Leitlinienprogramm Onkologie

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

Version 3.0 – Oktobar 2026
AWMF-Registernummer: 032/033OL

Leitlinienreport

DKG KREBSGESELLSCHAFT
Deutsche Krebshilfe HELFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.
AWMF

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zum Leitlinienreport 5

1.1. Autor*innen des Leitlinienreports 5

1.2. Kontakt 5

1.3. Zitierweise des Leitlinienreports 5

1.4. Abkürzungsverzeichnis 6

2. Konstitution der Leitliniengruppe 10

3. Fragestellungen 10

3.1. Schlüsselfragen und Bearbeitungsstrategie 10

4. Methodisches Vorgehen bei der systematischen Evidenzaufarbeitung 25

4.1. Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur: Systematische Reviews und Primärstudien 25

4.1.1. Recherche 25

4.1.2. Auswahl 25

4.1.3. Datenextraktion und Bewertung der Literatur 25

4.1.4. Endpunktextraktion 28

4.1.5. Zusammenfassungen 28

4.2. Nutzenbewertungen als Evidenzquelle 28

4.2.1. Identifikation relevanter AMNOG-Verfahren sowie Journalpublikationen und Datenextraktion 29

4.2.2. Kritische Bewertung 30

4.3. Zusammenfassende Bewertung der Evidenz bzw. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz. 31

4.3.1. Bewertung der Evidenz nach Oxford 2011 31

4.3.2. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE 34

5. Ergebnis der systematischen Evidenzaufbereitung 34

5.1. Systematische Reviews und Primärstudien 34

5.1.1. Suchstrategie in Medline für Diagnostik und Therapie getrennt nach RCT und SR/MA 35

5.1.2. Ergebnisse der Evidenztabellen 45

5.2. Daten aus Nutzenbewertungen 46

6. Methodisches Vorgehen bei der Formulierung der Empfehlungen 48

6.1. Schema der Empfehlungsgraduierung 48
6.2. Festlegung des Empfehlungsgrades 48
6.3. Formale Konsensusverfahren 49
6.3.1. Strukturierte Konsensuskonferenz mit Online-Vorabstimmung 50
7. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten 51
8. Ableitung der Qualitätsindikatoren 54
8.1. Rechercheauftrag 54
8.2. Recherchestrategien 55
8.2.1. Bibliographische Datenbank (PubMed) 55
8.2.2. Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme (Webrecherche) 55
8.3. Rechercheergebnisse 56
9. Ableitung der Forschungsfragen 57
10. Review-Verfahren und Verabschiedung 57
11. Verbreitung und Implementierung der Leitlinie 111
12. Gültigkeitsdauer der Leitlinie und Aktualisierungsverfahren 112
13. Anlagen 112
13.1. Zusammenfassung der Interessenerklärungen und Umgang mit Interessenkonflikten 112
Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten 113
13.2. Evidenztabellen 146
13.2.1. Eingeschlossene Publikationen je PICO 146
13.2.2. PICO-Frage 1: Konisation vor radikaler Hysterektomie 154
13.2.3. PICO-Frage 2: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Pembrolizumab) 171
13.2.4. PICO-Frage 3: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Atezolizumab) .. 189
13.2.5. PICO-Frage 4: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Cadonilimab) 197
13.2.6. PICO-Frage 5: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Cemiplimab) 206
13.2.7. PICO-Frage 6: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Tisotumab Vedotin) 217
13.2.8. PICO-Frage 7: Pembrolizumab zu einer Radiochemotherapie 221
13.2.9. PICO-Frage 8: Durvalumab zu einer Radiochemotherapie 233
13.2.10. PICO-Frage 9: Neoadjuvante Chemotherapie zu einer Radiochemotherapie 237
13.2.11. PICO-Frage 10: Adjuvante Chemotherapie zu einer Radiochemotherapie 257

13.2.12. PICO-Frage 11: Laparoskopische radikale Hysterektomie vs. Offene radikale Hysterektomie 276
13.2.13. PICO-Frage 12: Präoperative Bildgebung vs. Operatives Staging beim Zervixkarzinom 340
13.2.14. PICO-Frage 13: Einfache Hysterektomie vs. Radikale Hysterektomie..... 372
13.2.15. PICO-Frage 14: Sentinel-Node-Biopsie..... 385
13.2.16. PICO-Frage 15: (intraoperative) abdominal Sonographisch gesteuerte Einlage des Applikators für die Brachytherapie 420
13.2.17. Bewertungen der Verzerrungspotenziale 425
13.3. Rechercheergbnisse der QI..... 432
13.4. Bibliographische Datenbank (PubMed)..... 432
13.5. Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme (Webrecherche) 501
13.5.1. Public Health Scotland (PHS) / Healthcare Improvement Scotland (HIS) 501
14. Tabellenverzeichnis 505
15. Abbildungsverzeichnis 506
16. Literatur 507

1. Informationen zum Leitlinienreport

In diesem Dokument wird das methodische Vorgehen bei Erstellung der Leitlinie S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Version [3.01] – Juli 2026 AWMF-Registernummer: 032/033OL beschrieben.

