die eine Radio(chemo)therapie beinhaltet, sein.	
Evidenzlevel **2+** SIGN	[95]	
	Starker Konsens	

10.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	In der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms soll die MRT-geplante Brachytherapie eingesetzt werden, um die Rate und den Schweregrad gastrointestinaler und urogenitaler Toxizitäten zu reduzieren und die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben zu verbessern.	
	Starker Konsens	

Die Brachytherapie im Bereich des makroskopischen Tumors ist eine obligate Komponente der Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms [400]. Die Brachytherapie sollte bevorzugt als „Image-guided adaptive brachytherapy“(IGABT), durchgeführt werden. Grundlage ist die Durchführung eines MRT der Beckenregion vor Einleitung der Radiochemotherapie und mindestens vor der ersten Brachytherapie eine MRT zur Planung durchführen sowie eine weitere MRT mit dem Applikator in situ, zumindest für die erste Fraktion. Die Empfehlungen zur technischen Durchführung der MRTs sind publiziert, sie werden einheitlich gehandhabt [401]. Repetitiv durchgeführte MRT-Untersuchungen ermöglichen eine adaptive Bestrahlungsplanung. Dabei werden nach MRT-gestützter Planung im HDR- (high dose rate) oder PDR- (pulse dose rate) Verfahren 40 - 50 Gy Äquivalenzdosis (EQD2, Alpha/Beta 10 Gy) in in drei bis fünf Fraktionen appliziert. Die EQD2 im Bereich des Tumors aus perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie sollte mindestens 90 Gy erreichen [402]. Es gibt Hinweise darauf, dass die

erforderliche Dosis umso höher ist, je größer das Volumen des Resttumors ist (Tanderup, EMBRACE II). Auch bei Adenokarzinomen kann eine höhere Dosis von Vorteil sein [402]. Die Zielvolumina schließen den Tumorrest nach bzw. unter laufender perkutaner Strahlentherapie als Gross tumour volume (GTV), die gesamte Zervix inklusive des vermuteten mikroskopischen Befalls als sog. High risk clinical target volume (HRCTV) ein. Das GTV ist Teil des HRCTV. Als Intermediate risk clinical target volume (IRCTV) wird die initiale Ausdehung vor Beginn der perkutanen Therapie definiert oder eine Margin von 5 bis 10 mm für mikroskopische Beteiligung bei Nichtansprechen. Die abgestuften Dosisempfehlungen werden in den GEC-ESTRO Empfehlungen und im ICRU Report 89 definiert [403], [404]. Die Dosisverschreibung in der 4D-Brachytherapie entspricht den Zielvolumina und Dosis-Effekt-Kurven [405]. Kürzlich wurde nachgewiesen, dass ein D90-Wert von CTVHR bei IGABT unter 90 Gy ein zusätzlicher Risikofaktor für Fernmetastasen ist [406]. Die Gesamtbehandlungsdauer aus Tele- und Brachytherapie sollte 45 – 50 Kalendertage nicht überschreiten [407], da jeder zusätzliche Tag das Gesamtüberleben nach fünf Jahren um jeweils ein Prozent reduziert [376]. Qualitätsindikatoren für die Bewertung der Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem Gebärmutterhalskrebs wurden von einer Expertengruppe veröffentlicht, an der sowohl die ESTRO- als auch die ESGO-Gesellschaft beteiligt waren [376].

10.1.3 Indikation zur primären Radiatio oder Radio(chemo)therapie

10.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	Bei der Patientin mit Zervixkarzinom soll bei Indikationsstellung zu einer primären Radiotherapie ab Stadium IB2 (FIGO 2009) diese in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie erfolgen.	
Evidenzlevel **1++** SIGN	[408], [409]	
	Starker Konsens	

Die Empfehlung orientiert sich an der Empfehlung der SIGN-Leitlinie von 2008, die ebenfalls bei Indikation zur primären Radio(chemo)therapie bei ausreichendem Gesundheitszustand der Patientin eine platinbasierte Radiochemotherapie empfiehlt [95].

Seit Publikation der prospektiven randomisierten Studien zur Radiatio versus Radio(chemo)therapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom hat die simultane Radio(chemo)therapie die alleinige Radiatio als Therapie abgelöst [410], [411], [412], [413], [414]. Insgesamt wurden 25 randomisierte Studien zu dem Thema publiziert, von denen 15 für eine Metaanalyse ausgewählt wurden [415]. Es wurden 44.926 Patientinnen in den Jahren 1987-2006 in die Studien eingebracht. Dabei wurden verschiedene Chemotherapieregime eingesetzt (Cisplatin mono in 3 Studien, Cisplatin in Kombination in 8 Studien und andere Substanzen (5-FU, Mitomycin C u.a.) in 3 weiteren Studien). Drei systematische Reviews [408], [409], [416] haben die signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und der lokalen Kontrolle durch die Radio(chemo)therapie im Vergleich zur alleinigen Radiatio

bestätigen können. Laut einer Cochrane-Analyse von 2005 (24 eingeschlossene RCTs, n=4921) entspricht die HR von 0,69 gepoolt über alle Studien (95 % KI: 0,61 – 0,77, p < 0,00001) einer 31 % Riskoreduktion des Sterberisikos oder einer absoluten Überlebensverbesserung um 10 % (95 % KI: 7 – 13 %) von 60 % auf 70 % [408]. Die kombinierte platinbasierte Radio(chemo)therapie mit einer absoluten Überlebens-verbesserung um 13 % [408] ist diesbezüglich besser (allerdings nicht signifikant) als die nicht platinbasierte [408], [416]. Hauptnebenwirkungen der simultanen Chemotherapie sind eine Erhöhung der akuten hämatologischen und gastrointestinalen Toxizität bei geringerer urogenitaler Toxizität [408], [409] (Risiko für Grad I/II (OR: 4,57 95 % KI: 3,08 – 6,79; p < 0,00001) und Grad III/IV (OR: 8,97 95 % KI: 6,11 – 13,15; p < 0,00001) hämatologische Toxizität; Grad I/II (OR: 2,40 95 % KI: 1,91 – 3,00; p < 0,00001) und Grad III/IV (OR: 6,32 95 % KI: 4,39 – 9,07; p < 0,00001) Leukopenie; Grad III/IV gastrointestinale Toxizität (OR: 2,77 95 % KI: 1,90 - 4,02; p < 0,00001) und Grad I/II neurologische Toxizität (OR: 6,04 95 % KI: 2,35 – 15,55; p = 0,0002) [238].

Da über 70 % der oben genannten Studien Patientinnen der FIGO-Stadien ≥ II und III einschlossen, ist die kombinierte Radiochemotherapie für Tumoren ≥ FIGO-Stadium IIB Therapiestandard. Bei Patientinnen der Stadien IIA ohne Risikofaktoren besteht die Möglichkeit der primären Operation oder der primären Radiochemotherapie. Eine randomisierte Studie aus der Ära der alleinigen Strahlentherapie belegte gleichwertige onkologische Ergebnisse für die radikale HE als auch Radiatio im FIGO Stadium IB-IIA, allerdings bei unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil. Aus der Ära der kombinierten Radiochemotherapie liegt für kein FIGO-Stadium ein prospektiv randomisierter Vergleich zwischen radikaler HE mit Lymphonodektomie und kombinierter Radiochemotherapie mit bzw. ohne paraaortalem Feld vor [417]. Für Patientinnen mit FIGO Stadium III gilt die Radiochemotherapie als Standardtherapie (siehe Kapitel 8.6.2.4.). Für Patientinnen im FIGO-Stadium IVA sollte eine individuelle Entscheidung nach interdisziplinärer Beratung der Patientin getroffen werden (siehe Kapitel 9.6.2.5 FIGO-Stadium IV). Die Strahlentherapie im Stadium IVA ist mit einem hohen Fistelrisiko verbunden [418].

Bei gegebener Indikation sollte die Radiochemotherapie in der primären Situation und auch in der adjuvanten Situation (siehe Empfehlung 10.4.) erfolgen.

Für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen verbessert eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von einer radikalen Hysterektomie im Vergleich zur primären Radiochemotherapie die onkologischen Ergebnisse nicht. Zwei randomisierte Studien haben dazu nicht nur negative Ergebnisse gezeigt, sondern ergaben auch gravierend erhöhte hämatologische Toxizität zuungunsten der neoadjuvanten Chemotherapie [419], [420]. Diskutiert wird in diesem Kontext die Dosisdichte der applizierten Chemotherapie, die für die zitierten Studien als problematisch angesehen wird. Deshalb kann der Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie nicht als onkologisch sichere Alternative zur primären kombinierten Radiochemotherapie außerhalb klinischer Studien empfohlen werden [421], [422]. Der Vorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie vor einer simultanen Radiochemotherapie ist nicht belegt und wird deshalb nicht empfohlen. Die frühen Ergebnisse einer randomisierten Studie an lediglich 80 Patientinnen zeigen für beide Arme (Radiochemotherapie plus/minus neoadjuvante Chemotherapie vergleichbare Responsraten, die onkologischen Endpunkte stehen aus [423].

10.1.4 Technische Durchführung der Brachytherapie

Die bildgestützte Brachytherapie verbessert die lokalen Kontrollraten und das Überleben der Patientinnen erhöht aber die Komplexität des Eingriffes. Die American Brachytherapy Society (ABS) (2025) empfiehlt daher sich wesentlicher Aspekte bewusst zu sein. Dazu gehören Auswahl des Applikators, zu implantierende Nadeln, sowie die Bildgebung vor, während und nach dem Eingriff. Aber auch die der Unmgang mit Notfallsituationen [424]

In einer Übersichtarbeit und Meta-Analyse von Sapienza et al. (2018) wurd die die Häufigkeit von Uterusperforationen bei intrakavitären Brachytherapie-Applikationen. Die gepoolte Perforationsrate ohne Bildführung betrug 10,5 % pro Insertion, während sie unter Ultraschallführung auf 1,1 % sank. Die Analyse zeigt, dass die klinische Einschätzung allein unzuverlässig ist und Perforationen häufig unbemerkt bleiben. Ultraschallführung verbessert die Sicherheit signifikant, ohne die Prozedurzeit zu verlängern oder zusätzliche Komplikationen zu verursachen [425].

In einer randomisierten Phase-III-Studie von PAreek et al. (2021) mit 160 Patientinnen wurde der Nutzen einer transabdominalen Ultraschallführung während der intrakavitären Brachytherapie untersucht. Die ultraschallgestützte Applikation reduzierte die Uterusperforationsrate signifikant von 12,5 % auf 1,25 %. Zusätzlich verkürzte sich die Prozedurzeit, und die Dosisbelastung von Blase, Rektum und Sigmoid wurde signifikant reduziert.

Die Studie zeigt, dass Ultraschall eine effektive, sichere und kostengünstige Methode zur Verbesserung der Applikationsqualität und zur Reduktion von Komplikationen darstellt [426].

Knoth et al. (2022) untersuchten in ihrer Studie die Sichtbarkeit und Positionsgenauigkeit interstitieller Nadeln bei kombinierter intrakavitären/interstitiellen Brachytherapie mittels 3D-transrektalem Ultraschall (TRUS) im Vergleich zur MRT. Insgesamt waren 79 % der Nadeln auf TRUS sichtbar, wobei gerade Nadeln deutlich besser darstellbar waren als oblique Nadeln. Die Positionsabweichung zwischen TRUS und MRT betrug im Mittel nur 0,3 mm.

Die Ergebnisse zeigen, dass TRUS eine vielversprechende Echtzeit-Bildgebung für die Nadelplatzierung darstellt. Die Bildqualität ist jedoch begrenzt, insbesondere bei schrägen Nadeln. Die Kombination mit elektromagnetischem Tracking könnte zukünftig eine präzisere Echtzeit-Navigation und möglicherweise eine online-Planung ermöglichen [427].

Bei der Durchführung der bildgestützten Brachytherapie sollte beachtet werden. Die MRT vor Beginn der Radiochemotherapie und erneut vor sowie während der ersten Brachytherapie-Fraktion ist zentral, um eine präzise IGABT-Planung zu ermöglichen und die notwendige Gesamtdosis von ≥ 90 Gy EQD2 sicher zu erreichen. Ultraschall senkt nachweislich das Risiko von Uterusperforationen und unterstützt die sichere Platzierung von Applikatoren und interstitiellen Nadeln. MRT oder CT bleiben der Standard für die Therapieplanung, wobei wiederholte MRT-Untersuchungen eine adaptive, volumenbasierte Dosisanpassung ermöglichen.

10.1.5 Technik der simultanen Chemotherapie

Drei systematische Reviews zeigen, dass die primäre kombinierte Radio(chemo)therapie einen hoch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben und progressionsfreien

Überleben im Vergleich zu Radiotherapie alleine bringt [428], [429], [430] (siehe auch Kapitel 10.1.3). Eine weitere Metaanalyse von drei randomisierten Studien konnte auch in der adjuvanten Situation beim frühen Zervixkarzinom zeigen, dass durch eine zusätzliche platinhaltige Chemotherapie zu einer Strahlentherapie einheitlich in allen Studien das Todesfallrisiko reduziert und das progressionsfreie Intervall signifikant verlängert wird sowie eine Erhöhung der lokalen Kontrolle erreicht wird [431] (siehe auch Kapitel 10.1.6 Adjuvante Radio(chemo)therapie).

Die simultane Chemotherapie während der Bestrahlung erfolgt mit einer Cisplatin-Monotherapie. Üblicherweise werden mindestens 5 Gaben von je 40 mg/m2 KOF am Tag 1, 8, 15, 22, 29 der Bestrahlung gegeben. Eine alternative Dosierung mit identischer Dosisdichte ist die Applikation von 20 mg/m2 KOF am Tag 1 bis 5 jeweils der ersten und in der fünften Bestrahlungswoche [432]. Im seltenen Falle von Kontraindkationen gegen Cisplatin ist der Einsatz von z.B. Carboplatin eine Option. Kombinationstherapien zeigen keinen signifikanten therapeutischen Unterschied bei erhöhtem Nebenwirkungs-spektrum.

Im Falle einer schlechten Nierenfunktion aufgrund einer Harnstauungsniere ist die Entstauung vor Einleitung der Therapie mit geeigneten Maßnahmen indiziert.

10.1.6 Adjuvante Radio(chemo)therapie

10.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **B**	Die adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren zum Einsatz kommen.	
Evidenzlevel **1-** SIGN	[433], [434]	
	Starker Konsens	

Die adjuvante Radiochemotherapie kommt bei Patientinnen mit Risikofaktoren nach histopathologischer Aufarbeitung der radikalen Operation zum Einsatz. Die in der Leitliniengruppe definierten Indikationen hierzu sind bereits in Empfehlung 10.5 dargestellt. Im Folgenden wird auf die Hintergründe dieser Indikationen weiter eingegangen. Unabhängig von der jeweiligen Indikation ist die verschriebene Dosis. Die Standarddosis der adjuvanten Behandlung entspricht der elektiven Dosis der primären Radiotherapie von 45 - 50 Gy (ED 1.8) (u.a. NCCN). Auch das Bestrahlungsvolumen (PTV) gleicht dem oben beschriebenen Volumen der Lymphabflusswege und des Primärtumorbettes, des oberen Vaginaldomes. Wie oben beschrieben sollte auch in der adjuvanten Situation der komplette Lymphabfluss (obturatorische Lymphknoten, iliakal intern, extern sowie iliakal commune Lymphknotenstationen, sowie bei Befall auch die para-aortale Region) behandelt werden, wie es die RTOG-Guidelines zur Konturierung für intensitätsmodulierte Bestrahlungsvolumen 2008 empfehlen [397]. Da nach der Operation veränderte Lymphabflusswege vorherrschen können, kann ein reduziertes Behandlungsvolumen, wie es die alten Bestrahlungsgrenzen der früheren 4-Felder-Box oder „verkürzten 4-Felder-Box“ (bis zur Höhe des Promontoriums) vorgaben, zu

Randrezidiven führen und sollte vermieden werden [391]. Um die Langzeittoxizitäten gering zu halten wird auch hier, wie bei der primären Radio-Chemotherapie, der Einsatz neuer Bestrahlungstechniken zum Schutz der Risiko-Organe (siehe oben) gefordert.

International besteht der Konsens nach der GOG-92 sowie -109-Studie zur adjuvanten Situation des Zervixkarzinoms, die Indikationsstellung nach den sogenannten „Sedlis"-Kriterien zu beurteilen [435]. Hier werden die Risikofaktoren in „high- und intermediate risk" eingeteilt. Zu den „high-risk"-Faktoren zählen die Lymphknotenmetastasierung, die parametrane Infiltration sowie die positiven Schnittränder. Es genügt ein High risk Faktor, um die Indikation zur postoperativen Radio-Chemotherapie zu stellen. Während in den 90er Jahren über die Bestrahlungsindikation bei nur einem befallenen Lymphknoten diskutiert wurde, ist nach der GOG 109-Studie und deren Folgepublikationen der lokoregionäre und Overall-survival-Benifit auch in dieser Situation belegt [436]. Es konnte gezeigt werden, dass die Prognose von der Anzahl an befallenen Lymphknoten abhängig ist und insbesondere der Einsatz der simultanen Chemotherapie bei mehreren Lymphknotenmetastasen zum Tragen kommt. Ungeklärter bleibt die Situation der Mikrometastasen. Hierzu lassen sich nur wenige retrospektive Daten finden. Da jedoch die Voraussetzung für eine Mikrometastase eine lymphovaskuläre Invasion ist, sollte auch die Mikrometastasierung eine klare Indikation zur adjuvanten Bestrahlung darstellen [255], im Sinne einer „intermediären Risiko Indikation" (siehe im Folgenden).

Stellenwert der adjuvanten Radio- bzw. Radiochemotherapie bei intermediären Risikofaktoren

Während die sog. Peters-Kriterien die sog. major risk factors beschreiben, identifizieren die sog. Sedlis-Kriterien intermediäre Risikofaktoren für ein Rezidiv bei Zervixkarzinomen im Frühstadium nach radikaler Hysterektomie [437]. Zu den Sedlis-Kriterien zählen Tumorgröße, Stromainvasionstiefe und Lymphgefäßinvasion (LVSI). Patientinnen gelten als intermediäre Risikopatientinnen, wenn mindestens zwei dieser Faktoren vorliegen: (1) Tumorgröße ≥ 2 cm, (2) Stromainvasion > 1/3 und (3) LVSI. Die GOG-92-Studie (Gynecologic Oncology Group) zeigte, dass eine adjuvante Beckenbestrahlung bei Patientinnen, die die Sedlis-Kriterien erfüllten, die lokale Rezidivrate nahezu halbierte (15 % vs. 28 %, p < 0,008), das Gesamtüberleben jedoch nicht signifikant verbesserte. Eine 2025 veröffentliche systematische Metaanalyse unter Einschluss von 1504 Patientinnen und 9 Studien (lediglich eine randomisierte Studie) zeigte nach einem medianen Follow up von 48 bis 120 Monaten keine signifikante Verbesserung der Parameter Rezidiv, Lokalrezidiv, Gesamtüberleben durch die Radiotherapie [438], [439].

Die American Society for Radiation Oncology (ASTRO) empfiehlt zusammen mit der Society of Good Oncology (SGO), dem American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), der American Society of Clinical Oncology Professionals (ASCCP) und der American Society of Cancer Surgeons (ABS) eine alleinige Strahlentherapie für Patientinnen mit intermediärem Risiko und eine Radiochemotherapie für Patientinnen mit hohem Risiko [440].

Der potentielle Benefit einer adjuvanten Therapie bei allen Patientinnen, die die Sedlis-Kriterien erfüllen, wird weiterhin diskutiert [441], [442], [443], [444]. Auch der alleinige Nachweis von LVSI (L1 und/oder V1 im deutschsprachigen Gebrauch) ist mit schlechterer lokaler Kontrolle, DFS und OS verknüpft. LVSI ist v.a. bei kleinen und nodal-negativen Tumoren ein unabhängiger prognostischer Faktor [170], [445], [168],

[446], [447].

Die im letzten Jahr publizierte randomisierte Phase-III-Studie NRG/GOG-0263-Studie hatte gezeigt, dass eine adjuvante Radiochemotherapie mit wöchentlichem Cisplatin im Vergleich zur Radiotherapie alleine bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium I-IIA pN0 und intermediärem Risiko (LVSI, tiefe Stromainfiltration, Tumorgröße) nach radikaler Hysterektomie und Lymphadenektomie weder das rezidivfreie Überleben noch das Gesamtüberleben statistisch signifikant verbesserte. Das rezidivfreie Überleben nach drei Jahren betrug 88,5 % unter Radiochemotherapie und 85,4 % unter alleiniger Strahlentherapie (HR 0,698; 95 %-KI 0,408–1,192; p = 0,09). Auch beim Gesamtüberleben war die Radiochemotherapie im Vorteil, jedoch nicht statistisch signifikant (HR 0,586; 95 %-KI 0,286–1,199; p = 0,07). Therapiebedingt kam es zu einer sich nach 36 Wochen zurückbildenden, vorübergehenden Erhöhung der Grad 3 und 4 Toxizität von 15% in der Radiotherapie- auf 43% in der Radiochemotherapie [448], [449].

Die CERVANTES-Studie (NCT05170152) untersucht die Rolle der adjuvanten Radiochemotherapie versus Verzicht auf die adjuvante Therapie bei Zervixkarzinomen im FIGO-Stadium IB1-IIA bei Patientinnen, die die Sedlis-Kriterien erfüllen, einschließlich solcher mit nur einem Sedlis-Faktor oder alleiniger lymphovaskulärer Invasion (LVSI). In der CERVANTES-Studie werden Patientinnen mit intermediären Risikomerkmalen (gemäß Sedlis-Definition: Tumorgröße ≥ 2 cm, tiefe Stromainvasion, LVSI; mindestens zwei Faktoren) nach radikaler HE randomisiert entweder einer adjuvanten Radiochemotherapie oder einer Beobachtung zugeteilt. Primärer Endpunkt ist das rezidivfreie Überleben; sekundäre Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben und die behandlungsbedingte Toxizität. Die Rekrutierung wird 2027 beendet sein, so dass nicht vor 2030 onkologische Ergebnisse zu erwarten sind [450].

Bis zu einer abschließenden Bewertung sollte die klinische Entscheidung im Tumorboard die Anzahl der Risikofaktoren, deren Ausprägung (z.B. einfaches LVSI versus substantielles LVSI) und das Ausmaß der Stromainfiltration und Tumorgröße, Grading und Histologie abgewogen werden bzgl. Alter und Komorbiditäten der Patientin [451].

Bei selteneren Histologien wie dem Adenokarzinom oder dem adenosquamösen Karzinom, welche ca. 5 – 20 % aller Zervixkarzinom Histologien ausmachen, stehen vor allem die systemische Metastasierung im Vordergrund, weshalb hier der Einsatz einer Radiotherapie gerechtfertigt ist und ggfs über eine weitere adjuvante Chemotherapie diskutiert werden kann.

Noch seltener (ca. 2 % aller Histologien) ist das neuroendokrine Zervixkarzinom, welches gemäß der Literatur eine sehr schlechte Prognose hat. Es zählt zu den kleinzelligen Tumoren und sollte analog dieser auch primär mit einer intensivierten Radio-Chemotherapie oder gar einer trimodalen Therapie behandelt werden [452], [453].

Unabhängig von der Diskussion einer notwendigen adjuvanten Radiotherapie nach Operation des Zervixkarzinoms, gibt es zur Aufklärung wenig randomisierte Daten weder zur postoperativen Situation sowie zur Therapieentscheidung zwischen Operation und definitiver Radio-Chemotherapie. Die einzige randomisierte Studie zur Frage Operation versus Radiotherapie aus dem Jahr 1997 (41), die im Abschnitt 10.1.4 bereits beschrieben wurde, hat ihre 20 Jahres-Follow-up-Daten 2017 veröffentlicht [454]. Während einwandfrei zwischen Operation und Radiotherapie im damaligen FIGO-Stadium IB2 und IIA1 randomisiert wurde, zeigte sich zwar ein gleiches Overall-

Survival, jedoch wurden ca. 50 % der operierten Patientinnen zusätzlich adjuvant bestrahlt. In dieser Gruppe der operierten und bestrahlten Patientinnen zeigte sich eine deutlich vermehrte Spättoxizitätsrate.

Die trimodale Therapie (OP+Radio(chemo)therapie) verdoppelt somit die Rate schwerwiegender Langzeittoxizitäten ohne Verbesserung der onkologischen Ergebnisse und ist durch geeignete Maßnahmen der Patientinnenselektion entweder für die alleinige Operation ODER für die primäre Radio(chemo)therapie auf ein Mindestmaß zu reduzieren.

Die randomisierte STARS-Studie mit 1048 Patientinnen nach radikaler Hysterektomie wegen Zervixkarzinoms (Stadium IB oder IIA, mindestens ein histopathologischer Risikofaktor: Lymphknotenmetastasierung, Parametrienbefall, positiver Schnittrand, LVSI oder tiefe Stromainvasion) zeigte unter sequenzieller Chemoradiotherapie (jeweils zwei Zyklen Cisplatin / Paclitaxel vor und nach der Strahlentherapie) ein höheres krankheitsfreies Dreijahresüberleben als unter simultaner Chemoradiotherapie (wöchentliches Cisplatin) oder alleiniger Bestrahlung (90 % versus 85 % beziehungsweise 82 %) [455]. Die Aussagekraft wird jedoch durch den explorativen, lediglich nominal signifikanten Direktvergleich mit simultaner Chemoradiotherapie, eine im Haupttext nicht beschriebene Korrektur für Mehrfachvergleiche sowie Unterschiede in Chemotherapie, Behandlungsbeginn und Therapieabschlussraten eingeschränkt. Da zudem die erhobenen Lebensqualitätsdaten nicht berichtet wurden und gegenüber simultaner Chemoradiotherapie kein signifikanter Vorteil hinsichtlich der krebsbedingten Sterblichkeit nachgewiesen wurde, liefern die Ergebnisse Hinweise auf einen Nutzen des untersuchten sequenziellen Gesamtschemas, reichen allein jedoch nicht zur Etablierung eines neuen Therapiestandards aus.

10.1.7 Adjuvante (sekundäre) Hysterektomie nach kompletter Radio(chemo)therapie

Nach lege artis durchgeführter kombinierter simultaner Radio(chemo)therapie profitieren Patientinnen nicht quoad vitam von einer sekundären („adjuvanten“) Hysterektomie [456], [457], [458]. Unklar ist die Datenlage bei Patientinnen mit Residualtumor nach der Primärtherapie. Hierzu liegen retrospektive Daten vor, die einen möglichen Benefit für die Patientinnen mit nachgewiesenem Restbefund nahelegen [459] bzw. für eine Subgruppe von Patientinnen mit Adenokarzinomen [460]. Die Operation kann das Risiko für Komplikationen erhöhen. Deshalb wird als Salvage-Hyterektomie eher eine einfache HE als eine radikale empfohlen [461]. Der Nutzen des Eingriffs und seine Risiken sollten deshalb mit der Patientin differenziert diskutiert werden. Das Vorhandensein residueller Tumorbefunde ist ein Surrogatparameter für eine höhere Progressionswahrscheinlichkeit. Die Mehrzahl der sekundär hysterektomierten Patientinnen entwickelt im Verlauf eine Fernmetastasierung [462], [463], [464], [465]. (siehe Kapitel 9.8).

10.1.8 Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie

10.6	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Der Stellenwert der konsolidierenden Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie ist nicht gesichert.	
Evidenzlevel **1-** SIGN	[466], [467], [468]	
	Starker Konsens	

Aufgrund der hohen Rate von Fernmetastasen bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumoren (≥ FIGO-Stadium IIB), schlossen einige Studien die adjuvante („Konsolidierungs“-) Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie in ihr Behandlungsprotokoll mit ein [469], [470]. Eine weitere aktuelle randomisierte Studie (n = 515) [467] hatte im Prüfarm eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin 50 mg/m2 d1 und Gemcitabine, 1000 mg/m2 d1, d8 q21d appliziert. Das 3-Jahres-progressionsfreie Überleben und geringfügig auch das Gesamtüberleben war gegenüber dem Kontrollarm ohne adjuvante Chemotherapie signifikant verbessert, allerdings um den Preis der Verdopplung der Grad 3/4 therapiebedingten Akutnebenwirkungen (PFS 3 Jahre: 74,4 % vs 65,0 %; p = 0,029; PFS Gesamt: log-rank p = 0,0227; HR: 0,68 95 % KI, 0,49 – 0,95; OS (log-rank p = 0,0224; HR: 0,68; 95 % KI 0,49 – 0,95; Zeit zum Progress: log-rank p =0,0012; HR: 0,54; 95 % KI 0,37 – 0,79; Grad III/IV Toxizität: 86,5 % vs 46,3 %; p=0,.001, hierin auch zwei Todesfälle, die potentiell kausal mit der Toxizität zusammenhängen) [467]. Ein Cochrane-Review von 2010, in dem die Effekte von adjuvanter Radio(chemo)therapie vs. Radiotherapie beim Zervixkarzinom untersucht wurden, zeigte einen potentiellen zusätzlichen Benefit auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben (HR: 0,46 95 % KI 0,32 – 0,66, p = 0,000021, absolute Verbesserung um 19 % in 5 Jahren) durch eine konsolidierende Chemotherapie nach adjuvanter Radio(chemo)therapie allerdings bei hohem Verzerrungsrisiko durch die Anteil der Studie von Duenaz-Gonzales [471]. Eine zweite randomisierte Studie testete vierarmig die alleinige Radiotherapie mit und ohne adjuvante Chemotherapie sowie die simultane Radiochemotherapie mit und ohne adjuvante Chemotherapie und konnte weder für die alleinige Radiotherapie noch für die Radiochemotherapie durch die Hinzunahme einer adjuvanten Chemotherapie einen onkologischen Benefit nachweisen [472]. In der OUTBACK-Studie wurden 926 Patientinnen der FIGO-2008-Stadien IB1 nodal positiv, IB2, II, IIIB oder IVA auf eine Cisplatin-weekly-basierte Radiochemotherapie mit 45-50,4 Gy und Brachytherapie vs. selbe Radiochemotherapie gefolgt von adjuvanter Chemotherapie mit vier Zyklen Carboplatin AUC5 und Paclitaxel 155 mg/m² (alle 3 Wochen) randomisiert. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben als primärer Endpunkt betrug 72% mit vs. 71% ohne adjuvante Chemotherapie (Hazard Ratio 0,90, 95% CI 0,70-1,17, p=0,81). Das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben betrug mit adjuvanter Chemotherapie 63% und ohne 62% (Hazard Ratio 0,86, 95% CI 0,69-1,08, p=0,58) [468].

Auf der Basis der derzeit vorliegenden Literatur kann daher keine Empfehlung für eine zusätzliche Chemotherapie außerhalb von Studien gegeben werden.

10.1.9 Induktionschemotherapie vor Radiochemotherapie

10.7	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad **0**	Bei Patientinnen im Stadium IB/IIA mit pelvinem nodalem Befall (FIGO 2008; Lymphknoten bildgebend oder histologisch nachgewiesen; wird in FIGO 2018 als IIIC1 klassifiziert) und bei Patientinnen im Stadium IIB (FIGO 2018; also lokal II B UND N0) kann zusätzlich zu der in dieser Leitlinie beschriebenen Kombination aus externer Strahlentherapie, Brachytherapie und simultaner Cisplatin-Chemotherapie eine vorherige Induktionschemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel (entsprechend Schema der INTERLACE-Studie) durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **2** Oxford 2011	[473]	
	Starker Konsens	

Zur Rolle der Induktionschemotherapie vor definitiver Radiochemotherapie wurde die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-3-Studie GCIG INTERLACE durchgeführt [473]. Eingeschlossen wurden Patientinnen der Stadien FIGO (2008) IB1 nodal positiv, IB2, II, IIIB und IVA der histologischen Typen Plattenepithel-CA, Adeno-CA oder adenosquamöses CA. Patientinnen mit Lymphknotenbefall oberhalb der Aortenbifurkation waren ausgeschlossen. Lymphknotenpositivität war definiert als Größe von mindestens 15 mm in der kurzen Achse (CT oder MRT) oder PET-Positivität. Alle Patientinnen erhielten eine Radiochemotherapie mit externer Strahlentherapie (40-50 Gy in 20-28 Fraktionen, 3D-konformal oder IMRT) und Brachytherapie (2D- oder 3D-Technik; Image-guided Adaptive Brachyhterapy empfohlen), mit empfohlener Gesamtdosis EQD2 von mindestens 78 Gy in Punkt A, sowie 5 Gaben einer simultanen wöchentlichen Chemotherapie mit Cisplatin 40 mg/m². Im experimentellen Arm erfolgte eine Induktionstherapie mit Carboplatin AUC2 und Paclitaxel 80 mg/m² wöchentlich über sechs Wochen, mit Beginn der Radiochemotherapie in der siebten Woche.

Im Zeitraum 2012 bis 2022 wurden n=250 Patientinnen je Arm eingeschlossen (70% IIB, 11% IIIB), insgesamt waren 43% der Patientinnen nodal positiv. Mindestens vier Zyklen Cisplatin wöchentlich wurden im Standardarm in 90% sowie im experimentellen Arm mit Induktion in 85% gegeben. Nach medianer Nachbeobachtungszeit von 67 Monaten betrug das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben 72% mit Induktionstherapie und 64% ohne Induktion (HR 0,65, 95% KI 0,46-0,91, p=0,013) und das 5-Jahres-Gesamtüberleben 80% mit Induktion und 72% ohne Induktion (HR 0,60, 95% KI 0,40-0,91, p=0,015). Durch die Induktionschemotherapie wurde das Risiko isolierter distanter Rezidive abgesenkt (6,8% vs. 12%, p=0,046), nicht das Risiko isolierter lokaler / pelviner Rezidive (10,8% mit Induktion vs. 8,8% ohne Induktion). Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher traten in 59% mit Induktion vs. 48% ohne Induktion auf.

Die externe Strahlentherapie wurde im Standardarm und experimentellen Arm in 40% bzw. 42% als IMRT durchgeführt. Die Brachytherapie erfolgte in 70% bzw. 69% unter

Verschreibung der Dosis auf den Punkt A und in 30% (in beiden Armen) unter Verschreibung auf ein Volumen (Hochrisiko-Zielvolumen HRCTV). Die Gesamtdosis der Zervix umgerechnet auf Einzeldosen von 2 Gy (EQD2) betrug im Arm mit Induktion 79,4 Gy und im Standardarm 80 Gy.

Wenngleich die Studie formal positiv war, ist bei der Ableitung einer Behandlungsempfehlung die nicht dem in dieser Leitlinie dargelegten Behandlungsstandard entsprechende Durchführung der Radiochemotherapie zu berücksichtigen, was u. a. auf den langen Rekrutierungszeitraum ab 2012 und die Rekrutierung in teilweise weniger entwickelten Gesundheitssystemen zurückzuführen sein dürfte. Bei der Indikationsstellung und Beratung ist der Bezug zu der in der Studie verwendeten FIGO-Klassifikation 2008 sowie die zugrundeliegende Diagnostik (CT / MRT) zu berücksichtigen. Aufgrund der Einschränkungen wird die Empfehlung 10.7 als KANN-Empfehlung für jene Patientinnen ausgesprochen, die sich außerhalb der Kriterien für eine Radiochemotherapie in Kombination mit einer Immuntherapie mit Pembrolizumab befinden.

10.1.10 Immuntherapie während und nach primärer Radiochemotherapie

10.8	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patientinnen im Stadium III/IVA (FIGO 2014, das heißt Befall des unteren Vaginaldrittels und / oder Beckenwand und / oder Ureter (Hydronephrose) und / oder Rektum und / oder Blase und / oder Befall außerhalb des kleinen Beckens, unabhängig vom Nodalstatus) soll zusätzlich zur in dieser Leitlinie beschriebenen Kombination aus externer Strahlentherapie, Brachytherapie und simultaner Cisplatin-Chemotherapie eine simultane Therapie und sequentielle Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab (entsprechend Schema der KEYNOTE-A-18-Studie) durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **2** Oxford 2011	[474]	
	Starker Konsens	

In der randomisierten doppeblinden Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie KEYNOTE-A18 [474] wurden im Zeitraum 2020 bis 2022 n=1060 Patientinnen der Stadien FIGO 2014 IB2-IIB (jeweils nodal-positiv) oder III-IVA (jeweils nodal-positiv oder nodal-negativ) 1:1 auf die beiden folgenden Arme randomisiert: Radiochemotherapie bestehend aus externer Strahlentherapie mit 45-50 Gy in 23-28 Fraktionen (3D-Technik oder IMRT), Brachytherapie (25-30 Gy in 4-6 Fraktionen, Verweis auf GEC-ESTRO-Empfehlungen) und wöchentlicher Gabe von 5 Zyklen Cisplatin 40 mg/m², ergänzt durch 5 Gaben Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen (während Radiochemotherapie) gefolgt von 15 Gaben Pembrolizumab 400 mg alle 6 Wochen im experimentellen Arm, im Kontrollarm Gabe von Placebo.

Der Anteil der Patientinnen in den FIGO-Stadien 2014 III bis IVA betrug im Standardarm 57% und im experimentellen Arm mit Pembrolizumab 56%. Der Anteil von Patientinnen mit nur pelvin positiven Lymphknoten betrug 61% bzw. 62%, mit nur paraaortal positiven Lymphknoten 2% bzw. 3% und mit pelvin und paraaortal positiven Lymphknoten 18% bzw. 16%. Nach medianer Nachbeoabachtungszeit von 30 Monaten betrug das 3-Jahres-Gesamtüberleben 82,6% im Arm mit Pembrolizumab und 74,8% im Placebo-Arm (HR 0,67 (95% CI 0,50-0,90, p=0,004). Die Rate an Toxizitäten Grad 3 oder höher betrug 78% im Arm mit Pembrolizumab und 70% im Placebo-Arm. Subgruppenanalysen zeigten, daß der Vorteil im Gesamtüberleben vor allem in den Stadien FIGO 2014 III bis IVA vorlag (HR 0,57) und kaum in den Stadien 2014 IB2 bis IIB, welche in die Studie nur bei Nodalpositivität eingeschlossen wurden (HR 0,89). Das progressionsfreie Überleben wurde im Arm mit Pembrolizumab mit einer Hazard Ratio von 0,68 (95% CI 0,56-0,84) verbessert.

Die externe Strahlentherapie wurde in beiden Armen in 89% mit intensitätsmodulierter Technik (IMRT oder VMAT) durchgeführt. Die Gesamtdosis der Zervix umgerechnet auf Einzeldosen von 2 Gy (EQD2) betrug in beiden Armen im Median 87 Gy (83-92 Gy). Gegenüber anderen Studien z. B. der Studie INTERLACE zur Induktionschemotherapie ist in der Studie KEYNOTE A18 eine hohe Rate intensitätsmodulierter Techniken und eine deutlich höhere Gesamtdosis aus externer Strahlentherapie und Brachytherapie zu konstatieren, was auf den modernen Therapiezeitraum 2020 bis 2022 zurückzuführen ist.

In der CALLA-Studie wurden von 2019 bis 2020 n=770 Patientinnen[VD1] der Stadien FIGO 2009 IB2 bis IIB (jeweils nodal-positiv) oder IIIA bis IVA (jeweils jeglicher N-Status) auf eine Radiochemotherapie (externe Strahlentherapie 45 Gy, wöchentliche Gabe von Cisplatin oder Carboplatin, Brachytherapie in HDR-Technik 27,5-30 Gy oder LDR-Technik 35-40 Gy) mit vs. ohne simultane plus sequentielle Gabe von Durvalumab 1500 mg alle 4 Wochen über 24 Monate randomisiert [475]. 25% der eingeschlossenen Patientinnen waren im Stadium IIB und 44% bzw. 45% im Stadium IIIB, 73% bzw. 76% waren nodal positiv. Im primären Endpunkt progressionfreies Überleben zeigte sich kein signifikanter Vorteil für die Hinzunahme von Durvalumab (HR 0,84, 95% CI 0,65-1,08, p=0.17). In den Subgruppen bestand die stärkste Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in der Gruppe mit einer PD-L1-Expression von ≥20% (HR 0,62, 95% CI 0,42-0,91).

10.1.11 Neoadjuvante Radio(chemo)therapie

10.9	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Die neoadjuvante Radio(chemo)therapie vor geplanter OP soll außerhalb von Studien nicht angewandt werden.	
	Starker Konsens	

Therapiekonzepte der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie schließen verschiedene Patientengruppen mit sehr unterschiedlichen Tumorstadien, Behandlungskonzepten, Strahlentherapietechniken und -dosierungen und unterschiedlichen Chemotherapien mit ein. Obwohl vielversprechende Ansprechraten beobachtet wurden, konnte keine der Studien einen klaren Vorteil bzgl. des Gesamt- oder erkrankungsfreien

Überlebens verglichen mit der Standard-Radio(chemo)therapie oder primären radikalen Operation darstellen [476], [477], [478], [479], [480]. Zwei Metaanalysen von 2012 und 2013 spiegeln die unklare Datenlage wider [481], [482] (siehe Kapitel 11.1). Unterschiedlichste operative Konzepte erschweren zusätzlich die Vergleichbarkeit. Aufgrund der ca. 10 %igen Rate schwerer postoperativer Komplikationen ohne erwiesenen Benefit sollte dieses Therapiekonzept außerhalb klinischer Studien nicht angewendet werden [476], [477], [478], [479], [480] (siehe Kapitel 11.1).

10.1.12 Tumorblutung: Rolle von Strahlenherapie und Embolisation

Nicht selten präsentieren Patientinnen mit großen Zervixkarzinomen, aber einem kurativen Behandlungsansatz, Tumorblutungen, die vor Einleitung oder während der laufenden Radiochemotherapie auftreten können. Die Embolisation ist wirksam zur schnellen Blutstillung und im Allgemeinen sicher, mit hohen Raten an Blutstillung und niedrigen Raten an schwerwiegenden Komplikationen.

Nicht selten werden solche Patienten ohne Rücksprache mit dem behandelnden Radioonkologen mit einer Embolisation der tumorversorgenden Gefäße versorgt, was die Sauerstoffversorgung des Tumors beeinflusst.

Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass eine Tumorembolisation vor Beginn der Radiochemotherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom und Tumorblutung mit einem negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben einhergeht [483]. Eine kürzlich durchgeführte retrospektive Kohortenstudie zeigte, dass Patientinnen, die vor der definitiven Radiochemotherapie eine Embolisation der Beckengefäße erhielten, ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben aufwiesen als Patientinnen ohne Embolisation (Hazard Ratio 2,60, $p < 0,05$), obwohl das krankheitsfreie Überleben nicht signifikant unterschiedlich war. Die Mehrheit der embolisierten Patientinnen wies ein fortgeschrittenes FIGO-Stadium und niedrige Hämoglobinwerte auf, was die Ergebnisse beeinflussen könnte. Der Zusammenhang blieb jedoch auch nach statistischer Adjustierung für die Ausgangsmerkmale bestehen [484].

Frühere Studien beobachteten einen Trend zu einem verringerten krankheitsspezifischen Überleben und einer schlechteren lokalen Tumorkontrolle bei embolisierten Patientinnen. Eine multivariate Analyse legte jedoch nahe, dies auch durch zugrunde liegende Tumoreigenschaften (wie größere Tumorgröße, höhere Blutungswahrscheinlichkeit und niedrigere Hämoglobinwerte) zurückzuführen war. Die neuesten Daten deuten jedoch auf einen unabhängigen Zusammenhang mit einem schlechteren Gesamtüberleben hin. Die verfügbaren Daten sprechen für Vorsicht, da die Embolisation die Tumordurchblutung und damit die Strahlenempfindlichkeit beeinträchtigen kann. Bei einer akuten Tumorblutung sollte zunächst tamponiert werden und die Therapie zügig begonnen werden, da im Laufe der Strahlentherapie die Tumorblutungen schnell sistieren. Eine Tumorblutung darf nicht den Beginn der Strahlentherapie verzögern und impliziert nicht ein palliatives Therapiekonzept [485].

10.1.13 Ovarerhalt und Fertilität

10.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Zum Erhalt der hormonellen Funktion des Ovars sollte der jungen Patientin die Ovariopexie und hochkonformale Strahlentherapietechniken angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Durch eine Ovariopexie bei jungen prämenopausalen Patientinnen vor Beginn der Radio(chemo)therapie kann im Kontext mit modernen Techniken eine deutliche Reduktion der Ovardosis erreicht werden kann [486], [487]. Voraussetzung ist eine suffiziente Ovariopexie deutlich oberhalb des pelvinen Bestrahlungsfelds [488] (siehe Kapitel 8.6). Nutzen und Risiken sind mit der Patientin zu besprechen. Das Vorliegen von Adenokarzinomen, schlecht differenzierten Tumoren, der Nachweis von lymphovaskulärer Invasion sind als Risikofaktoren anzusehen [489]. Das Risiko für ovarielle Metastasen beträgt 1 % für Plattenepithelkarzinome und 6 % für Adenokarzinome [490].

Zu den Fragen zur Hormonsubstitution nach Plattenepithel- bzw Adenokarzinom und nach Adnexektomie beidseits oder nach Radiatio mit Verlust der ovariellen Fuktion verweisen wir auf die in Überarbeitung befindliche Leitlinie zur „Hormontherapie (HT) in der Peri- und Postmenopause“ (AWMF-Registernummer: 015/062).

10.1.14 Adjuvante Brachytherapie

Der Leitliniengruppe liegen für den Einsatz der vaginalen Brachytherapie im Sinne einer Scheidenstumpfprophylaxe beim Zervixkarzinom im Gegensatz zum Endometriumkarzinom keine Studienergebnisse vor. Auf der Basis individueller Therapiekonzepte ist die Diskussion einer Brachytherapie des Scheidenstumpfes nach Hysterektomie mit R1- oder knapper R0-Resektion im Bereich des Scheidenstumpfes, großen Tumoren, initialem Vaginalbefall oder ausgeprägter lymphovaskulärer Invasion in Kombination mit Teletherapie möglich [491].

10.1.15 Intraoperative Radiotherapie

Die intraoperative Radiotherapie (IORT) ist ein Verfahren zur lokalen Dosisaufsättigung von im Rahmen einer operativen Resektion definierten Hochrisikobereichen, z. B. Arealen mit erwartetem oder gesichertem Tumorrest sowie klinisch oder histologisch nachgewiesen befallenen Lymphknotenstationen. Sie wird typischerweise mit hohen Einzeldosen von 10-20 Gy mit Elektronen, niedrigenergetischen Photonen (100-250 kV) oder als Brachytherapie unter Einsatz von an das Tumorbett angepassten Moulagen eingesetzt. In Fallserien und nicht randomisierten Studie wurde die IORT sowohl in Konzepte der Rezidivtherapie als auch der Primärbehandlung integriert [492], [493], [494], [495], [496]. Einzelfälle zeigen einen positiven Effekt, wobei dieser aber auch durch zusätzliche Risikofaktoren beeinflußt wird. Dies ist ein Verfahren, welches außerhalb von Studien aktuell keinen Stellenwert hat.

10.1.16 Anämie unter Radio(chemo)therapie

D. Vordermark

10.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **B**	Während einer Radiotherapie oder Radio(chemo)therapie des Zervixkarzinoms sollte der Hämoglobinwert überwacht werden und bei Werten unterhalb von 10 g/dl (6,2 mmol/l) mittels Transfusion korrigiert werden.	
Evidenzlevel **2++** SIGN	[95]	
	Starker Konsens	

Eine Anämie vor oder während einer primären Radio(chemo)therapie der Patientin mit Zervixkarzinom ist mit klinischen Faktoren (Tumorgröße, Stadium) assoziiert und ist ein unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben [497], [498]. In klinischen Serien von Patientinnen, bei denen keine systematische Transfusion erfolgte, waren erniedrigte Hämoglobin- (Hb-) Werte im Therapieverlauf mit einem ungünstigen Überleben verbunden [498]. In einer gepoolten Analyse von 494 Patientinnen zweier Studien der Gynecologic Oncology Group (GOG) zur Radio(chemo)therapie war insbesondere der Hb-Wert adjustiert an das Tumorstadium unter Therapie („mittlerer wöchentlicher Tiefstwert“) prognostisch [497].

Die in einer älteren randomisierten Studie beschriebenen positiven Effekte einer Transfusion auf das Überleben nach Radiotherapie des Zervixkarzinoms wurden in der neueren Literatur aufgrund methodischer Fehler in Frage gestellt [499]. In einer modernen Analyse an 2454 Patientinnen aus dem Therapiezeitraum 1980 bis 2011 war das Auftreten eines Hämoglobin-Tiefstwertes unter Therapie von < 10 ng/ml in der multivariaten Analyse sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Gruppe der mit simultaner Radiochemotherapie behandelten Patientinnen prognostisch für das krankheitsfreie Überleben [500]. Die Autoren empfahlen eine Transfusion bei Patientinnen mit prätherapeutischen Werten < 10 ng/ml.

Der Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Faktoren zur Vorbeugung oder Behandlung einer Anämie bei der Radio(chemo)therapie der Patientin mit Zervixkarzinom erbrachte in vier randomisierten Studien keine positiven Ergebnisse: es zeigten sich erhöhte Raten an thromboembolischen Ereignissen ohne Verbesserung der Tumorkontrolle, des Gesamtüberlebens oder des rezidivfreien Überlebens [501], [502], [503], [504].

10.1.17 Hyperthermie beim Zervixkarzinom

10.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **0**	Die lokoregionäre Hyperthermie kann bei der Therapie des lokoregionären Rezidivs oder des primären Zervixkarzinoms ≥ FIGO-Stadium (2009) IIB in Kombination mit der perkutanen Radiotherapie eingesetzt werden.	
Evidenzlevel **1-** SIGN	[505]	
	Starker Konsens	

10.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die lokoregionäre Hyperthermie soll qualitätsgesichert und standardisiert erfolgen, möglichst im Rahmen von wissenschaftlichen Studien.	
	Starker Konsens	

Durch den Einsatz der Hyperthermie bei malignen Erkrankungen soll deren eigenständige zytotoxische Wirkung sowie der fördernde Einfluss der Temperaturerhöhung auf eine gleichzeitig verabreichte Radiotherapie oder Chemotherapie („Radiosensitizser“, „Chemosensitizer“) ausgenützt werden [506]. Es wird die lokale/lokoregionäre Hyperthermie von der Ganzkörper-Hyperthermie unterschieden. Da sich die bislang publizierten Studie zur Anwendung der Hyperthermie beim Zervixkarzinom mit einer Ausnahme [507] nur auf die lokale/regionale Anwendung der Hyperthermie beziehen, gelten die folgenden Aussagen ausschließlich für die lokale/regionale Hyperthermie-Behandlung des Zervixkarzinoms.

Da die Wirksamkeit der Hyperthermie maßgeblich von der präzisen Energieabgabe, der Temperaturverteilung im Zielvolumen und der Sicherheit für umliegende Gewebe abhängt, ist eine strukturierte Qualitiy Assurance (QA) essenziell.

Zwischen verschiedenen Zentren bestehen erhebliche Unterschiede in QA-Prozessen, Messmethoden und technischen Parametern. Diese Variabilität kann zu deutlichen Unterschieden in der erreichten thermischen Dosis und damit in der klinischen Wirksamkeit führen.

De Lazzari et al. (2024) empfehlen in ihrer Studie die Entwicklung internationaler QA-Leitlinien, regelmäßige interinstitutionelle Vergleichsmessungen, standardisierte Phantom-Tests und die Integration von QA-Anforderungen in Akkreditierungsprogramme. Diese Maßnahmen sollen die klinische Qualität und Sicherheit der Hyperthermie-Therapie langfristig verbessern [508].

Die praktische Durchführung einer lokalen/regionalen Tiefenhyperthermie muss sich an Guidelines halten [509].

Im Rahmen einer 2012 publizierten Cochrane-Meta-Analyse wurden verschiedene Studien betreffend die Primärtherapie (Radiotherapie +/- Hyperthermie) von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Tumorstadium FIGO IIB-IVA, davon 74 % FIGO IIIB) verglichen [505]. Während die einzelnen Studien teilweise widersprüchliche Daten lieferten, konnte in der Meta-Analyse durch die Kombination von Radiotherapie mit Hyperthermie eine statistisch signifikante Verbesserung der Ansprechraten, eine Verminderung der Lokalrezidiv-Rate, sowie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden, wobei sich die therapiebedingten Nebenwirkungen in den beiden Kollektiven nicht unterschieden [505]. Da heute die Radiochemotherapie bei der Primärtherapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms als Standardbehandlung angesehen wird, war es von Bedeutung, ob auch die Kombination Hyperthermie + Radiochemotherapie zu einer Verbesserung des Therapieerfolgs führen würde. Harima et al. (2016) zeigten in einer kleinen, randomisierten, multizentrischen Studie an 101Patientinnen (FIGO-Stadium IB-IVA), dass weder das krankheitsfreie Überleben noch das Gesamtüberleben durch die Kombination der Radiochemotherapie mit Hyperthermie signifikant verbessert werden konnten [510].

Wang et al. (2020) haben in einer randomisierten Studie mit 373 Patientinnen (FIGO IB–IV) die Kombination aus Hyperthermie und simultaner Radiochemotherapie untersucht. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate war in der Hyperthermie-Gruppe signifikant höher (81,9 % vs. 72,3 %). Die lokale Kontrolle war numerisch verbessert, jedoch nicht signifikant[511].

Akute und späte Toxizitäten unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Tumorgröße und FIGO-Stadium waren unabhängige prognostische Faktoren. Die Studie zeigt, dass die Ergänzung der Standard-Radiochemotherapie durch Hyperthermie das Überleben verbessern kann, ohne die Verträglichkeit zu beeinträchtigen.

IJff et al. (2022) analysierten in einem systematischen Review die Qualität uund Durchführung der eingesetzten Hyperthermie. Mehrere randomisierte Studien zeigen, dass die Kombination aus Radiotherapie und Hyperthermie (Thermoradiation) gegenüber Radiotherapie allein eine signifikant bessere lokale Kontrolle und ein verbessertes Überleben erzielt – insbesondere bei FIGO-III-Tumoren [512].

Für Patientinnen, bei denen Cisplatin kontraindiziert ist, stellt Thermoradiation eine evidenzbasierte Alternative dar. Die Qualität der Hyperthermie hing jedoch stark von Erfahrung, Technik und Echtzeit-Temperaturkontrolle ab.

11 Medikamentöse Therapie

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Medikamentöse Therapie

Dieses Kapitel wurde deutlich gekürzt. In dem vorliegenden Kapitel werden die neoadjuvanten und adjuvanten Therapiesituationen behandelt. Alle weiteren Therapiesituationen werden in den entsprechenden Kapiteln behandelt.

F.A. Stübs, M.W. Beckmann, B. Zimmer, D. Oehrke, A. Mustea, A. Sturdza

In den letzten Jahren gab es die Zulassung von einer Reihe von neuen medikamentösen Systemtherapien für die Patientin mit Zervixkarzinom. Dazu gehören neue Systemtherapien in der metastasierten Situation sowie die Kombination von Checkpointinhibitoren in Kombination mit einer Radiochemotherapie. Grundsätzlich kann die Systemtherapie in unterschiedlichen Situationen (neoadjuvant, adjuvant, Rezidiv- beziehungsweise Palliativsituation) entweder alleine als medikamentöse Therapie (Chemotherapie, zielgerichtete Therapie) oder in Kombination mit der Strahlentherapie eingesetzt werden (siehe Kapitel 8 Grundlagen der Therapie, Kapitel 9 Operative Therapie, Kapitel 10 Strahlentherapie, Kapitel 17 Lokalrezidiv, Kapitel 18 Metastasen). Es ist so, dass die zervixkarzinomspezifischen Tumortypen (Plattenepithel- und Adenokarzinom) weniger gut als andere Genitalkarzinome (zum Beispiel das Ovarialkarzinom) auf eine medikamentöse Therapie ansprechen. In dem vorliegenden Kapitel wird sich auf die (neo-)adjuvante Systemtherapie konzentriert. Die Systemtherapie in Kombination mit Strahlentherapie, in der Lokalrezidiv- und metastasierten Situation wird in den entsprechenden Kapiteln behandelt.

11.1 Neoadjuvante medikamentöse Therapie

11.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad **0**	Eine medikamentöse neoadjuvante Therapie kann bei ausgewählten Risikopatientinnen (insbesondere bei schwangeren Patientinnen) durchgeführt werden.	
Evidenzlevel **1-** SIGN	[513], [514]	
	Starker Konsens	

Der Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) hat bei mehreren Organentitäten einen Vorteil insbesondere im Hinblick auf die lokale Operabilität gezeigt (z.B. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (AWMF-Registernummer 032/045OL), [515]). Somit ist dieses Therapieprinzip auch Bestandteil von Untersuchungen bei der Patientin mit Zervixkarzinom. Aktuell ist diese Therapieoption kein Standard. Die Datenlage zur neoadjuvanten Chemotherapie ist insgesamt sehr heterogen und teilweise widersprüchlich. Auch werden in den verschiedenen Metaanalysen und systematische Reviews häufig unterschiedliche Patientinnenkollektive, Tumorstadien und Methoden (NACT + Operation versus RCHT; NACT + Operation versus Operation sowie teilweise trimodale Therapiekonzepte) miteinander

verglichen [516], [517], [518], [519], [520], [421]. Im nachfolgenden sollen die wichtigsten Studien wie RCTs und einige ausgewählte Metaanalysen aufgezeigt werden.

Neoadjuvante Chemotherapie vor einer Operation

Eine Cochrane-Analyse von 2012 zeigte, dass die neoadjuvante Chemotherapie – geplant vor anschließender Operation – in einer Dosierung von Cisplatin >25 mg/m² pro Woche und einem Intervall der Gesamtapplikation von weniger als 14 Tagen zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,75, 95 % KI 0,61 – 0,93, P = 0,008) und des Gesamtüberlebens (HR 0,77, 95 % KI 0,62 - 0.96, P = 0,02) führt [521]. Bei Verwendung des Random-Effekt-Models war der Effekt nicht mehr signifikant darstellbar (OR 0,60, 95 % KI 0,32 – 1,12, P = 0,11). Aufgrund der geringen Patientenzahl in den zugrundeliegenden 6 Studien (n=1.078) empfehlen die Autoren aber weiterhin keinen Einsatz außerhalb von Studien.

Eine Meta-Analyse von 2016 konnte in den Stadien IB1 bis III keine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens (Gesamtüberleben: (OR 1,17; 95 % KI: 0,85 – 1,61; P = 0,35) und des krankheitsfreien Überlebens (OR 1,09; 95 % KI: 0,77 – 1.56; P = 0,62) durch die neoadjuvante Chemotherapie zeigen [522]. In diese Metaanalyse wurden 739 Patientinnen aus 5 randomisierten RCT's eingeschlossen. Es konnte eine signifikante Reduktion der Lymphknotenmetastasen (OR 0,45 95 % KI 0,29 – 0,7; P = 0,0005) und an Parametrieninfiltration (OR 0,48 95 % KI 0,25 – 0,92; P = 0,03) gezeigt werden, allerdings ohne Einfluss auf das Gesamt- oder Krankheitsfreie Überleben. In einem RCT von 2016 wurden 109 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom (FIGO Ib2-IIb) neoadjuvant mit Chemotherapie behandelt. 50 Patientinnen bekamen Irinotecan (60 mg/m² d1 d8 d15, q21d) und Cisplatin (70mg/m² d1 q21d) und 59 Patientinnen bekamen Cisplatin in der gleichen Dosis in Kombination mit Paclitaxel (175 mg/m² d1, q21d). 110 Patientinnen wurden direkt mittels PIVER III und pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie operiert. Nach drei Jahren waren noch 95,3 % der Patientinnen aus dem Kontrollarm am Leben und 92,5 % im Interventionsarm (p=0,341). Beim krankheitsfreien Überleben war der Kontrollarm ebenfalls überlegen (94,4 % vs. 90,6; P= 0,280). Zwischen den beiden Chemotherapie-Armen konnte ebenfalls kein klinisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamt- und das krankheitsfreie Überleben festgestellt werden. In den Interventionsarmen waren die Lyhmphgefäßinvasion (P = 0,002) und die Strominvasion deutlich geringer (P = 0,001). Allerdings konnte kein Unterschied in der Anzahl der positiven Lymphknoten dargestellt werden (P = 0,698). In diesem RCT wurde die Anzahl der adjuvanten Bestrahlungen (58,9 % vs. 63,3 %, P = 0,472) und adjuvanten Radiochemotherapien (41,1 % vs. 48,2 %, P = 0,296) durch die neoadjuvante Chemotherapie gesenkt. Die Rezidivrate war im Interventionsarm deutlich höher als im Kontrollarm (10 vs. 6 Rezidive) [523]. In einer Metaanalyse mit 1302 Patientinnen mit Zervixkarzinom (FIGO IB-IIB) konnte beim Gesamtüberleben zwischen den Patientinnen, die neoadjuvante Chemotherapie bekommen haben, und den Patientinnen, die direkt operiert worden sind, kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (OR 1,07 95 % KI 0,48 – 2,41, P = 0,86). Allerdings war die Rate an positiven Lymphknotenmetastasen in dieser Metaanalyse durch die neoadjuvante Chemotherapie signifikant reduziert (OR 0,57 95 % KI 0,41 – 0,79 P = 0,0008) [524]. In einem weiteren RCT wurden im 774 Frauen mit einem Zervixkarzinom (FIGO 2018: 1B3 und IIA2) eingeschlossen. 353 Frauen erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie mit 2 Zyklen Cisplatin 70–85 mg/m2 and Paclitaxel 165–175 mg/m2. 368 Patientin wurden direkt operiert. In Bezug auf das PFS und das OS nach 5 Jahren gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studien Armen; PFS 80,5% vs. 83,8% (HR 0,828; 95% KI, 0,574–1,254; P = 0,320) und OS 85,8% vs. 87,8% (HR 0,750; 95% KI, 0,426–1,321; P = 0,319;). Allerdings

waren die beiden Studienarme nicht ausgeglichen. So gab es z. B. NACT-Arm größere Tumore [525].

Neoadjuvante Chemotherapie vor Operation versus primäre Radiochemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Operation versus primärer Radiochemotherapie wurde in einem RCT mit 633 Patientinnen verglichen. Es wurden Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO IB2-IIB eingeschlossen. Es wurden drei Zyklen Carboplatin AUC5 oder AUC6 d1, q21d und Paclitaxel 175mg d1, q21d gegeben. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben. Die primäre Radiochemotherapie war der Kombination aus neoadjuvanter Chemotherapie und radikaler Hysterektomie in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben überlegen (HR 1,38, 95% KI 1,02 – 1,87, P = 0,038). Ein klinisch nicht signifikanter Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben konnte für die neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit der radikalen Hysterektomie gezeigt werden (75,4 % vs. 74,7 %; HR 1,025 95% KI 0,752 – 1,398 P= 0,87). Die hämatologischen Nebenwirkungen haben in der Gruppe der Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie deutlich überwogen. [419]. In einem weiteren RCT erhielten 626 Frauen mit FIGO IB2 – IIB eine NACT gefolgt von einer Operation (PIVER III-V radikale Hysterektomie mit pelviner LNE mit oder ohne einer paraaortalen LNE) vs. eine RCHT. Im Rahmen der NACT erhielten die Frauen eine Cisplatin- Monochemotherapie oder eine Cispatin-basierte Kombinationstherapie. Im Falle von LK-Metastasen, Parametrieninfiltration oder R1-Situation wurde eine adjuvante Radio-(chemo)therapie empfohlen. Im RCHT-Arm wurde 5-6x Cisplatin (40 mg/m2) wöchentlich in Kombination mit einer Radiotherapie (GD 45-50Gy) gegeben. Im Falle eines Residualtumors war die adjuvante Hysterektomie erlaubt. Der primäre Endpunkt war das 5-jahres OS. Im NACT-Arm war das 5-jahres OS 72% und im RCHT-Arm 76% (95KI 4 – 11, P= 0,291). Das 5-jahres PFS war 57% im NACT-Arm und 66% im RCHT-Arm (HR, 0,73; 95% KI, 0,57 – 0,93; P = 0,011;). In 48% wurde eine adjuvante Radiotherapie nach erfolgter NACT gegeben. In 8% wurde nach einer RCHT eine adjuvante radikale Hysterektomie durchgeführt. In der Subgruppenanalyse war das PFS bei Frauen mit FIGO IIB, Alter >50 Jahre, BMI ≤ 25 im RCHT-Arm tendenziell besser. Auch das OS war in den letzten beiden genannten Subgruppen im RCHT-Arm tendenziell besser. Ein Nachteil der Studie ist die lange Rekrutierungszeit von 12 Jahren. Seit Durchführung der Studie haben sie ich die Techniken der Radiotherapie deutlich verbessert und es gibt keine Daten zur Kombination einer Immuntherapie mit einer NACT bzw. einer RCHT [526].

Entscheidend für die Effektivität einer neoadjuvanten Chemotherapie ist die Ansprechrate unter Therapie. In mehreren Metaanalysen konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und des krankheitsfreien Überlebens zwischen Respondern und Non-Respondern gezeigt werden [527], [528], [529], [513]. Zhu et al. haben in einer Metaanalyse mit 4727 Patientinnen mit Zervixkarzinom (FIGO IB2-IVa) eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei klinischen Respondern gezeigt (HR 3,36 95 % KI 2,41 – 4,69). Die Hazard ratio war bei den Patientinnen, die pathologisch angesprochen hatten noch höher (HR 5,45 95 % KI 3,42 – 8,70). Die Effekte waren auch für das krankheitsfreie Überleben darstellbar [527]. In einer weiteren Metaanalyse war die Odds Ratio für das 5-jahres Überleben 5,785 (95 % KI 4,124 – 8,115) [528]. In einer weiteren Metaanalyse konnten diese Daten bestätigt werden. Für das 5-jahres DFS
war die Hazard Ratio 0,26 (95% KI 0,16–0,42, P= 0,64) für ein frühes Ansprechen auf die NACT [530].

Eine wesentliche, wenn auch experimentelle Indikation der neoadjuvanten Chemotherapie beim Zervixkarzinom ist der Wunsch nach Fertilitätserhalt bei Frauen im

gebärfähigen Alter. Laios et al. haben insgesamt sieben Studien mit 86 Patientinnen mit Zervixkarzinom im gebärfähigen Alter eingeschlossen. Die meisten Chemotherapieprotokolle waren Cisplatin-basiert. Nach neoadjuvanter Chemotherapie und fertilitätserhaltender Chirurgie wurden fünf von zehn Frauen schwanger (0,49 95 % KI 0,32 – 0,66) und vier von zehn Frauen haben ein Kind lebend geboren (0,42 95 % KI 0,32-0,53) [514]. In einer weiteren Metaanalyse mit 88 schwangeren Frau, die neoadjuvante Chemotherapie bei Zervixkarzinom bekommen haben, waren 80,7 % der Kinder bei Geburt gesund. Nach einem medianen Follow-Up von 17 Monaten waren alle Kinder gesund. Das durchschnittliche Gewicht der Neugeborenen betrug 2.163,2 g. Zu 81 Frauen lagen Langzeitdaten vor. Davon bekamen 16 Frauen (19,8 %) ein Rezidiv und 11 Frauen (90 %) sind am Zervixkarzinom verstorben [531]. Es konnte keine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens durch den Einsatz der neoadjuvante Chemotherapie gezeigt werden [531]. In einer Metaanalyse wurden 18 Publikationen mit 249 Frauen, die eine fertilitätserhaltende Therapie wünschten, eingeschlossen. Die häufigste Chemotherapie war eine Cisplatin-haltige Therapie. Die häufigste Operation war die vaginale radikal-Trachelectomie (n=46 Patientinnen (40,7%)). Eine Messerkonisation wurde bei 26 Patientinnen (23%) durchgeführt. Eine abdominale radikale Trachelektomie wurde bei 13 Patientinnen (11,5%), eine laparoskopische radikale Trachelektomie bei 13 Patientinnen (11,5%), eine Laser Konisation in 8 Patientinnen (7,1%) und eine einfache vaginale Trachelektomie bei 7 Patientinnen (6,2%) durchgeführt. Auch wurden 7 Lokalrezidive und eine Fernmetastasierung beschrieben [532]. In einer weiteren Metaanalyse wurden 10 Studien mit insgesamt 338 Frauen mit Wunsch nach fertilitätserhaltender Therapie eingeschlossen. Nach einer NACT gefolgt von einer vaginalen radikale Trachelektomie wollten 39% der Frauen schwanger werden. Von diesen Frauen wurden insgesamt 70% schwanger und davon brachten 63% ein lebendes Kind zur Welt. Die Rezidivrate lag bei 10%. 2,9% der Frauen sind im Verlauf verstorben. Nach einer alleinigen abdominalen radikalen Trachelektomie versuchten 40% der Frauen schwanger zu werden. 21% der Frauen sind im Verlauf schwanger geworden, was zu einer Geburtenrate von 42% führte. Die Rezidivrate lag bei 6,9% und 3,4% der Frauen sind im Verlauf verstorben. Der Einsatz der NACT führte zu einer höheren Rate an Schwangerschaften mit vergleichsweise ähnlichem onkologischem Outcome [348].

Eine neoadjuvante medikamentöse Therapie kann Patientinnen angeboten werden, wenn im Rahmen der präoperativen Diagnostik bereits Risikofaktoren festgestellt wurden, die die Notwendigkeit einer postoperativen Radiochemotherapie definieren (siehe Empfehlung 11.1). Dies ist in folgenden klinischen Situationen der Fall:

- Bulky Disease mit einer bildgebenden dokumentierten Tumorgröße von größer 4 cm,
- Bildgebender Verdacht auf positive Lymphknoten,
- Vorliegen von mehreren histopathologisch definierten Risikofaktoren wie G3, L1, V1.

Bei der Indikationsstellung zur Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie sind Nutzen und Risiken gegeneinander abzuwiegen. Nach der vorliegenden Literatur besteht die Absicht einer neoadjuvanten medikamentösen Therapie in einer Verbesserung der Operabilität, da die Inzidenz positiver Lymphknoten und einer parametranen Infiltration reduziert wird [533], [521]. Weiterhin wird durch eine neoadjuvante medikamentöse Chemotherapie die Notwendigkeit einer adjuvanten Radiochemotherapie reduziert (OR 0,57; 95 % KI 0,33 – 0,98) [533], [534], [520]. Diesen möglichen Nutzen müssen die Risiken und Nebenwirkungen einer dosisintensivierten platinhaltigen

Chemotherapie (z.B. Nephrotoxizität, Ototoxizität und hämatologische Nebenwirkungen) gegenübergestellt werden.

Die Dokumentation des Therapieerfolges durch die neoadjuvante Chemotherapie kann durch die vaginale Ultraschalluntersuchung oder eine Kernspintomographie des Beckens durchgeführt werden. Entscheidend hierbei ist, dass immer das Verfahren gewählt wird, welches als primäres Diagnoseverfahren eingesetzt wurde (siehe Kapitel 6 Diagnostik). Wird nach einer neoadjuvanten Chemotherapie eine Operation durchgeführt, so ist derzeit unklar, welche Auswirkung tumorbefallene Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie auf die weitere Therapie haben. Zudem ist unklar, in welchen Resektionsgrenzen operiert werden soll. Intraoperativ ist eine suffiziente Beurteilung der ehemaligen Tumorausbreitung nicht möglich. Daher sollte in der Form operiert werden, die zuvor geplant gewesen war.

11.2	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	Die Bedeutung tumorbefallener Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie für die weitere Therapieplanung ist unklar.	
	Starker Konsens	

Trotz systematischer Suche konnte keine Literatur identifiziert werden, die eine Aussage zum Stellenwert befallener Lymphknoten nach neoadjuvanter Therapie möglich macht. Somit bleibt die Frage nach dem Ausmaß der Therapie bzw. der adjuvanten Therapie sowohl für die operativen Standardverfahren als auch für das Konzept der TMMR (nach einer neoadjuvanten Chemotherapie) ungeklärt.

11.2 Adjuvante medikamentöse Tumortherapie

Bezüglich einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie nach Operation oder nach Bestrahlung bzw. Radio(chemo)therapie ist aufgrund der großen Heterogenität der Studien und der zum Teil kleinen Fallzahlen keine Aussage möglich. In einem RCT wurden 337 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom FIGO (2009) IB bis IIA mittels radikaler Hysterektomie und pelviner und/oder paraaortaler LNE operiert. Anschließend wurden die Patientinnen 1:1 in einen Arm mit adjuvanter Chemotherapie (Cisplatin 75–80 mg/m2 und Paclitaxel 135–175 mg/m) oder einer adjuvanten RCTH (Cisplatin 35-40mg/m² und 45–50.4 Gy/4–7 wöchentlich) randomisiert. In beiden Armen hatte die Hälfte der Patientinnen ein Tumorstadium FIGO IB1. Das 3 Jahres PFS war in beiden Armen 91,9% und nach 5 Jahren 90,6% für die adjuvante Chemotherapie und 90% für die adjuvante RCHT. Das 3-jahres OS und das 5-jahres OS war 95,6% und 93,7% im adjuvanten Chemotherapie Arm versus 95,6% und 92,4% im adjuvanten RCHT Arm [535].

Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie wurde bei Hochrisikopatientinnen mit mehreren Risikofaktoren L1, V1, tiefer Stromainfiltration, bei R1-Resektion oder fortgeschrittenen Tumoren (≥ FIGO-Stadium IIB) gestellt. Nach den vorliegenden Studien führt eine konsolidierende Chemotherapie nach Operation bzw. nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie zu keiner sicheren Verbesserung des Gesamtüberlebens bei erhöhter Toxizität [536] (siehe auch Kapitel 10 Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie).

12 Supportivtherapie

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Supportivtherapie

Diese Kapitel wurde deutlich gekürzt und verweist im Wesentlichen auf die Dachleitlinie die „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 2.0 – April 2025 AWMF-Registernummer: 032/054OL“

R. Mager, S. Wagner, M. Kloke

Die Supportivtherapie ist ein integraler Bestandteil des Behandlungskonzeptes. Die Nebenwirkungen können als akute Veränderungen während bzw. direkt im Anschluss an die Therapie oder als Spätfolgen auftreten.

12.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die Supportivtherapie zur Prophylaxe und Minimierung therapie- oder tumorbedingter Symptome soll leitliniengerecht erfolgen.	
	Starker Konsens	

12.1 Antiemetische Prophylaxe und Therapie

Wir verweisen an dieser Stelle auf die „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 2.1 – Juni 2026 AWMF-Registernummer: 032/054OL“.

Die Querschnittsleitlinie behandelt ausführlich folgende Bereiche:

12.1.1 Tumortherapie induzierte Anämie

Verweis auf Kapitel 3 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.1.2 Prophylaxe der Tumortherapie induzierten Neutropenie mit granulopetischen Wachstumsfaktoren

Verweis auf Kapitel 4 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.1.3 Tumortherapie induzierte Nausea und Emesis

Verweis auf Kapitel 5 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.1.4 Tumortherapie induzierte Diarrhoe

Verweis auf Kapitel 6.6 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.1.5 Orale Mucositis durch systemische Tumortherapie

Verweis auf Kapitel 7 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.1.6 Tumortherapie induzierte Hauttoxizität

Verweis auf Kapitel 8 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.1.7 Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

Verweis auf Kapitel 9 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.1.8 Ossäre Komplikationen

Verweis auf Kapitel 10 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.1.9 Paravasate

Verweis auf Kapitel 11 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.1.10 Immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) durch Immuncheckpoint-Inhibitoren

Verweis auf Kapitel 13 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.1.11 Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie

Verweis auf Kapitel 12 in der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.2 Lokoregionäre Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten lokoregionären Nebenwirkungen sind nicht Bestandteil der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“.

12.2.1 Lymphödem

Die Standardtherapie der Lymphödeme ist die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE). Diese besteht aus folgenden aufeinander abgestimmten Komponenten:

- Hautpflege und falls erforderlich Hautsanierung
- Manuelle Lymphdrainage, bei Bedarf ergänzt mit additiven manuellen Techniken
- Kompressionstherapie mit speziellen mehrlagigen, komprimierenden Wechselverbänden und/oder lymphologischer Kompressionsstrumpfversorgung
- Entstauungsfördernde Sport-/Bewegungstherapie
- Aufklärung und Schulung zur individuellen Selbsttherapie

Die Therapieziele bestehen darin, die Erkrankung in einen ödemfreien Zustand oder in ein niedrigeres Lymphödem Stadium zurückzuführen und dadurch eine nachhaltige Befundstabilität, Verbesserung der Lebensqualität, Teilhabe an gesellschaftlichen und beruflichen Lebensbereichen zu ermöglichen und Komplikationen vorzubeugen. Die Kombination der KPE mit dem Selbstmanagement und Aufklärung sichert die Langzeit-Therapieerfolge [537].

12.2.2 Vaginaltrockenheit, Vaginalstenose und Vaginalfibrose

Die radiogen- und/oder chemotherapieinduzierte Trockenheit der Vagina kann beim Zervixkarzinom durch die Applikation von inerten Gleitgelen vermindert werden. Im Einzelfall kann bei hohem Leidensdruck unter sorgfältiger Risikoabwägung und entsprechender Aufklärung der Patientin eine lokale Östrogenbehandlung durchgeführt werden. Ca. 4-6 Wochen nach Ende der Strahlentherapie, die die Vaginalregion einbezogen hat, ist die mechanische Dilatation (Vaginaldilatatoren, Bepanthentampons) ein mögliches Instrument zur Prophylaxe der Vaginalstenose [538].

12.2.3 Sexuelle Funktionsstörungen

Die ausreichende Information der Patientinnen über Auswirkungen der Therapie auf ihr Sexualleben und über die Möglichkeiten prophylaktisch-therapeutischer Maßnahmen (z.B. vaginale Dilatation) ist ein existenzieller Bestandteil der Therapie der Patientin mit Zervixkarzinom [538](siehe auch Kapitel 15.5 Kapitel 15.5).

13 Psychoonkologie

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Psychoonkologie und Lebensqualität

Das vorliegende Kapitel wurde verändert (Gliederung analog zu LL Endometrium, Verweis auf S3 LL Psychoonkologie deutlicher, die Empfehlungen wurden teilweise gestrichen und in anderen Empfehlungen integriert). Der Abschnitt 13.2 "Messung der Lebensqualität" wurde gestrichen, weil Lebensqualität kein exklusiv psychoonkologisches Thema ist.

B. Hornemann, F. Mumm

Dieses Kapitel wurde in Anlehnung an die bereits bestehende S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Langversion 2.1, 2023, AWMF-Registernummer: 032-051OL erstellt Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2023). Leitlinienprogramm Onkologie

13.1 Psychoonkologische Hilfen

13.1	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	Die psychoonkologische Versorgung von Patientinnen mit Zervixkarzinom ist ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar.	
	Starker Konsens	

Patientinnen mit einem Zervixkarzinom weisen eine Reihe von psychosozialen Belastungen auf [539], [540], [541], [542], [543]. Neben Beeinträchtigungen der psychischen Befindlichkeit, stehen Störungen der Sexualfunktionen im Vordergrund, die Auswirkungen auf das Selbstwertgefühl, das Körperbild und die wahrgenommene sexuelle Attraktivität und damit auch die Lebensqualität der Patientinnen haben. Beim Zervixkarzinom ist die Sexualität der Patientinnen besonders beeinträchtigt, wenn eine umfassende Operation oder Radio(chemo)therapie durchgeführt werden musste und es zu Verwachsungen im Behandlungsbereich oder zu einer Verkürzung der Scheide gekommen ist. Zudem können therapiebedingte Nervenverletzungen die Lubrikation stören. Eine Radio(chemo)therapie kann zu Strahlenfibrosen oder Fistelbildung führen und das Scheidengewebe anfälliger für Infektionen machen. Alle diese Behandlungen können den Geschlechtsverkehr, unter anderem durch Schmerzen, sehr erschweren, wenn nicht unmöglich machen [544], [545].

Die psychosoziale Beratung und psychoonkologische Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom ist integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge und stellt eine interdisziplinäre Aufgabe dar [542], [543], [546], [547], [548] . Die psychoonkologische Versorgung der Patientinnen wird auf der Basis eines interdisziplinären Ansatzes zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert. Die psychoonkologischen Maßnahmen sollen in ein Gesamtkonzept der onkologischen Behandlung integriert werden.

Hierfür sollte der behandelnde Arzt über psychoonkologische Basiskompetenzen verfügen. Darüber hinaus sollte eine psychoonkologische Fachkraft in das Behandlungsteam integriert sein, um die psychoonkologische Beratung und Behandlung durchführen zu können.

13.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Eine psychosoziale Beratung und Unterstützung soll allen Patientinnen und deren Angehörigen in jeder Krankheitsphase bedarfsgerecht und niederschwellig angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Psychosoziale Hilfen (Beratung und psychoonkologische Behandlung) umfassen eine patientengerechte Information und Beratung, eine qualifizierte psychosoziale Diagnostik, sowie eine gezielte psychosoziale Unterstützung. Diese schließt die Verarbeitung der Erkrankung, der Behandlung und der auftretenden Nebenwirkungen und Folgeprobleme sowie den Umgang mit fortbestehenden Funktionsstörungen und weiteren krankheits- oder behandlungsassoziierten Einschränkungen wie wirtschaftlichen Schwierigkeiten und Fragen zur Rückkehr ins Erwerbsleben ein. Konkret können diese Maßnahmen also im Sinne von psychologischen/psychoonkologischen Interventionen, Beratung durch Sozialarbeiter, onkologische Rehabilitationen oder weitere professionelle Einrichtungen erbracht werden. Diese Hilfen richten sich an Betroffene und Angehörige des Umfeldes und betreffen die gesamte Krankheitsphase von Diagnose, Aufklärung, Therapie, supportiver Behandlung, Rehabilitation, Nachsorge und ggf. palliativmedizinischer Versorgung.