Informationen zu vorherigen Versionen der Leitlinie sind in den Leitlinienreporten der jeweiligen Version abgebildet und auf der Website des Leitlinienprogramms Onkologie abrufbar.

1.1. Autor*innen des Leitlinienreports

PD Dr. Frederik A. Stübs, Prof. Matthias W. Beckmann, Prof. Dr. Tanja Fehm, Dipl.-Biologie Gregor Wenzel, Martin Utzig

1.2. Kontakt

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

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

1.3. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Leitlinienreport 3.01, 2026, AWMF Registernummer: 032/033OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom, (Zugriff am TT.MM.JJJJ)

1.4. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ABO	Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (DKG)
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AG	Arbeitsgruppe
AG CPC	Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (DGGG)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (DKG/DGGG)
AGR	Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Radiologie (DGGG)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie e.V. (DKG)
AOP	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie (DKG)
APM	Arbeitsgemeinschaft für Palliativmedizin (DKG)
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (DKG)
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin [Zusammenschluss ARNS und ASO] (DKG)
AUO	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (DKG)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
AZÄD	Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland e.V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BLFG	Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
BNGO	Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V.
BNHO	Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e.V.
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH
BVF	Berufsverband der Frauenärzte
c/o	care of (dt. wörtlich in der Obhut von, sinngemäß wohnhaft bei)
CAO-V	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie – Viszeralchirurgie e.V. (DKG)
CCO	Cancer Care Ontario

Abkürzung	Erläuterung
CD	Compact Disc, digitales Speichermedium
CDR	clinical decision rule
COI	Conflict of interest
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungsinstrument
DFS	Disease free survival
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V.
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
DGOP	Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie e.V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.
DGS	Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie e.V.
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
DGZ	Deutsche Gesellschaft für Zytologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
DKK	Deutscher Krebskongress der DKG e.V.
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft e.V.
DRV	Deutsche Rentenversicherung
DVSG	Deutsche Vereinigung für Sozialarbeit im Gesundheitswesen e.V.
e.V.	Eingetragener Verein
EK	Expertenkonsens in anderen LL auch GCP (good clinical practice)
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
FDG	Tracer: [18F]-Fluor-2-Desoxy-D-Glukose
FG	Fachgesellschaft
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (franz. für „Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde“).
FSH	Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

Abkürzung	Erläuterung
gGmbH	Gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung
G-I-N	Guidelines International Network
GKFP	Gesetzliches Krebsfrüherkennungsprogramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GoR	grade of recommendation, Empfehlungsgrad
HE	Hysterektomie
HGT	Hintergrundtext
HPV	Humanes Papilloma Virus
i.R.	Im Rahmen
ICD-10	Internationale Klassifikation von Krankheiten, 10. Revision
IK	Interessenkonflikt
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	Keine Angabe
KOK	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege e.V.
KoQk	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister
LL	Leitlinie
LNE	Lymphonodektomie
LoE	Level of Evidence, Evidenzstärke
LOM	Leistungsorientierte Mittel
MA	Metaanalyse
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen
MFS	Metastasis free survival
MPH	Master of Public Health
MRT	Magnetresonanztomographie
MSc	Master of Science
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCCPC	National Collaborating Centre for Primary Care
NGC	National Guideline Clearinghouse
NGP	Nominaler Gruppenprozess
OEGGG	Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
OL	Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfe
OP	Operation

Abkürzung	Erläuterung
OPH	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (DKG)
OS	Overall survival
PD	Privatdozent
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free survival
PRIO	Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie e.V. (DKG)
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie e.V. (DKG)
R(CH)T	Simultane Radio(chemo)therapie
RCT	Randomised controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
Reha	Rehabilitation
RFA	Radiofrequenzablation
Rö-Thorax	Röntgenthorax
RT	Radiotherapie
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen, Tumormarker
SGGG	Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNLE/B	Sentinellymphknotenexzision/biopsie
Sono	Sonographie
SOP	standard operating procedure, Standard (-vorgehensweise)
SPECT	single photon emission computed tomography, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SR	Systematic review
STD	sexual transmitted disease
UFK	Universitätsfrauenklinik
WHO	World Health Organization. Weltgesundheitsorganisation
ZVK	Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten e.V.