13.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die Feststellung des individuellen Bedarfs sowie die daraus abgeleitete Beratung und Behandlung soll entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL; Version 2.1 2023) über ein standardisiertes Screeningverfahren erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die diagnostische Abklärung sowie Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen sollten entsprechen der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL, Version 2.1 2023, Aktualisierung in 2021 erwartet) erfolgen [547]. Dies beinhaltet, dass die Patientin frühzeitig nach Diagnosestellung oder im Behandlungsverlauf über die Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden sollte. Hierbei sollte eine enge Absprache mit allen in die Versorgung der Patientin involvierten Personen (z. B. Gynäkologischer Onkologe, Hausarzt, Frauenarzt, Radioonkologe, ambulanter Pflegedienst...) angestrebt und ein kontinuierlicher Informationsfluss sichergestellt werden [542].

Zur Feststellung der psychosozialen Belastungen sowie des psychoonkologischen Behandlungsbedarfs sollen standardisierte und validierte Screeningverfahren eingesetzt werden [549]. Der Einsatz eines psychoonkologischen Screeninginstrumentes sollte frühestmöglich erfolgen und in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus der Patientin (z.B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt durchgeführt werden. Entsprechend den Vorgaben in der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032 - 051OL) wird vor allem die Verwendung des Distress Thermometers oder der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) empfohlen [550]. Im Falle eines positiven Ergebnisses eines Screening soll ein diagnostisches Gespräch zur weiteren diagnostischen Abklärung erfolgen.

Psychoonkologische Interventionen sind entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL Version 1.1 Januar 2014) definiert als eine nicht-pharmakologische Intervention, in welcher psychologische Methoden wie z. B. Psychoedukation, Stressbewältigungstraining, Psychotherapie, Entspannungsverfahren allein oder in Kombination, von einem professionellen Therapeuten in einer persönlichen Interaktion mit Krebspatienten durchgeführt werden, um deren psychische und soziale Belastungen zu vermindern und die Lebensqualität zu erhöhen. Zu den psychoonkologischen Interventionen gehören:

- Entspannungsverfahren
- Psychoedukation
- Psychotherapie (Einzel, Gruppe, Paar)
- Psychosoziale Beratung
- Künstlerische Therapie

Die genannten psychoonkologische Interventionen sind sowohl bei schweren psychischen Belastungen, Paarkonflikten sowie bei psychischen Störungen insbesondere depressive Störungen und Angststörungen indiziert [551]. Die psychoonkologischen Interventionen sollten am individuellen Bedarf der Patientin ausgerichtet werden [552] und dem in der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032/051OL, Version 2.1 2023) festgelegten Algorithmus folgen. Ebenso sollte der Wunsch der Patientin berücksichtigt sowie der Partner und die Angehörigen in die psychosoziale Beratung und Behandlung der Patientin eingebunden werden.

13.4	**Konsensbasierte Empfehlung**	**modifiziert 2026**
EK	Das Thema Sexualität soll in den unterschiedlichen Phasen des Behandlungsprozesses und der Nachsorge bei Patientinnen mit Zervixkarzinom aktiv exploriert werden, um weiteren Unterstützungsbedarf und entsprechende Hilfestellungen einleiten zu können.	
	Starker Konsens	

Probleme der Sexualität sollten von den Behandlern immer aktiv angesprochen werden, da aufgrund der Schambesetztheit sowie Tabuisierung des Themas Sexualität die Patientinnen von sich aus das Thema selten ansprechen.

13.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Untersuchungen zur Lebensqualität bei Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen sowohl in klinischen Studien als auch in der Versorgungsforschung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Die Einbeziehung von Lebensqualität als patientenrelevanter Ergebnisparameter gewinnt in der medizinischen und gesundheitswissenschaftlichen Forschung zunehmend an Relevanz [553] . Lebensqualität stellt mittlerweile ein gut etabliertes Kriterium zur Bewertung des Therapieerfolges dar, bei dem die Patientenperspektive im Mittelpunkt steht. Insbesondere in der Onkologie kann die Steigerung oder Erhaltung der Lebensqualität neben der Verringerung von Morbidität und Mortalität als ein wichtiges Behandlungsziel bezeichnet werden. Vor allem wenn höhere Responseraten neuer Wirkstoffe oder Kombinationen mit einer erhöhten Toxizität und einem verstärkten Nebenwirkungsprofil einhergehen, erlangt die Lebensqualität von Patienten und Patientinnen an Bedeutung. Die explizite Erwähnung von Lebensqualität im SGB V unterstreicht zudem die gesundheitspolitische Relevanz der Thematik in Deutschland.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als ein multidimensionales Konstrukt zu verstehen, das physische, psychische und soziale Aspekte der Gesundheit zusammenfasst und dabei das subjektive Empfinden in den Vordergrund stellt [553]. Neben dem körperlichen Status liegt der Fokus der Lebensqualitätsforschung also u. a. auch auf dem psychischen Zustand und den sozialen Beziehungen.

Mittlerweile existiert eine Vielzahl von standardisierten und validierten Instrumenten, mit denen das komplexe Konstrukt Lebensqualität gemessen werden kann.

Zur Erfassung der Lebensqualität empfiehlt die EORTC eine komplementäre Erhebung der Lebensqualität [553]: generische (EORTC QLQ-C30; FACT-G) [467], entitätsspezifische (EORTCQLQ-CX24; FACT-Cx) [553] sowie ggf. ergänzende Einzelitems (z.B. aus der EORTC Item-Library) für bisher nicht abgebildete Symptombereiche [553].

Weitere Informationen zur Lebensqualität finden sich in der Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen (Version 2.1 – August 2023 AWMF-Registernummer: 032-051OL)

14 Integrative Medizin

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Integrative Medizin

Verweis auf die S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischen PatientInnen und auf die S3-Leitlinie Ernährung und Ernährungsmedizin in der Onkologie. Das Kapitel wurde teilweise gekürzt.

C.C. Hack, M.W. Beckmann

14.1 Einführung

Ziele der komplementären und alternativen Medizin, auch oftmals unter dem Begriff Integrative Medizin subsumiert, sind es, Nebenwirkungen zu reduzieren, das allgemeine Wohlbefinden und/oder die Lebensqualität zu steigern und so einen eigenen Beitrag zur Krankheitsbewältigung zu leisten. Immer mehr Gesunde und Kranke nutzen die Möglichkeiten der Integrativen Medizin. Hierzu zählen exemplarisch Homöopathie, Akupunktur, Yoga, Hypnose, Meditation, Pflanzentherapie, Diätkonzepte, Nahrungsergänzungsmittel oder Sport. Sowohl von Patienten- als auch von ärztlicher Seite gewinnen diese Medizinformen immer mehr Zulauf und werden von vielen bereits als Bestandteil der derzeitigen Medizin gesehen [554]. Insbesondere Frauen scheinen für diese Methoden sehr empfänglich zu sein.

Aussagen über die Sicherheit der Therapien sind zumeist aufgrund geringer bis mangelnder Datenlage schwierig. Aufgrund der Prävalenz dieser Methoden muss die konventionelle Medizin sich mit diesen Therapiekonzepten auseinandersetzen, um möglichen Nutzen zu finden aber auch Schaden für die Patientinnen abzuwenden.

Die S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischen PatientInnen stellt für alle Onkologinnen und Onkologen auf höchst möglichem Evidenzniveau Empfehlungen dar, welche die Patientensicherheit und auch die Behandlungsqualität erhöhen sollen (S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen Langversion 2.0 – Mai 2024 AWMF-Registernummer: 032/055OL). Diese Leitlinie ist auch für Zervixkarzinompatientinnen gültig.

14.2 Begriffsdefinition

Integrative Medizin ist ein übergeordneter Begriff, unter dem das Zusammenspiel von wissenschaftlicher evidenzbegründeter Medizin („Schulmedizin“) und komplementärer erfahrungsbezogener Medizin („Komplementärmedizin“) verstanden wird. Hierbei werden komplementäre Methoden, die zur ganzheitlichen Betreuung beitragen sollen, als Ergänzung in die derzeitigen Medizinkonzepte integriert [555], [556]. Unter dem Begriff Komplementäre und Alternative Medizin (im Englischen: Complementary and Alternative Medicine; (CAM)) werden alle komplementären und alternativen Heilmethoden zusammengefasst.

Unter dem Eindruck der Krankheit und gegebenenfalls eigenen Konzepten zur Krebsätiologie kann es für die betroffene Patientin schwierig sein, rational begründbare Entscheidungen zu treffen. Dieses Kapitel soll einen Überblick über die verschiedenen Behandlungsoptionen und deren Wirksamkeit geben

14.3 Beratung zum Bereich Komplementärer und Alternativer Medizin (CAM)

14.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Eine Beratung zu Komplementären und Alternativen Methoden (CAM) soll erfolgen. Wenn Patientinnen entsprechende Methoden anwenden, soll dies erfasst werden, um mögliche Kontraindikationen und Interaktionen auszuschließen.	
	Starker Konsens	

Aufgrund der vorgenannten Verbreitung der Anwendung der Methoden und deren möglichen Interaktionen bei Radio- und/oder Chemotherapie ist es aus medizinischer Sicht wichtig, die Patientinnen auf Möglichkeiten der Interaktion hinzuweisen. Darüber hinaus haben die Patientinnen den Wunsch, objektive Informationen zu diesen Methoden zu erhalten [557]. Der medizinischen Notwendigkeit einerseits und dem Wunsch der Patientinnen andererseits sollte Rechnung getragen werden (siehe S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen [80]

14.4 Bedeutung alternativmedizinischer Methoden

14.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Alternativmedizinische Behandlungsoptionen, d. h. Maßnahmen, die unter Verzicht auf Methoden der konventionellen Medizin versuchen, Frauen mit Zervixkarzinom zu behandeln, sollen abgelehnt werden.	
	Starker Konsens	

Zur Wirksamkeit von alternativen Behandlungsmethoden (z.B. Misteltherapie, Vitamin C, Homöopathie) beim Zervixkarzinom gibt es keine belastbaren Daten. Alternative Therapieverfahren, die anstelle der konventionellen Medizin eingesetzt werden, werden bezüglich Nebenwirkungen, Interaktionen und Prognoseverschlechterung als bedenklich und nicht geeignet eingestuft.

Untersuchungen zur Alternativen Medizin in anderen Tumorentitäten zeigten ausschließlich ein ungünstigeres Überleben bei Anwendung alternativer Methoden [558], [559], [560], [561], [562], [563]. Daher sind diese Methoden abzulehnen.

14.5 Bedeutung komplementärmedizinischer Methoden

Bei den komplementärmedizinischen Methoden unterscheidet man zwischen Maßnahmen, die die Wirksamkeit der Behandlung oder die Prognose verbessern und solchen, die die Nebenwirkungen von Behandlungen verringern sollen. Die Mehrzahl der Methoden sind ausgeschlossene Methoden nach § 135 SGB V, und daher keine vertragsärztlichen Leistungen zulasten der GKV.

Es gibt sehr wenige Publikationen zur Integrativen Medizin bei Zervixkarzinompatientinnen, die dem Evidenzniveau entsprechen. Aus diesem Grund wird auf allgemeine Empfehlungen zur Integrativen Medizin, die für alle gynäkologische Tumoren gleichermaßen gültig sind, verwiesen. Dies sind insbesondere Empfehlungen zur Ernährungstherapie, körperlichen Aktivität und Sport sowie Vitamin D. Weiterführende Hinweise zur Integrativen Medizin sind der S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, der S3-Leitlinie Mammakarzinom und der S3-Leitlinie Ernährung und Ernährungsmedizin in der Onkologie zu entnehmen (S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen Version 2.0, Mai 2024, AWMF-Registriernummer 032/055OL. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 5.02, Mai 2025, AWMF-Registriernummer: 032-045OL. Interdisziplinäre S3-Leitlinie Ernährung und Ernährungsmedizin in der Onkologie, Langversion 1.01, August 2025, AWMF-Registriernummer: 073 - 006OL).

14.5.1 Reduktion von Nebenwirkungen

14.5.1.1 Misteltherapie

Die einzige Untersuchung zur Misteltherapie beim Zervixkarzinom kommt zu dem Schluss, dass die Misteltherapie bzgl. des Gesamtüberlebens vorteilhaft ist. Die Untersuchung hat jedoch erhebliche methodische Mängel; so ist z. B. die Auswahl der Patientinnen für die Matched-Pair-Analyse nicht berichtet [564]. Bei anderen Tumorentitäten konnte bislang kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden [565]. Im Hinblick auf die Lebensqualität soll sich die Misteltherapie positiv auswirken, qualitativ hochwertige Studien dazu stehen aus [565].

14.5.1.2 Enzymtherapie

In einer prospektiven, randomisierten Studie bei 120 indischen Patientinnen wurde die zusätzliche Enzymtherapie mit Papain, Trypsin und Chymotrypsin zur Strahlentherapie beim Zervixkarzinom geprüft. Die Analyse der Befunde ergab signifikante Unterschiede im Hinblick auf strahlentherapie-bedingte Hautreaktionen, gastrointestinale sowie urogenitale Beschwerden zugunsten der mit Enzymen behandelten Therapiegruppe [566]. Aufgrund dieser Datenbasis sind weitere Studien sinnvoll, eine allgemeine Empfehlung zur Enzymtherapie kann derzeit jedoch nicht abgeleitet werden.

14.5.2 Fazit für die Praxis

Eine wissenschaftlich fundierte komplementärmedizinische Behandlung beim Zervixkarzinom ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt kaum möglich. Zu den meisten Methoden liegen zu wenige und qualitativ zu schlechte Studien vor. Entsprechend können die genannten (und auch andere) Methoden nicht empfohlen werden. Allgemeine Empfehlungen der Integrativen Medizin zu Ernährungstherapie, Vitamin D und körperlicher Aktivität, die für alle gynäkologischen Tumor gleichermaßen gültig sind, können jedoch sinnvolle integrativmedizinische Maßnahmen sein. Entsprechend der S3-Leitlinie für Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen kann die komplementärmedizinische Beratung der Zervixkarzinompatientin sinnvoll sein, um die Behandlungsqualität und -sicherheit insgesamt zu erhöhen. Weiterführende, gut geplante Studien mit einem klaren Fokus auf einzelne Substanzen oder Methoden und auf die Besonderheiten der Patientin mit Zervixkarzinom erscheinen sinnvoll und notwendig.

15 Rehabilitation

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Rehabilitation

Die Statements sind unverändert. Es wurde eine Empfehlung zur Prähabilitation aufgenommen. Der Hintergrundtext wurde redaktionell und inhaltlich überarbeitet.

R. Mager, S. Wagner, U. Henscher, M. Raschkowski

15.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die medizinisch-onkologische Rehabilitation dient der spezifischen Behandlung von Krankheits- und Therapiefolgestörungen. Alle Patientinnen sollen über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Beantragung und Inanspruchnahme von Rehabilitationsmaßnahmen informiert und beraten werden.	
	Starker Konsens	

15.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Therapiebedingte Störungen sollen bei der Rehabilitation und Nachsorge erfragt und behandelt werden.	
	Starker Konsens	

15.1 Berufliche Reintegration

Alle PatientInnen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussrehabilitation (AHB), Heilbehandlung und ambulanten Rehabilitationsangeboten eingehend zu informieren und zu beraten. Hierzu sollen die jeweils behandelnde Ärztin (m/w/d) und Sozialarbeiterin (m/w/d) zusammenarbeiten. Die Rehabilitationsfähigkeit ergibt sich aus einer positiven Motivation der Patientin und der körperlichen und psychischen Fähigkeit, die angebotenen Reha-Programme zielorientiert zu nutzen.

Der Rehabilitationsbedarf im somatischen und psychosozialen Bereich ergibt sich aus der Feststellung der Krankheits- und Behandlungsfolgestörungen in Orientierung an Einteilungsprinzipien der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF; International Classification of Functioning, Disability and Health)-der WHO (2001). Diese lassen sich in Funktionsstörungen, Fähigkeitsstörungen, Beeinträchtigungen sowie Kontext- und Risikofaktoren detaillierter unterscheiden und auch kodiert erfassen.

Entsprechend erfordert die Beurteilung von Rehabilitationsbedürftigkeit (z. B. im Rahmen des Antragsverfahrens) neben Betrachtung der biomedizinischen Gesundheitsprobleme die Berücksichtigung bio-psycho-sozialer Beeinträchtigungen.

Die Rehabilitation erfolgt stationär oder ambulant, gegebenenfalls als Mischform, jedoch immer interdisziplinär und multimodal.

15.1.1 Prärehabilitation

15.3	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad **0**	Bei Patientinnen mit geplanter onkologischer Operation aufgrund eines Zervixkarzinoms kann ein standardisiertes perioperatives Enhanced-Recovery-After-Surgery (ERAS)-Protokoll angewendet werden.	
Evidenzlevel **4** Oxford 2011	[567]	
	Starker Konsens	

Perioperative Prärehabilitationsmaßnahmen (Enhanced-Recovery-Programme, ERAS) zielen darauf ab, die postoperative Erholung durch standardisierte, multimodale Maßnahmen zu beschleunigen und Komplikationen zu verringern. Zu den zentralen Elementen gehören eine umfassende präoperative Aufklärung, der Verzicht auf routinemäßige Darmvorbereitung, verkürzte Nüchternzeiten mit präoperativer Kohlenhydratgabe, standardisierte und opioidsparsame Anästhesie- und Analgesieverfahren, ein zielgerichtetes Flüssigkeitsmanagement, die Vermeidung unnötiger Drainagen sowie eine frühe Mobilisation und Ernährung nach der Operation.

Die Evidenz zur Wirksamkeit von ERAS bei gynäko-onkologischen Operationen wurde in einem aktuellen Cochrane-Review (n = 7, 747 Patientinnen) systematisch aufgearbeitet [568].

Die Einführung von ERAS-Programmen bei gynäkologischen Tumoren gilt als sicher. Studien zeigen, dass sie den Klinikaufenthalt verkürzen, die Darmfunktion schneller wiederherstellen und Rückaufnahmen senken ohne mehr Komplikationen, Todesfälle oder Kosten zu verursachen. Die Evidenz ist jedoch begrenzt.

Zu Langzeiteffekten von ERAS (Überleben, Rezidivrate, Lebensqualität) liegen derzeit keine belastbaren Daten vor.

15.1.2 Ziele der Rehabilitation

Die Onkologische Rehabilitation ist bei Patientinnen mit Zervixkarzinom nach Abschluss der Primärtherapie der nächste Therapieschritt, um in die alltägliche familiäre, soziale und berufliche Normalität zurückzufinden.

Die Onkologische Rehabilitation hat als globales Gesamtziel die Wiedererlangung eines körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens. Bei chronischen Krankheitsfolgeschäden soll durch Begleitung und Betreuung Hilfestellung gegeben werden, unvermeidliche Behinderungen und Beschwerden zu akzeptieren oder zu kompensieren und das Leben wieder zur eigenen Zufriedenheit eigengestalterisch zu führen.

Die Onkologische Rehabilitation hat das Ziel eine erheblich gefährdete oder bereits geminderte Erwerbsfähigkeit wesentlich zu bessern oder wiederherzustellen, zumindest aber eine Verschlechterung abzuwenden.

Die Onkologische Rehabilitation hat das Ziel Pflegebedürftigkeit zu vermeiden oder den Zeitpunkt einer Pflegebedürftigkeit nach hinten zu verschieben.

15.1.3 Überwindung körperlicher, seelischer und sozialer Folgen

In der Onkologischen Rehabilitation erfolgt in einem multidisziplinären Setting basierend auf ICF und bio-psycho-sozialem Model:

- Diagnostik der Folgestörungen von Krebserkrankung und -therapie
- Erstellung eines individuellen Rehabilitationsplanes
- Multidisziplinäre Behandlung der spezifischen Folgestörungen, z.B. lokale Folgestörungen aufgrund der Operation oder Strahlentherapie oder wegen Östrogenmangels, Dyspareunie, Störungen am unteren Harntrakt oder Darm, Lymphödeme oder chronisches tumorassoziiertes Fatigue Syndrom.
- Sport- und Physiotherapeutisches Trainingsprogramm zur Steigerung von Kraft und Kondition sowie zur Überwindung oder Kompensation spezifischer Folgestörungen
- Physikalische Therapie, Hilfsmittelversorgung
- Ergotherapie
- Psychoonkologisches Angebot mit Einzel- und Gruppenangeboten, Entspannungsverfahren, Kreativtherapien
- Soziale Beratung zur beruflichen, häuslichen, familiären oder sozialen Situation
- Informationsvermittlung zur Erkrankung und zu gesunder Lebensführung
- Motivation und Schulung zu gesunder Lebensführung sowie zum eigenverantwortlichen Umgang mit Erkrankung und Gesundheit

15.1.4 Berufliche Hilfestellungen

Folgestörungen durch das Zervixkarzinom und die durchgeführten antitumoralen Therapien können eine Beeinträchtigung der beruflichen Leistungsfähigkeit mit sich bringen. Nach einer Krebserkrankung besteht ein höheres Risiko auf Arbeitslosigkeit, Arbeitsplatzwechsel, Reduzierung der Stundenzahl und geringere Entlohnung.

Eine wichtige Aufgabe der Onkologischen Rehabilitation ist es, zu helfen diese Nachteile und Risiken auszugleichen:

- Reicht die Leistungsfähigkeit der Rehabilitandinnen mittelfristig für die Anforderungen am Arbeitsplatz aus?
- Kann die Rehabilitandin ihre Tätigkeit weiterhin im bisherigen zeitlichen Umfang ausüben?
- Benötigt die Rehabilitandin eine leidensgerechte Ausstattung des Arbeitsplatzes?
- Ist ein innerbetrieblicher Arbeitsplatzwechsel nötig?
- Benötigt die Rehabilitandin Leistungen zur Teilhabe (zum Beispiel berufliche Weiterbildungsmaßnahmen)?
- Ist die Leistungsfähigkeit im Erwerbsleben aufgehoben?

Die Onkologische Rehabilitation ist geeignet, Patientinnen auf ihrem Weg zurück ins Erwerbsleben kompetent zu unterstützen. Dabei wird sie dem Auftrag aus dem Grundgesetz „Niemand darf wegen seiner Behinderung benachteiligt werden“ (Art. 3 Abs. 3 Satz 2 GG) und dem Sozialgesetzbuch IX „Recht auf Teilhabe“ gerecht.

Im ärztlichen Entlassungsbericht der Rehabilitationsklinik wird für die Patientinnen, die sich im erwerbsfähigen Alter befinden, eine sozialmedizinische Leistungsbeurteilung erstellt, die sich neben der Beurteilung des bisherigen Tätigkeitsprofiles auch auf die Leistungsfähigkeit für den allgemeinen Arbeitsmarkt bezieht.

15.1.5 Studienlage zur Rehabilitation bei onkologischen PatientInnen

Viele therapeutische Maßnahmen in der Onkologischen Rehabilitation werden aufgrund wissenschaftlich nachgewiesener Wirksamkeit erbracht. Entsprechende Studien werden aus methodischen Gründen meist mit den häufigen Diagnosen Brustkrebs, Prostatakrebs und Darmkrebs durchgeführt. Für die im Folgenden beschriebenen Effekte sind Evidenzen beschrieben, wir halten den Analogschluss zu Patientinnen mit Zervixkarzinom für angemessen:

- Bewegungstherapie: Verbesserung der Fatigue-Symptomatik, Erhöhung der Leistungsfähigkeit und der physischen Funktionalität, Verbesserung des Körperbilds, Abnahme der Depression, Verbesserung der Lebensqualität [569], [570], [571], [572], [573], [574], [575]
- Gesundheitsbildung: Verminderung der Unsicherheit, Erhöhung der Lebensqualität, Verbesserung des Wohlbefindens [576], [577], [578], [579]
- Patientenschulung: Reduzierung der körperlichen Beschwerden, Verbesserung der Lebensqualität, Verbesserung der Stimmung [576], [580], [581], [582], [583]
- Ernährungsschulung praktisch: gewollte Gewichtsabnahme durch praktische Intervention [584]
- Entspannungstraining: Schmerzreduktion, Erhöhung der Lebensqualität, Reduktion von Angst und Depression[585], [586], [587]
- Psychologische Beratung und Therapie: Besserung der Lebensqualität, Besserung von Fatigue und Stress, Besserung von Angst und Depression [588], [589], [590], [591], [592], [593], [594], [595], [596], [597], [598], [599], [600], [601], [602]

15.1.6 Kostenträger und gesetzliche Grundlage

Rehabilitationsleistungen sind Leistungen zur Teilhabe, die zulasten eines Rehabilitationsträgers erfolgen können (z. B. Deutsche Rentenversicherung, gesetzliche Krankenversicherung, gesetzliche Unfallversicherung). Im Bereich der Onkologischen Rehabilitation sind die Rentenversicherungen die Leistungsträger mit der häufigsten Zuständigkeit. Nach der deutschen Sozialgesetzgebung erhalten behinderte oder von Behinderung bedrohte Menschen Rehabilitationsleistungen, um ihre Selbstbestimmung und gleichberechtigte Teilhabe am Leben in der Gesellschaft zu fördern, Benachteiligungen zu vermeiden oder ihnen entgegenzuwirken. Die Leistungen werden durch den zuständigen Rehabilitationsträger nach dem Neunten Buch Sozialgesetzbuch (SGB) und nach den für den jeweiligen Rehabilitationsträger geltenden Leistungsgesetzen (beispielweise SGB V im Falle der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) oder SGB VI im Falle der Deutschen Rentenversicherung (DRV) erbracht.

15.1.7 Bio-psycho-soziales Modell

Das bio-psycho-soziale Krankheitsverständnis ist in der medizinischen wie beruflichen Rehabilitation Voraussetzung für die Initiierung (inklusive Antrag/Befundbericht) ebenso wie für die (therapeutischen) Inhalte der Rehabilitation und Planung der

individuellen Reha-Ziele. Die Träger der Rehabilitation setzen dabei die Empfehlung der WHO um, die internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) im Bereich des Gesundheitswesens anzuwenden.

15.1.8 Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF)

Die ICF ergänzt die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) dort, wo nicht die Krankheiten (Diagnose und Befunde) selbst, sondern auch damit einhergehende Beeinträchtigungen unter anderem der Erwerbsfähigkeit, Mobilität, Kommunikation, Selbstversorgung, des häuslichen Lebens oder der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben im Vordergrund der Betrachtung stehen.

15.2 Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation

Der physiotherapeutische Teil der Nachbehandlung fokussiert sich auf die Behandlung verschiedener Nebenwirkungen der Krebstherapie (Operation, Strahlen- oder Chemotherapie). Diese umfaßt die Therapie einer Inkontinenz, von Lymphödemen bis hin zu Interventionen zur Linderung des Fatigue-Syndroms.

Bei der Behandlung gynäkologischer Tumore durch Operation oder Strahlentherapie kann es zu Funktionsstörungen im Becken kommen. Hier handelt es sich um Symptome der Harn- (Drang-, Belastungs- und Mischinkontinenz) und Stuhlinkontinenz, Schmerzen, Dyspareunie (z. B. durch verkürzte oder vernarbte Scheide), kreislaufbedingte Veränderungen bzw. mangelnde Elastizität von Narbengewebe.

Verschiedene physiotherapeutische passive (Narbenmobilisation, Dehnung von Scheidengewebe, Lagerungen, komplexe physikalische Entstauungstherapie usw.) und aktive Techniken (Anleitung zu schmerzarmen Alltagsverhalten, Kreislaufgymnastik, entstauende Übungen, Maßnahmen der Bewegungstherapie und Trainingsformen) können diese Störungen reduzieren.

In Bezug auf die Harninkontinenz ist Beckenbodentraining nach wie vor die Therapie der Wahl [603], [604], [605]. Spezifische Daten für Patientinnen mit einem Zervixkarzinom liegen nicht vor, deshalb kommt es zu einem Empfehlungsgrad B. Das Beckenbodentraining ist besonders bei Belastungs- und Mischinkontinenz und vor allem auch bei Frauen unter 60 Jahre effektiv [606]. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass supervidiertes Training erfolgreicher ist, als wenn das Training eigenverantwortlich durchgeführt wird [605]. Werden zusätzlich zum Beckenbodentraining unterstützende Therapieformen nach entsprechender Diagnostik eingesetzt, wie beispielsweise apparatives Biofeedback oder Elektrostimulation, können diese das Beckenbodentraining verstärken [607], [608].

Bei der Behandlung von Dranginkontinenz zeigt eine kombinierte Therapie aus Blasentraining, Beckenbodentraining und edukativen Maßnahmen die besten Ergebnisse und ist durchaus mit einer medikamentösen Behandlung vergleichbar [609]. Eine weitere Option bei der Behandlung von Dranginkontinenz könnte die Behandlung mit funktioneller Elektrostimulation sein [610], [611].

Bei der Behandlung von Stuhlinkontinenz gibt es eine starke Evidenz für Afterschließmuskel- bzw. Beckenbodentraining [612], [613]. Ob der zusätzliche Einsatz von Biofeedback und Elektrostimulation bessere Ergebnisse zeigen als Beckenbodentraining allein ist unklar [612], [613].

15.3 Therapie von Lymphödemen im Rahmen der Rehabilitation

15.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei manifestem Lymphödem sollte eine kombinierte Therapie aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Die Standardtherapie der Lymphödeme ist die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE). Diese besteht aus folgenden aufeinander abgestimmten Komponenten:

- Hautpflege und falls erforderlich Hautsanierung
- Manuelle Lymphdrainage, bei Bedarf ergänzt mit additiven manuellen Techniken
- Kompressionstherapie mit speziellen mehrlagigen, komprimierenden Wechselverbänden und/oder lymphologischer Kompressionsstrumpfversorgung
- Entstauungsfördernde Sport-/Bewegungstherapie
- Aufklärung und Schulung zur individuellen Selbsttherapie

Die Therapieziele bestehen darin, die Erkrankung in einen ödemfreien Zustand oder in ein niedrigeres Lymphödem Stadium zurückzuführen und dadurch eine nachhaltige Befundstabilität, Verbesserung der Lebensqualität, Teilhabe an gesellschaftlichen und beruflichen Lebensbereichen zu ermöglichen und Komplikationen vorzubeugen. Die Kombination der KPE mit dem Selbstmanagement und Aufklärung sichert die Langzeit-Therapieerfolge (analog zur S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Lymphödemen).

15.4 Behandlung des Fatigue-Syndroms im Rahmen der Rehabilitation

15.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad **B**	Die Therapie der Fatique sollte aus einer multimodalen Therapie (u.a. Kraft- und/oder Ausdauertraining sowie psychoonkologische Betreuung) bestehen, s. dazu S3 LL "Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen".	
Evidenzlevel **1++** SIGN	[614], [615], [616]	
	Konsens	

Krebsbedingte Müdigkeit wurde bei 53 % der Frauen, die wegen gynäkologischer Krebserkrankungen behandelt wurden, berichtet, mit einem höheren Anteil in der Gruppe der Gebärmutterhalskrebserkrankungen, gefolgt von Eierstockkrebs. Jüngere Teilnehmerinnen berichteten häufiger über Müdigkeit als ältere Teilnehmerinnen. Bei der Anpassung an das Alter zeigte sich, dass die Art des Krebses, die eine Frau erfährt, wenig Einfluss auf ihr Risiko, Ermüdung zu erleben, hat. Die Teilnehmerinnen mit Müdigkeit berichteten über ein höheres Maß an Angst und Depression als die Teilnehmerinnen ohne Müdigkeit. Es bestand ein Zusammenhang zwischen Müdigkeit und Lebensqualität, gemessen an den Gesundheitsfragebögen: SF-36-Domänen.

Fatigue bei Tumorpatientinnen beschreibt eine ungewöhnlich anhaltende Müdigkeit, die während oder nach der Therapie auftritt. Neben physischen Einschränkungen wie Schmerzen, Übelkeit oder Müdigkeit sind hier auch psychische Aspekte wie Depressionen oder Angst von großer Bedeutung. Andere Ursachen, die Schwäche oder Erschöpfungssymptomatik verursachen können, wie z. B. Blutarmut, Stoffwechselstörungen und weitere Differentialdiagnosen, sollten grundsätzlich zuvor geprüft werden.

Im Rahmen einer systematischen Recherche wurden 4 systematische Reviews und zusätzlich 16 randomisierten Studien zu Bewegungsinterventionen bei Krebspatientinnen und Patienten zur Therapie der Fatigue identifiziert. Studien zu Bewegungsinterventionen bei Zervixkarzinompatientinnen wurden hierbei nicht gefunden. Vielmehr wurden in den verfügbaren Studien überwiegend Brustkrebspatientinnen untersucht, aber auch Prostatakarzinompatienten oder gemischte Kollektive. Die Leitliniengruppe erachtet diese Daten grundsätzlich als übertragbar auf die Situation von Zervixkarzinompatientinnen. Aufgrund der indirekten Evidenz für die Wirksamkeit von Bewegungsinterventionen bei Zervixkarzinompatientinnen wurde der Empfehlungsgrad auf B (Empfehlung) heruntergestuft.

Die berücksichtigten Studien (für eine detaillierte Darstellung siehe entsprechenden Evidenzbericht zur Leitlinie) zeigen, dass Maßnahmen der Bewegungstherapie zur Verbesserung der krebsbezogenen Fatigue führen können [616], [615], [614]. Das gilt sowohl für Patientinnen während der primären Therapie als auch für sog. cancer

survivors. Besonders geeignet scheinen hier Trainingsformen wie Ausdauer, als auch Krafttraining bzw. aus einer Kombination aus beidem. Die Frage nach der Trainingsfrequenz kann nicht eindeutig beantwortet werden, im Schnitt wurden Therapiefrequenzen von 2-3 mal pro Woche über 8-12 Wochen untersucht [617], [618], [619], [620], [621], [622], [623], [624], [625], [626], [627], [628], [629], [630]. Ein wichtiger Faktor der ausbleibende Verbesserungen des Fatigue-Syndroms ist die fehlende Compliance der Patientinnen in Bezug auf Bewegungsinterventionen Zusätzliche kognitive Interventionen konnten keine eindeutige Verbesserung der Ergebnisse nachweisen [622], [627], [628], [631].

Der allgemeine Ansatz für das Cancer-related fatigue (CRF) -Management umfasst Aufklärung, Beratung und andere Strategien. Zu den nicht-pharmakologischen Interventionen gehören psychosoziale Interventionen, Bewegung, Yoga, physikalisch basierte Therapie, Ernährungsmanagement und Schlaftherapie [632]. Der erste Ansatz für jede Müdigkeitsbehandlung ist die Aufklärung und Beratung des Patienten und seiner Familie. Aufklärung, Festlegung eines individuellen Behandlungsplans, Selbstvertrauen und Stressbewältigung können wichtige und entscheidende Faktoren sein, die die Behandlung der CRF der Patienten beeinflussen. Darüber hinaus sollte ein individualisierter Behandlungsplan im Wesentlichen Ernährung, Bewegung, Schlaf und Stressbewältigungstaktiken beinhalten, um der Patientin zu helfen, Vertrauen in den Behandlungsplan zu gewinnen. Nicht-pharmakologische Behandlungen haben vielversprechende Ergebnisse in den Bereichen Bewegung, Schlaftherapie und kognitiv-verhaltensbezogene Interventionen erbracht [633].

Obwohl derzeit keine Goldstandard-Behandlung für Müdigkeit zur Verfügung steht, hat eine Vielzahl von Interventionsansätzen in randomisierten kontrollierten Studien positive Auswirkungen gezeigt, darunter körperliche Aktivität, psychosoziale, körperlich-geistige und pharmakologische Behandlungen [634].

15.5 Sexualität

Maligne Tumoren des Genitaltraktes und insbesondere das Zervixkarzinom sowie dessen Behandlung haben enorme Auswirkungen auf die Sexualität der Patientinnen. Als subjektiv besonders belastend berichten die Patientinnen häufig neben einer verringerten Libido von vaginaler Trockenheit und Dyspareunie [635], [636]. Darüber hinaus sind mit der Erkrankung und Ihrer Therapie ausgeprägte Konsequenzen für die emotionale Integrität auch im Rahmen der Veränderung der sexuellen Anatomie verbunden [487]. Identitätskrisen sind nicht selten [636], [637], [638].

Die Auswirkungen der Erkrankung auf die sexuelle Gesundheit sind epidemiologisch gut dokumentiert, aber Literatur bezüglich ihrer Behandlung ist begrenzt [639]. Allerdings konnte für Patientinnen, die mit kurativer Intention behandelt wurden, die positive Wirksamkeit psychoedukativer Maßnahmen auf die Lebensqualität nachgewiesen werden [640]. Diese Patientinnen profitierten von Informationen bezüglich alternativer Hormontherapien, Scheidenzäpfchen und Vaginaldilatatoren [641], [642]. Aus funktioneller, emotionaler und partnerschaftlicher Sicht sollte frühzeitig nach Abschluss der Therapie wieder mit der sexuellen Aktivität in Abhängigkeit von den Wünschen und Ängsten der Patientin begonnen werden. Der Patientin sind hier im Gespräch Ängste zu nehmen und Informationen für Hilfestellungen zu geben. Als Intervall, das meist empfohlen werden kann, haben sich nach Operation und Radio(chemo)therapie etwa 3-6 Wochen nach Abschluss der jeweiligen Therapie etabliert.

Aufgrund der Ganzheitlichkeit des Symptomkomplexes empfiehlt sich die multiprofessionelle und interdisziplinäre Betreuung dieser Patientinnen unter Einbeziehung psycho(onko)logischer Expertise.

16 Nachsorge

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Nachsorge

Das Kapitel wurde redaktionell komplett überarbeitet und neue Literatur zur Thematik ergänzt. Neue Empfehlungen oder Statements wurden nicht generiert.

M.Henes, P. Hillemanns, F.A. Stübs, V. Küppers, M.W. Beckmann

Die Nachsorge zum Zervixkarzinom beginnt mit der abgeschlossenen Primärbehandlung. Sie besteht aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, ärztlicher Beratung, Betreuung und Begleitung. Außerdem sollte eine Aufklärung der Patientin über die potentielle Symptome und Anzeichen eines Rezidivs erfolgen [90]. Bei auffälligem Befund in der Nachsorge sowie bei klinischem Verdacht ist die bildgebende Diagnostik symptomorientiert zu konzipieren zur Erkennung eines lokoregionären oder distanten Rezidivs [643], [644], [645], [646], [647], [648], [649].

Elit et al. zeigten in einer systematischen Literaturübersicht bezüglich der Nachsorgestrategien beim Zervixkarzinom mit 17 eingeschlossenen retrospektiven Studien, dass ein Nachsorgeintervall von 3-4 Monaten für die ersten 2-3 Jahre gefolgt von einem 6-monatlichen Intervall für weitere 2 Jahre als internationaler Standard angesehen werden kann [650] Ab dann erfolgten jährliche Kontrollen. Die mittleren Intervalle bis zum Rezidiv betrugen 7-36 Monate nach Abschluss der Primärtherapie. Die Rezidivraten betrugen 8-26 %, davon 14-57 % mit lokalem Beckenrezidiv und 15-61 % mit Fernmetastasen. Von den 8-26 % Patientinnen, die ein Rezidiv erlitten, kam es meistens (89-99 %) innerhalb von 5 Jahren zum Rezidiv. Das mittlere Überleben nach Rezidiverkrankung betrug 7-17 Monate [650].

Asymptomatische Rezidive wurden in 29-71 % der Fälle mit der klinischen bimanuellen Untersuchung, in 20-47 % der Fälle mittels Röntgenthorax, in 0-34 % mittels CT und in 0-17 % der Fälle mittels Zytologie detektiert [650].

Eine Studie von 2017 mit 358 Patientinnen, von denen 64 (17,8 %) ein Rezidiv erlitten, zeigte das 34 (53,1 %) symptomatisch waren und 30 (46,9 %) asymptomatisch. Bei den meisten Patientinnen wurde das Rezidiv durch die gynäkologische Untersuchung entdeckt, sowohl bei den symptomatischen Patientinnen (50 %) als auch bei den asymptomatischen (66,7 %; p = 0,27). Die zytologische Untersuchung konnte in beiden Gruppen je nur ein Rezidiv entdecken. Dies entspricht 2,9 % bei den symptomatischen Patientinnen und 3,3 % bei den asymptomatischen (p = 0,99). Bildgebende Verfahren konnten 10 Rezidive (29,4 %) bei den symptomatischen Patientinnen und 8 Rezidive bei den asymptomatischen bestätigen (p = 0,77). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen oder zwischen den verschiedenen Methoden zur Detektierung eines Rezidivs, Auch nach Adjustierung an potentielle Confounder wie Alter oder Art der Primärbehandlung konnte keine Assoziation detektiert werden [651]. Die Autoren schlossen daraus, dass die gynäkologische Untersuchung die meisten Rezidive sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen Patientinnen detektieren konnte und alle anderen Untersuchungen effizient Rezidive nachweisen konnten. Aus Ihrer Sicht sind daher gerade für Nachsorge prospektive Studien nötig, die die Follow-Up-Intervalle und Follow-Up-Untersuchungen in Bezug auf Überlebensverbesserung, Lebensqualität und Kosten analysieren.

Eine weitere Studie mit 1523 Patientinnen zeigte, dass die 5-Jahres-Rezidivrate bei 6,4 % lag, davon hatten 67,5 % der Frauen ein symptomatisches Rezidiv und 28,8 % ein

asymptomatisches. Auch hier postulierten die Autoren, dass weitere prospektive Studien notwendig sind [652].

Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2025 konnte zudem zeigen, dass eine Patientennavigation zu höheren Teilnahmeraten an der Nachsorge (RR 1,63; 95 % KI 0,86–2,65; I2 = 69,0 %; 2 Studien; n = 401 Teilnehmerinnen) führten. Die prognostizierten absoluten 1-Jahres-Raten nach Patientennavigation waren zudem beim Gebärmutterhalskrebs-Screening um 15,6 % höher als bei den Vergleichsgruppen [653].

Die Patientin benötigt im Rahmen der Nachsorge eine intensive interdisziplinäre und interprofessionelle Betreuung und Begleitung. Dabei sind nach Bedarf onkologisch versierte Fachärzte (wie zum Beispiel Gynäkologen oder Strahlentherapeuten) und auch andere Berufsgruppen, zum Beispiel Psychoonkologen, Physiotherapeuten, onkologische Fachkrankenpfleger mit einzubeziehen. Der Patientin sind, je nach individuellem Bedarf, Informationen über die Möglichkeiten der weiteren Behandlung und Betreuung zu vermitteln [654], [59].

16.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Im Gespräch in der Nachsorge sollten nachfolgende Punkte angesprochen werden: • vorübergehende und langfristige Auswirkungen von Erkrankung und Therapie, • Hilfsangebote (Selbsthilfegruppen, psychosoziale Krebsberatungsstellen), • Psychoonkologische / psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten, • Sexualität und Partnerschaft, • Lebensqualität. • Aufklärung der Patientin über potentielle Symptome und Anzeichen eines Rezidivs	
	Starker Konsens	

Dieses Kapitel versteht sich als Konsenskapitel zur bestmöglichen Beratung, Betreuung und Begleitung. Den Autoren und der Leitliniengruppe ist bewusst, dass die Evidenzlage zum Nutzen der Nachsorge sehr gering ist und äußerst kritisch zu sehen ist. In der Cochrane Analyse von 2013 zur Nachsorge beim Zervixkarzinom konnte kein RCT zum Einschluss identifiziert werden. Ziel war es den potenziellen Nutzen, die potenziellen Beeinträchtigungen und die die Kosten der Nachsorge sowie das bestmögliche Nachsorgeprotokoll zu evaluieren. Die Autoren schlossen, dass keine neue Evidenz verfügbar ist [655].

Vor allem die Bildgebung sollte mit Bedacht eingesetzt werden, da ein früheres Erkennen des Rezidivs nach derzeitiger Datenlage nicht mit einer Verbesserung des Überlebens wohl aber mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht[59]. Auch die zytologische Diagnostik [656] hat nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft.

Die Nachsorge dient zusätzlich der Qualitätssicherung der Primärtherapie. Gesundheitspolitisch zu beachten ist hier auch, dass die 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen mit Zervixkarzinom bei ca. 17.400 Frauen liegt (entspricht der Anzahl, der Patientinnen in der Nachsorge). Im Vergleich hierzu betrugt die 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen mit Mammakarzinom 315.000 RKI.

Die ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023, empfiehlt dass die Nachsorge in einem Zentrum zentralisiert und koordiniert werden sollte, das auf die Behandlung und Nachsorge von Patientinnen mit gynäkologischem Krebsarten spezialisiert ist. Die Nachsorge dient der der Erkennung von Rezidiven und dem Screening auf weitere Primärtumore. Sie empfiehlt regelmäßige und systematische Überwachung von Nebenwirkungen und Lebensqualität. Ausserdem sollten die Patientinnen über die Symptome und Anzeichen eines möglichen Rezidives aufgeklärt werden. Geeignete bildgebende Verfahren (MRT, Ultraschall zur Beurteilung des Beckens, CT oder PET-CT zur systemischen Beurteilung) sollten bei symptomatischen Frauen eingesetzt werden. Bei Verdacht auf eine Tumorpersistenz, ein Rezidiv oder ein Zweitkarzinom wird eine histologische Verifizierung dringend empfohlen. Eine Zytologie des Vaginalgewölbes wird nicht empfohlen. Als sinnhaftes Nachsorgeintervall wird ein Follow-Up alle 3-6 Monate in den ersten beiden Jahren und alle 6-12 Monate im Jahr 3 bis 5 empfohlen. Danach sollte eine Rückkehr in die jährliche Vorsorgeuntersuchung mit gynäkologischer Untersuchung möglich sein
Nach einer fertilitätserhaltenden Behandlung sollte die Nachsorge HPV-Tests umfassen (nach 6-12 und 24 Monaten)[90].

16.1 Nachsorge ohne Rezidivverdacht

Das folgende Nachsorgeschema wurde für die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung und Therapie sowohl für Patientinnen nach organerhaltender Therapie (unabhängig vom Tumorstadium) als auch für hysterektomierte Patientinnen von der Leitliniengruppe erarbeitet.

16.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Obligate Untersuchungen sollten alle 3 Monate für 3 Jahre, dann alle 6 Monate für weitere 2 Jahre durchgeführt werden. Hierzu gehören Anamnese, rektovaginale Untersuchung und Spekulumeinstellung. Nach einer fertilitätserhaltenden Behandlung sollte die Nachsorge HPV-Tests umfassen.	
	Starker Konsens	

16.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Fakultative Untersuchungen können bei klinisch unauffälligem Befund (asymptomatischer Patientin) durchgeführt werden. Hierzu gehören Kolposkopie, HPV-Testung (Ausnahme nach Organerhalt), Vaginalsonographie des kleinen Beckens und Sonographie des harnableitenden Systems.	
	Starker Konsens	

Die Nachsorge wird in der Betreuungskette durchgeführt. Bei höheren Tumorstadien, bei fertilitätserhaltenden Operationen mit höherem Risikoprofil und unklaren

Befunden oder Ergebnissen hat sich die Nachsorge im Wechsel zwischen Primärbehandler und betreuendem Facharzt/betreuender Fachärztin etabliert. Ein Nachsorgepass bzw. eine tumorspezifische Dokumentation wird vom Primärbehandler*in ausgestellt und optimalerweise von allen an der Nachsorge beteiligten Ärzten*Innen (Gynäkologen, Strahlentherapeuten, Hausärzte) zur fallbezogenen Kommunikation geführt.

Die folgenden drei Tabellen stellen detailliert die den Empfehlungen zugrundeliegenden Untersuchungen und Indikationen dar. Auf weitere Datenerhebung oder geänderte Vorstellungsintervalle sowie Zusatzuntersuchungen bei Studienpatientinnen ist zu achten.

Obsolete Maßnahmen sind regelmäßige bildgebende Verfahren (CT, MRT, PET-CT) bei asymptomatischen Patientinnen und kurzfristige Tumormarkerkontrollen.

Zur Erläuterung der Empfehlungen siehe auch die Kapitel 17.2, 17.3, 17.4 und 17.5.

Ab dem 6. Jahr gelten die Regelungen zu regelmäßigen Kontrollen im Rahmen des Gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms (GKFP).

Tabelle 17: Obligate lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle (geprüft 2021)

Untersuchung	1.- 3. Jahr	4. und 5. Jahr
Anamnese[1]	Kontrollen 3-monatlich	Kontrollen 6-monatlich
Klinische Untersuchung[2]	Kontrollen 3-monatlich	Kontrollen 6-monatlich
Spekulumeinstellung[3]	Kontrollen 3-monatlich	Kontrollen 6-monatlich

[1] **Anamnese:** allgemeine (Vor- und Nebendiagnosen, Medikamenteneinnahme) und tumor- und therapiespezifische Anamnese; v.a. Juckreiz, Blutungen, Schmerzen, Miktionsprobleme (Inkontinenz, Harnverhalt), Defäkationsprobleme (Inkontinenz, Obstipation), Atembeschwerden, Gewichtsverlust, einseitiges bzw. beidseitiges Beinödem, Lymphödem, Trockenheit der Scheide, Dyspareunie, Hormonausfalls-beschwerden, Sensibilitätsstörungen, Dokumentation des ECOG-Status und des Karnofsky-Index
[2] **Klinische Untersuchung:** Bimanuelle rektovaginale Untersuchung, exakte Inspektion, Untersuchung der inguinalen und der zervikalen Lymphknoten (inklusive Skalenus) beidseits.
[3] **Abstriche:**. Eine operative Darstellung der Portio (bei Synechien z.B. nach Radio(chemo)therapie) zum Erreichen einer besseren Beurteilbarkeit ist nur im Einzelfall nach individueller Erwägung durchzuführen

Tabelle 18: Fakultative lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle (geprüft 2021)

Untersuchung	1.-3. Jahr	4. und 5. Jahr
HPV[4]	In Spezialsituationen	In Spezialsituationen
Kolposkopie/Vaginoskopie[5]	Kontrollen 3-monatlich	Kontrollen 6-monatlich

[4] **HPV-Testung:** bei besonderen Fragestellungen (z.B. Z.n. Trachelektomie, V.a. Dysplasie mit „Etagenwechsel", Z.n. primärer R(CH)T, da Pap schlecht beurteilbar), auch HPV nach 6, 12 und 24 Monaten.

[5] **Kolposkopie (Auflichtmikroskopische Darstellung der Portio und der Vagina):** Auf Expertenkonsensniveau empfohlen; Durchführung nativ und nach Essig- und Jodprobe mit Biopsie der verdächtigen Areale. Insbesondere indiziert bei Verdacht auf einen pathologischen Befund und zur Früherkennung präinvasiver und zentraler invasiver Läsionen zudem bei Z.n. prim. Radio(chemo)therapie und Z.n. organerhaltender Therapie.

Tabelle 19: Fakultative erweiterte Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle

Untersuchung	1.-3. Jahr	4. und 5. Jahr
Vaginal-/Nierenultraschall[6]	6-monatlich	6-monatlich
Ultraschall Leber[7]	Bei klinischem Verdacht	Bei klinischem Verdacht
Mammadiagnostik[8]	Zur Basis, dann GKFP	Zur Basis, dann GKFP
Tumormarker[9]	Nicht in der Routine	Nicht in der Routine
Sonstige Bildgebung[10]	Bei klinischem Verdacht	Bei klinischem Verdacht

[6] **Vaginal- und Nierenultraschall:** Zur Früherkennung von Harnleiterobstruktionen (Z.n. Radio(chemo)therapie, Beckenwandrezidiv) im ca. 6-monatlichen Intervall möglich.

[7] **Ultraschall (Oberbauch, Skalenus):** Nur bei klinischem Verdacht.

[8] **Mammadiagnostik:** Mammographie, Mammasonographie als Basis, danach nach Vorgaben des GKFP.

[9] **Tumormarker:** SCC im Serum bei Plattenepithelkarzinomen, CEA und CA 125 bei Adenokarzinomen nur falls bei Primärdiagnose erhöht, nicht in der Routine.

[10] **Sonstige Bildgebende Untersuchungen:** CT-Thorax/Abdomen, MRT Becken, Zysto- und Rektoskopie nur bei klinischem Verdacht und/oder symptomatischer Patientin. Für PET-Untersuchungen bzw. PET-CT/MRT gibt es keine Daten mit positivem Effekt auf die lokoregionäre Kontrolle oder das Gesamtüberleben.

16.2 Anamnese, körperliche Untersuchung und Zytologie

Die ausführliche Anamnese ermöglicht Erkrankungs- oder Therapiefolgen bei den Patientinnen mit Zervixkarzinom zu eruieren. Es kann dann über spezifische Hilfs- und Therapieangebote informiert werden (siehe Kapitel 15 Rehabilitation und Kapitel 12 Supportivtherapie). Bei der Inspektion des Genitals können neben Atrophieerscheinungen (Z.n. Radio(chemo)therapie, Hormonausfall), Ulzerationen und Rezidiven auch

Lymphödeme der Beine schnell und einfach diagnostiziert werden. Die körperliche Untersuchung mittels Palpation ermöglicht eine Einschätzung der Beckenwände und der Lymphknotenstationen (Skalenus, inguinal). Entzündungen können mittels pH-Untersuchung, Nativpräparat und ggf. gezieltem mikrobiologischen Abstrich diagnostiziert und behandelt werden. Ein wichtiger Punkt der Anamnese ist auch die Sexualität (siehe Kapitel 15.5 Sexualität).

Im Gegensatz zur Diagnostik der primären CIN und des primären Zervixkarzinoms ist zu bedenken, dass ein Nutzen der Zytologie beim Zervixkarzinomrezidiv nur zu erwarten ist, wenn das Rezidiv als zentrales Rezidiv auftritt und die Vaginalschleimhaut infiltriert ist. Zudem ist die technische Auswertung des Pap-Abstrichs nach einer erfolgten Radio(chemo)therapie aufgrund von ausgeprägten atrophischen und radiogenen Veränderungen erschwert und oft nur bedingt aussagekräftig. Eine Publikation beschreibt, dass nach Abschluss des Kinderwunsches eine Hysterektomie bei Patientinnen nach einer fertilitätserhaltenden Operation in Betracht gezogen werden kann, wenn sie eine persistierende Infektion mit dem humanen Papillomavirus oder abnorme Papanicolaou-Tests vorliegen. Dies zeigt eine mögliche Indikation zur zytologischen Nachkontrolle nach Organerhalt auf [657].

Rimel et al. 2011 zeigten in einer retrospektiven Multicenterstudie mit 929 Patientinnen und 4167 Zytologien, dass es bei einem Drittel der Patientinnen nach Zervixkarzinomerkrankung in der Nachsorge zu einem abnormen Pap-Befund kommt (vor allem nach Strahlentherapie) [656]. Insgesamt kam es zu 147 Rezidiven, von denen nur 12 (8,1 %) mittels Zytologie detektiert wurden. Die Zytologie im Rahmen der Nachsorge ist ein mögliches Diagnostikum. Ohne weitere symptomorientierte klinische Untersuchung ist sie jedoch keinesfalls ausreichend [656]. Im Update von 2023 empfiehlt die ESGO eine Zytologie nach Radiotherapie nicht durchzuführen und auch in der Pocket-Guideline der ESMO wird die Zytologie als sehr kritisch betrachtet. Daher ist die Indikation einer Zytologie im individuellen Fall zu stellen[90].

16.3 Kolposkopie, HPV und Sonographie

Analog ist für die Kolposkopie zu bedenken, dass ein Nutzen ebenfalls nur beim zentralen Rezidiv mit Vaginalinfiltration oder bei Residualtumor nach primärer Radio(chemo)therapie zu erwarten ist. Für präinvasive Rezidivläsionen (CIN, VaIN) ist gegebenenfalls von einer früheren Erkennung durch die Kolposkopie auszugehen. Hierfür gibt es keine publizierten Daten. Die Dokumentation kolposkopischer Befunde erfolgt nach der RIO-Klassifikation von 2011 (https://ifcpc.org/Colposcopy-guidelines-and-Terminology) [186]

In Meta-Analysen zur Nachsorge von Frauen nach Exzision aufgrund einer CIN 2/3 zeigte sich beim HPV-Test eine signifikant bessere gepoolte Sensitivität von 93 % (95 % KI: 85–97 %) im Vergleich zur Zytologie mit 72 % (95 % KI: 66–78%) bei ähnlicher Spezifität [658]. Für präinvasive Rezidivläsionen nach invasivem Zervixkarzinom ist von einer früheren Erkennung durch den HPV-Test auszugehen, hierfür gibt es allerdings keine publizierten Daten. Pap-Abstriche nach Trachelektomie haben eine eingeschränkte diagnostische Wertigkeit [659]. In Abhängigkeit des HPV-Hochriskostatus sind bei positivem Befund auch nach den 5 Jahren der Nachsorge weiter Kontrollen im halbjährlichen Intervall zu diskutieren.

Die Ultraschalluntersuchung (vaginal, Nierenultraschall) ermöglicht Harnentleerungsstörungen, neue Ureterstenosen oder Gewebezunahme im kleinen Becken sowie neu aufgetretene freie Flüssigkeit im Douglasraum zu diagnostizieren.

16.4 Tumormarker

16.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Die routinemäßige Kontrolle von Tumormarkern zur Diagnose von Rezidiven soll nicht durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Der SCC-Spiegel nach Primärtherapie zeigt eine starke Korrelation mit dem klinischen Krankheitsverlauf bei Frauen mit Plattenepithelkarzinom. Bisher gibt es keine Evidenz, dass eine frühere Rezidiv- bzw. Metastasendiagnose das Gesamtüberleben der Patientin mit Zervikarzinom verbessert [660], [661]. Die ESGO Guideline empfiehlt, dass Labortests nur erfolgen sollten, wenn Symptome oder Befunde auftreten, die auf ein Rezidiv hindeuten [90]. Regelmäßige SCC-Kontrolle werden auch in anderen Arbeiten nicht empfohlen [661]. Für die Marker CEA (carcinoembryonic antigen) bzw. Ca-125 (Cancer-Antigen 125) bei Adenokarzinomen und NSE (neuron-specific enolase) bei neuroendokrinen Karzinomen liegen der Leitliniengruppe ebenfalls keine Daten für die Sinnhaftigkeit regelmäßiger Kontrollen vor.

16.5 Bildgebende Verfahren

Es gibt keinen Stellenwert von bildgebenden Verfahren bei asymptomatischen Patientinnen. Kurative Ansätze gibt es beim zentralen Rezidiv, das meist durch die vaginale Untersuchung bzw. den vaginalen Ultraschall oder die Zytologie diagnostiziert wird. Bei symptomatischer Patientin sollte die Art der Diagnostik erfolgen, die eine entsprechende Therapieplanung bzw. Monitoring von Therapien erlaubt und mit der die behandelnden Personen die meiste eigene Erfahrung haben. Hier sind das CT bzw. das MRT jeweils mit Kontrastmittelgabe die Standardverfahren. In der Beurteilung der Wertigkeit des PET-CT in der Onkologie durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) fehlt das Zervixkarzinom. Laut ESGO Guideline sollten geeignete bildgebende Verfahren (MRT, Ultraschall zur Beurteilung des Beckens, CT oder PET-CT zur systemischen Beurteilung) bei symptomatischen Frauen eingesetzt werden [90].

Zum Stellenwert und Nutzen des PET-CT im Rahmen der Nachsorge nach Zervixkarzinom kann aufgrund eingeschränkter Datenlage (wenige Studien, schlechte Methodik) weiterhin keine klare Aussage gemacht werden. Jedoch empfiehlt die ESGO den Einsatz des PET-CT nach einer Radiochemotherapie. Außerdem kann ggf. in der Rezidivsituation gerade vor exenterativen Therapieoptionen oder Radio(chemo)therapie, die PET-CT einen gewissen Stellenwert und Einfluss auf die Therapieplanung nehmen (s. Kapitel 6 Diagnostik).

Eine FDG-PET-Studie mit 42 Patientinnen ergab für das Lokalrezidiv des Zervixkarzinoms eine Sensitivität von 82 %, eine Spezifität von 97 % und eine Genauigkeit (accuracy) von 92 %. Für das distante Rezidiv lag die Sensitivität bei 100 %, die Spezifität bei 90 % und die Genauigkeit bei 94 % im Vergleich zur endgültigen Histologie [662].

Eine Metaanalyse von 2018 mit 707 eingeschlossenen Patientinnen aus 17 Studien untersuchte den klinischen Wert der PET und PET/CT bei Patientinnen mit vermutetem

Zervixkarzinomrezidiv. Es wurde die diagnostische Güte sowohl personenbezogen als auch bezogen auf die Region ausgewertet. Die gepoolte Sensitivität für die PET und PET/CT betrug 0,97 (0,95 – 0,99). War der Tumormarker SCC erhöht betrug die gepoolte Sensitivität 0,99 (0,93 – 1,00). Hierbei wurden vergleichbar hohe Werte in der Lunge, dem Mediastinum, Leber, Milz, inguinalen, paraaortalen und supraklavikulären Lymphknoten gesehen. Zudem konnte gezeigt werden, dass es in 57 % der Fälle zu einer Änderung des Therapieplans kam. Daraus schlossen die Autoren, dass es sich bei der PET-CT um eine verlässliche Diagnostik bei Verdacht auf Zervixkarzinomrezidiv handelt und sie Einfluss auf das weitere Therapiemanagement hat [663].

Eine brasilianische Metaanalyse von 2019 untersuchte den Einsatz der PET und PET/CT zum Staging und Re-Staging bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im Vergleich zum Einsatz von CT oder MRT. Es konnten 6 Studien mit 233 Patientinnen eingeschlossen werden die die Detektionsrate des Lokalrezidivs untersuchten. Hier zeigte die FDG-PET signifikant bessere Ergebnisse (AUC 0,9882 PET vs. AUC 0,606 Kontrolle; $p < 0{,}000001$). Es konnte keine Studie identifiziert werden, die die PET/CT mit anderen bildgebenden Verfahren bei der Suche nach Fernmetastasen untersuchte. Vier Studien mit 162 inkludierbaren Patientinnen untersuchten die Detektionsrate der FDG-PET im Vergleich zur CT und oder MRT beim Staging und Re-Staging. Diese vier Studien erfolgten durch die selbe Forschungsgruppe und es ist nicht ersichtlich, ob es ggf. Überschneidungen der Patientinnenkollektive gibt. Es zeigte sich auch hier ein positive Aspekt für die FDG-PET, allerdings bei hohem Verzerrungsrisiko [664].

Eine weitere Publikation von 2018 fasst die Literatur zum Einsatz der PET und PET/CT beim Zervixkarzinom zusammen. Auch diese kommt zu dem Schluss, dass die PET-CT international routinemäßig in der Primärsituation, zur Evaluation des Therapieansprechens und auch in der Nachsorge eingesetzt wird [665].

Die NCCN-Leitlinie von 2020 empfiehlt klar die PET-CT als primäres bildgebendes Diagnostikum bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Zervixkarzinomrezidiv, bei den bekannten methodischen Schwächen dieser klinischen Leitlinie [612].

Bei Frauen mit klinischem oder bildgebendem Rezidivverdacht kann die PET-CT die Suche nach distanten Metastasen unterstützen [666]. Sie wird jedoch nur in solchen Fällen hilfreich sein, wo eine beherrschbare Krankheitssituation im Becken oder den lokoregionären Lymphknoten vorliegt, wobei der klinische Nutzen der PET-CT in dieser Situation unklar ist [667].

16.6 Erweiterte Diagnostik bei Rezidiv-Verdacht

16.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv soll die histologische Sicherung erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die bildgebende Diagnostik bei symptomatischer Patientin mit Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv oder Metastasen wird auch in den Kapitel 17.2 und Kapitel 18.2 abgehandelt. Besteht ein Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv soll neben dem

Ausschluss von Fernmetastasen die histologische Sicherung erfolgen, die bereits erfolgten Vortherapien erhoben werden und die lokoregionäre Therapierbarkeit geprüft werden. Die notwendige Diagnostik entspricht den präoperativen Voruntersuchungen (siehe auch Empfehlungen 17.1.und 17.2.).

Zur Einschätzung des Lokalbefunds eignen sich die gynäkologische Untersuchung (vaginale und rektale Palpation und Spekulumeinstellung), die Vaginalsonographie, die Nierensonographie, die MRT des Beckens (Beurteilung der Beziehung des Tumors zu anderen Organen) und bei Verdacht auf Tumorausdehnung in Nachbarorgane die Zysto- und Rektoskopie. Zudem sollte eine bioptische Sicherung des Rezidivs erfolgen.

Zum Ausschluss von Fernmetastasen eignen sich die CT-Thorax/Abdomen und in speziellen Situationen die PET-CT (Organmetastasen, Lymphknotenmetastasen) Der Skalenus-Ultraschall (Lymphknotenmetastasen) kann ergänzend einfach durchgeführt werden, wird aber bei initialen Re-Staging zugunsten einer Ganzkörperbildgebung immer mehr verlassen.

16.7 HPV-Impfung nach hochgradiger Dysplasie oder Zervixkarzinom

Aktuell wird die Impfung für Frauen und Männer im Alter von 9 Epidemiologisches Bulletin 04/2025Epidemiologisches Bulletin 04/202504/25bis 14 Jahren vor dem ersten Geschlechtsverkehr durch die STIKO empfohlen und kann bis einen Tag vor dem 18. Geburtstag nachgeholt werden Epidemiologisches Bulleting 04/25. Die Kosten werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Zwei Impfstoffe sind ab dem neunten Lebensjahr für beide Geschlechter europaweit ohne Altersbegrenzung nach oben zugelassen. Viele Krankenkassen finanzieren die HPV-Impfung nach Einzelfallentscheidung auch über das von der STIKO vorgegeben Intervall hinaus. Es gibt Hinweise, dass die HPV-Impfung auch nach dem 18. Lebensjahr [668], [669] und zur Absenkung der Reinfektionsrate nach stattgehabter HPV-Infektion sinnvoll sein kann [670], [671], [672], [673]Prävention des Zervixkarzinoms, [674], [675]. Die Einschränkungen der bestehenden Datenlage sind zu berücksichtigen und werden in den zitierten Studien genannt. Zur Impfung außerhalb der von der STIKO empfohlenen Altersgruppe bzw. nach stattgehabter HPV-Infektion nimmt die S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) Stellung.

16.7.1 HPV-Impfung nach Konisation

16.6	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2026
EK	Der Benefit einer prophylaktischen HPV-Impfung nach einer abgeschlossenen Zervixkarzinombehandlung ist in Studien nicht belegt.	
	Starker Konsens	

Zur Impfung nach einem invasiven Zervixkarzinom liegen der Leitliniengruppe keine Daten vor. Zum Nutzen der HPV-Impfung nach Konisation bei Dysplasien (CIN 2+) zur Absenkung der Rezidivwahrscheinlichkeit liegen mittlerweile positive Daten vor.

Auswertungen von Studienpopulationen aus den Phase III-Zulassungsstudien beider HPV-Impfstoffe zeigen einen Schutz vor Wiedererkrankung bei Frauen, die während ihrer HPV-Infektion, aber vor der CIN-Erkrankung geimpft wurden. Es besteht kein Einfluss auf den Verlauf der aktiven Infektion, aber nach Therapie (Konisation) bestand eine um 46 % geringere Wiedererkrankungsrate an Genitaldysplasie/Kondylomen bzw. eine um 64,9 % geringere Rate für CIN 2+ [676]. Ein Grund könnte die fehlende Immunkompetenz der Patientinnen sein. Nach operativer Therapie der Dysplasie besteht ein Rezidivrisiko von ca. 5 %. Dieses Risiko kann aber durch die impfinduzierte Immunität um mehr als 50 % reduziert werden[676]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich, wenn die HPV-Impfung eine Woche nach Konisation gegeben wurde mit einer Verringerung des Rezidivisikos von 7,2 % (Placebo) auf 2,5 % (Impfgruppe) [676]. Alle CIN-Rezidivpatientinnen hatten einen positiven HR-HPV Befund nach Konisation [676]. In einer weiteren aktuellen Arbeit zeigte sich, dass unabhängig vom Zeitpunkt der Impfung die HPV-Impfung das Risiko eines CIN2+-Rezidivs zu senken scheint. Trotz eines Trendes zur Reduzierung des Rezidivrisikos einer CIN 2+ bei einer postinterventionellen Impfung versus einer prophylaktischen Impfung war es statistisch nicht signifikant. Der größte Effekt zeigte sich innerhalb der ersten sechs Monate nach der Exzision, insbesondere bei Frauen mit positivem Resektionsrand [677].

In einer randomisierten-multizenter Studie mit 840 Patientinnen wurde im Studienarm nach 0 2 und 6 Monaten ein nonvalenter Impfstoff verabreicht. Die Kontrollegruppe erhielt ein Placebo. Der primäre Endpuntk war die CIN 2/3-Rezidivrate nach 24 Monaten. Im Studienarm hatten 23 (6%) Frauen ein Rezidive vs. 35 (9%) in der Placebogruppe (RR 0,67 [95% KI 0,40–1,11], p=0,11) [van de Laar et al. 2025].

Eine Impfung nach Dysplasie bzw. nach Therapie einer Dysplasie erscheint vor diesem Hintergrund, wenn auch mit deutlich geringeren Erfolgsraten, als mögliche Option [668], [669], [675], [676], [678], [679], [680].

17 Lokalrezidiv

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Lokalrezidiv

Das Kapitel „Lokalrezidiv“ wurde stark geändert.

In diesem Kapitel wird das potenziell kurativ therapierbare Lokalrezidiv behandelt, Im Gegensatz zur früheren Version wird für nicht-kurative Therapieansätze auf Kapitel 18 verwiesen.

M. Heubner, T. Kröncke, P. Wiggermann, F.A. Stübs, S. Marnitz-Schulze, M.W. Beckmann

17.1 Epidemiologie des Lokalrezidivs und von Metastasen

Das Zervixkarzinom liegt in knapp 50 % der Fälle bei der Erstdiagnose als eine auf die Zervix beschränkte Erkrankung vor. In gut einem Drittel bestehen regionäre Lymphknotenmetastasen (pelvin und paraaortal) und in 12 % ist die Erkrankung primär metastasiert (Organmetastasen)) [681]. Ein Fortschreiten der Tumorerkrankung nach der Primärtherapie des invasiven Zervixkarzinoms kann einerseits lokalisiert sein und von einer Tumorpersistenz oder von einem Rezidiv im kleinen Becken nach kompletter Remission des Primärtumors ausgehen. Andererseits kann es zum Auftreten von lymphogenen Metastasen pelvin (bei primär nicht oder nicht vollständig durchgeführter Lymphknotenexstirpation) (= lokoregionäres Rezidiv), und/oder paraaortal, sowie zu Organmetastasen kommen. Beim pelvinen Lokalrezidiv wird das zentrale Rezidiv vom Beckenwand-Rezidiv unterschieden.

Die Rezidivrate beim Zerixkarzinom über alle Tumorstadien und alle Therapieformen beträgt zwischen 22 und 31 % [682], [683]. Als Risikofaktoren für ein lokales/lokoregionäres Rezidiv konnten das FIGO-Stadium (Tumordurchmesser, parametrale Tumorinvasion, metastatischer Befall pelviner Lymphknoten), jüngeres Alter (< 45), der histologische Subtyp, sowie Lymphgefäßinvasion L1 nachgewiesen werden [683], [684], [685], [686], [687]. Nach Primärtherapie mittels Radiotherapie berichten Perez et al. 1991 über eine Lokalrezidiv-Rate nach einem Follow-Up von mindestens 3 Jahren bei 1211 Patientinnen von 10 % im Stadium Ib, 19 % im Stadium IIa, 23 % im Stadium IIb, 41 % im Stadium III und 75 % im Stadium IVa [687]. Die Aufschlüsselung der Rezidivrate nach dem histologischen Subtyp ergab 20.6 % Rezidive beim Plattenepithelkarzinom, 28.6 % beim adenosquamösen Karzinom, 33.6 % beim Adenokarzinom und 42.8 % beim undifferenzierten Karzinom [683], [685].

Bei 526 Patientinnen mit Zervixkarzinom (alle Stadien) kam es in 20 % der Fälle zu einem Tumorrezidiv innerhalb von 6 Monaten bis 12 Jahren nach Therapie, wobei 58 % der Rezidive innerhalb des 1. Jahres und 76 bis 82 % innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Primärtherapie (Operation oder Bestrahlung) auftraten [682], [684]. Lediglich 6% der Patientinnen mit einem Rezidiv überlebten 3 oder mehr Jahre [682].

Der Lymphknotenbefall anlässlich der Primärdiagnose und das Vorliegen eines Adenokarzinoms oder adenosquamösen Karzinoms erwiesen sich dabei als ungünstige prognostische Faktoren. Hong et al, 2004 bestätigte die schlechte Prognose der Patientinnen mit Lokalrezidiv oder Fernmetastasierung (10 resp. 11 % 5-Jahresüberleben), konnte aber Subgruppen von Patientinnen definieren, die eine deutlich bessere Prognose und sogar eine Heilungschance hatten. Es handelte sich dabei um Patientinnen

mit zentralem Lokalrezidiv nach Radiotherapie eines Plattenepithelkarzinoms der Zervix uteri das operativ exstirpiert werden konnte (5-Jahresüberleben: 29 %). Die Ausdehnung des Lokalrezidivs war für die Prognose von erheblicher Bedeutung: 5-Jahresüberleben bei auf die Zervix beschränktem Lokalrezidiv 22 %, bei Ausbreitung des Tumors auf Parametrien, Uteruskorpus und/oder Vagina 9 % und wenn die Beckenwand erreicht wurde 4 %. Die Subgruppenanalyse der Patientinnen mit Fernmetastasierung ergab ein 5-Jahresüberleben bei Metastasen in den paraaortalen Lymphknoten von 27 % eine deutlich bessere Prognose als Patientinnen mit extraabdominalem LK-Befall. Ein kurzes Therapiefreies Intervall (<2 Jahre) ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert [684].

Die Symptomentrias Gewichtsverlust, Beinödeme und pelvine Schmerzen ist, besonders, wenn noch wässrig-blutiger vaginaler Fluor hinzukommt, hoch verdächtig auf das Vorliegen eines Lokalrezidivs und sollte umgehend entsprechende diagnostische Maßnahmen zur Folge haben. Das Auftreten einer Ureterobstruktion im Rahmen der Tumornachsorge ist selten eine Folge einer postradiogenen Fibrose, sondern meist durch ein Tumorrezidiv bedingt. Ein wiederholt positiver HPV-Test (im zytologischen Abstrich) im Rahmen der Nachsorge nach Radiotherapie eines Zervixkarzinoms ist mit einem erhöhten Risiko eines Lokalrezidivs verbunden [688].

17.2 Diagnostik des Lokalrezidivs

Im Falle des Verdachts auf ein Tumorrezidiv oder auf eine Tumorpersistenz im kleinen Becken nach der Primärtherapie eines Zervixkarzinoms ist neben der histologischen Sicherung die erweiterte Diagnostik zu Ausdehnung, Umfang, sowie Lokalisation einer eventuell vorliegenden Metastasierung relevant für die weitere Therapieplanung. Die Wahrscheinlichkeit von Fernmetastasen im Falle eines Lokalrezidivs ist, je nach FIGO-Stadium des Primärtumors, um den Faktor 4-17 erhöht [689].

Abgegrenzt werden kann in diesem Kontext die Tumorpersistenz nach abgeschlossener Radiochemotherapie gegen und das spät auftretende Tumorrezidiv. Das NCCN definiert die Persistenz anhand eines Intervalls von <6 Monaten nach abgeschlossener Therapie NCCN Guideline. In einer Arbeit von Marnitz et al. konnten im Rahmen einer Kürettage nach Abschluss einer Radiochemotherapie noch in 15% der Fälle residueller Tumor nachgewiesen werden [465]. Der biologische Stellenwert ist unklar. Es ist nicht abschliessend geklärt, welche Diagnostik nach abgeschlossener Radiochemotherapie am besten geeignet ist, um den Therapieerfolg zu beurteilen. Die Diagnostik mittels PET/CT scheint gegenüber der MRT keinen klaren Vorteil zu haben [690].

Die Diagnostik des später auftretenden Lokalrezidivs kann in Abhängigkeit von der Lokalisation mit vaginalem Ultraschall, CT oder MRT erfolgen [94], [691]. Einige Studien zeigen eine bessere Sensitivität und Spezifität für die PET/CT im Vergleich zur CT und MRT, sodass dieses gerade auch zur Detektion möglicher Fernmetastasen vor rezidivchirurgischen Massnahmen eingesetzt werden sollte.

17.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad **A**	Bei Auftreten eines Lokalrezidivs soll zur Therapieplanung eine bildgebende Diagnostik (CT, MRT, bei unklaren Befunden ein PET/CT) zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen.	
Evidenzlevel **4** Oxford 2011	[692], [92], [693], [109], [694], [695]	
	Starker Konsens	

17.3 Therapie des Lokalrezidivs

17.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Therapieentscheidungen beim lokalen Tumorrezidiv sollten sich an folgenden Punkten orientieren: • Allgemeinzustand (Komorbiditäten) der Patientin, • Lokalisation und Ausdehnung des Lokalrezidivs, • Vorhandensein von Fernmetastasen, • Ausmaß der Metastasierung, • Art der Primärtherapie/Vortherapien, • Wunsch der Patientin.	
	Starker Konsens	

17.3	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Definition Ein Lokalrezidiv kann als potenziell kurativ klassifiziert werden, wenn • keine Fernmetastasen vorhanden sind, • das Rezidiv örtlich begrenzt ist und dies entweder einer vollständigen Resektion (R0) oder einer kurativen Strahlendosis zugänglich erscheint, • keine lokoregionären Lymphknotenmetastasen vorhanden sind oder diese einer kurativen Strahlendosis zugänglich sind.	
	Starker Konsens	

Die Studienlage für die Lokalrezidivsituation ist sehr eingeschränkt. Dieses Kapitel ist daher ein konsensbasiertes Kapitel, dem keine systematische Recherche und Bewertung von Studien zugrunde liegt.

17.3.1 Behandlung des zentralen Rezidivs nach operativer Primärbehandlung des Zervixkarzinoms

17.4	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2026
EK	Beim zentralen Rezidiv der nicht vorbestrahlten Patientin sind die operative In-Sano- Resektion oder die Radiochemotherapie möglich.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

30 bis 45 % aller Zervixkarzinom-Rezidive nach radikaler Hysterektomie sind am Vaginalstumpf, zentral im kleinen Becken lokalisiert [696]. Die Therapie der ersten Wahl ist die Radiochemotherapie [697] in Anlehnung an die Studien für die Primärbehandlung des Zervixkarzioms [698], [699], [700], [701] mit Ansprechraten bis 74 % [702], wobei neben einer perkutanen Radiotherapie ± Brachytherapie sowohl Monochemotherapien als auch kombinierte Chemotherapieschemata zum Einsatz kamen. Randomisiert kontrollierte Studien, die die Radiochemotherapie mit der alleinigen Radiotherapie in dieser Situation verglichen hätten, fehlen [696]. Retrospektive Untersuchungen sprachen für einen Therapievorteil der Kombinationsbehandlung in Bezug auf Tumorregression, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben [696], [702]. Die Radiotherapie hatte im Vergleich zur Exenteration eine geringere Morbidität, weswegen sie üblicherweise als Therapieoption bevorzugt wurde. Der Therapieerfolg hing einerseits von der Größe des Rezidivs ab. Ito et al. 1997 berichteten von einem 10-Jahres-Gesamtüberleben bei nicht-palpablen Tumoren von 72 %, bei einem Tumordurchmesser < 3 cm von 48 % und bei einem Tumordurchmesser > 3 cm von 0 % [703]. Andererseits wurde der Therapieerfolg durch die Lokalisation des Rezidivs beeinflusst. Jain et al. 2007 zeigten bei alleinigem Befall des Vaginalstumpfes ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 55 %. Bei pelvinem Lymphknotenbefall reduzierte sich das 5-Jahres-Gesamtüberleben auf 12.5 % [704]. Erreichte das Tumorrezidiv die Beckenwand, verminderte sich in der Studie von Ijaz et al. 1998, das 5-Jahres-Gesamtüberleben von 69 % auf 18 %. Im untersuchten Kollektiv zeigte sich zudem, dass auch die Histologie des Rezidivs das 5-Jahresüberleben signifikant beeinflusste: 51 % beim Plattenepithelkarzinom, 14 % beim Adenokarzinom [705]. Neue Radiotherapie-Techniken (intensity modulated radiotherapy = IMRT, Dreidimensionale RT) versprachen im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie bei der Behandlung des lokoregionären Tumorrezidivs in einer retrospektiven Studie ein besseres 5-Jahresüberleben (35 % vs. 21 %) und in einer Meta-Analyse weniger Nebenwirkungen (gastrointestinal, urogenital) [377].

Die Exenteration ist die Methode der 2. Wahl beim zentralen Tumorrezidiv nach radikaler Hysterektomie. Wegen der mit einer Exenteration verbundenen Morbidität sollte dieser Eingriff mit kurativer Zielsetzung erfolgen. Ausnahmen von dieser Regel können bestehende oder unmittelbar drohende Fistelbildungen (z. B. bei Tumorbefall der Blase oder des Darms) sein, bei welchen eine Exenteration auch mit palliativer Zielsetzung durchgeführt werden kann). Der Umfang der Exenteration muss sich nach der Ausdehnung des Rezidivtumors richten, da tumorfreie Resektaträder erreicht werden müssen. Eine R1-Resektion ist mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose verbunden. Berek et al. 2005 berichteten bei im Gesunden exzidierten

Lokalrezidiv, über ein Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 61 %. Bei Tumorbefall der Resektaträndern lebte nach 3 Jahren keine Patientin mehr [706]. Es werden die vordere, hintere oder totale Exenteration, wie auch die supralevatorische, infralevatorische und die Exenteration mit Vulvektomie unterschieden [707]. Ist bereits im Vorfeld einer geplanten Exenterations-Operation zu befürchten, dass eine Tumorentfernung in sano möglicherweise nicht zu erreichen ist, sollte die Indikation für diesen belastenden Eingriff hinterfragt werden. Bei zentralem oder rein vaginalem Sitz des Rezidivs ist eine radikale Kolpektomie mit oder ohne Anlage einer Neovagina (z. B. Sigma) eine Option [708]. Eine prätherapeutische (neoadjuvante) Chemotherapie [709], eine intraoperative Radiotherapie [492] respektive die Erweiterung der Operation im Sinne einer „laterally extended endopelvic resection“ (LEER) kann erwogen werden, wenn das Tumorrezidiv gegen die Beckenwand vorwächst [710].

17.3.2 Behandlung des zentralen Tumorrezidivs nach primärer oder adjuvanter Radio-/Radiochemotherapie respektive Radio(chemo)therapie

Die Häufigkeit von Tumorrezidiven oder einer Tumorpersistenz nach primärer Radiotherapie oder Radiochemotherapie eines Plattenepithelkarzinoms der Zervix uteri wird mit 32 % angegeben [711]. 43 % der Rezidive sind im kleinen Becken und die übrigen 57 % entweder in den paraaortalen und supraklavikulären Lymphknoten oder aber als Fernmetastasen vornämlich in der Lunge, im Knochen und in der Leber lokalisiert. Als Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv wurden jüngeres Alter (< 45) und das Tumorstadium anlässlich primären Tumordiagnose beschrieben [711].

Die Therapie der 1. Wahl beim zentralen Tumorrezidiv nach primärer oder adjuvanter Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie ist die Exenteration. Gemäß der Übersichtsarbeit von Peiretti et al, 2012 mit nahezu 3.000, in den Jahren 1957 bis 2010 behandelten Patientinnen, betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben 33,8 % [696]. Höhere Heilungsraten von 56 % bis 61 % 5-Jahresgesamtüberleben waren in einer selektionierten Population (Alter unter 70 Jahren, histologisch kein Befall der Resektaträndern, kein Befall der Beckenwand oder des Rektums) möglich [712], [713]. Der Selektionsprozess muss wegen der hohen Morbidität einer Exenteration nach vorausgegangener Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie restriktiv sein aufgrund der Gesamtkomplikationsrate von 44 %. Im Vordergrund stehen als Frühkomplikationen Wundinfekte und als Spätkomplikationen Fisteln [712], [713]. Eine Fernmetastasierung sollte präoperativ ausgeschlossen werden. Das Zeitintervall zwischen der Primärtherapie und der Diagnose des Rezidivs korrelierte signifikant mit dem Überleben nach Exenteration. So fanden Marnitz et al. 2006, ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von nur 17 % bei Auftreten des Rezidivs innerhalb der ersten beiden Jahre nach Erstdiagnose. Betrug das Zeitintervall 2 bis 5 Jahre, oder mehr als 5 Jahre, erhöhte sich das 5-Jahres-Gesamtüberleben auf 28 % bzw. 83 % [714]. Lymphogene Metastasen paraaortal und möglicherweise auch pelvin (diesbezüglich sind die Angaben in der Literatur kontrovers) [715], [716], verschlechterten die Prognose nach Exenteration. Fanden sich intraoperativ, trotz diesbezüglich negativer Diagnostik präoperativ, eine peritoneale Tumoraussaat, metastatisch befallene paraaortale Lymphknoten, oder ein Tumorbefall der Beckenwand (gemäß Estape et al. 1999, etwa in einem Drittel der Fälle), war die Durchführung einer Exenteration nicht sinnvoll [717]. Alternative therapeutische Maßnahmen in dieser Situation könnten LEER und IORT sein [697], [718], wobei beide Optionen als experimentell anzusehen sind.

Ein auf die Zervix uteri beschränktes, kleines Tumorrezidiv bzw. eine Tumorpersistenz nach primärer Radiotherapie/Radiochemotherapie kann mit einer erweiterten Hysterektomie anstelle einer Exenteration behandelt werden [719]. Allerdings war die postoperative Komplikationsrate mit 42 % hoch (vorwiegend vesikovaginale und rektovaginale Fisteln, Ureterverletzungen, postoperative Blasendysfunktion). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug in diesem Kollektiv 72 %.

17.3.3 Behandlung des Beckenwandrezidivs nach operativer Primärbehandlung

Die Radiotherapie oder Radiochemotherapie kann nicht nur beim zentralen, sondern auch beim Beckenwandrezidiv mit kurativer Zielsetzung angewandt werden. Der Therapieerfolg ist aber geringer (5-Jahres-Gesamtüberleben beim zentralen Rezidiv 55 bis 69 %, beim Beckenwandrezidiv 13 bis 28 % [704], [705], [720]. Im Vorfeld einer Salvage-Radio-/Radiochemotherapie sollte zur Abschätzung der Prognose die Ermittlung der relevanten Faktoren (Zeitintervall zwischen Primärtherapie und Auftreten des Rezidivs, Ausdehnung und Lokalisation des Rezidivs) und insbesondere der Ausschluss von Organmetastasen erfolgen. Studien zur Optimierung der Radio-/Radiochemotherapie in der Rezidivsituation durch Anwendung alternativer Bestrahlungstechniken (IORT, 3D radiation therapy, intensity modulated whole pelvis radiation therapy, stereotactic body RT, image guided interstitial brachytherapy, 3D conformal brachytherapy, interstitial brachytherapy) [721], [722], [723], [724], sowie betreffend die Kombination mit systemischen Therapien und/oder lokoregionärer Hyperthermie sind publiziert [506], [702], [725], [726], [727]. Beachtenswert sind Spätkomplikationen in 15 % der Fälle in Form von rektovaginalen Fisteln, Strikturen (Rektum, Ureter) und chronischen Schmerzen [728], [724]. Eine Behandlungsalternative beim Beckenwandrezidiv besteht in einer „laterally extended endopelvic resection“ (LEER) allenfalls nach einer neoadjuvanten Chemotherapie und in Kombination mit einer IORT. Die Indikation für eine IORT wird durch die Annahme begründet, dass im Fall knapper oder befallener Resektatränder die lokale Kontrolle durch eine IORT verbessert werden könnte. Praktische Erfahrungen mit diesen Methoden sind allerdings sehr limitiert. Prospektive randomisierte Studien fehlen bislang [729], [718], [730], [731].

17.3.4 Behandlung des Beckenwandrezidivs nach primärer Radio-/Radio(chemo)therapie

17.5	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Im vorbestrahlten Volumen sollte keine erneute Radiotherapie mit kurativer Dosis verabreicht werden.	
	Starker Konsens	

Jurado M et al, 2010 berichtete in einem Review-Artikel betreffend die radikale Operation (Exenteration) bei Patientinnen mit Beckenwandrezidiv nach primärer RT, dass in 29 % der Fälle eine Resektion im Gesunden (R0) möglich war. Im Gegensatz dazu gelang eine R0-Resektion beim zentralen Rezidiv bei 65 % der Patientinnen [732]. Das tumorspezifische Überleben war signifikant assoziiert mit tumorfreien Resektaträndern sowie mit der lokalen Tumorkontrolle und betrug nach einer medianen Beobachtungszeit von 115 Monaten 14.9 % für Patientinnen mit Beckenwandrezidiv,

respektive 27 % mit zentralem Rezidiv. Die therapiebedingte Morbidität der radikalen Eingriffe an der Beckenwand war mit 73 % ausserordentlich hoch [732]. Auch in der Rezidivsituation nach Radiotherapie gibt es monozentrische Daten für das von Höckel et al. beschriebene experimentelle Konzept der LEER. Es handelt sich jedoch um ein sehr aufwändiges Operationsverfahren mit einer hohen Morbidität. Die Datenlage zu operativen Verfahren in dieser Situation ist insgesamt sehr eingeschränkt [733].

17.3.5 Behandlung paraaortaler Lymphknotenmetastasen

Die Inzidenz eines isolierten, paraaortalen Lymphknotenrezidivs nach Primärtherapie (Operation oder Radiochemotherapie) eines Zervixkarzinoms wird mit 2 bis 12 % angegeben [682], [684], [734]. Die Prognose wird als sehr ungünstig beurteilt, da sich häufig simultan Fernmetastasen finden. Von prognostischer Bedeutung ist beim paraaortalen Lymphknotenrezidiv das Zeitintervall zwischen Primärtherapie und Auftreten des Rezidivs. Die Daten von Chou et al. 2001 zeigten, dass bei Anwendung der Radiochemotherapie (sofern das Rezidiv nicht im ursprünglichen Strahlenfeld einer primären Radio-/Radiochemotherapie liegt) ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 51 % erreicht werden konnte [735]. Waren die paraaortalen Lymphknotenmetastasen klinisch symptomatisch (Beinödem, ischialgiforme Schmerzen, Hydronephrose) zeigte sich bei Singh et al. 2005 nach Radiochemotherapie (keine Patientin erhielt die volle Dosis) eine schlechte Prognose (alle 7 Patientinnen verstarben innerhalb von 1,5 Jahren), während asymptomatische Patientinnen nach erfolgter kompletter Salvage-Radiochemotherapie (45 bis 50 Gy, Cisplatin 40 mg/m², q7d) gute Heilungsaussichten hatten (5-Jahres-Gesamtüberleben bei ebenfalls 7 Patientinnen 100 %) [736]. Im Rahmen einer retrospektiven Studie an 50 Patientinnen mit isoliertem Lymphknoten-Rezidiv wurde für das Gesamtkollektiv ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 47 % und ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 36.2 % ermittelt [737]. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben war dabei stark abhängig vor der verabreichten Therapie: Nach Radiochemotherapie 85.7 %; nach Operation 66.7 %; nach Chemotherapie 48.8 %; nach Radiotherapie 41.3 %; nach „best supportive care“ 0 %. Als prognostisch bedeutungsvolle Faktoren für ein Therapieversagen wurde das Alter der Patientinnen (> 57), eine Erhöhung des Tumormarkers SCC-Ag anlässlich der Rezidiv-Diagnose und eine Anzahl von > 3 Lymphknotenmetastasen gefunden. Obwohl die Aussagen der zitierten Studien betreffend die Therapieerfolge konkordant sind, sind Vorbehalte wegen der geringen Fallzahlen angebracht.

18 Nicht kurativ behandelbares Lokalrezidiv/Fernmetastasen

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Fernmetastasen

Das Kapitel wurde komplett überarbeitet auf Grund der neuen medikamentösen Therapieoptionen (e.g. Pembrolizumab, Cemiplimab, Tisotumab Vedotin, Trastuzumab-Deruxtecan). In dieser Version wird erstmalig die Erst- und Zweitlinientherapie des Zervixkarzinoms getrennt dargestellt. Entsprechende Therapieempfehlungen zum Einsatz der Immuncheckpointinhibitoren in der First- und Secondline wurden neu erstellt. Die Therapie des nicht kurativ behandelbaren Zervixkarzinomrezidivs (ehemals Kapitel 17) wurde in dieses Kapitel mitintegriert, da es gemäß den Behandlungsprinzipien des metastasierten Zervixkarzinoms therapiert wird.

T. Fehm, C. Grimm, F.A. Stübs, M. Heubner, A. Sturdza, A. Busse, M.W. Beckmann

18.1 Epidemiologie

Nur wenige Patentinnen weisen ein primär metastasiertes Zervixkarzinom auf. Die meisten Patientinnen entwickeln im weiteren Verlauf eine metastasierte Erkrankung. Das Metastasierungsrisiko korreliert mit dem initialen Erkrankungsstadium. In einer retrospektiven Analyse kam es nach alleiniger Radiotherapie beim invasivem Zervixkarzinom im Verlauf von 10 Jahren in Abhängigkeit des primären Tumorstadiums (nach FIGO-Klassifikation 2008) zu Fernmetastasen in 3 % nach Stadium Ia, 16 % nach Stadium Ib, 31 % nach Stadium IIa, 26 % nach Stadium IIb, 39 % nach Stadium III und 75 % nach Stadium IVa [734]. Neben dem FIGO-Stadium, war ein erhöhter Wert des Tumormarkers SCC-Antigen vor Behandlungsbeginn mit einer erhöhten Metastasierungswahrscheinlichkeit im Krankheitsverlauf assoziiert [684]. Die Erstmanifestation einer Fernmetastasierung betraf die supraklavikulären Lymphknoten, in 7 % der Fälle. Organmetastasen traten in 21 % in der Lunge, 4 % in der Leber, 7 % in der Abdominalhöhle, 4 % im Gastrointestinaltrakt und in 7 % im Knochen (vorwiegend in der Wirbelsäule) auf [734]. Die Fernmetastasen wurden in 77 % der Fälle in einem Zeitraum von 3 Jahren und in 88 % innerhalb von 5 Jahren nach Abschluss der Radiotherapie auf diagnostiziert [734].

Mit der definitiven Radiochemotherapie einschließlich bildgesteuerter Brachytherapie hat sich das Metastasierungsrisiko von Patientinnen mit fortgeschrittenen Zervixkarzinom deutlich verbessert. In der kürzlich veröffentlichten prospektiven Studie EMBRACE I zeigte sich eine 5-Jahres-Kumulativinzidenz von Fernmetastasen von 14 %, wobei die Lunge (26 %), die mediastinalen Lymphknoten (15 %) und die Knochen (10 %) die häufigsten Metastasierungsorte waren. Zu den wichtigsten Risikofaktoren für Fernmetastasen gehörten eine nicht-squamöse Histologie (HR, 1,89; 95 % KI, 1,30–2,75), eine Lymphknotenbeteiligung bei der Diagnose (nur Beckenlymphknoten: HR, 1,56; 95 % KI, 1,07–2,26; paraaortale Lymphknoten: HR, 3,15; 95 % KI, 1,93–5,16) und ein großes Zielvolumen bei der Brachytherapie (HR, 1,93; 95 % KI, 1,21–3,08). Patientinnen, die weniger als 4 Zyklen Chemotherapie erhielten, wiesen ein signifikant höheres Risiko für DM auf (HR, 1,52; 95 % KI, 1,08–2,13) [406].

Lokalrezidive beim Zervixkarzinom lassen sich häufig durch Operation oder Radiochemotherapie kurativ behandeln (siehe Kap.17). Sofern ein Lokalrezidiv nicht durch einen kurativen Ansatz behandelt werden kann, erfolgt eine Behandlung in Analogie wie bei einer Fernmetastasierung.

18.2 Bildgebung

Bei Patienten mit Lokalrezidiv oder mit Metastasen eines Zervixkarzinoms erfolgt eine bildgebende regionäre Diagnostik in Form eines Becken-MRTs oder einer vaginalen Ultraschalluntersuchung zur Einschätzung der pelvinen Tumorausdehnung. Weiterhin ist eine extrapelvine Ausbreitungsdiagnostik mittels CT-Abdomen, CT-Thorax erforderlich. Das PET/CT findet vor allem seinen Einsatz zur Unterscheidung zwischen benignen Befunden und Rezidiv/Metastase. Dies gilt insbesondere bei der Beurteilung von vergrößerten/suspekten Lymphknoten (siehe Kapitel 6). Insbesondere vor einer geplanten Exenteration oder Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit einem operablen Rezidiv ein PET/CT erfolgen, um Fernmetastasen auszuschließen (s. Kapitel 6), sofern die konventionelle Ausbreitungsdiagnostik und (wenn indiziert) histologische Abklärung Fragen offen lässt.

Werden anlässlich der Metastasenabklärung malignomverdächtige Lungenbefunde erhoben, ist besonders zu bedenken, dass bei der Patientin neben dem Rezidiv des Zervixkarzinoms differentialdiagnostisch auch ein primäres Lungenkarzinom vorliegen könnte. Lim et al. 2010 konnte dies in 29 % der untersuchten Fälle nachweisen, insbesondere wenn anamnestisch ein Nikotinabusus bekannt ist [738]. Die histologische Sicherung ermöglicht den Ausschluss eines Bronchialakrzinoms.

18.3 Therapieoptionen

18.3.1 Lokale Therapieoptionen beim nicht kurativ behandelbaren Lokalrezidiv

18.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Eine radiotherapeutische oder operative Intervention beim nicht kurativ behandelbaren Lokalrezidiv kann in palliativer Zielsetzung zur Linderung tumorspezifischer Beschwerden erfolgen.	
	Starker Konsens	

Sofern ein Lokalrezidiv nicht kurativ behandelt werden kann, wird es in Analogie zum metastasierten Zervixkarzinom therapiert. Jedoch kann es sein, dass im Rahmen der palliativen Symptomenlinderung dennoch eine zusätzliche Radio- oder operative Therapie sinnvoll sein kein.

So können in speziellen Situationen Gründe für eine palliative Exenteration bestehen. Dazu gehören tumor- oder therapiebedingte, die Lebensqualität stark beeinträchtigende Symptome (Fistelbildungen, strahlenbedingte hämorrhagische Zystitis / Proktitis, Schmerzzustände) [739] oder aber das Bestreben, trotz einer systemischen Erkrankung, eine lokale Kontrolle des Tumorgeschehens zu erreichen. Verschiedene Untersuchungen zeigten ein 5-Jahresüberleben nach palliativer Exenterationsoperation von 17-19 % [714], [716].

Schmerzen oder vaginale Blutungen sind typische Indikationen für eine palliative Radiotherapie des Zervixkarzinomrezidivs. Das Therapieschema und die Dosierung haben sich nach der individuellen Problematik und der Vorbehandlung bei der Patientin

zu richten. Tumorbedingte Blutungen können durch eine hämostyptische Bestrahlung gut behandelt werden [740], bei akut lebensbedrohlichen Blutungen ist eine Embolisierung zu bevorzugen.

Die Entscheidung über lokale palliative Behandlungsoptionen sollte im interdisziplinären Tumorboard unter Einbeziehung der Prioritäten und Wünsche der Patientin entschieden werden.

18.3.2 Lokale Therapieoptionen bei isolierten Fernmetastasen

18.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei einer isolierten Metastase sollte die Option einer lokalen Therapie in Form einer Operation, lokalen Bestrahlung oder lokal destruierender Therapieverfahren in der Tumorkonferenz interdisziplinär diskutiert werden.	
	Starker Konsens	

Trotz systematischer Recherche konnten zu dieser Fragestellung keine Daten aus RCTs, nichtrandomisierten, kontrollierten prospektiven Studien oder prospektiven vergleichenden Beobachtungsstudien für das Zervixkarzinom identifiziert werden. Patienten mit oligometastatischer Erkrankung (zwischen einer und fünf Metastasen in bis zu drei Regionen) sollten – dies gilt unabhängig von der Tumorentität - für eine lokale Therapie in Betracht gezogen werden basierend auf den Konsensusempfehlungen der ESTRO-ASTRO. Zu den Behandlungsoptionen gehören Chirurgie, radikale Strahlentherapie – einschließlich stereotaktischer Strahlentherapie – und lokale Ablationstechniken [741].

Die Empfehlung für das Zervixkarzinom lehnt sich an die SIGN-Leitlinie von 2008 an und bestätigt dieses Vorgehen. In den aktuellen ESGO/ESTRO/ESP Guidelines wird dieses Vorgehen ebenfalls empfohlen trotz weiterhin fehlender Studienlage [90]. Falls multiple Metastasen mit der entsprechenden bildgebenden Diagnostik ausgeschlossen werden, sollte im interdisziplinären Tumorboard aufgrund der Befunde der bildgebenden Diagnostik entschieden werden, ob eine operative Resektion oder ein lokal destruierendes Verfahren der Metastase möglich ist [90], [691].

In letzter Zeit gibt es mehr retrospektive mono- oder multi-institutionelle Studien, die den Nutzen der stereotaktischen Körperstrahlentherapie (SBRT) bei oligometastatischen Erkrankungen aller Malignome und insbesondere bei Zervixkarzinom belegen [742], [743], [744], [745], [744]. Eine aktuelle Analyse von 15 italienischen Zentren zeigte die Wirksamkeit der SBRT beim oligometastasierten Zervixkarzinom mit einem vollständigen Ansprechen bei 55,4 % der Patienten und einer 2-Jahres-Überlebensrate von 69 % bei Patienten mit vollständigem Ansprechen und 44 % bei Patienten mit partiellem Ansprechen. Die mediane Dosis der SBRT betrug 35 Gy mit einer medianen Dosis pro Fraktion von 7 Gy. Dies gilt für Lymphknotenmetastasen, Parenchymläsionen, Becken, Thorax und Abdomen. Die stereotaktische Bestrahlung ist auch bei sorgfältig ausgewählten Patienten in zuvor behandelten Bereichen eine Option, wenn das Volumen der Metastasen ≤ 13,7 cm³ beträgt [745].

Es gibt zudem Hinweise aus retrospektiven monozentrischen Auswertung, dass bei isolierten Fernmetastase bei streng selektierten Patientinnen durch eine komplette

operative Resektion der Metastasen oder lokal destruktive Verfahren z. B. Radiofrequenzablation ebenfalls eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens erreicht werden kann [744], [746], [747]. Prospektiv randomisiert kontrollierte Studien oder matched-pair kontrollierte Studien liegen hierzu nicht vor [748].

Bei Hirnmetastasen kommt eine stereotaktischen Radiochirurgie (Gamma-Knife/CyberKnife or TrueBeam STx) zum Einsatz [749], [750]. Steroidtherapie zur Reduktion des peritumoralen Ödems ist häufig eingesetzt. Bei großen Tumoren ist die chirurgische Dekompression die Therapie der Wahl. Die hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie der Operationshöhle nach der Operation weist eine deutlich geringere Toxizität und eine bessere Erhaltung der neurokognitiven Funktionen auf, jedoch ein höheres Risiko für eine leptomeningeale Erkrankung im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung nach der Operation [751]. Bei der Festlegung der postoperativen Behandlung von Hirnmetastasen sollten Risiken und Nutzen individuell abgewogen werden. Eine Ganzhirnbestrahlung wird nur in seltenen Fällen bei multiplen Hirnmetastasen oder einem Rezidiv nach einer vorherigen SBRT angewendet.

Nach der lokalen Behandlung könnte eine systemische Therapie in Betracht gezogen werden.

18.3.3 Systemische Therapie disseminierter Metastasen oder des nicht kurativ behandelbaren Lokalrezidivs in der ersten Linie

18.3	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2026
ST	Bei einer disseminierten oder einer lokalen Therapie nicht zugänglichen Metastasierung sowie einem nicht kurativ behandelbaren Lokalrezidiv besteht eine Indikation zur Durchführung einer palliativen medikamentösen Therapie.	
Evidenzlevel **1+** SIGN	[752], [753], [754]	
	Starker Konsens	

In der palliativen Situation kann durch eine alleinige Chemotherapie sowohl das progressionsfreie als auch Gesamtüberleben moderat verbessert werden [755], [756], [536]. Nicht-operable Lokalrezidive und Fernmetastasen eines Zervixkarzinoms werden in der ersten Therapielinie routinemäßig mit einer platinhaltigen Systemtherapie in Kombination mit einem Taxan therapiert (Kap. 18.3.3.1). Es hat sich ein Überlebensvorteil gezeigt, wenn diese Chemotherapie mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab kombiniert wird Kap. 18.3.3.3). Bei PD-L1 positiven Zervixkarzinomen (CPS ≥1) hat sich durch die Hinzunahme von Pembrolizumab zu der oben genannten Kombination aus Chemotherapie und Bevacizumab ein weiterer Überlebensvorteil in der ersten Therapielinie zeigen können (Kap. 18.3.3.4).

18.3.3.1 Erst-Linien-Chemotherapie

18.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad **A**	Die Erstlinien-Chemotherapie für Patientinnen mit nicht kurativ behandelbaren rekurrenten oder metastasierten Zervixkarzinom soll aus einer platinhaltigen Chemotherapie und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.	
Evidenzlevel **1+** SIGN	[757], [758], [759], [760]	
	Starker Konsens	

Platinhaltige Kombinationstherapien

Die Standardchemotherapie in der Erst-Linie stellt die platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel dar [757], [758]. Die empfohlenen Dosierungen sind: Cisplatin 50 mg/m² oder Carboplatin AUC5 in Kombination mit Paclitaxel 175 mg/m² alle 3 Wochen Die Wahl des Platins ist abhängig, ob die Patientin bereits im Rahmen einer Radiochemotherapie Cisplatin als Radiosensitizer erhalten hat und ob Nierenfunktionseinschränkungen vorliegen (Kapitel 18.3.3.2).

Grundsätzlich sind auch Effektivitätsdaten zu platinhaltigen Kombinationstherapien mit Topotecane [761], [747] oder Gemcitabine [756] vorhanden. Nach den vorliegenden vergleichenden Studien ist eine Kombinationschemotherapie jedoch mit Cisplatin und Paclitaxel diesen Chemotherapieregimen in Bezug auf Ansprechraten und PFS überlegen [757], [758]. Zudem wurden platinhaltigen Kombinationstherapien mit Topotecane oder Gemcitabine nicht mit Bevacizumab oder Pembrolizumab evaluiert und sind daher mittlerweile von untergeordneter Bedeutung in der Erst-Linientherapie.

Paclitaxel / Topotecan

Auch die für das Zervixkarzinom zugelassene Kombination Paclitaxel und Topotecan ist der plantinhaltinhaltigen Kombination mit Paclitaxel nicht überlegen. In der vierarmigen GOG 240-Studie (NCT00803062) wurden insgesamt 452 Patientinnen mit metastasierten Zervixkarzinom eingeschlossen [759]. Sie erhielten entweder Cisplatin-Paclitaxel oder Paclitaxel-Topotecan. Zusätzlich erfolgte die Randomisierung in mit und ohne Bevacizumab. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben sowie die Häufigkeit und Schweregrad von Adverse Events. Das mediane Gesamtüberleben betrug 16,3 Monate im Cisplatin-Paclitaxel-Arm (+/-Bevacizumab) versus 13,8 Monate im Topotecane-Paclitaxel-Arm (+/- Bevacizumab) (HR 1,12; 95% KI:0,91–1,38; p = 0.28). Sofern die Patientinnen nur Chemotherapie erhielten, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in den beiden Chemotherapiearmen (15 Monate versus 12 Monate; HR 1,10; 95% KI: 0,82–1,48; p = 0.52). Allerdings war das progressionsfreie Überleben deutlich kürzer im Topotecan-Paclitaxel-Arm mit 6,0 Monate gegenüber 7,8 Monate im Cisplatin-Paclitaxel-Arm (HR 1,24; 95% KI: 1,02–1,50;p = 0.03). Das Sicherheitsprofil unterschied sich nicht wesentlich.

In der AGO-Zervix1-Studie (NCT01405235) wurden ebenfalls die beiden Chemotherapieoptionen miteinander verglichen allerdings ohne die Gabe von Bevacizumab [760]. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Die Studie wurde vorzeitig nach Rekrutierung von 173 Patientinnen (geplant 312) gestoppt, da sich in der Interimsanalyse ein numerischer aber nicht statistisch signifikanter Vorteil für den Cisplatin-Paclitaxel-Arm gezeigt hat. Das mediane Gesamtüberleben war 12,0 Monate versus 9,6 Monate im Topotecan-Paclitaxel-Arm (p=0,33). Das progressionsfreie Überleben unterschied sich nicht wesentlich (4,2 Monate versus 4,4 Monate, p=0,47). Das Toxizitätsprofil war vergleichbar, allerdings traten Leukopenien und Erbrechen häufiger im Cisplatin-Paclitaxel-Arm auf. Es zeigten sich keine Unterschiede in der Lebensqualität zwischen den beiden Armen.

18.3.3.2 Wahl des Platins im Rahmen der Kombinationstherapie

18.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad **0**	Bei Rezidiv/Metastasen kann nach vorangegangener Radiochemotherapie mit Cisplatin eine erneute Gabe von Cisplatin kombiniert mit Paclitaxel oder die Gabe von Carboplatin mit Paclitaxel erfolgen.	
Evidenzlevel **1+** SIGN	[755], [762], [763]	
	Starker Konsens	

18.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad **B**	Cisplatin-naive Patientinnen mit nicht-kurativ behandelbarem Lokalrezidiv oder Fernmetastasen sollten in der Erstlinien-Therapie mit Cisplatin gegenüber Carboplatin bevorzugt behandelt werden.	
Evidenzlevel **1-** SIGN	[762]	
	Starker Konsens	

Cisplatin kann durch Carboplatin ersetzt werden Dies gilt insbesondere bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei Patientinnen, die bereits Cisplatin im Rahmen einer Radiochemotherapie erhalten haben. Im Rahmen der JCOG 0505-Studie erhielten die Patientinnen entweder 6 Zyklen Cisplatin (50 mg/m2) d2 / Paclitaxel (135 mg/m2) d1 oder Carboplatin AUC5 d1 / Paclitaxel (175 mg/m2) d1 alle drei Wochen [762]. 43 % bzw. 50 % der Patientinnen hatten bereits eine Radiochemotherapie mit Cisplatin bzw Carboplatin (nur 2 Patientinnen) erhalten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens (HR 0,99; 9 0 %-KI

0,79-1,25) sowie der Gesamtansprechrate (63 % versus 59 %). Im Carboplatinarm wurden signifikant weniger Neutropenie sowie Raten an Niereninsuffizienz, Übelkeit und Erbrechen gesehen. Allerdings war die Rate an Thrombozytopenien und sensorischer Neuropathien höher. Im Rahmen einer Posthoc-Analyse konnte gezeigt werden, dass die vorherige Cabe von Cisplatin das Therapienansprechen auf Carboplatin beeinflusst. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Überlebens in der cisplatin-vorbehandelten Gruppe. Hingegen hatten chemonaive Patientinnen mit Carboplatin tendentiell ein geringeres Überleben (medianes Überleben 13 Monate versus 23 Monate, HR 1,57 95 % - KI 1,06 -2,23). Im Rahmen eines systematischen Reviews, der insgesamt 17 Studien mit über 1181 Patientinnen einschloss, konnten die Ergebnisse der JCOG 0505 bestätigt werden. Es zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied zwischen Cisplatin / Taxol und Carboplatin / Taxol bezüglich PFS (6,9 Monate versus 5 Monate; p=0,03), jedoch kein Unterschied hinsichtlich OS (12,87 Monate versus 10 Monate; p=0,17)) sowie RR (48,5 % versus 49,3 %) [763].

Für Patientinnen, die bereits im Rahmen einer primären oder adjuvanten Radio(chemo)therapie Cisplatin erhalten haben, steht somit im Rahmen der palliativen Chemotherapie alternativ zu einer erneuten Therapie mit Cisplatin auch Carboplatin zur Verfügung [764].

18.3.3.3 Zielgerichtete Therapie mit Bevacizumab

18.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2026
Empfehlungsgrad **B**	Patientinnen mit metastasierten oder rediziviertem/persistierendem Zervixkarzinom sollten simultan Bevacizumab – unabhängig von einer Vorbehandlung mit einer Radio (-chemo) therapie – zur palliativen first-line Chemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel erhalten.	
Evidenzlevel **1+** SIGN	[765], [766]	
	Starker Konsens	

Der Stellenwert einer zusätzlichen Gabe von Bevacizumab (15 mg/kg, q3w) zu einer platinhaltigen (Cisplatin/Paclitaxel) bzw. platinfreien Kombinationstherapie (Topotecan/Paclitaxel) wurde in der vierarmig randomisierten GOG-Studie 240 (Phase III) evaluiert. Sie zeigten in der finalen Auswertung, dass durch die zusätzlichen Gabe von Bevacizumab (VEGF-Inhibitor) zur palliativen Chemotherapie (Cisplatin/Paclitaxel bzw. Topotecan/Paclitaxel) ein kombinierter Überlebensvorteil für beide Therapien von 3,5 Monaten (13,3 Monate vs. 16,8 Monate; HR 0,77 [95 %-KI 0,062-0,95]; p=0,007) und ein verbessertes progressionsfreies Intervall (8,2 Monate vs. 6 Monate; HR 0,68 [95 %-KI 0,56-0,84]; p = 0,0002) sowie höhere Ansprechraten (49 % vs. 36 %; p = 0,003) erreicht werden konnten. Es konnte ein negativer Rebound-Effekt nach Bevacizumab (kürzeres Überleben nach Bevacizumab) ausgeschlossen werden, da das Überleben nach Progression („post progression survival“) sich nicht signifikant unterschied (8,4 Monate versus 7,1 Monate; HR 0,83 [95 %-KI 0,66-1,05]; p=0,06) [765]. Auf Grund dieser Daten erhielt Bevacizumab 2015 die Zulassung in Deutschland für diese

Indikationsstellung mit den entsprechenden Chemotherapieregimes. Im klinischen Alltag wird allerdings häufig Cisplatin durch Carboplatin auf Grund der vergleichbaren Effektivität (JCOG0505-Studie) und der geringeren Raten an Neutropenien und Niereninsuffizienz ersetzt. Eine publizierte Netzwerkmetanalyse bestätigt dieses Vorgehen auf Grund der anzunehmenden Äquieffektivität [766].

Beide Chemotherapieregimes (Cisplatin/Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab vs. Topotecan/Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab) zeigten ein ähnliches Gesamtüberleben, in der Topotecan/Paclitaxelgruppe wurde aber ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben festgestellt [536]. Ein direkter Vergleich der Anwendung von Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab gegen die einzige in dieser Situation in Deutschland zugelassene Kombinationstherapie mit Cisplatin/Topotecan liegt nicht vor. Die Chemotherapiepartner zu Bevacizumab in der GOG 240-Studie [536] sind auf Basis der Daten von Monk et al. [757], die ebenfalls in der Cochrane Meta-Analyse von 2012 [747] von genannt werden, ausgewählt worden.

Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab erhöht die Nebenwirkungsrate. Hierzu gehören Bluthochdruck (CTCAE Grad II oder höher: 25 % vs. 2 %), thromboembolische Ereignisse (CTCAE Grad III oder höher: 8 % vs. 2 %), Neutropenien (CTCAE Grad IV oder höher: 36 % versus 26 %) sowie gastrointestinale Fisteln (Grad III oder höher: 3 % vs. < 1 %) bzw. urogenitale Fisteln (Grad II: 4 % vs. < 1 %). Fisteln traten in der Regel nur bei Patientinnen mit vorangegangener Strahlentherapie auf. Keine der unter einer Bevacizumab aufgetretenen Fisteln führte zu einer notfallmäßigen chirurgischen Intervention, Tod oder Sepsis [765]. Die erhöhte urogenitale und gastrointestinale Fistelrate bei Hinzunahme von Bevacizumab zur Chemotherapie bei bestrahlten Patientinnen bestätigte sich in einer aktuellen Metaanalyse von Yang ST et al [767].

Die Febrile Neutropenien (CTCAE Grad III oder höher), gastronintestinale Blutungen (CTCAE Grad III oder höher) und Schmerzen (CTCAE Grad II oder höher) traten in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede auf [768]. Die Lebensqualität der Patientinnen wurde in dieser Studie anhand einer Zusammenstellung einzelner Fragen aus verschiedenen Instrumenten (FACT-Cx-TOI, BPI, FACT/GOG-NTX) ermittelt. Bis zu 9 Monaten nach dem ersten Zyklus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen bzgl. der Lebensqualität [768].

Weitere VEGF-Therapiekombinationen

Mittlerweile gibt es auch eine Cochrane-Analyse zum Stellenwert von zusätzlichen Anti-VEGF-Therapien inklusive Bevacizumab beim metastasierten Zervixkarzinom [767]. Ausgewertet wurden Studiendaten zu folgenden Kombinationen: Chemotherapie +/- Bevacizvumab, Chemotherapie + Cediranib, Chemotherapie +/- Brachytherapie +/- Apatinib, Lapatinib +/- Pazopanib sowie Pazopanib versus Lapatinib. Nur für die Kombination von Bevacizumab und Chemotherapie konnte ein verbessertes Gesamtüberleben beobachtet werden, allerdings mit einer höheren Komplikationsrate (e.g. Hypertension, Fisteln und thromboembolischen Ereignissen). Für alle anderen Kombinationen mit VEGF-Inhibitoren konnte kein klinischer Nutzen gezeigt werden. Pazopanib in Kombination mit Lapatinib verschlechterte das Outcome gegenüber einer alleinigen Lapatinib-Monotherapie.

18.3.3.4 Immuntherapie in der Erstlinien-Situation

18.8	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad **A**	Patientinnen mit PD-L1-exprimierendem (CPS ≥1), persistierendem, rezidiviertem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom, die keine vorherige systemische Chemotherapie erhalten haben und nicht kurativ behandelbar sind, sollen Pembrolizumab zur Erstlinien-Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab erhalten.	
Evidenzlevel **2, 3** Oxford 2011	2: PFS,OS 3: QoL [769], [770], [771], [772], [773]	
	Starker Konsens	

Pembrolizumab

Das Zervixkarzinom zählt zu den immunogenen Tumoren und weist in bis zu 90% der Fälle eine PD-L1-Expression auf [774]. Immuncheckpointinhibitoren sind daher von besonderer Relevanz beim Zervixkarzinom. Im Rahmen der Keynote 826 Studie (Phase III, NCT03635567) wurde der Stellenwert von Pembrolizumab in Kombination mit einer platin-/ taxanhaltigen Chemotherapie mit und ohne Bevacizumab bei Patientinnen mit persistierendem, rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie untersucht [769]. Eingeschlossen wurden 617 Patientinnen, die entweder Pembrolizumab (n=308) oder Placebo (n=309) zusätzlich zur Chemotherapie +/-Bevacizumab erhielten. Die primären Endpunkte der Studie waren Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS). Die Auswertung erfolgte sequentiell zunächst bei Patientinnen mit CPS>=1, gefolgt von der ITT-Population sowie bei Patientinnen mit CPS >=10 (bezüglich PD-L1-Bestimmung, siehe Kapitel Pathologie)..

In der 1. Interimsanalyse zeigte sich bei Patientinnen mit CPS>=1 unter Pembrolizumab ein signifikant verbessertes medianes PFS von 10,4 Monate versus 8,2 Monate in der Placebo-Gruppe (HR 0.62; 95% KI: 0,50-0.77; P<0.001). Sowohl in der ITT-Kohorte (HR 0,65; 95%-KI: 0.53- 0.79; p<0.001) als auch bei Patientinnen mit CPS≥10 (HR 0,58; 95% KI: 0.44-0,77; p<0.001bestätigte sich dieser Vorteil.

Das 2-Jahres-Gesamtüberleben betrug 53,0% bei Patientinnen mit CPS>=1 in der Pembrolizumabgruppe versus 41,7% in der Placebo-Gruppe (HR, 0.64; 95%-KI:0.50-0.81; p<0.001). In der IIT-Population war der Effekt auf das Gesamtüberleben ähnlich (HR 0,67; 95%-KI: 0,54-0.84; p<0.001) während der Effekt bei PD-L1 CPS ≥10 noch ausgeprägter war (HR 0,61; 95% KI: 0.44-0.84; p=0.001.

Die Gruppe der Patientinnen mit CPS<1 war sehr klein (n=69) und aus diesem Grund konnte der Nutzen von Pembrolizumab in dieser Kohorte nicht definiert werden (HR für OS: 0,87; 95% KI 0,5-1.52).

2023 wurde die finalen Überlebensanalysen und Sicherheitsdaten der KEYNOTE-826-Studie publiziert, die die bereits veröffentlichten Interimsdaten von Colombo et al bezüglich Wirksamkeit von Pembrolizumab bestätigten [773]. Das mediane Follow-up lag bei 39,1 Monate. Das mediane OS betrug in der CPS>=1-Kohorte mit Pembrolizumab 28,6 Monate versus 16,5 Monate im Placeboarm (HR 0,60; 95% KI 0,49 – 0,74).

26,4 Monate versus 16,9 Monate in der ITT-Population (HR 0,63 [95% KI: 0,52 -0,77) und 29,6 Monate versus 17,4 Monate in der CPS>=10-Kohorte (HR 0,58 [95% KI: 0,44-0,78).

Unerwünschte Ereignisse traten bei 99,3% der Patientinnen mit Pembrolizumab und 99,4% im Placebo-Arm auf. Schwere therapiebezogene unerwünschte Ereignisse (Grad 3-5) waren im Pembrolizumab-Arm etwas häufiger (82,4% vs. 75,4%). Die Rate der therapiebedingten Abbrüche lag bei 40,8% in dem Therapiearm mit Pembrolizumab und Bevacizumab und bei 32,6% in dem Therapiearm mit Placebo und Pembrolizumab. In beiden Gruppen waren die häufigsten Grad 3-5 Toxizitäten Anämie, Neutropenie und Hypertension. Die Anzahl der Todesfälle war in beiden Armen gleich (16 im Pembrolizumab-Arm versus 15 im Placebo-Arm). Immun-vermittelte Toxizitäten traten bei 34,5% (Grad III-V: 12,1%) der Patientinnen mit Pembrolizumab und 16,5% (2,9%) mit Placebo auf. Zwei Todesfälle traten im Therapiearm mit Pembrolizumab auf und wurden in Zusammenhang mit der Immuntherapie gesetzt.

Der Stellenwert von Bevacizumab in Kombination Pembrolizumab wurde in einer weiteren Subgruppenanalyse der Keynote 826-Studie evaluiert [771]. Insgesamt wurden die Überlebens- und Sicherheitsdaten von 389 Patientinnen, die im Rahmen der Studie Bevacizumab erhielten, ausgewertet (Pembrolizumab: n=196; Placebo: n=193). Die Wirksamkeit von Pembrolizumab zeigte sich unabhängig von der zusätzlichen Gabe von Bevacizumab. Ebenso wurde die Rate an unerwarteten Ereignissen und schwerwiegenden Ereignissen durch die Pembrolizumabgabe in der Bevacizumab-Kohorte nicht erhöht.

Bezüglich der patientenberichteten Endpunkte (PRO) zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse. Die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (TTD) im EQ-5D-VAS war unter Pembrolizumab signifikant verlängert (HR 0,75; 95 %-KI: 0,58–0,97; p = 0,027), während für den globalen Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) und die körperliche Funktion (PF) keine signifikanten Unterschiede beobachtet wurden. Die kontinuierlichen Skalen zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auf Grund geringen Rücklaufquote der Lebensqualitätsbögen im weiteren Verlauf der Studie ist die Aussagekraft der Lebensqualitätsdaten deutlich einschränkt [772].

Insgesamt zeigt die Evidenzlage, dass Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (± Bevacizumab) in der Erstlinientherapie des PD-L1 exprimierendem (CPS≥1), persistierendem, rezidiviertem und /oder metastasierten Zervixkarzinoms mit einem signifikanten Überlebensvorteil einhergeht. Dies ist nur gezeigt bei Kombination mi einer Cisplatin/Paclitaxel oder Carboplatin/ Paclitaxel-Chemotherapie. Daten für eine Kombination mit anderen Chemotherapieprotokollen sind nicht verfügbar.

Dies bestätigte sich auch in einer Subanalyse von RCTs innerhalb einer Metaanalyse von Wang YZ et al [773].

Durch das AMNOG-Verfahren (Arzneimittelmakt-Neuordnungsgesetzt) wird die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) geregelt. Im Verfahren wurde Pembrolizumab basierend auf dem Datenschnitt vom 03.05.2021 in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie ± Bevacizumab ein beträchtlicher Zusatznutzen nachgewiesen (Beschlussfassung 02.02.2023). Berücksichtigt wurde die Subpopulation mit PD-L1 positiven Zervixkarzinomen (CPS ≥1). Es konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für das OS und PFS gezeigt werden. Die Patientinnen berichteten keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf Symptomatik und Lebensqualität. Durch die Therapie mit Pembrolizumab wurde die

Therapie statistisch signifikant häufiger aufgrund von Nebenwirkdungen, insbesondere immunvermittelten, abgebrochen [775], [776].

Weitere Immuncheckpointinhibitoren

Neben Pembrolizumab sind weitere Immuncheckpointinhibitoren in dieser Indikation im Rahmen von Phase III-Studien evaluiert worden. Hierzu zählen Atezolizumab und Cadonilimab. Beide Substanzen sind in dieser Indikation in Deutschland nicht zugelassen.

Atezolizumab

In der randomisierten, offenen Phase-3-Studie BEATcc von Oaknin et al wurde der Zusatz von Atezolizumab zu einer Standardtherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab bei Frauen mit persistierendem, rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinienbehandlung untersucht [777]. Die Patientinnen (n = 410) wurden randomisiert auf zwei Behandlungsarme verteilt: Atezolizumab + Bevacizumab + platinhaltiger Kombinationschemotherapie (n = 206) versus Bevacizumab + platinhaltiger Kombinationschemotherapie alleine (n = 204).

Das Gesamtüberleben (OS) war signifikant verbessert im Atezolizumab-Arm mit einer medianen Überlebenszeit von 32,1 Monaten (95%-KI: 25,3–36,8) im Vergleich zu 22,8 Monaten (95%-KI: 20,3–28) im Kontrollarm (Hazard Ratio [HR] 0,68; 95%-KI: 0,52–0,88; p = 0,0046). Auch das progressionsfreie Überleben (PFS) war verlängert: Median 13,7 Monate (95%-KI: 12,3–16,6) versus 10,4 Monate (95%-KI: 9,7–11,7) mit einer HR von 0,62 (95%-KI: 0,49–0,78; p < 0,0001).

Hinsichtlich der Toxizität zeigte sich kein wesentlicher Unterschied bei den Gesamtinzidenzen schwerer Nebenwirkungen (78,5 % vs. 74,9 %; p = 0,3848). Die Rate behandlungsbedingter Todesfälle war im Atezolizumab-Arm numerisch höher (1,5 % vs. 0 %), jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,1994).

Cadonilimab

Die Evidenzlage zum Einsatz von Cadonilimab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab bei Patientinnen mit persistierendem, rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinie umfasst zwei klinische Studien [778], [779].

In der nicht-randomisierten Phase-2-Kohortenstudie von Lou et al. (2024) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cadonilimab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab bei Frauen mit persistierendem, rezidivierendem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinie untersucht (COMPASSION-13-Studie) [778]. Insgesamt wurden 46 Patientinnen in drei Behandlungsarmen (Cadonilimab 15 mg/kg + Chemotherapie [Kohorte A-15], Cadonilimab 10 mg/kg + Chemotherapie [A-10] sowie Cadonilimab 10 mg/kg + Chemotherapie + Bevacizumab [B-10]) behandelt. Die 12-Monats-Überlebensraten lagen bei 93,3 % (A-15) und 87,5 % (A-10). Für Kohorte B-10 wurde keine 12-Monats-Rate berichtet. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 11,10 Monate in Kohorte A-15 (95 %-KI: 5,5–n.e.) und 7,06 Monate in Kohorte A-10 (95 %-KI: 4,1–n.e.); für Kohorte B-10 wurde kein Median angegeben. Bezüglich der Sicherheit kam es bei 73,3 % der Patientinnen zu therapieassoziierten Nebenwirkungen ≥ Grad 3. Immune-related adverse events (irAEs) traten bei 64,4 % auf, schwere irAEs (≥ Grad 3) bei 20,0 %. In 15,6 % der Fälle führten TRAEs zum Therapieabbruch, ein therapieassoziierter Todesfall wurde berichtet (2,2 %).

In der randomisierten, kontrollierten Studie COMPASSION-16 wurde der Zusatz von Cadonilimab zu einer platinhaltigen Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab bei Frauen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinie untersucht [779]. Im Vergleich zur Placebokontrolle zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Cadonilimab hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,64 [0,48; 0,86], p=0,0011. Der mediane OS-Wert war im Interventionsarm mit >27 Monaten gegenüber 22,8 Monaten in der Kontrollgruppe verlängert. Auch das progressionsfreie Überleben (PFS) war signifikant verlängert (12,7 vs. 8,1 Monate; HR 0,62 [0,49; 0,80]; p<0,0001). Subgruppenanalysen deuten darauf hin, dass der Zusatz von Bevacizumab die Effekte abschwächte: Ohne Bevacizumab war der Überlebensvorteil von Cadonilimab deutlicher ausgeprägt (OS: HR 0,50 [0,33; 0,75]; PFS: HR 0,46 [0,32; 0,66]) als bei gleichzeitiger Gabe von Bevacizumab (OS: HR 0,84 [0,56; 1,26]; PFS: HR 0,81 [0,58; 1,13]).

Bezüglich der Toxizität zeigten sich keine Unterschiede in der Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse (AEs), wobei nahezu alle Patientinnen in beiden Armen betroffen waren (~100 %). Schwere Nebenwirkungen (Grade ≥3) traten ebenfalls ähnlich häufig auf (85,4 % vs. 80,4 %). Jedoch war die Rate therapiebedingter Behandlungsabbrüche unter Cadonilimab deutlich erhöht (27,9 % vs. 10,5 %; RR 2,65 [1,71; 4,12]; p<0,0001). Insbesondere immunvermittelte Nebenwirkungen traten unter Cadonilimab signifikant häufiger auf (45,6 % vs. 6,9 %; RR 6,65 [4,00; 11,07]; schwere immunvermittelte AEs: 9,7 % vs. 0,9 %; RR 10,66 [2,54; 44,79]).

18.3.4 Zweit-Linien und höhere Linien-Therapie beim Zervixkarzinom

In der zweiten Therapielinie stehen - sofern noch nicht in der Erst-Linentherapie gegeben - ebenfalls Immuntherapien zur Verfügung. Dazu gehört u.a. der monoklonale Antikörper Cemiplimab, der an den programmed cell death-1-(PD-1-)Rezeptor bindet. Die Monotherapie mit Cemiplimab hat im Vergleich zu einer Monochemotherapie (Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabine oder Vinorelbin) einen Überlebensvorteil gezeigt. Cemiplimab ist in Deutschland in der Therapie des rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom nach einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen und stellt eine neue Therapieoption dar. Diese ist unabhängig vom PD-L1-Status des Tumors (Empfehlung 18.11).

Neben Immuntherapien stellt der Antikörper-Wirkstoff Konjugat (AWK) Tisotumab vedotin (TV), der gegen den Gewebefaktor (tissue factor, TF) gerichtet ist, eine weitere Therapieoption dar. TV wurde in der Phase-3-Studie (SGNTV-003) bei Patientinnen mit rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinom, die bereits ein oder zwei Vortherapien mit einer systemischen Doublet-Chemotherapie (± Bevacizumab und einem PD-L1/PD-1 Inhibitor) erhalten hatten. Der Vergleichsarm war eine Monochemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Im Vergleich zur Monochemotherapie zeigte TV ein signifikant verbessertes OS, PFS und der ORR (Empfehlung 18.10). Da mittlerweile die meisten Patientinnen bereits im Vorfeld Immuncheckpointinhibitoren haben, ist Tisotumab Vedotin die Zweitlinientherapie der Wahl.

Nach Ausschöpfung der oben genannten neuen Therapieoptionen oder bei Kontraindikationen bleibt die Monochemotherapie mit z.B. Topotecan, Gemcitabine oder Vinorelbin weiterhin eine Therapieoption in der Behandlung der Patientin mit rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinom (Empfehlung 18.12.). Ebenso besteht die Möglichkeit die Patientin im molekularen Tumorboard vorzustellen, um ggfs. eine mutationsbasierte Therapie anbieten zu können.

18.3.4.1 Tisotumab Vedotin in der Zweitlinien-Therapie oder höheren Linien des Zervixkarzinoms

18.9	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad **A**	Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, sollen eine Therapie mit Tisotumab Vedotin erhalten. Der Einsatz von Tisotumab Vedotin erfolgt unabhängig von einer Vortherapie mit Bevacizumab oder einem Immuncheckpointinhibitor.	
Evidenzlevel **2, 3** Oxford 2011	2: OS, PFS 3: QoL [780]	
	Starker Konsens	

Die Effektivität von Tisotumab gegenüber palliativen Monochemotherapien zur Behandlung von Frauen mit persistierendem, rezidiviertem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom ab der zweiten Therapielinie wurde in der randomisierten, offenen Phase-III-Studie InnovaTV 301 evaluiert (NCT04697628) [780]. Patientinnen erhielten entweder Tisotumab Vedotin (n=253) oder wurden mit einer Monochemotherapie (n=249) nach Wahl des Arztes / Ärztin behandelt. Als Monochemotherapien standen Topotecan, Vinorelbine, Gemcitabin, Irinotecan oder Pemetrexed zur Verfügung. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem das progressionsfreie Überleben (PFS), die Zeit bis zum Ansprechen (TTR), die Dauer des Ansprechens (DoR) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualitätsparameter (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und CX24).

Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tisotumab Vedotin mit einer medianen Überlebenszeit von 11,5 Monaten gegenüber 9,5 Monaten in der Chemotherapiegruppe (HR 0,70 [0,54; 0,89], p = 0,004). Auch das progressionsfreie Überleben war unter Tisotumab Vedotin verlängert (4,2 vs. 2,9 Monate; HR 0,67 [0,54; 0,82]; p < 0,001). Der Anteil schwerer Nebenwirkungen war unter Tisotumab Vedotin geringer (52,0 % vs. 62,3 %; RR 0,83 [0,715; 0,974]; p = 0,0214), ebenso wie der Anteil schwerer therapieassoziierter Ereignisse (29,2 % vs. 45,2 %; RR 0,65 [0,509; 0,82]; p = 0,0003). Allerdings waren die Therapieabbrüche bei Tisotumab mit 14,8% höher verglichen mit 3,8% bei Monochemotherapie, Die Gabe von Tisotumab ist vor allem mit okulären Nebenwirkungen, peripherer Neuropathie und Blutungsereignissen verbunden. Im Rahmen der InnovaTV 301 wurden im Tisotumab Vedotinarm okuläre Nebenwirkungen bei 52,8% (Grad: 4,0%), periphere Neuropathien bei 38,4% (5,6%) und Blutungsereignisse bei 42,0% (2,4%) der Fälle beobachtet. Im Gegensatz dazu wurden diese Nebenwirkungen nur in 6,3% (Grad3 0%), 4,2% (0,4%) bzw. 14,2% (2,9%) der Patientinnen im Monochemotherapiearm berichtet.

Die Lebensqualität gemessen am EORTC QLQ-C30 Global Health Status zeigte zwar einen geringeren Verschlechterungsgrad in der Tisotumab-Vedotin-Gruppe (mittlerer Rückgang -1,1 Punkte) gegenüber einem stärkeren Rückgang in der Kontrollgruppe (-5,0 Punkte), jedoch gilt dieser erst ab 10 Punkten als klinisch signifikant.

18.3.4.2 Immuntherapieoptionen in der zweiten Linie

18.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad **A**	Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und die noch keinen Immuncheckpointinhibitor erhalten haben, sollen eine Therapie mit Cemiplimab – unabhängig vom PD-L1-Status - erhalten.	
Evidenzlevel **2, 3** Oxford 2011	2: PFS, OS 3: QoL [781], [782]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zur Empfehlung Cemiplimab (Empfehlung 18.11)

In der randomisierten Phase III-Studie EMPOWER-Cervical 1 (NCT03257267) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab im Vergleich zu einer Monochemotherapie nach Maßgabe des Arztes/Ärztin bei 608 Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, untersucht [781]. Der Einschluss in die Studie erfolgte unabhängig vom PD-L1-Status. Alle Patientinnen hatten bis dato noch keinen Immuncheckpointinhibitor erhalten. Patientinnen erhielten im Rahmen der Studie entweder Cemiplimab (n=304) oder wurden mit einer Monochemotherapie (n=304) nach Wahl des Arztes / Ärztin behandelt. Als Monochemotherapien standen Topotecane, Vinorelbine, Irinotecan oder Pemetrexed zur Verfügung. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (OS), sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem das progressionsfreie Überleben (PFS), die objektive Ansprechrate (ORR), die Dauer des Ansprechens (DoR) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualitätsparameter (e.g. EORTC QLQ-C30).

In der Gesamtpopulation verlängerte Cemiplimab das mediane Gesamtüberleben (OS) signifikant auf 12,0 Monate gegenüber 8,5 Monaten unter Chemotherapie (Hazard Ratio [HR] 0,69; 95 %-KI: 0,56–0,84; p < 0,001). Dieser Überlebensvorteil zeigte sich sowohl bei Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom (OS: 11,1 vs. 8,8 Monate; HR 0,73; p = 0,006) als auch bei Patientinnen mit Adeno- oder adenosquamösem Karzinom (OS: 13,3 vs. 7,0 Monate; HR 0,56).

Bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) waren die Unterschiede gering, jedoch statistisch signifikant in der Gesamtpopulation (HR 0,75; p < 0,001) und bei Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom (HR 0,71; p < 0,001); bei Patientinnen mit Adeno-/adenosquamösem Karzinom war kein signifikanter Unterschied nachweisbar (HR 0,91).

Nebenwirkungen wurden in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf beobachtet (Cemiplimab: 88,3 %, Chemotherapie: 91,4 %). Schwere Nebenwirkungen (CTCAE Grad ≥3) traten unter Cemiplimab seltener auf als unter Chemotherapie (45,0 % vs. 53,4 %; Relatives Risiko [RR] 0,84; p = 0,0408). Die häufigsten schweren Nebenwirkungen

unter Cemiplimab waren Anämie (12%), Infektionen des Harntrakts (5%) sowie Asthenie (2,3%). Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) sowie therapiebedingte Todesfälle oder Therapieabbrüche waren insgesamt vergleichbar zwischen den Gruppen, ohne statistisch signifikante Unterschiede.

Cemiplimab führte im Vergleich zur Chemotherapie zu einem verbesserten allgemeinen Gesundheitszustand bzw. verbesserte Lebensqualität (GHS/QoL) und verbesserte körperliche Funktion (PF). Zudem fanden sich klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Cemiplimab hinsichtlich Rollenfunktion, Appetitverlust und Schmerzen [782].

Zusammenfassend zeigte die Studie einen signifikanten Überlebensvorteil für Cemiplimab mit einer tendenziell besseren Verträglichkeit hinsichtlich schwerer Nebenwirkungen im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie.

Im AMNOG-Verfahren hat der G-BA Cemiplimab im Vergleich zu einer Monochemotherapie (Irinotecan, Pemetrexed, Topotecan oder Vinorelbin) einen beträchtlichen Zusatznutzen bescheinigt (Beschlussfassung 19.10.2023) [775]. Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, flossen nicht in die Analysen ein [783]. Unter den vom G-BA benannten Vergleichstherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) war Gemcitabin nicht enthalten [784]. Es konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für das OS und PFS gezeigt werden. Im Vergleich zum Kontrollarm zeigte sich unter der Therapie mit Cemiplimab ein Statistisch signifikanter Vorteil in den Symptomskalen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitlosigkeit und in den Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Ansonsten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Weitere Immuncheckpointinhibitoren

Neben Cemiplimab sind weitere Immuncheckpointinhibitoren in dieser Indikation im Rahmen von Phase I oder II-Studien evaluiert worden. Hierzu zählen Pembrolizumab (Keynote 158 [785]) und Nivolumab +/- Ipilimumab (Checkmate 358 [786]).

Pembrolizumab

Eine weitere Option für die Second-line oder höhere Therapielinie kann der Checkpointinhibitor Pembrolizumab (200 mg q3w) für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (CPS-Score >=1) basierend auf den Daten der Keynote 158 -Studie (Phase II) sein [785]. Es handelt sich hierbei um ein Basket-Trial, bei dem unter anderem 77 von 98 Zervixkarzinompatientinnen mit positiver PD-L1 Expression und Progress unter oder nach First-Line Therapie eingeschlossen wurden. Die Patientinnen erhielten Pembrolizumab für die Dauer von zwei Jahren oder bis zum Progress. Die Gesamtansprechrate lag in dieser Subgruppe bei 14.3 % (95 % KI, 7,4 % -24,1 %); mit 2 Komplettrespondern Die geschätzte 6-Monats-OS-Rate betrug 80,2% bei einem medianen Gesamtüberleben von 11 Monaten (95% KI, 9,1 -14,1 Monate) in der PDL-1 positiven Gesamtkohorte (9,4 Monate ((95% KI, 7,7 – 13,1) in der Gesamtpopulation). Die wichtigsten Nebenwirkungen waren Hypothyreose (10,2 %), Appetitsverlust (9,2 %), sowie Fatigue (9,2 %) und Diarrhoen (8,2 %). Grad 3/4 -Toxizitäten traten in 12,2 % der Patientinnen auf. Die wichtigsten immunvermittelten Toxizitäten waren Hypothyreose (11,2 %) sowie Hyperthyreose (9,2 %). Die FDA hat im Juni 2018 Pembrolizumab für die Therapie des rezidivierten oder metastasierten PD-L1 positiven Zervixkarzinoms nach 1st-line Therapieversagen basierend auf den Ergebnissen der

Keynotestudie 158 in dieser Subgruppe die Zulassung erteilt. In Deutschland muss bei entsprechender Indikation und Vorliegen eines positiven PD-L1-Status eine Kostenübernahme bei den Krankenkassen beantragt werden. Durch die Zulassung von Cemiplimab, das PD-L1-Status unabhängig gegeben werden kann und dem Einsatz von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie, spielt der Einsatz von Pembrolizumab in der Zweitlinientherapie eine untergeordnete Rolle.

Nivolumab +/- Ipilimumab

Eine weitere Therapieoption bei vorbehandelten Zervixkarzinomen (maximal 2 Linien) ist der Einsatz des monoklonalen Antikörpers Nivolumab, der an PD-1 Rezeptoren auf T-Zellen bindet. Im Rahmen der CheckMate 358-Studie (Phase 1-2) wurden 193 Patientinnen mit metastasierten oder rekurrenten Zervixkarzinom mit ein bis zwei Linien Chemotherapie eingeschlossen [786]. Initial erhielten die Patientinnen (n=19) eine Nivolumab-Monotherapie (240 mg q2w). Nach abgeschlossener Rekrutierung erfolgte die Randomisierung neuer Patientinnen entweder in den NIVO3 plus IPI1-Arm (n=45) (Nivolumab 3mg/kg q2w, Ipilimumab 1mg/kg q6w) oder NIVO1 plus IPI 3-Arm (n=45) (4 Zyklen NIVO 1mg/kg q3w und IPI 3mg/kg q3w; gefolgt von NIVO 240 mg q2w und IPI 3mg/kg q3w), um die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab in unterschiedlichen Schemata zu evaluieren. Im NIVO1 plus IPI3 wurden weitere 67 Patientinnen für die Expansionskohorte rekrutiert. Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (ORR). Die ORR betrug 26% mit Nivolumab, 31% im NIVO3 plus IPI1-Arm sowie 40% im NIVO1 plus IP13-Arm (38% unter Einbezug der Expansionskohorte). Schwerwiegende behandlungsassoziierte Nebenwirkungen traten bei 16% der Patientinnen mit Nivolumab Monotherapie auf. Im NIVO3 plus IPI1-Arm wurden 27% und im NIVO1 plus IP13-Arm 42% mit einem behandlungsassoziierten Todesfall beobachtet. Die häufigsten Grad 3-4 Toxizitäten waren Diarrhoe, Leberzerfall, Pneumonitis, Hyponatriämie und Synkopen in der Nivolumabmonotherapiekohorte. Im NIVO3 plus IPI1-Arm wurde u.a, Diarrhoen, Erbrechen, erhöhte Leberwerte, erhöhte Lipasen als Grad III/IV-Toxizitäten beobachtet. Anämie und erhöhte Lipasen wurden als GradII/IV-Toxizitäten im NIVO1 plus IPI3 erhoben.

18.3.4.3 Palliative Monochemotherapien nach Therapieversagen der Standardtherapien

18.11	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Patientinnen mit metastasierten oder nicht kurativ behandelbaren Zervixkarzinom kann nach Versagen der Standardtherapien bei Therapiewunsch eine Monochemotherapie angeboten werden. Folgende Zytostatika können in Betracht gezogen werden: - Nab-Paclitaxel - Vinorelbin - Ifosfamid - Topotecan - Pemetrexed - Irinotecan - Gemcitabin - Pegyliertes Doxorubicin	
	Starker Konsens	

Für Patientinnen mit Progress nach erfolgten Standardtherapien wird bei Therapiewunsch in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Es gibt derzeit keine Therapiestudie, die in diesem Setting einen Overall-Survival-Benefit gegenüber „Best supportiv care“ gezeigt hat. Mögliche Therapieoptionen stellen unter anderem dar: Nab-Paclitaxel (125 mg/m2 d1,8,15 q3w) [787], Vinorelbine (30 mg/m2, d1,8, q3w) [788], Ifosfamid (1,2 mg/m2, d1-5, q4w) [789], Topotecan (1,5mg/m2 d1-5, q3w) [790], Pemetrexed (500mg/m2 q3w) [791] oder Irinotecan (125 mg/m2 q1w) [792], Gemcitabine (800mg/m2 Tag 1,8,15 q4w) [793], [794] und pegyliertes Doxorubicin (40 mg/m2 q4w) [795].

Für Patientinnen mit HER2 positiven IHC3+ Tumoren kommt zusätzlich in dieser Therapiesituation seit Juni 2026 Trastuzumab-Deruxtecan entsprechend der tumoragnostischen Zulassung in Frage (siehe Kap. 18.3.4.4., sowie Abb. 5).

18.3.4.4 Molekular ausgerichtete Therapien (Molekulares Tumorboard)

+Bei Patientinnen, bei denen das Ausschöpfen der Standardtherapien sich abzeichnet, sollten in einem molekularen Tumorboard vorgestellt werden, sofern sie eine weitere Therapie wünschen und therapiefähig sind. Dies ist über die Zentren für personalisierte Medizin möglich, die dem deutschen Netzwerk für personalisierte Medizin angehören. (https://dnpm.de). Häufige therapierelevante Mutationen betreffen EGFR (53%), den PI3K/Akt/mTOR (PIK3CA: 30%) und Ras/Raf/MAPK Pathway (RAS: 14%) [796].

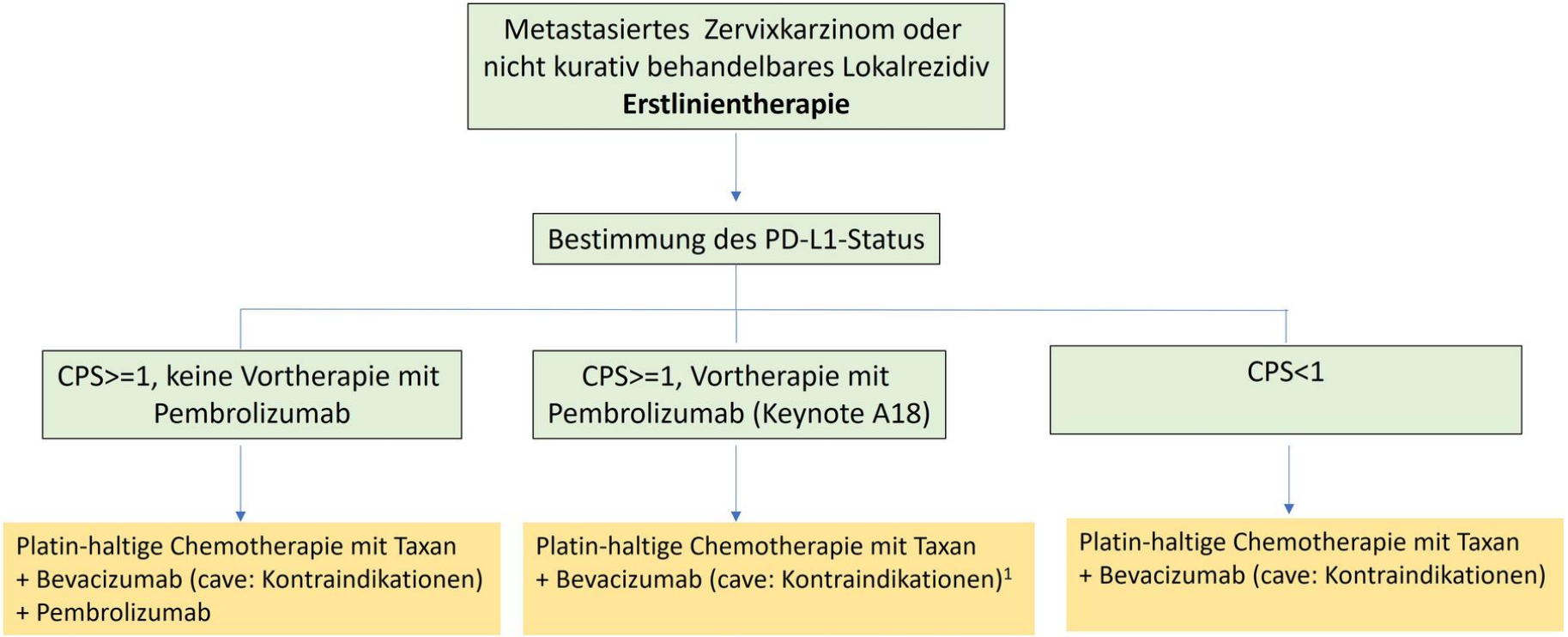
Für Zervixkarzinome zeigten sich bereits einige zielgerichtete Therapien, die teilweise für das Zervixkarzinom zugelassen sind, effektiv. So weisen Zervixkarzinome in ca. 2-6% aller Fälle immunhistochemisch eine HER2 Positivität bzw. eine HER2-Mutation auf.

In der Basket-Studie DESTINY-PanTumor02 (NCT04482309) für HER2 positive Tumoren wurden 40 Patientinnen mit Zervixkarzinomen und einen immunhistochemischen Score 3+,2+ oder 1+ (ohne Amplifikationstest) eingeschlossen, die im Rahmen der Studie das Antibody-Drug-Konjugat Trastuzumab-deruxtecan erhielten. Das HER2-Scoring erfolgte basierend auf dem ASCO/CAP Gastric Score.Die Overall Response Rate betrug 50% und das Gesamtüberleben lag bei 13,6 Monate [155]. Bei HER2 IHC (3+) positiven Zervixkarzinomen konnte eine Overall Response Rate von 75% beobachtet werden. Seit Juni 2026 ist Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablen oder metastasierten HER2-positiven (IHC 3+) soliden Tumoren (auch für Zervixkarzinome), die eine vorherige Behandlung erhalten haben und für die es keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen gibt, zugelassen (Fachinfo Trastuzumab Deruxtecan (Stand Juni 2026) (Fachinfo Trastuzumab Deruxtecan (Stand Juni 2026).

In Rahmen der SUMMIT Basket-Studie (Phase II, NCT01953926) wurden insgesamt n=28 metastasierte Patientinnen mit einem HER2 musiertem Zervixkarzinom eingeschlossen [797]. Die Patientinnen erhielten Neratinib 240 mg pro Tag. Es zeigte sich eine Overall Response Rate von 18,2% sowie eine Clinical Benefit Rate von 45,5%. Die mediane Duration of Response betrug 7,6 Monate. 22,7% der Patientinnen berichteten eine Grad III Diarrhoe.

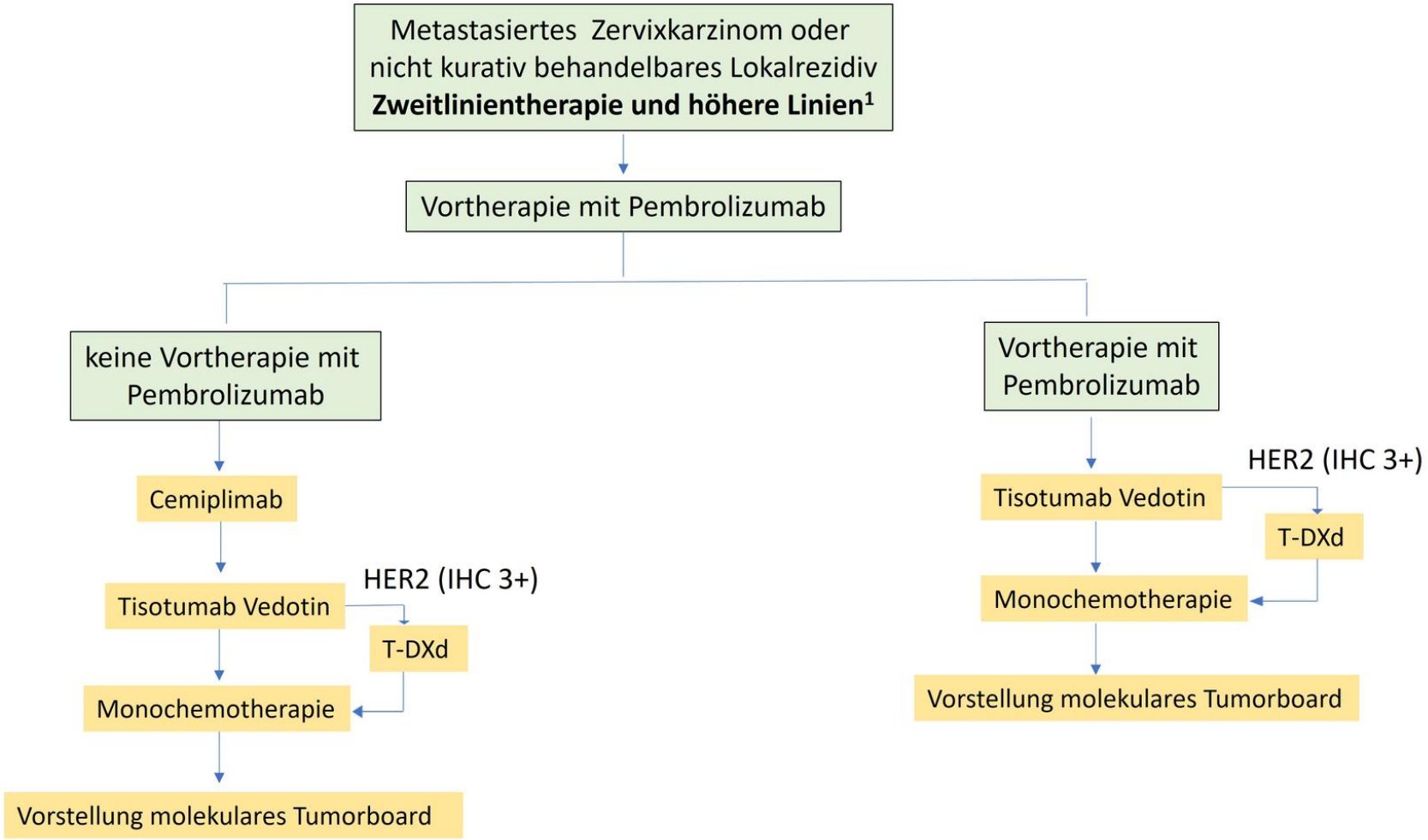
Zu bedenken gilt jedoch, dass für nicht zugelassene und andere molekular ausgerichtete Therapieoptionen in der Regel einen Kostenübernahme gestellt werden muss, sofern die Patientinnen nicht im Rahmen einer Studie behandelt werden.

18.3.5 Therapiealgorithmus des metastasierten Zervixkarzinoms (Erst- und Zweitlinientherapie)



[1] In der Keynote 826 Studie waren die Patientinnen Pembrolizumab naiv. Aus diesem Grund kann keine Aussage zur Wirksamkeit einer erneuten Gabe in Kombination mit Erstlinientherapie gegeben werden. Mögliche Entscheidungskriterien könnten das therapie-freie Intervall sowie die aufgetretenen immuntherapiebedingten Nebenwirkungen im Rahmen der adjuvanten Behandlung ein

Abbildung 5: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie



[1] sofern der Allgemeinzustand der Patientin eine Systemtherapie zulässt (ECOG 0-2) und Therapiewunsch besteht, alternativ best supportive care

Abbildung 6: Therapiealgorithmus Zweitlinientherapie und höhere Linien

19 Palliativmedizinische Begleitung

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Palliativmedizinische Begleitung

Dieses Kapitel wurde sehr wenig verändert. Es wurde mit Verweis auf die Querschnitts-Leitlinie (S3-LL „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL, Version 3.01 - November 2025) redaktionell überarbeitet.

C. Stromberger, M. Kloke, A. Letsch

Weitergehende Ausführungen zu diesem Thema sind in der S3-LL „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung" für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF Reg.-Nr. 128/001OL, Version 3.1 -November 2025) zu finden. Die folgenden Empfehlungen und Statements sind der genannten Leitlinie entlehnt.

Behandlungspfad für Patientinnen und Angehörige. (diese Abbildung wurde der o.G. Leitlinie entnommen)

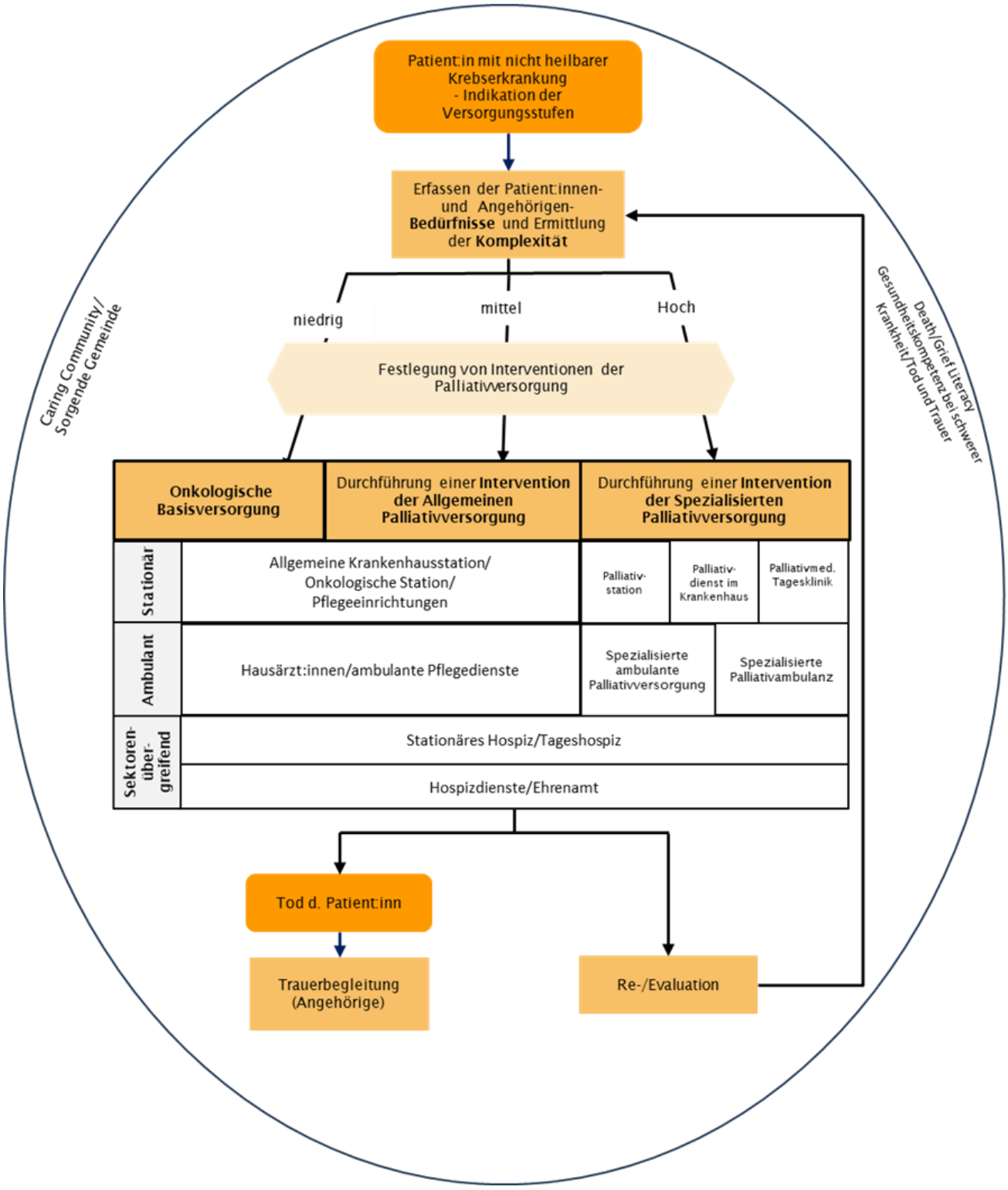


Abbildung 7: Behandlungspfad Palliativmedizin

19.1	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Die folgenden Grundsätze sollen bei der palliativmedizinischen Symptomkontrolle bei Patientinnen mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Anwendung finden: • die Durchführung einer angemessenen differentialdiagnostischen Ursachenklärung des Symptoms zur zielgerichteten Therapie und Erfassung potentiell reversibler Ursachen; • der Einsatz von präventiven Maßnahmen und die Behandlung reversibler Ursachen, wenn möglich und angemessen; • die Durchführung einer symptomatischen Therapie – alleine oder parallel zu einer ursächlichen Therapie; • die Abwägung tumorspezifischer Maßnahmen (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumortherapien) mit dem primären oder alleinigen Therapieziel der Symptomlinderung. Voraussetzung ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den jeweiligen Fachbereichen und der Palliativmedizin; • die Abwägung von Nutzen und Belastung der oben benannten Maßnahmen im offenen und ehrlichen Austausch mit Patientinnen und ggf. den Angehörigen.	
	Starker Konsens	

19.2	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Optionen der tumorzentrierten onkologischen Therapie und der Palliativversorgung sollen systematisch und Patientinnen individuell in der Behandlungsplanung berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

19.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung und einer hohen Komplexität ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten.	
Evidenzlevel **1-** SIGN	[798], [799], [800]	
	Starker Konsens	

Palliativmedizin (Synonym: Palliative Care) ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patientinnen und ihren Familien, die mit Problemen

konfrontiert werden, die mit der lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen [801], [802], [803], [804], [805], [806], [807], [808], [809], [810], [811], [812], [813], [814], [815]. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art [801], [802], [803], [804], [805], [806], [807], [808], [809], [810], [811], [812], [813], [814], [815], [816].

Aus der WHO Definition von Palliative Care leitet sich eine ganzheitliche Herangehensweise unter Berücksichtigung aller vier Dimensionen des Menschen ab. Hierin ist auch die Einbeziehung der Familie in die therapeutischen Bemühungen begründet, die nicht mit dem Versterben des Patienten endet, sondern die Trauerphase einbezieht. Palliative Care erfordert einen multiprofessionellen und interdisziplinären Teamansatz. Die frühe Integration (Prinzip der möglichst systematischen Hinzuziehung von Palliative Care Spezialisten parallel zur tumormodifizierenden Behandlung) hat sich als relevant für die Lebensqualität und in Einzelfällen auch für die Überlebenszeit erwiesen und gilt heute als Behandlungsstandard. Palliative Care bejaht das Leben und erkennt Sterben als normalen Prozess an und hat somit weder die Hinauszögerung noch die Beschleunigung des Sterbens zum Ziel.