2. Konstitution der Leitliniengruppe

Nach Initiierung des Leitlinienprojektes durch die federführende(n) Fachgesellschaft(en) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und Mandatierung der Leitlinienkoordinierenden, Prof. Dr. Matthias W. Beckmann und Tanja Fehm, wurden die mit dem Leitlinienthema befassten relevanten medizinischen Fachgesellschaften bzw. Organisationen eingeladen, sich an der Erstellung / Aktualisierung der Leitlinie zu beteiligen. Die Organisationen mandatierten Personen, die sie in dem Leitlinienprojekt vertraten. Während des Auftakttreffens wurde die Vollständigkeit und Repräsentativität der Leitliniengruppe diskutiert und bestätigt.

Die Zusammensetzung der Leitliniengruppe ist in der Leitlinienlangversion abgebildet.

Folgende der eingeladenen Fachgesellschaften haben nicht geantwortet bzw. eine Teilnahme an der Leitlinie abgesagt:

- Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
- Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)
- Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. (DMG)
- Berufsverband Niedergelassener Hämatologen und Onkologen (BNHO)
- European Society of Gynaecological Oncology
- Berufsverband Niedergelassener und ambulant tätiger Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V. (BNGO)

3. Fragestellungen

Zu Beginn der Leitlinienarbeit wurde im November und Dezember 2022 eine Bedarfsanalyse durchgeführt. Dazu wurde eine Online-Umfrage mit Survey-Mokeyvorbereitet. Diese wurde an alle Mitglieder der beteiligten Fachgesellschaften verbreitet, um eine möglichst breite und umfassende Rückmeldung zu potentiell notwendigen Verbesserungen der Leitlinie zu bekommen. Die Auswertung ergab einen Überarbeitungsbedarf für folgende Kapitel: Diagnostik, operative Therapie, Strahlentherapie und Medikametöse Therapie.

3.1. Schlüsselfragen und Bearbeitungsstrategie

Im Rahmen der Diskussion zu den Schlüsselfragen wurde von der Leitliniengruppe unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit aussagekräftiger Studien, der Kontroversität der Themen und den vorhandenen Ressourcen festgelegt, welche Schlüsselfragen evidenzbasiert beantwortet und zu welchen Schlüsselfragen Empfehlungen als Expertenkonsens ohne systematische Evidenzaufbereitung abgeleitet werden sollen.

Tabelle 1: Schlüsselfragen und ihre Bearbeitungsstrategie

Nr.	Schlüsselfrage	Syst. Evidenzbasierung				EK ohne syst. Evidenz-basierung
		SR	PS	NB	LL-A	
1	Verbessert eine Konisation vor einer radikalen Hysterektomie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Frau mit einem Zervixkarzinom im Stadium ≤FIGO (2009) IB2?	x				
2	Verbessern Immuntherapien in Kombination mit einer Chemotherapie bzw. mono Immuntherapie/Antikörper-Wirkstoffkonjugate das Überleben der Frau mit metastasierten Zervixkarzinom im Vergleich zur herkömmlichen Standardtherapie?	X	X	X		
3	Verbessert eine Immuntherapie in Kombination mit einer Radiochemotherapie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patientin mit einem Zervixkarzinom (>IB1, IB1 (nodal positiv)) im Vergleich zu einer herkömmlichen Radiochemotherapie?	X	X	X		
4	Verbessert eine (Neo-)adjuvante Chemotherapie in Kombination mit einer Radiochemotherapie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patientin mit einem Zervixkarzinom (>IB1, IB1 (nodal positiv)) im Vergleich zu einer herkömmlichen Radiochemotherapie?	X	X			
5	Verbessert eine offene Hysterektomie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patientin mit einem Zervixkarzinom < FIGO (2009) IIB) im Vergleich zu einer laparoskopischen Hysterektomie?	X	X			
6	Verbessert eine Präoperative Bildgebung die Detektionsrate bzw. die Sensitivität im Vergleich zu einem operativen Staging?	X	X			
7	Ist eine einfache Hysterektomie der radikalen Hysterektomie bei Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium ≤FIGO (2009) IB1 nicht unterlegen?	X	X			

Nr.	Schlüsselfrage	Syst. Evidenzbasierung				EK ohne syst. Evidenz-basierung
		SR	PS	NB	LL-A	
8	Ist die Sentinellymphnodektomie (Confounder: ICG; Blau; Radioaktiv) der systematischen Lymphonodektomie im Bezug auf Gesamtüberleben (OS), Progressions-freies Überleben (PFS), Krankheits-freies Überleben (DFS) und Detektionsrate in Abhängigkeit der Färbemethode gleichwertig?	X	X			
9	Reduziert eine (intraoperative) abdominal sonographisch gesteuerte Einlage des Applikators für die Brachytherapie bei Frauen die eine Radiochemotherapie erhalten die Perforationsrate sowie die Dosis an der Blase und Rektum?	X	X			

Abkürzungen: EK: Expertenkonsens; NB: Nutzenbewertung; SR: Systematische Reviews; PS: Primärstudien; LL-A: Leitlinienadaptation

Die Schlüsselfragen wurden in das PICO-Format (P = Patient, I = Intervention, C = Comparison, O = Outcome) übersetzt. Der Anteil der evidenzabsierten Empfehlungen und Statementes liegt in der Leitlinie bei 27,9%. Dies liegt unter der Zielvorgabe von 50% evidenzbasierter Empfehlungen. Die Diagnostik und Therapie der Patientin mit Zervixkarzinom ist in vielen Bereichen in Deutschland nicht standardisiert. Im Kapitel Patientinnenaufklärung, welche wichtige Vorgaben zur Betreuung von Patientinnen gibt, gibt es keine Evidenz auf einem hohen Niveau. Daher sind nur konsensbasierte Empfehlungen möglich. Es fehlt auch in anderen Bereichen an randomisiert-kontrollierten Studien (RCT). In der Pathologie beispielsweise sind viele Methoden nicht vereinheitlicht und einheitliche Empfehlungen fehlen. Für einige Therapiesituationen gibt es ebenfalls keine klare Evidenz (z.B. FiGO IVA) welche Therapie möglicherweise einen Vorteil zeigt. Um diesen Umstand Rechnung zu tragen und einheitliche Standards sowohl in der Diagnostik als auch der Therapie zu setzen hat die LL-Gruppe konsensbasierte Empfehlungen und Statments verfasst.

Schlüsselfrage: Verbessert eine Konisation vor einer radikalen Hysterektomie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Frau mit einem Zervixkarzinom im Stadium ≤FIGO (2009) IB2?

PICOs-Frage 1: Konisation vor radikaler Hysterektomie

Population	Intervention	Komparator	Outcomes	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium ≤FIGO (2009) IB2	Konisation vor geplanter Hysterektomie	Einfache Hysterektomie/radikale Hysterektomie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Blutverlust Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus Intraoperative Komplikationen Postoperative Komplikationen Postoperative Komplikationen beim sekundären Eingriff nach primärer Konisation	RCT; SR/MA

Schlüsselfrage: Verbesseren Immuntherapien in Kombination mit einer Chemotherapie bzw. mono Immuntherapie/Antikörper-Wirkstoffkonjugate das Überleben der Frau mit metastasierten Zervixkarzinom im Vergleich zur herkömmlichen Standardtherapie?

PICOs-Frage 2: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Pembrolizumab) **(AMNOG-Verfahren)**

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit persistiertem, rezidiviertem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom (Erstelinie)	Chemotherapie ± Bevacizumab und Pembrolizumab	Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

PICOs-Frage 3: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Atezolizumab)

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit persistiertem, rezidiviertem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom (Erstelinie)	Chemotherapie und Bevacizumab und Atezolizumab	Chemotherapie und Bevacizumab und Placebo	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

PICOs-Frage 4: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Cadonilimab)

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit persistiertem, rezidiviertem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom (Erstelinie)	Chemotherapie ± Bevacizumab und Cadonilimab	Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

PICOs-Frage 5: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Cemiplimab) **(AMNOG-Verfahren)**

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit persistiertem, rezidiviertem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom (ab zweite Linie)	Cemiplimab	Mono-Chemotherapie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

PICOs-Frage 6: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Tisotumab Vedotin)

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit persistiertem, rezidiviertem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom (ab zweite Linie)	Tisotumab Vedotin	Mono-Chemotherapie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

Schlüsselfragen: Verbessert eine Immuntherapie in Kombination mit einer Radiochemotherapie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patientin mit einem Zervixkarzinom (>IB1, IB1 (nodal positiv)) im Vergleich zu einer herkömmlichen Radiochemotherapie?