Bei Patientinnen mit einem nicht kurativ behandelbaren (OP, Radiochemotherapie oder OP mit adjuvanter Radiochemotherapie) fortgeschrittenen Zervixkarzinom oder dem Vorliegen von Fernmetastasen (M1) kann in der Regel von einer fortschreitenden und zum Tode führenden Erkrankung ausgegangen werden.

19.1 Bedürfnisse der Patientinnen

Das oberste palliativmedizinische Therapieziel – die individuelle Lebensqualität – kann nur gemeinsam mit der Patientin bewertet und definiert werden [817], [818]. Belastungen der Patientin können körperlicher, psychosozialer, spiritueller und existentieller Art sein [803], [804], [805], [806], [807], [808], [809], [810], [811], [812], [813], [814], [815].

Der Unterstützungsbedarf soll regelmäßig mittels geeigneter, validierter und multidimensionaler Instrumente mit der Patientin gemeinsam festgestellt werden (siehe auch S3-LL Palliativmedizin)

Voraussetzung der Behandlung der Patientinnen und Bestandteil palliativmedizinischer Grundwerte ist die hohe Wertschätzung von Patienten-Autonomie und –Partizipation. Diese beinhaltet neben der oben genannten routinemäßigen Erfassung der Selbsteinschätzung von Lebensqualität und Symptomlast der Patientin auch die Begleitung von Therapieentscheidungen unter Beachtung der medizinethischen Prinzipien von Benefizienz, Non-Malefizienz und Angemessenheit (Gerechtigkeit) Im Kontext der Förderung und Begleitung von Therapieentscheidungen sollte die Aufklärung über palliativmedizinische Optionen erfolgen. Angehörige oder andere von der Patientin benannte Vertrauenspersonen sollten in die Gespräche mit einbezogen werden. Um der Patientin zu ermöglichen, dass ihre Vertrauenspersonen auch im Falle von im Laufe der Krankheit möglicherweise auftretenden Bewusstseinsstörungen den mutmaßlichen Willen der Patientin möglichst gut vertreten können, gibt es das Angebot zur Beratung und Unterstützung bei der Festlegung der Behandlungswünsche und –ziele ggf. Erstellung einer Patientenverfügung und Vorsorgevollmacht. Sie sollte so konkret wie möglich abgefasst werden und Pläne für wahrscheinliche oder mögliche Notfallsituationen im Krankheitsverlauf.

Bezüglich weiterer palliativmedizinischer Aspekte unabhängig der Diagnose wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, , Version 3.1 – November 2025) verwiesen. Sie erörtert ausführlich und organübergreifend Fragen der Symptomkontrolle, Palliativpflege, psychosozialer Begleitung und Versorgungsstrukturen.

19.2 Bedürfnisse von Angehörigen

Ein zentraler Punkt der Palliativversorgung ist die Einbeziehung der Angehörigen. Die Patientin hat die Möglichkeit, gemäß ihren Wünschen Angehörige oder andere von der Patientin benannte Vertrauenspersonen in die Gespräche mit einzubeziehen. Die Wünsche und Ängste der Angehörigen selbst, sowie Ihre Bedürfnisse zum Beispiel nach Information spielen eine wichtige Rolle. Bezüglich weiterer palliativmedizinischer Aspekte zur Betreuung von Angehörigen wird auf die erweiterte S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 3.1 - November 2025) verwiesen .

19.3 Palliativmedizinische Versorgung

Palliativmedizinische Versorgung umfasst medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung vom Beginn einer nicht-heilbaren Tumorerkrankung bis zum Tod [803], [804], [805], [806], [807], [808], [809], [810], [811], [812], [813], [814], [815], [819]. In der Palliativsituation werden alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert [820], [821]. Die bedarfsgerechte Verfügbarkeit palliativer Therapieangebote ist Ergebnis langjähriger Konsentierungsprozesse [820]. Abgestufte Palliativversorgung ist die notwendige Voraussetzung die Behandlungsintensität entsprechend der Symptombelastung zu variieren und gleichzeitig eine Kontinuität der palliativen Unterstützung zu gewährleisten [822], [823].

Symptomkontrolle, Palliativpflege, psychosoziale und spirituelle Begleitung stehen dabei für vier Dimensionen palliativer Behandlung, die in jedem qualifizierten palliativen Betreuungsangebot enthalten sein müssen, unabhängig davon auf welcher Ebene der Spezialisierung das Angebot angesiedelt ist [804]. Palliativversorgung erfolgt im Sinne einer frühen Integration gleichzeitig zu tumorspezifischen Therapien - idealerweise zeitgleich zu (i) krankheitsmodifizierenden Therapien mit primärem Therapieziel der Lebensverlängerung oder nachhaltigen Symptomkontrolle (palliative Therapie), (ii) der Prophylaxe oder Behandlung von mit der Erkrankung oder mit diesen Therapien verbundenen Nebenwirkungen (supportive Therapie) [801], [802], [824], [821], [825], [826], [827], [828] und (iii) der bedarfsgerechten psychosozialen und psychoonkologischen Versorgung.

Bei Patientinnen, bei denen eine hohe körperliche, psychosoziale oder spirituelle Belastung trotz qualifizierter palliativmedizinischer Maßnahmen fortbesteht, ist eine spezialisierte palliativmedizinische Mitbehandlung sinnvoll. Diese erfolgt im ambulanten Bereich durch das Palliative Care Team der SAPV, im Krankenhaus durch den Palliativdienst, ergänzt um den Ambulanten Hospizdienstes. (S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 3.1 - November 2025). [820], [821].

19.4 Behandlung spezieller Symptome

Patientinnen mit Zervixkarzinom haben oftmals bereits im lokal fortgeschrittenen Stadium eine hohe Symptomlast. Komplexe Schmerzsyndrome, malignes Lymphödem, gastrointestinale Beschwerden (Obstipation bis hin zur malignen intestinalen Obstruktion), maligne Wunden, Depression und Fatigue sind häufig. Die allgemeinen und speziellen Prinzipien der symptomatischen Behandlung dieser Beschwerden wird detailliert in der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 3.1 - November 2025) dargestellt. Im Folgenden wird das maligne Lymphödem speziell bei Patientinnen mit Zervixkarzinom erörtert und bei häufig auftretenden Symptomen bzw. Symptomkomplexen auf die entsprechenden Kapitel der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 3.1 - November 2025) verwiesen.

19.4.1 Symptomorientierte Behandlung bei malignen Lymphödemen (MLÖ)

Die sekundären Lymphödeme im Rahmen von Krebserkrankungen sind zumeist multifaktorieller Genese: operative Eingriffe und hier insbesondere die Lymphonodektomie, Zustand nach Radiatio/Radiochemotherapie, Verlegung der Lymphabflusswege durch Tumoren sowie post-/infektiös. Über die Prävalenz von Lymphödemen der unteren Extremität gibt es keine evidenzbasierten Daten.

Maligne Lymphödeme schränken die Lebensqualität der Betroffenen erheblich ein. Sie führen zu Immobilität, verursachen Schmerzen und verhindern das Tragen von Kleidung. Sie können zu erheblichen Volumenverschiebungen mit Elektrolytentgleisung und Eiweißverlusten ebenso wie zu Erysipelen führen. Im Extremfall verursacht es ein Kompartmentsyndrom mit der Gefahr des Verlustes der Extremität.

19.4.1.1 Erfassung und Evaluation

Die Säulen der Basisdiagnostik sind Anamnese, Inspektion und Palpation und sollten in dieser Reihenfolge durchgeführt werden. Bei Vorliegen differentialdiagnostisch relevanter Komorbiditäten, wie z. B. kardialen Vorerkrankungen, Beinvenenthrombose, Postthrombotischem Syndrom oder Hypo-/Dysproteinämie und/ oder nicht eindeutigen Ergebnissen der klinischen Untersuchung sollten in Abhängigkeit von Allgemeinzustand des Patienten und seiner Belastbarkeit zur Diagnosesicherung geeignete Verfahren ergänzend durchgeführt werden.

19.4.1.2 Therapie

Das MLÖ ist ein behandlungsbedürftiges chronisches Krankheitsbild. Die Therapie von MLÖ weicht von denen der primären und sekundären LÖ nicht-maligner Genese in einigen Punkten ab. Die Basistherapie besteht aus Hautpflege und falls erforderlich Hautsanierung. Bei reversiblen MLÖ können manuelle Lymphdrainage mit anschließender Kompressionstherapie zur Anwendung kommen. Eine komplexe Entstauungstherapie ist immer dann kontraindiziert, wenn der Rückstrom der mobilisierten Flüssigkeit zu neuen Problemen führt, wie z. B. Zunahme des Volumens des dritten Raumes (Aszites, Pleura- Perikarderguss), Verschlechterung der Organfunktion (Herzinsuffizienz), Minderung der arteriellen Durchblutung (z.B. PAVK), Gefahr der Thrombusverschleppung, Hämatombildung bei zellulären oder humoralen Gerinnungsstörungen. Gerade in der Palliativsituation sollte die Belastung des Patienten durch die

Therapie in akzeptabler Relation zum möglichen Zugewinn stehen. Diese Abwägung muss mit dem Patienten gemeinsam erfolgen. Es konnte gezeigt werden, dass die von Patienten selbstbeantworteten Fragen zur Lebensqualitäts-einschränkung mit objektiven Funktionseinschränkungen und Umfangsmessungen korreliert [829].

Eine operative Intervention am Lymphabflusssystem ist bei MLÖ nicht indiziert.

Tritt Lymphflüssigkeit spontan aus, so ist die Lebensqualität massiv beeinträchtigt und eine Infektion hoch wahrscheinlich. Dieser Zustand kann durch eine gezielte perkutane Lymphdrainage verhindert werden. Hierzu werden nach Lokalanästhesie (fakultativ) i. d. R. an vier bis acht Stellen der Extremität kleine Nadelstichinzisionen von 0.3 bis 0.5 mm Tiefe gesetzt. Diese werden dann mit einem Beutelsystem wie es z. B. für neonatale Stomata gebräuchlich ist, versorgt. Ergänzend kann eine spezielle Form der manuellen Lymphdrainage zur Anwendung kommen, bei der das MLÖ in Richtung der Stichkanäle mobilisiert wird. Eine milde Kompressionstherapie mit Antithrombosestrümpfen (mit Löchern an Stellen der Beutelspitzen zur Entleerung) kann unterstützend durchgeführt werden. Dieses auch in Bezug auf die Mobilität des Patienten und Schmerzlinderung hocheffektive Verfahren führt sehr selten zu Infektionen. Auch Kompartmentsyndrome lassen sich so fast immer verhindern. Bei hohem Gewebedruck können so im Extremfall mehrere Liter Flüssigkeit pro Tag aus den Beinen drainiert werden. Dieses Verfahren wurde 2009 erstmals beschrieben und hat im Laufe der Jahre geringe technische Modifizierungen durch die Anwender erfahren. Seitdem hat es zahlreiche Modifikationen erfahren, wobei da Prinzip der Drainage von interstitieller Flüssigkeit bei verlegten durch Stichinzisionen der Haut immer das gleiche ist [830], [831]. Leider gibt es bis heute keine randomisiert kontrollierten Studien zum Umgang mit MLÖ, bei dem eine konservative Therapie nicht mehr möglich oder u. U. sogar kontraindiziert ist.

19.4.2 Obstipation

Zu Definition, Erfassung, Evaluation und den Therapiegrundsätzen der Obstipation verweisen wir auf das Kapitel 13. der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 3.1 - November 2025).

19.4.3 Maligne Intestinale Obstruktion (MIO)

Zu Definition, Ursache, Diagnostik und Möglichkeiten der Therapie der MIO verweisen wir auf das Kapitel 14. der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 3.1 - November 2025).

19.4.4 Umgang mit Anus Praeter /Stoma

Patientinnen, die eine Stomaanlage erhalten erleben zum Teil drastische Veränderungen ihres Lebens mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität. Dabei scheint es einen deutlichen Zusammenhang zwischen stomabedingten Komplikationen und einer Lebensqualitätsverschlechterung der Trägerin zu geben. Eine umfassende Stomapflege hat präoperative und postoperative Aufgaben. Die zukünftige Stelle des Stomas kann z.B. für eine gute intraoperative Positionierung präoperativ mit einer Probeplatte markiert werden. Die postoperative Patientenschulung sollte so früh wie möglich durch Stomatherapeuten erfolgen und eine sichere Selbstversorgung ermöglichen. Ist dies gerade am Anfang noch schwierig oder durch andere Faktoren

limitiert, sollte ein individuell angepasstes Versorgungskonzept im ambulanten Setting angestrebt werden.

Besonders belastend sind stomabedingten Komplikationen. Dazu zählen Nachblutung, Hämatombildung, Stomaödem, Hautirritationen, Ulzerationen und Stomanekrosen. Im späteren Verlauf kann es zu Belastungen durch Stomaprolaps, Stomaretraktion, -stenose und parastomale Hernien kommen. Begünstigend für diese Komplikationen können sowohl Patientenfaktoren wie Adipositas und erhöhter intraabdominaler Druck als auch Chirurgisch-technisch Gründe sein. Weiterhin sind auch in der palliativen Situation die Gefahr von Elektrolytstörungen, Dehydration und Nierenversagen zu berücksichtigen.

19.4.5 Maligne Wunden

Zu Definition, Erfassung, Evaluation und den Therapiegrundsätzen von Maligner Wunden verweisen wir auf das Kapitel 15. erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 3.1 - November 2025).

19.4.6 Tumor bedingte Kloakenbildung

In der fortgeschrittenen lokalen oder metastasierten Situation kann es durch tumorbedingte Infiltration der Blase oder des Rektums zu Fistelbildung und konsekutiver Kloakenbildung kommen. In Abhängigkeit der Gesamtsituation kann in solchen Situationen eine Exenteration in palliativer Intention zur Symptomkontrolle sinnvoll sein. Die Sinnhaftigkeit und Machbarkeit einer solchen Maßnahme muss gerade in der palliativen Situation im Konsens mit der Patientin sorgfältig besprochen und abgewogen werden. In Einzelfällen können solche Operationen sogar zu einer Lebensverlängerung führen und für andere palliativ intendierte Therapieoptionen eine bessere Ausgangssituation ermöglichen. In der Diskussion ist v.a. der Leidensdruck der Patientinnen ausschlaggebend und eine individuelle Abwägung zwischen Operationsletalität und der massiven Belastung durch eine Kloakenbildung notwendig.

Erscheint eine operative Resektion oder Exenteration nicht möglich oder sinnvoll sollte eine alternative Harn- und Stuhlableitung über einen suprapubischen Katheter bzw. einen Anus-praeter als effektive Maßnahme der Symptomkontrolle evaluiert werden. Diese Maßnahmen sind auch bei Vorliegen von Fernmetastasen häufig geeignet, um die belastenden Auswirkungen der Kloakenbildung zu lindern und kurzfristig eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität für die Patientinnen zu erreichen.

19.4.7 Schmerzen

Zu Definition, Erfassung, Evaluation und den Therapiegrundsätzen bei Tumorschmerz verweisen wir auf das Kapitel 9. erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 3.1 - November 2025).

Besonders zu erwähnen ist die spezielle Situation der Tumorbedingten Nerveninfiltration im kleinen Becken. Tumoren im Becken können zu Schädigungen des Plexus sacralis, des Plexus lumbalis oder des gesamten Beinplexus führen. In manchen Fällen stellen sie sogar das Initialsymptom der fortgeschrittenen Tumorerkrankung dar.

In der Regel liegt den Plexusläsionen eine direkte Tumorausbreitung zugrunde, sie kann aber auch durch benachbarte Knochen- oder Lymphknotenmetastasen

verursacht werden. Symptome sind oft zunehmende und meist starke Schmerzen, zu denen z.T. progrediente sensomotorische Ausfallerscheinungen im Versorgungsgebiet des Beinplexus hinzutreten. Zudem kann es bei Befall des sympathischen Grenzstranges zu Trockenheit und Überwärmung des betroffenen Beines kommen. Inkontinenz kann Hinweis auf einen bilateralen Befall sein. Die Diagnostik umfasst rektale, gynäkologische und ggf. urologische Untersuchungen, Abdomensonographie und CT / MRT des Beckens.

Die Therapie kann auch in palliativer Intention ursächlich aus operativen Maßnahmen, Strahlen- und Chemotherapie bestehen. Obligat ist in allen Fällen eine suffiziente Schmerztherapie. Diese kann angesichts der oft vorhandenen neuropathischen Schmerzkomponente komplex sein und sollte ein multimodales Schmerzkonzept beinhalten (s. "Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung„ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 3.1 - November 2025)., Kapitel Tumorschmerz).

19.4.8 Depression

Zu Definition, Erfassung, Evaluation und den Therapiegrundsätzen der Depression verweisen wir auf das Kapitel 17. der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 3.1 - November 2025.

19.4.9 Fatigue

Zu Definition, Erfassung, Evaluation und den Therapiegrundsätzen der Fatigue verweisen wir auf das Kapitel 10. der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 3.1 - November 2025

20 Kinderwunsch

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Kinderwunsch

Das Kapitel wurde inhaltlich und redaktionell überarbeitet.

L. Lotz, F.A. Stübs, M.W. Beckmann

20.1	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Frauen in der reproduktiven Lebensphase mit Zervixkarzinom im Frühstadium sollen fertilitätserhaltende Therapieoptionen angeboten bekommen.	
	Starker Konsens	

Die Empfehlungen dieses Kapitels beruhen auf Expertenniveau sowie der aktuellen S2k Leitlinie zum Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen, (AWMF-Registernummer: 015/082), da keine ausreichende Datenlage für eine evidenzbasierte Empfehlung besteht [832].

Bei Patientinnen in der reproduktiven Lebensphase (unter 40 Jahren) mit Zervixkarzinom spielt die Erhaltung der Fertilität aufgrund zunehmender Überlebensraten in den Frühstadien und der Verschiebung der Familienplanung in eine spätere Lebensphase eine wichtige Rolle im Rahmen des Therapiekonzeptes.

Die operativen Verfahren zum Organerhalt (Konisation mit Zervixkürettage oder (radikale) Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage) und damit der Fertilität sind in Kapitel 9 dargestellt.

20.1 Operative Verfahren zum Organerhalt bei Zervixkarzinom

20.2 Methoden der Fertilitätsprotektion (Ovariopexie, Kryokonservierung von Oozyten und Ovarialgewebe)

Bei einer geplanten Radiochemotherapie stellt die Ovariopexie eine Maßnahme da, um die ovarielle Funktion zu erhalten (s. Kapitel 9). Die Auswirkungen einer Radiatio auf die Eierstockfunktion sind erheblich. Bereits 2 Gy Strahlendosis für die Ovarien (LD50) reduzieren die Follikeldichte um die Hälfte [833]. Die Strahlenwirkung auf die Ovarien ist dabei stark altersabhängig [834]. Bei 97,5 % der Frauen im Alter von 30 Jahren führt eine Strahlendosis von 14,3 Gy zu einer kompletten Ausschaltung der Ovarialfunktion. Durch eine Ovariopexie bei jungen prämenopausalen Patientinnen vor Beginn der Radio(chemo)therapie kann im Kontext mit modernen Techniken eine deutliche Reduktion der Ovardosis erreicht werden. [835], [836]. In der Literatur sind verschiedene operative Techniken beschrieben worden. Aufgrund der Inhomogenität der Kollektive und dem Fehlen prospektiv randomisierter Studien ist keine verlässliche Aussage zum Vergleich der verschiedenen Techniken möglich wobei jedoch die

kraniale Transposition wohl die sicherste Technik zur Reduktion der Strahlendosis bei einer Bestrahlung des Beckens darstellt. Die Erfolgsrate bzgl. erhaltene Ovarialfunktion wurde in einer Metaanalyse mit 32 Publikationen und insgesamt 1189 Patientinnen mit 80,8 % (min. 17 %, max. 95 %) angegeben [837]. Die Höhe der Aufhängung der Ovarien gilt als einer der größten Prognosefaktoren für den ovariellen Funktionserhalt. Die Ovarien sollten mindestens 2 cm oberhalb des Beckenkammes liegen [488]. Eine aktuelle Metaanalyse von Laios et al., die 29 Studien mit insgesamt 1160 Patientinnen mit Zervixkarzinom einschloss, zeigt, dass nach Ovartransposition die ovarielle Funktion in den Gruppen „Operation allein“ (91 %, 95 %-KI 83–100) und „Operation (OP) ± Brachytherapie (BT) “ (93 %) überwiegend erhalten bleibt, während sie bei zusätzlicher externer Beckenbestrahlung (EBRT ± OP ± BT) deutlich seltener bewahrt wird (61 %, 95 %-KI 55–69); gleichzeitig traten funktionelle Ovarialzysten in etwa 11 % (OP allein), 16 % (OP ± BT) bzw. 5–10 % (EBRT ± OP ± BT) auf und das Risiko für Metastasen in transponierten Ovarien war sehr gering (< 1 % in den Operationsgruppen; 0 % unter EBRT) [838]. Das Risiko der ovariellen Ischämie, das unabhängig von der Bestrahlung zu einer Amenorrhoe bei 4 % der Patientinnen führte, ist in Relation zum Nutzen dieser Therapie als begrenzt relevant anzusehen [839].

Obwohl die Effektivität der Ovartransposition zum Erhalt der Ovarialfunktion insgesamt als hoch einzustufen ist, sind Berichte über Schwangerschaften nach bestrahltem Zervixkarzinom selten [840]. Da es bei der Ovariopexie meist erforderlich ist, die Adnexe komplett vom Uterus zu trennen, müssen nach Beendigung der onkologischen Therapie reproduktionsmedizinische Maßnahmen erwogen werden [841]. Eine Rückverlagerung ist technisch schwierig und mit einem hohen Risiko für einen funktionellen Ovarverlust verbunden. Das wesentliche Problem liegt aber in der häufig unvermeidbaren Schädigung der Uterusfunktion durch die Bestrahlung. Dies kann zu einer absoluten uterinen Infertilität, führen d. h. zu einer Unfähigkeit, eine Schwangerschaft auszutragen, selbst wenn Eizellen oder Embryonen verfügbar sind. Die genaue Schwelle der Strahlendosis, die eine mit einer Schwangerschaft unvereinbare Schädigung der Gebärmutter verursacht, ist unbekannt. Bisherige Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Organdosen am Uterus von mehr als 45 Gy mit einer erfolgreichen Schwangerschaft unvereinbar sind [842]. Bei Zervixkarzinomen, die einer kurativen Radiochemotherapie zugeführt werden, werden üblicherweise Gesamtdosen von 45–50 Gy mittels externer Bestrahlung (EBRT) verabreicht, gefolgt von einer intrakavitären Brachytherapie, wodurch sich kumulative Dosen von bis zu 85–90 Gy im Bereich des Uterus ergeben. Diese Dosierung führt in fast allen Fällen zu einer irreversiblen Schädigung des Organs[843], [844].

Für Frauen mit uteriner Infertilität (Hysterektomie oder uteriner Strahlenschäden) aber erhaltener Ovarfunktion bzw. kryokonservierten Oozyten im Vorfeld, bestehen bisher nur eingeschränkte reproduktive Optionen zur Verfügung. In Ländern, in denen dies erlaubt ist, stellt die Leihmutterschaft (Surrogacy) eine Möglichkeit dar, mit eigenen Eizellen und Embryonen ein genetisch eigenes Kind zu bekommen. Die Leihmutterschaft ist jedoch in Deutschland aufgrund des Embryonenschutzgesetzes (§ 1 ESchG) verboten. Eine Alternative stellt die Uterustransplantation dar, die bei ausgewählten Patientinnen mit uteriner Infertilität bereits mehrfach erfolgreich durchgeführt wurde. Bislang ist jedoch lediglich ein Fall beschrieben, in dem eine Frau nach radikaler Hysterektomie wegen eines Zervixkarzinoms im Stadium IB eine Uterustransplantation erhielt; ein Rezidiv wurde nicht beobachtet, und die Patientin hatte nach der Transplantation zwei Schwangerschaften. Nach vorangegangener Strahlentherapie ist bisher keine Uterustransplantation erfolgt—hauptsächlich, weil strahlenbedingte Gefäßschäden die Anastomosen und den Eingriff deutlich erschweren können und das

Risiko schwerer Morbidität erhöhen [845]. Des Weiteren besteht bei Patientinnen nach Organtransplantationen aufgrund der Immunsuppression ein erhöhtes Rezidivrisiko [846]; Daten nach Uterustransplantation, bei der die Gabe von Immunsuppressiva in einem zeitlich begrenzten Rahmen bis zur Explantation des Organs erfolgt, liegen nicht vor. Aktuell ist die Uterustransplantation nicht als Routineverfahren etabliert. Sie ist mit hoher chirurgischer Komplexität, Immunsuppression und ethischen Fragestellungen verbunden. Daher bleibt sie derzeit spezialisierten Forschungszentren vorbehalten.

Der Einsatz klassischer Strategien zur Erhaltung der Fertilität, wie die Kryokonservierung von Oozyten oder Ovargewebe ist begrenzt, da wie oben aufgeführt in einem hohen Anteil der Fälle der Uterus durch die Behandlung beeinträchtigt wird. Vor einer neoadjuvanten Chemotherapie (oder Radiochemotherapie) können diese Optionen jedoch individuell mit der Patientin diskutiert und erwogen werden.

Die Kryokonservierung von fertilisierten und unfertilisierten Oozyten zählen zu den etablierten fertilitätsprotektiven Maßnahmen bei Frauen. Die Schwangerschaftschancen hängen vor allem vom Alter bei der Eizellgewinnung ab: Bei <35-jährigen Frauen sind im Durchschnitt etwa 8–10 Oozyten für eine >50 % Lebendgeburtenwahrscheinlichkeit erforderlich, bei ≥38-jährigen steigt die benötigte Anzahl deutlich an [847]. Zu berücksichtigen ist ein Zeitfenster von ca. zwei Wochen bis zum Beginn der zytotoxischen Therapie für die hormonelle Stimulation mit Eizellgewinnung.

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe ist ebenfalls eine etablierte Methode, um die Fertilität nach der Behandlung der Krebserkrankung wiederherzustellen. Das Verfahren kann sehr kurzfristig vor einer zytotoxischen Therapie zu jedem Zykluszeitpunkt durchgeführt werden und führt somit meistes zu keiner Verzögerung der onkologischen Therapie. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit mit individualdatenbasierter Metaanalyse zur Ovarialgewebetransplantation, die 87 Studien mit insgesamt 735 Frauen einschloss, zeigte eine Schwangerschaftsrate von 37 % und eine Lebendgeburtenrate von 28 %. In der analysierten Kohorte wurden – erwartungsgemäß, aber dennoch hervorzuheben – bei Patientinnen mit Zervixkarzinom keine Schwangerschaften erzielt [848].

Des Weiteren muss bei der Transplantation das Risiko von ovariellen Metastasen berücksichtigt werden, da bei der Autotransplantation des ovariellen Gewebes ein potenzielles Risiko besteht mit dem kryokonserviertem Gewebe ein Rezidiv zu verursachen. Ovarielle Metastasen beim Zervixkarzinom in frühen Stadien ohne Risikofaktoren sind selten, jedoch ist das Risiko bei Adenokarzinomem in Vergleich zum Plattenepithelkarzinom deutlich erhöht (5,31% vs. 0,79% im Stadium IB-IIa) [300].

Bezüglich weiterer Informationen zu den einzelnen Methoden und Erfolgsraten der fertilitätsprotektiven Maßnahmen verweisen wir auf die S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen (AWMF-Registernummer: 015/082).

21 Zervixkarzinom in der Schwangerschaft

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Zervixkarzinom in der Schwangerschaft.

Dieses Kapitel wurde redaktionell überarbeitet. Es ändern sich keine Empfehlungen. Die Literatur wurde ergänzt und aktualisiert.

P. Wimberger, F.A. Stübs, M.W. Beckmann

Jährlich sind in Deutschland ca. 4500 Neuerkrankungen eines Zervixkarzinoms zu verzeichnen und ca. ¼ aller Erkrankungen unter 35 Jahre und damit das Risiko eines Zervixkarzinoms und Schwangerschaft [849]. Die publizierte Inzidenz von Zervixkarzinomen in der Schwangerschaft ist gering und liegt zwischen 0,02 % und 0,9 % [850].

Es muss zwischen Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms vor einer Schwangerschaft aber mit Kinderwunsch und einer Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms bei bereits vorliegender Schwangerschaft unterschieden werden. In diesem Kapitel wird lediglich das Vorgehen bei Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms und gleichzeitiger Schwangerschaft erläutert. Die Datenlage zu einem frühen Zervixkarzinom außerhalb einer Schwangerschaft mit späterem Kinderwunsch im Sinne eines Fertilitätserhaltenden Vorgehens wird im Kapitel 20.1 thematisiert.

21.1 Diagnostik der hochgradigen Dysplasie und des invasiven Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft verändert sich die Portio durch physiologische hormonelle Einflüsse. Die Zervix zeigt gegen Ende der Schwangerschaft eine starke Größenzunahme und die Transformationszone wird durch die Eversion des Endometriums besser einsehbar. Dies ermöglicht eine bessere visuelle Beurteilung, kann aber mit neoplastischen Veränderungen verwechselt werden [851]. Unabhängig davon wird bei Schwangerschaftsfeststellung eine zytologische Kontrolle im Rahmen der Mutterschutzrichtlinie empfohlen.

Häufig ist ein Zervixkarzinom bei Schwangeren asymptomatisch, wenn allerdings Symptome auftreten, dann sind dies fötider gelblicher Fluor oder Kontaktblutungen. In fortgeschrittenen Stadien (≥ FIGO-Stadium IIB) kann es dann zu Symptomen wie u.a. Harnstau und Obstipation kommen [851].

21.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad **A**	In der Schwangerschaft soll jeder zytologische Verdacht auf eine höhergradige Dysplasie oder auf ein Karzinom kolposkopisch und bioptisch abgeklärt werden.	
Evidenzlevel **2+** SIGN	[852]	
	Starker Konsens	

In der Schwangerenvorsorge ist eine Pap-Zytologie vorgeschrieben. Sie hat eine vergleichbare Aussagekraft wie außerhalb der Schwangerschaft. Besonders Frauen, die nicht regelmäßig zum Screening gehen, werden im Rahmen der Schwangerschaft erreicht. Wichtig ist zu beachten, dass auf der Zytologieanforderung die Schwangerschaft vermerkt wird, damit der Zytologe die physiologischen Veränderungen des Epithels nicht fehldeutet [851].

Auffällige Pap-Abstriche müssen kolposkopisch abgeklärt werden, ggf. mit gezielter Biopsie [852]. Die Sensitivität und Spezifität gezielter Biopsien in der Schwangerschaft beträgt 83,7% bzw. 95,9% [851]. Komplikationen wie Nachblutungen (1-3%), Frühgeburtlichkeit und Blasensprung sind sehr selten [851].

Diagnostische Konisationen sind nur bei kolposkopischem oder makroskopischem Verdacht auf Mikroinvasion indiziert ab dem 2. Schwangerschaftsdrittel. Beschriebene Risiken sind zu 5% Blutungen in den ersten beiden Trimestern und 10% im dritten Trimester, Aborte in bis zu 25% und Frühgeburtlichkeit in 12% und Infektionen zu 2%. Das geringste Risiko für Blutungen und Aborte besteht im 2. Trimester zwischen der 14. bis. 20. SSW. Die Laserkonisation erscheint bzgl. des Nebenwirkungsspektrums den anderen operativen Methoden überlegen zu sein [280], [98], [851]. Laservaporisationen und Endozervixkürettagen sind in der Schwangerschaft nicht indiziert [851], [852], [853], [854].

Anhand der klinischen Untersuchung wird das FIGO Stadium festgelegt. Das Staging beim invasiven Zervixkarzinom erfolgt mittels vaginaler Sonographie von einem erfahrenen Sonographeur [98] und ab dem 2. Trimenon zusätzlich mittels MRT und CT-Untersuchungen nur bei sehr strenger Indikationsstellung nach ausführlicher Abwägung des Nutzen-/Risikoprofils [851]. Das Lymphknotenstaging erfolgt mittels MRT mit guter Korrelation zwischen Pathologie und Morphologie [855] oder anhand einer laparoskopischen Lymphonodektomie mit geringer mütterlicher und neonataler Morbidität. Alternativ kann die Lymphonodektomie offen im Rahmen der Sektio erfolgen [854], [856].

21.2 Epidemiologie und Therapieplanung des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft

Das Zervixkarzinom ist das häufigstes gynäkologisches Malignom in der Schwangerschaft mit einer Inzidenz von 0,1 - 12:10.000 [854], [857]. In westlichen Industrienationen beträgt die Inzidenz 10-15 auf 100.000 Schwangerschaften. 70 bis 80% der Zervixkarzinome werden im Stadium FIGO I diagnostiziert. Der Handlungsbedarf hängt ab vom Stadium der Erkrankung, Lymphknoten-Status, histologischem Subtyp, Gestationsalter, Wachstumsdynamik, akuten Symptomen (z.B. Blutungen) und dem Kinder- u. Fertilitätswunsch der Patientin [854]. Randomisierte klinische Studien sind nicht möglich und daher stützt sich die Evidenz auf Fallserien, Case Reports und auf Expertenmeinung. Eine interdisziplinäre Behandlung in einem Level 1 Perinatalzentrum und Gynäkologischen Krebszentrum ist zu fordern [854]. Es gibt keine Hinweise, dass eine Schwangerschaft die Zervixkarzinomerkrankung beschleunigt. Die stadienadaptierte, tumortyp- und tumorgrößenspezifische Prognose schwangerer Patientinnen ist vergleichbar zu der von nicht-schwangeren Patientinnen [858], [859].

21.2.1 Therapieoptionen des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft in Abhängigkeit des Tumorstadiums und des Gestationsalters

Die Prognose in Frühstadien (bis zum Stadium IB) scheint ähnlich der von nicht-schwangeren Frauen zu sein [859], [860].

Bei histologisch gesicherter CIN III bzw. einem Carcinoma in situ kann unter engmaschigen kolposkopischen und klinischen Kontrollen das Wochenbett abgewartet werden, bis dann eine operative Therapie durchgeführt werden kann.

Bei Mikroinvasion (Stadium IA1 oder IA2) ist eine Therapieverzögerung vertretbar ohne Einfluss auf den Krankheitsverlauf, aber regelmäßige klinische Kontrollen des Lokalbefundes sind zu fordern [861], [862]. Im Stadium FIGO IA1-IA2 ist bei maximalem onkologischen Sicherheitsdenken eine Konisation zwischen der 14. bis 20. SSW, und danach kolposkopische Kontrollen alle 4 bis 8 Wochen zu empfehlen [861], [862]. Vor der 14. SSW und nach der 20. SSW ist das Blutungsrisiko erhöht.

Die laparoskopische Lymphadenektomie zum Staging liefert wichtige Informationen zur Prognose schon ab dem Stadium IA2 bei Vorliegen von Risikofaktoren wie G3 und/oder L1 und/oder V1, aber auch im Stadium IB. Die Lymphadenektomie ist bei maximalem onkologischen Sicherheitsdenken in der 13.-22. SSW möglich und sicher und ist mit einem guten onkologischen und geburtshilflichen Outcome assoziiert [863], [864]. Nach der 23. SSW ist aufgrund der Größe des Uterus die Radikalität der Lymphadenektomie sehr eingeschränkt und daher ist dann eher die Lymphadenektomie im Rahmen der postponierten Sectio anzustreben. Eine gute Option gerade bei Mikroinvasion und Risikofaktoren oder aber auch bei Tumoren <2cm ist die SNB (Sentinelnodebiopsie) mit geringerer Morbidität. Zu beachten ist hierbei, dass in der Schwangerschaft auf eine Patentblauapplikation wegen Allergierisiko und potentieller Teratogenität verzichtet werden muss. Bei pN0 ist eine Therapieverschiebung um 16 Wochen bis zur fetalen Reife vertretbar [856].

Bei nachgewiesenem Nodalbefall sollte eine Schwangerschaftsbeendigung zumindest diskutiert werden, um zeitnah eine Radiochemotherapie zu initiieren [865]. Bei dringendstem Wunsch des Schwangerschaftserhalts kann als Individualentscheidung auch eine neoadjuvante Chemotherapie erwogen werden, um Zeit zu gewinnen.

Fertilitätserhaltende Operationen sind in frühen Stadien (bis Stadium IB1 <2cm) möglich. Im Stadium IA2-IB1 (< 2cm, pN0) ist eine radikale Trachelektomie (Aborte 33 %: 5/15) eine Alternative zur radikalen Hysterektomie [856].

Bei einem makroinvasiven Karzinom ist ab dem 2. Trimenon dann die Lungenreife und das Verschieben der stadiengerechten Operation im Sinne einer radikalen Hysterektomie und Lymphadenektomie zur Prolongation der Schwangerschaft, ggf. auch eine neoadjuvante Chemotherapie eine Option [866]. Mittlerweile ist bei Wunsch nach Erhalt der Schwangerschaft eine neoadjuvante Chemotherapie Standard geworden.

Eine neoadjuvante Chemotherapie mit der Option der Verzögerung der definitiven operativen Therapie bis zur 32./34. SSW im Rahmen der Sectio caesarea ist zu erwägen. Im 1. Trimenon darf keine Chemotherapie aufgrund der Mutagenität und Teratogenität und der hohen Abortrate verabreicht werden [867].

Eine Chemotherapie ab dem 2. Trimenon ist möglich, das Risiko von Wachstumsstörungen, fetaler Ototoxizität und Myelosuppression ist bekannt. Eine Chemotherapie

mit Cisplatin 50-100 mg / m2 q3w [856] oder Carboplatin AUC5 q3w / Paclitaxel 80mg/m2 KOF weekly sind möglich [849], [868], [869]. Die Chemotherapie ist idealerweise 2 bis 3 Wochen vor geplanter Entbindung zu beenden, damit die Entbindung nicht im Nadir erfolgt. Zum Therapiemonitoring sind MRT und kolposkopische Kontrollen, ggf. auch Tumormarkerverlaufskontrollen zu empfehlen. Unter Cisplatintherapie sind bei 21 Schwangeren keine fetalen Malformationen und perinatale Morbidität beschrieben worden [870]. Es wird ein plazentarer Filtrationsmechanismus für Platin angenommen, da die gemessenen Platinkonzentrationen im Nabelschnurblut nur 23-65% und in der Amnionflüssigkeit 11-42% der im mütterlichen Blut entsprechen [870]. Die wenn auch geringe Datenlage zum Einsatz von Carboplatin in der Schwangerschaft scheint auf eine geringere Toxizität hinzuweisen [871].

Schwerwiegende Malformationen sind bei einer Chemotherapieapplikation ab dem 2. Trimenon nur bei 1,3 % der geborenen Kinder beschrieben und somit ist das Risiko ähnlich hoch wie bei der Gesamtbevölkerung [867].

Eine Metaanalyse zum Einsatz einer neoadjuvanten Platin-basierten Chemotherapie im 2. oder 3. Trimenon aus 39 Studien mit 88 Patientinnen zeigte insgesamt ermutigende Ergebnisse. 87,5 % wurden im Stadium I bis IIa diagnostiziert, 86 Patientinnen erhielten Cisplatin und nur 2 Carboplatin [531]. 62,5% erhielten Cisplatin mono und 35,2% eine Kombinationstherapie in 17 Fällen (35 %) mit Paclitaxel, 1 Patientin erhielt die Kombination Carboplatin plus Paclitaxel und eine 1 Patientin Carboplatin mono. Eine Komplettremission wurde in 8,7% und eine Partialremission in 46 %, sowie in 42 eine Stable disease nachgewiesen. Nur in 25 % wurden Adverse Events dokumentiert, Grad 3 Toxizititäten wurden selten beschrieben, bei 3 Patientinnen eine Thrombozytopenie und Anämie und bei einer Patientin eine allergische Reaktion auf Paclitaxel [531]. Es wurden 88 Neugeborene bei 84 Schwangerschaften mit einem Zwillingspaar und einmal Drillingen beschrieben. 80,7 % kamen gesund zur Welt. Die Frühgeburtlichkeitsrate lag bei 97,6 % und das durchschnittliche Gestationsalter lag bei 33,1 Schwangerschaftswochen. Bei einem Kind wurde im Follow-up im 5. Lebensjahr ein retroperitoneales embryonales Rhabdomyosarkom diagnostiziert und bei einem anderen Kind mit 29 Monaten eine akute myeloische Leukämie [531]. Bei 19, 8 % der Mütter zeigte sich im Verlauf ein Rezidiv des Zervixkarzinoms, woran leider 90 % verstarben. In 79 % der Fälle wurde im Rahmen der Sectio eine radikale Hysterektomie mit Lymphadenektomie durchgeführt und nur in 2,3 % wurde nach der Sectio zweizeitig dann im Verlauf (mitunter erst nach dem Wochenbett) die radikale Hysterektomie mit pelviner Lymphadenektomie geplant, in 3,9 % erfolgte nur eine Radiochemotherapie im Verlauf [531]. In Deutschland ist die neoadjuvante platinbasierte Chemotherapie bis zur Sectio, die dann mit radikaler systematischer Lymphonodektomie erfolgt, eine häufig angewandte Variation. Es folgt dann je nach Lymphknoten- und Tumorstadium die Radiochemotherapie oder radikale Hysterektomie nach dem Wochenbett.

Das derzeit empfohlene Chemotherapieregime ist eine platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin 75 mg/m2), präferentiell mit Paclitaxel (175 mg/m2) in einem 3-wöchentlichen Intervall oder Carboplatin AUC5 mit Paclitaxel (80 mg/m²) mit einem akzeptablen Kurzzeittoxizitätsprofil [863].

Daten zu Spättoxizitäten stehen aus. Die überwiegende Zahl der Kinder zeigen eine vergleichbare motorische und kognitive Entwicklung [867], [872], [873]. Die höchsten Risiken einer Chemotherapie während der Schwangerschaft sind für den Feten die Frühgeburtlichkeit und die Wachstumsretardierung [874]. Durch Platintherapien ist das Risiko für eine Myelotoxizität und Ototoxizität beim Feten erhöht. Mit einer Taxanhaltigen Therapie ist die Rate der Notwendigkeit eines Aufenthalts auf einer

Neonatologischen Intensivstation erhöht [875], [876]. Natürlich sind auch die maternalen Risiken zu bedenken mit u.a. Myelotoxizität, Ototoxizität, Polyneuropathie, Thrombose und Lungenembolierisiko. Daher ist eine Antikoagulation unter laufender Therapie zu empfehlen.

Falls sich unter neoadjuvanter Chemotherapie ein gutes Ansprechen zeigt kann die Schwangerschaft bis zur 34+0 SSW und sogar ggf. bis zur 37+0 SSW prolongiert werden, um den Feten möglichst nicht in der extremen Frühgeburtlichkeit zu entbinden mit all den bekannten Folgen der Frühgeburtlichkeit.

21.2.2 FIGO-Stadien IIB, III und IV

FIGO-Stadien II, III und IV werden selten in der Schwangerschaft erstdiagnostiziert. Hier steht die Therapie der Mutter im Vordergrund und hier sollte eine Platin-basierte Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer erfolgen, allerdings ist eine Radiatio nicht mit einem Fortbestehen der Schwangerschaft vereinbar. Auch hier sind Patientenwunsch und die Schwangerschaftswoche zu berücksichtigen. Bei Diagnosestellung im zweiten Trimenon kann bis zum Beginn der Therapie die fetale Lungenreife abgewartet werden. Die Therapie setzt sich aus primärer Sectio caesarea und Radiochemotherapie zusammen. Bei Erstdiagnose am Termin ist dieses Vorgehen der Goldstandard [851]. Bei dringendem Kinderwunsch kann bei deutlich erhöhtem maternalen Risiko bis zur postponierten primären Sectio und anschließender kombinierter Radiochemotherapie als Einzelfallabwägung eine neoadjuvante Chemotherapie vorab erwogen werden.

21.3 Geburtsmodus

Bei Patientinnen mit präinvasiven Läsionen ist eine vaginale Entbindung nicht kontraindiziert. Es sind sogar Spontanregressionen im Wochenbett nach Spontanpartus beschrieben [851].

Bei mikroinvasiven Karzinomen (FIGO IA1) ist die Datenlage unklar. Eine Spontangeburt kann nur dann erfolgen, wenn zuvor eine in sano Resektion im Rahmen einer Konisation erfolgte, ansonsten sollte eine Sectio caesarea durchgeführt werden. Die Mehrzahl der Autoren empfiehlt aber auch hier eine Sectio caesarea.

Als Geburtsmodus ist bei makroinvasiven Karzinomen (FIGO IB, IIA) die Sectio caesarea kombiniert mit stadiengerechter Therapie im Sinne einer radikalen Hysterektomie und pelvinen Lymphadenektomie der Goldstandard. Dabei wird ein zweizeitiges Vorgehen favorisiert. Die Hysterektomie erfolgt sekundär zur Reduzierung der Morbidität. Beim mikroinvasiven Zervixkarzinom mit Risikofaktoren und bei einem Stadium IB < 2cm kann eine Sentinelnodebiopsie erwogen werden. Bei vaginaler Entbindung bestünde das Risiko der Zellverschleppung mit metastatischen Absiedelung z.B. in der Episiotomienarbe und ein erhöhtes Blutungsrisiko [851], [877].

21.4 Das Zervixkarzinom während der Schwangerschaft - ein lösbares Dilemma

Die Diagnose und Therapie sollte der von Nichtschwangeren entsprechen. Therapeutische Optionen sollten interdisziplinär diskutiert werden in Abhängigkeit vom Gestationsalter und der Präferenz der Patientin. Die fetale Reifung kann oft abgewartet werden. Eine Abruptio ist nur in Ausnahmefällen zu erwägen. Die Therapie von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom in der Schwangerschaft erfolgt idealerweise in einem

Gynäkologischen Krebszentrum und einem Perinatalzentrum Level I. Die Zentralisierung ist äußerst sinnvoll nicht nur aufgrund der Seltenheit der Fälle. Suspekte oder vergrößerte Lymphknoten sind histologisch zu sichern aufgrund der prognostischen Relevanz und der Bedeutung für das weitere Management. Das laparoskopische, robotische oder laparotomische Lymphknoten-Staging in der Schwangerschaft bis zur 24. SSW zeigte valide Ergebnisse bzgl. der Zahl der entfernten Lymphknoten bei vergleichsweise niedriger Morbidität. Abhängig vom Tumorstadium und der Schwangerschaftswoche müssen folgende Therapieoptionen mit der Patientin einschließlich der Risiken und Vorteile individueller Ansätze diskutiert werden:

- die Operation inklusive Tumorentfernung (Konisation, einfache o. radikale Trachelektomie, bis hin zur radikalen Hysterektomie) und Lymphknoten-Staging (ggf. SNB) abhängig vom Erkrankungsstadium mit der Intention die Schwangerschaft zu erhalten
- Radikale Hysterektomie plus pelviner Lymphadenektomie, einfache Hysterektomie bei frühem low-risk Zervixkarzinom (in Analogie zur SHAPE-Studie) plus Lymphknotenstaging, oder primäre Radiochemo: in Analogie zum Stadium ohne Schwangerschaftserhalt, mit oder ohne vorherige Schwangerschaftsbeendigung
- Verzögerung der onkologischen Therapie bis zur Lebensfähigkeit (wenn möglich > 32 SSW.) und Beginn der onkologischen Therapie unmittelbar nach Entbindung per Sectio caesarea oder nach dem Wochenbett.
- neoadjuvante Chemotherapie zur Prolongation der Schwangerschaft bis maximal zum Ende der Frühgeburtlichkeit, gefolgt von einer Sectio caesarea einschließlich der notwendigen onkologischen Therapie vor allem bei einem lokal fortgeschrittenen Stadium oder mit Resttumor nach Konisation, welcher nicht komplett exzidiert werden kann. Hierbei sollte auch das laparoskopische Lymphknotenstaging (ggf. S-LNE) vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie diskutiert werden. Eine neoadjuvante Platin-basierte Chemotherapie kann frühestens ab der 14. SSW in Betracht gezogen werden.
- Die Sectio (wenn möglich) nach der 30. SSW ist der empfohlene Geburtsmodus.
- Entweder zum Zeitpunkt der Sectio oder zweizeitig (spätestens nach dem Wochenbett) wird die definitive stadienadjustierte onkologische Therapie empfohlen in Analogie zu einer nicht schwangeren Patientin unter Einbezug der bereits in der Schwangerschaft durchgeführten Therapie.
- Zusammenfassend sollte jede Patientin mit Zervixkarzinom in der Schwangerschaft durch ein interdisziplinäres Team (Gynäkologischer Onkologe, Geburtshelfer, Neonatologe, Anästhesist, Radioonkologe und Psychoonkologe) betreut werden. Es sollte ein Konsensus-Therapieplan unter Einbeziehung der Intention der Patientin, Tumorstadium, Tumorbiologie und Gestationsalter bei Krebsdiagnose erstellt werden. Primäre Ziele sind onkologische Sicherheit für die schwangere Patientin, sowie das Überleben des Feten möglichst ohne zusätzliche Morbidität.

22 Akzidentelles Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Akzidentelles Karzinom nach einfacher Hysterektomie

Das Kapitel wurde inhaltlich wenig überarbeitet. Die Literatur wurde aktualisiert.

F.A. Stübs, P. Hillemanns, A. Mustea, D. Denschlag, S. Trnovec

22.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei akzidentiellem Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie soll eine stadiengerechte Therapie erfolgen. Wäre ursprünglich eine radikale Hysterektomie indiziert gewesen, soll ein Operatives Staging und entweder eine Nachoperation (Parametrien, Scheidenmanschette, Lymphonodektomie) bzw. eine Radio(chemo)-therapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Der Leitliniengruppe liegen diesbezüglich nur wenige Studien vor. Diese allesamt retrospektiven Studien zeigen, dass ab Stadium IA2 eine weitere Therapie nach akzidentiellem Zervixkarzinom in der einfachen Hysterektomie erforderlich ist [878], [879], [880], [881]. Der Verzicht auf eine weitere Therapie geht mit inakzeptabel hohen Rezidivraten einher. In einer Studie mit 147 Patientinnen (Stadium IA1 bis IIA) betrug die Rezidivrate bei einem medianen Follow-Up von 116 Monaten 34,6 % in der lediglich observierten Gruppe, 6,8 % in der R(CH)T-Gruppe und 0 % in der radikalen Parametrektomiegruppe [880]. In einer weiteren Studie mit 90 Patientinnen (Stadium Ib bis IIb) betrug die 5-Jahres-Überlebensrate nach sekundärer Radiotherapie 85,5 % und die 10-Jahresüberlebensrate 74,1 % [879]. In einer retrospektiven Auswertung konnte gezeigt werden, dass eine adjuvante Radiatio nach einfacher Hysterektomie mit akzidentellen Zervixkarzinom das Gesamtüberleben deutlich verbessert hat (OS nach 5 Jahren 84,5% vs. 81,2% (HR 0,53, 95% KI 0,29–0,99, p = 0,046). Im Vergleich zur radikalen Hysterektomie war die einfache Hysterektomie gefolgt von einer Radiotherapie unterlegen (OS nach 5 Jahren 77,9% vs. 73,2% (HR 1.317,95% KI 1,005–1,726, p = 0,045)) [882]. In einer Analyse von 15 Studien mit 238 Frauen zeigte sich eine erhöhte Rate von operativen Komplikationen durch die sekundäre Parametrektomie, kraniale Kolpektomie mit pelviner Lymphonodektomie [883]. Allerdings fanden sich keine spezifischen präoperativen Faktoren, welche die Überlebensrate, die Notwendigkeit adjuvanter Behandlungen oder den parametranen Befall vorhersagen konnten. Die Studien lassen daher keinen sicheren Schluss zu, welche Therapieart (RT, R(CH)T, Nachoperation im Sinne einer radikalen Parametrektomie analog einer radikalen Hysterektomie (Piver II/III)) der Vorzug gegeben werden sollte. Vielmehr spricht einiges hinsichtlich des Gesamtüberlebens für eine Gleichwertigkeit der Therapieoptionen. Wenn jedoch aufgrund der Risikofaktoren auf eine RT/R(CH)T verzichtet werden könnte, hat eine Operation aufgrund der geringeren Langzeitmorbidität – insbesondere bei jüngeren Frauen – möglicherweise Vorteile. . Die ESGO empfiehlt dieselbe Diagnostik und Therapie durchzuführen wie bei einem nicht akzidentellen Karzinom. Die Behandlungsstrategie sollte darauf abzielen, eine Kombination aus weiterer

Operation und Strahlentherapie zu vermeiden, da die Morbidität nach einer kombinierten Behandlung hoch ist [90].

23 Neuroendokrines Zervixkarzinom

T. Fehm, A. Seibold, L. Brückner, S. Hentsch, M. Helbig

23.1 Epidemiologie

Das Neuroendokrine Zervixkarzinom (neuroendocrine cervical carcinoma [NECC]) stellt mit etwa 1 - 1,5 % aller Zervixkarzinome eine besonders seltene aber Hochrisikoform des Zervixkarzinoms dar [884], [885]. Es kommt häufig bei jüngeren Frauen vor (mittleres Erkrankungsalter 45 Jahre) [886], [887]. 85 % der NECC sind HPV positiv [888]. Der Nachweis von HPV, insbesondere HPV 16 und 18, scheint ein Risikofaktor zu sein [889]. Beim NECC handelt es sich meistens um exophytisch wachsende Tumore [890].

Das NECC wird von der WHO anhand des Differenzierungsgrades hauptsächlich in zwei Typen eingeteilt: das niedrig differenzierte NECC (kleinzelliges oder großzelliges neuroendokrine Zervixkarzinom) sowie das hoch differenzierte NECC (typisches und atypisches Karzinoid) [453], [891]. Das kleinzellige NECC stellt mit 80 % der Fälle den häufigsten Subtyp dar [453] (Kapitel 7.1).

23.2 Prognose

Das NECC hat, unabhängig von der Therapie, eine insgesamt schlechte Prognose schlechter auch im Vergleich zum Adeno- oder Plattenepithelkarzinom [887], [892], [893], [894], [895], [896], [897] . Sie wird vornehmlich durch das FIGO-Stadium und den Lymphknotenstatus beeinflusst [898], durch die Infiltrationstiefe [893], Rauchen sowie Alter und eine rein kleinzellige Histologie [899], [896]. Bereits in den Frühstadien (I bis IIA) kommt es bei 40 – 60 % der Patientinnen zu regionären Lymphknoten- oder hämatogenen Fernmetastasen. Innerhalb eines Jahres kommt es häufig zum Rezidiv oder zur Metastasenbildung in Lunge, Leber, Knochen, Gehirn oder Lymphknoten [892], [890], [894]. Die 5 Jahres Überlebensrate beträgt zwischen 34 – 37 % mit einem mittleren Gesamtüberleben von 40 Monaten [452], [900]. Das mittlere Rezidivfreie Überleben beträgt 16 Monate [452].

23.3 Ausbreitungsdiagnostik

Die Indikation zum CT und MRT erfolgt analog wie beim Platten -oder Adenokarzinom (Kap. 6). Aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit für eine Fernmetastasierung empfehlen einige Leitlinien auch die Durchführung eines PET-CTs [901]. Beim Vorliegen von Lungen- und Lebermetastasen kann die Durchführung eines Schädel-MRTs zum Ausschluss von Hirnfiliae ratsam sein [902].

23.4 Therapie

Es gibt keine prospektiv randomisierten Studien zum Ablauf der optimalen Behandlung des NECCs. In frühen Stadien (FIGO I-IIA) ist die radikale Hysterektomie, optional gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie (oder primäres neoadjuvantes Konzept), am weitesten verbreitet und scheint die besten Überlebensraten zu zeigen [452], [900]. In Anlehnung zum histologisch ähnlichen kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) erfolgt häufig eine Chemotherapie aus Etoposid und Cisplatin / Carboplatin (PE) oder Vincristin, Adriamycin und Cyclophosphamid (VAC) [452], [900]. Carboplatin /Paclitaxel, Cisplatin /Vincristin / Bleomyin, Cisplatin / Ifosfamid / Etoposid oder

Cisplatin / Irinotecan sind ebenfalls Chemotherapieschemata, die eingesetzt werden können [888]. Fertilitätserhaltende Operationen werden auf Grund der schlechten Prognose nicht empfohlen [453].

Bei lokal fortgeschrittenem NECC (IIB-IVB) oder Rezidiv erfolgt die kombinierte Radiochemotherapie bzw. Chemotherapie [452], [900]. Diese wird häufig in Kombination mit Cisplatin / Etoposid (meist zwei Zyklen) verabreicht [888]. Im Anschluss erfolgen 2-4 Zyklen Cisplatin / Etoposid adjuvant. Bisher liegen wenige Studien zur Radiochemotherapie vor. Jedoch scheint die Brachytherapie zusätzlich zur Teletherapie das mediane Überleben zu verbessern (48,6 vs. 21,6 Monate) und sollte bei der Planung einer Radiatio diskutiert werden [452].

Beim Rezidiv zeigt sich nach platinhaltiger Primärtherapie möglicherweise eine Kombination aus Topotecan, Paclitaxel und Bevacizumab überlegen im Vergleich zu PE oder VAC [452]. Der Stellenwert der Immuncheckpointinhibitoren ist für diese Situation unklar, da diese Entität in den aktuellen Studien zur Erstlinientherapie mit Immuncheckpointinhibitoren nicht eingeschlossen waren (e.g. KEYNOTE 826). Neuroendokrine Zervixkarzinome sind überwiegend meist PD-L1 negativ sowie MMR profizient (mikrosatelitten-stabil) [903]. Dies spricht prinzipiell für eine geringere Ansprechwahrscheinlichkeit für Immuncheckpointinhibitoren, jedoch deuten derzeitige Studienergebnisse daraufhin, dass durch die Anwendung von Immuncheckpointinhibitorn, unabhängig vom PD-L1-Status, ein potenzieller Vorteil für Patientinnen mit NECC bestehen könnte [904]. Aktuelle Studien geben zudem den Hinweis auf eine verbesserte Prognose bei PD-L1-positiven NECC mit sogenannter „mixed histology“, also Mischformen aus neuroendokrinen und nicht-neuroendokrinen Tumorkomponenten.

Zur Therapieplanung kann die Vorstellung in einer spezialisierten Tumorkonferenz für Neuroendokrine Tumore erfolgen. Ebenso ist bei Therapieversagen die Vorstellung in einen molekularen Tumorboard sinnvoll. Die am häufigsten nachgewiesenen Mutationen sind p53, PIK3CA, c-myc und KRAS [453].

23.5 Nachsorge

Die Nachsorge erfolgt in Analogie zum Platten – oder Adenokarzinom der Zervix (Kap. 16,) Im Rahmen der klinischen Nachsorge ist zu beachten, dass im zweiten und dritten Jahr nach Erkrankung insgesamt 68 % der Patientinnen versterben [452].

24 Versorgungsstrukturen

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Versorgungsstrukturen

Das Kapitel wurde redaktionell komplett überarbeitet. Neue Ergebnisse aus Beobachtungsstudien und Jahresberichten der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) wurden ergänzt. Neue Empfehlungen oder Statements wurden nicht generiert.

Neue Informationen liegen zu folgenden Themenbereichen vor:

Zusammenfassung des Jahresberichts DKG-zertifizierte Gynäkologische Krebszentren

Behandlungsqualität in DKG-zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren.

Wirkung des Zervixkarzinomscreenings.

Einführung von Leistungsgruppen.

24.1 Vorbemerkungen

O. Ortmann, M.W. Beckmann, F. A. Stübs, S. Schüler-Toprak

Die Datenlage zur Bewertung der Qualität von Versorgungsstrukturen in der Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms hat sich in den letzten Jahren verbessert. Das Zervixkarzinom ist vermeidbar und bei frühzeitiger Diagnosestellung heilbar. Es wurden Strukturen geschaffen, die Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge umfassend regeln und damit zu besseren Ergebnissen führen. Diese Strukturen werden kontinuierlich weiterentwickelt. Ziele zur Verbesserung der Krebsfrüherkennung, Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen, Sicherstellung einer effizienten onkologischen Behandlung und Stärkung der Patientinnenorientierung werden im Nationalen Krebsplan (http://www.bmg.bund.de/praevention/nationaler-krebsplan.html) beschrieben. Die Notwendigkeit zur Evaluation der Versorgungssituation in Deutschland wurde erkannt. Dazu sind Studien zur Erhebung der Langzeit-Ergebnisse und der Ausbildungssituation erforderlich. Durch systematische Datenerfassung und -auswertung können Landeskrebsregister hierbei eine relevante Rolle spielen. Aufgrund bisher vorliegender Daten und Erfahrungen wird der Nationale Krebsplan derzeit überarbeitet.

24.2 Behandlung in onkologischen Zentren

24.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad **A**	Patientinnen mit einem Zervixkarzinom sollen durch ein multiprofessionelles interdisziplinäres Team in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren behandelt werden. Dieses besteht aus einem sektorenübergreifenden Netzwerk, das die gesamte Versorgungskette von Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge gewährleistet.	
Evidenzlevel **4** Oxford 2011	[905]	
	Starker Konsens	

24.2.1 Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung

Die Versorgung der Patientin mit Verdacht auf Zervixkarzinom beziehungsweise der Diagnose Zervixkarzinom ist eine interdisziplinäre und sektorübergreifende Aufgabe. Damit für die Patientin ein optimales Behandlungsergebnis erreicht werden kann, ist es erforderlich, dass die verschiedenen Strukturen und handelnden Personen entlang der Versorgungskette aufeinander abgestimmt interdisziplinär und kooperativ zusammen arbeiten [906], [907]. Grundlage für diese Versorgung ist die im Rahmen des Nationalen Krebsplans aufgestellte Definition von Zentren: „Ein Netz von qualifizierten und gemeinsam zertifizierten, interdisziplinären und transsektoralen, ggf. standortüber-greifenden Einrichtungen (Krankenhäuser, Praxen, Rehabilitationseinrichtungen), die, sofern fachlich geboten, möglichst die gesamte Versorgungskette für Betroffene abbilden, bildet ein Zentrum“ [906]. Ergebnisse von Befragungen in zertifizierten Brust- und Darmkrebszentren konnten zeigen, dass die Umsetzung des beschriebenen Zentrumskonzepts aus Sicht der Leistungserbringer positive Auswirkungen auf die Qualität der Versorgung der Patientinnen in den zertifizierten Netzwerken hat [908], [909] und zudem die Patientinnenzufriedenheit sehr hoch ist [910]. Darüber hinaus zeigen die Auswertungen der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren in zertifizierten Zentren, dass die Leitlinieninhalte gut umgesetzt werden und die Patientinnen entsprechend leitliniengetreu behandelt werden [911].

Dieses System ist die Grundvoraussetzung für eine hohe Qualität in der Prävention, Diagnostik und Therapie bis hin zur Rehabilitation und Palliation für Krebserkrankte. Die Abläufe und Strukturen innerhalb des Netzwerks werden stetig geprüft und optimiert. Das Dreistufenmodell der onkologischen Versorgung in Organkrebszentren, Onkologischen Zentren und Onkologischen Spitzenzentren (Comprehensive Cancer Center, CCC) wurde über zwei Jahrzehnte etabliert. Die hohe Qualität von Krebsforschung und -versorgung konnte durch eine Vielzahl von Studien belegt werden [906], [912], [905], [913], [914], [915], [916], [917], [918], [919]. Die im Zuge der Krankenhausreform geplante Einführung spezifischer Leistungsgruppen für einzelne Tumorentitäten steht diesem bewährten und funktionierenden Versorgungskonzept zumindest teilweise entgegen. So wurde beispielsweise die Leistungsgruppe Ovarialkarzinom eingeführt und das Zervixkarzinom der Leistungsgruppe Allgemeine

Gynäkologie zugeordnet. Dies widerspricht dem gut strukturierten und nachweislichen leistungsfähigen umfassenden Versorgungskonzept, wie es seit 2008 mit den Gynäkologischen Krebszentren, die von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) zertifiziert werden, umgesetzt wurde. Die Anforderungen werden regelmäßig in der interdisziplinär besetzten Zertifizierungskommission geprüft und ggf. modifiziert. Aufgrund der abnehmenden Inzidenz (2021: 4700; 2023: 4300) ist die interdisziplinäre qualitätsgesicherte Zusammenarbeit besonders wichtig (Abbildung 7) RKI 2023, [5].

Im Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren (Auditjahr 2024, Kennzahlenjahr 2023) wurden zum 31.12.2024 193 zertifizierte Zentren registriert. In den 186 berücksichtigten Zentren wurden 17.833 Primärfälle behandelt, darunter 2.767 Zervixkarzinome bei einer deutschlandweiten Inzidenz von 4300 Fällen RKI 2023. Von diesen wurden 1.985 (71,74 %) operativ und 782 (28,26 %) nicht operativ behandelt. Der Anteil aller Patientinnen mit einer gynäkologischen Krebserkrankung, die in der Tumorkonferenz vorgestellt wurden, lag bei 98 %. Ein zytologisches/histologisches Lymphknoten-Staging wurde bei 76 % der Patientinnen mit Zervixkarzinom durchgeführt, die histologische Sicherung eines Lokalrezidivs bei 82 % (alle drei entsprechen Qualitätsindikatoren der S3-Leitlinie). Eine Brachytherapie als Bestandteil der primären Radio(chemo)therapie erfolgte bei 83 % der Patientinnen (Kennzahl). Diese Zahlen dokumentieren eine sehr hohe Behandlungsqualität Jahresbericht der DKG.

Die durch den Innovationsfonds geförderten Studie „Wirksamkeit der Versorgung in Onkologischen Zentren (WiZen)“ prüfte für 12 Tumorentitäten den Effekt der Erstbehandlung in Krankenhäusern mit und ohne DKG-zertifizierten Organkrebszentren auf das Überleben [905]. In die Studie wurden 10.596 bei der AOK-versicherte Frauen mit einem Zervixkarzinom eingeschlossen. Es fand sich ein signifikant reduziertes Sterblichkeitsrisiko für Patientinnen, die in einem zertifizierten Zentrum behandelt wurden (HR 0,83; 95 KI, 0,76 – 0,92). Dies führte zu einer absoluten Risikoreduktion der Überlebenszeit für eine Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren ab Erstbehandlung um 4,61 Monate. Für alle weiteren geprüften Tumorentitäten fanden sich in den zertifizierten Zentren ebenfalls Vorteile für das Gesamtüberleben bei Erstbehandlung in einer zertifizierten Einrichtung, die am deutlichsten beim Mammakarzinom mit einer HR von 0,77 (95 % KI, 074 – 0,81) war [905], [913], [914]Kemper M etl al. 2024, [915]. Dieses Projekt veranschaulichte den eindeutigen Vorteil der Versorgung von Krebspatientinnen in zertifizierten Zentren [905]. Auch wenn es sich um eine retrospektive Studie mit zwei Kohorten handelt, die gewisse Limitationen hat, zeigt sie den Nutzen der Versorgung von Krebspatientinnen in DKG-zertifizierten Zentren. Aber auch andere Veröffentlichungen zeigten je nach Schwerpunkt der Auswertung eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, eine Reduktion der postoperativen Mortalität und eine Verbesserung des funktionellen Outcomes nach Operationen, wenn die PatientInnen in zertifizierten Zentren behandelt wurden [920], [921]Völkel V et al. 2019, [922], [923][Weinhold, I. et al. 2018][Busch, J. et al. 2012], [924], [925].

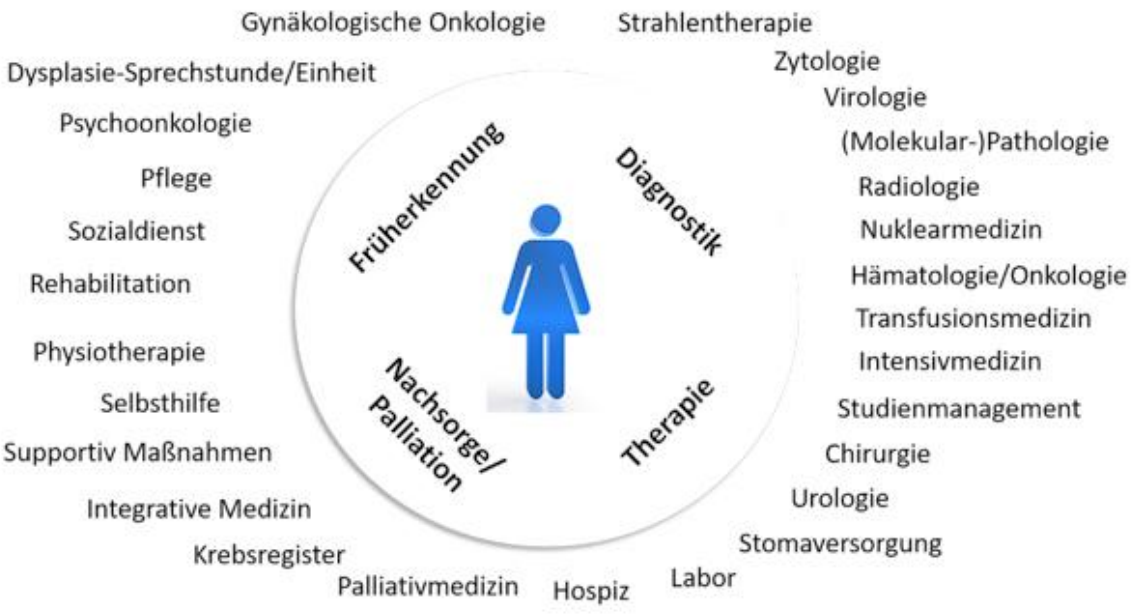


Abbildung 8: Zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum: Netzwerk und Aufgaben für Patientinnen mit Zervixkarzinom

24.2.2 Zentrumsbegriff – Interdisziplinäre Tumorkonferenz

24.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren vorgestellt werden.	
	Starker Konsens	

Die interdisziplinäre Tumorkonferenz ist das zentrale Element der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren. Hier werden die Entscheidungen über die diagnostischen und therapeutischen Behandlungsabläufe der Patientinnen festgelegt. Es wird gewährleistet, dass Vertreter/innen der Gynäkologischen Onkologie, der Pathologie, der Radiologie sowie der Radioonkologie teilnehmen und ggf. weitere Disziplinen hinzugezogen werden.

Die im Rahmen dieser Konferenz erfolgende interdisziplinäre Festlegung des Behandlungskonzeptes für Patientinnen mit Erstmanifestation, Rezidiv oder Metastasierung eines Zervixkarzinoms wird als wesentliche Voraussetzung für eine optimale onkologische Therapieentscheidung angesehen.

24.2.3 Interdiziplinäre Versorgungskette

Das erste Glied in der Versorgungskette ist die niedergelassene Frauenärztin/der Frauenarzt. Hier wird die Patientin mit Zervixkarzinom entweder durch die Teilnahme an einer Krebsfrüherkennungsuntersuchung oder aufgrund ihrer Symptomatik identifiziert.

Am 03. April 2013 wurde das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -Registergesetz – KFRG) verabschiedet. In dessen Folge wurden die organisierten Screeningprogramme für Zervix- aber auch Kolorektalkarzinome etabliert. In der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), wird die Durchführung des Screenings reguliert Jahresbericht der DKG. Jahresbericht der DKG. Sie wird seit dem 01.01.2020 umgesetzt. Für die Zervixkarzinomfrüherkennung legt diese Richtlinie neben den Anspruchsvoraussetzungen auch das Einladungswesen, die Durchführung der Maßnahmen sowie Abklärungsalgorithmen bei auffälligen Testergebnissen fest.

Im Mai 2024 wurde der erste Evaluationsbericht des Zervixkarzinom-Screenings publiziert und umfasst die Jahre 2021 und 2022. Zwischen 20 und 34 Jahren haben ca. 3 Millionen Frauen am Vorsorgeprogramm teilgenommen. Dies entspricht einer Teilnahmerate von 45%. Ab dem 35. Lebensjahr nahmen in den entsprechenden Jahren 2,3 Millionen Frau teil. Da nur zwei Jahre des drei-Jahresintervalls ausgewertet wurden, war eine Bestimmung der Teilnahmerate nicht möglich. Der zytologische Nachweis von Dysplasien oder Karzinomen erfolgte in weniger als 0,1% der Abstriche. 8,56% der HPV-Abstriche war positiv (30% HPV 16/18) [21].

Ergibt die Krebsfrüherkennungsuntersuchung einen abklärungsbedürftigen Befund, erfolgt die Differenzialkolposkopie (Abklärungskolposkopie) in einer DKG-zertifizierten Gynäkologischen Dysplasiesprechstunde oder -einheit oder alternativ in einer Einrichtung mit Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung, mit vergleichbaren Anforderungen. Hier erfolgt die kolposkopisch kontrollierte Gewebeexzision zur histologischen Sicherung.

24.2.3.1 Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe (2014;2021)

Basierend auf Expertenkonsens, Starker Konsens

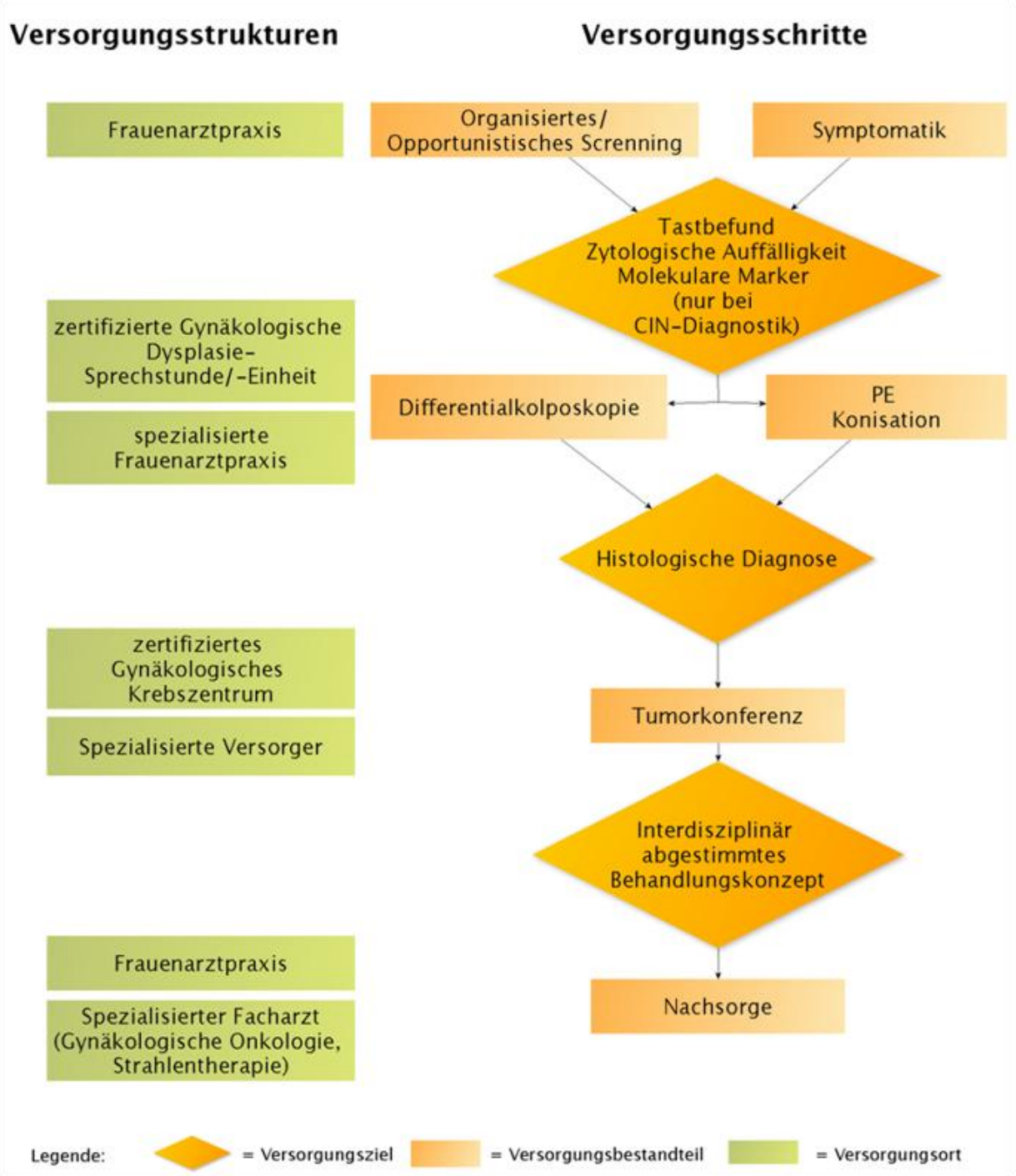


Abbildung 9: Konsentierter Versorgungsalgorithmus

Um dies zu gewährleisten, wurden kooperative Strukturelemente anhand konsentierter Vorgaben der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) mit der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC) umgesetzt. Entsprechend ist nicht nur für jede Einrichtungen, die Zervixpathologien abklärt, eine Kooperation mit einem zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum verpflichtend, auch die Gynäkologischen Krebszentren müssen im Rahmen des Zertifizierungsprozesses spezialisierte Strukturen für die Abklärung von Zervixpathologien vorweisen [Stübs, F.A. et al. 2015] (s. Abb. 8). Damit haben gesetzlich Versicherte nicht nur Anspruch auf eine Teilnahme am organisierten Zervixkarzinomscreeningprogramm, sondern auch auf eine Abklärung auffälliger Befunde in zertifizierten Dysplasie-Sprechstunden oder –Einheiten und die Versorgung in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren.

Um die Abklärung auffälliger Screeningbefunde in entsprechend qualifizierten Einrichtungen möglich zu machen, wurden 2014 Qualitätskriterien nach dem Zertifizierungssystem der Deutschen Krebsgesellschaft definiert und zertifizierte Gynäkologische Dysplasiesprechstunden und -Einheiten eingeführt. Mittlerweile sind mehr als 380 dieser zertifizierten Strukturen etabliert, so dass diese ihre Funktion im Rahmen des am 01.01.2020 eingeführten organisierten Zervixkarzinom Screeningprogramms wahrnehmen können [21]. Ziel ist es, durch eine strukturierte Versorgungskette - vom Primärscreening durch niedergelassene Frauenärztinnen und Frauenärzte über die Abklärung und weiterführende Diagnostik in zertifizierten Dysplasie-Sprechstunden bzw. -Einheiten bis hin zur Therapie im zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum sowie der anschließenden Nachsorge im niedergelassenen gynäkologischen Bereich - eine bestmögliche Versorgungsqualität zu gewährleisten [926].

Innerhalb des zertifizierten Netzwerks sind außerdem sowohl die ambulante Durchführung neoadjuvanter oder adjuvanter medikamentöser Therapiekonzepte durch spezialisierte Gynäkologische Onkologen (BNGO) oder Hämatologen und internistische Onkologen (BNHO) als auch Radiotherapien möglich.

Nach Abschluss der Therapie und den entsprechenden Rehabilitationsmaßnahmen wird die Patientin wieder in die ambulante Behandlung, Begleitung und Betreuung durch die entsprechenden FachärztInnen übergeben.

24.2.4 Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte

Zur Überprüfung der Qualität der gesamten Versorgungskette werden Daten aus den einzelnen Versorgungsbereichen erhoben und systematisch dokumentiert. Hierzu zählen insbesondere Angaben zur Diagnostik und Therapie im Rahmen der Anforderungen für die DKG-Zertifizierung, die in Jahresberichten publiziert werden [927].

Zur Verlaufsdokumentation erfolgt die gesetzliche klinische Krebsregistrierung in den Landeskrebsregistern. Hierzu wird der onkologische Basisdatensatz (oBDS) verwendet, der auch die erforderlichen Datenfelder für die Abbildung der Qualitätsindikatoren der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (AWMF-Registernummer 032/033OL) und der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) beinhaltet. Diese Daten können von den Versorgern nach Anforderungen bei der DKG und den Landeskrebsregistern zur Verfügung gestellt werden. Sie können auch für Versorgungsforschung oder registerbasierte klinische Krebsforschung genutzt werden. Dies geschieht beispielsweise im Rahmen der Bundesweiten onkologischen Qualitätskonferenz. Zuletzt

konnten im Rahmen einer großen registerbasierten Analyse Daten, die auf Daten des Robert Koch Instituts beruhen, von 38.296 Patientinnen mit Zervixkarzinom ausgewertet werden, wodurch unter anderem aktuelle Erkenntnisse zu altersabhängiger Inzidenz, Überleben und Tumorcharakteristika gewonnen wurden. Die Inzidenz der Plattenepithelkarzinome ist im untersuchten Zeitraum zwischen 2003 und 2021 kontinuierlich gesunken, während die Inzidenz der Adenokarzinome stabil blieb. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben zeigte im untersuchten Zeitraum zwischen 2003 und 2017 auch in Subgruppenanalysen keine Veränderung. Ebenso blieben die Tumorcharakteristika über den Beobachtungszeitraum hinweg konstant (siehe Kapitel 3) [5].

24.2.5 Qualitätsindikatoren der Zertifizierung als gesetzliche Qualitätssicherungsmaßnahmen

Der Qualitätszyklus Onkologie ist ein zentrales Element des Nationalen Krebsplans und verbindet die Ziele Leitlinien, Zentren und Dokumentation: Ausgangspunkt des Zyklus sind die evidenzbasierten Leitlinien mit der Ableitung von Qualitätsindikatoren (QI). Diese QI werden in die Anforderungskataloge zertifizierter Zentren, beispielsweise der Gynäkologischen Krebszentren, übernommen und die Rate der Umsetzung wird in Jahresberichten veröffentlicht Bericht der DKG. QI und weitere Kennzahlen, die in zertifizierten Zentren erhoben werden, bilden die Grundlage für die Weiterentwicklung der Gynäkologischen Krebszentren. Sie dienen der Zertifizierungskommission als Entscheidungsbasis für Anpassungen der Zentrenanforderungen. Darüber hinaus werden Ergebnisse der QI-Analysen an die Leitlinienkommissionen übermittelt, um Implementierung und klinische Wirksamkeit von Leitlinienempfehlungen zu evaluieren. So wird eine kontinuierliche Weiterentwicklung des Zertifizierungssystems und damit der Versorgungsqualität gewährleistet. Dies entspricht der Zielsetzung des Qualitätszyklus Onkologie.