PICOs-Frage 7: Pembrolizumab zu einer Radiochemotherapie **(AMNOG-Verfahren)**

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium FIGO (2009) IB1 (nodal positiv); IB2, IIA, IIB; IIIB, IVA	Pembrolizumab zu einer Radiochemotherapie	Radiochemotherapie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

PICOs-Frage 8: Durvalumab zu einer Radiochemotherapie

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium FIGO (2009) IB1 (nodal positiv); IB2, IIA, IIB; IIIB, IVA	Durvalumab zu einer Radiochemotherapie	Radiochemotherapie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

Schlüsselfragen: Verbessert eine (Neo-)adjuvante Chemotherapie in Kombination mit einer Radiochemotherapie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patientin mit einem Zervixkarzinom (>IB1, IB1 (nodal positiv)) im Vergleich zu einer herkömmlichen Radiochemotherapie?

PICOs-Frage 9: Neoadjuvante Chemotherapie zu einer Radiochemotherapie

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium FIGO (2009) IB1 (nodal positiv); IB2, IIA, IIB; IIIB, IVA	Neoadjuvante Chemotherapie vor einer Radiochemotherapie	Radiochemotherapie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

PICOs-Frage 10: Adjuvante Chemotherapie zu einer Radiochemotherapie

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium FIGO (2009) IB1 (nodal positiv); IB2, IIA, IIB; IIIB, IVA	Radiochemotherapie mit einer adjuvante Chemotherapie	Radiochemotherapie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

Schlüsselfragen: Verbessert eine offene Hysterektomie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patientin mit einem Zervixkarzinom < FIGO (2009) IIB) im Vergleich zu einer laparoskopischen Hysterektomie?

PICOs-Frage 11: Laparoskopische radikale Hysterektomie vs. Offene radikale Hysterektomie

Population	Intervention	Komparator	Outcomes	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium < FIGO (2009) IIB	minimal invasive radikale Hysterektomie (Confounder: Scheidenmanschette, Hohlmanipulator, Konisation vor Hysterektomie)	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Blutverlust Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus Intraoperative Komplikationen Postoperative Komplikationen	RCT; SR/MA

Schlüsselfragen: Verbessert eine Präoperative Bildgebung die Detektionsrate bzw. die Sensitivität im Vergleich zu einem operativen Staging?

PICO-Frage 12: Präoperative Bildgebung vs. Operatives Staging beim Zervixkarzinom

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom im Stadium FIGO (2009) <IVa	Präoperative Bildgebung	Operatives Staging	Detektionsrate Sensitivität Falsch negativ Rate Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Komplikationen	RCT; SR/MA

Schlüsselfragen: Ist eine einfache Hysterektomie der radikalen Hysterektomie bei Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium ≤FIGO (2009) IB1 nicht unterlegen?

PICOs-Frage 13: einfache Hysterektomie vs. Radikale Hysterektomie

Population	Intervention	Komparator	Outcomes	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium ≤FIGO (2009) IB1	Einfache Hysterektomie (Confounder: Konisation vor Hysterektomie)	radikale Hysterektomie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Blutverlust Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus Intraoperative Komplikationen Postoperative Komplikationen	RCT; SR/MA

Schlüsselfragen: Ist die Sentinellymphnodektomie (Confounder: ICG; Blau; Radioaktiv) der systematischen Lymphonodektomie im Bezug auf Gesamtüberleben (OS), Progressions-freies Überleben (PFS), Krankheits-freies Überleben (DFS) und Detektionsrate in Abhängigkeit der Färbemethode gleichwertig?

PICOs-Frage 14: Sentinel-Node-Biopsie

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom ≤ 2cm	Sentinellymphnodektomie (Confounder: ICG; Blau; Radioaktiv)	systematische Lymphnodektomie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Detektionsrate in Abhängigkeit der Färbemethode Falsch negative Rate Lymphödem OP-Zeit Komplikationen	RCT; SR/MA

Schlüsselfragen: Reduziert eine (intraoperative) abdominal sonographisch gesteuerte Einlage des Applikators für die Brachytherapie bei Frauen die eine Radiochemotherapie erhalten die Perforationsrate sowie die Dosis an der Blase und Rektum?

PICOs-Frage 15: (intraoperative) abdominal Sonographisch gesteuerte Einlage des Applikators für die Brachytherapie

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom, die im Rahmen einer Radiochemotherapie (RCT) eine Brachytherapie erhalten	(intraoperative) abdominal Sonographisch gesteuerte Einlage des Applikators für die Brachytherapie	Keine Sonographie Rektale Sonographie	Reduktion der Perforationsrate Reduktion Dosis an Blase und Rektum	RCT; SR/MA

4. Methodisches Vorgehen bei der systematischen Evidenzaufarbeitung

4.1. Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur: Systematische Reviews und Primärstudien

4.1.1. Recherche

Es erfolgte eine systematische Suche in Medline (via Pubmed) am 25.11.2024. Es wurde insgesamt ein Suchzeitraum vom 01.10.2018 bis zum 25.11.2024 abgedeckt. Mit der Überlappung von mehr als 3 Monaten zum Suchdatum der Vorgängerversion wurde gewährleistet, dass keine Publikationen verloren gehen. Es wurde nach systematischen Reviews und Meta-Analysen für den o.g. Zeitraum gesucht. Es wurde zusätzlich nach RCT's gesucht. Dabei wurde in den Datenbanken jeweils getrennt nach „Diagnose" und „Therapie" recherchiert. Die Recherchestrategien sind in Kapitel 5.1.1 abgebildet.

4.1.2. Auswahl

Die über die Recherche identifizierten Treffer wurden basierend auf den im Kapitel 3.1 genannten PICOS-Kriterien auf Einschluss geprüft. Es wurden nur Publikationen in deutscher und englischer Sprache, sowie RCT/SR/MA, Zielpopulation: Zervixkarzinom (keine Prävention) eingeschlossen. Die Literaturrecherche, Screeningprozess und die Auswahl der Literatur wurde durch das Leitliniensekretariat (F. Stübs und B. Behrens) im Vieraugenprinzip durchgeführt. Es wurden zunächst ein Titel-Abstract-Screening durchgeführt. Anschließend erfolgte ein Screening der Volltexte der potentiell relevanten Literaturstellen. Alle Literaturstellen, bei denen im Leitliniensekretariat kein Konsens erreicht werden konnte, wurden durch die Leitlinienkoordination bewertet und dann entsprechend ein oder ausgeschlossen.

4.1.3. Bewertung der Literatur

Die Stadien des Zervixkarzinoms werden mittels des Klassifikationssystems der *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) festgehalten. Diese Systematik existiert in verschiedenen Iterationen, die mittels einer Jahresangabe differenziert werden und in folgenden Publikationen definiert sind:

Tabelle 2: Übersicht der FIGO-Klassifikationssysteme

FIGO-Klassifikationssystem	Quelle
FIGO 2008 / 2009	Pecorelli, S., et al. (2009). "Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix." Int J Gynaecol Obstet 105(2): 107–108 [1]
	Pecorelli, S. (2009). "Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium." Int J Gynaecol Obstet **105**(2): 103–104. [2]
FIGO 2018	Bhatla, N., et al. (2018). "Cancer of the cervix uteri." Int J Gynaecol Obstet 143 Suppl 2: 22–36 [3]
	"Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri" [Int J Gynecol Obstet 145(2019) 129-135]." Int J Gynaecol Obstet 147(2): 279–280 [4]

4.1.3.1. Bewertung des Verzerrungspotenzials

4.1.3.1.1. Randomisierte kontrollierte Studien

Zur Beurteilung des Verzerrungsrisikos randomisierter kontrollierter Studien wurde das **Cochrane Risk of Bias Tool 2 (RoB 2)** verwendet [5]. Die Bewertung erfolgte **outcome-spezifisch**, das heißt getrennt für jedes in der Synthese berücksichtigte Studienergebnis.

RoB 2 basiert auf fünf vordefinierten Domänen, in denen potenzielle Verzerrungen auftreten können:

1. Bias durch den Randomisierungsprozess
2. Bias durch Abweichungen von der intendierten Intervention
3. Bias durch fehlende Ergebnisdaten
4. Bias bei der Messung des Ergebnisses
5. Bias bei der Auswahl des berichteten Ergebnisses

Für jede Domäne wurden standardisierte Leitfragen (Signalling Questions) beantwortet, um ein domänenspezifisches Urteil zu fällen: **„geringes Risiko“, „einige Bedenken“ oder „hohes Risiko“**. Das **Gesamturteil** für ein Outcome entspricht dabei dem höchsten Risiko aus den fünf Domänen.

Für die Gesamtbeurteilung des Verzerrungsrisikos einer Studie wurde das höchste RoB-Urteil unter den zentralen patientenrelevanten Endpunkten (z. B. Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben) herangezogen. Die Darstellung in diesem Bericht erfolgte über alle Endpunkte hinweg zusammenfassend.