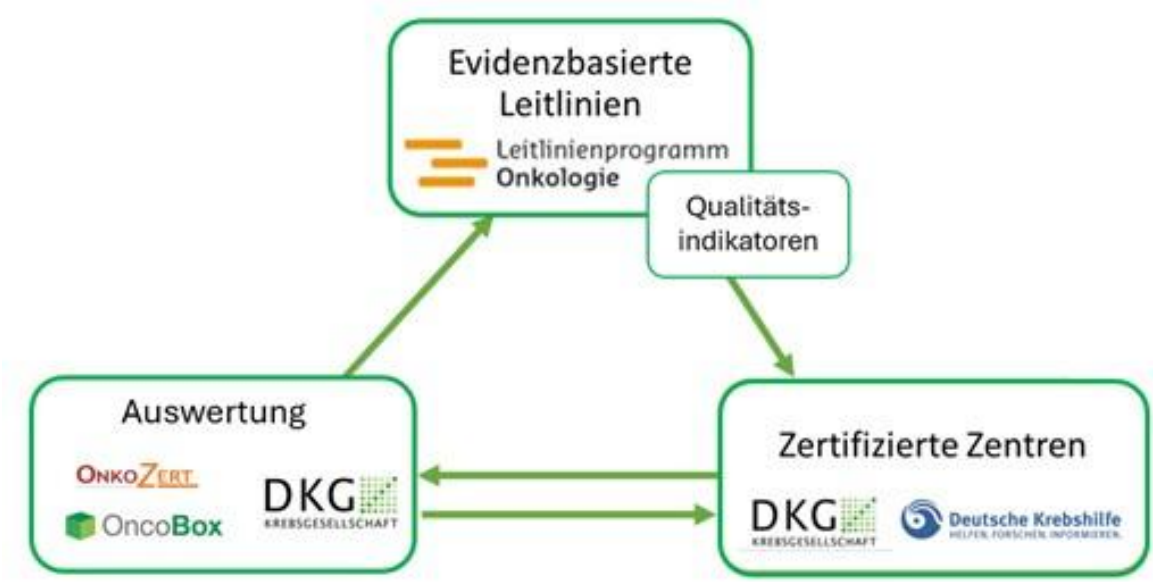


Abbildung 10: Qualitätszyklus Onkologie

24.2.6 Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung

24.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Ärztliche Aus- und Weiterbildung in der Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom sollte in einem zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum/Onkologischen Zentrum erfolgen.	
	Starker Konsens	

Der Leitliniengruppe sind keine Metaanalysen, randomisierter Studien oder Beobachtungstudien zur Ausbildungssituation beim Zervixkarzinom in Deutschland bekannt. Es handelt sich somit um ein Kapitel auf Expertenkonsensniveau.

Da die Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom heute überwiegend in zertifizierten Netzwerken erfolgt, konzentriert sich auch die Ausbildung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte zunehmend auf diese Strukturen [906], [928], [929]. Die für den Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie der Landesärztekammern in der Weiterbildungsordnung festgelegten Anforderungen können außerhalb dieser Versorgungsstrukturen nur schwer erbracht werden. Der Einsatz der Brachytherapie beim Zervixkarzinom, die Durchführung von großen operativen Eingriffen im Rahmen der Schwerpunktweiterbildung Gynäkologische Onkologie oder die medikamentösen Tumortherapien können nur dort erfolgen, wo Patientinnen mit diesem Krankheitsbild von einem interdisziplinären Team aus Ärztinnen und Ärzten mit entsprechender Qualifikation und ausgewiesener onkologischer Erfahrung behandelt werden. Die derzeit hohe Zahl von Fachärzten und Schwerpunktinhabern in den verschiedenen Gebieten der Versorgungsbereiche macht gegenwärtig eine flächendeckende Versorgung möglich. Die Anzahl der Weiterbildungsberechtigungen stagniert jedoch oder ist leicht rückläufig über die letzten Jahre. Es zeichnet sich ab, dass zukünftig die Anzahl der Personen in der spezialisierten Weiterbildung geringer und damit die zukünftige Versorgung der Patientin mit Zervixkarzinom schwieriger wird [928], [929].

25 Qualitätsindikatoren

B. Klages, M. Utzig

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrundeliegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements [930]. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und, wenn nötig, verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [931]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie 2022, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie, der Ergebnisse der bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurden 6 neue Qualitätsindikatoren angenommen (QI 11 bis QI 16). Das finale Set besteht somit aus 15 Qualitätsindikatoren, da QI 9 unbesetzt ist.

Anmerkungen zu den QI: Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.

Die Qualitätsindikatoren 1, 4, 5, 6, 7, 12, 13, 14 und 16 sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 09/2026).

Tabelle 20: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 1: QI 1: Vorstellung in Tumorkonferenz (modifiziert 2026)		
Zähler Patientinnen des Nenners mit Vorstellung in der Tumorkonferenz in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren **Nenner** Alle Patientinnen mit Erstdiagnose, Rezidiv oder neuaufgetretener Fernmetastasierung eines Zervixkarzinoms	Empfehlung 24.2 Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren vorgestellt werden.	EK **Qualitätsziel:** Vorstellung möglichst aller Patientinnen mit Erstdiagnose, Rezidiv oder neuaufgetretener Fernmetastasierung eines Zervixkarzinoms in der Tumorkonferenz eines zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrums Teilnehmende der Tumorkonferenz: Gynäkoonkologie, Pathologie, Radiologie, Radioonkologie
QI 2: QI 2: Angaben im Befundbericht bei Erstdiagnose und Tumorresektion (modifiziert 2026)		
Zähler Patientinnen des Nenners mit Befundberichten mit Angaben zu: • histologischer Typ nach WHO • Grading • Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status) • Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)	Empfehlung 7.1 Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuell gültigen Auflage der WHO-Klassifikation erfolgen. Empfehlung 7.6 Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation erfolgen. Empfehlung 7.7	EK **Qualitätziel:** Möglichst häufig vollständige Befundberichte bei Erstdiagnose Zervixkarzinom und Tumorresektion

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
• Staging (pTNM und FIGO) bei konisierten Patientinnen unter Berücksichtigung des Konisationsbefundes • Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2 • Invasionstiefe in Relation zur Zervixwanddicke (metrisch oder Prozentangabe) bei radikaler Hysterektomie • maximale Tumorausdehnung in mm (ab pT1b1), • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern bzw. kleinsten (minimalsten) RR (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma, bei pT2a zum vaginalen RR), • R-Klassifikation (UICC) **Nenner** Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und Tumorresektion	Der Diagnose eines mikroinvasiven Zervixkarzinoms soll die Definition der jeweils aktuellen Auflage der WHO- und TNM-Klassifikation (9. Auflage TNM) zugrunde gelegt werden. Empfehlung 7.13 Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle therapeutisch und prognostisch relevanten Parameter erhoben werden können. Der Befunderstellung soll die jeweils gültige WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle TNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung sowie die R-Klassifikation (UICC) zugrunde gelegt werden. Empfehlung 7.14 Der Befundbericht zur Trachelektomie soll folgende Angaben beinhalten: • histologischer Typ nach WHO, • Grading, • Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status), • Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status), • Staging (aktuelle TNM-Klassifikation), • Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2, • maximale Tumorausdehnung in mm (ab pT1b1),	

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	• minimaler Abstand zu den Resektionsrändern bzw. kleinsten (minimalsten) RR (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma, bei pT2a zum vaginalen RR), • R-Klassifikation (UICC). Empfehlung 7.19 Der Befundbericht zur radikalen Hysterektomie soll folgende Angaben beinhalten: histologischer Typ nach WHO, ○ Grading, ○ Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status), ○ Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status), ○ Staging (TNM), bei konisierten Patientinnen unter Berücksichtigung des Konisationsbefundes, ○ Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2, ○ Invasionstiefe in Relation zur Zervixwanddicke (metrisch oder Prozentangabe) ○ maximale Tumorausdehnung in mm (ab pT1b1), ○ minimaler Abstand zu den Resektionsrändern bzw. kleinsten (minimalsten) RR (bei pT1b-Tumoren	

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	endozervikales Stroma, bei pT2a zum vaginalen RR), ○ R-Klassifikation (UICC).	
QI 3: QI 3: Angaben im Befundbericht bei Lymphonodektomie (modifiziert 2026)		
Zähler Patientinnen des Nenners mit Befundbericht mit Angabe zu: • Zahl befallener LK im Verhältnis zu entfernten LK • Zuordnung zur Entnahmelokalisation (pelvine Lymphknotenstationen inkl. Seitenangabe/para-aortal) sowie Metastasendurchmesser und extranodale Ausbreitung. • Angabe der größten Ausdehnung der größten LK-Metastase in mm/cm • Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der LK-Metastase. • Nachweis von isolierten Tumorzellen oder von Mikrometastasen **Nenner** Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom und Lymphonodektomie	Empfehlung 7.21 Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Zervixkarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten histologisch untersucht werden. Empfehlung 7.23 Der Nachweis von isolierten Tumorzellen bzw. von Mikrometastasen soll im histologischen Befundbericht erwähnt werden und in die TNM-Klassifikation einfließen. Empfehlung 7.24 Der Befundbericht zu den Lymphknoten soll folgende Angaben beinhalten: Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (pelvine Lymphknotenstationen inkl. Seitenangabe/para-	EK **Qualitätziel:** Möglichst häufig vollständige Befundberichte bei mit Zervixkarzinom und Lymphonodektomie

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	aortal) sowie Metastasendurchmesser und extranodale Ausbreitung.	
QI 4: QI 4: zytologisches/histologisches Lymphknotenstaging (modifiziert 2026)		
Zähler Patientinnen des Nenners mit operativem Lymphknoten-Staging zum Ausschluss einer Lymphknotenmetastasierung **Nenner** Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom mit Tumoren ≤ FIGO 2009/2018 Stadium cIIA (Ausnahme: Stadium IA1 ohne Lymphangiosis carcinomatosa), und klinisch unauffälligen Lymphknoten (cN0) und primärer operativer Therapie	Empfehlung 9.9 Bei Patientinnen mit Tumoren ≤ Stadium IIA (FIGO 2009) (Ausnahme: Stadium IA1 ohne Lymphangiosis carcinomatosa), welche für eine primäre operative Therapie geplant sind, soll bei klinisch unauffälligen Lymphknoten ein operatives Lymphknoten-Staging zum Ausschluss einer Lymphknotenmetastasierung durchgeführt werden.	EK **Qualitätsziel:** Bei möglichst allen Patientinnen mit Zervixkarzinom mit Tumoren ≤ FIGO 2009/2018 Stadium cIIA (Ausnahme: Stadium IA1 ohne Lymphangiosis carcinomatosa), welche für eine primäre operative Therapie geplant sind, soll bei klinisch unauffälligen Lymphknoten ein operatives Lymphknoten-Staging zum Ausschluss einer Lymphknotenmetastasierung durchgeführt werden.
QI 5: QI 5: Cisplatinhaltige Radiochemotherapie (modifiziert 2026)		
Zähler Patientinnen des Nenners in Kombination* mit cisplatinhaltiger Chemotherapie **Nenner**	Empfehlung 10.4 Bei der Patientin mit Zervixkarzinom soll bei Indikationsstellung zu einer primären Radiotherapie ab Stadium IB2 (FIGO 2009) diese in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie erfolgen.	EG A, LoE 1++ **Qualitätsziel:** Möglichst alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und primärer Radiochemotherapie erhalten eine cisplatinhaltige Radiochemotherapie. * = simultan

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und primärer Radiotherapie		
QI 6: QI 6: Adjuvante Radio(chemo)therapie (geprüft 2026)		
Zähler Patientinnen des Nenners mit adjuvanter Radio(chemo)therapie **Nenner** Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und radikaler Hysterektomie		**Abgeleitet von einer Zielstellung der Leitlinie:** 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. **Qualitätsziel:** • aktuell: Erfassung des status quo; • langfristig: Reduktion der adjuvanten Therapie zugunsten einer alleinigen primären Operation oder einer alleinigen Radio(chemo)-therapie im Risikokollektiv (unimodale Therapie)
QI 7: QI 7: Histologische Sicherung lokoregionäres Rezidiv (modifiziert 2026)		
Zähler Patientinnen des Nenners mit prätherapeutischer histologischer Sicherung **Nenner**	Empfehlung 16.5 Bei Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv soll die histologische Sicherung erfolgen.	EK **Qualitätsziel:** Möglichst häufig prätherapeutische histologische Sicherung bei Patientinnen mit

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom und Therapie eines lokoregionären Rezidivs		Zervixkarzinom und Therapie eines lokoregionären Rezidivs
QI 8: QI 8: Ausbreitungsdiagnostik beim lokoregionären Rezidiv (modifiziert 2026)		
Zähler Patientinnen des Nenners mit bildgebender Diagnostik (CT, MRT, bei unklaren Befunden ein PET-CT) zum Ausschluss von Fernmetastasen **Nenner** Alle Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv eines Zervixkarzinoms	Empfehlung 17.1 Bei Auftreten eines Lokalrezidivs soll zur Therapieplanung eine bildgebende Diagnostik (CT, MRT, bei unklaren Befunden ein PET/CT) zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen.	EK **Qualitätsziel:** Alle Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv eines Zervixkarzinoms sollen zur Therapieplanung eine bildgebende Diagnostik (CT, MRT, bei unklaren Befunden ein PET-CT) zum Ausschluss von Fernmetastasen erhalten.
QI 9: QI 10: Vollständiger Befundbericht Konisation (geprüft 2026)		
Zähler Patientinnen des Nenners mit Befundberichten mit Angaben zu: • Art der Läsion (CIN, AIS, SMILE) • Lokalisation (endo-, ektozervikal) • Ausdehnung • bei Invasion mit Angabe Größenausdehnung, Lymph-, Blutgefäß- sowie Perineuralscheideninvasion • Grading	Empfehlung 7.11 Im histologischen Befundbericht vermerkt sein sollen die Art der Läsion (CIN, AIS, SMILE)), deren Lokalisation (endo-, ektozervikal) und deren Ausdehnung sowie das Vorhandensein eines invasiven Tumors. Beim Nachweis einer Invasion soll zusätzlich die Angabe der Größenausdehnung erfolgen und zur Lymph-, Blutgefäß- sowie Perineuralscheideninvasion sowie zum Grading Stellung bezogen werden. Zum Status der	EK **Qualitätsziel:** Möglichst häufig vollständiger Befundbericht bei Patientinnen mit Konisation Der Indikator ist durch Dysplasieeinheiten/-sprechstunden und Gynäkologische Krebszentren zu erheben

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
• Status Resektionsränder (R-Status) **Nenner** Alle Patientinnen mit HSIL (CIN II/III), AIS, SMILE u/o Zervixkarzinom, die eine Konisation erhalten haben	Resektionsränder soll immer Stellung genommen werden.	
QI 10: QI 9: unbesetzt		
Zähler **Nenner**		
QI 11: QI 11: Hysterektomie per Laparotomie (neu 2026)		
Zähler Patientinnen des Nenners mit per Laparotomie erfolgter Hysterektomie **Nenner** Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom bis FIGO Stadium IB1 (FIGO 2009) bzw. IB2 (FIGO 2018) und radikaler Hysterektomie	Empfehlung 9.3 Patientinnen mit Tumoren bis FIGO Stadium IB1 (FIGO 2009) bei denen eine radikale Hysterektomie geplant ist, sollen diese per Laparotomie erhalten.	**Evidenzbasis** GoR A · LoE 1+ **Qualitätsziel:** Möglichst alle Patientinnen mit Zervixkarzinomen bis FIGO Stadium IB1 (FIGO 2009) bzw. IB2 (FIGO 2018) und radikaler Hysterektomie sollen diese per Laparotomie erhalten.
QI 12: QI 12: Lymphknotenstaging als alleinige bilaterale Sentinellymphknotenbiopsie (neu 2026)		
Zähler	Empfehlung 9.10	**Evidenzbasis**

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Patientinnen des Nenners mit alleiniger bilateraler Sentinellymphknotenbiopsie **Nenner** Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom mit Tumoren ≤ 2cm (Ausnahme: Stadium IA1 (FIGO 2009/2018) ohne Lymphangiosis carcinomatosis)	Bei Patientinnen mit Tumoren ≤ 2cm (Ausnahme: Stadium IA1 (FIGO 2009) ohne Lymphangiosis carcinomatosis), soll auf Grund der geringeren Morbidität bei gleicher onkologischer Sicherheit das Lymphknotenstaging als alleinige bilaterale Sentinellymphknotenbiopsie durchgeführt werden. Sofern eine Sentinellymhpknotenbiopsie nicht erfolgreich auf beiden Seiten durchgeführt werden kann, soll eine beidseitige systematische pelvine Lymphonodektomie erfolgen.	GoR A · LoE 2, 2 **Qualitätsziel:** Möglichst alle Patientinnen mit Zervixkarzinom mit Tumoren ≤ 2cm (Ausnahme: Stadium IA1 (FIGO 2009/2018) ohne Lymphangiosis carcinomatosis) sollen das Lymphknotenstaging als alleinige bilaterale Sentinellymphknotenbiopsie erhalten.
QI 13: QI 13: Strahlentherapie in intensitätsmodulierter Technik (neu 2026)		
Zähler Patientinnen des Nenners mit Strahlentherapie in intensitätsmodulierter Technik **Nenner** Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom und primärer Radiotherapie	Empfehlung 10.1 Intensitätsmodulierte Techniken sollen zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes in der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms zum Einsatz kommen.	**Evidenzbasis** GoR A · LoE 1+ **Qualitätsziel:** Möglichst alle Patientinnen mit Zervixkarzinom und primärer Radiochemotherapie, sollen die Strahlentherapie in intensitätsmodulierten Techniken zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes erhalten.

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
		Der Fokus des Qualitätsindikators liegt auf der angewendeten Technik der Radiatio.
QI 14: QI 14: Brachytherapie als Bestandteil des Therapiekonzeptes bei Radio(chemo)therapie (neu 2026)		
Zähler Patientinnen des Nenners mit Brachytherapie als Bestandteil des Therapiekonzeptes **Nenner** Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom und kurativ intendierter externer Radiotherapie als Primärtherapie	Empfehlung 10.2 Die Brachytherapie soll Bestandteil des kurativen Therapiekonzeptes in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms, die eine Radio(chemo)therapie beinhaltet, sein.	**Evidenzbasis** GoR A · LoE 2+ **Qualitätsziel:** Bei möglichst allen Patientinnen mit Zervixkarzinom und kurativ intendierter Radio(chemo)therapie als Primärtherapie soll die Brachytherapie Bestandteil des Therapiekonzeptes sein.
QI 15: QI 15: MRT-geplante Brachytherapie (neu 2026)		
Zähler Patientinnen des Nenners mit MRT-geplanter Brachytherapie **Nenner** Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom und primärer externer Radiotherapie und Brachytherapie	Empfehlung 10.3 In der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms soll die MRT-geplante Brachytherapie eingesetzt werden, um die Rate und den Schweregrad gastrointestinaler und urogenitaler Toxizitäten zu reduzieren und die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben zu verbessern.	**Evidenzbasis** EK · GoR A · LoE 2 **Qualitätsziel:** Möglichst alle Patientinnen mit Zervixkarzinom und primärer Radiochemotherapie sollen eine MRT-geplante Brachytherapie erhalten. Der Fokus des Qualitätsindikators liegt auf der Technik der Radiatio.

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 16: QI 16: Simultane Therapie und sequentielle Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab (neu 2026)		
Zähler Patientinnen des Nenners mit begonnener simultaner UND sequentieller Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab **Nenner** Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO (2014/2018) Stadium III/IVA und cisplatinbasierter Radiochemotherapie (externe Strahlentherapie u. Brachytherapie)	Empfehlung 10.8 Bei Patientinnen im Stadium III/IVA (FIGO 2014, das heißt Befall des unteren Vaginaldrittels und / oder Beckenwand und / oder Ureter (Hydronephrose) und / oder Rektum und / oder Blase und / oder Befall außerhalb des kleinen Beckens, unabhängig vom Nodalstatus) soll zusätzlich zur in dieser Leitlinie beschriebenen Kombination aus externer Strahlentherapie, Brachytherapie und simultaner Cisplatin-Chemotherapie eine simultane Therapie und sequentielle Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab (entsprechend Schema der KEYNOTE-A-18-Studie) durchgeführt werden.	**Evidenzbasis** GoR A · LoE 2 **Qualitätsziel:** Bei möglichst allen Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO (2014/2018) Stadium III/IVA* und cisplatinbasierter Radiochemotherapie (externe Strahlentherapie u. Brachytherapie) * das heißt Befall des unteren Vaginaldrittels und / oder Beckenwand und / oder Ureter (Hydronephrose) und / oder Rektum und / oder Blase und / oder Befall außerhalb des kleinen Beckens, unabhängig vom Nodalstatus soll zusätzlich zur in dieser Leitlinie beschriebenen Kombination aus externer Strahlentherapie, Brachytherapie und simultaner Cisplatin-Chemotherapie eine simultane Therapie und sequentielle Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab (entsprechend Schema der KEYNOTE-A-18-Studie) durchgeführt werden.

26 Forschungsbedarf

Im Rahmen der Überarbeitung der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms sind Defizite in der Evidenzgrundlage nachgewiesen worden. Trotz einer Vielzahl an prospektiv-randomisierten Studien ist die Mehrheit der abgestimmten Statements weiterhin konsensbasiert. In vielen Bereichen fehlt weiterhin die entsprechende Evidenz.

Während mit der LACC-Studie aktuell die Evidenz für den offenen Zugang bei der radikalen Hysterektomie gegeben ist, bleibt weiterhin die Frage offen, ob dies auch für Tumore < 2cm gilt. Aufgrund methodischer Schwächen der SHAPE-Studie bleibt die Frage, ob bei einer einfachen Hysterektomie ein offenes oder laparoskopisches Verfahren gewählt werden kann, unbeantwortet. Zur Fragestellung einer möglichen Konisation vor geplanter Hysterektomie gibt es eine Vielzahl an retrospektiven Auswertungen und Subgruppenanalyse. Es konnten keine prospektiv-randomisierten Studien zu dieser Thematik identifiziert werden. Es liegt auch keine ausreichende Evidenz für das optimale operative Vorgehen beim Fertilitätserhalt vor (Konisation vs. Trachelektomie) und ob dieser mit einer neoadjuvanten Chemotherapie kombiniert werden kann. Die Frage, ob eine Sentinel-Node-Biopsie auch bei Tumoren bis 4cm angewendet werden kann, ist weiterhin offen. Die Evidenz dazu wird erst mit den Ergebnissen der Senticol-III-Studie beantwortet werden.

Aktuell wird bei der Patientin mit Zervixkarzinom das unimodale Therapiekonzept favorisiert. Prospektive Daten zur Kombination von Operation und Radiochemotherapie fehlen. Auch hier sieht die LL-Gruppe einen wesentlichen Forschungsbedarf. Auch im Bereich der Nachsorge und strukturierten survivorship-orientierte Nachsorgeprogrammen gibt es bisher nur unzureichend Daten.

Erste Daten aus der WiZen-Studie zeigen den Benefit, wenn Frauen mit Zervixkarzinom in zertifizierten Zentren erstbehandelt werden. Ob es einen Einfluss des operativen Therapievolumens auf das Überleben gibt, ist weiterhin unklar. Auch die Auswirkungen des 2020 eingeführten organisierten Zervixkarzinoms-Screenings sind weiterhin nicht geklärt.

Zusammenfassend wurde als zentraler Forschungsbedarf beim Zervixkarzinom, identifiziert, dass zu den meisten Bereichen der Diagnostik, der Therapie, der unterstützenden Maßnahmen aber auch in der Nachsorge kaum ausreichend hochwertige Evidenz vorhanden ist. Da es sich hier vor allem um Themen handelt, die nicht durch Industrieförderungen Unterstützung finden, können diese Ergebnisse nur durch Unterstützung von öffentlichen Geldgebern erarbeitet werden. Dies sollte möglichst mit einer Evaluation der therapiespezifischen Lebensqualität sowie auch unter ökonomischen Aspekten aufgearbeitet werden.

Konkret adressiert die Leitliniengruppe folgende Forschungsfragen zu denen eine systematische Evidenzaufarbeitung ohne verwertbare Ergebnisse erfolgt ist:

Kapitel 7: Pathologie

PICO-Frage: Sind isolierte Tumorzellen im Lymphknotenpräparat mit einer schlechten Prognose assoziiert?

Population	Intervention	Komparator	Outcomes	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium < FIGO (2009) IIB	Nachweis von isolierten Tumorzellen im Lymphknotenpräparat	Kein Nachweis von isolierten Tumorzellen im Lymphknotenpräparat	Gesamtüberleben (OS) Progressionsfreies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS)	RCT SR/MA

Kapitel 9: Operative Therapie

PICO-Frage: Ist ein minimal invasiver Zugangsweg bzgl. onkologischem Outcome vertretbar bei frühem low risk Zervixkarzinom (<= 2cm) entsprechend der Kriterien der SHAPE Studie, wenn eine einfache Hysterektomie geplant ist?

Population	Intervention	Komparator	Outcomes	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium ≤FIGO (2009) IB1(low risk entsprechend SHAPE-Studien Kriterien)	Einfache Hysterektomie	Minimal invasiv vs. offener Zugangsweg	Gesamtüberleben (OS) Progressionsfreies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Intraoperative Komplikationen Postoperative Komplikationen	RCT; SR/MA

Kapitel 11 Medikamentöse Therapie

PICO-Frage: Ist die neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Operation der primären Radiochemotherapie (perkutan + Brachytherapie) bezüglich des onkologischen Outcomes gleichwertig?

Population	Intervention	Komparator	Outcomes	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium FIGO (2009) IB1 (nodal positiv); IB2, IIA, IIB; IIIB, IVA	Neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von operativer Therapie	Radiochemotherapie	Gesamtüberleben (OS) Progressionsfreies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

Kapitel 13 Psychoonkologie und Lebensqualität

Schlüsselfrage 11: Wie ist das Patient reported outcome in Abhängigkeit von der durchgeführten Lokaltherapie?

PICO-Frage: Wie beeinflusst die operative Therapie im Vergleich zur Radiochemotherapie das Patient reported outcome bei Langzeitüberlebenden nach Zervixkarzinom?

Population	Intervention	Komparator	Outcomes	Studiendesign
Frauen mit abgeschlossener Primärtherapie eines Zervixkarzinoms (Operation/RCTH)	Operative Therapie	Radiochemotherapie	Patient reported Outcome Sexuelle Funktion Sexuelle Aktivität Zufriedenheit mit sexueller Aktivität Psychosozialer Distress Lebensqualität Partnerschaftliche Zufriedenheit Körperbild Fatigue	RCT SR/MA

Kapitel 15: Rehabilitation

PICO-Frage: Verbessert ERAS (Enhanced recovery after surgery) bei Frauen mit einem Zervixkarzinom, die operiert werden sollen, das postoperative Outcome?

Population	Intervention	Komparator	Outcomes	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom, die operiert werden sollen	ERAS (Enhanced recovery after surgery	Keine Prähabilitationsmaßnahmen	Morbidität Mobilität Hospitalisierungsdauer	RCT; SR/MA

Kapitel 16: Nachsorge

PICO-Frage: Verbessert eine HPV-Impfung (Cervarix® /Gardasil®9) nach Abschluss der kurativen Therapie eines Zervixkarzinoms das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patientin?

Population	Intervention	Komparator	Outcomes	Studiendesign
Frauen in der Nachsorge nach einem Zervixkarzinom	Prophylaktische HPV-Impfung nach abgeschlossener Zervixkarzinombehandlung	Keine Impfung nach abgeschlossener Zervixkarzinombehandlung	Gesamtüberleben (OS) Progressionsfreies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS)	RCT; SR/MA

Kapitel 17: Lokalrezidiv

PICO-Frage: Verbessert sich das Outcome von Frauen mit lokal behandelbaren Lokalrezidiv durch die Hinzunahme von Systemtherapie?

Population	Intervention	Komparator	Outcomes	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinomrezidiv nach initialer operativer Behandlung, potentiell kurativ durch Radiochemotherapie therapierbar	Systemtherapie ergänzend zur Radiochemotherapie	Radiochemotherapie mit Cisplatin	Gesamtüberleben (OS) Progressionsfreies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Komplikationen	RCT SR/MA

Kapitel 18: Metastasiertes Zervixkarzinom

PICO-Frage: Verbessert eine Systemtherapie bei isolierten Metastasen, die durch eine lokale Therapie behandelt worden sind, das Überleben?

Population	Intervention	Komparator	Outcomes	Studiendesign
Frauen mit isolierten Zervixkarzinommetastasen	Systemtherapie ergänzend zur lokalen Therapie (Radiotherapie, Operation)	Nur lokale Therapie	Gesamtüberleben (OS) Progressionsfreies Überleben (PFS) Komplikationen	RCT SR/MA

Kapitel 25: Versorgungsstrukturen

PICO-Frage: Welchen Einfluss hat das operative Therapievolumen auf das rezidivfreie- und das Gesamtüberleben von Patientinnen, die an einem Zervixkarzinom (FIGO 2018 I-IIB) erkrankt sind und in einem zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum behandelt werden?

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom FIGO I-IIB	Operatives Therapievolumen < 10 Fälle/Jahr	Operatives Therapievolumen ≥ 10 Fälle/Jahr	Gesamtüberleben (OS) Krankheits-freies Überleben (DFS)	SR/MA

Kapitel 23: Neuroendokrines Zervixkarzinom

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einemneuroendokrinen Zervixkarzinom	Neue Systemtherapie	Standardsystemtherapie	Gesamtüberleben (OS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Progressionsfreies Überleben (PFS)	RCT SR/MA

Sonstiges

PICO-Frage: Welchen Einfluss hat die Stagemigration von FIGO 2009 zu FIGO 2018 auf die Prognose?

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom	Stadieneinteilung nach FIGO 2018 Klassifikation	Stadieneinteilung nach FIGO 2009 Klassifikation	Gesamtüberleben (OS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Progressions-freies Überleben (PFS)	SR/MA

27 Anhang

Tabelle 21: Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien (modifiziert 2021)

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO-Stadien (2009)	Definition	FIGO-Stadien (2018)	Definition	TNM-Kategorie (2025)	Definition
TX	-	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		-	TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
0	-	kein Anhalt für Primärtumor		-	0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	-[1]	Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom; Adenocarcinoma in situ, stratifizierte, muzin-produzierende Läsion; SIMLE)	- [1]	-	Tis	Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom; Adenocarcinoma in situ, stratifizierte, muzin-produzierende Läsion; SIMLE)
1	I	Tumor begrenzt auf Zervix	I	Tumor begrenzt auf Zervix	1	Zervixkarzinom begrenzt auf den Uterus (die Ausdehnung auf das Corpus uteri sollte dabei unbeachtet bleiben)
T1a	IA	invasives Karzinom ausschliesslich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe und einer	IA	invasives Karzinom ausschliesslich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe[2]	T1a	invasives Karzinom ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert mit einer Stromainvasion von 5,0 oder weniger Eindringtiefe

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO-Stadien (2009)	Definition	FIGO-Stadien (2018)	Definition	TNM-Kategorie (2025)	Definition
		horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger				
T1a1	IA1	Stromainvasion von ≤3,0 mm in die Tiefe und ≤7,0 mm in horizontaler Ausbreitung	IA1	Stromainvasion von ≤3,0 mm in die Tiefe[2]	T1a1	Tumor mit einer Stromainvasion von 3,0 mm oder weniger Eindringtiefe
T1a2	IA2	Stromainvasion von >3,0 mm, aber nicht mehr ≤5,0 mm mit einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger	IA2	Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr ≤5,0 mm[2]	T1a2	Tumor mit einer Stromainvasion von 3,0 aber weniger als 5,0 mm Eindringtiefe
	IB	(makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion >T1a2 / IA2	IB	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion >T1a2 / IA2	T1B	Läsion beschränkt auf die Zervix, mit mehr als 5 mm Eindringtiefe
T1b1	IB1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, ≤4,0 cm in größter Ausdehnung	IB1	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, ≤2,0 cm in größter Ausdehnung	T1b1	Läsion von 2,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO-Stadien (2009)	Definition	FIGO-Stadien (2018)	Definition	TNM-Kategorie (2025)	Definition
T1b2	IB2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, >4,0 cm in größter Ausdehnung	IB2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, >2,0 cm aber ≤4,0cm in größter Ausdehnung	T1B2	Läsion von 2,0 cm und nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
Tb3	-	-	IB3	(makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung	T1B3	Läsion von mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T2	II	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina	II	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina	T2	Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
T2a	IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums	IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums	T2a	ohne Infiltration des Parametrium
T2a1	IIA1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, ≤4,0 cm in größter Ausdehnung	IIA1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, ≤4,0 cm in größter Ausdehnung	T2a1	Läsion von 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO-Stadien (2009)	Definition	FIGO-Stadien (2018)	Definition	TNM-Kategorie (2025)	Definition
T2a2	IIA2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung	IIA2	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung	T2a2	Läsion von mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T2b	IIB	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand	IIB	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand	T2b	mit Infiltration des Parametriums
T3	III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere	III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere	T3	Zervixkarzinom breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel des Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere
T3a	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand	T3a	Tumor infiltriert unteres Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
T3b	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere	T3b	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO-Stadien (2009)	Definition	FIGO-Stadien (2018)	Definition	TNM-Kategorie (2025)	Definition
pN1 bzw. pM1	IVa	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalenLymphknoten, ungeachtet der Tumorgröße und -ausbreitung	IIIC	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalenLymphknoten, ungeachtet der Tumorgröße und -ausbreitung[4]	pN1 bzw. pM1	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalenLymphknoten, ungeachtet der Tumorgröße und -ausbreitung
pN1	IVa	Metastasen nur in pelvinen Lymphknoten	IIIC1	Metastasen nur in pelvinen Lymphknoten[4]	pN1	Metastasen nur in pelvinen Lymphknoten
pM1	IVa	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten (unabhängig, ob pelvine Lymphknoten befallen sind, oder nicht)	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten (unabhängig, ob pelvine Lymphknoten befallen sind, oder nicht)[4]	pM1	Fernmetastasen (eingeschlossen Metastasen in inguinalen Lymphknoten und intraperitoneale Metastasen). Nicht eingeschlossen sind Metastasen in der Vagina und der Serosa des Beckens. Fernmetastase der Serosa der Vagina und in den Adnexe(n) werden berücksichtigt.*
T4	IV	Tumorinfiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens	IV	Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens	T4	Tumorinfiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens
T4	IVa	Tumorinfiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum	IVa	Ausbreitung in Organe des kleinen Beckens	T4	Tumorinfiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO-Stadien (2009)	Definition	FIGO-Stadien (2018)	Definition	TNM-Kategorie (2025)	Definition
		und/oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens				
M1	IVb	Fernmetastasen, einschließlich Metastasen in para-aortalen Lymphknoten	IVb	Fernmetastasen	M1	Fernmetastasen

* Fernmetastasen der Serosa des Uterus und in den Adnexen werden in der M1-Definition der FIGO ausgeschlossen, nicht jedoch in den M1-Definitionen der UICC und der AJCC.

N-Klassifikation der regionären Lymphknoten (pelvin)3:
NX = regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen

M-Klassifikation der Fernmetastasen (inklusive paraaortale Lymphknoten)3:
cM0 = klinisch keine Fernmetastasen
cM1 = klinisch Fernmetastasen nachweisbar
pM1 = Fernmetastasen histologisch gesichert
pM0 = histologisch gesicherte Fernmetastasen

Lymphgefäßeinbruch (L-Status):
LX = Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
L0 = keine Lymphgefäßinvasion
L1 = Lymphgefäßinvasion nachgewiesen

Blutgefäßeinbruch (V-Status):
VX = Blutgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
V0 = keine Blutgefäßinvasion
V1 = Blutgefäßinvasion nachgewiesen

Einbruch in die Nervenscheiden (Pn-Status):
PnX = perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden
Pn0 = keine perineurale Invasion
Pn1 = perineurale Invasion nachgewiesen

1. Das Carcinoma in situ ist in der jeweiligen FIGO-Klassifikation nicht enthalten, jedoch in der TNM-Klassifikation verankert

2. Die horizontale Ausdehung ist in der FIGO-Klassifikation von 2018 nicht mehr stagingrelevant. Es wird dafür jedoch keine Begründung von der FIGO angeführt und auch keine relevanten Studien zitiert

3. In der FIGO-Klassifikation von 2018 werden die para-aortalen Lymphknoten nunmehr als regionäre Lymphkoten definiert; diesem Vorschlag folgt auch der revidierte Nachdruck der TNM-Klassifikation [932]

4. Von der FIGO 2019 wurde vorgeschlagen, dass durch das Hinzufügen von der Notation „r“ [Bildgebung] und „p“ [Pathologie], die Methode zu indizieren mit der der Befund erhoben wurde

Tabelle 22: Übersicht der UICC-Stadien (modifiziert 2026)

UICC-Stadium	Entsprechende TNM-Kategorien		
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IA1	T1a1	N0	M0
IA2	T1a2	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IB1	T1b1	N0	M0
IB2	T1b2	N0	M0
IB3	T1b3	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIA1	T2a1	N0	M0
IIA2	T2a2	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3B	Jedes N	M0
IVA	T4	Jedes N	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 23: Aktualisierungen Zervixkarzinom

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
5.2	Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin oder Angehörige in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.	5.2	Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin, Angehörige oder Vertrauenspersonen in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.	modifiziert 2026
	Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll/sollte möglichst frühzeitig nach folgenden Grundprinzipien einer patientinnenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen: Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören, direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen, Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.a.), Ermutigung, Fragen zu stellen, Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken, weiterführende Hilfe anbieten.	5.5	Die Empfehlungen orientieren sich am Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechte G) [in Kraft getreten am 26.02.2013] sowie an der S3- Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Langversion 2.1, 2023, AWMF-Registernummer: 032-051OL Kapitel 11, Empfehlung 11.4. Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll möglichst frühzeitig nach folgenden Grundprinzipien einer patientinnenzentrierten Kommunikation erfolgen, um eine partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen: Herstellen einer angemessenen, ungestörten Gesprächsatmosphäre Ausreichend Zeit Aufbau einer tragfähigen, förderlichen Beziehung zu dem*der Patient*in und den Angehörigen Gesprächsführung auf der Basis des aktiven Zuhörens Exploration des subjektiven Informationsstands des*der Patient*in Direktes und einfühlsames Ansprechen emotional belastender Themen	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
			Vermittlung von bedeutsamen Informationen in einer verständlichen, möglichst einfachen Sprache Ehrliche Vermittlung von Risiko und Prognose, die Raum für realistische Hoffnung lässt Einsatz von Strategien, um das patient*innenseitige Verständnis und das Behalten von Informationen sicherzustellen Ermutigung, Fragen zu stellen Ermutigung, Gefühle auszudrücken Ausdruck emotionaler Unterstützung Rückversichern, ob der*die Patient*in die relevanten Informationen in der intendierten Weise verstanden hat Einbeziehen von Angehörigen oder Bezugspersonen in Abhängigkeit vom Wunsch des*der Patient*in Anbieten weiterführender psychologischer und sozialer Angebote	
		5.6	Zur Verbesserung der Patientinnenaufklärung sollten Ärzt*innen qualitätsgesicherte Fortbildungen zur Kommunikation mit den Patientinnen absolvieren.	neu 2026
	Als Inhalte eines Gesprächs in der Palliativsituation können folgende Punkte angesprochen werden: Ziele der palliativmedizinischen Therapie (Linderung von Leiden, Behandlung von Schmerzen – oberstes Ziel: Lebensqualität der Patientin): Ängste und Befürchtungen der Patientin mit	5.9	Angelehnt an die übergeordneten S3-Querschnittsleitlinien „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF-Registernummer 128/001OL), „Supportive Therapie bei 5.1 Patientinneninformation und –aufklärungsinhalte 64 onkologischen Patienten“	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	Einbeziehung von Partner und Angehörigen Radio(chemo)therapie, Dauer und damit angestrebtes Ziel Palliative medikamentöse Behandlung Palliative operative Behandlung Individuelle Therapieentscheidungen abhängig von der persönlichen Lebensplanung der Patientin Bei eingeschränkten Therapieeffekten kann das Ergebnis der Entscheidungsfindung der bewusste Verzicht auf palliative Tumortherapie sein Verweis auf Palliativkapitel (Rehabilitation, Psychosoziale Medizin, Psychoonkologie) Nebenwirkungen und Interaktionen von Medikamenten und Komplementärmedizin Ggf. Einbinden der lokalen Hospizinitiative Hinzuziehen palliativmedizinisch spezialisierter Ärzte und Pflegedienste Problemsituationen im Krankheitsverlauf: Schmerzen Ureterstenosen mit konsekutivem Nierenversagen Fisteln Fötider Ausfluss Blutungen Paralytischer oder mechanischer Ileus Thrombose, Lungenembolie Symptomatische, supportive Therapie: (Verw. Supportivtherapie) Behandlung von Lymphödemen der unteren Extremitäten Schmerztherapie Dysurie/Blasenspasmen Psychosoziale und religiöse/spirituelle Begleitung der Patientin sowie ihrer Angehörigen. Hilfsmittel		(AWMF-Registernummer 032/054OL) und die Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF Registernummer 032/051OL) unter Berücksichtigung der entsprechenden Kapitel in der vorliegenden Leitlinie können dort genannten Punkte als Inhalte eines Gesprächs in der Palliativsituation angesprochen werden.	

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
6.1	Zur Festlegung der lokalen Tumorausbreitung soll klinisch bildgebend der vaginale Ultraschall und zum Ausschluss einer Harntransportstörung der Nierenultraschall durchgeführt werden.	6.1	Zur Festlegung der lokalen Tumorausbreitung soll neben der gynäkologischen Tastuntersuchung, bildgebend der transvaginale Ultraschall sowie zum Ausschluss einer Harntransportstörung der Nierenultraschall durchgeführt werden.	modifiziert 2026
6.5	Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab mindestens FIGO-Stadium IB2 sollten ein CT-Thorax/Abdomen/Becken zur Beurteilung der Tumorausbreitung erhalten.	6.2	Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab mindestens FIGO-Stadium IA2 (2009) sollten ein MRT-Becken zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung erhalten.	modifiziert 2026
6.5	Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab mindestens FIGO-Stadium IB2 sollten ein CT-Thorax/Abdomen/Becken zur Beurteilung der Tumorausbreitung erhalten.	6.4	Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab mindestens FIGO-Stadium (2009) IB2 sollten ein CT-Thorax/Abdomen/Becken zur Beurteilung der Tumorausbreitung erhalten.	modifiziert 2026
6.6	Bei makroskopisch nicht sicher beurteilbarem Tumor der Portio soll eine Differentialkolposkopie und gezielte Biopsie erfolgen.	6.5	Bei makroskopisch nicht sicher beurteilbarem Tumor der Portio soll eine Differentialkolposkopie und Biopsien erfolgen. Die Repräsentativität der Biopsien soll sichergestellt werden.	modifiziert 2026
6.7	Grundlage der interdisziplinären Therapieentscheidung in der Tumorkonferenz sollte das histologisch gesicherte Tumorstadium sein.	6.6	Grundlage der interdisziplinären Therapieentscheidung in der Tumorkonferenz sollte das durch Histologie, klinische Untersuchung und Bildgebung gesicherte Tumorstadium sein.	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
6.8	Das PET-CT sollte zur Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms nicht eingesetzt werden.	6.7	Das PET-CT sollte nicht zur Therapieplanung des primären (frühen) Zervixkarzinoms routinemäßig eingesetzt werden.	modifiziert 2026
6.9	Bei Erwägung eines lokalen Verfahrens (RCHT, Exenteration) zur Therapie eines Rezidivs sollte zum Ausschluss von Lymphknoten- und Fernmetastasen eine PET-CT durchgeführt werden.	6.8	Bei Erwägung eines lokalen Verfahrens (RCHT, Exenteration) zur Therapie eines Rezidivs sollte zum Ausschluss von Lymphknoten- und Fernmetastasen eine PET-CT durchgeführt werden.	modifiziert 2026
		7.3	Die Interpretation/Auswertung der p16- und p53-Immunhistochemie bei Plattenpithelkarzinomen soll Muster-basiert entsprechend international etablierter Empfehlungen erfolgen.	neu 2026
		7.4	Bei der Primärdiagnose sowohl eines Plattenepithelkarzinoms der Cervix uteri als auch eines endozervikalen Adenokarzinoms soll zur Klärung einer möglichen HPV high-risk-Assoziation eine immunhistochemische Untersuchung mittels p16 und p53 erfolgen. Die immunhistochemische Untersuchung wird ggf. durch eine in-situ-Methode zum HPV-DNA-Nachweis ergänzt.	neu 2026
		7.5	Die Auswertung der Her-2-Immunhistochemie beim Zervixkarzinom sollte nach den Kriterien des Magenkarzinoms erfolgen und das Ergebnis	neu 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
			des Scores ist im Befundbericht anzugeben. Eine zusätzliche Amplifikationstestung mittels einer in-situ Methode beim Score 2+ ist beim Zervixkarzinom nicht erforderlich (Stand April 2026).	
7.4	Der Diagnose eines mikroinvasiven Zervixkarzinoms soll die Definition der jeweils aktuellen Auflage der WHO- und TNM-Klassifikation zugrunde gelegt werden.	7.7	Der Diagnose eines mikroinvasiven Zervixkarzinoms soll die Definition der jeweils aktuellen Auflage der WHO- und TNM-Klassifikation (9. Auflage TNM) zugrunde gelegt werden.	modifiziert 2026
		7.8	Das Grading beim HPV-assoziierten endozervikalen Adenokarzinom soll entsprechend den Empfehlungen der International Society Gynecological Pathologists (ISGyP) erfolgen: G1 – Adenokarzinom mit <10% solidem Wachstum G2 - Adenokarzinom mit 11 bis 50% solidem Wachstum G3 - Adenokarzinom mit >50% solidem Wachstum. Zusätzlich soll die Angabe des Silva-Patterns (Silva A; Silva B; Silva C) erfolgen. Aufgrund ihrer ungünstigen Prognose sollen HPV-unabhängige endozervikale Adenokarzinome als G3-Karzinome graduiert werden.	neu 2026
7.7	Der pathologische Befundbericht soll zur Größe und Beschaffenheit des Exzidates (Konisates) Stellung nehmen. Das Konisat soll vollständig	7.10	Der pathologische Befundbericht soll zur Größe und Beschaffenheit des Exzidates (Konisates) Stellung nehmen. Das Konisat soll vollständig	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	aufgearbeitet und von jedem Paraffinblock sollen Stufenschnitte angefertigt werden.		eingebettet und von jedem Paraffinblock sollen Stufenschnitte (in einem Abstand von ca. 200µm) angefertigt werden.	
7.8	Im histologischen Befundbericht vermerkt sein sollen die Art der Läsion (CIN, AIS und dessen Variante in Form der stratifizierten-muzinproduzierenden-Läsion SMILE)), deren Lokalisation (endo-, ektozervikal) und deren Ausdehnung sowie das Vorhandensein eines invasiven Tumors. Beim Nachweis einer Invasion soll zusätzlich die Angabe der Größenausdehnung erfolgen und zur Lymph-, Blutgefäß- sowie Perineuralscheideninvasion sowie zum Grading Stellung bezogen werden. Zum Status der Resektionsränder soll Stellung genommen werden.	7.11	Im histologischen Befundbericht vermerkt sein sollen die Art der Läsion (CIN, AIS, SMILE)), deren Lokalisation (endo-, ektozervikal) und deren Ausdehnung sowie das Vorhandensein eines invasiven Tumors. Beim Nachweis einer Invasion soll zusätzlich die Angabe der Größenausdehnung erfolgen und zur Lymph-, Blutgefäß- sowie Perineuralscheideninvasion sowie zum Grading Stellung bezogen werden. Zum Status der Resektionsränder soll immer Stellung genommen werden.	modifiziert 2026
7.9	Ein multifokales mikroinvasives Karzinom ist definiert als der Nachweis voneinander histologisch klar separierter invasiver Foci, die einen minimalen Abstand von 0,2 cm aufweisen. Jeder invasive Tumorfocus soll separat in seiner Größe angegeben werden, wobei die größte Einzelläsion stagingrelevant ist.	7.12	Ein multifokales mikroinvasives Karzinom ist definiert als der Nachweis voneinander histologisch klar separierter invasiver Foci, die einen minimalen Abstand von 0,2 cm aufweisen. Eine Summation der einzelnen invasiven Tumorfoci soll nicht erfolgen. Die größte Einzelläsion soll für das Staging (TNM) zugrunde gelegt werden.	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
7.11	Der Befundbericht zur Trachelektomie soll folgende Angaben beinhalten: histologischer Typ nach WHO, Grading, Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status), Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status), Staging (TNM), Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2, dreidimensionale Tumorgröße in cm (ab pT1b1), minimaler Abstand zu den Resektionsrändern (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma), R-Klassifikation (UICC).	7.14	Der Befundbericht zur Trachelektomie soll folgende Angaben beinhalten: histologischer Typ nach WHO, Grading, Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status), Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status), Staging (aktuelle TNM-Klassifikation), Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2, maximale Tumorausdehnung in mm (ab pT1b1), minimaler Abstand zu den Resektionsrändern bzw. kleinsten (minimalsten) RR (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma, bei pT2a zum vaginalen RR), R-Klassifikation (UICC).	modifiziert 2026
		7.15	Sowohl der vaginale als auch der proximale Resektionsrand einer Trachelektomie sollen vollständig eingebettet werden.	neu 2026
		7.18	Sowohl die absolute als auch relative Invasionstiefe des Zervixkarzinoms in das zervikale Stroma sind prognostisch relevant. Dabei ist eine tiefe Stromainfiltration ist definiert als die Invasion des Zervixkarzinoms bis in das äußere Drittel des zervikalen Stromas (> 66 %). Die Angabe der Infiltrationstiefe in das zervikale Stroma erfolgt sowohl prozentual als auch metrisch (mm/cm).	neu 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
7.15	Der Befundbericht zur radikalen Hysterektomie soll folgende Angaben beinhalten: histologischer Typ nach WHO, Grading, Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status), Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status), Staging (TNM), bei konisierten Patientinnen unter Berücksichtigung des Konisationsbefundes, Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2, Invasionstiefe in Relation zur Zervixwanddicke (metrisch oder Prozentangabe) dreidimensionale Tumorgröße in cm (ab pT1b1), minimaler Abstand zu den Resektionsrändern (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma, pT2a-Tumoren Vagina, pT2b Parametrium), R-Klassifikation (UICC).	7.19	Der Befundbericht zur radikalen Hysterektomie soll folgende Angaben beinhalten: histologischer Typ nach WHO, Grading, Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V- Status), Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status), Staging (TNM), bei konisierten Patientinnen unter Berücksichtigung des Konisationsbefundes, Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2, Invasionstiefe in Relation zur Zervixwanddicke (metrisch oder Prozentangabe) maximale Tumorausdehnung in mm (ab pT1b1), minimaler Abstand zu den Resektionsrändern bzw. kleinsten (minimalsten) RR (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma, bei pT2a zum vaginalen RR), R-Klassifikation (UICC).	modifiziert 2026
7.16	Mikrometastasen sind definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von ≥ 0,2 mm, aber nicht größer als 0,2 cm.	7.20	Mikrometastasen sind definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von > 0,2 mm, aber nicht größer als 0,2 cm.	modifiziert 2026
7.20	Der Befundbericht zu den Lymphknoten soll folgende Angaben beinhalten: Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (pelvin/para-aortal)	7.24	Der Befundbericht zu den Lymphknoten soll folgende Angaben beinhalten: Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (pelvine	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
			Lymphknotenstationen inkl. Seitenangabe/para-aortal) sowie Metastasendurchmesser und extranodale Ausbreitung.	
7.22	Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom sollten wie folgt aufgearbeitet werden: Lamellierung des übersandten Fettgewebes mit Identifikation aller Sentinel Lymphknoten, vollständige Enfernung aller Lymphknoten Halbierung aller Lymphknoten < 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	7.26	Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom sollten wie folgt aufgearbeitet werden: Lamellierung des übersandten Fettgewebes mit Identifikation aller Sentinel Lymphknoten, vollständige Einbettung aller Lymphknoten Halbierung aller Lymphknoten < 0,3 cm Größe, Lamellierung aller Lymphknoten > 0,3cm in 0,2 cm dicke Lamellen entlang ihrer kurzen Achse, Anfertigung von Stufenschnitten Immunhistochemisches Ultrastaging Vollständige Einbettung des Fettgewebes bei makroskopisch nicht identifizierbarer Sentinel-Lymphknoten	modifiziert 2026
7.23	Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung (wenn klinisch indiziert) von Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom soll wie folgt durchgeführt werden: 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	7.27	Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung (wenn klinisch indiziert) von Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom soll wie folgt durchgeführt werden: 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	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	untersucht werden, von den Gefrierblöckchen sollen (drei) Stufenschnitte angefertigt werden, Die histologische Gefrierschnittuntersuchung kann durch eine intraoperative Imprintzytologie ergänzt werden.		untersucht werden, dabei erfolgt die Lamellierung aller Lymphknoten > 0,3cm in 0,2 cm dicke Lamellen entlang ihrer kurzen Achse, von den Gefrierblöckchen sollen (drei) Stufenschnitte angefertigt werden, Die histologische Gefrierschnittuntersuchung kann durch eine intraoperative Imprintzytologie ergänzt werden, Methoden zur Nukleinsäureamplifikation sollen nicht eingesetzt werden.	
8.1	Ziel der Therapie des primären Zervixkarzinoms sollte eine individuelle Therapie sein. Die Therapiewahl sollte unter Berücksichtigung folgender Faktoren erfolgen: des Allgemeinzustands (bei hoher Komorbidität), der Lebenssituation der Patientin, des klinisch/histologisch definierten Stadiums der Erkrankung, des Menopausenstatus, des potentiellen Kinderwunschs, der Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten, etwaiger Risikofaktoren. Über- bzw. Untertherapien sollten vermieden werden.	8.1	Ziel der Therapie des primären Zervixkarzinoms soll eine individuelle Therapie sein. Die Therapiewahl sollte unter Berücksichtigung folgender Faktoren erfolgen: des Allgemeinzustands (bei hoher Komorbidität), der Lebenssituation der Patientin, des klinisch/histologisch definierten Stadiums der Erkrankung, des Menopausenstatus, des potentiellen Kinderwunschs, der Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten, etwaiger Risikofaktoren. Über- bzw. Untertherapien sollten vermieden werden.	modifiziert 2026
8.12	Im Stadium IA1 mit mindestens zwei Risikofaktoren und Stadium IA2 mit bis zu einem Risikofaktor sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: ·nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei besonderem Sicherheitsbedürfnis	8.4	Im Stadium IA1 (FIGO 2009) mit mindestens zwei Risikofaktoren und Stadium IA2 (FIGO 2009) mit bis zu einem Risikofaktor sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: ·nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei besonderem	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	der Patientin und histologisch negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging mittels SNB: Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) ohne Resektion der Parametrien (Piver I). bei Kinderwunsch und histologisch negativen Lymphknoten nach Operativem Staging mittels SNB: Konisation mit Zervixkürettage oder radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage. bei tumorbefallenen Sentinellymphknoten oder pelvinen Lymphknotenmetastasen: paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). bei prämenopausalen Patientinnen: Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: operative Entfernung vor einer Radio(chemo)therapie nach erfolgreicher Schwangerschaft: sekundäre Hysterektomie, v.a. bei HPV-Persistenz, PAP-Auffälligkeiten, Wunsch nach Sicherheit, eingeschränkter oder aufgehobener Beurteilbarkeit der Zervix. Radio(chemo)therapie: bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren: R(CH)T im histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsfeld		Sicherheitsbedürfnis der Patientin und histologisch negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging mittels SNB: einfache Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) ohne Resektion der Parametrien (Piver I). bei Kinderwunsch und histologisch negativen Lymphknoten nach Operativem Staging mittels SNB: Konisation mit Zervixkürettage oder Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage. bei tumorbefallenen Sentinellymphknoten oder pelvinen Lymphknotenmetastasen: paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). bei prämenopausalen Patientinnen: Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: optionale operative Entfernung vor einer Radio(chemo)therapie nach erfolgreicher Schwangerschaft: sekundäre Hysterektomie, v.a. bei HPV-Persistenz, PAP-Auffälligkeiten, Wunsch nach Sicherheit, eingeschränkter oder aufgehobener Beurteilbarkeit der Zervix. Radio(chemo)therapie: bei histologisch nachgewiesenen regionalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren: R(CH)T im histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsfeld	

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
8.13	Im Stadium IA2 mit mindestens zwei Risikofaktoren sollte folgendermaßen therapiert werden Operation (kein Fertilitätserhalt möglich) mit SNB: bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging: radikale Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) mit Resektion der medialen (Uterus-nahen) Hälfte der Parametrien (Piver II). bei tumorbefallenen Sentinellymphknoten oder pelvinen Lymphknoten-metastasen: zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). bei prämenopausalen Patientinnen: Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion. bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie. Radio(chemo)therapie: bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren: R(CH)T im histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsfeld.	8.5	Im Stadium IA2 mit mindestens zwei Risikofaktoren sollte folgendermaßen therapiert werden Operation (kein Fertilitätserhalt möglich) mit SNB: bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging: einfache Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) ohne Resektion der Parametrien (Piver I). bei tumorbefallenen Sentinellymphknoten oder pelvinen Lymphknoten-metastasen: zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). bei prämenopausalen Patientinnen: Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion. bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: optional operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie. Radio(chemo)therapie: bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren: R(CH)T im histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsfeld.	modifiziert 2026
8.14	Im Stadium IB1 und IIA1 sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging : radikale Hysterektomie mit Resektion der medialen (Uterus-nahen) Hälfte der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion	8.6	Im Stadium IB1 und IIA1 (FIGO 2009) sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging : radikale Hysterektomie mit Resektion der medialen (Uterus-nahen) Hälfte der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	im Gesunden (Piver II) mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette (IIA1). bei Tumoren < 2 cm ohne Risikofaktoren: Operatives Staging mittels SNB und radikale Hysterektomie mit Resektion der medialen (Uterus-nahen) Hälfte der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion im Gesunden (Piver II) mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette (IIA1). bei Kinderwunsch und Tumoren < 2 cm ohne Risikofaktoren: Operatives Staging mittels SNB und radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage. nach abgeschlossener Familienplanung: sekundäre Hysterektomie. bei pelvinen Lymphknotenmetastasen: zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). bei postmenopausalen Patientinnen Adnexektomie beidseits bei prämenopausalen Patientinnen: Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion. bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie. Radio(chemo)therapie: bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren nachgewiesenen Risikofaktoren: R(CH)T. bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin: R(CH)T. Das		und Resektion im Gesunden (Piver II) mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette (IIA1). Bei Tumoren FIGO 2009 IB1 vor einer geplanten Hysterektomie sollte eine Konisation angeboten werden bei Tumoren < 2 cm Risikofaktorenund Vorliegen der SHAPE-Kriterien (zervikale Stromainfiltration unter 1 cm im Konus/LEEP oder unter 50% im MRT, keine Lymphknotenmetastasen): Operatives Staging mittels SNB und einfache Hysterektomie (ggf. mit Adenexektomie) beidseits) ohne Resektion der Parametrien (PIVER I) mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette (IIA1). Bei Tumoren, die die SHAPEhape-Kriterien nicht erfüllen Radikalen Hysterektomie mit Resektion der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion im Gesunden (PIVER II) bei Kinderwunsch und Tumoren < 2 cm ohne Risikofaktoren: Operatives Staging mittels SNB und einfacheTrachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage. nach abgeschlossener Familienplanung: sekundäre Hysterektomie. bei pelvinen Lymphknotenmetastasen: zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). bei postmenopausalen Patientinnen Adnexektomie beidseits bei prämenopausalen Patientinnen: Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion. bei	

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.		makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: optional operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie. Radio(chemo)therapie: bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren nachgewiesenen Risikofaktoren: R(CH)T. bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin: R(CH)T. Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.	
8.15	Im Stadium IB2, IIA2 und IIB mit maximal 2 Risikofaktoren sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging: radikale Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) Typ Piver III mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette. bei pelvinen Lymphknotenmetastasen: zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie. bei Scheidenbefall: (partielle) radikale Kolpektomie mit tumorfreiem Resektatrand. bei postmenopausalen Patientinnen: Adnexektomie beidseits bei	8.7	Im Stadium IB2, IIA2 und IIB mit maximal 2 Risikofaktoren sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation (bevorzugt im Stadium (2009) IB2 bzw. IIA2): bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging: radikale Hysterektomie (ggf. mit Adnexektomie beidseits) Typ Piver III mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette. bei pelvinen Lymphknotenmetastasen: zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging). bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: optional operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie. bei Scheidenbefall: (partielle) radikale Kolpektomie mit tumorfreiem Resektionsrand. bei	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	prämenopausalen Patientinnen mit Adenokarzinom: Adnexektomie beidseits. bei prämenopausalen Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom: prätherapeutische Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion, sowohl vor geplanter R(CH)T als auch während der OP bei notwendiger adjuvanter Therapie. Radio(chemo)therapie: bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren: R(CH)T. bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin: R(CH)T. Stadium IIB: R(CH)T bevorzugt. Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.		postmenopausalen Patientinnen: Adnexektomie beidseits bei prämenopausalen Patientinnen mit Adenokarzinom: Adnexektomie beidseits. bei prämenopausalen Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom: Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion. Radio(chemo)therapie: bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren: R(CH)T(im Stadium IB/IIA mit pelvinem nodalem Befall (FIGO 2008; Lymphknoten bildgebend oder histologisch nachgewiesen; wird in FIGO 2018 als IIIC1 klassifiziert) und bei Patientinnen im Stadium IIB (FIGO 2018; also lokal II B UND N0) KANN zusätzlich zu der RCTH eine vorherige Induktionschemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel (entsprechend Schema der INTERLACE-Studie) durchgeführt werden) (s. Empfehlung 10.7). bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin: R(CH)T. Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.	
8.16	Die radikale Hysterektomie vor der geplanten Radio(chemo)therapie hat keinen Vorteil für das krankheitsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben der Patientin.	8.8	Eine radikale Hysterektomie vor einer geplanten Radio(chemo)therapie hat keinen Vorteil für das krankheitsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben der Patientin.	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
8.17	Im Stadium III sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: histologische Verifizierung der Ausbreitung Operatives Staging oder interventionelle Abklärung. bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: operative Entfernung vor einer Radio(chemo)therapie. Radio(chemo)therapie: R(CH)T nach Operativem Staging.	8.9	Im Stadium III (FIGO 2009) sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: histologische Verifizierung der Ausbreitung optional operatives Staging oder interventionelle Abklärung. bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: operative Entfernung vor einer Radio(chemo)therapie. Radio(chemo)therapie: R(CH)T nach Operativem Staging (Bei Patientinnen im Stadium III/IVA (FIGO 2014, das heißt Befall des unteren Vaginaldrittels und / oder Beckenwand und / oder Ureter (Hydronephrose) und / oder Rektum und / oder Blase und / oder Befall außerhalb des kleinen Beckens, unabhängig vom Nodalstatus) SOLL zusätzlich zur RCTH eine simultane Therapie und sequentielle Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab (entsprechend Schema der KEYNOTE-A-18-Studie) durchgeführt werden (s. Empfehlung 10.8).	modifiziert 2026
	Im Stadium IVA sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: in ausgesuchten Fällen: primäre Exenteration; Radio(chemo)therapie: R(CH)T ist Therapie der Wahl.	8.10	Im Stadium IVA (FIGO 2009) sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: in ausgesuchten Fällen: primäre Exenteration; Radio(chemo)therapie: R(CH)T ist Therapie der Wahl. (Bei Patientinnen im Stadium III/IVA (FIGO 2014, das heißt Befall des unteren Vaginaldrittels und / oder Beckenwand und / oder Ureter (Hydronephrose) und / oder Rektum und / oder Blase	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
			und / oder Befall außerhalb des kleinen Beckens, unabhängig vom Nodalstatus) SOLL zusätzlich zur RCTH eine simultane Therapie und sequentielle Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab (entsprechend Schema der KEYNOTE-A-18-Studie) durchgeführt werden (s. Empfehlung 10.8). Medikamentöse Therapie Die medikamentöse Systemtherapie ist eine mögliche Therapieoption	
8.9	In den Stadien ≤ FIGO-Stadium IIA sollte bei nicht zu erwartender adjuvanter Therapie (fehlende präoperative Risikofaktoren) die primär operative Therapie erfolgen.	9.1	In den Stadien ≤ FIGO-Stadium IIA (FIGO 2009) sollte bei nicht zu erwartender adjuvanter Therapie (fehlende präoperative Risikofaktoren) die primär operative Therapie erfolgen.	modifiziert 2026
	Die offene radikale Hysterektomie sollte den Patientinnen bis FIGO IB1 angeboten werden.	9.3	Patientinnen mit Tumoren bis FIGO Stadium IB1 (FIGO 2009) bei denen eine radikale Hysterektomie geplant ist, sollen diese per Laparotomie erhalten.	modifiziert 2026
		9.4	Patientinnen mit Tumoren ≤2cm und Vorliegen der SHAPE-Kriterien (zervikale Stromainfiltration unter 1 cm im Konus/LEEP oder unter 50% im MRT, keine Lymphknotenmetastasen) bei denen eine einfache Hysterektomie geplant ist, sollten diese per Laparotomie erhalten.	neu 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
		9.5	Patientinnen mit Tumoren bis FIGO Stadium IB1 (FIGO 2009) sollte vor einer geplanten radikalen Hysterektomie eine Konisation angeboten werden, wenn tumorfreie Resektionsränder nach klinischer und bildgebender Einschätzung (MRT) möglich erscheinen.	neu 2026
		9.6	Patientinnen mit Tumoren ≤2 cm und Vorliegen der SHAPE-Kriterien (zervikale Stromainfiltration unter 1 cm im Konus/LEEP oder unter 50% im MRT, keine Lymphknotenmetastasen) sollte eine einfache Hysterektomie empfohlen werden.	neu 2026
20.1	Frauen mit Zervixkarzinom im Frühstadium und Kinderwunsch sollen Fertilitätserhaltende Therapieoption angeboten werden.	9.7	Frauen mit Zervixkarzinom im Frühstadium (Tumoren bis 2 cm, nodalnegativ, Plattenepithel- oder Adenokarzinom sowie adenosquamöses Karzinom) und Kinderwunsch sollen Fertilitätserhaltende Therapieoption angeboten bekommen.	modifiziert 2026
8.10	Im Stadium IA1 ohne Risikofaktor soll folgendermaßen therapiert werden: Operation: Lymphknotenentfernung ist nicht indiziert. nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei Sicherheitsbedürfnis der Patientin: einfache Hysterektomie. bei Kinderwunsch: Konisation (in sano) mit Zervixkürettage. bei positiven Rändern im	9.8	In Abhängigkeit des Stadiums soll folgendermaßen fertilitätserhaltend therapiert werden: FIGO (2009) IA1 ohne Risikofaktoren oder mit LVSI: - Konisation (in sano) mit Zervixkürettage. - bei positiven Rändern im Konisat (R1), Wiederholung der Konisation oder Durchführung einer Trachelektomie (in sano, mit prophylaktischer	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	Konisat (R1): Wiederholung der Konisation oder Durchführung einer Trachelektomie (in sano, mit prophylaktischer Permanentcerclage). nach erfolgreicher Schwangerschaft: sekundäre Hysterektomie möglich, v.a. bei HPV-Persistenz, Pap-Auffälligkeiten, Wunsch nach maximaler Sicherheit, eingeschränkter oder aufgehobener Beurteilbarkeit der Zervix. Radio(chemo)therapie: nicht indiziert.		Permanentcerclage FIGO IA1 (2009) mit mindestens 2 Risikofaktoren oder IA2 mit bis zu einem Risikofaktor (Voraussetzung histologisch negativen Lymphknoten nach operativem Staging mittels SNB): - Konisation mit Zervixkürettage oder - einfache / radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage. FIGO (2009) IB1 und IIA1 ohne Risikofaktoren (Voraussetzung: Tumoren ≤ 2cm, histologisch negativen Lymphknoten nach operativem Staging mittels SNB: - einfache / radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage. FIGO (2009) IA2 mit mindestens 2 Risikofaktoren oder FIGO IB1 / FIGO IIA1 mit 1-2 Risikofaktoren: - Keine fertilitätserhaltenden Operationen empfohlen	
		9.9	Bei Patientinnen mit Tumoren ≤ FIGO 2009 Stadium IIA (Ausnahme: Stadium IA1 ohne Lymphangiosis carcinomatosa), welche für eine primäre operative Therapie geplant sind, soll bei klinisch unauffälligen Lymphknoten ein operatives Lymphknoten-Staging zum Ausschluss einer Lymphknotenmetastasierung durchgeführt werden.	neu 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
		9.10	Bei Patientinnen mit Tumoren ≤ 2cm (Ausnahme: Stadium IA1 (FIGO 2009) ohne Lymphangiosis carcinomatosis), soll auf Grund der geringeren Morbidität bei gleicher onkologischer Sicherheit das Lymphknotenstaging als alleinige bilaterale Sentinellymphknotenbiopsie durchgeführt werden. Sofern eine Sentinellymhpknotenbiopsie nicht erfolgreich auf beiden Seiten durchgeführt werden kann, soll eine beidseitige systematische pelvine Lymphonodektomie erfolgen.	neu 2026
		9.12	Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (FIGO 2009 IIB-IVA) oder die bereits auf Grund von Vorliegen mehrerer Risikofaktoren eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie aufweisen, kann ein operatives paraaortales Lymphknotenstaging zur genaueren Beurteilung der Notwendigkeit der Bestrahlung des paraaortalen Feldes eingesetzt werden.	neu 2026
		9.13	Der Nutzen eines operativen Lymphknotendebulkings beim Vorliegen von Bulky Nodes vor einer geplanten Radiochemotherapie ist unklar	neu 2026
9.3	Die Wertigkeit der sekundären Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie bezogen auf	9.14	Die Wertigkeit der sekundären einfachen oder radikalen Hysterektomie nach primärer	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	die Lokalrezidivrate, das krankheitsfreie Überleben, das metastasenfreie Überleben oder das Gesamtüberleben ist unklar.		Radio(chemo)therapie bezogen auf die Lokalrezidivrate, das krankheitsfreie Überleben, das metastasenfreie Überleben oder das Gesamtüberleben ist unklar.	
10.1	Intensitätsmodulierte Techniken sollten zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes in der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms zum Einsatz kommen.	10.1	Intensitätsmodulierte Techniken sollen zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes in der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms zum Einsatz kommen.	modifiziert 2026
10.2	Die Brachytherapie sollte Bestandteil des kurativen Therapiekonzeptes in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms, die eine Radio(chemo)therapie beinhaltet, sein.	10.2	Die Brachytherapie soll Bestandteil des kurativen Therapiekonzeptes in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms, die eine Radio(chemo)therapie beinhaltet, sein.	modifiziert 2026
10.3	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	10.3	In der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms soll die MRT-geplante Brachytherapie eingesetzt werden, um die Rate und den Schweregrad gastrointestinaler und urogenitaler Toxizitäten zu reduzieren und die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben zu verbessern.	modifiziert 2026
		10.7	Bei Patientinnen im Stadium IB/IIA mit pelvinem nodalem Befall (FIGO 2008; Lymphknoten bildgebend oder histologisch nachgewiesen; wird in	neu 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
			FIGO 2018 als IIIC1 klassifiziert) und bei Patientinnen im Stadium IIB (FIGO 2018; also lokal II B UND N0) kann zusätzlich zu der in dieser Leitlinie beschriebenen Kombination aus externer Strahlentherapie, Brachytherapie und simultaner Cisplatin-Chemotherapie eine vorherige Induktionschemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel (entsprechend Schema der INTERLACE-Studie) durchgeführt werden.	
		10.8	Bei Patientinnen im Stadium III/IVA (FIGO 2014, das heißt Befall des unteren Vaginaldrittels und / oder Beckenwand und / oder Ureter (Hydronephrose) und / oder Rektum und / oder Blase und / oder Befall außerhalb des kleinen Beckens, unabhängig vom Nodalstatus) soll zusätzlich zur in dieser Leitlinie beschriebenen Kombination aus externer Strahlentherapie, Brachytherapie und simultaner Cisplatin-Chemotherapie eine simultane Therapie und sequentielle Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab (entsprechend Schema der KEYNOTE-A-18-Studie) durchgeführt werden.	neu 2026
10.7	Die neoadjuvante Radio(chemo)therapie sollte außerhalb von Studien nicht angewandt werden.	10.9	Die neoadjuvante Radio(chemo)therapie vor geplanter OP soll außerhalb von Studien nicht angewandt werden.	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
8.6	Eine medikamentöse neoadjuvante Therapie kann bei ausgewählten Risikopatientinnen durchgeführt werden.	11.1	Eine medikamentöse neoadjuvante Therapie kann bei ausgewählten Risikopatientinnen (insbesondere bei schwangeren Patientinnen) durchgeführt werden.	modifiziert 2026
13.2	Eine psychosoziale Beratung und Unterstützung soll allen Patientinnen und deren Angehörigen bedarfsgerecht angeboten werden.	13.2	Eine psychosoziale Beratung und Unterstützung soll allen Patientinnen und deren Angehörigen in jeder Krankheitsphase bedarfsgerecht und niederschwellig angeboten werden.	modifiziert 2026
13.4	Das Thema Sexualität sollte aktiv exploriert werden, um weiteren Unterstützungsbedarf und entsprechende Hilfestellungen einleiten zu können.	13.4	Das Thema Sexualität soll in den unterschiedlichen Phasen des Behandlungsprozesses und der Nachsorge bei Patientinnen mit Zervixkarzinom aktiv exploriert werden, um weiteren Unterstützungsbedarf und entsprechende Hilfestellungen einleiten zu können.	modifiziert 2026
14.1	Eine Beratung zu Komplementären und Alternativen Methoden (CAM) sollte erfolgen. Wenn Patientinnen entsprechende Methoden anwenden, sollte dies erfasst werden.	14.1	Eine Beratung zu Komplementären und Alternativen Methoden (CAM) soll erfolgen. Wenn Patientinnen entsprechende Methoden anwenden, soll dies erfasst werden, um mögliche Kontraindikationen und Interaktionen auszuschließen.	modifiziert 2026
		15.3	Bei Patientinnen mit geplanter onkologischer Operation aufgrund eines Zervixkarzinoms kann ein standardisiertes perioperatives Enhanced-	neu 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
			Recovery-After-Surgery (ERAS)-Protokoll angewendet werden.	
	Bei Fatigue sollte den Patientinnen aktive Trainingsformen (Kraft- und/oder Ausdauertraining) angeboten werden.	15.5	Die Therapie der Fatique sollte aus einer multimodalen Therapie (u.a. Kraft- und/oder Ausdauertraining sowie psychoonkologische Betreuung) bestehen, s. dazu S3 LL "Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen".	modifiziert 2026
16.1	Im Gespräch in der Nachsorge sollten nachfolgende Punkte angesprochen werden: vorübergehende und langfristige Auswirkungen von Erkrankung und Therapie, Hilfsangebote (Selbsthilfegruppen, psychosoziale Krebsberatungsstellen), Psychoonkologische / psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten, Sexualität und Partnerschaft, Lebensqualität.	16.1	Im Gespräch in der Nachsorge sollten nachfolgende Punkte angesprochen werden: vorübergehende und langfristige Auswirkungen von Erkrankung und Therapie, Hilfsangebote (Selbsthilfegruppen, psychosoziale Krebsberatungsstellen), Psychoonkologische / psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten, Sexualität und Partnerschaft, Lebensqualität. Aufklärung der Patientin über potentielle Symptome und Anzeichen eines Rezidivs	modifiziert 2026
16.2	Obligate Untersuchungen sollten alle 3 Monate für 3 Jahre, dann alle 6 Monate für weitere 2 Jahre durchgeführt werden. Hierzu gehören Anamnese, Rektovaginale Untersuchung, Spekulumeinstellung und Zytologie.	16.2	Obligate Untersuchungen sollten alle 3 Monate für 3 Jahre, dann alle 6 Monate für weitere 2 Jahre durchgeführt werden. Hierzu gehören Anamnese, rektovaginale Untersuchung und Spekulumeinstellung. Nach einer	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
			fertilitätserhaltenden Behandlung sollte die Nachsorge HPV-Tests umfassen.	
16.3	Fakultative Untersuchungen können bei klinisch unauffälligem Befund (asymptomatischer Patientin) durchgeführt werden. Hierzu gehören Kolposkopie, HPV-Testung, Vaginalsonographie des kleinen Beckens und Sonographie des harnableitenden Systems.	16.3	Fakultative Untersuchungen können bei klinisch unauffälligem Befund (asymptomatischer Patientin) durchgeführt werden. Hierzu gehören Kolposkopie, HPV-Testung (Ausnahme nach Organerhalt), Vaginalsonographie des kleinen Beckens und Sonographie des harnableitenden Systems.	modifiziert 2026
16.6	Die Bedeutung einer prophylaktischen HPV-Impfung nach einer abgeschlossenen Zervixkarzinombehandlung ist unklar.	16.6	Der Benefit einer prophylaktischen HPV-Impfung nach einer abgeschlossenen Zervixkarzinombehandlung ist in Studien nicht belegt.	modifiziert 2026
17.1	Bei Auftreten eines Lokalrezidivs soll zur Therapieplanung eine entsprechende bildgebende Diagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen.	17.1	Bei Auftreten eines Lokalrezidivs soll zur Therapieplanung eine bildgebende Diagnostik (CT, MRT, bei unklaren Befunden ein PET-CT) zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen.	modifiziert 2026
		17.3	Definition Ein Lokalrezidiv kann als potenziell kurativ klassifiziert werden, wenn keine Fernmetastasen vorhanden sind, das Rezidiv örtlich begrenzt ist und dies entweder einer vollständigen Resektion (R0) oder einer kurativen Strahlendosis zugänglich erscheint, keine lokoregionären Lymphknotenmetastasen vorhanden sind oder	neu 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
			diese einer kurativen Strahlendosis zugänglich sind.	
17.3	Beim zentralen Rezidiv der nicht vorbestrahlten Patientin sind die Exenteration oder die Radiochemotherapie möglich.	17.4	Beim zentralen Rezidiv der nicht vorbestrahlten Patientin sind die operative In-Sano- Resektion oder die Radiochemotherapie möglich.	modifiziert 2026
17.6	Im vorbestrahlten Volumen soll keine erneute Radiotherapie mit kurativer Dosis verabreicht werden.	17.5	Im vorbestrahlten Volumen sollte keine erneute Radiotherapie mit kurativer Dosis verabreicht werden.	modifiziert 2026
17.7	Eine radiotherapeutische Intervention beim nicht in sano operablen Lokalrezidiv kann in palliativer Zielsetzung zur Linderung tumorspezifischer Beschwerden erfolgen.	18.1	Eine radiotherapeutische oder operative Intervention beim nicht kurativ behandelbaren Lokalrezidiv kann in palliativer Zielsetzung zur Linderung tumorspezifischer Beschwerden erfolgen.	modifiziert 2026
18.2	Bei einer disseminierten oder einer lokalen Therapie nicht zugänglichen Metastasierung besteht eine Indikation zur Durchführung einer palliativen medikamentösen Therapie.	18.3	Bei einer disseminierten oder einer lokalen Therapie nicht zugänglichen Metastasierung sowie einem nicht kurativ behandelbaren Lokalrezidiv besteht eine Indikation zur Durchführung einer palliativen medikamentösen Therapie.	modifiziert 2026
		18.4	Die Erstlinien-Chemotherapie für Patientinnen mit nicht kurativ behandelbaren rekurrenten oder metastasierten Zervixkarzinom soll aus einer platinhaltigen Chemotherapie und Paclitaxel 175	neu 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
			mg/m² über 3 h i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen bestehen.	
18.4	Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen. Bei Rezidiv/Metastasen nach vorangegangener Chemotherapie mit Cisplatin kann eine erneute Gabe von Cisplatin kombiniert mit Topotecan, Paclitaxel, Gemcitabine oder Vinorelbin oder die Gabe von Carboplatin mit Paclitaxel erfolgen.	18.5	Bei Rezidiv/Metastasen kann nach vorangegangener Radiochemotherapie mit Cisplatin eine erneute Gabe von Cisplatin kombiniert mit Paclitaxel oder die Gabe von Carboplatin mit Paclitaxel erfolgen.	modifiziert 2026
	Bei Cisplatin-naiven Patientinnen sollte Cisplatin bevorzugt werden.	18.6	Cisplatin-naive Patientinnen mit nicht-kurativ behandelbarem Lokalrezidiv oder Fernmetastasen sollten in der Erstlinien-Therapie mit Cisplatin gegenüber Carboplatin bevorzugt behandelt werden.	modifiziert 2026
		18.8	Patientinnen mit PD-L1-exprimierendem (CPS >1), persistierendem, rezidiviertem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom, die keine vorherige systemische Chemotherapie erhalten haben und nicht kurativ behandelbar sind, sollen Pembrolizumab zur Erstlinien-Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab erhalten.	neu 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
		18.9	Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, sollen eine Therapie mit Tisotumab Vedotin erhalten. Der Einsatz von Tisotumab Vedotin erfolgt unabhängig von einer Vortherapie mit Bevacizumab oder einem Immuncheckpointinhibitor.	neu 2026
		18.10	Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und die noch keinen Immuncheckpointinhibitor erhalten haben, sollen eine Therapie mit Cemiplimab – unabhängig vom PD-L1-Status - erhalten.	neu 2026
	Patientinnen mit metastasierten oder nicht kurativ behandelbaren Zervixkarzinom kann nach Versagen der Standardtherapien bei Therapiewunsch eine Monochemotherapie angeboten werden. Folgende Zytostatika können in Betracht gezogen werden: - Nab-Paclitaxel - Vonorelbin -	18.11	Patientinnen mit metastasierten oder nicht kurativ behandelbaren Zervixkarzinom kann nach Versagen der Standardtherapien bei Therapiewunsch eine Monochemotherapie angeboten werden. Folgende Zytostatika können in Betracht gezogen werden: - Nab-Paclitaxel - Vinorelbin - Ifosfamid -	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	Ifosfamid - Topotecan - Pemetrexed - Irinotecan		Topotecan - Pemetrexed - Irinotecan - Gemcitabin - Pegyliertes Doxorubicin	
		19.1	Die folgenden Grundsätze sollen bei der palliativmedizinischen Symptomkontrolle bei Patientinnen mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Anwendung finden: die Durchführung einer angemessenen differentialdiagnostischen Ursachenklärung des Symptoms zur zielgerichteten Therapie und Erfassung potentiell reversibler Ursachen; der Einsatz von präventiven Maßnahmen und die Behandlung reversibler Ursachen, wenn möglich und angemessen; die Durchführung einer symptomatischen Therapie – alleine oder parallel zu einer ursächlichen Therapie; die Abwägung tumorspezifischer Maßnahmen (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumortherapien) mit dem primären oder alleinigen Therapieziel der Symptomlinderung. Voraussetzung ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den jeweiligen Fachbereichen und der Palliativmedizin; die Abwägung von Nutzen und Belastung der oben benannten Maßnahmen im offenen und ehrlichen Austausch mit Patientinnen und ggf. den Angehörigen.	neu 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
		19.2	Optionen der tumorzentrierten onkologischen Therapie und der Palliativversorgung sollen systematisch und Patientinnen individuell in der Behandlungsplanung berücksichtigt werden.	neu 2026
		20.1	Frauen in der reproduktiven Lebensphase mit Zervixkarzinom im Frühstadium sollen fertilitätserhaltende Therapieoptionen angeboten bekommen.	neu 2026
24.1	Patientinnen mit einem Zervixkarzinom sollten von einem interdisziplinären Team behandelt werden. Dieses Team sollte im sektorenübergreifenden Netzwerk alle notwendigen Fachdisziplinen beinhalten. Dies wird am ehesten in einem zertifizierten Zentrum realisierbar sein.	24.1	Patientinnen mit einem Zervixkarzinom sollen durch ein multiprofessionelles interdisziplinäres Team in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren behandelt werden. Dieses besteht aus einem sektorenübergreifenden Netzwerk, das die gesamte Versorgungskette von Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge gewährleistet.	modifiziert 2026
24.2	Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	24.2	Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren vorgestellt werden.	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
19.1	Evidenzbasierte Empfehlung aus S3-Leitlinie Palliativmedizin(AWMF Reg.-Nr. 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020) Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht heilbaren Krebserkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.			entfallen 2020
19.2	Konsensbasierte Empfehlung aus S3-Leitlinie Palliativmedizin(AWMF Reg.-Nr. 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020) Bei einer nicht heilbaren Krebserkrankung sollen die physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnisse sowie die Belastungen und Informationsbedürfnisse der Patienten und Angehörigen wiederholt und bei einer Änderung der klinischen Situation erneut erfasst werden.			entfallen 2020
9.2	Die offene radikale Hysterektomie sollte den Patientinnen bis FIGO IB1 angeboten werden.			entfallen 2021
9.4	Eine Hysterektomie nach primärer Radio(chemo)therapie bei klinischer und bildgebender Komplettremission hat eine höhere Morbidität im Vergleich zur alleinigen primären Radio(chemo)therapie.			entfallen 2021

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
15.3	Bei Belastungsharninkontinenz und/oder Stuhlinkontinenz sollte den Patientinnen mit Zervixkarzinom ein Beckenbodentraining angeboten werden.			entfallen 2021
15.5	Bei Fatigue sollte den Patientinnen aktive Trainingsformen (Kraft- und/oder Ausdauertraining) angeboten werden.			entfallen 2021
5.5	Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll möglichst frühzeitig nachfolgenden Grundprinzipien einer patientinnenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen: Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören, direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen, Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.a.), Ermutigung, Fragen zu stellen, Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken, weiterführende Hilfe anbieten.			entfallen 2021
5.9	Prinzipien, angestrebte Behandlungsziele, Dauer und die Durchführung der einzelnen			entfallen 2021

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	Therapiemaßnahmen Operative Therapiemaßnahmen: Konisation; Trachelektomie operatives Staging und die damit einhergehenden weiteren Maßnahmen Formen der Lymphadenektomien Formen der radikalen Hysterektomie Exenterative Verfahren Operative Behandlungsmöglichkeiten des Rezidivs Strahlentherapie: Primäre Radiatio/ Radio(chemo)therapie Sekundäre Radiatio/ Radio(chemo)therapie Systemische Therapie: Neoadjuvante/ adjuvante Chemotherapie Kombinierte Radio(chemo)therapie Zielgerichtete Therapie Nebenwirkungen der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten Spätfolgen der Erkrankung und der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten Komplementäre Therapie: Erfassen des Hinzuziehens von Komplementärmedizin zur Reduktion von Nebenwirkungen Teilnahme an klinischen Studien: Prinzipien und angestrebte Behandlungsziele Dauer und Durchführung der Therapie bisher bekannte Wirkungen und Nebenwirkungen Besonderheiten (Monitoring, zusätzliche Maßnahmen, Mitwirkung, Datenspeicherung und -verarbeitung) Sonstige Informationen: Psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen, Möglichkeiten der Rehabilitation, Notwendigkeit der Nachsorge, Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z. B.			