4.1.3.1.2. Systematische Reviews / Metaanalysen

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials systematischer Übersichtsarbeiten wurde das Instrument AMSTAR-2 (A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews) eingesetzt [6]. AMSTAR-2 erlaubt eine strukturierte und qualitative Einschätzung der methodischen Vertrauenswürdigkeit von systematischen Reviews, die randomisierte und/oder nicht-randomisierte Studien zu Interventionen einschließen.

Die Bewertung erfolgte anhand von 16 methodischen Domänen, die zentrale Aspekte der Planung, Durchführung und Berichterstattung erfassen. Hierzu zählen unter anderem:

- eine klare PICO-Formulierung der Forschungsfrage,
- die vorab definierte Protokollregistrierung,
- eine systematische und umfassende Literaturrecherche,
- die unabhängige Doppelprüfung bei Auswahl und Datenextraktion,
- die Risikoabschätzung für Bias in den Primärstudien,
- sowie die geeignete Synthese und Interpretation der Ergebnisse.

Im Mittelpunkt der Bewertung standen die von AMSTAR-2 definierten sieben kritischen Domänen, die für die Gesamteinschätzung besonders ausschlaggebend sind.

Vorgehen:

Sobald zwei oder mehr schwerwiegende Mängel in den kritischen Domänen identifiziert wurden, wurde die Bewertung frühzeitig beendet und das Verzerrungspotenzial gemäß AMSTAR-2 als „sehr geringes Vertrauen“ eingestuft.

Wurde maximal ein kritischer Mangel festgestellt, erfolgte eine vollständige Bewertung aller 16 Domänen, einschließlich der nicht-kritischen Domänen. Die finale Einstufung basierte dann auf der Gesamtzahl und Relevanz identifizierter Schwächen.

Die abschließende Einordnung des Verzerrungspotenzials erfolgte nach der offiziellen AMSTAR-2-Kategorisierung:

- Hohes Vertrauen – keine oder nur eine nicht-kritische Schwäche
- Moderates Vertrauen – mehr als eine nicht-kritische Schwäche
- Geringes Vertrauen – eine kritische Schwäche
- Sehr geringes Vertrauen – zwei oder mehr kritische Schwächen

Bewertung des Evidenzniveaus systematischer Übersichtsarbeiten retrospektiver Studien nach Oxford 2011

Die Bewertung des Evidenzniveaus erfolgte auch für systematische Reviews retrospektiver Studien gemäß den Levels of Evidence des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (Version 2011).

Für systematische Übersichtsarbeiten, die ausschließlich auf retrospektiven Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien basieren, gilt, dass diese in der Regel ein höheres Risiko für systematische Verzerrungen aufweisen (z. B. durch fehlende Randomisierung, Confounding oder Selektionsbias). Daher werden sie nach Oxford 2011 auf Level of Evidence 4 eingeordnet. Eine Anhebung durch das alleinige Pooling der Ergebnisse in einer Metaanalyse ist hier nicht zulässig, da die systematischen Schwächen der Primärstudien bestehen bleiben und durch das Zusammenführen heterogener Daten sogar verstärkt werden können.

Daher behalten systematische Übersichtsarbeiten über ausschließlich retrospektive, nicht-randomisierte Studien das Evidenzniveau ihrer eingeschlossenen Studien – also in der Regel LoE 4. Die systematische Methode selbst führt nicht zu einer Verbesserung der internen Validität der Evidenzbasis.

4.1.4. Endpunktextraktion

Es wurden zu allen in der PICO-Frage definierten Outcomes die Ergebnisse aus den bereitgestellten Studien extrahiert. Zusätzlich wurden Daten zur Lebensqualität extrahiert, sofern verfügbar.

Subgruppenanalysen wurden nur berücksichtigt, wenn die interessierende Studienpopulation gemäß PICO nur in Subgruppen untersucht wurde oder wenn Interaktionstests für eine Effektmodifikation in Subgruppen vorlagen. Anderenfalls wurde auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet. Subgruppenanalysen ohne vorherigen Nachweis einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungseffekt bergen ein hohes Risiko für Fehlinterpretationen und falsche Schlussfolgerungen. Ohne Interaktionstest besteht die Gefahr, dass beobachtete Unterschiede zwischen Subgruppen lediglich auf Zufall beruhen oder durch multiple Testungen (Multiplikitätsproblem) entstehen.