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance)			
5.11	Die Erkrankung Zervixkarzinom ist kein Notfall! Der Patientin ist für ihren Entscheidungsprozess ausreichend Zeit einzuräumen.			entfallen 2021
7.5	Das entnommene Biopsat soll in Stufenschnitten aufgearbeitet werden.			entfallen 2021
8.8	Die adjuvante Therapie nach primär operativer Therapie sollte anhand des postoperativen histologischen Tumorstadiums folgendermaßen erfolgen: Negative Lymphknoten; R0; keine Risikofaktoren Nachsorge; Negative Lymphknoten; R0; ein oder 2 Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Stromainvasion (siehe 7.2.4), Tumorgröße > 4 cm) Individuelle Entscheidung; Histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen pelvin (pN1) oder R1 oder simultan mehrere [≥3] Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Stromainvasion, Tumorgröße > 4 cm sowie Grading G3, falls 2 weitere Risikofaktoren vorliegen) Adjuvante Radio(chemo)therapie inklusive Lymphabflussgebiete des histologisch nachgewiesenen Bereichs (pelvin); EK nach systematischer Recherche (siehe Leitlinienreport) für pN1			entfallen 2021

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	Histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen paraaortal (pM1) Erweiterte adjuvante Radio(chemo)therapie inklusive Lymphabflussgebiete des histologisch nachgewiesenen Bereichs (pelvin und paraaortales Feld); EK nach systematischer Recherche (siehe Leitlinienreport) für pM1 Fernmetastasen M1 (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, Ovarmetastasen) Systemische Chemotherapie; Radiotherapie nur bei Blutungsproblematik indiziert.			
17.5	Die Exenteration beim Rezidiv soll nur erfolgen, wenn eine Resektion in sano möglich erscheint und keine Fernmetastasierung vorliegt.			entfallen 2021
18.5	Kombinationstherapien haben eine höhere Morbidität und Toxizität als die Monotherapie. Kombinationstherapien haben eine höhere Ansprechrate. In Bezug auf das Gesamtüberleben konnte bisher nur für die Kombination Cisplatin mit Topotecan ein geringer absoluter Überlebensvorteil gezeigt werden.			entfallen 2021
18.6	Alternativ zu Cisplatin kann auch Carboplatin in der Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt werden.			entfallen 2021

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
18.7	Bei Cisplatin-naiven Patientinnen sollte Cisplatin bevorzugt werden.			entfallen 2021
5.12	Als Inhalte eines Gesprächs in der Palliativsituation können folgende Punkte angesprochen werden: Ziele der palliativmedizinischen Therapie (Linderung von Leiden, Behandlung von Schmerzen – oberstes Ziel: Lebensqualität der Patientin): Ängste und Befürchtungen der Patientin mit Einbeziehung von Partner und Angehörigen Radio(chemo)therapie, Dauer und damit angestrebtes Ziel Palliative medikamentöse Behandlung Palliative operative Behandlung Individuelle Therapieentscheidungen abhängig von der persönlichen Lebensplanung der Patientin Bei eingeschränkten Therapieeffekten kann das Ergebnis der Entscheidungsfindung der bewusste Verzicht auf palliative Tumortherapie sein Verweis auf Palliativkapitel (Rehabilitation, Psychosoziale Medizin, Psychoonkologie) Nebenwirkungen und Interaktionen von Medikamenten und Komplementärmedizin Ggf. Einbinden der lokalen Hospizinitiative Hinzuziehen palliativmedizinisch spezialisierter Ärzte und Pflegedienste Problemsituationen im Krankheitsverlauf: Schmerzen Ureterstenosen mit konsekutivem Nierenversagen Fisteln Fötider Ausfluss Blutungen Paralytischer oder			entfallen 2021

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	mechanischer Ileus Thrombose, Lungenembolie Symptomatische, supportive Therapie: (Verw. Supportivtherapie) Behandlung von Lymphödemen der unteren Extremitäten Schmerztherapie Dysurie/Blasenspasmen Psychosoziale und religiöse/spirituelle Begleitung der Patientin sowie ihrer Angehörigen. Hilfsmittel			
8.2	Die Therapie soll in Abhängigkeit des histologischen Tumorstadiums erfolgen, verifiziert mittels Operativem Staging oder interventioneller Diagnostik.			entfallen 2021
8.3	Die alleinige Sentinel-Lymphonodektomie sollte eingesetzt werden bei: Präoperativer Darstellung (Patentblau und radioaktiv), oder intraoperativer Darstellung (Indocyaningrün), Bei Darstellung bzw. Detektion von Sentinel Lymphknoten beidseits, Bei Primärtumoren im Stadium T IA 1 L1 und/oder FIGO IA 2, Bei Primärtumoren im Stadium T IB1 (< 2 cm) Entfernung aller dargestellten bzw. detektierten Sentinel Lymphknoten.			entfallen 2021
8.5	Nach pelviner Lymphonodektomie sollte auf die Einlage einer retroperitonealen Drainage in das			entfallen 2021

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	OP-Gebiet zur Vermeidung von Lymphozysten verzichtet werden.			
18.9	Bei Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom sind Checkpointinhibitoren eine weitere Therapiemöglichkeit.			entfallen 2021

28 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen 15

Tabelle 2: Arbeitsgruppen 18

Tabelle 3: Abkürzungen 22

Tabelle 4: Schema der verwendeten Evidenzklassifikation nach SIGN 37

Tabelle 5: Kriterien zur Graduierung der Empfehlung 39

Tabelle 6: Klassifikation der Konsensusstärke 39

Tabelle 7: Inzidenzen und Mortalität gynäkologischer Karzinome 2022 in Deutschland 43

Tabelle 8: Tabelle 2: Relatives 5-Jahres-Überleben bei Zervixkarzinom nach UICC-Stadium aus Bericht Krebs in Deutschland (2021-2023) 44

Tabelle 9: HPV-assoziierte (HPV-A) und HPV-unabhängige (HPV-I) endozervikale Adenokarzinome der Cervix uteri entsprechend der WHO- und *International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC)-Klassifikation 77

Tabelle 10: Histologische Kriterien der verschiedenen Invasionsmuster (Pattern) des endozervikalen Adenokarzinoms 82

Tabelle 11: RIO-Klassifikation (2011) Addendum 1 [198] 86

Tabelle 12: Zusammenfassung von Standard-, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim mikroinvasiven Karzinom (Stadium T1a laut TNM-Klassifikation) (modifiziert 2026) 101

Tabelle 13: Zusammenfassung von Standard-, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim makroinvasiven Karzinom (Stadium > T1a laut TNM-Klassifikation) (modifiziert 2021) 103

Tabelle 14: Klassifikation der radikalen Hysterektomie nach Piver-Rutlede-Smith-Klassifikation (Modifiziert 2026) 121

Tabelle 15: Klassifikation der radikalen Hysterektomie nach EORTC-GCG-Klassifikation (Neu 2026) .. 122

Tabelle 16: Klassifikation der radikalen Hysterektomie nach Querleu-Morrow (Neu 2026) 123

Tabelle 17: Obligate lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle (geprüft 2021) 190

Tabelle 18: Fakultative lokoregionäre Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle (geprüft 2021) 191

Tabelle 19: Fakultative erweiterte Nachsorgeuntersuchungen und Intervalle 191

Tabelle 20: Qualitätsindikatoren 256

Tabelle 21: Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien (modifiziert 2021) 273

Tabelle 22: Übersicht der UICC-Stadien (modifiziert 2026) 280

Tabelle 23: Aktualisierungen Zervixkarzinom 281

29 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosestellung Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung ≤ FIGO-Stadium IIB (2014/2021) 65

Abbildung 2: Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung > FIGO-Stadium IIB (2014/2021) 66

Abbildung 3: Bestimmung der Stromainfiltration 91

Abbildung 4: SEE-FIM-like protocol * 94

Abbildung 5: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie 222

Abbildung 6: Therapiealgorithmus Zweitlinientherapie und höhere Linien 223

Abbildung 7: Behandlungspfad Palliativmedizin 225

Abbildung 8: Zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum: Netzwerk und Aufgaben für Patientinnen mit Zervixkarzinom 249

Abbildung 9: Konsentierter Versorgungsalgorithmus 251

Abbildung 10: Qualitätszyklus Onkologie 253

30 Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Staendige Kommission, Leitlinien, AWMF-Regelwerk "Leitlinien", 1. Auflage 2012. 09.12.2013:, https://www.awmf.org/regelwerk/

2. Wu, J, Jin, Q, Zhang, Y, Ji, Y, Li, J, Liu, X, et.al. Global burden of cervical cancer: current estimates, temporal trend and future projections based on the GLOBOCAN 2022., J Natl Cancer Cent, 2025. 5 (3)(3): p. 322-329., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40693230/

3. Arbyn, M, Weiderpass, E, Bruni, L, de Sanjosé, S, Saraiya, M, Ferlay, J, et.al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis., Lancet Glob Health, 2020. 8 (2)(2): p. e191-e203., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812369/

4. Seifert, U., Klug, S. J., Early detection of cervical cancer in Germany : Evidence and implementation, Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2014. 57: p. 294-301., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24562703

5. Stuebs, FA, Beckmann, MW, Pöschke, P, Heindl, F, Emons, J, Gaß, P, et.al. The Epidemiology of Cervical Cancer in Germany: A Registry-Based Analysis of Incidence, Survival, and Tumor Characteristics (2003–2021)., Dtsch Arztebl Int, 2025. 122 (18)(18): p. 483-488., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40554656/

6. Wenzel, HHB, Bekkers, RLM, Lemmens, VEPP, Van der Aa, MA, Nijman, HW, No improvement in survival of older women with cervical cancer-A nationwide study., Eur J Cancer, 2021. 151 (): p. 159-167., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33993062/

7. Monk, BJ, Tan, DSP, Hernández Chagüi, JD, Takyar, J, Paskow, MJ, Nunes, AT, et.al. Proportions and incidence of locally advanced cervical cancer: a global systematic literature review., Int J Gynecol Cancer, 2022. 32 (12)(12): p. 1531-1539., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36241221/

8. Tekalign, T, Teshome, M, Prevalence and determinants of late-stage presentation among cervical cancer patients, a systematic review and meta-analysis., PLoS One, 2022. 17 (4)(4): p. e0267571., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35476851/

9. Wang, M, Huang, K, Wong, MCS, Huang, J, Jin, Y, Zheng, ZJ, Global Cervical Cancer Incidence by Histological Subtype and Implications for Screening Methods., J Epidemiol Glob Health, 2024. 14 (1)(1): p. 94-101., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38170398/

10. Chen, M, Han, L, Wang, Y, Chen, Y, Zheng, A, Association between Silva pattern-based classification and endocervical adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis., Int J Gynecol Cancer, 2024. 34 (11)(11): p. 1704-1710., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39277184/

11. Hodgson, A, Park, KJ, Cervical Adenocarcinomas: A Heterogeneous Group of Tumors With Variable Etiologies and Clinical Outcomes., Arch Pathol Lab Med, 2019. 143 (1)(1): p. 34-46., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30785336/

12. Vaccarella, S, Laversanne, M, Ferlay, J, Bray, F, Cervical cancer in Africa, Latin America and the Caribbean and Asia: Regional inequalities and changing trends., Int J Cancer, 2017. 141 (10)(10): p. 1997-2001., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28734013/

13. Baldur-Felskov, B, Munk, C, Nielsen, TS, Dehlendorff, C, Kirschner, B, Junge, J, et.al. Trends in the incidence of cervical cancer and severe precancerous lesions in Denmark, 1997-2012., Cancer Causes Control, 2015. 26 (8)(8): p. 1105-16., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26033777/

14. Wang, SS, Sherman, ME, Hildesheim, A, Lacey, JV, Devesa, S, Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United

States for 1976-2000., Cancer, 2004. 100 (5)(5): p. 1035-44., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14983500/

15. Ring, LL, Munk, C, Galanakis, M, Tota, JE, Thomsen, LT, Kjaer, SK, Incidence of cervical precancerous lesions and cervical cancer in Denmark from 2000 to 2019: Population impact of multicohort vaccination against human papillomavirus infection., Int J Cancer, 2023. 152 (7)(7): p. 1320-1327., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36250312/

16. Jemal, A, Simard, EP, Dorell, C, Noone, AM, Markowitz, LE, Kohler, B, et.al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels., J Natl Cancer Inst, 2013. 105 (3)(3): p. 175-201., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23297039/

17. Smith, H. O., Tiffany, M. F., Qualls, C. R., Key, C. R., The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States-a 24-year population-based study, Gynecol Oncol, 2000. 78: p. 97-105., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926787

18. Clarke, MA, Cheung, LC, Castle, PE, Schiffman, M, Tokugawa, D, Poitras, N, et.al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women., JAMA Oncol, 2019. 5 (2)(2): p. 181-186., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30325982/

19. Ronco, G, Dillner, J, Elfström, KM, Tunesi, S, Snijders, PJ, Arbyn, M, et.al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials., Lancet, 2014. 383 (9916)(9916): p. 524-32., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24192252/

20. Schenck, U, Hantschke-Zerbich, H, Woellner, F, Michel, F, Evaluations of the 2019 Annual Statistics Under the Cervical Cytology Quality Assurance Agreement: 2019 Annual Statistics for Cervical Cytology from 15608413 Women., Geburtshilfe Frauenheilkd, 2023. 83 (10)(10): p. 1235-1249., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37808258/

21. Hellfritsch, J, Panzer, M, Wagner, S, Nieschke, K, Grohmann, M, First Results for the Evaluation of the Cervical Cancer Screening Carried Out in 2021 and 2022 in the Context of the Organized Cancer Screening Program (oKFE): Part 1 - Primary Screening., Geburtshilfe Frauenheilkd, 2025. 85 (4)(4): p. 417-433., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40191552/

22. McCredie, MR, Sharples, KJ, Paul, C, Baranyai, J, Medley, G, Jones, RW, et.al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study., Lancet Oncol, 2008. 9 (5)(5): p. 425-34., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18407790/

23. Wei, F, Georges, D, Man, I, Baussano, I, Clifford, GM, Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature., Lancet, 2024. 404 (10451)(10451): p. 435-444., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39097395/

24. Chen, HC, Schiffman, M, Lin, CY, Pan, MH, You, SL, Chuang, LC, et.al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer., J Natl Cancer Inst, 2011. 103 (18)(18): p. 1387-96., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21900119/

25. Choi, S, Ismail, A, Pappas-Gogos, G, Boussios, S, HPV and Cervical Cancer: A Review of Epidemiology and Screening Uptake in the UK., Pathogens, 2023. 12 (2)(2):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36839570/

26. Bowden, SJ, Doulgeraki, T, Bouras, E, Markozannes, G, Athanasiou, A, Grout-Smith, H, et.al. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies., BMC Med, 2023. 21 (1)(1): p. 274., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37501128/

27. Stelzle, D, Tanaka, LF, Lee, KK, Ibrahim Khalil, A, Baussano, I, Shah, ASV, et.al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV., Lancet Glob Health, 2021. 9 (2)(2): p. e161-e169., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212031/

28. Su, B., Qin, W., Xue, F., Wei, X., Guan, Q., Jiang, W., et.al. The relation of passive smoking with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis, Medicine (Baltimore), 2018. 97(46): p. e13061., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30431576

29. Castellsagué, X, Muñoz, N, Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking., J Natl Cancer Inst Monogr, 2003. (31)(31): p. 20-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12807941/

30. Smith, JS, Green, J, Berrington de Gonzalez, A, Appleby, P, Peto, J, Plummer, M, et.al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review., Lancet, 2003. 361 (9364)(9364): p. 1159-67., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12686037/

31. Brusselaers, N, Shrestha, S, van de Wijgert, J, Verstraelen, H, Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis., Am J Obstet Gynecol, 2019. 221 (1)(1): p. 9-18.e8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550767/

32. So, KA, Yang, EJ, Kim, NR, Hong, SR, Lee, JH, Hwang, CS, et.al. Changes of vaginal microbiota during cervical carcinogenesis in women with human papillomavirus infection., PLoS One, 2020. 15 (9)(9): p. e0238705., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941440/

33. Javadi, K, Ferdosi-Shahandashti, E, Rajabnia, M, Khaledi, M, Vaginal microbiota and gynecological cancers: a complex and evolving relationship., Infect Agent Cancer, 2024. 19 (1)(1): p. 27., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38877504/

34. Wang, S. S., Bratti, M. C., Rodriguez, A. C., Herrero, R., Burk, R. D., Porras, C., et.al. Common variants in immune and DNA repair genes and risk for human papillomavirus persistence and progression to cervical cancer, J Infect Dis, 2009. 199: p. 20-30., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012493

35. Wang, S. S., Gonzalez, P., Yu, K., Porras, C., Li, Q., Safaeian, M., et.al. Common genetic variants and risk for HPV persistence and progression to cervical cancer, PLoS One, 2010. 5: p. e8667., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20084279

36. Munoz, N., Bosch, F. X., de Sanjose, S., Herrero, R., Castellsague, X., Shah, K. V., et.al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer, N Engl J Med, 2003. 348: p. 518-27., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12571259

37. Bowden, SJ, Bodinier, B, Kalliala, I, Zuber, V, Vuckovic, D, Doulgeraki, T, et.al. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study., Lancet Oncol, 2021. 22 (4)(4): p. 548-557., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33794208/

38. Ramachandran, D, Wang, Y, Schürmann, P, Hülse, F, Mao, Q, Jentschke, M, et.al. Association of genomic variants at PAX8 and PBX2 with cervical cancer risk., Int J Cancer, 2021. ():, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33905146/

39. Juko-Pecirep, I, Ivansson, EL, Gyllensten, UB, Evaluation of Fanconi anaemia genes FANCA, FANCC and FANCL in cervical cancer susceptibility., Gynecol Oncol, 2011. 122 (2)(2): p. 377-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21543111/

40. Hu, S, Pu, D, Xia, X, Guo, B, Zhang, C, CTLA-4 rs5742909 polymorphism and cervical cancer risk: A meta-analysis., Medicine (Baltimore), 2020. 99 (11)(11): p. e19433., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176070/

41. Gao, Y, Zi, D, Liang, W, Qiu, F, Zheng, J, Xiao, X, et.al. PAX1 and SOX1 Gene Methylation as a Detection and Triage Method for Cervical Intraepithelial Neoplasia Diagnosis., Acta Cytol, 2024. 68 (2)(2): p. 137-144., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38527422/

42. Dovnik, A, Poljak, M, The Role of Methylation of Host and/or Human Papillomavirus (HPV) DNA in Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 (CIN2) Lesions., Int J Mol Sci, 2023. 24 (7)(7):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37047452/

43. Hsu, YW, Huang, RL, Su, PH, Chen, YC, Wang, HC, Liao, CC, et.al. Genotype-specific methylation of HPV in cervical intraepithelial neoplasia., J Gynecol Oncol, 2017. 28 (4)(4): p. e56., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28541643/

44. Winer, R. L., Hughes, J. P., Feng, Q., O'Reilly, S., Kiviat, N. B., Holmes, K. K., et.al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women, N Engl J Med, 2006. 354: p. 2645-54., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790697

45. Frazer, I. H., Leggatt, G. R., Mattarollo, S. R., Prevention and treatment of papillomavirus-related cancers through immunization, Annu Rev Immunol, 2011. 29: p. 111-38., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21166538

46. Bray, F., Carstensen, B., Moller, H., Zappa, M., Zakelj, M. P., Lawrence, G., et.al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. 14: p. 2191-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172231

47. Hillemanns, Peter, HPV-Impfstoff der Zweiten Generation: Gegen neun Virustypen gerichtet, Dtsch Arztebl International, 2013. 110(51-52): p. 2479-80., https://www.aerzteblatt.de/archiv/hpv-impfstoff-der-zweiten-generation-gegen-neun-virustypen-gerichtet-1597750b-11d3-4372-83bd-c0495a6e17ac

48. Joura, E. A., Giuliano, A. R., Iversen, O. E., Bouchard, C., Mao, C., Mehlsen, J., et.al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women, N Engl J Med, 2015. 372(8): p. 711-23., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25693011

49. Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI, Epidemiologisches Bulletin Nr. 35/2014Robert Koch-Institut, 2014., https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2014/35_14.html

50. Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI, Epidemiologisches Bulletin Nr. 26/2018Robert Koch Institut, 2018., https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2018/26_18.html

51. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss über eine Änderung der Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: zur Erstellung von Einladungsschreiben und Versicherteninformation zum ZervixkarzinomscreeningGemeinsamer Bundesausschuss,, 2016., https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2713/2016-09-15_Aenderung_Beauftragung-IQWiG_Einladung_Zervixkarzinom-Screening_vom-2015-03-19.pdf

52. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie und eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme: Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen, 2018., https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3597/2018-11-22_oKFE-RL_Zervixkarzinom.pdf

53. S3-LL_Prävention_des_Zervixkarzinoms_Langversion 1.1 - März 2020 AWMF-Registernummer 015/025OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom_Praevention/LL_Prävention_des_Zervixkarzinoms_Langversion_1.1.pdf

54. Urologie, DGU- Deutsche Gesellschaft für, S3-LL-Prostata-Ca.pdf, 2011., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatatkarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.0.pdf

55. Gysels, M., Higginson, I. J., Interactive technologies and videotapes for patient education in cancer care: systematic review and meta-analysis of randomised trials, Support Care Cancer, 2007. 15: p. 7-20., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK73771/

56. Nilsen, E. S., Myrhaug, H. T., Johansen, M., Oliver, S., Oxman, A. D., Methods of consumer involvement in developing healthcare policy and research, clinical practice guidelines and patient information material, Cochrane Database Syst Rev, 2006. p. CD004563., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16856050/

57. Wofford, J. L., Smith, E. D., Miller, D. P., The multimedia computer for office-based patient education: a systematic review, Patient Educ Couns, 2005. 59: p. 148-57., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16257619/

58. Horton, John, Principles of biomedical ethics: Fifth edition. T. L. Beauchamp and J. F. Childress. New York: Oxford University Press, 2001. xiv454pp. ISBN 0-19-514332-9, Trans R Soc Trop Med Hyg, 2002. 96: p. 107., https://www.researchgate.net/publication/256852850_Principles_of_biomedical_ethics_Fifth_edition_T_L_Beauchamp_J_F_Childress_New_York_Oxford_University_Press_2001_xiv454pp_Price_1995_ISBN_0-19-514332-9

59. DKG - German Cancer Society, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau (Leitlinienprogramm Onkologie von AWMF, DKG und DKH), 2012., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom

60. Sieber, W. J., Kaplan, R. M., Informed adherence: the need for shared medical decision making, Control Clin Trials, 2000. 21(5 Suppl): p. 233s-40s., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11018581/

61. Wright, E. B., Holcombe, C., Salmon, P., Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study, BMJ, 2004. 328: p. 864., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15054034

62. Jansen, S. J., Otten, W., Baas-Thijssen, M. C., van de Velde, C. J., Nortier, J. W., Stiggelbout, A. M., Explaining differences in attitude toward adjuvant chemotherapy between experienced and inexperienced breast cancer patients, J Clin Oncol, 2005. 23: p. 6623-30., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170169

63. Wagner, K., Koller, M., Keil, A., Trott, D., Engenhart-Cabillic, R., Pfab, R., et.al. Radiotherapy in surgical and nonsurgical patients. Therapy expectations, quality of life and physician assessment, Chirurg, 1998. 69: p. 252-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9576035

64. Weis, J., Giesler, J. M., Subjective dimensions of patient competence: relationships with selected healthcare usage behaviors and general features of self-rated competence, Patient Educ Couns, 2008. 73: p. 511-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952394

65. Chouliara, Z., Kearney, N., Stott, D., Molassiotis, A., Miller, M., Perceptions of older people with cancer of information, decision making and treatment: a systematic review of selected literature, Ann Oncol, 2004. 15(11): p. 1596-602., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15520059/

66. Hagerty, R. G., Butow, P. N., Ellis, P. M., Dimitry, S., Tattersall, M. H., Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature, Ann Oncol, 2005. 16(7): p. 1005-53., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939716/

67. Steinbach K., van Oorschot B., Anselm R., Leppert K, Schweitzer S, Hausmann C, et.al. Wer soll entscheiden?, Deutsches Ärzteblatt, 2004. 41: p. A2741., https://www.aerzteblatt.de/archiv/patienten-als-partner-wer-soll-entscheiden-c28332e5-6447-41dc-b7ea-8168fb23b4f8

68. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms - Langversion 4.2 – August 2019 AWMF-Registernummer: 032-045OL, 2019., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom

69. Leroy, T., Gabelle Flandin, I., Habold, D., Hannoun-Levi, J. M., The impact of radiation therapy on sexual function, Cancer Radiother, 2012. 16: p. 377-85., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22921960

70. Berger-Hoger, B., Liethmann, K., Muhlhauser, I., Haastert, B., Steckelberg, A., Informed shared decision-making supported by decision coaches for women with ductal carcinoma in situ: study protocol for a cluster randomized controlled trial, Trials, 2015. 16: p. 452., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26458964

71. Rahn, A. C., Kopke, S., Kasper, J., Vettorazzi, E., Muhlhauser, I., Heesen, C., Evaluator-blinded trial evaluating nurse-led immunotherapy DEcision Coaching In persons with relapsing-remitting Multiple Sclerosis (DECIMS) and accompanying process evaluation: study protocol for a cluster randomised controlled trial, Trials, 2015. 16: p. 106., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872529

72. Albert, U. S., Schulz, K. D., Alt, D., Beck, V., Doherty, J., Holsteg, K., et.al. A guideline for guidelines-methodological report and use of the guideline women's information, Zentralbl Gynakol, 2003. 125: p. 484-93., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14755359

73. O'Connor, A. M., Rostom, A., Fiset, V., Tetroe, J., Entwistle, V., Llewellyn-Thomas, H., et.al. Decision aids for patients facing health treatment or screening decisions: systematic review, BMJ, 1999. 319: p. 731-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10487995

74. Bürgerliches Gesetzbuch §630d Einwilligung, 2020., https://www.buergerliches-gesetzbuch.info/bgb/630d.html

75. Gilligan, T, Coyle, N, Frankel, RM, Berry, DL, Bohlke, K, Epstein, RM, et.al. Patient-Clinician Communication: American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline., J Clin Oncol, 2017. 35 (31)(31): p. 3618-3632., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892432/

76. NHS, Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decision with people who have cancer, NHS Centre for Reviews and Dissemination. Plymouth: Latimer Trend & Company Ltd, 2000., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1743426/

77. Runowicz, C. D., Leach, C. R., Henry, N. L., Henry, K. S., Mackey, H. T., Cowens-Alvarado, R. L., et.al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline, CA Cancer J Clin, 2016. 66(1): p. 43-73., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26641959

78. Du, S., Hu, L., Dong, J., Xu, G., Jin, S., Zhang, H., et.al. Patient education programs for cancer-related fatigue: A systematic review, Patient Educ Couns, 2015. 98(11): p. 1308-19., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26072422

79. Wildiers, H., Heeren, P., Puts, M., Topinkova, E., Janssen-Heijnen, M. L., Extermann, M., et.al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer, J Clin Oncol, 2014. 32(24): p. 2595-603., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071125

80. Konsultationsfassung S3 Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen - Langerversion 1.01 - November 2020 AWMF-Registernummer: 032/055OL, 2020., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Komplement%C3%A4r/Version_1/LL_Komplement%C3%A4r_Langversion_1.01.pdf

81. DKG - German Cancer Society, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau (Leitlinienprogramm Onkologie von AWMF, DKG und DKH), 2012., http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html

82. Crockett, R. A., Sutton, S., Walter, F. M., Clinch, M., Marteau, T. M., Benson, J., Impact on decisions to start or continue medicines of providing information to patients about possible benefits and/or harms: a systematic review and meta-analysis, Med Decis Making, 2011. 31: p. 767-77., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21447731/

83. Butow, P. N., Maclean, M., Dunn, S. M., Tattersall, M. H., Boyer, M. J., The dynamics of change: cancer patients preferences for information, involvement and support, Ann Oncol, 1997. 8: p. 857-63., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9358935

84. Degner, L. F., Kristjanson, L. J., Bowman, D., Sloan, J. A., Carriere, K. C., O'Neil, J., et.al. Information needs and decisional preferences in women with breast cancer, JAMA, 1997. 277: p. 1485-92., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145723

85. Leinster SJ, Ashcroft JJ, Slade PD, et al., Mastectomy versus conservative surgery: psychosocial effects of the patients choice of treatment, J Psychosoc Oncol, 1989. 7: p. 179-192., https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J077v07n01_12

86. Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., WHO Classification of Tumours of the Female Genital TractIARC Press, 2014. p. 169-206., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101656343

87. Horn, L. C., Brambs, C. E., Opitz, S., Ulrich, U. A., Hohn, A. K., [The 2019 FIGO classification for cervical carcinoma-what's new?], Pathologe, 2019. 40(6): p. 629-635., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31612260

88. Dappa, E., Elger, T., Hasenburg, A., Duber, C., Battista, M. J., Hotker, A. M., The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review, Insights Imaging, 2017. 8(5): p. 471-481., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28828723

89. Woo, S., Suh, C. H., Kim, S. Y., Cho, J. Y., Kim, S. H., 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): p. 530-541., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28726120

90. Cibula, D, Raspollini, MR, Planchamp, F, Centeno, C, Chargari, C, Felix, A, et.al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023., Int J Gynecol Cancer, 2023. 33 (5)(5): p. 649-666., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37127326/

91. Shinagare, AB, Burk, KS, Kilcoyne, A, Akin, EA, Chuang, L, Hindman, NM, et.al. ACR Appropriateness Criteria® Pretreatment Evaluation and Follow-Up of Invasive Cancer of the Cervix: 2023 Update., J Am Coll Radiol, 2024. 21 (6S)(6S): p. S249-S267., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38823948/

92. Woo, S, Atun, R, Ward, ZJ, Scott, AM, Hricak, H, Vargas, HA, Diagnostic performance of conventional and advanced imaging modalities for assessing newly diagnosed cervical cancer: systematic review and meta-analysis., Eur Radiol, 2020. 30 (10)(10): p. 5560-5577., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32415584/

93. Lee, SI, Atri, M, 2018 FIGO Staging System for Uterine Cervical Cancer: Enter Cross-sectional Imaging., Radiology, 2019. 292 (1)(1): p. 15-24., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31135294/

94. Thomeer, M. G., Gerestein, C., Spronk, S., van Doorn, H. C., van der Ham, E., Hunink, M. G., 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., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23455762

95. SIGN, SIGN: Management of Cervical Cancer, 2008., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2174776/

96. Bipat, S., Glas, A. S., van der Velden, J., Zwinderman, A. H., Bossuyt, P. M., Stoker, J., Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review, Gynecol Oncol, 2003. 91: p. 59-66., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529663

97. Choi, H. J., Ju, W., Myung, S. K., Kim, Y., 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: p. 1471-1479., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20298252

98. Epstein, E., Testa, A., Gaurilcikas, A., Di Legge, A., Ameye, L., Atstupenaite, V., et.al. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - a European multicenter trial, Gynecol Oncol, 2013. 128(3): p. 449-53., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23022593

99. Delgado, G., Bundy, B., Zaino, R., Sevin, B. U., Creasman, W. T., Major, F., Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study, Gynecol Oncol, 1990. 38: p. 352-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227547

100. Gouy, S., Morice, P., Narducci, F., Uzan, C., Martinez, A., Rey, A., 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., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23857967

101. Tsai, C. S., Lai, C. H., Chang, T. C., Yen, T. C., Ng, K. K., Hsueh, 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: p. 477-84., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19464824

102. Kang, S., Kim, S. K., Chung, D. C., Seo, S. S., Kim, J. Y., Nam, B. H., 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: p. 360-367., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20150275

103. De Cuypere, M., Lovinfosse, P., Goffin, F., Gennigens, C., Rovira, R., Duch, J., et.al. Added value of para-aortic surgical staging compared to (18)F-FDG PET/CT on the external beam radiation field for patients with locally advanced cervical cancer: An ONCO-GF study, Eur J Surg Oncol, 2020. 46(5): p. 883-887., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31784203

104. Martinez, A., Voglimacci, M., Lusque, A., Ducassou, A., Gladieff, L., Dupuis, N., et.al. Tumour and pelvic lymph node metabolic activity on FDG-PET/CT to stratify patients for para-aortic surgical staging in locally advanced cervical cancer, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020. 47(5): p. 1252-1260., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31915897

105. 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): p. 209-222., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28183074

106. Choi, H. J., Ju, W., Myung, S. K., Kim, Y., 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: p. 1471-1479., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20298252/

107. Kang, S., Kim, S. K., Chung, D. C., Seo, S. S., Kim, J. Y., Nam, B. H., 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: p. 360-367., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20150275/

108. Meads, C., Auguste, P., Davenport, C., Malysiak, S., Sundar, S., Kowalska, M., 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: p. 1-323., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK260428/

109. Ding, X. P., 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): p. 741-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798933

110. 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): p. 222-31., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24904653

111. Gouy, S., Morice, P., Narducci, F., Uzan, C., Martinez, A., Rey, A., 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: p. 3026-33., https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2012.47.3520

112. Elit, L. M., Fyles, A. W., Gu, C. S., Pond, G. R., 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): p. e182081., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30646153

113. Lin, S. Y., Tsai, C. S., Chang, Y. C., Ng, K. K., Chang, T. C., Kao, W. H., 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, International journal of radiation oncology, biology, physics, 2015. 92(3): p. 577-85., http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/013/CN-01084013/frame.html

114. Small, W., Jr., Winter, K., Levenback, C., Iyer, R., Gaffney, D., Asbell, S., et.al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of ARM 1 of RTOG 0116, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 68(4): p. 1081-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398031/

115. Atri, M., Zhang, Z., Dehdashti, F., Lee, S. I., Ali, S., Marques, H., 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): p. 413-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27178725

116. Han, S., Kim, H., Kim, Y. J., Suh, C. H., 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): p. 1112-1121., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207790

117. Liu, F. Y., Lai, C. H., Yang, L. Y., Wang, C. C., Lin, G., Chang, C. J., 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): p. 1812-23., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160224

118. Adam, JA, Loft, A, Chargari, C, Delgado Bolton, RC, Kidd, E, Schöder, H, et.al. EANM/SNMMI practice guideline for [, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. 48 (4)(4): p. 1188-1199., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275178/

119. Fischerova, D, Smet, C, Scovazzi, U, Sousa, DN, Hundarova, K, Haldorsen, IS, Staging by imaging in gynecologic cancer and the role of ultrasound: an update of European joint consensus statements., Int J Gynecol Cancer, 2024. 34 (3)(3): p. 363-378., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38438175/

120. Alcazar, JL, García, E, Machuca, M, Quintana, R, Escrig, J, Chacón, E, et.al. Magnetic resonance imaging and ultrasound for assessing parametrial infiltration in cervical cancer. A systematic review and meta-analysis., Med Ultrason, 2020. 22 (1)(1): p. 85-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32096793/

121. Tian, Y, Luo, H, Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for local staging of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis., Med Ultrason, 2022. 24 (3)(3): p. 348-355., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34762728/

122. Palsdottir, K., Fischerova, D., Franchi, D., Testa, A., Di Legge, A., Epstein, E., Preoperative prediction of lymph node metastasis and deep stromal invasion in women with invasive cervical cancer: prospective multicenter study using 2D and 3D ultrasound, Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. 45(4): p. 470-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25092154

123. Zhu, Y, Leng, XF, Zhang, GN, Huang, ZY, Qiu, L, Huang, W, Accuracy of transvaginal sonoelastography for differential diagnosis between malignant and benign cervical lesions: A systematic review and meta-analysis., Cancer Med, 2020. 9 (21)(21): p. 7943-7953., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32869506/

124. 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), 2020. 2020:, https://publications.iarc.fr/592

125. Sung, H, Ferlay, J, Siegel, RL, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, et.al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries., CA Cancer J Clin, 2021. 71 (3)(3): p. 209-249., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/

126. Salvo, G, Flores Legarreta, A, Ramalingam, P, Jhingran, A, Bhosale, P, Saab, R, et.al. Clinicopathologic characteristics, oncologic outcomes, and prognostic factors in neuroendocrine cervical carcinoma: a Neuroendocrine Cervical Tumor Registry study., Int J Gynecol Cancer, 2023. 33 (9)(9): p. 1359-1369., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37567596/

127. Ren, Y, Li, S, Xiang, S, Xu, J, A Retrospective Study on the Clinicopathological Characteristics and Prognostic Analysis of Gynecologic Neuroendocrine Carcinoma., Cancer Med, 2026. 15 (1)(1): p. e71488., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41474616/

128. Horn, L. C., Hentschel, B., Bilek, K., Richter, C. E., Einenkel, J., Leo, C., Mixed small cell carcinomas of the uterine cervix: prognostic impact of focal neuroendocrine differentiation but not of Ki-67 labeling index, Ann Diagn Pathol, 2006. 10: p. 140-3., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730307

129. Rekhi, B, Patil, B, Deodhar, KK, Maheshwari, A, A Kerkar, R, Gupta, S, et.al. Spectrum of neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix, including histopathologic features, terminology,

immunohistochemical profile, and clinical outcomes in a series of 50 cases from a single institution in India., Ann Diagn Pathol, 2013. 17 (1)(1): p. 1-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534245/

130. Talia, KL, Oliva, E, Rabban, JT, Singh, N, Stolnicu, S, McCluggage, WG, Grading of Endocervical Adenocarcinomas: Review of the Literature and Recommendations From the International Society of Gynecological Pathologists., Int J Gynecol Pathol, 2021. 40 (Suppl 1)(Suppl 1): p. S66-S74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570864/

131. Park, KJ, Selinger, CI, Alvarado-Cabrero, I, Duggan, MA, Kiyokawa, T, Mills, AM, et.al. Dataset for the Reporting of Carcinoma of the Cervix: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)., Int J Gynecol Pathol, 2022. 41 (Suppl 1)(Suppl 1): p. S64-S89., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36305535/

132. Horn, L. C., Handzel, R., Borte, G., Siebolts, U., Haak, A., Brambs, C. E., Invasive stratified mucin-producing carcinoma (i-SMILE) of the uterine cervix: report of a case series and review of the literature indicating poor prognostic subtype of cervical adenocarcinoma, J Cancer Res Clin Oncol, 2019. 145(10): p. 2573-2582., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31385027

133. Stolnicu, S., Hoang, L., Chiu, D., Hanko-Bauer, O., Terinte, C., Pesci, A., et.al. Clinical Outcomes of HPV-associated and Unassociated Endocervical Adenocarcinomas Categorized by the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC), Am J Surg Pathol, 2019. 43(4): p. 466-474., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30720532

134. Stolnicu, S, Role of human papillomavirus status in the classification, diagnosis, and prognosis of malignant cervical epithelial tumors and precursor lesions., Pathologie (Heidelb), 2026. 47 (Suppl 1)(Suppl 1): p. 97-103., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41335338/

135. Hodgson, A, Olkhov-Mitsel, E, Howitt, BE, Nucci, MR, Parra-Herran, C, International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): correlation with adverse clinicopathological features and patient outcome., J Clin Pathol, 2019. 72 (5)(5): p. 347-353., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30679193/

136. Darragh, T. M., Colgan, T. J., Thomas Cox, J., Heller, D. S., Henry, M. R., Luff, R. D., et.al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, Int J Gynecol Pathol, 2013. 32(1): p. 76-115., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23202792

137. Park, KJ, Cervical adenocarcinoma: integration of HPV status, pattern of invasion, morphology and molecular markers into classification., Histopathology, 2020. 76 (1)(1): p. 112-127., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31846527/

138. Duggan, MA, Duan, Q, Pfeiffer, RM, Brett, MA, Lee, S, Abubakar, M, et.al. Testing Algorithms for the Diagnosis of Malignant Glandular Tumors of the Uterine Cervix Histotyped per the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC) System., Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2022. 30 (2)(2): p. 91-98., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34799503/

139. Ren, H, Pors, J, Chow, C, Ta, M, Stolnicu, S, Soslow, R, et.al. Evaluation of human papillomavirus (HPV) prediction using the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification system, compared to p16 immunohistochemistry and HPV RNA in-situ hybridization., J Pathol Transl Med, 2020. 54 (6)(6): p. 480-488., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32854489/

140. Jung, H, Bae, GE, Kim, HM, Kim, HS, Clinicopathological and Molecular Differences Between Gastric-type Mucinous Carcinoma and Usual-type Endocervical Adenocarcinoma of the Uterine Cervix., Cancer Genomics Proteomics, 2020. 17 (5)(5): p. 627-641., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32859641/

141. Stolnicu, S, Allison, D, Patrichi, A, Flynn, J, Iasonos, A, Soslow, RA, Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Review of Morphological Appearances Encountered in Human Papillomavirus-associated and Papillomavirus-independent Tumors and Precursor Lesions., Adv Anat Pathol, 2024. 31 (1)(1): p. 1-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37638549/

142. Stolnicu, S, Allison, D, Tessier-Cloutier, B, Momeni-Boroujeni, A, Hoang, L, Ieni, A, et.al. Presence and extent of lymphovascular invasion in surgical stage I squamous cell carcinoma of the cervix: a comprehensive, international, multicentre, retrospective clinicopathological study., Pathology, 2025. 57 (1)(1): p. 17-26., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39477763/

143. Kır, G, Erbağcı, A, Özen, F, Sayit, D, Karateke, A, HPV-independent squamous sell carcinoma of cervix: a clinicopathological, immunohistochemical, and molecular analysis of six cases., Virchows Arch, 2025. 487 (4)(4): p. 775-786., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40347270/

144. Horn, LC, Brambs, CE, Aktas, B, Dannenmann, A, Einenkel, J, Höckel, M, et.al. Human Papilloma Virus-Independent/p53abnormal Keratinizing Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix Associated With Uterine Prolapse., Int J Gynecol Pathol, 2025. 44 (1)(1): p. 2-14., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38959413/

145. McCluggage, WG, New histopathological and molecular findings in gynecological cancers., Int J Gynaecol Obstet, 2025. 171 Suppl 1 (Suppl 1)(Suppl 1): p. 109-119., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40739655/

146. Jain, D, Wahidi, M, Effendi, J, Hoang, L, Terinte, C, Pesci, A, et.al. Survival comparison analysis between cervical squamous cell carcinoma and adenocarcinoma with a special focus on the HPV status., Gynecol Oncol, 2026. 205 (): p. 89-98., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41576549/

147. Turashvili, G, Karnezis, AN, Hulkower, KI, Hebert, C, Harik, L, Crothers, B, et.al. Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of Gynecologic Origin: The Updated College of American Pathologists Protocol., Arch Pathol Lab Med, 2025. ():, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40956279/

148. Williams, GA, Wu, AA, Eugene, HC, Tsai, YC, Wong, M, Nonogaki, H, et.al. Clinicopathologic Features and Viral Status of Low-risk HPV6 and HPV11-Associated Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix and Vulva., Am J Surg Pathol, 2025. 49 (5)(5): p. 458-470., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39886739/

149. Sun, Y, Smith, C, Murray, J, Zhu, J, Pallavajjala, A, Liang, S, et.al. Comparative Analysis Reveals Recurrent Molecular Alterations in Low-Risk Human Papillomavirus 6 and Human Papillomavirus 11-Associated Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix and Vulva., Mod Pathol, 2025. 38 (12)(12): p. 100909., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41077352/

150. Parra-Herran, C, Nucci, MR, Singh, N, Rakislova, N, Howitt, BE, Hoang, L, et.al. HPV-independent, p53-wild-type vulvar intraepithelial neoplasia: a review of nomenclature and the journey to characterize verruciform and acanthotic precursor lesions of the vulva., Mod Pathol, 2022. 35 (10)(10): p. 1317-1326., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35437330/

151. Ko, K, Fukuda, M, Yamanoi, K, Hayashi, N, Yasui, H, Hayashi, T, et.al. Real-world multicenter study of immune checkpoint inhibitors in advanced cervical cancer across HPV-associated and HPV-independent subtypes., Int J Clin Oncol, 2026. 31 (1)(1): p. 203-213., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41296221/

152. Meric-Bernstam, F., Makker, V., Oaknin, A., Oh, D. Y., Banerjee, S., González-Martín, A., et.al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial, J Clin Oncol, 2024. 42(1): p. 47-58., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870536/

153. Bartley, AN, Washington, MK, Colasacco, C, Ventura, CB, Ismaila, N, Benson, AB, et.al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology., J Clin Oncol, 2017. 35 (4)(4): p. 446-464., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129524/

154. Mendoza, RP, Ramineni, M, Doytcheva, K, Gabutan, EC, Gupta, R, Miller, C, et.al. Molecular and Clinicopathologic Characterization of HER2-overexpressed Squamous Cell Carcinoma of the Cervix., Int J Gynecol Pathol, 2025. 44 (4)(4): p. 323-330., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39480104/

155. Meric-Bernstam, F, Makker, V, Oaknin, A, Oh, DY, Banerjee, S, González-Martín, A, et.al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial., J Clin Oncol, 2024. 42 (1)(1): p. 47-58., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870536/

156. Muzzarelli, A, Paderno, M, Lorusso, D, New developments in the treatment of cervical cancer in 2026., Curr Opin Obstet Gynecol, 2026. 38 (1)(1): p. 14-21., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41247725/

157. Jöhrens, K, Lazzerini, L, Barinoff, J, Sehouli, J, Cichon, G, Mesothelin as a target for cervical cancer therapy., Arch Gynecol Obstet, 2019. 299 (1)(1): p. 211-216., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324544/

158. Yasutake, N, Yokawa, Y, Tanaka, T, Mishima, R, Komamizu, M, Kuga, R, et.al. Claudin-18 expression in gastric type adenocarcinoma and HPV-associated adenocarcinoma of the uterine cervix., Histopathology, 2026. 88 (5)(5): p. 1003-1015., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41424299/

159. Hiller, GGR, Wolf, B, Forberger, M, Freude, A, Brambs, CE, Droste, S, et.al. Trop2 expression, p16 expression status, and histologic subtype in carcinoma of the uterine cervix., Pathol Oncol Res, 2025. 31 (): p. 1612252., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41280245/

160. Bhatla, N., Berek, J. S., Cuello Fredes, M., Denny, L. A., Grenman, S., Karunaratne, K., et.al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri, Int J Gynaecol Obstet, 2019. 145(1): p. 129-135., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30656645

161. Wright, J. D., Matsuo, K., Huang, Y., Tergas, A. I., Hou, J. Y., Khoury-Collado, F., et.al. Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines, Obstet Gynecol, 2019. 134(1): p. 49-57., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31188324

162. Raut, A, Chopra, S, Mittal, P, Patil, G, Mahantshetty, U, Gurram, L, et.al. FIGO Classification 2018: Validation Study in Patients With Locally Advanced Cervix Cancer Treated With Chemoradiation., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020. 108 (5)(5): p. 1248-1256., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681859/

163. Nicolai, L, Yigit, R, Bleeker, MCG, Bart, J, van der Velden, J, Mom, CH, The risk of lymph node metastasis in the new FIGO 2018 stage IA cervical cancer with >7 mm diameter., J Gynecol Oncol, 2023. 34 (6)(6): p. e75., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37477098/

164. Ten Eikelder, MLG, Hinten, F, Smits, A, Van der Aa, MA, Bekkers, RLM, IntHout, J, et.al. Does the New FIGO 2018 Staging System Allow Better Prognostic Differentiation in Early Stage Cervical Cancer? A Dutch Nationwide Cohort Study., Cancers (Basel), 2022. 14 (13)(13):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35804912/

165. Sponholtz, SE, Mogensen, O, Hildebrandt, MG, Schledermann, D, Parner, E, Markauskas, A, et.al. From FIGO-2009 to FIGO-2018 in women with early-stage cervical cancer; Does the revised

staging reflect risk groups?, Gynecol Oncol, 2021. 163 (2)(2): p. 281-288., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503847/

166. Dunn, M., Morgan, M. B., Beer, T. W., Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition, Dermatol Surg, 2009. 35: p. 214-21., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19215258

167. Liebig, C., Ayala, G., Wilks, J. A., Berger, D. H., Albo, D., Perineural invasion in cancer: a review of the literature, Cancer, 2009. 115: p. 3379-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19484787/

168. Praiss, AM, Allison, D, Tessier-Cloutier, B, Flynn, J, Iasonos, A, Hoang, L, et.al. Extensive versus focal lymphovascular invasion in squamous cell carcinoma of the cervix: A comprehensive international, multicenter, retrospective clinicopathologic study., Gynecol Oncol, 2023. 176 (): p. 147-154., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37541128/

169. Stolnicu, S, Rakislova, N, Morató, A, Allison, D, Dieguez, NC, Hoang, L, et.al. Cervical Human Papillomavirus-Independent Squamous Cell Carcinoma: A Clinicopathological Review and Outcomes Analysis Compared With Human Papillomavirus-Associated Squamous Cell Carcinoma., Mod Pathol, 2025. 38 (6)(6): p. 100742., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40010435/

170. Ronsini, C, Anchora, LP, Restaino, S, Fedele, C, Arciuolo, D, Teodorico, E, et.al. The role of semiquantitative evaluation of lympho-vascular space invasion in early stage cervical cancer patients., Gynecol Oncol, 2021. 162 (2)(2): p. 299-307., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34116834/

171. Horn, L. C., Hohn, A. K., Hentschel, B., Fischer, U., Bilek, K., Brambs, C. E., Prognostic relevance of low-grade versus high-grade FIGO IB1 squamous cell uterine cervical carcinomas, J Cancer Res Clin Oncol, 2019. 145(2): p. 457-462., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30603900

172. Stolnicu, S, Praiss, AM, Allison, D, Tessier-Cloutier, B, Flynn, J, Iasonos, A, et.al. Proposal of Novel Binary Grading Systems for Cervical Squamous Cell Carcinoma., Int J Gynecol Pathol, 2024. 43 (3)(3): p. 203-214., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38085957/

173. Roma, A. A., Diaz De Vivar, A., Park, K. J., Alvarado-Cabrero, I., Rasty, G., Chanona-Vilchis, J. G., et.al. Invasive endocervical adenocarcinoma: a new pattern-based classification system with important clinical significance, Am J Surg Pathol, 2015. 39(5): p. 667-72., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724003

174. Park, KJ, Roma, AA, Pattern based classification of endocervical adenocarcinoma: a review., Pathology, 2018. 50 (2)(2): p. 134-140., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29241973/

175. Byun, JM, Cho, HJ, Park, HY, Kim, YN, Lee, KB, Sung, MS, et.al. Clinical significance of the pattern-based classification in endocervical adenocarcinoma, usual and variants., Int J Clin Oncol, 2019. 24 (10)(10): p. 1264-1272., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31140099/

176. Sinha, N, Lara, OD, Dessources, K, Jones, EP, Clark, LH, Broaddus, R, et.al. Identification of low-risk cases of invasive endocervical adenocarcinoma with Silva pattern-based classification: a systematic review and , Gynecol Oncol Rep, 2025. 59 (): p. 101764., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40491861/

177. Alvarado-Cabrero, I, Parra-Herran, C, Stolnicu, S, Roma, A, Oliva, E, Malpica, A, The Silva Pattern-based Classification for HPV-associated Invasive Endocervical Adenocarcinoma and the Distinction Between In Situ and Invasive Adenocarcinoma: Relevant Issues and Recommendations From the International Society of Gynecological Pathologists., Int J Gynecol Pathol, 2021. 40 (Suppl 1)(Suppl 1): p. S48-S65., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570863/

178. Hagen, KK, Lie, AK, Dahl, GF, Eyjolfsdottir, B, Wang, Y, Ranum, P, et.al. The Silva pattern-based classification and oncological outcomes in women undergoing fertility-sparing surgery for early-

stage cervical cancer., Int J Gynecol Cancer, 2025. 35 (9)(9): p. 102012., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40737722/

179. Zyla, RE, Dodington, DW, Pakbaz, S, Terzic, T, Robinson, C, Clarke, B, et.al. Assessment of Interobserver Agreement Among Gynecologic Pathologists Between Three-Tier Versus Binary Pattern-based Classification Systems for HPV-associated Endocervical Adenocarcinoma., Am J Surg Pathol, 2024. 48 (12)(12): p. 1522-1529., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39014547/

180. Ben-Mussa, A, Shah, R, Rajendran, S, McCluggage, WG, A Population-based Study Investigating the Incidence of Human Papillomavirus-Associated and Human Papillomavirus-Independent Cervical Adenocarcinomas., Int J Gynecol Pathol, 2025. 44 (3)(3): p. 249-254., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39052435/

181. Sharma, AE, Hodgson, AJ, Howitt, BE, Olkhov-Mitsel, E, Djordevic, B, Park, KJ, et.al. Molecular correlates of invasion pattern in HPV-associated endocervical adenocarcinoma: emergence of two distinct risk-stratified tiers., Histopathology, 2023. 82 (7)(7): p. 1067-1078., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36849702/

182. Giannella, L, Grelloni, C, Natalini, L, Sartini, G, Bordini, M, Delli Carpini, G, et.al. Molecular Features of HPV-Independent Cervical Cancers., Pathogens, 2025. 14 (7)(7):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40732715/

183. Darragh, T. M., Colgan, T. J., Thomas Cox, J., Heller, D. S., Henry, M. R., Luff, R. D., et.al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, Int J Gynecol Pathol, 2013. 32: p. 76-115., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23202792/

184. Luo, Y. V., Prihoda, T. J., Sharkey, F. E., Number of levels needed for diagnosis of cervical biopsies, Arch Pathol Lab Med, 2002. 126: p. 1205-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12296760

185. Fadare, O., Rodriguez, R., Squamous dysplasia of the uterine cervix: tissue sampling-related diagnostic considerations in 600 consecutive biopsies, Int J Gynecol Pathol, 2007. 26: p. 469-74., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17885500

186. Girardi, F., Frey Tirri, B., Küppers, V., Menton, M., Quaas, J, Reich, O., Neue kolposkopische IFCPC-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011) - Approbierte Darstellung und Erläuterung für Deutschland, Österreich und die deutschsprachige Schweiz, FRAUENARZT, 2012. 53: p. 1064-1066., https://frauenarzt-archiv.de/mgof-xaveropp/frauenarzt/start.xav

187. Horn, L. C., Einenkel, J., Hockel, M., Kolbl, H., Kommoss, F., Lax, S. F., et.al. Pathoanatomical preparation and reporting for dysplasias and cancers of the cervix uteri: cervical biopsy, conization, radical hysterectomy and exenteration, Pathologe, 2007. 28: p. 249-60., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16838175

188. Kurman, R. J., Amin, M. B., Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the cervix: a basis for checklists. Cancer Committee, College of American Pathologists, Arch Pathol Lab Med, 1999. 123: p. 55-61., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9923838

189. CAP, College of American Pathologists, 2013., https://www.cap.org/search/?q=cervical%20cancer&size=n_20_n

190. Horn, L. C., Klostermann, K., Precancerous lesions of the uterine cervix: morphology and molecular pathology, Pathologe, 2011. 32 Suppl 2: p. 242-54., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21909794

191. Miroshnichenko, G. G., Parva, M., Holtz, D. O., Klemens, J. A., Dunton, C. J., Interpretability of excisional biopsies of the cervix: cone biopsy and loop excision, J Low Genit Tract Dis, 2009. 13: p. 10-2., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19098600

192. Shin, J. W., Rho, H. S., Park, C. Y., Factors influencing the choice between cold knife conization and loop electrosurgical excisional procedure for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia, J Obstet Gynaecol Res, 2009. 35: p. 126-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19215559/

193. McIlwaine, P., Nagar, H., McCluggage, W. G., Multifocal FIGO stage 1A1 cervical squamous carcinomas have an extremely good prognosis equivalent to unifocal lesions, Int J Gynecol Pathol, 2014. 33(3): p. 213-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24681729

194. Hu, J, Rawish, KR, Leivo, M, Adams, D, Zare, SY, Fadare, O, Pathologic Determination of Multifocality in pT1a1 Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Retrospective Analysis., Int J Surg Pathol, 2021. 29 (5)(5): p. 482-487., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616457/

195. Day, E., Duffy, S., Bryson, G., Syed, S., Shanbhag, S., Burton, K., et.al. Multifocal FIGO Stage IA1 Squamous Carcinoma of the Cervix: Criteria for Identification, Staging, and its Good Clinical Outcome, Int J Gynecol Pathol, 2016. 35(5): p. 467-74., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26863478

196. Raspollini, MR, Lax, SF, McCluggage, WG, The central role of the pathologist in the management of patients with cervical cancer: ESGO/ESTRO/ESP guidelines., Virchows Arch, 2018. 473 (1)(1): p. 45-54., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29799071/

197. Lee, S, Rose, MS, Sahasrabuddhe, VV, Zhao, R, Duggan, MA, Tissue-based Immunohistochemical Biomarker Accuracy in the Diagnosis of Malignant Glandular Lesions of the Uterine Cervix: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis., Int J Gynecol Pathol, 2017. 36 (4)(4): p. 310-322., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27801764/

198. Gouy, S., Morice, P., Narducci, F., Uzan, C., Martinez, A., Rey, A., 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: p. 3026-33., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23857967

199. Horn, L. C., Einenkel, J., Hockel, M., Kolbl, H., Kommoss, F., Lax, S. F., et.al. Pathoanatomical preparation and reporting for dysplasias and cancers of the cervix uteri: cervical biopsy, conization, radical hysterectomy and exenteration, Pathologe, 2007. 28: p. 249-60., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16838175

200. Alvarado-Cabrero, I., McCluggage, W. G., Estevez-Castro, R., Perez-Montiel, D., Stolnicu, S., Ganesan, R., et.al. Micropapillary Cervical Adenocarcinoma: A Clinicopathologic Study of 44 Cases, Am J Surg Pathol, 2019. 43(6): p. 802-809., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30864975

201. Stolnicu, S, Segura, S, Parra-Herran, C, Horn, LC, Hoang, L, Terinte, C, et.al. Invasive Stratified Mucin-producing Carcinoma (ISMC) of the Cervix: A Study on Morphologic Diversity., Am J Surg Pathol, 2020. 44 (7)(7): p. 873-880., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32235154/

202. Cavalcanti, MS, Schultheis, AM, Ho, C, Wang, L, DeLair, DF, Weigelt, B, et.al. Mixed Mesonephric Adenocarcinoma and High-grade Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix: Case Description of a Previously Unreported Entity With Insights Into Its Molecular Pathogenesis., Int J Gynecol Pathol, 2017. 36 (1)(1): p. 76-89., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27532149/

203. Ganesan, R., Hirschowitz, L., Dawson, P., Askew, S., Pearmain, P., Jones, P. W., et.al. Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix: Review of a Series of Cases and Correlation With Outcome, Int J Surg Pathol, 2016. 24(6): p. 490-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27098591

204. Wei, KN, Fu, XD, Wang, MY, Wang, LX, Two cases of mixed large cell neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: case report and review of the literature., Diagn Pathol, 2024. 19 (1)(1): p. 166., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39726011/

205. Pan, TL, Pareja, R, Chiva, L, Rodriguez, J, Munsell, MF, Iniesta, MD, et.al. Accuracy of pre-operative tumor size assessment compared to final pathology and frequency of adjuvant treatment in patients with FIGO 2018 stage IB2 cervical cancer., Int J Gynecol Cancer, 2024. 34 (12)(12): p. 1861-1866., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39448083/

206. Ren, H, Almadani, N, Pors, J, Leung, S, Ho, J, Chow, C, et.al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): An Independent Cohort With Clinical and Molecular Findings., Int J Gynecol Pathol, 2021. 40 (6)(6): p. 533-540., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34612210/

207. Schmeler, KM, Pareja, R, Lopez Blanco, A, Humberto Fregnani, J, Lopes, A, Perrotta, M, et.al. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer., Int J Gynecol Cancer, 2021. 31 (10)(10): p. 1317-1325., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34493587/

208. Lucchini, SM, Ferreyra, HD, Landeros, J, Esteban, A, Donetch, G, Goldsman, MG, et.al. Conization and lymph node evaluation in low-risk cervical cancer. Is it time to avoid radical surgery? Retrospective series and literature review., Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021. 266 (): p. 163-168., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34673464/

209. Nica, A, Marchocki, Z, Gien, LT, Kupets, R, Vicus, D, Covens, A, Cervical conization and lymph node assessment for early stage low-risk cervical cancer., Int J Gynecol Cancer, 2021. 31 (3)(3): p. 447-451., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33649012/

210. Kodama, J., Kusumoto, T., Nakamura, K., Seki, N., Hongo, A., Hiramatsu, Y., Factors associated with parametrial involvement in stage IB1 cervical cancer and identification of patients suitable for less radical surgery, Gynecol Oncol, 2011. 122: p. 491-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21703671

211. Hruda, M, Robova, H, Rob, L, Halaska, MJ, Drozenova, J, Pichlik, T, et.al. Twenty years of experience with less radical fertility-sparing surgery in early-stage cervical cancer: Oncological outcomes., Gynecol Oncol, 2021. 163 (1)(1): p. 100-104., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34330536/

212. Stewart, CJR, Crum, CP, McCluggage, WG, Park, KJ, Rutgers, JK, Oliva, E, et.al. Guidelines to Aid in the Distinction of Endometrial and Endocervical Carcinomas, and the Distinction of Independent Primary Carcinomas of the Endometrium and Adnexa From Metastatic Spread Between These and Other Sites., Int J Gynecol Pathol, 2019. 38 Suppl 1 (Iss 1 Suppl 1)(Iss 1 Suppl 1): p. S75-S92., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550485/

213. Malpica, A, Euscher, ED, Hecht, JL, Ali-Fehmi, R, Quick, CM, Singh, N, et.al. Endometrial Carcinoma, Grossing and Processing Issues: Recommendations of the International Society of Gynecologic Pathologists., Int J Gynecol Pathol, 2019. 38 Suppl 1 (Iss 1 Suppl 1)(Iss 1 Suppl 1): p. S9-S24., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550481/

214. Medeiros, F, Muto, MG, Lee, Y, Elvin, JA, Callahan, MJ, Feltmate, C, et.al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome., Am J Surg Pathol, 2006. 30 (2)(2): p. 230-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16434898/

215. Parkash, V, Matias-Guiu, X, Oliva, E, Malpica, A, McCluggage, WG, Current Practices in the Processing, Diagnosis, and Reporting of Endometrial Carcinoma: Results of a Web-based Survey by the International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP)., Int J Gynecol Pathol, 2019. 38 Suppl 1 (Iss 1 Suppl 1)(Iss 1 Suppl 1): p. S3-S8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550480/

216. Höhn, AK, Klagges, S, Gläser, A, Taubenheim, S, Dornhöfer, N, Einenkel, J, et.al. Increase of fallopian tube and decrease of ovarian carcinoma: fact or fake?, J Cancer Res Clin Oncol, 2021. 147 (3)(3): p. 911-925., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32915262/

217. Balaya, V, Guani, B, Pache, B, Durand, YG, Bonsang-Kitzis, H, Ngô, C, et.al. Sentinel lymph node in cervical cancer: time to move forward., Chin Clin Oncol, 2021. 10 (2)(2): p. 18., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951917/

218. Guani, B., Dorez, M., Magaud, L., Buenerd, A., Lecuru, F., Mathevet, P., Impact of micrometastasis or isolated tumor cells on recurrence and survival in patients with early cervical cancer: SENTICOL Trial, Int J Gynecol Cancer, 2019. 29(3): p. 447-452., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30833435

219. Bianchi, T, Grassi, T, Di Martino, G, Negri, S, Trezzi, G, Fruscio, R, et.al. Low-Volume Metastases in Cervical Cancer: Does Size Matter?, Cancers (Basel), 2024. 16 (6)(6):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38539442/

220. Euscher, E. D., Malpica, A., Atkinson, E. N., Levenback, C. F., Frumovitz, M., Deavers, M. T., Ultrastaging improves detection of metastases in sentinel lymph nodes of uterine cervix squamous cell carcinoma, Am J Surg Pathol, 2008. 32: p. 1336-43., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670356

221. Dundr, P., Cibula, D., Nemejcova, K., Ticha, I., Bartu, M., Jaksa, R., Pathologic Protocols for Sentinel Lymph Nodes Ultrastaging in Cervical Cancer, Arch Pathol Lab Med, 2019., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31869245

222. Nemejcova, K, Kocian, R, Kohler, C, Jarkovsky, J, Klat, J, Berjon, A, et.al. Central Pathology Review in SENTIX, A Prospective Observational International Study on Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Early-Stage Cervical Cancer (ENGOT-CX2)., Cancers (Basel), 2020. 12 (5)(5):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32365651/

223. Balan, L, Rusu, EL, Ciurescu, S, Larisa, TV, Secosa, C, Potre, C, et.al. Feasibility and Diagnostic Accuracy of Ultrastaging in the Detection of Micrometastases in Sentinel and Non-sentinel Lymph Nodes in Cervical Cancer: A Single-Center Retrospective Study With a Five-Year Follow-Up Period., Cureus, 2024. 16 (5)(5): p. e61336., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38947581/

224. Houghton, O, Jamison, J, Wilson, R, Carson, J, McCluggage, WG, p16 Immunoreactivity in unusual types of cervical adenocarcinoma does not reflect human papillomavirus infection., Histopathology, 2010. 57 (3)(3): p. 342-50., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727021/

225. Stolnicu, S, Barsan, I, Hoang, L, Patel, P, Chiriboga, L, Terinte, C, et.al. Diagnostic Algorithmic Proposal Based on Comprehensive Immunohistochemical Evaluation of 297 Invasive Endocervical Adenocarcinomas., Am J Surg Pathol, 2018. 42 (8)(8): p. 989-1000., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29851704/

226. Yasutake, N, Yamamoto, H, Kuga, R, Jiromaru, R, Hongo, T, Katayama, Y, et.al. Immunohistochemical p16 overexpression and Rb loss correlate with high-risk human papillomavirus infection in endocervical adenocarcinomas., Histopathology, 2024. 84 (7)(7): p. 1178-1191., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38445509/

227. Rychlik, A, Angeles, MA, Migliorelli, F, Croce, S, Mery, E, Martinez, A, et.al. Frozen section examination of sentinel lymph nodes can be used as a decisional tool in the surgical management of early cervical cancer., Int J Gynecol Cancer, 2020. 30 (3)(3): p. 358-363., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31911532/

228. Cibula, D, Kocian, R, Plaikner, A, Jarkovsky, J, Klat, J, Zapardiel, I, et.al. Sentinel lymph node mapping and intraoperative assessment in a prospective, international, multicentre,

observational trial of patients with cervical cancer: The SENTIX trial., Eur J Cancer, 2020. 137 (): p. 69-80., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32750501/

229. Cohen, P. A., Jhingran, A., Oaknin, A., Denny, L., Cervical cancer, Lancet, 2019. 393(10167): p. 169-182., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30638582

230. Horn, L. C., Bilek, K., Fischer, U., Einenkel, J., Hentschel, B., A cut-off value of 2 cm in tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage IB cervical cancer, Gynecol Oncol, 2014. 134(1): p. 42-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24768850

231. Hou, W, Ma, Y, Sun, S, Gao, Y, Ling, J, Shi, R, Predictive factors for postoperative recurrence in early cervical cancer patients: a meta-analysis., Front Surg, 2025. 12 (): p. 1588558., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40611924/

232. Yoneda, JY, Braganca, JF, Sarian, LO, Borba, PP, Conceição, JC, Zeferino, LC, Surgical treatment of microinvasive cervical cancer: analysis of pathologic features with implications on radicality., Int J Gynecol Cancer, 2015. 25 (4)(4): p. 694-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25742569/

233. Chernofsky, MR, Felix, JC, Muderspach, LI, Morrow, CP, Ye, W, Groshen, SG, et.al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix., Gynecol Oncol, 2006. 100 (2)(2): p. 288-93., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16182347/

234. Obrzut, B., Semczuk, A., Narog, M., Obrzut, M., Krol, P., Prognostic Parameters for Patients with Cervical Cancer FIGO Stages IA2-IIB: A Long-Term Follow-Up, Oncology, 2017. 93(2): p. 106-114., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28463843

235. Kong, TW, Son, JH, Paek, J, Chang, SJ, Ryu, HS, Prognostic factors influencing pelvic, extra-pelvic, and intraperitoneal recurrences in lymph node-negative early-stage cervical cancer patients following radical hysterectomy., Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020. 252 (): p. 94-99., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32590168/

236. Zhu, HT, Yan, WJ, Gao, YH, The Clinical Aspects and Prognostic Factors Concerning Survival in Patients With Recurrent Cervical Cancer After Radical Hysterectomy and Adjuvant Chemoradiotherapy., Front Oncol, 2021. 11 (): p. 782403., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35127489/

237. Arango-Bravo, EA, Galicia-Carmona, T, Cetina-Pérez, L, Flores-de la Torre, CB, Enríquez-Aceves, MI, García-Pacheco, JA, et.al. State of the art of cervical cancer treatment in rare histologies., Front Oncol, 2024. 14 (): p. 1386294., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39007101/

238. Gibbs, J, Mei, S, Economos, K, Lee, YC, Kanis, MJ, Clinicopathologic features, incidence, and survival trends of gynecologic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis., Am J Obstet Gynecol, 2019. 221 (1)(1): p. 53.e1-53.e6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30849352/

239. Rose, P. G., Java, J. J., Whitney, C. W., Stehman, F. B., Lanciano, R., Thomas, G. M., Locally advanced adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in gynecologic oncology group trials of cisplatin-based chemoradiation, Gynecol Oncol, 2014. 135(2): p. 208-12., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25152438

240. Jesinghaus, M., Strehl, J., Boxberg, M., Bruhl, F., Wenzel, A., Konukiewitz, B., et.al. Introducing a novel highly prognostic grading scheme based on tumour budding and cell nest size for squamous cell carcinoma of the uterine cervix, J Pathol Clin Res, 2018. 4(2): p. 93-102., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29665323

241. Powell, A, Hodgson, A, Cohen, PA, Rabban, JT, Park, KJ, McCluggage, WG, et.al. Improved Risk Prediction in Human Papillomavirus-Associated Endocervical Adenocarcinoma Through Assessment of Binary Silva Pattern-based Classification: An International Multicenter Retrospective

Observational Study Led by the International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP)., Int J Gynecol Pathol, 2024. 43 (5)(5): p. 436-446., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39164939/

242. Shi, H, Ye, L, Lu, W, Lu, B, Grading of endocervical adenocarcinoma: a novel prognostic system based on tumor budding and cell cluster size., Mod Pathol, 2022. 35 (4)(4): p. 524-532., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34593968/

243. Cairns, M., Tidy, J., Cruickshank, M. E., Management of Microinvasive Cervical Cancer: A British Society for Colposcopy and Cervical Pathology Audit, J Low Genit Tract Dis, 2012., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22659775

244. Margolis, B., Cagle-Colon, K., Chen, L., Tergas, A. I., Boyd, L., Wright, J. D., Prognostic significance of lymphovascular space invasion for stage IA1 and IA2 cervical cancer, Int J Gynecol Cancer, 2020. 30(6): p. 735-743., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179697

245. Lim, C. S., Alexander-Sefre, F., Allam, M., Singh, N., Aleong, J. C., Al-Rawi, H., et.al. Clinical value of immunohistochemically detected lymphovascular space invasion in early stage cervical carcinoma, Ann Surg Oncol, 2008. 15: p. 2581-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18622648

246. Stolnicu, S, Hoang, L, Almadani, N, De Brot, L, Baiocchi, G, Bovolim, G, et.al. Clinical correlation of lymphovascular invasion and Silva pattern of invasion in early-stage endocervical adenocarcinoma: proposed binary Silva classification system., Pathology, 2022. 54 (5)(5): p. 548-554., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35501168/

247. Hockel, M., Horn, L. C., Tetsch, E., Einenkel, J., Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy, Gynecol Oncol, 2012. 125: p. 168-74., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155677

248. van Bommel, P. F., van Lindert, A. C., Kock, H. C., Leers, W. H., Neijt, J. P., A review of prognostic factors in early-stage carcinoma of the cervix (FIGO I B and II A) and implications for treatment strategy, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1987. 26: p. 69-84., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3311843

249. Horn, L. C., Meinel, A., Fischer, U., Bilek, K., Hentschel, B., Perineural invasion in carcinoma of the cervix uteri-prognostic impact, J Cancer Res Clin Oncol, 2010. 136: p. 1557-62., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20169362

250. Tang, M, Liu, Q, Yang, X, Chen, L, Yu, J, Qi, X, et.al. Perineural invasion as a prognostic risk factor in patients with early cervical cancer., Oncol Lett, 2019. 17 (1)(1): p. 1101-1107., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30655871/

251. Cai, G, Zhang, S, Gao, S, Deng, T, Huang, H, Feng, Y, et.al. What is the impact of perineural invasion on the prognosis of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis., BMC Cancer, 2025. 25 (1)(1): p. 491., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40098102/

252. Narayan, K, Fisher, R, Bernshaw, D, Significance of tumor volume and corpus uteri invasion in cervical cancer patients treated by radiotherapy., Int J Gynecol Cancer, 2006. 16 (2)(2): p. 623-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16681737/

253. Kim, H, Kim, W, Lee, M, Song, E, Loh, JJ, Tumor volume and uterine body invasion assessed by MRI for prediction of outcome in cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy., Jpn J Clin Oncol, 2007. 37 (11)(11): p. 858-66., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18037686/

254. Juretzka, M. M., Jensen, K. C., Longacre, T. A., Teng, N. N., Husain, A., Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis, Gynecol Oncol, 2004. 93: p. 107-11., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15047221

255. Marchiole, P., Buenerd, A., Benchaib, M., Nezhat, K., Dargent, D., Mathevet, P., Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study, Gynecol Oncol, 2005. 97: p. 727-32., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15943983

256. Cibula, D., Abu-Rustum, N. R., Dusek, L., Zikan, M., Zaal, A., Sevcik, L., et.al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer, Gynecol Oncol, 2012. 124: p. 496-501., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22120175

257. Martinez, A., Mery, E., Ferron, G., Querleu, D., Incidence of micrometastases in histologically negative para-aortic lymph nodes in advanced cervical cancer patients, Gynecol Oncol, 2010. 119: p. 76-80., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20667586

258. Zand, B., Euscher, E. D., Soliman, P. T., Schmeler, K. M., Coleman, R. L., Frumovitz, M., et.al. Rate of para-aortic lymph node micrometastasis in patients with locally advanced cervical cancer, Gynecol Oncol, 2010. 119: p. 422-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837355

259. Lee, Y. J., Kim, D. Y., Lee, S. W., Park, J. Y., Suh, D. S., Kim, J. H., et.al. A postoperative scoring system for distant recurrence in node-positive cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection with para-aortic lymph node sampling or dissection, Gynecol Oncol, 2017. 144(3): p. 536-540., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28108027

260. Jia, SZ, Yang, D, Yang, XJ, Wang, R, Yang, X, Huang, MN, et.al. Risk stratification of node-positive early-stage cervical cancer treated with radical hysterectomy followed by chemoradiotherapy: a retrospective single-center study., Radiat Oncol, 2025. 20 (1)(1): p. 73., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40361146/

261. Olthof, EP, Mom, CH, Snijders, MLH, Wenzel, HHB, van der Velden, J, van der Aa, MA, The prognostic value of the number of positive lymph nodes and the lymph node ratio in early-stage cervical cancer., Acta Obstet Gynecol Scand, 2022. 101 (5)(5): p. 550-557., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35218205/

262. Wang, Y, Liu, X, Liu, J, Liu, L, Ma, Y, Should all cervical cancer patients with positive lymph node receive definitive radiotherapy: a population-based comparative study., Arch Gynecol Obstet, 2025. 311 (1)(1): p. 123-134., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39751823/

263. Chen, M, Wang, Y, Chen, Y, Han, L, Zheng, A, The prognostic values of lymph node ratio for gynecological cancer: a systematic review and meta-analysis., Front Oncol, 2024. 14 (): p. 1475348., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39411125/

264. Horn, LC, Hentschel, B, Galle, D, Bilek, K, Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases is of prognostic value in carcinoma of the cervix uteri., Gynecol Oncol, 2008. 108 (1)(1): p. 63-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17920109/

265. Wright, A. A., Howitt, B. E., Myers, A. P., Dahlberg, S. E., Palescandolo, E., Van Hummelen, P., et.al. Oncogenic mutations in cervical cancer: genomic differences between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix, Cancer, 2013. 119(21): p. 3776-83., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037752

266. Ojesina, A. I., Lichtenstein, L., Freeman, S. S., Pedamallu, C. S., Imaz-Rosshandler, I., Pugh, T. J., et.al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas, Nature, 2014. 506(7488): p. 371-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24390348

267. Cancer Genome Atlas Research, Network, Albert Einstein College of, Medicine, Analytical Biological, Services, Barretos Cancer, Hospital, Baylor College of, Medicine, Beckman Research Institute of City of, Hope, et.al. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer, Nature, 2017. 543(7645): p. 378-384., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28112728

268. Mirkovic, J., Sholl, L. M., Garcia, E., Lindeman, N., MacConaill, L., Hirsch, M., et.al. Targeted genomic profiling reveals recurrent KRAS mutations and gain of chromosome 1q in mesonephric carcinomas of the female genital tract, Mod Pathol, 2015. 28(11): p. 1504-14., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26336887

269. Brambs, CE, Horn, LC, Hiller, R, Krücken, I, Braun, C, Christmann, C, et.al. Mesonephric-like adenocarcinoma of the female genital tract: possible role of KRAS-targeted treatment-detailed molecular analysis of a case series and review of the literature for targetable somatic KRAS-mutations., J Cancer Res Clin Oncol, 2023. 149 (17)(17): p. 15727-15736., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37668797/

270. Zagouri, F., Sergentanis, T. N., Chrysikos, D., Filipits, M., Bartsch, R., Molecularly targeted therapies in cervical cancer. A systematic review, Gynecol Oncol, 2012. 126: p. 291-303., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22504292

271. Roszik, J., Ring, K. L., Wani, K. M., Lazar, A. J., Yemelyanova, A. V., Soliman, P. T., et.al. Gene Expression Analysis Identifies Novel Targets for Cervical Cancer Therapy, Front Immunol, 2018. 9: p. 2102., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30283446

272. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., Jemal, A., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, CA Cancer J Clin, 2018. 68(6): p. 394-424., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593

273. Denschlag, D, Czogalla, B, Heitz, F, Kerkmann, M, Fangmann, LC, Klecker, PH, et.al. Evaluation of Baseline Characteristics and Therapeutic Management Strategies in Metastatic Cervical Cancer in Germany: A Multicentric Retrospective Longitudinal Observational Study: A Quality Assurance Initiative of the AGO-Study Group and AGO-OK Uterus., Geburtshilfe Frauenheilkd, 2025. 85 (5)(5): p. 520-532., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40386500/

274. Wang, H, Ni, C, Xiao, W, Yang, T, Sun, W, Comparison of Radical Surgery and Radiotherapy for the Treatment of Early-Stage Cervical Carcinoma: A Meta-Analysis., Oncol Res Treat, 2021. 44 (4)(4): p. 176-183., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33706315/

275. Vistad, I, Fosså, SD, Dahl, AA, A critical review of patient-rated quality of life studies of long-term survivors of cervical cancer., Gynecol Oncol, 2006. 102 (3)(3): p. 563-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16716379/

276. Mota, F., Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities, Acta Obstet Gynecol Scand, 2003. 82: p. 505-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12780420/

277. Kalliala, I., Nieminen, P., Dyba, T., Pukkala, E., Anttila, A., Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology, Gynecol Oncol, 2007. 105: p. 228-33., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17289128/

278. Martin-Hirsch, P. P., Paraskevaidis, E., Bryant, A., Dickinson, H. O., Keep, S. L., Surgery for cervical intraepithelial neoplasia, Cochrane Database Syst Rev, 2010. p. CD001318., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20556751/

279. Mehlhorn, G., Lanowska, M., Thiel, F., Köhler, C., Beckmann, M.W., GebFra-Refresher: Organerhaltende operative Methoden im Bereich der Cervix uteri, Geburtsh Frauenheilk, 2008. 68: p. R121-R144., https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2008-1039163?lang=en&device=desktop

280. Koch, M. C., Hautmann, S., Thiel, F., Beckmann, M. W., Mehlhorn, G., Ist die Messerkonisation mit anschließender Sturmdorfnaht Out? Gilt die Meinung: „Eine Messerkonisation macht heute kein Mensch mehr!?“ Wie ist der Stellenwert der Laserkonisation? Wie ist es mit der Bewertung der Schnittränder beim Lasern? Ist nicht beim Lasern der Aufwand viel zu hoch und teuer?,

gynäkologische Praxis, 2014., https://www.med-search.info/mgof-xaveropp/praxis-zeitschriften/start.xav?start=%2F%2F*%5B@attr_id=%27gp-038-04-0645-0.pdf%27+and+@outline_id=%27gp-038-04-0645-0.pdf%27%5D&

281. AWMF, Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms, 2008.

282. Covens, A., Rosen, B., Murphy, J., Laframboise, S., DePetrillo, A. D., Lickrish, G., et.al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix?, Gynecol Oncol, 2002. 84: p. 145-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11748991/

283. Jolley, J. A., Battista, L., Wing, D. A., Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature, Am J Perinatol, 2007. 24: p. 531-9., https://www.researchgate.net/publication/5946235_Management_of_Pregnancy_after_Radical_Trachelectomy_Case_Reports_and_Systematic_Review_of_the_Literature

284. Schneider, A., Erdemoglu, E., Chiantera, V., Reed, N., Morice, P., Rodolakis, A., et.al. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early-stage cervical cancer, Int J Gynecol Cancer, 2012. 22: p. 659-66., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22398708/

285. Smith, A. L., Frumovitz, M., Schmeler, K. M., dos Reis, R., Nick, A. M., Coleman, R. L., et.al. Conservative surgery in early-stage cervical cancer: what percentage of patients may be eligible for conization and lymphadenectomy?, Gynecol Oncol, 2010. 119: p. 183-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20708227/

286. Suri, A., Frumovitz, M., Milam, M. R., dos Reis, R., Ramirez, P. T., Preoperative pathologic findings associated with residual disease at radical hysterectomy in women with stage IA2 cervical cancer, Gynecol Oncol, 2009. 112: p. 110-3., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4361069/

287. Lee, S. W., Kim, Y. M., Son, W. S., You, H. J., Kim, D. Y., Kim, J. H., et.al. The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma, Acta Obstet Gynecol Scand, 2009. 88: p. 209-15., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19093236/

288. Chen, H, Chen, Y, Zheng, A, Tan, X, Han, L, Clinical Outcomes Between Completion and Abandonment of Radical Hysterectomy in Early-Stage Cervical Cancer Patients with Lymph Nodal Involvement Identified During Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis., Ann Surg Oncol, 2024. 31 (13)(13): p. 8954-8960., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39373932/

289. Ang, C., Bryant, A., Barton, D. P., Pomel, C., Naik, R., Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies, Cochrane Database Syst Rev, 2014. 2: p. CD010449., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24497188/

290. Abu-Rustum, NR, Yashar, CM, Arend, R, Barber, E, Bradley, K, Brooks, R, et.al. NCCN Guidelines® Insights: Cervical Cancer, Version 1.2024., J Natl Compr Canc Netw, 2023. 21 (12)(12): p. 1224-1233., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38081139/

291. Piver, M. S., Rutledge, F., Smith, J. P., Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer, Obstet Gynecol, 1974. 44: p. 265-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4417035/

292. Verleye, L, Vergote, I, Reed, N, Ottevanger, PB, Quality assurance for radical hysterectomy for cervical cancer: the view of the European Organization for Research and Treatment of Cancer--Gynecological Cancer Group (EORTC-GCG)., Ann Oncol, 2009. 20 (10)(10): p. 1631-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19556323/

293. Querleu, D., Morrow, C. P., Classification of radical hysterectomy, Lancet Oncol, 2008. 9(3): p. 297-303., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308255/

294. Morelli, M., Venturella, R., Mocciaro, R., Di Cello, A., Rania, E., Lico, D., et.al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere, Gynecol Oncol, 2013. 129(3): p. 448-51., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558052

295. Van Lieshout, L. A. M., Pijlman, B., Vos, M. C., de Groot, M. J. M., Houterman, S., Coppus, Sfpj, et.al. Opportunistic salpingectomy in women undergoing hysterectomy: Results from the HYSTUB randomised controlled trial, Maturitas, 2018. 107: p. 1-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29169572

296. Dietl, J., Wischhusen, J., Hausler, S. F., The post-reproductive Fallopian tube: better removed?, Hum Reprod, 2011. 26: p. 2918-24., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849300

297. Falconer, H., Yin, L., Gronberg, H., Altman, D., Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study, J Natl Cancer Inst, 2015. 107(2):, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25628372

298. Kho, R. M., Wechter, M. E., Operative Outcomes of Opportunistic Bilateral Salpingectomy at the Time of Benign Hysterectomy in Low-Risk Premenopausal Women: A Systematic Review, J Minim Invasive Gynecol, 2017. 24(2): p. 218-229., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27988392

299. Fan, Y, Wang, MY, Mu, Y, Mo, SP, Zheng, A, Li, JK, Ovarian metastasis in women with cervical carcinoma in stages IA to IIB: A systematic review and meta-analysis., Medicine (Baltimore), 2020. 99 (31)(31): p. e21146., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32756092/

300. Shimada, M., Kigawa, J., Nishimura, R., Yamaguchi, S., Kuzuya, K., Nakanishi, T., et.al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix, Gynecol Oncol, 2006. 101: p. 234-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16300819

301. Ramirez, PT, Robledo, KP, Frumovitz, M, Pareja, R, Ribeiro, R, Lopez, A, et.al. LACC Trial: Final Analysis on Overall Survival Comparing Open Versus Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer., J Clin Oncol, 2024. 42 (23)(23): p. 2741-2746., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38810208/

302. Smith, AJB, Jones, TN, Miao, D, Fader, AN, Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis., J Minim Invasive Gynecol, 2021. 28 (3)(3): p. 544-555.e7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33359291/

303. Hwang, JH, Kim, BW, Comparison of Survival Outcomes after Laparoscopic Radical Hysterectomy versus Abdominal Radical Hysterectomy in Patients with Cervical Cancer., J Minim Invasive Gynecol, 2021. 28 (5)(5): p. 971-981.e3., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33321255/

304. Sun, S, Cai, J, Li, R, Wang, Y, Zhao, J, Huang, Y, et.al. A meta-analysis of survival after minimally invasive radical hysterectomy versus abdominal radical hysterectomy in cervical cancer: center-associated factors matter., Arch Gynecol Obstet, 2022. 306 (3)(3): p. 623-637., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35061066/

305. Yu, Y, Deng, T, Gu, S, Minimally invasive surgery and abdominal radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: A meta-analysis., Int J Gynaecol Obstet, 2022. 157 (2)(2): p. 255-264., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34165795/

306. Nasioudis, D, Albright, BB, Ko, EM, Haggerty, AF, Giuntoli Ii, RL, Kim, SH, et.al. Oncologic outcomes of minimally invasive versus open radical hysterectomy for early stage cervical carcinoma and tumor size , Int J Gynecol Cancer, 2021. 31 (7)(7): p. 983-990., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34016701/

307. Plante, M, Mahner, S, Sebastianelli, A, Bessette, P, Lambaudie, E, Guyon, F, et.al. Minimally invasive compared to open surgery in patients with low-risk cervical cancer following simple hysterectomy: An exploratory analysis from the Gynegologic Cancer Intergroup/Canadian Cancer

Trials Group CX.5/SHAPE trial., Int J Gynecol Cancer, 2025. 35 (1)(1): p. 100001., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39878257/

308. Ramirez, P. T., Robledo, K. P., Frumovitz, M., Pareja, R., Ribeiro, R., Lopez, A., et.al. LACC Trial: Final Analysis on Overall Survival Comparing Open Versus Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer, J Clin Oncol, 2024. 42(23): p. 2741-2746., https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.02335?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

309. Nasioudis, D., Albright, B. B., Ko, E. M., Haggerty, A. F., Giuntoli Ii, R. L., Kim, S. H., et.al. Oncologic outcomes of minimally invasive versus open radical hysterectomy for early stage cervical carcinoma and tumor size <2 cm: a systematic review and meta-analysis, Int J Gynecol Cancer, 2021. 31(7): p. 983-990., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1048891X24005437

310. Kampers, J, Gerhardt, E, Sibbertsen, P, Flock, T, Klapdor, R, Hertel, H, et.al. Protective operative techniques in radical hysterectomy in early cervical carcinoma and their influence on disease-free and overall survival: a systematic review and meta-analysis of risk groups., Arch Gynecol Obstet, 2021. 304 (3)(3): p. 577-587., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34021804/

311. Marchand, G, Masoud, AT, Abdelsattar, A, King, A, Ulibarri, H, Parise, J, et.al. Meta-analysis of laparoscopic radical hysterectomy, excluding robotic assisted versus open radical hysterectomy for early stage cervical cancer., Sci Rep, 2023. 13 (1)(1): p. 273., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36609438/

312. Song, Y. L., Li, R. Z., Feng, B. J., Lu, Y. H., Wang, L. F., Wang, Z. Y., et.al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy with protective colpotomy for early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis, Eur J Surg Oncol, 2024. 50(4): p. 108240., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798324002920

313. Obermair, A, Asher, R, Pareja, R, Frumovitz, M, Lopez, A, Moretti-Marques, R, et.al. Incidence of adverse events in minimally invasive vs open radical hysterectomy in early cervical cancer: results of a randomized controlled trial., Am J Obstet Gynecol, 2020. 222 (3)(3): p. 249.e1-249.e10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31586602/

314. Kampers, J., Gerhardt, E., Sibbertsen, P., Flock, T., Hertel, H., Klapdor, R., et.al. Perioperative morbidity of different operative approaches in early cervical carcinoma: a systematic review and meta-analysis comparing minimally invasive versus open radical hysterectomy, Arch Gynecol Obstet, 2022. 306(2): p. 295-314., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9349163/

315. Zeng, Z., Liu, J., Lv, T., Feng, Z., Zhang, L., Liao, Q., Evaluation of the efficacy of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and abdominal radical hysterectomy for treating cervical cancer: a meta-analysis, Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne, 2022. 17(1): p. 69-82., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35251391/

316. Li, Y., Kong, Q., Wei, H., Wang, Y., Comparison of the complications between minimally invasive surgery and open surgical treatments for early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis, PLoS One, 2021. 16(7): p. e0253143., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8248723/

317. Obermair, A., Asher, R., Pareja, R., Frumovitz, M., Lopez, A., Moretti-Marques, R., et.al. Incidence of adverse events in minimally invasive vs open radical hysterectomy in early cervical cancer: results of a randomized controlled trial, Am J Obstet Gynecol, 2020. 222(3): p. 249.e1-249.e10., https://www.ajog.org/article/S0002-9378(19)31165-2/fulltext

318. Zheng, S., Liu, X., Cheng, L., Wu, Q., Meng, F., Effect of minimally invasive surgery and laparotomy on wound infection and postoperative and intraoperative complications in the management

of cervical cancer: A meta-analysis, Int Wound J, 2023. 20(4): p. 1061-1071., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36111540/

319. Yun, Z., Li, X., Zhu, D., Li, L., Jiang, S., A meta-analysis examining the impact of open surgical therapy versus minimally invasive surgery on wound infection in females with cervical cancer, Int Wound J, 2024. 21(4): p. e14535., https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iwj.14535?msockid=332f510bf3de6e9403314678f2e76f30

320. Taliento, C, Scutiero, G, Arcieri, M, Pellecchia, G, Tius, V, Bogani, G, et.al. Simple hysterectomy versus radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis., Eur J Surg Oncol, 2024. 50 (4)(4): p. 108252., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38471373/

321. Wu, J, Logue, T, Kaplan, SJ, Melamed, A, Tergas, AI, Khoury-Collado, F, et.al. Less radical surgery for early-stage cervical cancer: a systematic review., Am J Obstet Gynecol, 2021. 224 (4)(4): p. 348-358.e5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306971/

322. Zeng, S, Xiao, S, Xu, Y, Yang, P, Hu, C, Jin, X, et.al. Efficacy and safety analysis of non-radical surgery for early-stage cervical cancer (IA2 ~ IB1): a systematic review and meta-analysis., Front Med (Lausanne), 2024. 11 (): p. 1337752., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38745744/

323. Plante, M, Kwon, JS, Ferguson, S, Samouëlian, V, Ferron, G, Maulard, A, et.al. Simple versus Radical Hysterectomy in Women with Low-Risk Cervical Cancer., N Engl J Med, 2024. 390 (9)(9): p. 819-829., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38416430/

324. Mahner, S, Trillsch, F, Kwon, JS, Ferguson, SE, Bessette, P, Sebastianelli, A, et.al. Surgical approach, preoperative LEEP/conization and patterns of recurrence and death in low-risk cervical cancer - exploratory analysis from the CCTG CX.5/SHAPE trial., Int J Surg, 2025. ():, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40694021/

325. Han, L, Chen, Y, Zheng, A, Chen, H, Effect of preoperative cervical conization before hysterectomy on survival and recurrence of patients with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis., Gynecol Oncol, 2023. 174 (): p. 167-174., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37207501/

326. Zhu, X, Ye, L, Fu, Y, You, B, Lu, W, Radical Hysterectomy With Preoperative Conization in Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review and Pairwise and Network Meta-Analysis., J Minim Invasive Gynecol, 2024. 31 (3)(3): p. 193-199., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38016630/

327. Wang, Y, Ma, B, Li, W, Li, P, The efficacy of pre-operative conization in patients undergoing surgical treatment for early-stage cervical cancer: A meta-analysis., Eur J Surg Oncol, 2023. 49 (11)(11): p. 106995., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37527959/

328. Ferguson, SE, Brotto, LA, Kwon, J, Samouelian, V, Ferron, G, Maulard, A, et.al. Sexual Health and Quality of Life in Patients With Low-Risk Early-Stage Cervical Cancer: Results From GCIG/CCTG CX.5/SHAPE Trial Comparing Simple Versus Radical Hysterectomy., J Clin Oncol, 2025. 43 (2)(2): p. 167-179., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39353164/

329. Sia, TY, Chen, L, Melamed, A, Tergas, AI, Khoury-Collado, F, Hou, JY, et.al. Trends in Use and Effect on Survival of Simple Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer., Obstet Gynecol, 2019. 134 (6)(6): p. 1132-1143., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31764721/

330. Zhang, Q., Li, W., Kanis, M. J., Qi, G., Li, M., Yang, X., et.al. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis, Oncotarget, 2017. 8(28): p. 46580-46592., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418849

331. Plante, M., Renaud, M. C., Francois, H., Roy, M., Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature, Gynecol Oncol, 2004. 94(3): p. 614-23., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15350349

332. Guo, J, Hu, Q, Deng, Z, Jin, X, Outcomes of Trachelectomy vs. Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis., Front Surg, 2021. 8 (): p. 735944., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34859038/

333. Prodromidou, A, Iavazzo, C, Fotiou, A, Psomiadou, V, Douligeris, A, Vorgias, G, et.al. Short- and long term outcomes after abdominal radical trachelectomy versus radical hysterectomy for early stage cervical cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis., Arch Gynecol Obstet, 2019. 300 (1)(1): p. 25-31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31062151/

334. Einstein, M. H., Park, K. J., Sonoda, Y., Carter, J., Chi, D. S., Barakat, R. R., et.al. Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer: a comparison of surgical and pathologic outcomes, Gynecol Oncol, 2009. 112(1): p. 73-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18973933

335. Wright, JD, Grigsby, PW, Brooks, R, Powell, MA, Gibb, RK, Gao, F, et.al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy., Cancer, 2007. 110 (6)(6): p. 1281-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17654664/

336. Shim, S. H., Lim, M. C., Kim, H. J., Lee, M., Nam, E. J., Lee, J. Y., et.al. Can simple trachelectomy or conization show comparable survival rate compared with radical trachelectomy in IA1 cervical cancer patients with lymphovascular space invasion who wish to save fertility? A systematic review and guideline recommendation, PLoS One, 2018. 13(1): p. e0189847., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29385139

337. Ramirez, P. T., Pareja, R., Rendon, G. J., Millan, C., Frumovitz, M., Schmeler, K. M., Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care?, Gynecol Oncol, 2014. 132(1): p. 254-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24041877

338. Kohler, C, Plaikner, A, Siegler, K, Hertel, H, Hasenbein, K, Petzel, A, et.al. Radical vaginal trachelectomy: long-term oncologic and fertility outcomes in patients with early cervical cancer., Int J Gynecol Cancer, 2024. 34 (6)(6): p. 799-805., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38599782/

339. Salvo, G, Ramirez, PT, Leitao, MM, Cibula, D, Wu, X, Falconer, H, et.al. Open vs minimally invasive radical trachelectomy in early-stage cervical cancer: International Radical Trachelectomy Assessment Study., Am J Obstet Gynecol, 2022. 226 (1)(1): p. 97.e1-97.e16., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34461074/

340. Han, L, Chen, Y, Zheng, A, Tan, X, Chen, H, Minimally invasive versus abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis., Am J Cancer Res, 2023. 13 (9)(9): p. 4466-4477., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37818069/

341. Speiser, Dorothee, Köhler, Christhardt, Schneider, Achim, Mangler, Mandy, Radikale vaginale Trachelektomie, Dtsch Arztebl International, 2013. 110(17): p. 289-295., https://www.aerzteblatt.de/archiv/radikale-vaginale-trachelektomie-e98bfd60-33dc-4d67-a4f8-a0b1090410b2

342. Bentivegna, E., Maulard, A., Pautier, P., Chargari, C., Gouy, S., Morice, P., Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature, Fertil Steril, 2016. 106(5): p. 1195-1211 e5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27430207

343. Fricová, L, Kommoss, S, Scambia, G, Ferron, G, Kocián, R, Harter, P, et.al. Reproductive outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer - results of the multicenter FERTISS study., Gynecol Oncol, 2024. 190 (): p. 179-185., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39197417/

344. Slama, J, Runnebaum, IB, Scambia, G, Angeles, MA, Bahrehmand, K, Kommoss, S, et.al. Analysis of risk factors for recurrence in cervical cancer patients after fertility-sparing treatment: The

FERTIlity Sparing Surgery retrospective multicenter study., Am J Obstet Gynecol, 2023. 228 (4)(4): p. 443.e1-443.e10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36427596/

345. Boss, E. A., van Golde, R. J., Beerendonk, C. C., Massuger, L. F., Pregnancy after radical trachelectomy: a real option?, Gynecol Oncol, 2005. 99(3 Suppl 1): p. S152-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140367

346. Selo-Ojeme, D. O., Ind, T., Shepherd, J. H., Isthmic stenosis following radical trachelectomy, J Obstet Gynaecol, 2002. 22(3): p. 327-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12521522

347. Pareja, R., Rendon, G. J., Vasquez, M., Echeverri, L., Sanz-Lomana, C. M., Ramirez, P. T., Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes, Gynecol Oncol, 2015. 137(3): p. 574-80., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25827293

348. van Kol, KGG, Vergeldt, TFM, Bekkers, RLM, Abdominal radical trachelectomy versus chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in stage 1B2 (FIGO 2018) cervical cancer. A systematic review on fertility and recurrence rates., Gynecol Oncol, 2019. 155 (3)(3): p. 515-521., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606284/

349. Favre, G, Guani, B, Balaya, V, Magaud, L, Lecuru, F, Mathevet, P, Sentinel Lymph-Node Biopsy in Early-Stage Cervical Cancer: The 4-Year Follow-Up Results of the Senticol 2 Trial., Front Oncol, 2020. 10 (): p. 621518., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33680944/

350. Mathevet, P, Lécuru, F, Uzan, C, Boutitie, F, Magaud, L, Guyon, F, et.al. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2)., Eur J Cancer, 2021. 148 (): p. 307-315., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33773275/

351. Gianoni, M, Mathevet, P, Uzan, C, Bats, AS, Magaud, L, Boutitie, F, et.al. Does the Sentinel Lymph Node Sampling Alone Improve Quality of Life in Early Cervical Cancer Management?, Front Surg, 2020. 7 (): p. 31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32596252/

352. Ronsini, C, De Franciscis, P, Carotenuto, RM, Pasanisi, F, Cobellis, L, Colacurci, N, The Oncological Implication of Sentinel Lymph Node in Early Cervical Cancer: A Meta-Analysis of Oncological Outcomes and Type of Recurrences., Medicina (Kaunas), 2022. 58 (11)(11):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36363496/

353. Chiyoda, T, Yoshihara, K, Kagabu, M, Nagase, S, Katabuchi, H, Mikami, M, et.al. Sentinel node navigation surgery in cervical cancer: a systematic review and metaanalysis., Int J Clin Oncol, 2022. 27 (8)(8): p. 1247-1255., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35612720/

354. Tu, H, Huang, H, Li, Y, Chen, X, Wang, C, Zheng, M, et.al. Sentinel-Lymph-Node Biopsy Alone or with Lymphadenectomy in Cervical Cancer., N Engl J Med, 2025. 393 (15)(15): p. 1463-1474., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41092328/

355. Baeten, IGT, Hoogendam, JP, Jeremiasse, B, Braat, AJAT, Veldhuis, WB, Jonges, GN, et.al. Indocyanine green versus technetium-99m with blue dye for sentinel lymph node detection in early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis., Cancer Rep (Hoboken), 2022. 5 (1)(1): p. e1401., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33973745/

356. Cheng-Yen Lai, J, Yang, MS, Lu, KW, Yu, L, Liou, WZ, Wang, KL, The role of sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: A systematic review., Taiwan J Obstet Gynecol, 2018. 57 (5)(5): p. 627-635., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342641/

357. Altgassen, C., Hertel, H., Brandstadt, A., Kohler, C., Durst, M., Schneider, A., et.al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group, J Clin

Oncol, 2008. 26(18): p. 2943-51., http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565880, http://jco.ascopubs.org/content/26/18/2943.full.pdf

358. Zarganis, P, Kondi-Pafiti, A, Arapantoni-Dadioti, P, Trivizaki, E, Velentzas, K, Vorgias, G, et.al. The sentinel node in cervical cancer patients: role of tumor size and invasion of lymphatic vascular space., In Vivo, 2009. 23 (3)(3): p. 469-73., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19454516/

359. Darlin, L, Persson, J, Bossmar, T, Lindahl, B, Kannisto, P, Måsbäck, A, et.al. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm., Gynecol Oncol, 2010. 117 (2)(2): p. 266-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20167355/

360. Balaya, V, Guani, B, Morice, P, Querleu, D, Fourchotte, V, Leblanc, E, et.al. Long-term oncological safety of sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: A post-hoc analysis of SENTICOL I and SENTICOL II cohorts., Gynecol Oncol, 2022. 164 (1)(1): p. 53-61., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34696894/

361. Sponholtz, SE, Mogensen, O, Hildebrandt, MG, Schledermann, D, Parner, E, Markauskas, A, et.al. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer - A national prospective multicenter study (SENTIREC trial)., Gynecol Oncol, 2021. 162 (3)(3): p. 546-554., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34226018/

362. Delara, R, Yang, J, Buckner-Petty, S, Magtibay, P, Butler, K, Surgical or imaging lymph node assessment in locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis., J Gynecol Oncol, 2020. 31 (6)(6): p. e79., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078589/

363. Marnitz, S, Tsunoda, AT, Martus, P, Vieira, M, Affonso Junior, RJ, Nunes, J, et.al. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB-IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study., Int J Gynecol Cancer, 2020. 30 (12)(12): p. 1855-1861., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293284/

364. Thelissen, AAB, Jürgenliemk-Schulz, IM, van der Leij, F, Peters, M, Gerestein, CG, Zweemer, RP, et.al. Upstaging by para-aortic lymph node dissection in patients with locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis., Gynecol Oncol, 2022. 164 (3)(3): p. 667-674., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34969533/

365. Hacker, NF, Wain, GV, Nicklin, JL, Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma., Int J Gynecol Cancer, 1995. 5 (4)(4): p. 250-256., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11578485/

366. Cheung, TH, Lo, KW, Yim, SF, Yau, SH, Yu, MM, Yeung, WK, Debulking metastatic pelvic nodes before radiotherapy in cervical cancer patients: a long-term follow-up result., Int J Clin Oncol, 2011. 16 (5)(5): p. 546-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21437570/

367. Olthof, EP, Wenzel, H, van der Velden, J, Spijkerboer, AM, Bekkers, R, Beltman, JJ, et.al. Treatment of bulky lymph nodes in locally advanced cervical cancer: boosting versus debulking., Int J Gynecol Cancer, 2022. 32 (7)(7): p. 861-868., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35483738/

368. Yun, BS, Lee, KB, Lee, KH, Chang, HK, Kim, JY, Lim, MC, et.al. Therapeutic effects of surgical debulking of metastatic lymph nodes in cervical cancer IIICr: a trial protocol for a phase III, multicenter, randomized controlled study (KGOG1047/DEBULK trial)., J Gynecol Oncol, 2024. 35 (5)(5): p. e57., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38330380/

369. Morice, P., Rouanet, P., Rey, A., Romestaing, P., Houvenaeghel, G., Boulanger, J. C., et.al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer, Oncologist, 2012. 17: p. 64-71., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22234626/

370. Chereau, E., C, De La Hosseraye, Ballester, M., Monnier, L., Rouzier, R., Touboul, E., et.al. The role of completion surgery after concurrent radiochemotherapy in locally advanced stages IB2-IIB cervical cancer, Anticancer Res, 2013. 33: p. 1661-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23564812/

371. Darus, C. J., Callahan, M. B., Nguyen, Q. N., Pastore, L. M., Schneider, B. F., Rice, L. W., et.al. Chemoradiation with and without adjuvant extrafascial hysterectomy for IB2 cervical carcinoma, Int J Gynecol Cancer, 2008. 18: p. 730-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17949426/

372. Lu, W, Lu, C, Yu, Z, Gao, L, Chemoradiotherapy alone vs. chemoradiotherapy and hysterectomy for locally advanced cervical cancer: A systematic review and updated meta-analysis., Oncol Lett, 2021. 21 (2)(2): p. 160., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33552278/

373. Colombo, P. E., Bertrand, M. M., Gutowski, M., Mourregot, A., Fabbro, M., Saint-Aubert, B., et.al. Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages IIB, IIA and bulky stages IB) after concurrent chemoradiation therapy: surgical morbidity and oncological results, Gynecol Oncol, 2009. 114: p. 404-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19555996/

374. Keys, Henry M., Bundy, Brian N., Stehman, Frederick B., Okagaki, Takashi, Gallup, Donald G., Burnett, Alexander F., et.al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group, Gynecologic Oncology, 2003. 89: p. 343-353., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12798694/

375. Touboul, C., Uzan, C., Mauguen, A., Gouy, S., Rey, A., Pautier, P., et.al. Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer, Oncologist, 2010. 15: p. 405-15., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332143/

376. Chargari, C, Tanderup, K, Planchamp, F, Chiva, L, Humphrey, P, Sturdza, A, et.al. ESGO/ESTRO quality indicators for radiation therapy of cervical cancer., Radiother Oncol, 2023. 183 (): p. 109589., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37268359/

377. Lin, Y., Chen, K., Lu, Z., Zhao, L., Tao, Y., Ouyang, Y., et.al. Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis, Radiat Oncol, 2018. 13(1): p. 177., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30217165

378. Du, X. L., Tao, J., Sheng, X. G., Lu, C. H., Yu, H., Wang, C., et.al. Intensity-modulated radiation therapy for advanced cervical cancer: a comparison of dosimetric and clinical outcomes with conventional radiotherapy, Gynecol Oncol, 2012. 125(1): p. 151-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198339

379. Gandhi, A. K., Sharma, D. N., Rath, G. K., Julka, P. K., Subramani, V., Sharma, S., et.al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87(3): p. 542-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074927

380. Ghadjar, P., Budach, V., Kohler, C., Jantke, A., Marnitz, S., Modern radiation therapy and potential fertility preservation strategies in patients with cervical cancer undergoing chemoradiation, Radiat Oncol, 2015. 10: p. 50., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25890342

381. Marnitz, S., Wlodarczyk, W., Neumann, O., Koehler, C., Weihrauch, M., Budach, V., et.al. Which technique for radiation is most beneficial for patients with locally advanced cervical cancer? Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon treatment, helical tomotherapy and volumetric arc therapy for primary radiation - an intraindividual comparison, Radiat Oncol, 2015. 10: p. 91., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25896675

382. Marnitz, S., Lukarski, D., Kohler, C., Wlodarczyk, W., Ebert, A., Budach, V., et.al. Helical tomotherapy versus conventional intensity-modulated radiation therapy for primary chemoradiation

in cervical cancer patients: an intraindividual comparison, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 81: p. 424-30., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20864270

383. Portelance, L., Chao, K. S. C., Grigsby, P. W., Bennet, H., Low, D., Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2001. 51: p. 261-266., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11516876

384. Roeske, J. C., Lujan, A., Rotmensch, J., Waggoner, S. E., Yamada, D., Mundt, A. J., Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 48: p. 1613-21., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121668

385. Song, S., Rudra, S., Hasselle, M. D., Dorn, P. L., Mell, L. K., Mundt, A. J., et.al. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy, Cancer, 2012., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22806897

386. Marnitz, S., Martus, P., Kohler, C., Stromberger, C., Asse, E., Mallmann, P., 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): p. 243-53., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26853333

387. Manders, D. B., Sims, T. T., Bailey, A., Hwang, L., Richardson, D. L., Miller, D. S., et.al. The Significance of Para-Aortic Nodal Size and the Role of Adjuvant Systemic Chemotherapy in Cervical Cancer: An Institutional Experience, Am J Clin Oncol, 2018. 41(12): p. 1225-1230., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782361

388. Oh, J., Seol, K. H., Choi, Y. S., Lee, J. W., Bae, J. Y., Clinical significance of lymph node size in locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy, Yeungnam Univ J Med, 2019. 36(2): p. 115-123., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31620623

389. Judith, H. B., JRamon, A. H., Mario, B. T., Juan, G. G., Francisco, P., Randomized prospective trial of extended field radiation therapy versus pelvic radiation therapy alone and with chemotherapy for advanced cervical cancer, preliminary report., International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1997. 39(2): p. 299-299., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S036030169780884X

390. Rotman, M., Pajak, T. F., Choi, K., Clery, M., Marcial, V., Grigsby, P. W., et.al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20, JAMA, 1995. 274(5): p. 387-93., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7616634, https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/389343

391. Chantalat, E., Vidal, F., Leguevaque, P., Lepage, B., Mathevet, P., Deslandres, M., et.al. Cervical cancer with paraaortic involvement: do patients truly benefit from tailored chemoradiation therapy? A retrospective study on 8 French centers, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015. 193: p. 118-22., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26295788

392. Jensen, L. G., Hasselle, M. D., Rose, B. S., Nath, S. K., Hasan, Y., Scanderbeg, D. J., et.al. Outcomes for patients with cervical cancer treated with extended-field intensity-modulated radiation therapy and concurrent cisplatin, Int J Gynecol Cancer, 2013. 23(1): p. 119-25., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23262521

393. Lee, K., Lee, S., Choi, J., Park, S., Shin, J., Lee, K., et.al. Promising results of extended-field radiation therapy and high dose rate brachytherapy with concurrent platinum-based chemotherapy for uterine cervical cancer with para-aortic lymph node involvement, Ejc Supplements, 2007. 5(4): p. 323-323., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359634907712144?via%3Dihub

394. Marnitz, S., Schram, J., Budach, V., Sackerer, I., Vercellino, G. F., Sehouli, J., et.al. Extended field chemoradiation for cervical cancer patients with histologically proven para-aortic lymph node metastases after laparaoscopic lymphadenectomy, Strahlenther Onkol, 2015. 191(5): p. 421-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25413986

395. Vargo, J. A., Kim, H., Choi, S., Sukumvanich, P., Olawaiye, A. B., Kelley, J. L., et.al. Extended field intensity modulated radiation therapy with concomitant boost for lymph node-positive cervical cancer: analysis of regional control and recurrence patterns in the positron emission tomography/computed tomography era, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. 90(5): p. 1091-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25303889

396. Hwang, L., Bailey, A., Lea, J., Albuquerque, K., Para-aortic nodal metastases in cervical cancer: a blind spot in the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system: current diagnosis and management, Future Oncol, 2015. 11(2): p. 309-22., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25591841

397. Lim, K., Small, W., Jr., Portelance, L., Creutzberg, C., Jurgenliemk-Schulz, I. M., Mundt, A., et.al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 79: p. 348-55., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472347

398. Shaverdian, N., Gondi, V., Sklenar, K. L., Dunn, E. F., Petereit, D. G., Straub, M. R., et.al. Effects of treatment duration during concomitant chemoradiation therapy for cervical cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 86(3): p. 562-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23561652

399. Tanderup, K., Fokdal, L. U., Sturdza, A., Haie-Meder, C., Mazeron, R., van Limbergen, E., et.al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer, Radiother Oncol, 2016. 120(3): p. 441-446., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27350396

400. Han, K., Milosevic, M., Fyles, A., Pintilie, M., Viswanathan, A. N., Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87(1): p. 111-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23849695

401. Haie-Meder, C., Potter, R., Van Limbergen, E., Briot, E., De Brabandere, M., Dimopoulos, J., et.al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV, Radiother Oncol, 2005. 74(3): p. 235-45., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15763303

402. Schmid, MP, Lindegaard, JC, Mahantshetty, U, Tanderup, K, Jürgenliemk-Schulz, I, Haie-Meder, C, et.al. Risk Factors for Local Failure Following Chemoradiation and Magnetic Resonance Image-Guided Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: Results From the EMBRACE-I Study., J Clin Oncol, 2023. 41 (10)(10): p. 1933-1942., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36599120/

403. Potter, R., Haie-Meder, C., Van Limbergen, E., Barillot, I., De Brabandere, M., Dimopoulos, J., et.al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology, Radiother Oncol, 2006. 78(1): p. 67-77., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16403584/

404. Report 89, J ICRU, 2013. 13(1-2): p. NP., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27335498

405. Tanderup, K, Nesvacil, N, Kirchheiner, K, Serban, M, Spampinato, S, Jensen, NBK, et.al. Evidence-Based Dose Planning Aims and Dose Prescription in Image-Guided Brachytherapy Combined With Radiochemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer., Semin Radiat Oncol, 2020. 30 (4)(4): p. 311-327., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32828387/

406. Knoth, J, Nout, RA, Pötter, R, Mahantshetty, U, Jürgenliemk-Schulz, I, Haie-Meder, C, et.al. Distant Metastasis After Chemoradiation and Image Guided Adaptive Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2025. 123 (2)(2): p. 503-512., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40354949/

407. Brotherton, J. M., Fridman, M., May, C. L., Chappell, G., Saville, A. M., Gertig, D. M., Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study, Lancet, 2011. 377(9783): p. 2085-92., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684381/

408. Green, J., Kirwan, J., Tierney, J., Vale, C., Symonds, P., Fresco, L., et.al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix, Cochrane Database Syst Rev, 2005. p. CD002225., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034873/

409. Wang, N., Guan, Q. L., Wang, K., Zhou, X., Gao, C., Yang, H. T., et.al. Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis (Structured abstract), Archives of Gynecology and Obstetrics, 2011. 283: p. 103-108., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20157716/

410. Keys, H. M., Bundy, B. N., Stehman, F. B., Muderspach, L. I., Chafe, W. E., Suggs, C. L., 3rd, et.al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma, N Engl J Med, 1999. 340: p. 1154-61., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10202166/

411. Morris, M., Eifel, P. J., Lu, J. D., Grigsby, P. W., Levenback, C., Stevens, R. E., et.al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer, New England Journal of Medicine, 1999. 340: p. 1137-1143., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10202164/

412. Peters, W.A., Liu, P.Y., Barrett, R. J., 2nd, Stock, R. J., Monk, B. J., Berek, J. S., et.al. Cisplatin, 5-Fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high risk, early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Report of a Phase III inter group study, Soc Gynecol Oncol, 1999., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10764420/

413. Rose, P. G., Bundy, B. N., Watkins, E. B., Thigpen, J. T., Deppe, G., Maiman, M. A., et.al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer, N Engl J Med, 1999. 340: p. 1144-53., https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199904153401502

414. Whitney, C. W., Sause, W., Bundy, B. N., Malfetano, J. H., Hannigan, E. V., Fowler, W. C., Jr., et.al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study, J Clin Oncol, 1999. 17: p. 1339-48., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10334517/

415. Group, Meta-Analysis, Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials, J Clin Oncol, 2008. 26: p. 5802-12., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001332/

416. Lukka, H., Hirte, H., Fyles, A., Thomas, G., Elit, L., Johnston, M., et.al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer-a meta-analysis, Clin Oncol (R Coll Radiol), 2002. 14: p. 203-12., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12109823/

417. Landoni, F., Maneo, A., Colombo, A., Placa, F., Milani, R., Perego, P., et.al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer, Lancet, 1997. 350: p. 535-40., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9284774/

418. Moore, K. N., Gold, M. A., McMeekin, D. S., Zorn, K. K., Vesicovaginal fistula formation in patients with Stage IVA cervical carcinoma, Gynecol Oncol, 2007. 106: p. 498-501., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17561235/

419. Gupta, S., Maheshwari, A., Parab, P., Mahantshetty, U., Hawaldar, R., Sastri Chopra, S., 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): p. 1548-1555., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29432076

420. G, Kenter, S, Greggi, Vergote, Ignace, al., et., Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIb cervical cancer, EORTC 55994., J Clin Oncol, 2019. 37:, https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5503

421. Zou, W., Han, Y., Zhang, Y., Hu, C., Feng, Y., Zhang, H., et.al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus concurrent chemoradiotherapy in stage IB2-IIB cervical cancer: A systematic review and meta-analysis, PLoS One, 2019. 14(11): p. e0225264., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31725793

422. Marchetti, C., Fagotti, A., Tombolini, V., Scambia, G., De Felice, F., Survival and toxicity in neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus definitive chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis, Cancer Treat Rev, 2020. 83: p. 101945., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838220

423. Tripathi, A., Rawat, S., Comparative Study of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Definitive Chemoradiotherapy Versus Definitive Chemoradiotherapy Alone in Locally Advanced Carcinoma of Cervix, J Obstet Gynaecol India, 2019. 69(6): p. 546-552., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31844371

424. Chino, J, Erickson, B, Gaffney, D, Hsu, IC, Kamrava, M, Kim, Y, et.al. The American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidance for hybrid intracavitary interstitial brachytherapy for locally advanced cervical cancer., Brachytherapy, 2025. 24 (4)(4): p. 463-478., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40447530/

425. Sapienza, LG, Jhingran, A, Kollmeier, MA, Lin, LL, Calsavara, VF, Gomes, MJL, et.al. Decrease in uterine perforations with ultrasound image-guided applicator insertion in intracavitary brachytherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis., Gynecol Oncol, 2018. 151 (3)(3): p. 573-578., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30333082/

426. Pareek, V, Barthwal, M, Giridhar, P, Patil, PA, Upadhyay, AD, Mallick, S, A phase III randomised trial of trans-abdominal ultrasound in improving application quality and dosimetry of intra-cavitary brachytherapy in locally advanced cervical cancer., Gynecol Oncol, 2021. 160 (2)(2): p. 375-378., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293047/

427. Knoth, J, Nesvacil, N, Sturdza, A, Kronreif, G, Widder, J, Kirisits, C, et.al. Toward 3D-TRUS image-guided interstitial brachytherapy for cervical cancer., Brachytherapy, 2022. 21 (2)(2): p. 186-192., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34876361/

428. Green, J., Kirwan, J., Tierney, J., Vale, C., Symonds, P., Fresco, L., et.al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix, Cochrane Database Syst Rev, 2005. p. CD002225., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034873

429. Wang, N., Guan, Q. L., Wang, K., Zhou, X., Gao, C., Yang, H. T., et.al. Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis (Structured abstract), Archives of Gynecology and Obstetrics, 2011. 283: p. 103-108., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20157716

430. Lukka, H, Johnston, M, Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer: a meta-analysis., Clin Oncol (R Coll Radiol), 2004. 16 (2)(2): p. 160-1., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15074747/

431. Rosa, DD, Medeiros, LR, Edelweiss, MI, Pohlmann, PR, Stein, AT, Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2012. 6 (6)(6): p. CD005342., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22696349/

432. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis., Cochrane Database Syst Rev, 2010. 2010 (1)(1): p. CD008285., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091664/

433. Rogers, Linda, Siu Shing Shun, N., Luesley, David, Bryant, Andrew, Dickinson Heather, O., Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancerJohn Wiley & Sons, Ltd, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22592722/

434. Wang, S. S., Bratti, M. C., Rodriguez, A. C., Herrero, R., Burk, R. D., Porras, C., et.al. Common variants in immune and DNA repair genes and risk for human papillomavirus persistence and progression to cervical cancer, J Infect Dis, 2009. 199: p. 20-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19012493/

435. Sedlis, A., Bundy, B. N., Rotman, M. Z., Lentz, S. S., Muderspach, L. I., Zaino, R. J., A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study, Gynecol Oncol, 1999. 73: p. 177-83., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10329031

436. Monk, B. J., Wang, J. M., Im, S., Stock, R. J., Peters, W. A., Liu, P. Y., et.al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial, Gynecologic Oncology, 2005. 96(3): p. 721-728., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15721417/

437. Peters, W. A., 3rd, Liu, P. Y., Barrett, R. J., 2nd, Stock, R. J., Monk, B. J., Berek, J. S., et.al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix, J Clin Oncol, 2000. 18: p. 1606-13., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10764420

438. Cibula, D, Akilli, H, Jarkovsky, J, van Lonkhuijzen, L, Scambia, G, Meydanli, MM, et.al. Role of adjuvant therapy in intermediate-risk cervical cancer patients - Subanalyses of the SCCAN study., Gynecol Oncol, 2023. 170 (): p. 195-202., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36706646/

439. da Silva, PHCM, Molino, GOG, Dias, MMF, Pereira, AGA, Pimenta, NDS, Cavalcante, DVS, et.al. Adjuvant Radiotherapy for Intermediate-Risk Early-Stage Cervical Cancer Post Radical Hysterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis., J Clin Med, 2025. 14 (11)(11):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40507766/

440. Ripepi, C, Cracco, F, Ricci, G, Nappi, L, Restaino, S, Vizzielli, G, et.al. Adjuvant Therapy in "Intermediate-Risk" Early-Stage Cervical Cancer: To Treat or Not to Treat? Systematic Review and Meta-Analysis., Cancers (Basel), 2025. 17 (8)(8):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40282496/

441. Baiocchi, G, Zanvettor, PH, Lopes, A, Ribeiro, R, Pinto, GLS, Kanaguchi, G, et.al. Reconsidering adjuvant radiotherapy in intermediate-risk cervical cancer: findings from the CIRCOL study group., Int J Gynecol Cancer, 2025. 35 (12)(12): p. 102723., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41175782/

442. Haesen, J, Salihi, R, Van Gorp, T, Van Nieuwenhuysen, E, Han, SN, Christiaens, M, et.al. Radical hysterectomy without adjuvant radiotherapy in patients with cervix carcinoma FIGO 2009 IB1,

with or without positive Sedlis criteria., Gynecol Oncol, 2021. 162 (3)(3): p. 539-545., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34253389/

443. Petousis, S, Almperis, A, Margioula-Siarkou, C, Guyon, F, Pergialiotis, V, Thomakos, N, et.al. Adjuvant Treatment for Surgically-Treated Cervical Cancer Patients: A Comprehensive Review., Cancers (Basel), 2025. 17 (22)(22):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41301072/

444. Zhou, N, Beavis, AL, Lin, LL, Neibart, SS, Chino, J, Pierce, JY, et.al. Embracing and implementing the WHO cervical cancer elimination campaign goals: A consensus statement by SGO, ACOG, ASCCP, ASTRO, and ABS on minimum quality care standards for cervical cancer patients in the U.S., Gynecol Oncol, 2025. 200 (): p. 193-202., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40947175/

445. Pol, FJ, Zusterzeel, PL, van Ham, MA, Kuijpers, DA, Bulten, J, Massuger, LF, Satellite lymphovascular space invasion: An independent risk factor in early stage cervical cancer., Gynecol Oncol, 2015. 138 (3)(3): p. 579-84., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26126782/

446. Zhang, H, Yu, R, Zhang, L, Wang, R, Xiao, L, Chemotherapy versus chemoradiotherapy for FIGO stages IB1 and IIA1 cervical squamous cancer patients with lymphovascular space invasion: a retrospective study., BMC Cancer, 2022. 22 (1)(1): p. 202., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35193525/

447. Agustí, N, Viveros-Carreño, D, Wu, CF, Wilke, RN, Kanbergs, A, Barajas, K, et.al. Adjuvant Chemoradiotherapy vs Radiotherapy Alone for Patients With Intermediate-Risk Cervical Cancer., JAMA Oncol, 2025. 11 (5)(5): p. 511-518., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40079948/

448. Ryu, SY, Deng, W, Albuquerque, K, Koh, WJ, Mayadev, J, Heugel, A, et.al. Randomized phase III trial of adjuvant radiation versus chemoradiation in intermediate-risk, early-stage cervical cancer following radical hysterectomy and lymphadenectomy: results from NRG Oncology/GOG-263/KGOG 1008., Ann Oncol, 2025. 36 (12)(12): p. 1514-1524., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40947016/

449. Chase, DM, Huang, HQ, Deng, W, Koh, WJ, Rodgers, W, Small, W, et.al. Patient-reported outcomes of a randomized phase III clinical trial of adjuvant radiation versus chemoradiation in intermediate risk, stage I/IIA cervical cancer patients treated with initial radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (NRG/GOG-0263)., Gynecol Oncol, 2025. 202 (): p. 102-109., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41056581/

450. Cibula, D, Borčinová, M, Kocian, R, Feltl, D, Argalacsova, S, Dvorak, P, et.al. CERVANTES: an international randomized trial of radical surgery followed by adjuvant (chemo) radiation versus no further treatment in patients with early-stage, intermediate-risk cervical cancer (CEEGOG-CX-05; ENGOT-CX16)., Int J Gynecol Cancer, 2022. 32 (10)(10): p. 1327-1331., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36100282/

451. Matsuo, K, Matsuzaki, S, Nagase, Y, Keymeulen, S, Karunaratne, MS, Lee, AJ, et.al. Identifying the possible candidate population for adjuvant radiotherapy de-escalation for intermediate-risk cervical cancer., Int J Gynecol Cancer, 2025. 35 (11)(11): p. 102674., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41075563/

452. Tempfer, C. B., Tischoff, I., Dogan, A., Hilal, Z., Schultheis, B., Kern, P., et.al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature, BMC Cancer, 2018. 18(1): p. 530., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29728073

453. Salvo, G., Gonzalez Martin, A., Gonzales, N. R., Frumovitz, M., Updates and management algorithm for neuroendocrine tumors of the uterine cervix, Int J Gynecol Cancer, 2019. 29(6): p. 986-995., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31263021

454. Landoni, F., Colombo, A., Milani, R., Placa, F., Zanagnolo, V., Mangioni, C., Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-

year update, J Gynecol Oncol, 2017. 28(3): p. e34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28382797

455. Huang, H, Feng, YL, Wan, T, Zhang, YN, Cao, XP, Huang, YW, et.al. Effectiveness of Sequential Chemoradiation vs Concurrent Chemoradiation or Radiation Alone in Adjuvant Treatment After Hysterectomy for Cervical Cancer: The STARS Phase 3 Randomized Clinical Trial., JAMA Oncol, 2021. 7 (3)(3): p. 361-369., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33443541/

456. Carcopino, X., Houvenaeghel, G., Buttarelli, M., Esterni, B., Tallet, A., Goncalves, A., et.al. Equivalent survival in patients with advanced stage IB-II and III-IVA cervical cancer treated by adjuvant surgery following chemoradiotherapy, Eur J Surg Oncol, 2008. 34(5): p. 569-75., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531428

457. Haque, W., Verma, V., Butler, E. B., Teh, B. S., Utilization of Hysterectomy Following Chemoradiation for IB2/IIA2 Cervical Cancer in the National Cancer Data Base, Anticancer Res, 2018. 38(5): p. 3175-3179., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29715159

458. Shi, D., Liang, Z., Zhang, C., Zhang, H., Liu, X., The effect of surgery on the survival status of patients with locally advanced cervical cancer after radiotherapy/chemoradiotherapy: a meta-analysis, BMC Cancer, 2018. 18(1): p. 308., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29558900

459. Hass, P., Eggemann, H., Costa, S. D., Ignatov, A., Adjuvant hysterectomy after radiochemotherapy for locally advanced cervical cancer, Strahlenther Onkol, 2017. 193(12): p. 1048-1055., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28660291

460. Huang, X. B., Zhang, W. W., Wu, S. G., Sun, J. Y., He, Z. Y., Zhou, J., Survival benefits with the addition of adjuvant hysterectomy to radiochemotherapy for treatment of stage I-II adenocarcinoma of the uterine cervix, J Surg Oncol, 2018. 118(3): p. 574-580., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30114328

461. Platt, S. L., Patel, A., Humphrey, P. J., Al-Booz, H., Bailey, J., Completion surgery after chemoradiotherapy for cervical cancer - is there a role? UK Cancer Centre experience of hysterectomy post chemo-radiotherapy treatment for cervical cancer, J Obstet Gynaecol, 2019. 39(1): p. 68-73., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30230397

462. Morice, P., Rouanet, P., Rey, A., Romestaing, P., Houvenaeghel, G., Boulanger, J. C., et.al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer, Oncologist, 2012. 17: p. 64-71., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234626

463. Shim, S. H., Kim, S. N., Chae, S. H., Kim, J. E., Lee, S. J., Impact of adjuvant hysterectomy on prognosis in patients with locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a meta-analysis, J Gynecol Oncol, 2018. 29(2): p. e25., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29400018

464. Gosset, M., Chargari, C., Bentivegna, E., Leary, A., Genestie, C., Maulard, A., et.al. Should We Cease to Perform Salvage Hysterectomy After Chemoradiation and Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer?, Anticancer Res, 2019. 39(6): p. 2919-2926., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31177130

465. Marnitz, S., Abt, E. C., Martus, P., Tsunoda, A., Kohler, C., Is Routine Curettage a Useful Tool to Evaluate Persistent Tumor in Patients Who Underwent Primary Chemoradiation for Locally Advanced and/or Lymph Node Positive Cervical Cancer?, Int J Gynecol Cancer, 2017. 27(6): p. 1216-1221., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25950125

466. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysisJohn Wiley & Sons, Ltd, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091664/

467. Duenas-Gonzalez, A., Zarba, J. J., Patel, F., Alcedo, J. C., Beslija, S., Casanova, L., 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: p. 1678-85., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21444871/

468. Mileshkin, LR, Moore, KN, Barnes, EH, Gebski, V, Narayan, K, King, MT, et.al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2023. 24 (5)(5): p. 468-482., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37080223/

469. Peters, W. A., 3rd, Liu, P. Y., Barrett, R. J., 2nd, Stock, R. J., Monk, B. J., Berek, J. S., et.al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix, J Clin Oncol, 2000. 18: p. 1606-13., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10764420/

470. Lorvidhaya, V., Chitapanarux, I., Sangruchi, S., Lertsanguansinchai, P., Kongthanarat, Y., Tangkaratt, S., et.al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. 55: p. 1226-32., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12654431/

471. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysisJohn Wiley & Sons, Ltd, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001332

472. Lorvidhaya, V., Chitapanarux, I., Sangruchi, S., Lertsanguansinchai, P., Kongthanarat, Y., Tangkaratt, S., et.al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. 55: p. 1226-32., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654431

473. McCormack, M, Eminowicz, G, Gallardo, D, Diez, P, Farrelly, L, Kent, C, et.al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial., Lancet, 2024. 404 (10462)(10462): p. 1525-1535., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39419054/

474. Lorusso, D, Xiang, Y, Hasegawa, K, Scambia, G, Leiva, M, Ramos-Elias, P, et.al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial., Lancet, 2024. 403 (10434)(10434): p. 1341-1350., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38521086/

475. Monk, BJ, Toita, T, Wu, X, Vázquez Limón, JC, Tarnawski, R, Mandai, M, et.al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2023. 24 (12)(12): p. 1334-1348., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38039991/

476. Ferrandina, G., Legge, F., Fagotti, A., Fanfani, F., Distefano, M., Morganti, A., et.al. Preoperative concomitant chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: safety, outcome, and prognostic measures, Gynecol Oncol, 2007. 107: p. S127-32., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17727936/

477. Mancuso, S., Smaniotto, D., Benedetti Panici, P., Favale, B., Greggi, S., Manfredi, R., et.al. Phase I-II trial of preoperative chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma, Gynecol Oncol, 2000. 78: p. 324-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10985888/

478. Mariagrazia, D., Anna, F., Gabriella, F., Francesco, F., Daniela, S., Giuseppe, D., et.al. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: long-term outcome and complications, Gynecol Oncol, 2005. 99: p. S166-70., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150482/

479. Shibata, K., Kikkawa, F., Suzuki, Y., Terauchi, M., Kajiyama, H., Ino, K., et.al. Usefulness of preoperative chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma, Gynecol Obstet Invest, 2004. 57: p. 93-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14671418/

480. Wen, H., Wu, X., Li, Z., Wang, H., Zang, R., Sun, M., et.al. A prospective randomized controlled study on multiple neoadjuvant treatments for patients with stage IB2 to IIA cervical cancer, Int J Gynecol Cancer, 2012. 22: p. 296-302., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22274319/

481. Kim, H. S., Sardi, J. E., Katsumata, N., Ryu, H. S., Nam, J. H., Chung, H. H., 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: p. 115-24., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084091/

482. Rydzewska, L., Tierney, J., Vale, C. L., Symonds, P. R., Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2012. 12: p. CD007406., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235641/

483. Peralta, J, Caicedo, L, Rodríguez, J, Viveros-Carreño, D, Vieira-Serna, S, Lemus, MN, et.al. Oncological impact of pelvic vessels embolization in patients with locally advanced cervical cancer treated with concomitant chemoradiotherapy., Int J Gynecol Cancer, 2026. 36 (1)(1): p. 102776., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41270512/

484. Kapp, KS, Poschauko, J, Tauss, J, Berghold, A, Oechs, A, Lahousen, M, et.al. Analysis of the prognostic impact of tumor embolization before definitive radiotherapy for cervical carcinoma., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 62 (5)(5): p. 1399-404., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16029799/

485. Tewari, KS, Cervical Cancer., N Engl J Med, 2025. 392 (1)(1): p. 56-71., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39752299/

486. Gross, E., Champetier, C., Pointreau, Y., Zaccariotto, A., Duberge, T., Guerder, C., et.al. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: ovaries, Cancer Radiother, 2010. 14: p. 373-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20430663

487. Dittrich, R., Lotz, L., Hackl, J., Hildebrandt, T., Cupisti, S., Beckmann, M.W., Fertilitätserhalt bei Krebserkrankungen, Frauenarzt, 2014. 55(3): p. 240-246.

488. Hwang, J. H., Yoo, H. J., Park, S. H., Lim, M. C., Seo, S. S., Kang, S., et.al. Association between the location of transposed ovary and ovarian function in patients with uterine cervical cancer treated with (postoperative or primary) pelvic radiotherapy, Fertil Steril, 2012. 97: p. 1387-93 e1-2., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22464082

489. Zhao, C., Wang, J. L., Wang, S. J., Zhao, L. J., Wei, L. H., Analysis of the risk factors for the recurrence of cervical cancer following ovarian transposition, Eur J Gynaecol Oncol, 2013. 34(2): p. 124-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23781581

490. Nakanishi, T., Wakai, K., Ishikawa, H., Nawa, A., Suzuki, Y., Nakamura, S., et.al. A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix, Gynecol Oncol, 2001. 82(3): p. 504-9., http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520147

491. Small, W., Jr., Beriwal, S., Demanes, D. J., Dusenbery, K. E., Eifel, P., Erickson, B., et.al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy, Brachytherapy, 2012. 11: p. 58-67., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22265439/

492. Gemignani, M. L., Alektiar, K. M., Leitao, M., Mychalczak, B., Chi, D., Venkatraman, E., et.al. Radical surgical resection and high-dose intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) in patients with recurrent gynecologic cancers, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. 50: p. 687-94., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11395237/

493. Giorda, G., Boz, G., Gadducci, A., Lucia, E., De Piero, G., De Paoli, A., et.al. Multimodality approach in extra cervical locally advanced cervical cancer: chemoradiation, surgery and intra-operative radiation therapy. A phase II trial, Eur J Surg Oncol, 2011. 37: p. 442-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21492777/

494. Jurado, M., Martinez-Monge, R., Garcia-Foncillas, J., Azinovic, I., Aristu, J., Lopez-Garcia, G., et.al. Pilot study of concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, and external beam radiotherapy prior to radical surgery, intraoperative electron beam radiotherapy in locally advanced cervical cancer, Gynecol Oncol, 1999. 74: p. 30-7., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825899954240

495. Mahe, M. A., Gerard, J. P., Dubois, J. B., Roussel, A., Bussieres, E., Delannes, M., et.al. Intraoperative radiation therapy in recurrent carcinoma of the uterine cervix: report of the French intraoperative group on 70 patients, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. 34: p. 21-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12118553/

496. Tran, P. T., Su, Z., Hara, W., Husain, A., Teng, N., Kapp, D. S., Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 69: p. 504-11., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17560736/

497. Winter, W. E., 3rd, Maxwell, G. L., Tian, C., Sobel, E., Rose, G. S., Thomas, G., et.al. Association of hemoglobin level with survival in cervical carcinoma patients treated with concurrent cisplatin and radiotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study, Gynecol Oncol, 2004. 94: p. 495-501., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297194

498. Dunst, J., Kuhnt, T., Strauss, H. G., Krause, U., Pelz, T., Koelbl, H., et.al. Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. 56: p. 778-87., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788185

499. Fyles, A. W., Milosevic, M., Pintilie, M., Syed, A., Hill, R. P., Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: a review, Radiother Oncol, 2000. 57: p. 13-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11033184

500. Bishop, A. J., Allen, P. K., Klopp, A. H., Meyer, L. A., Eifel, P. J., Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer: has the impact of anemia been overstated?, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. 91(1): p. 196-205., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25446609

501. Thomas, G., Ali, S., Hoebers, F. J., Darcy, K. M., Rodgers, W. H., Patel, M., et.al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer, Gynecol Oncol, 2008. 108: p. 317-25., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18037478

502. Strauss, H. G., Haensgen, G., Dunst, J., Hayward, C. R., Burger, H. U., Scherhag, A., et.al. Effects of anemia correction with epoetin beta in patients receiving radiochemotherapy for advanced cervical cancer, Int J Gynecol Cancer, 2008. 18: p. 515-24., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17645506

503. Gupta, S., Singh, P. K., Bisth, S. S., Bhatt, M. L., Pant, M., Gupta, R., et.al. Role of recombinant human erythropoietin in patients of advanced cervical cancer treated "by chemoradiotherapy", Cancer Biol Ther, 2009. 8: p. 13-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981719

504. Blohmer, J. U., Paepke, S., Sehouli, J., Boehmer, D., Kolben, M., Wurschmidt, F., et.al. Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin Alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study, J Clin Oncol, 2011. 29: p. 3791-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21860000/

505. Lutgens, L., van der Zee, J., Pijls-Johannesma, M., De Haas-Kock, D. F., Buijsen, J., Mastrigt, G. A., et.al. Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma, Cochrane Database Syst Rev, 2010. p. CD006377., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091593

506. Ohguri, T., Harima, Y., Imada, H., Sakurai, H., Ohno, T., Hiraki, Y., et.al. Relationships between thermal dose parameters and the efficacy of definitive chemoradiotherapy plus regional hyperthermia in the treatment of locally advanced cervical cancer: data from a multicentre randomised clinical trial, Int J Hyperthermia, 2018. 34(4): p. 461-468., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28679349

507. Richel, O., Zum Vorde Sive Vording, P. J., Rietbroek, R., Van der Velden, J., Van Dijk, J. D., Schilthuis, M. S., et.al. Phase II study of carboplatin and whole body hyperthermia (WBH) in recurrent and metastatic cervical cancer, Gynecol Oncol, 2004. 95(3): p. 680-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15581981/

508. De Lazzari, M, Carrapiço-Seabra, C, Marder, D, van Rhoon, GC, Curto, S, Dobšíček Trefná, H, Toward enhanced quality assurance guidelines for deep hyperthermia devices: a multi-institution study., Int J Hyperthermia, 2024. 41 (1)(1): p. 2436005., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39658024/

509. Bruggmoser, G., Bauchowitz, S., Canters, R., Crezee, H., Ehmann, M., Gellermann, J., et.al. Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia: quality management in regional deep hyperthermia, Strahlenther Onkol, 2012. 188 Suppl 2: p. 198-211., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22926657

510. Harima, Y., Ohguri, T., Imada, H., Sakurai, H., Ohno, T., Hiraki, 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., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27418208

511. Wang, Y, Hong, W, Che, S, Zhang, Y, Meng, D, Shi, F, et.al. Outcomes for Hyperthermia Combined with Concurrent Radiochemotherapy for Patients with Cervical Cancer., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020. 107 (3)(3): p. 499-511., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179132/

512. IJff, M, Crezee, J, Oei, AL, Stalpers, LJA, Westerveld, H, The role of hyperthermia in the treatment of locally advanced cervical cancer: a comprehensive review., Int J Gynecol Cancer, 2022. 32 (3)(3): p. 288-296., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35046082/

513. He, L., Wu, L., Su, G., Wei, W., Liang, L., Han, L., et.al. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in different histological types of cervical cancer, Gynecol Oncol, 2014. 134(2): p. 419-25., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24918866

514. 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): p. 794-801., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29538257

515. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, , AWMF), S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, AWMF-Registernummer: 032/054OL, 2020., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie

516. Wang, D, Fang, X, Meta-analysis of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer., Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2024. 297 (): p. 202-208., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38678796/

517. Ronsini, C, Solazzo, MC, Braca, E, Andreoli, G, Vastarella, MG, Cianci, S, et.al. Locally Advanced Cervical Cancer: Neoadjuvant Treatment versus Standard Radio-Chemotherapy-An Updated Meta-Analysis., Cancers (Basel), 2024. 16 (14)(14):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39061182/

518. Yang, SL, Chen, L, He, Y, Zhao, H, Wu, YM, Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for FIGO stage I-II cervical cancer: a meta-analysis., J Int Med Res, 2020. 48 (8)(8): p. 300060520945507., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32867558/

519. Ye, Q, Yang, Y, Tang, X, Li, J, Li, X, Zhang, Y, Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery versus Radiotherapy (with or without Chemotherapy) in Patients with Stage IB2, IIA, or IIB Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis., Dis Markers, 2020. 2020 (): p. 7415056., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32802215/

520. Zhao, H, He, Y, Yang, SL, Zhao, Q, Wu, YM, Neoadjuvant chemotherapy with radical surgery vs radical surgery alone for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis., Onco Targets Ther, 2019. 12 (): p. 1881-1891., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30881040/

521. Rydzewska, L., Tierney, J., Vale, C. L., Symonds, P. R., Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2012. 12: p. CD007406., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091632

522. Peng, Y. H., Wang, X. X., Zhu, J. S., 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): p. 128-35., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26807961

523. Yang, Z., Chen, D., Zhang, J., Yao, D., Gao, K., Wang, H., et.al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: a randomized multicenter study, Gynecologic oncology, 2016. 141(2): p. 231-239., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825815300482?via%3Dihub

524. 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): p. 14693-700., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628951

525. Hu, Y, Han, Y, Shen, Y, Chen, J, Chen, Y, Chen, Y, et.al. Neoadjuvant chemotherapy for patients with international federation of gynecology and obstetrics stages IB3 and IIA2 cervical cancer: a multicenter prospective trial., BMC Cancer, 2022. 22 (1)(1): p. 1270., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36471257/

526. Kenter, GG, Greggi, S, Vergote, I, Katsaros, D, Kobierski, J, van Doorn, H, et.al. Randomized Phase III Study Comparing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery Versus Chemoradiation in Stage IB2-IIB Cervical Cancer: EORTC-55994., J Clin Oncol, 2023. 41 (32)(32): p. 5035-5043., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37656948/

527. 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): p. e0530., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29703026

528. Ye, Q., Yuan, H. X., Chen, H. L., Responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery predicts favorable prognosis for cervical cancer patients: a meta-analysis, J Cancer Res Clin Oncol, 2013. 139(11): p. 1887-98., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24022086

529. 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): p. 59609-59617., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28938664

530. Hou, Q, Shen, J, Zhou, S, Wei, J, Wu, M, Chen, Q, et.al. Early response to neoadjuvant chemotherapy helps decrease recurrence rate of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis., Ann Palliat Med, 2021. 10 (6)(6): p. 6092-6103., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118837/

531. 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, 2019. 13: p. 79-102., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30587930

532. Gwacham, NI, McKenzie, ND, Fitzgerald, ER, Ahmad, S, Holloway, RW, Neoadjuvant chemotherapy followed by fertility sparing surgery in cervical cancers size 2-4 cm; emerging data and future perspectives., Gynecol Oncol, 2021. 162 (3)(3): p. 809-815., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34130862/

533. Kim, H. S., Sardi, J. E., Katsumata, N., Ryu, H. S., Nam, J. H., Chung, H. H., 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., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23084091

534. Chen, B, Wang, L, Ren, C, Shen, H, Ding, W, Zhu, D, et.al. The Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on Lymph Node Metastasis of FIGO Stage IB1-IIB Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis., Front Oncol, 2020. 10 (): p. 570258., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33251136/

535. Weng, D, Xiong, H, Zhu, C, Wan, X, Chen, Y, Wang, X, et.al. Adjuvant chemotherapy versus adjuvant concurrent chemoradiotherapy after radical surgery for early-stage cervical cancer: a randomized, non-inferiority, multicenter trial., Front Med, 2023. 17 (1)(1): p. 93-104., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36422763/

536. Tzioras, S., Pavlidis, N., Paraskevaidis, E., Ioannidis, J. P., Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis, Cancer Treat Rev, 2007. 33: p. 24-38., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17112673

537. S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme AWMF Reg.-Nr. 058-001 - Mai 2017, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-001l_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2019-07.pdf

538. Miles, T., Johnson, N., Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy, Cochrane Database Syst Rev, 2014. p. CD007291., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25198150

539. Brown, L. F., Kroenke, K., Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review, Psychosomatics, 2009. 50: p. 440-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19855028/

540. Hodgkinson, K., Butow, P., Fuchs, A., Hunt, G. E., Stenlake, A., Hobbs, K. M., et.al. Long-term survival from gynecologic cancer: psychosocial outcomes, supportive care needs and positive outcomes, Gynecol Oncol, 2007. 104: p. 381-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17027072/

541. Reuter, K., Raugust, S., Marschner, N., Harter, M., Differences in prevalence rates of psychological distress and mental disorders in inpatients and outpatients with breast and gynaecological

cancer, Eur J Cancer Care (Engl), 2007. 16: p. 222-30., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17508941/

542. Roth, A. J., Carter, J., Nelson, C. L., Sexuality after CancerOxford University Press, Psycho-Oncology, 2010., https://academic.oup.com/oxford-medicine-online?statusCode=404&404;http://oxfordmedicine.com:80/view/10.1093/med/9780195367430.001.0001/med-9780195367430-chapter-33

543. Steele, R., Fitch, M. I., Supportive care needs of women with gynecologic cancer, Cancer Nurs, 2008. 31: p. 284-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18600115/

544. Klee, M., Thranov, I., Machin Prof, D., The patients perspective on physical symptoms after radiotherapy for cervical cancer, Gynecol Oncol, 2000. 76: p. 14-23., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10620435/

545. Li, C., Samsioe, G., Iosif, C., Quality of life in endometrial cancer survivors, Maturitas, 1999. 31: p. 227-36., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10340282/

546. Kaufmann, M., Ernst, B., Was Frauen mit Krebs erfahren, empfinden, wissen und vermissen, Deutsches Ärzteblatt, 2000. 47: p. 191-196., https://api.aerzteblatt.de/pdf/97/47/a3191.pdf

547. Leitlinienprogramm_Onkologie, S3 Leitlinie "Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“ (AWMF-Registernummer 032 - 051OL), 2014.

548. Devine, E. C., Westlake, S. K., The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies, Oncol Nurs Forum, 1995. 22: p. 1369-81., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8539178/

549. Herschbach, P., Weis, J., Screeningverfahren in der Psychoonkologie: Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten, Deutsche Krebsgesellschaft Berlin, 2010. 2. Auflage:, https://www.wpo-ev.de/wp-content/uploads/2023/07/Screening_broschuere.pdf

550. Mehnert, A., Lehmann, C., Cao, P., Koch, U., Assessment of psychosocial distress and resources in oncology--a literature review about screening measures and current developments, Psychother Psychosom Med Psychol, 2006. 56: p. 462-79., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17160791/

551. Chan, Y. M., Lee, P. W., Fong, D. Y., Fung, A. S., Wu, L. Y., Choi, A. Y., et.al. Effect of individual psychological intervention in Chinese women with gynecologic malignancy: a randomized controlled trial, J Clin Oncol, 2005. 23: p. 4913-24., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939927

552. Beesley, V., Eakin, E., Steginga, S., Aitken, J., Dunn, J., Battistutta, D., Unmet needs of gynaecological cancer survivors: implications for developing community support services, Psychooncology, 2008. 17: p. 392-400., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17680554

553. Radoschewski, M., Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Konzepte und Maße: Entwicklungen und Stand im Überblick, Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2000. 43: p. 165-189., https://link.springer.com/article/10.1007/s001030050033

554. Hack, C, Integrative Medizin in der Gynäkologischen Onkologie, Geburtsh Frauenheilk, 2013. 73: p. R65-R80., https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0033-1350906

555. Horneber, M., Bueschel, G., Dennert, G., Less, D., Ritter, E., Zwahlen, M., How Many Cancer Patients Use Complementary and Alternative Medicine: A Systematic Review and Metaanalysis, Integr Cancer Ther, 2011., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019489

556. Consortion of Academic Health Centers for Integrative Medicine 2019:, https://imconsortium.org/about/introduction/

557. Hubner, J., Muenstedt, K., Muecke, R., Micke, O., Stoll, C., Kleeberg, U. R., et.al. Counseling cancer patients on complementary and alternative medicine. Background, theory, and implementation of nationwide counseling facilities, Strahlenther Onkol, 2013. 189(8): p. 613-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23824107

558. Han, E., Johnson, N., DelaMelena, T., Glissmeyer, M., Steinbock, K., Alternative therapy used as primary treatment for breast cancer negatively impacts outcomes, Ann Surg Oncol, 2011. 18: p. 912-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21225354/

559. Bagenal, F. S., Easton, D. F., Harris, E., Chilvers, C. E., McElwain, T. J., Survival of patients with breast cancer attending Bristol Cancer Help Centre, Lancet, 1990. 336: p. 606-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1975387/

560. Moertel, C. G., Fleming, T. R., Creagan, E. T., Rubin, J., O'Connell, M. J., Ames, M. M., High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison, N Engl J Med, 1985. 312: p. 137-41., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3880867/

561. Chabot, J. A., Tsai, W. Y., Fine, R. L., Chen, C., Kumah, C. K., Antman, K. A., et.al. Pancreatic proteolytic enzyme therapy compared with gemcitabine-based chemotherapy for the treatment of pancreatic cancer, J Clin Oncol, 2010. 28: p. 2058-63., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19687327/

562. Buiatti, E., Arniani, S., Verdecchia, A., Tomatis, L., Results from a historical survey of the survival of cancer patients given Di Bella multitherapy, Cancer, 1999. 86: p. 2143-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10570444/

563. Milazzo, S., Lejeune, S., Ernst, E., Laetrile for cancer: a systematic review of the clinical evidence, Support Care Cancer, 2007. 15: p. 583-95., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17106659/

564. Grossarth-Maticek, R., Ziegler, R., Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of cervical cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador), Forsch Komplementmed, 2007. 14: p. 140-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17596694/

565. Melzer, J., Iten, F., Hostanska, K., Saller, R., Efficacy and safety of mistletoe preparations (Viscum album) for patients with cancer diseases. A systematic review, Forsch Komplementmed, 2009. 16: p. 217-26., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19729932/

566. Dale, P. S., Tamhankar, C. P., George, D., Daftary, G. V., Co-medication with hydrolytic enzymes in radiation therapy of uterine cervix: evidence of the reduction of acute side effects, Cancer Chemother Pharmacol, 2001. 47 Suppl: p. S29-34., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11561869/

567. Chau, J. P., Liu, X., Lo, S. H., Chien, W. T., Hui, S. K., Choi, K. C., et.al. Perioperative enhanced recovery programmes for women with gynaecological cancers, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022., http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008239.pub5

568. Chau, JPC, Liu, X, Lo, SHS, Chien, WT, Hui, SK, Choi, KC, et.al. Perioperative enhanced recovery programmes for women with gynaecological cancers., Cochrane Database Syst Rev, 2022. 3 (3)(3): p. CD008239., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35289396/

569. Duijts, S. F., Faber, M. M., Oldenburg, H. S., van Beurden, M., Aaronson, N. K., Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors--a meta-analysis, Psychooncology, 2011. 20(2): p. 115-26., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20336645/

570. Reuss-Borst, M. A., Wentrock, S., [Innovative individualized rehabilitation concepts in oncology], Dtsch Med Wochenschr, 2013. 138(17): p. 895-901., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592347

571. Courneya, K. S., Exercise in cancer survivors: an overview of research, Med Sci Sports Exerc, 2003. 35(11): p. 1846-52., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14600549/

572. Friendenreich, C. M., Courneya, K. S., Exercise as rehabilitation for cancer patients, Clin J Sport Med, 1996. 6(4): p. 237-44., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8894336/

573. Oldervoll, L. M., Kaasa, S., Hjermstad, M. J., Lund, J. A., Loge, J. H., Physical exercise results in the improved subjective well-being of a few or is effective rehabilitation for all cancer patients?, Eur J Cancer, 2004. 40(7): p. 951-62., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15093569/

574. Pinto, B. M., Maruyama, N. C., Exercise in the rehabilitation of breast cancer survivors, Psychooncology, 1999. 8(3): p. 191-206., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10390732/

575. Stricker, C. T., Drake, D., Hoyer, K. A., Mock, V., Evidence-based practice for fatigue management in adults with cancer: exercise as an intervention, Oncol Nurs Forum, 2004. 31(5): p. 963-76., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15378097/

576. Goodwin, J. S., Satish, S., Anderson, E. T., Nattinger, A. B., Freeman, J. L., Effect of nurse case management on the treatment of older women with breast cancer, J Am Geriatr Soc, 2003. 51(9): p. 1252-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12919237/

577. Maunsell, E., Brisson, J., Deschenes, L., Frasure-Smith, N., Randomized trial of a psychologic distress screening program after breast cancer: effects on quality of life, J Clin Oncol, 1996. 14(10): p. 2747-55., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8874336/

578. McArdle, J. M., George, W. D., McArdle, C. S., Smith, D. C., Moodie, A. R., Hughson, A. V., et.al. Psychological support for patients undergoing breast cancer surgery: a randomised study, Bmj, 1996. 312(7034): p. 813-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8608288/

579. Rustoen, T., Begnum, S., Quality of life in women with breast cancer: a review of the literature and implications for nursing practice, Cancer Nurs, 2000. 23(6): p. 416-21., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11128120/

580. Watson, Maggie, Denton, Sylvia, Baum, Michael, Greer, Steven, Counselling breast cancer patients: A specialist nurse service, Counselling Psychology Quarterly, 2007. 1(1): p. 25-34., https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09515078808251418

581. Andersen, L., Hojris, I., Erlandsen, M., Andersen, J., Treatment of breast-cancer-related lymphedema with or without manual lymphatic drainage--a randomized study, Acta Oncol, 2000. 39(3): p. 399-405., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10987238/

582. McNeely, M. L., Magee, D. J., Lees, A. W., Bagnall, K. M., Haykowsky, M., Hanson, J., The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial, Breast Cancer Res Treat, 2004. 86(2): p. 95-106., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15319562/

583. Box, R. C., Reul-Hirche, H. M., Bullock-Saxton, J. E., Furnival, C. M., Physiotherapy after breast cancer surgery: results of a randomised controlled study to minimise lymphoedema, Breast Cancer Res Treat, 2002. 75(1): p. 51-64., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12500934/

584. Playdon, M., Thomas, G., Sanft, T., Harrigan, M., Ligibel, J., Irwin, M., Weight Loss Intervention for Breast Cancer Survivors: A Systematic Review, Curr Breast Cancer Rep, 2013. 5(3): p. 222-246., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26605003

585. Luebbert, K., Dahme, B., Hasenbring, M., The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review, Psychooncology, 2001. 10(6): p. 490-502., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11747061/

586. Devine, E. C., Meta-analysis of the effect of psychoeducational interventions on pain in adults with cancer, Oncol Nurs Forum, 2003. 30(1): p. 75-89., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12515986/

587. Van Kuiken, D., A meta-analysis of the effect of guided imagery practice on outcomes, J Holist Nurs, 2004. 22(2): p. 164-79., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15154991/

588. Devine, E. C., Westlake, S. K., The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies, Oncol Nurs Forum, 1995. 22(9): p. 1369-81., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66396/

589. Edwards, Adrian, Hailey, S., Maxwell, M., Psychological interventions for women with metastatic breast cancer (Cochrane Review), Cochrane database of systematic reviews (Online), 2004. 2: p. CD004253., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15106244/

590. Spiegel, D., Bloom, J. R., Kraemer, H. C., Gottheil, E., Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer, Lancet, 1989. 2(8668): p. 888-91., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2571815/

591. S, Burke, DW, Kissane, Psychosocial impact of breast cancer: a review of interventions by specialist providers: a summary of the literature 1976-1996, 1998., http://www.nbcc.org.au/pages/info/resource/nbccpubs/psych/interv/contents.htm

592. Chow, E., Tsao, M. N., Harth, T., Does psychosocial intervention improve survival in cancer? A meta-analysis, Palliat Med, 2004. 18(1): p. 25-31., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14982204/

593. Meyer, T. J., Mark, M. M., Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments, Health Psychol, 1995. 14(2): p. 101-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7789344/

594. Bourbonniere, M., Kagan, S. H., Nursing intervention and older adults who have cancer: specific science and evidence based practice, Nurs Clin North Am, 2004. 39(3): p. 529-43., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15331300/

595. Edgar, L., Rosberger, Z., Nowlis, D., Coping with cancer during the first year after diagnosis. Assessment and intervention, Cancer, 1992. 69(3): p. 817-28., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1730131/

596. Zibecchi, L., Greendale, G. A., Ganz, P. A., Continuing education: Comprehensive menopausal assessment: an approach to managing vasomotor and urogenital symptoms in breast cancer survivors, Oncol Nurs Forum, 2003. 30(3): p. 393-407., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12719740/

597. Allen, S. M., Shah, A. C., Nezu, A. M., Nezu, C. M., Ciambrone, D., Hogan, J., et.al. A problem-solving approach to stress reduction among younger women with breast carcinoma: a randomized controlled trial, Cancer, 2002. 94(12): p. 3089-100., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12115339/

598. Badger, T. A., Braden, C. J., Mishel, M. H., Depression burden, self-help interventions, and side effect experience in women receiving treatment for breast cancer, Oncol Nurs Forum, 2001. 28(3): p. 567-74., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11338763/

599. Fawzy, F. I., Fawzy, N. W., Arndt, L. A., Pasnau, R. O., Critical review of psychosocial interventions in cancer care, Arch Gen Psychiatry, 1995. 52(2): p. 100-13., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7848046/

600. Sellick, S. M., Crooks, D. L., Depression and cancer: an appraisal of the literature for prevalence, detection, and practice guideline development for psychological interventions, Psychooncology, 1999. 8(4): p. 315-33., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10474850/

601. Arathuzik, D., Effects of cognitive-behavioral strategies on pain in cancer patients, Cancer Nurs, 1994. 17(3): p. 207-14., https://www.ovid.com/jnls/cancernursingonline/fulltext/00002820-199406000-00005~effects-of-cognitive-behavioral-strategies-on-pain-in-cancer

602. D, Kissane, S, Burke, Psychosocial support for breast cancer patients provided by members of the treatment team: A summary of the literature, 1976-1996. NHMRC National Breast Cancer Centre, 1998.

603. Dumoulin, C., Hay-Smith, J., Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women, Cochrane Database Syst Rev, 2010. p. CD005654., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288727/

604. Imamura, M., Abrams, P., Bain, C., Buckley, B., Cardozo, L., Cody, J., 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: p. 1-188, iii-iv., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20738930/

605. Hay-Smith, E. J., Herderschee, R., Dumoulin, C., Herbison, G. P., Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women, Cochrane Database Syst Rev, 2011. p. CD009508., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161451/

606. Choi, H., Palmer, M. H., Park, J., Meta-analysis of pelvic floor muscle training: randomized controlled trials in incontinent women, Nurs Res, 2007. 56: p. 226-34., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17625461/

607. Lo, SK, Naidu, J, Cao, Y, Additive effect of interferential therapy over pelvic poor exercise alone in the treatment of femele urinary stress and urge incontinence: a randomized controlled trial., Hong Kong Physiotherapy Journal, 2003. 21: p. 37-42., https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=3356879

608. Patil SP, Nagrale AV, SD, Ganvir, Additive effect of interferential therapy over pelvic floor exercises, International Journal of Therapy & Rehabilitation, 2010. 17: p. 596-602., https://www.researchgate.net/publication/272529742_Additive_effect_of_interferential_therapy_over_pelvic_floor_exercises

609. Hartmann, K. E., McPheeters, M. L., Biller, D. H., Ward, R. M., McKoy, J. N., Jerome, R. N., et.al. Treatment of overactive bladder in women, Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2009. p. 1-120, v., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19947666/

610. Berghmans, B., van Waalwijk van Doorn, E., Nieman, F., de Bie, R., van den Brandt, P., Van Kerrebroeck, P., Efficacy of physical therapeutic modalities in women with proven bladder overactivity, Eur Urol, 2002. 41: p. 581-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074773/

611. Wang, A. C., Wang, Y. Y., Chen, M. C., Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder, Urology, 2004. 63: p. 61-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14751349/

612. Hosker, G., Cody, J. D., Norton, C. C., Electrical stimulation for faecal incontinence in adults, Cochrane Database Syst Rev, 2007. p. CD001310., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17636665/

613. Norton, C., Cody, J. D., Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults, Cochrane Database Syst Rev, 2012. 7: p. CD002111., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786479/

614. Brown, J. C., Huedo-Medina, T. B., Pescatello, L. S., Pescatello, S. M., Ferrer, R. A., Johnson, B. T., Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer

survivors: a meta-analysis, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011. 20: p. 123-33., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21051654/

615. Cramp, F., Daniel, J., Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults, Cochrane Database Syst Rev, 2008. p. CD006145., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152233/

616. Velthuis, M. J., Agasi-Idenburg, S. C., Aufdemkampe, G., Wittink, H. M., 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: p. 208-21., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20110159/

617. Adamsen, L., Quist, M., Andersen, C., Moller, T., Herrstedt, J., Kronborg, D., et.al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial, BMJ, 2009. 339: p. b3410., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19826172/

618. Bourke, L., Thompson, G., Gibson, D. J., Daley, A., Crank, H., Adam, I., et.al. Pragmatic lifestyle intervention in patients recovering from colon cancer: a randomized controlled pilot study, Arch Phys Med Rehabil, 2011. 92: p. 749-55., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21530722/

619. Cantarero-Villanueva, I., Fernandez-Lao, C., Del Moral-Avila, R., Fernandez-de-Las-Penas, C., Feriche-Fernandez-Castanys, M. B., Arroyo-Morales, M., Effectiveness of core stability exercises and recovery myofascial release massage on fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled clinical trial, Evid Based Complement Alternat Med, 2012. 2012: p. 620619., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21792370/

620. Courneya, K. S., Segal, R. J., Reid, R. D., Jones, L. W., Malone, S. C., Venner, P. M., et.al. Three independent factors predicted adherence in a randomized controlled trial of resistance exercise training among prostate cancer survivors, J Clin Epidemiol, 2004. 57: p. 571-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15246125/

621. Danhauer, S. C., Mihalko, S. L., Russell, G. B., Campbell, C. R., Felder, L., Daley, K., et.al. Restorative yoga for women with breast cancer: findings from a randomized pilot study, Psychooncology, 2009. 18: p. 360-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19242916/

622. Fillion, L., Gagnon, P., Leblond, F., Gelinas, C., Savard, J., Dupuis, R., et.al. A brief intervention for fatigue management in breast cancer survivors, Cancer Nurs, 2008. 31: p. 145-59., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490891/

623. Heim, M. E., v d Malsburg, M. L., Niklas, A., Randomized controlled trial of a structured training program in breast cancer patients with tumor-related chronic fatigue, Onkologie, 2007. 30: p. 429-34., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17848814/

624. Littman, A. J., Bertram, L. C., Ceballos, R., Ulrich, C. M., Ramaprasad, J., McGregor, B., et.al. Randomized controlled pilot trial of yoga in overweight and obese breast cancer survivors: effects on quality of life and anthropometric measures, Support Care Cancer, 2012. 20: p. 267-77., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3188686/

625. Moadel, A. B., Shah, C., Wylie-Rosett, J., Harris, M. S., Patel, S. R., Hall, C. B., et.al. Randomized controlled trial of yoga among a multiethnic sample of breast cancer patients: effects on quality of life, J Clin Oncol, 2007. 25: p. 4387-95., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17785709/

626. Pinto, B. M., Rabin, C., Papandonatos, G. D., Frierson, G. M., Trunzo, J. J., Marcus, B. H., Maintenance of effects of a home-based physical activity program among breast cancer survivors, Support Care Cancer, 2008. 16: p. 1279-89., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2747581/

627. Rogers, L. Q., Hopkins-Price, P., Vicari, S., Markwell, S., Pamenter, R., Courneya, K. S., et.al. Physical activity and health outcomes three months after completing a physical activity behavior

change intervention: persistent and delayed effects, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. 18: p. 1410-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19383889/

628. van Weert, E., May, A. M., Korstjens, I., Post, W. J., van der Schans, C. P., van den Borne, B., et.al. Cancer-related fatigue and rehabilitation: a randomized controlled multicenter trial comparing physical training combined with cognitive-behavioral therapy with physical training only and with no intervention, Phys Ther, 2010. 90: p. 1413-25., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20651011/

629. Chandwani, K. D., Thornton, B., Perkins, G. H., Arun, B., Raghuram, N. V., Nagendra, H. R., et.al. Yoga improves quality of life and benefit finding in women undergoing radiotherapy for breast cancer, J Soc Integr Oncol, 2010. 8: p. 43-55., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20388445/

630. Mustian, K. M., Peppone, L., Darling, T. V., Palesh, O., Heckler, C. E., Morrow, G. R., A 4-week home-based aerobic and resistance exercise program during radiation therapy: a pilot randomized clinical trial, J Support Oncol, 2009. 7: p. 158-67., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19831159/

631. Donnelly, C. M., Blaney, J. M., Lowe-Strong, A., Rankin, J. P., Campbell, A., McCrum-Gardner, E., et.al. A randomised controlled trial testing the feasibility and efficacy of a physical activity behavioural change intervention in managing fatigue with gynaecological cancer survivors, Gynecol Oncol, 2011. 122: p. 618-24., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21689848/

632. Ebede, C. C., Jang, Y., Escalante, C. P., Cancer-Related Fatigue in Cancer Survivorship, Med Clin North Am, 2017. 101(6): p. 1085-1097., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28992856

633. Mohandas, H., Jaganathan, S. K., Mani, M. P., Ayyar, M., Rohini Thevi, G. V., Cancer-related fatigue treatment: An overview, J Cancer Res Ther, 2017. 13(6): p. 916-929., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29237952

634. Bower, J. E., Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments, Nat Rev Clin Oncol, 2014. 11(10): p. 597-609., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113839

635. Frumovitz, M., Sun, C. C., Schover, L. R., Munsell, M. F., Jhingran, A., Wharton, J. T., et.al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors, J Clin Oncol, 2005. 23: p. 7428-36., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16234510/

636. Wilmoth, M. C., Botchway, P., Psychosexual implications of breast and gynecologic cancer, Cancer Invest, 1999. 17: p. 631-6., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10592769/

637. Juraskova, I., Butow, P., Robertson, R., Sharpe, L., McLeod, C., Hacker, N., Post-treatment sexual adjustment following cervical and endometrial cancer: a qualitative insight, Psychooncology, 2003. 12: p. 267-79., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12673810/

638. Andersen, B. L., Woods, X. A., Copeland, L. J., Sexual self-schema and sexual morbidity among gynecologic cancer survivors, J Consult Clin Psychol, 1997. 65: p. 221-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9086685/

639. Flynn, Paul, Kew, Fiona, Kisely Steve, R., Interventions for psychosexual dysfunction in women treated for gynaecological malignancyJohn Wiley & Sons, Ltd, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19370605/

640. Brotto, L. A., Heiman, J. R., Goff, B., Greer, B., Lentz, G. M., Swisher, E., et.al. A psychoeducational intervention for sexual dysfunction in women with gynecologic cancer, Arch Sex Behav, 2008. 37: p. 317-29., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17680353/

641. Amsterdam, A., Krychman, M. L., Sexual dysfunction in patients with gynecologic neoplasms: a retrospective pilot study, J Sex Med, 2006. 3: p. 646-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16776780/

642. Miles, Tracie, Johnson, Nick, Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapyJohn Wiley & Sons, Ltd, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824858/

643. Khatcheressian, J. L., Wolff, A. C., Smith, T. J., Grunfeld, E., Muss, H. B., Vogel, V. G., et.al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting, J Clin Oncol, 2006. 24: p. 5091-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17033037/

644. Grunfeld, E., Dhesy-Thind, S., Levine, M., Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update), CMAJ, 2005. 172: p. 1319-20., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC557103/

645. Pestalozzi, B. C., Luporsi-Gely, E., Jost, L. M., Bergh, J., ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer, Ann Oncol, 2005. 16 Suppl 1: p. i7-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15888763/

646. Hurria, A., Hudis, C., Follow-up care of breast cancer survivors, Crit Rev Oncol Hematol, 2003. 48: p. 89-99., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842803000970

647. Rojas, M. P., Telaro, E., Russo, A., Moschetti, I., Coe, L., Fossati, R., et.al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2005. p. CD001768., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11034727/

648. Palli, D., Russo, A., Saieva, C., Ciatto, S., Rosselli Del Turco, M., Distante, V., et.al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up, JAMA, 1999. 281: p. 1586., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10235147/

649. Gulliford, T., Opomu, M., Wilson, E., Hanham, I., Epstein, R., Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study, BMJ, 1997. 314: p. 174-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9022429/

650. Elit, L., Fyles, A. W., Devries, M. C., Oliver, T. K., Fung-Kee-Fung, M., Gynecology Cancer Disease Site, Group, Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review, Gynecol Oncol, 2009. 114: p. 528-35., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20567627/

651. Hillesheim, I., Limone, G. A., Klimann, L., Monego, H., Appel, M., de Souza, A., et.al. Cervical Cancer Posttreatment Follow-up: Critical Analysis, Int J Gynecol Cancer, 2017. 27(8): p. 1747-1752., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28937445

652. Taarnhøj, GA, Christensen, IJ, Lajer, H, Fuglsang, K, Jeppesen, MM, Kahr, HS, et.al. Risk of recurrence, prognosis, and follow-up for Danish women with cervical cancer in 2005-2013: A national cohort study., Cancer, 2018. 124 (5)(5): p. 943-951., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29211304/

653. Nelson, HD, Cantor, AG, Pappas, M, Blackie, K, Yu, Y, Fu, R, Patient Navigation Services for Breast and Cervical Cancer Screening and Follow-Up: A Meta-Analysis., JAMA Intern Med, 2025. 185 (8)(8): p. 976-985., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40489104/

654. Selby, P., Gillis, C., Haward, R., Benefits from specialised cancer care, Lancet, 1996. 348: p. 313-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8709693/

655. Lanceley, A., Fiander, A., McCormack, M., Bryant, A., Follow-up protocols for women with cervical cancer after primary treatment, Cochrane Database Syst Rev, 2013. 11: p. Cd008767., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24277645/

656. Rimel, B. J., Ferda, A., Erwin, J., Dewdney, S. B., Seamon, L., Gao, F., et.al. Cervicovaginal cytology in the detection of recurrence after cervical cancer treatment, Obstet Gynecol, 2011. 118: p. 548-53., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21860282/

657. Nezhat, C., Roman, R. A., Rambhatla, A., Nezhat, F., Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review, Fertil Steril, 2020. 113(4): p. 685-703., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001502822030090X

658. Arbyn, M., Ronco, G., Anttila, A., Meijer, C. J., Poljak, M., Ogilvie, G., et.al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer, Vaccine, 2012. 30 Suppl 5: p. F88-99., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23199969/

659. Edey, K., Denton, K., Murdoch, J., The role of cytological follow-up after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer, Cytopathology, 2013., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23802711/

660. SIGN, Management of cervical cancer - A national clinical guideline, 2008., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2174776/

661. Sturgeon, C. M., Duffy, M. J., Hofmann, B. R., Lamerz, R., Fritsche, H. A., Gaarenstroom, K., et.al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers, Clin Chem, 2010. 56: p. e1-48., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20207771/

662. Wong, T. Z., Jones, E. L., Coleman, R. E., Positron emission tomography with 2-deoxy-2-((18)F)fluoro-D-glucose for evaluating local and distant disease in patients with cervical cancer, Mol Imaging Biol, 2004. 6: p. 55-62., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15018829

663. Zhou, Z., Liu, X., Hu, K., Zhang, F., The clinical value of PET and PET/CT in the diagnosis and management of suspected cervical cancer recurrence, Nucl Med Commun, 2018. 39(2): p. 97-102., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29189444

664. Brito, A. E. T., Matushita, C., Esteves, F., Gomes, G., Bernardo, W. M., Amorim, B. J., Cervical cancer - staging and restaging with 18F-FDG PET/CT, Rev Assoc Med Bras (1992), 2019. 65(4): p. 568-575., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31066810

665. Viswanathan, C., Faria, S., Devine, C., Patnana, M., Sagebiel, T., Iyer, R. B., et.al. [18F]-2-Fluoro-2-Deoxy-D-glucose-PET Assessment of Cervical Cancer, PET Clin, 2018. 13(2): p. 165-177., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29482748

666. Mirpour, S., Mhlanga, J. C., Logeswaran, P., Russo, G., Mercier, G., Subramaniam, R. M., The role of PET/CT in the management of cervical cancer, AJR Am J Roentgenol, 2013. 201: p. W192-205., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23883234/

667. Fyles, A., Walker-Dilks, C., PET Imaging in Cervical Cancer, Cancer Care Ontario, 2009., https://www.cancercareontario.ca/en/file/17821/download?token=vBFOpaRB

668. Beier, D, HPV-Impfung - Mitteilung der Sächsischen Impfkommissiom, Ärzteblatt Sachsen, 2011. 1:, https://www.slaek.de/media/dokumente/ueber-uns/presse/aerzteblatt/archiv/2011-2020/2011/01/0111_006.pdf

669. Hampl, M., Value of general human papillomavirus vaccination in sexually active women, Dtsch Med Wochenschr, 2009. 134 Suppl 2: p. S95-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19353480/

670. Munoz, N., Manalastas, R., Jr., Pitisuttithum, P., Tresukosol, D., Monsonego, J., Ault, K., et.al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial, Lancet, 2009. 373: p. 1949-57., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19493565/

671. Olsson, S. E., Kjaer, S. K., Sigurdsson, K., Iversen, O. E., Hernandez-Avila, M., Wheeler, C. M., et.al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection, Hum Vaccin, 2009. 5: p. 696-704., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19855170/

672. Schwarz, T. F., Spaczynski, M., Schneider, A., Wysocki, J., Galaj, A., Perona, P., et.al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years, Vaccine, 2009. 27: p. 581-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19022320/

673. Castellsague, X., Schneider, A., Kaufmann, A. M., Bosch, F. X., HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives, Gynecol Oncol, 2009. 115: p. S15-23., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819540/

674. Mundt, A. J., Mell, L. K., Roeske, J. C., Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. 56: p. 1354-60., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12873680/

675. Joura, E. A., Garland, S. M., Paavonen, J., Ferris, D. G., Perez, G., Ault, K. A., et.al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data, BMJ, 2012. 344: p. e1401., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22454089/

676. Kang, W. D., Choi, H. S., Kim, S. M., Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)?, Gynecol Oncol, 2013. 130: p. 264-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23623831/

677. Petráš, M, Lomozová, D, Dvořák, V, Dvořák, V, Malinová, J, Trnková, M, et.al. Early and long-term effects of prophylactic and post-excision human papillomavirus vaccination on recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia relative to margin status: a retrospective cohort study in the Czech Republic., Lancet Reg Health Eur, 2025. 55 (): p. 101337., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40525201/

678. Monsonego, J., Cortes, J., Greppe, C., Hampl, M., Joura, E., Singer, A., Benefits of vaccinating young adult women with a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine, Vaccine, 2010. 28: p. 8065-72., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20971114/

679. STIKO, STIKO-Impfkalender 2011, 2011., https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/4591/28CKjOWgLiRzg.pdf?isAllowed=y&sequence=1&utm

680. Koch-Institut, Robert, Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2011, Epid Bulletin, 2011. 30: p. 275–94., https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/338/28Wp9wmykrt3Q2.pdf?isAllowed=y&sequence=1&utm

681. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds)., SEER Cancer Statistics Review 1975-2016, 2019., https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/index.html

682. van Nagell, J. R., Jr., Rayburn, W., Donaldson, E. S., Hanson, M., Gay, E. C., Yoneda, J., et.al. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix, Cancer, 1979. 44: p. 2354-61., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/116764

683. Guskova, Ekaterina, Kit, Oleg Ivanovich, Nerodo, Galina Andreevna, Guskova, Nailya, Chernikova, Natalia V., Poryvaev, Yuriy A., et.al. Prognostic factors of cervical cancer recurrence, Journal of Clinical Oncology, 2016. 34(15_suppl): p. e17025-e17025., https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e17025

684. Hong, J. H., Tsai, C. S., Lai, C. H., Chang, T. C., Wang, C. C., Chou, H. H., et.al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. 60: p. 249-57., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337563

685. Kamura, T., Tsukamoto, N., Tsuruchi, N., Saito, T., Matsuyama, T., Akazawa, K., et.al. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy, Cancer, 1992. 69(1): p. 181-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727662

686. Noh, J. M., Park, W., Kim, Y. S., Kim, J. Y., Kim, H. J., Kim, J., et.al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG 13-10), Gynecol Oncol, 2014. 132(3): p. 618-23., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24486605

687. Perez, C. A., Fox, S., Lockett, M. A., Grigsby, P. W., Camel, H. M., Galakatos, A., et.al. Impact of dose in outcome of irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: analysis of two different methods, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. 21: p. 885-98., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1917616

688. Song, Y. J., Kim, J. Y., Lee, S. K., Lim, H. S., Lim, M. C., Seo, S. S., et.al. Persistent human papillomavirus DNA is associated with local recurrence after radiotherapy of uterine cervical cancer, Int J Cancer, 2011. 129: p. 896-902., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21064095

689. Paunier, J. P., Delclos, L., Fletcher, G. H., Causes, time of death, and sites of failure in squamous-cell carcinoma of the uterine cervix on intact uterus, Radiology, 1967. 88: p. 555-62., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6019520

690. van Kol, K, Ebisch, R, Beugeling, M, Cnossen, J, Nederend, J, van Hamont, D, et.al. Comparing Methods to Determine Complete Response to Chemoradiation in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer., Cancers (Basel), 2023. 16 (1)(1):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38201625/

691. James, R. M., Cruickshank, M. E., Siddiqui, N., Guideline Development, Group, Management of cervical cancer: summary of SIGN guidelines, BMJ, 2008. 336(7634): p. 41-3., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18174599

692. Olthof, EP, Bergink-Voorthuis, BJ, Wenzel, HHB, Mongula, J, van der Velden, J, Spijkerboer, AM, et.al. Diagnostic accuracy of MRI, CT, and [, Insights Imaging, 2024. 15 (1)(1): p. 36., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38332397/

693. Sawicki, LM, Kirchner, J, Grueneisen, J, Ruhlmann, V, Aktas, B, Schaarschmidt, BM, et.al. Comparison of , Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. 45 (4)(4): p. 622-629., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164299/

694. Stojiljkovic, M, Sobic Saranovic, D, Odalovic, S, Popovic, M, Petrovic, J, Rankovic, N, et.al. FDG PET-CT as an important diagnostic tool and prognostic marker in suspected recurrent cervical carcinoma after radiotherapy: comparison with MRI., Radiol Oncol, 2022. 56 (4)(4): p. 453-460., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36317553/

695. Chu, Y, Zheng, A, Wang, F, Lin, W, Yang, X, Han, L, et.al. Diagnostic value of 18F-FDG-PET or PET-CT in recurrent cervical cancer: a systematic review and meta-analysis., Nucl Med Commun, 2014. 35 (2)(2): p. 144-50., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24177043/

696. Peiretti, M., Zapardiel, I., Zanagnolo, V., Landoni, F., Morrow, C. P., Maggioni, A., Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature, Surg Oncol, 2012. 21: p. e59-66., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244884

697. Cibula, D., Potter, R., Planchamp, F., Avall-Lundqvist, E., Fischerova, D., Haie Meder, C., et.al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and

Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer, Int J Gynecol Cancer, 2018. 28(4): p. 641-655., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29688967

698. Keys, H. M., Bundy, B. N., Stehman, F. B., Muderspach, L. I., Chafe, W. E., Suggs, C. L., 3rd, et.al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma, N Engl J Med, 1999. 340: p. 1154-61., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202166

699. Rose, P. G., Bundy, B. N., Watkins, E. B., Thigpen, J. T., Deppe, G., Maiman, M. A., et.al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer, N Engl J Med, 1999. 340: p. 1144-53., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202165

700. Whitney, C. W., Sause, W., Bundy, B. N., Malfetano, J. H., Hannigan, E. V., Fowler, W. C., Jr., et.al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study, J Clin Oncol, 1999. 17: p. 1339-48., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334517

701. Morris, M., Eifel, P. J., Lu, J. D., Grigsby, P. W., Levenback, C., Stevens, R. E., et.al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer, New England Journal of Medicine, 1999. 340: p. 1137-1143., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202164

702. Maneo, A., Landoni, F., Cormio, G., Colombo, A., Placa, F., Pellegrino, A., et.al. Concurrent carboplatin/5-fluorouracil and radiotherapy for recurrent cervical carcinoma, Ann Oncol, 1999. 10(7): p. 803-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470427

703. Ito, H., Shigematsu, N., Kawada, T., Kubo, A., Isobe, K., Hara, R., et.al. Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy, Gynecol Oncol, 1997. 67: p. 154-61., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9367699

704. Jain, P., Hunter, R. D., Livsey, J. E., Coyle, C., Swindell, R., Davidson, S. E., Salvaging locoregional recurrence with radiotherapy after surgery in early cervical cancer, Clin Oncol (R Coll Radiol), 2007. 19: p. 763-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931845

705. Ijaz, T., Eifel, P. J., Burke, T., Oswald, M. J., Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma, Gynecol Oncol, 1998. 70: p. 241-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9740698

706. Berek, J. S., Howe, C., Lagasse, L. D., Hacker, N. F., Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA, Gynecol Oncol, 2005. 99: p. 153-9., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16054678/

707. Magrina, J. F., Stanhope, C. R., Weaver, A. L., Pelvic exenterations: supralevator, infralevator, and with vulvectomy, Gynecol Oncol, 1997. 64: p. 130-5., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8995561/

708. Possover, M., Drahonowski, J., Plaul, K., Schneider, A., Laparoscopic-assisted formation of a colon neovagina, Surg Endosc, 2001. 15: p. 623., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11591954

709. Lopez-Graniel, C., Dolores, R., Cetina, L., Gonzalez, A., Cantu, D., Chanona, J., et.al. Pre-exenterative chemotherapy, a novel therapeutic approach for patients with persistent or recurrent cervical cancer, BMC Cancer, 2005. 5: p. 118., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1260014/

710. Hockel, M., Laterally extended endopelvic resection (LEER)-principles and practice, Gynecol Oncol, 2008. 111: p. S13-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18723213/

711. Hong, J. H., Tsai, C. S., Lai, C. H., Chang, T. C., Wang, C. C., Chou, H. H., et.al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. 60: p. 249-57., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15337563/

712. Berek, J. S., Howe, C., Lagasse, L. D., Hacker, N. F., Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA, Gynecol Oncol, 2005. 99: p. 153-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054678

713. Yoo, H. J., Lim, M. C., Seo, S. S., Kang, S., Yoo, C. W., Kim, J. Y., et.al. Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer: ten-year experience at National Cancer Center in Korea, J Gynecol Oncol, 2012. 23: p. 242-50., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23094127

714. Marnitz, S., Kohler, C., Muller, M., Behrens, K., Hasenbein, K., Schneider, A., Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer, Gynecol Oncol, 2006. 103: p. 1023-30., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890276

715. Forner, D. M., Lampe, B., Exenteration as a primary treatment for locally advanced cervical cancer: long-term results and prognostic factors, Am J Obstet Gynecol, 2011. 205: p. 148 e1-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640963

716. Schmidt, A. M., Imesch, P., Fink, D., Egger, H., Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer, Gynecol Oncol, 2012. 125: p. 604-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406639

717. Estape, R., Angioli, R., Surgical management of advanced and recurrent cervical cancer, Semin Surg Oncol, 1999. 16: p. 236-41., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10225302

718. Hockel, M., Laterally extended endopelvic resection (LEER)-principles and practice, Gynecol Oncol, 2008. 111: p. S13-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18723213

719. Coleman, R. L., Keeney, E. D., Freedman, R. S., Burke, T. W., Eifel, P. J., Rutledge, F. N., Radical hysterectomy for recurrent carcinoma of the uterine cervix after radiotherapy, Gynecol Oncol, 1994. 55: p. 29-35., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7959262

720. Haasbeek, C. J., Uitterhoeve, A. L., van der Velden, J., Gonzalez, D. G., Stalpers, L. J., Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery, Radiother Oncol, 2008. 89: p. 197-204., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18237803

721. Mundt, A. J., Roeske, J. C., Lujan, A. E., Yamada, S. D., Waggoner, S. E., Fleming, G., et.al. Initial clinical experience with intensity-modulated whole-pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies, Gynecol Oncol, 2001. 82(3): p. 456-63., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520140

722. Liu, S. P., Huang, X., Ke, G. H., Huang, X. W., 3D radiation therapy or intensity-modulated radiotherapy for recurrent and metastatic cervical cancer: the Shanghai Cancer Hospital experience, PLoS One, 2012. 7(6): p. e40299., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22768273

723. Fokdal, L., Sturdza, A., Mazeron, R., Haie-Meder, C., Tan, L. T., Gillham, C., et.al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study, Radiother Oncol, 2016. 120(3): p. 434-440., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27113795

724. Seo, Y., Kim, M. S., Yoo, H. J., Jang, W. I., Rhu, S. Y., Choi, S. C., et.al. Salvage stereotactic body radiotherapy for locally recurrent uterine cervix cancer at the pelvic sidewall: Feasibility and complication, Asia Pac J Clin Oncol, 2016. 12(2): p. e280-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24889550

725. Grigsby, P. W., Prospective phase I/II study of irradiation and concurrent chemotherapy for recurrent cervical cancer after radical hysterectomy, Int J Gynecol Cancer, 2004. 14: p. 860-4., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361195

726. Westermann, A., Mella, O., Van Der Zee, J., Jones, E. L., Van Der Steen-Banasik, E., Koper, P., et.al. Long-term survival data of triple modality treatment of stage IIB-III-IVA cervical cancer with the combination of radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia - an update, Int J Hyperthermia, 2012. 28: p. 549-53., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22788973

727. Windschall, A., Ott, O. J., Sauer, R., Strnad, V., Radiation therapy and simultaneous chemotherapy for recurrent cervical carcinoma, Strahlenther Onkol, 2005. 181: p. 545-50., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16044224

728. Mahe, M. A., Gerard, J. P., Dubois, J. B., Roussel, A., Bussieres, E., Delannes, M., et.al. Intraoperative radiation therapy in recurrent carcinoma of the uterine cervix: report of the French intraoperative group on 70 patients, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. 34: p. 21-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118553

729. Lopez-Graniel, C., Dolores, R., Cetina, L., Gonzalez, A., Cantu, D., Chanona, J., et.al. Pre-exenterative chemotherapy, a novel therapeutic approach for patients with persistent or recurrent cervical cancer, BMC Cancer, 2005. 5: p. 118., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16171526

730. Krengli, M., Pisani, C., Deantonio, L., Surico, D., Volpe, A., Surico, N., et.al. Intraoperative radiotherapy in gynaecological and genito-urinary malignancies: focus on endometrial, cervical, renal, bladder and prostate cancers, Radiat Oncol, 2017. 12(1): p. 18., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28100242

731. Stelzer, K. J., Koh, W. J., Greer, B. E., Cain, J. M., Tamimi, H. K., Figge, D. C., et.al. The use of intraoperative radiation therapy in radical salvage for recurrent cervical cancer: outcome and toxicity, Am J Obstet Gynecol, 1995. 172(6): p. 1881-6; discussion 1886-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7778648

732. Jurado, M., Alcazar, J. L., Martinez-Monge, R., Resectability rates of previously irradiated recurrent cervical cancer (PIRCC) treated with pelvic exenteration: is still the clinical involvement of the pelvis wall a real contraindication? a twenty-year experience, Gynecol Oncol, 2010. 116: p. 38-43., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19878978

733. Hockel, M., Horn, L. C., Einenkel, J., (Laterally) extended endopelvic resection: surgical treatment of locally advanced and recurrent cancer of the uterine cervix and vagina based on ontogenetic anatomy, Gynecol Oncol, 2012. 127: p. 297-302., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22864112

734. Fagundes, H., Perez, C. A., Grigsby, P. W., Lockett, M. A., Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992. 24: p. 197-204., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1526855

735. Chou, H. H., Wang, C. C., Lai, C. H., Hong, J. H., Ng, K. K., Chang, T. C., et.al. Isolated paraaortic lymph node recurrence after definitive irradiation for cervical carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. 51: p. 442-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11567819

736. Singh, A. K., Grigsby, P. W., Rader, J. S., Mutch, D. G., Powell, M. A., Cervix carcinoma, concurrent chemoradiotherapy, and salvage of isolated paraaortic lymph node recurrence, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 61: p. 450-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667966

737. Kubota, H., Tsujino, K., Sulaiman, N. S., Sekii, S., Matsumoto, Y., Ota, Y., et.al. Comparison of salvage therapies for isolated para-aortic lymph node recurrence in patients with uterine cervical cancer after definitive treatment, Radiat Oncol, 2019. 14(1): p. 236., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31878944

738. Lim, M. C., Lee, H. S., Seo, S. S., Kim, M. S., Kim, J. Y., Zo, J. I., et.al. Pathologic diagnosis and resection of suspicious thoracic metastases in patients with cervical cancer through thoracotomy or video-assisted thoracic surgery, Gynecol Oncol, 2010. 116: p. 478-82., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889448

739. Lambrou, N. C., Pearson, J. M., Averette, H. E., Pelvic exenteration of gynecologic malignancy: indications, and technical and reconstructive considerations, Surg Oncol Clin N Am, 2005. 14: p. 289-300., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817240

740. Mishra, S. K., Laskar, S., Muckaden, M. A., Mohindra, P., Shrivastava, S. K., Dinshaw, K. A., Monthly palliative pelvic radiotherapy in advanced carcinoma of uterine cervix, J Cancer Res Ther, 2005. 1: p. 208-12., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998655

741. Lievens, Y, Guckenberger, M, Gomez, D, Hoyer, M, Iyengar, P, Kindts, I, et.al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document., Radiother Oncol, 2020. 148 (): p. 157-166., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32388150/

742. Macchia, G, Pezzulla, D, Campitelli, M, Laliscia, C, Fodor, A, Bonome, P, et.al. Efficacy and Safety of Stereotactic Body Radiation Therapy in Oligometastatic Uterine Cancer (MITO-RT2/RAD): A Large, Real-World Study in Collaboration With Italian Association of Radiation Oncology, Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer, and Mario Negri Gynecologic Oncology Group Groups., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2023. 117 (2)(2): p. 321-332., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37150261/

743. Chopra, S, Mangaj, A, Sharma, A, Tan, LT, Sturdza, A, Jürgenliemk-Schulz, I, et.al. Management of oligo-metastatic and oligo-recurrent cervical cancer: A pattern of care survey within the EMBRACE research network., Radiother Oncol, 2021. 155 (): p. 151-159., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33144247/

744. Macchia, G, Nardangeli, A, Laliscia, C, Fodor, A, Draghini, L, Gentile, PC, et.al. Stereotactic body radiotherapy in oligometastatic cervical cancer (MITO-RT2/RAD study): a collaboration of MITO, AIRO GYN, and MaNGO groups., Int J Gynecol Cancer, 2022. 32 (6)(6): p. 732-739., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35193941/

745. Bizzarri, N, Di Berardino, S, Benkortbi, K, Balaya, V, Gambacorta, MA, Macchia, G, et.al. External beam radiotherapy boost versus surgical debulking followed by radiotherapy for the treatment of metastatic lymph nodes in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis., Eur J Surg Oncol, 2024. 50 (4)(4): p. 108013., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38401353/

746. Gao, H, Wu, H, Zhang, Y, Chen, Z, Qi, Z, Wang, M, et.al. Locoregional therapy for oligometastatic cervical cancer: a single-center retrospective study., Int J Gynecol Cancer, 2023. 33 (2)(2): p. 198-207., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36229079/

747. Fleisch, M. C., Pantke, P., Beckmann, M. W., Schnuerch, H. G., Ackermann, R., Grimm, M. O., et.al. Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers, J Surg Oncol, 2007. 95: p. 476-84., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192947

748. Bartl, T, Dorittke, T, Ciocsirescu, C, Knoth, J, Schmid, M, Grimm, C, et.al. Oncologic outcome of metachronous oligometastatic recurrence in advanced cervical cancer patients after primary radio-chemotherapy., J Gynecol Oncol, 2025. (): , https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40350705/

749. Patil, CG, Pricola, K, Garg, SK, Bryant, A, Black, KL, Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases., Cochrane Database Syst Rev, 2010. (6)(6): p. CD006121., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20556764/

750. Li, S, Lee, JH, Makineni, P, Zadeh, A, Choi, S, Harris, E, et.al. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from gynecological cancers: A systematic review., Neurooncol Adv, 2025. 7 (1)(1): p. vdaf106., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40842641/

751. El Shafie, RA, Bernhardt, D, Welzel, T, Schiele, A, Schmitt, D, Thalmann, P, et.al. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy versus Whole-Brain Radiotherapy following Brain Metastasis Resection - Results of the ESTRON Randomized Phase 2 Trial., Neuro Oncol, 2025. ():, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40747537/

752. Hirte, H. W., Strychowsky, J. E., Oliver, T., Fung-Kee-Fung, M., Elit, L., Oza, A. M., Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review (Structured abstract), International Journal of Gynecological Cancer, 2007. 17: p. 1194-1204., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17540006/

753. Scatchard, K., Forrest, J. L., Flubacher, M., Cornes, P., Williams, C., Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: p. CD006469., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076924/

754. Tzioras, S., Pavlidis, N., Paraskevaidis, E., Ioannidis, J. P., Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis (Structured abstract), Cancer Treatment Reviews, 2007. 33: p. 24-38., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17112673/

755. Scatchard, K., Forrest, J. L., Flubacher, M., Cornes, P., Williams, C., Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: p. CD006469., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076924

756. Hirte, H. W., Strychowsky, J. E., Oliver, T., Fung-Kee-Fung, M., Elit, L., Oza, A. M., Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review (Structured abstract), International Journal of Gynecological Cancer, 2007. 17: p. 1194-1204., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17540006

757. Tewari, K. S., Monk, B. J., Recent achievements and future developments in advanced and recurrent cervical cancer: trials of the Gynecologic Oncology Group, Semin Oncol, 2009. 36: p. 170-80., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332251

758. Leath, C. A., 3rd, Straughn, J. M., Jr., Chemotherapy for advanced and recurrent cervical carcinoma: results from cooperative group trials, Gynecol Oncol, 2013. 129: p. 251-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280089

759. Tewari, KS, Sill, MW, Birrer, MJ, Penson, RT, Huang, H, Moore, DH, et.al. Final survival analysis of topotecan and paclitaxel for first-line treatment of advanced cervical cancer: An NRG oncology randomized study., Gynecol Oncol, 2023. 171 (): p. 141-150., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36898292/

760. Gass, P, Thiel, FC, Häberle, L, Ackermann, S, Theuser, AK, Hummel, N, et.al. Primary results of the AGO-Zervix-1 Study: A prospective, randomized phase III study to compare the effects of paclitaxel and topotecan with those of cisplatin and topotecan in the treatment of patients with recurrent and persistent cervical cancer., Gynecol Oncol, 2024. 183 (): p. 25-32., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38490057/

761. Kim, J. S., Kim, S. Y., Kim, Ki, Cho, M. J., Hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for para-aortic lymph node recurrence in carcinoma of the cervix, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. 55: p. 1247-53., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654434

762. 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, Journal of clinical oncology :

official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2015. 33(19): p. 2129-35., http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/694/CN-01085694/frame.html

763. 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): p. 117-23., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24486604

764. Kitagawa, R., Katsumata, N., Ando, M., Shimizu, C., Fujiwara, Y., Yoshikawa, H., et.al. A multiinstitutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer, Gynecol Oncol, 2012. 125: p. 307-11., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22333993

765. Tewari, K. S., Sill, M. W., Penson, R. T., Huang, H., Ramondetta, L. M., Landrum, L. M., 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):, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617316070

766. Rosen, V. M., Guerra, I., McCormack, M., Nogueira-Rodrigues, A., Sasse, A., Munk, V. C., 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): p. 1237-1246., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448304

767. Yang, ST, Liu, HH, Liu, CH, Wang, LW, Wang, PH, Bevacizumab is associated with a higher gastrointestinal/genitourinary fistula or perforation risk in cervical cancer patients undergoing pelvic radiotherapy., Int J Gynaecol Obstet, 2024. 167 (1)(1): p. 80-87., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38746971/

768. Tewari, K. S., Sill, M. W., Long, H. J., 3rd, Penson, R. T., Huang, H., Ramondetta, L. M., et.al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer, N Engl J Med, 2014. 370: p. 734-43., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24552320

769. Colombo, N, Dubot, C, Lorusso, D, Caceres, MV, Hasegawa, K, Shapira-Frommer, R, et.al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer., N Engl J Med, 2021. 385 (20)(20): p. 1856-1867., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534429/

770. Monk, BJ, Colombo, N, Tewari, KS, Dubot, C, Caceres, MV, Hasegawa, K, et.al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826., J Clin Oncol, 2023. 41 (36)(36): p. 5505-5511., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37910822/

771. Lorusso, D, Colombo, N, Dubot, C, Cáceres, MV, Hasegawa, K, Shapira-Frommer, R, et.al. Pembrolizumab plus chemotherapy for advanced and recurrent cervical cancer: final analysis according to bevacizumab use in the randomized KEYNOTE-826 study., Ann Oncol, 2025. 36 (1)(1): p. 65-75., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39393777/

772. Monk, BJ, Tewari, KS, Dubot, C, Caceres, MV, Hasegawa, K, Shapira-Frommer, R, et.al. Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial., Lancet Oncol, 2023. 24 (4)(4): p. 392-402., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36878237/

773. Wang, YZ, Wang, JS, Du, J, Tang, XL, Xiao, JP, Clinical benefit analysis of PD-1 inhibitors in patients with advanced, recurrent or metastatic cervical cancer: a meta-analysis and systematic review., Front Immunol, 2024. 15 (): p. 1305810., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38327524/

774. Huang, RSP, Haberberger, J, Murugesan, K, Danziger, N, Hiemenz, M, Severson, E, et.al. Clinicopathologic and genomic characterization of PD-L1-positive uterine cervical carcinoma., Mod Pathol, 2021. 34 (7)(7): p. 1425-1433., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33637877/

775. Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS), Kombination mit oder ohne Bevacizumab) - Gemeinsamer BundesausschussG-BA, AMNOG – Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V - Gemeinsamer Bundesausschuss, 2023., https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/857/

776. Gemeinsamer Bundesauschuss, AMNOG – Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V, Arzneimittel-Richtlinie, 2011., https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/

777. Oaknin, A, Gladieff, L, Martínez-García, J, Villacampa, G, Takekuma, M, De Giorgi, U, et.al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial., Lancet, 2024. 403 (10421)(10421): p. 31-43., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38048793/

778. Lou, H, Cai, H, Huang, X, Li, G, Wang, L, Liu, F, et.al. Cadonilimab Combined with Chemotherapy with or without Bevacizumab as First-Line Treatment in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (COMPASSION-13): A Phase 2 Study., Clin Cancer Res, 2024. 30 (8)(8): p. 1501-1508., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38372727/

779. Wu, X, Sun, Y, Yang, H, Wang, J, Lou, H, Li, D, et.al. Cadonilimab plus platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab as first-line treatment for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (COMPASSION-16): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in China., Lancet, 2024. 404 (10463)(10463): p. 1668-1676., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39426385/

780. Vergote, I, González-Martín, A, Fujiwara, K, Kalbacher, E, Bagaméri, A, Ghamande, S, et.al. Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer., N Engl J Med, 2024. 391 (1)(1): p. 44-55., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38959480/

781. Tewari, KS, Monk, BJ, Vergote, I, Miller, A, de Melo, AC, Kim, HS, et.al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer., N Engl J Med, 2022. 386 (6)(6): p. 544-555., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35139273/

782. Oaknin, A, Monk, BJ, Vergote, I, Cristina de Melo, A, Kim, YM, Lisyanskaya, AS, et.al. EMPOWER CERVICAL-1: Effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical cancer., Eur J Cancer, 2022. 174 (): p. 299-309., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35922251/

783. Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, vorbehandelt), AMNOG – Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V - Gemeinsamer Bundesausschuss, 2023., https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6234/2023-10-19_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-931_BAnz.pdf

784. Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, vorbehandelt), AMNOG – Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V - Gemeinsamer Bundesausschuss, 2023., https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9887/2023-10-19_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-931_TrG.pdf

785. Chung, H. C., Ros, W., Delord, J. P., Perets, R., Italiano, A., Shapira-Frommer, R., 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., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30943124

786. Oaknin, A, Moore, K, Meyer, T, López-Picazo González, J, Devriese, LA, Amin, A, et.al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer (CheckMate 358): a phase 1-2, open-label, multicohort trial., Lancet Oncol, 2024. 25 (5)(5): p. 588-602., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38608691/

787. Alberts, D. S., Blessing, J. A., Landrum, L. M., Warshal, D. P., Martin, L. P., Rose, S. L., et.al. Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study, Gynecol Oncol, 2012. 127(3): p. 451-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22986144

788. Muggia, F. M., Blessing, J. A., Method, M., Miller, D. S., Johnson, G. A., Lee, R. B., et.al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study, Gynecol Oncol, 2004. 92(2): p. 639-43., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766259

789. Sutton, G. P., Blessing, J. A., DeMars, L. R., Moore, D., Burke, T. W., Grendys, E. C., A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium, Gynecol Oncol, 1996. 63(1): p. 25-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8898163

790. Bookman, M. A., Blessing, J. A., Hanjani, P., Herzog, T. J., Andersen, W. A., Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group, Gynecol Oncol, 2000. 77(3): p. 446-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831357

791. Lorusso, D., Ferrandina, G., Pignata, S., Ludovisi, M., Vigano, R., Scalone, S., et.al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group, Ann Oncol, 2010. 21(1): p. 61-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605508

792. Verschraegen, C. F., Levy, T., Kudelka, A. P., Llerena, E., Ende, K., Freedman, R. S., et.al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix, J Clin Oncol, 1997. 15(2): p. 625-31., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053486

793. Schilder, RJ, Blessing, JA, Morgan, M, Mangan, CE, Rader, JS, Evaluation of gemcitabine in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a Phase II study of the gynecologic oncology group., Gynecol Oncol, 2000. 76 (2)(2): p. 204-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10637071/

794. Mutch, DG, Bloss, JD, Gemcitabine in cervical cancer., Gynecol Oncol, 2003. 90 (2 Pt 2)(2 Pt 2): p. S8-15., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12928000/

795. Rose, PG, Blessing, JA, Lele, S, Abulafia, O, Evaluation of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) as second-line chemotherapy of squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group., Gynecol Oncol, 2006. 102 (2)(2): p. 210-3., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16478630/

796. Patrono, MG, Calvo, MF, Franco, JVA, Garrote, V, Vietto, V, A systematic review and meta-analysis of the prevalence of therapeutic targets in cervical cancer., Ecancermedicalscience, 2021. 15 (): p. 1200., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33889209/

797. Friedman, CF, D'Souza, A, Bello Roufai, D, Tinker, AV, de Miguel, M, Gambardella, V, et.al. Targeting HER2-mutant metastatic cervical cancer with neratinib: Final results from the phase 2 SUMMIT basket trial., Gynecol Oncol, 2024. 181 (): p. 162-169., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38211393/

798. Gaertner, J., Siemens, W., Meerpohl, J. J., Antes, G., Meffert, C., Xander, C., 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., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28676557

799. Hui, D., Kim, Y. J., Park, J. C., Zhang, Y., Strasser, F., Cherny, N., et.al. Integration of oncology and palliative care: a systematic review, Oncologist, 2015. 20(1): p. 77-83., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480826

800. Hui, D., Meng, Y. C., Bruera, S., Geng, Y., Hutchins, R., Mori, M., et.al. Referral Criteria for Outpatient Palliative Cancer Care: A Systematic Review, Oncologist, 2016. 21(7): p. 895-901., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185614

801. Radbruch, L., Payne, S., White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 2, European Journal of Palliative Care, 2010. 17: p. 22-33., https://research.lancaster-university.uk/en/publications/white-paper-on-standards-and-norms-for-hospice-and-palliative-car/

802. WHO, Palliative care, Geneva, 2007. p. 62., https://iris.who.int/handle/10665/44024

803. Smith, T. J., Temin, S., Alesi, E. R., Abernethy, A. P., Balboni, T. A., Basch, E. M., et.al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care, J Clin Oncol, 2012. 30: p. 880-7., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22312101/

804. European Association for Palliative Care (EAPC), Lukas Radbruch, Sheila Payne, Board of Directors of the EAPC outline, White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1, European Journal of Palliative Care, 2009., https://uu.diva-portal.org/smash/get/diva2:1439369/FULLTEXT01.pdf

805. network, National comprehensive cancer, Palliative Care 2.2012, Clinical practical guidelines in oncology, 2012., https://jnccn.org/view/journals/jnccn/10/10/article-p1284.xml?ArticleBodyColorStyles=pdf-5483&print

806. Project, National Consensus, National Consensus Project for Quality Palliative Care, Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care Second Edition., 2009., https://www.hopkinsmedicine.org/-/media/som/documents/appointments/clinical-practice-guidelines-for-quality-palliative-care.pdf

807. Improvement, Institute for Clinical Systems, Health care guidelines: palliative care- 3d edition, 2009., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/GGPO_Palliative_Care_ShortVersion_2.2.pdf

808. Douglas, C., Murtagh, F. E., Chambers, E. J., Howse, M., Ellershaw, J., Symptom management for the adult patient dying with advanced chronic kidney disease: a review of the literature and development of evidence-based guidelines by a United Kingdom Expert Consensus Group, Palliat Med, 2009. 23: p. 103-10., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19273566/

809. Committee, Ontario Guidelines Advisory, Palliative Care: Recognizing Eligible Patients and Starting the Discussion, 2008., https://hpco.ca/qhpcco/Creating_an_Integrated_HPC_System_in%20Ontario_-_29_Nov_2010.pdf

810. John P. Griffin, MD, FCCP; Kathryn A. Koch, MD, FCCP; Judith E. Nelson, MD, JD, FCCP; and Mary E. Cooley, RN, PhD, Palliative Care Consultation, Quality-of-Life Measurements, and Bereavement for End-of-Life Care in Patients With Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)American College of Chest Physicians, 2007., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873182/

811. Organization, World Health, Palliative Care; Cancer control : knowledge into action : WHO guide for effective programmes ; module 5, 2007., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24716262/

812. Committee, Ontario Guidelines Advisory, Palliative Care: Improving Palliative Care Planning for Identified Patients, 2007., https://hpco.ca/qhpcco/Creating_an_Integrated_HPC_System_in%20Ontario_-_29_Nov_2010.pdf

813. (NICE), National Institutie for Clinical Excellence, Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer, 2004., https://www.nice.org.uk/guidance/retired/csg4/CSG4-20251218.pdf

814. NIH State-of-the-Science Conference Statement on improving end-of-life care, NIH Consens State Sci Statements, 2004. 21: p. 1-26., https://www.federalregister.gov/documents/2004/11/03/04-24479/state-of-the-science-conference-on-improving-end-of-life-care

815. Peppercorn, J. M., Smith, T. J., Helft, P. R., Debono, D. J., Berry, S. R., Wollins, D. S., et.al. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer, J Clin Oncol, 2011. 29: p. 755-60., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263086/

816. Excellence, National Institute for Clinical, Guidance on Cancer Services; Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer; The manual, 2004., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14562664/

817. Dudgeon, D., King, S., Howell, D., Green, E., Gilbert, J., Hughes, E., et.al. Cancer Care Ontario's experience with implementation of routine physical and psychological symptom distress screening, Psychooncology, 2012. 21: p. 357-64., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21308858

818. Carlson, L. E., Waller, A., Groff, S. L., Zhong, L., Bultz, B. D., Online screening for distress, the 6th vital sign, in newly diagnosed oncology outpatients: randomised controlled trial of computerised vs personalised triage, Br J Cancer, 2012. 107: p. 617-25., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3419958/

819. Lindenfeld, J., Albert, N. M., Boehmer, J. P., Collins, S. P., Ezekowitz, J. A., Givertz, M. M., et.al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline, J Card Fail, 2010. 16: p. e1-194., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20610207/

820. Smith, T. J., Temin, S., Alesi, E. R., Abernethy, A. P., Balboni, T. A., Basch, E. M., et.al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care, J Clin Oncol, 2012. 30: p. 880-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312101

821. Peppercorn, J. M., Smith, T. J., Helft, P. R., Debono, D. J., Berry, S. R., Wollins, D. S., et.al. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer, J Clin Oncol, 2011. 29: p. 755-60., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263086

822. Gaertner, J., Frechen, S., Sladek, M., Ostgathe, C., Voltz, R., Palliative care consultation service and palliative care unit: why do we need both?, Oncologist, 2012. 17: p. 428-35., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357732

823. Temel, J. S., Greer, J. A., Muzikansky, A., Gallagher, E. R., Admane, S., Jackson, V. A., et.al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer, N Engl J Med, 2010. 363: p. 733-42., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818875

824. Project, National Consensus, National Consensus Project for Quality Palliative Care, Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care Second Edition., 2009., http://www.nationalconsensusproject.org/

825. Bruera, E., Hui, D., Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care, J Clin Oncol, 2010. 28: p. 4013-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660825

826. Bruera, E., Yennurajalingam, S., Palliative Care in Advanced Cancer Patients: How and When?, Oncologist, 2012., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252934

827. Levy, M. H., Back, A., Benedetti, C., Billings, J. A., Block, S., Boston, B., et.al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care, J Natl Compr Canc Netw, 2009. 7: p. 436-73., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406043

828. Gaertner, J., Wuerstlein, R., Klein, U., Scheicht, D., Frechen, S., Wolf, J., et.al. Integrating Palliative Medicine into Comprehensive Breast Cancer Therapy - a Pilot Project, Breast Care (Basel), 2011. 6: p. 215-220., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21779227

829. Ridner, S. H., Dietrich, M. S., Development and validation of the Lymphedema Symptom and Intensity Survey-Arm, Support Care Cancer, 2015. 23(10): p. 3103-12., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25752884

830. Pottharst, A., Steckkönig, A., Aulitzky, W., Subkutane Drainage zur Behandlung des malignen Lymphödems in der palliativen Situation nach Versagen der komplexen physikalischen Entstauungstherapie, Zeitschrift für Palliativmedizin, 2009. 10(01): p. 51-54., https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0028-1090170

831. Landers, A, Holyoake, J, Lymphoedema in advanced cancer: does subcutaneous needle drainage improve quality of life?, BMJ Support Palliat Care, 2022. 12 (e6)(e6): p. e821-e825., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31471494/

832. S2k_Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen (AWMF-Registernummer 015/082; Version 1.0; September 2017), https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-082l_S2k_Fertilitaetserhaltung-bei-onkologischen-Therapien_2017-12.pdf

833. Wallace, W. H., Thomson, A. B., Kelsey, T. W., The radiosensitivity of the human oocyte, Hum Reprod, 2003. 18(1): p. 117-21., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12525451

834. Irtan, S., Orbach, D., Helfre, S., Sarnacki, S., Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer, Lancet Oncol, 2013. 14(13): p. e601-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275133

835. Lapuz, C., Kondalsamy-Chennakesavan, S., Bernshaw, D., Khaw, P., Narayan, K., Stage IB cervix cancer with nodal involvement treated with primary surgery or primary radiotherapy: Patterns of failure and outcomes in a contemporary population, J Med Imaging Radiat Oncol, 2016. 60(2): p. 274-82., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26549207

836. Dasari, S., Wudayagiri, R., Valluru, L., Cervical cancer: Biomarkers for diagnosis and treatment, Clin Chim Acta, 2015. 445: p. 7-11., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25773118

837. Mossa, B., Schimberni, M., Di Benedetto, L., Mossa, S., Ovarian transposition in young women and fertility sparing, Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015. 19(18): p. 3418-25., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26439037

838. Laios, A., Otify, M., Papadopoulou, A., Gallos, I. D., Ind, T., Outcomes of ovarian transposition in cervical cancer; an updated meta-analysis, BMC Womens Health, 2022. 22(1): p. 305., https://link.springer.com/article/10.1186/s12905-022-01887-8

839. Kim, J., Turan, V., Oktay, K., Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer, J Clin Endocrinol Metab, 2016. 101(4): p. 1364-71., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26751194

840. Kurt, M., Uncu, G., Cetintas, S. K., Kucuk, N., Guler, S., Ozkan, L., Successful spontaneous pregnancy in a patient with rectal carcinoma treated with pelvic radiotherapy and concurrent chemotherapy: the unique role of laparoscopic lateral ovary transposition, Eur J Gynaecol Oncol, 2007. 28(5): p. 408-10., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17966224

841. Salih, S. M., Albayrak, S., Seo, S., Stewart, S. L., Bradley, K., Kushner, D. M., Diminished Utilization of in Vitro Fertilization Following Ovarian Transposition in Cervical Cancer Patients, J Reprod Med, 2015. 60(7-8): p. 345-53., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26380495

842. Teh, W. T., Stern, C., Chander, S., Hickey, M., The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes, Biomed Res Int, 2014. 2014: p. 482968., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25165706

843. Somigliana, E, Mangili, G, Martinelli, F, Noli, S, Filippi, F, Bergamini, A, et.al. Fertility preservation in women with cervical cancer., Crit Rev Oncol Hematol, 2020. 154 (): p. 103092., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32896752/

844. Salman, L, Covens, A, Fertility Preservation in Cervical Cancer-Treatment Strategies and Indications., Curr Oncol, 2024. 31 (1)(1): p. 296-306., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38248104/

845. Brannstrom, M., Johannesson, L., Dahm-Kahler, P., Enskog, A., Molne, J., Kvarnstrom, N., et.al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report, Fertil Steril, 2014. 101(5): p. 1228-36., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582522

846. Piselli, P., Verdirosi, D., Cimaglia, C., Busnach, G., Fratino, L., Ettorre, G. M., et.al. Epidemiology of de novo malignancies after solid-organ transplantation: immunosuppression, infection and other risk factors, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2014. 28(8): p. 1251-65., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25209964

847. Goldman, RH, Racowsky, C, Farland, LV, Munné, S, Ribustello, L, Fox, JH, Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients., Hum Reprod, 2017. 32 (4)(4): p. 853-859., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28166330/

848. Khattak, H, Malhas, R, Craciunas, L, Afifi, Y, Amorim, CA, Fishel, S, et.al. Fresh and cryopreserved ovarian tissue transplantation for preserving reproductive and endocrine function: a systematic review and individual patient data meta-analysis., Hum Reprod Update, 2022. 28 (3)(3): p. 400-416., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35199164/

849. Cordeiro, C. N., Gemignani, M. L., Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks With Oncologic Safety, Obstet Gynecol Surv, 2017. 72(3): p. 184-193., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28304416

850. De Vincenzo, R., Tortorella, L., Ricci, C., Cavaliere, A. F., Zannoni, G. F., Cefalo, M. G., et.al. Locally advanced cervical cancer complicating pregnancy: A case of competing risks from the Catholic University of the Sacred Heart in Rome, Gynecol Oncol, 2018. 150(3): p. 398-405., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30126588

851. Goncalves, C. V., Duarte, G., Costa, J. S., Marcolin, A. C., Bianchi, M. S., Dias, D., et.al. Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy, Sao Paulo Med J, 2009. 127: p. 359-65., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20512291

852. Fader, A. N., Alward, E. K., Niederhauser, A., Chirico, C., Lesnock, J. L., Zwiesler, D. J., et.al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation, Am J Obstet Gynecol, 2010. 203: p. 113 e1-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20522409

853. Wright, T. C., Jr., Massad, L. S., Dunton, C. J., Spitzer, M., Wilkinson, E. J., Solomon, D., et.al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ, Am J Obstet Gynecol, 2007. 197: p. 340-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904956

854. Han, S. N., Mhallem Gziri, M., Van Calsteren, K., Amant, F., Cervical cancer in pregnant women: treat, wait or interrupt? Assessment of current clinical guidelines, innovations and controversies, Ther Adv Med Oncol, 2013. 5(4): p. 211-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23858330

855. Balleyguier, C., Fournet, C., Ben Hassen, W., Zareski, E., Morice, P., Haie-Meder, C., et.al. Management of cervical cancer detected during pregnancy: role of magnetic resonance imaging, Clin Imaging, 2013. 37(1): p. 70-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23206610

856. Morice, P., Uzan, C., Gouy, S., Verschraegen, C., Haie-Meder, C., Gynaecological cancers in pregnancy, Lancet, 2012. 379(9815): p. 558-69., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22325661

857. Maggen, C, Wolters, VERA, Cardonick, E, Fumagalli, M, Halaska, MJ, Lok, CAR, et.al. Pregnancy and Cancer: the INCIP Project., Curr Oncol Rep, 2020. 22 (2)(2): p. 17., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32025953/

858. Boyd SC, Look KY., Prognostic factors for carcinoma of the cervical stump and cervical carcinoma associated with pregnancy., Cme J Gynecol Oncol, 2001. 6: p. 347-56.

859. Halaska, M. J., Uzan, C., Han, S. N., Fruscio, R., Dahl Steffensen, K., Van Calster, B., et.al. Characteristics of patients with cervical cancer during pregnancy: a multicenter matched cohort study. An initiative from the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy, Int J Gynecol Cancer, 2019., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30898935

860. Fukushima, K., Ogawa, S., Tsukimori, K., Kobayashi, H., Wake, N., Can we diagnose invasive cervical cancer during pregnancy as precise as in nonpregnant women?: maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with cervical cancers, Int J Gynecol Cancer, 2009. 19: p. 1439-45., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20009904

861. Germann, N., Haie-Meder, C., Morice, P., Lhomme, C., Duvillard, P., Hacene, K., et.al. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer, Ann Oncol, 2005. 16(3): p. 397-402., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668263

862. Sorosky, J. I., Squatrito, R., Ndubisi, B. U., Anderson, B., Podczaski, E. S., Mayr, N., et.al. Stage I squamous cell cervical carcinoma in pregnancy: planned delay in therapy awaiting fetal maturity, Gynecol Oncol, 1995. 59(2): p. 207-10., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7590474

863. Amant, F., Halaska, M. J., Fumagalli, M., Dahl Steffensen, K., Lok, C., Van Calsteren, K., et.al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting, Int J Gynecol Cancer, 2014. 24(3): p. 394-403., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445819

864. Vercellino, G. F., Koehler, C., Erdemoglu, E., Mangler, M., Lanowska, M., Malak, A. H., et.al. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in 32 pregnant patients with cervical cancer: rationale, description of the technique, and outcome, Int J Gynecol Cancer, 2014. 24(2): p. 364-71., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24424374

865. Morice, P., Narducci, F., Mathevet, P., Marret, H., Darai, E., Querleu, D., French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy, Int J Gynecol Cancer, 2009. 19: p. 1638-41., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19955951

866. Marnitz, S., Kohler, C., Oppelt, P., Schmittel, A., Favero, G., Hasenbein, K., et.al. Cisplatin application in pregnancy: first in vivo analysis of 7 patients, Oncology, 2010. 79(1-2): p. 72-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21071993

867. Esposito, S., Tenconi, R., Preti, V., Groppali, E., Principi, N., Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes, Medicine (Baltimore), 2016. 95(38): p. e4899., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27661036

868. Zagouri, F., Sergentanis, T. N., Chrysikos, D., Bartsch, R., Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis, Obstet Gynecol, 2013. 121(2 Pt 1): p. 337-343., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23344284

869. Zagouri, F, Korakiti, AM, Zakopoulou, R, Kyriazoglou, A, Zografos, E, Haidopoulos, D, et.al. Taxanes during pregnancy in cervical cancer: A systematic review and pooled analysis., Cancer Treat Rev, 2019. 79 (): p. 101885., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31442939/

870. Kohler, C., Oppelt, P., Favero, G., Morgenstern, B., Runnebaum, I., Tsunoda, A., et.al. How much platinum passes the placental barrier? Analysis of platinum applications in 21 patients with cervical cancer during pregnancy, Am J Obstet Gynecol, 2015. 213(2): p. 206 e1-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25731691

871. Cardonick, E., Usmani, A., Ghaffar, S., Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry, Am J Clin Oncol, 2010. 33(3): p. 221-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19745695

872. Cardonick, E. H., Gringlas, M. B., Hunter, K., Greenspan, J., Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls, Am J Obstet Gynecol, 2015. 212(5): p. 658 e1-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25434835

873. Amant, F., Vandenbroucke, T., Verheecke, M., Fumagalli, M., Halaska, M. J., Boere, I., et.al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy, N Engl J Med, 2015. 373(19): p. 1824-34., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26415085

874. Vandenbroucke, T., Verheecke, M., Fumagalli, M., Lok, C., Amant, F., Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development, Lancet Child Adolesc Health, 2017. 1(4): p. 302-310., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30169185

875. Capriglione, S., Manzano, A., Gulino, F. A., Lopez, S., Management of gynecological cancer in pregnant patients, Minerva Ginecol, 2019. 71(2): p. 133-145., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30318875

876. de Haan, J., Verheecke, M., Van Calsteren, K., Van Calster, B., Shmakov, R. G., Mhallem Gziri, M., et.al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients, Lancet Oncol, 2018. 19(3): p. 337-346., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29395867

877. Hopkins, M. P., Morley, G. W., The prognosis and management of cervical cancer associated with pregnancy, Obstet Gynecol, 1992. 80(1): p. 9-13., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1318532

878. Smith, A. L., Frumovitz, M., Schmeler, K. M., dos Reis, R., Nick, A. M., Coleman, R. L., et.al. Conservative surgery in early-stage cervical cancer: what percentage of patients may be eligible for conization and lymphadenectomy?, Gynecol Oncol, 2010. 119: p. 183-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20708227

879. Hsu, W. L., Shueng, P. W., Jen, Y. M., Wu, C. J., Hwang, J. M., Chang, L. P., et.al. Long-term treatment results of invasive cervical cancer patients undergoing inadvertent hysterectomy followed by salvage radiotherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. 59: p. 521-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145172

880. Park, J. Y., Kim, D. Y., Kim, J. H., Kim, Y. M., Kim, Y. T., Nam, J. H., Management of occult invasive cervical cancer found after simple hysterectomy, Ann Oncol, 2010. 21: p. 994-1000., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858083

881. Munstedt, K., Johnson, P., von Georgi, R., Vahrson, H., Tinneberg, H. R., Consequences of inadvertent, suboptimal primary surgery in carcinoma of the uterine cervix, Gynecol Oncol, 2004. 94: p. 515-20., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297197

882. Wang, Y, Ouyang, Y, Su, J, Xiao, L, Bai, Z, Cai, Q, et.al. Is salvage radiotherapy optimal to patients with occult cervical cancer undergoing inadvertent simple hysterectomy? A propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database., Jpn J Clin Oncol, 2021. 51 (4)(4): p. 630-638., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33395486/

883. Tran, A. Q., Sullivan, S. A., Gehrig, P. A., Soper, J. T., Boggess, J. F., Kim, K. H., Robotic Radical Parametrectomy With Upper Vaginectomy and Pelvic Lymphadenectomy in Patients With Occult Cervical Carcinoma After Extrafascial Hysterectomy, J Minim Invasive Gynecol, 2017. 24(5): p. 757-763., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28254677

884. Gadducci, A., Carinelli, S., Aletti, G., Neuroendrocrine tumors of the uterine cervix: A therapeutic challenge for gynecologic oncologists, Gynecol Oncol, 2017. 144(3): p. 637-646., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28057354

885. Burzawa, J., Gonzales, N., Frumovitz, M., Challenges in the diagnosis and management of cervical neuroendocrine carcinoma, Expert Rev Anticancer Ther, 2015. 15(7): p. 805-10., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25980782

886. Viswanathan, A. N., Deavers, M. T., Jhingran, A., Ramirez, P. T., Levenback, C., Eifel, P. J., Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence, Gynecol Oncol, 2004. 93(1): p. 27-33., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15047210

887. Cohen, J. G., Kapp, D. S., Shin, J. Y., Urban, R., Sherman, A. E., Chen, L. M., et.al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients, Am J Obstet Gynecol, 2010. 203: p. 347 e1-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20579961

888. Miyoshi, AI, Ueda, Y, Kurita, T, Kimura, T, Yoshino, K, Recent Advances in the Management of Small Cell Carcinoma of the Uterine Cervix., Anticancer Res, 2023. 43 (4)(4): p. 1397-1405., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36974776/

889. Castle, P. E., Pierz, A., Stoler, M. H., A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix, Gynecol Oncol, 2018. 148(2): p. 422-429., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29248196

890. Schmidt, D., Horn, L. C., Kommoss, F., Neuroendocrine carcinomas of the cervix, Pathologe, 2005. 26: p. 262-5., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15915327

891. Kurman, R.J., M.L. Carcangiu, and C.S. Herrington, eds., WHO Classification of Tumours of the Female Genital Tract. ed. R.H. Young., IARC Press: Lyon., 2014. p. 169-206.., https://www.researchgate.net/publication/313617888_WHO_classification_of_tumours_of_female_reproductive_organs

892. Lee, S. W., Nam, J. H., Kim, D. Y., Kim, J. H., Kim, K. R., Kim, Y. M., et.al. Unfavorable prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a retrospective matched case-control study, Int J Gynecol Cancer, 2010. 20: p. 411-6., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20375806

893. Tian, W. J., Zhang, M. Q., Shui, R. H., Prognostic factors and treatment comparison in early-stage small cell carcinoma of the uterine cervix, Oncol Lett, 2012. 3: p. 125-130., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3362381/

894. Moore, D. H., Blessing, J. A., McQuellon, R. P., Thaler, H. T., Cella, D., Benda, J., et.al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study, J Clin Oncol, 2004. 22: p. 3113-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284262

895. McCusker, M. E., Cote, T. R., Clegg, L. X., Tavassoli, F. J., Endocrine tumors of the uterine cervix: incidence, demographics, and survival with comparison to squamous cell carcinoma, Gynecol Oncol, 2003. 88(3): p. 333-9., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648583

896. Chen, J., Macdonald, O. K., Gaffney, D. K., Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix, Obstet Gynecol, 2008. 111(6): p. 1394-402., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18515524

897. Prodromidou, A, Phelps, DL, Pergialiotis, V, Cunnea, P, Thomakos, N, Rodolakis, A, et.al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes of patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis., Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2022. 270 (): p. 212-220., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35093830/

898. Wang, K. L., Chang, T. C., Jung, S. M., Chen, C. H., Cheng, Y. M., Wu, H. H., et.al. Primary treatment and prognostic factors of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group study, Eur J Cancer, 2012. 48: p. 1484-94., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244826

899. Chan, J. K., Loizzi, V., Burger, R. A., Rutgers, J., Monk, B. J., Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis, Cancer, 2003. 97: p. 568-74., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12548598

900. Xu, F., Ma, J., Yi, H., Hu, H., Fan, L., Wu, P., 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): p. 1113-1122., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355937

901. Gardner, GJ, Reidy-Lagunes, D, Gehrig, PA, Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document., Gynecol Oncol, 2011. 122 (1)(1): p. 190-8., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621706/

902. Salvo, G., Gonzalez Martin, A., Gonzales, N. R., Frumovitz, M., Updates and management algorithm for neuroendocrine tumors of the uterine cervix, Int J Gynecol Cancer, 2019. 29(6): p. 986-995., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31263021

903. Li, H, Li, X, Yang, M, Su, H, Zhang, J, Hu, C, et.al. PD-L1 expression and prognosis in definitive radiotherapy patients with neuroendocrine cervical carcinoma., J Clin Transl Res, 2023. 9 (4)(4): p. 272-281., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37593242/

904. Qiu, H, Wang, M, Wang, D, Wang, Y, Su, N, Yan, S, et.al. Efficacy of PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in recurrent/metastatic high-grade neuroendocrine carcinoma of the cervix: A retrospective study., Heliyon, 2024. 10 (18)(18): p. e37503., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39309812/

905. Schmitt, J, Klinkhammer-Schalke, M, Bierbaum, V, Gerken, M, Bobeth, C, Rößler, M, et.al. Initial Cancer Treatment in Certified Versus Non-Certified Hospitals., Dtsch Arztebl Int, 2023. 120 (39)(39): p. 647-654., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37583089/

906. Beckmann, Matthias W., Jud, S.M., Gynäkologische Krebszentren- Kompetenzbündelung zur Qualitätsbesserung, Frauenheilkunde up2date, 2009. 3: p. 71-74., https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0028-1098885

907. Wesselmann, S., Beckmann, M. W., Winter, A., The concept of the certification system of the German Cancer Society and its impact on gynecological cancer care, Arch Gynecol Obstet, 2014. 289(1): p. 7-12., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220845

908. Kowalski, C., Wesselmann, S., Ansmann, L., Kreienberg, R., Pfaff, H., Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonen-Befragung, Geburtsh Frauenheilk, 2012. 72: p. 235-242., https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0031-1298249

909. Huthmann, D., T., Seufferlein, Post, S., Benz, S., Stinner, B., Wesselmann, S., Zertifizierte Darmkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonenbefragung, Z

Gastroenterol, 2012. 50: p. 753–759., https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1313004

910. Kowalski, C., Wesselmann, S., Kreienberg, R., Schulte, H., Pfaff, H., Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Patientinnen: Stärken und Verbesserungspotenziale, Geburtsh Frauenheilk, 2012. 71:, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25284830/

911. Wesselmann, S., Winter, A., Ferencz, J., Seufferlein, T., Post, S., Documented quality of care in certified colorectal cancer centers in Germany: German Cancer Society benchmarking report for 2013, Int J Colorectal Dis, 2014. 29(4): p. 511-8., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24584335

912. Beckmann, Matthias W., Adler, Guido, Albers, Peter, Bruns, Johannes, Ehninger, Gerhard, Hauschild, Axel, et.al. Dreistufenmodell optimiert Behandlung unter Kostendeckung, Dtsch Arztebl, 2007. 104: p. 3004-3009., https://api.aerzteblatt.de/pdf/104/44/a3004.pdf

913. Hansinger, J, Völkel, V, Gerken, M, Schoffer, O, Wimberger, P, Bierbaum, V, et.al. Endometrial Cancer - Long-Term Survival in Certified Cancer Centers and Non-Certified Hospitals: Comparative Analysis Based on a Large German Retrospective Cohort Study (WiZen)., Geburtshilfe Frauenheilkd, 2024. 84 (10)(10): p. 979-988., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39359541/

914. Hansinger, J, Schoffer, O, Völkel, V, Gerken, M, Wimberger, P, Bierbaum, V, et.al. Comparison of survival in ovarian cancer patients following treatment in certified gynecologic oncology centers and non-certified hospitals: a German retrospective cohort study (WiZen)., J Ovarian Res, 2025. 18 (1)(1): p. 238., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41188998/

915. Schoffer, O, Wimberger, P, Gerken, M, Bierbaum, V, Bobeth, C, Rößler, M, et.al. Treatment in Certified Breast Cancer Centers Improves Chances of Survival of Patients with Breast Cancer: Evidence Based on Health Care Data from the WiZen Study., Geburtshilfe Frauenheilkd, 2024. 84 (2)(2): p. 153-163., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38344046/

916. Bierbaum, V, Bobeth, C, Roessler, M, Gerken, M, Tol, KK, Reissfelder, C, et.al. Treatment in certified cancer centers is related to better survival in patients with colon and rectal cancer: evidence from a large German cohort study., World J Surg Oncol, 2024. 22 (1)(1): p. 11., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38183134/

917. Völkel, V, Gerken, M, Kleihues-van Tol, K, Schoffer, O, Bierbaum, V, Bobeth, C, et.al. Treatment of Colorectal Cancer in Certified Centers: Results of a Large German Registry Study Focusing on Long-Term Survival., Cancers (Basel), 2023. 15 (18)(18):, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37760537/

918. Roessler, M, Schmitt, J, Bobeth, C, Gerken, M, Kleihues-van Tol, K, Reissfelder, C, et.al. Is treatment in certified cancer centers related to better survival in patients with pancreatic cancer? Evidence from a large German cohort study., BMC Cancer, 2022. 22 (1)(1): p. 621., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35672675/

919. Jacob, A, Albert, W, Jackisch, T, Jakob, C, Sims, A, Witzigmann, H, et.al. Association of certification, improved quality and better oncological outcomes for rectal cancer in a specialized colorectal unit., Int J Colorectal Dis, 2021. 36 (3)(3): p. 517-533., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33165684/

920. Völkel, V, Gerken, M, Kleihues-van Tol, K, Schoffer, O, Bierbaum, V, Bobeth, C, et.al. Long-term survival after treatment in certified lung cancer centers and not certified hospitals: Results of a large German cohort study using clinical routine data., Gesundheitswesen, 2025. 87 (S 03)(S 03): p. S373-S382., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40628376/

921. Butea-Bocu, M. C., Muller, G., Pucheril, D., Kroger, E., Otto, U., Is there a clinical benefit from prostate cancer center certification? An evaluation of functional and oncologic outcomes from

22,649 radical prostatectomy patients, World J Urol, 2021. 39(1): p. 5-10., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32851440

922. Kreienberg, R., Wockel, A., Wischnewsky, M., Highly significant improvement in guideline adherence, relapse-free and overall survival in breast cancer patients when treated at certified breast cancer centres: An evaluation of 8323 patients, Breast, 2018. 40: p. 54-59., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29698925

923. Trautmann, F., Reissfelder, C., Pecqueux, M., Weitz, J., Schmitt, J., Evidence-based quality standards improve prognosis in colon cancer care, Eur J Surg Oncol, 2018. 44(9): p. 1324-1330., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29885983

924. Haj, A., Doenitz, C., Schebesch, K. M., Ehrensberger, D., Hau, P., Putnik, K., et.al. Extent of Resection in Newly Diagnosed Glioblastoma: Impact of a Specialized Neuro-Oncology Care Center, Brain Sci, 2017. 8(1):, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29295569

925. Beckmann, M. W., Brucker, C., Hanf, V., Rauh, C., Bani, M. R., Knob, S., et.al. Quality assured health care in certified breast centers and improvement of the prognosis of breast cancer patients, Onkologie, 2011. 34(7): p. 362-7., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21734422

926. Beckmann, M. W., Quaas, J., Bischofberger, A., Kammerle, A., Lux, M. P., Wesselmann, S., Establishment of the Certification System "Gynaecological Dysplasia" in Germany, Geburtshilfe Frauenheilkd, 2014. 74(9): p. 860-867., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278628

927. Stuebs, FA, Beckmann, MW, Fehm, T, Dannecker, C, Follmann, M, Langer, T, et.al. Implementation and update of guideline-derived quality indicators for cervical cancer in gynecological cancer centers certified by the German Cancer Society (DKG)., J Cancer Res Clin Oncol, 2023. 149 (14)(14): p. 12755-12764., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37452203/

928. Beckmann, M. W., Gitsch, G., Emons, G., Berg, D., Ortmann, O., Jonat, W., et.al. Der neue Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie: nationale und internationale Chance?, Geburtsh Frauenheilk, 2006. 66: p. 123-127., https://www.semanticscholar.org/paper/Der-neue-Schwerpunkt-Gyn%C3%A4kologische-Onkologie%3A-und-Beckmann-Gitsch/e984d238b96cba4a4fa00b836180fc9f31a8c170

929. Beckmann, M. W., Frauenarzt/-ärztin der Zukunft: müssen die Kliniken neu strukturiert werden?, Der Gynäkologe, 2010. 43: p. 748-756., https://link.springer.com/article/10.1007/s00129-010-2563-z?

930. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), Methodische Grundlagen. Version 2.1, 2024., https://iqtig.org/veroeffentlichungen/methodische-grundlagen/

931. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 4.1, 2025., http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/

932. Wittekind, C, TNM Klassifikation maligner Tumoren - Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019Wiley-VCH, Weinheim, 2020., https://katalog.dnb.de/DE/resource.html?id=1204006059