4.1.5. Zusammenfassungen

Basierend auf den Evidenztabellen wurden Zusammenfassungen in Textform erstellt. Diese Zusammenfassungen betreffen lediglich die Studienergebnisse, eine Einordnung in den Gesamtkontext der Grunderkrankung oder der PICO-Frage erfolgte nicht. Die Zusammenfassungen wurden mittels künstlicher Intelligenz (ChatGPT, Version 5.0) auf Fehler hin geprüft und korrigiert sowie stilistisch optimiert

4.2. Nutzenbewertungen als Evidenzquelle

Im Rahmen von AMNOG-Verfahren werden neue Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung unterzogen. Mit den Beschlussdokumenten des G-BA und der Nutzenbewertung des IQWiG stehen öffentlich zugängliche Dokumente mit bewerteter Studiendaten zu definierten PICO-Fragestellungen zur Verfügung. Diese aufbereitete Evidenz wurde für die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (Version 3) herangezogen und als Grundlage der Evidenzbasierung zu drei PICO-Fragestellungen genutzt.

Als Grundlage für die Evidenzbasierung der Empfehlungen dienten nicht die Bewertung des G-BA zum Ausmaß des Zusatznutzen des neuen Arzneimittels, sondern die in dem Beschlussdokument bzw. in der IQWiG-Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse der berücksichtigten Studien sowie deren wissenschaftliche Bewertung durch das IQWiG.

Die Evidenzaufbereitung für folgende drei PICO-Fragestellungen der Leitlinie zum Zervixkarzinom erfolgte durch das OL-Office auf Grundlage der Daten der frühen Nutzenbewertung, welche durch Journalpublikationen aus der systematischen Recherche ergänzt wurden.

Tabelle 3: PICO-Fragestellungen, für die Nutzenbewertungen als Evidenzquelle verwendet wurden

PICO-Nr.	Population	Intervention	Comparison	Outcome
2	Frauen mit einem nichtvorbehandelten persistierten, rezidivierten und/oder metastasierten Zervixkarzinom	Pembrolizumab plus Chemotherapie ± Bevacizumab zur Erstlinientherapie	Placebo plus Chemotherapie ± Bevacizumab zur Erstlinientherapie	OS, PFS, DFS, QoL, Toxizität
5	Frauen mit einem vorbehandelten persistierten, rezidivierten und/oder metastasierten Zervixkarzinom	Cemiplimab zur ≥ Zweitlinientherapie	Mono-Chemotherapie zur ≥ Zweitlinien-therapie	OS, PFS, DFS, QoL, Toxizität
7	Unbehandelte Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium FIGO (2014) IB1 (nodal positiv); IB2, IIA, IIB; IIIB, IVA	Pembrolizumab zu einer Radiochemotherapie als Erstlinientherapie	Radiochemotherapie als Erstlinientherapie	OS, PFS, DFS, QoL, Toxizität

4.2.1. Identifikation relevanter AMNOG-Verfahren sowie Journalpublikationen und Datenextraktion

Es erfolgte eine automatisierte Abfrage der AMNOG-Verfahren zum Zervixkarzinom von der G-BA-Website (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/letzte Abfrage 24.06.2025). Die Dokumente der identifizierten AMNOG-Verfahren (Beschluss-Dokumente, IQWiG-Nutzenbewertungen) wurden, basierend auf den PICO-Kriterien, auf Einschluss geprüft.

Die in den eingeschlossenen AMNOG-Beschlussdokumenten bzw. IQWiG-Nutzenbewertungen dargestellte Studienergebnisse wurden in eine Datenbank extrahiert und die extrahierten Ergebnisse wurden von einer zweiten Person auf Richtigkeit geprüft. Allgemeine Angaben zum Studiendesign der bewertungsrelevanten Studien wurden über eine automatisierte Abfrage der Studienregistereinträge gewonnen.

Darüber hinaus wurde überprüft, ob zu den PICO-Fragestellungen der eingeschlossenen AMNOG-Verfahren weitere relevante oder aktuellere Studiendaten in Journalpublikationen vorliegen, die durch eine von der Leitlinienkoordination durchgeführte systematische Recherche identifiziert wurden. Dem OL-Office wurden die für diese PICO-Fragestellungen relevanten Journalpublikationen aus der systematischen Recherche von der Leitlinienkoordination zur Verfügung gestellt. Es erfolgte ein Abgleich der in den AMNOG-Verfahren berücksichtigten Studienergebnisse mit den in den Journalpublikationen berichteten Daten. Sofern in den Publikationen weitere relevante Studienergebnisse zu der jeweiligen PICO-Fragestellung enthalten waren (z.B. Studiendaten zu aktuelleren Datenschnitten), wurden diese bei der Evidenzaufbereitung berücksichtigt und aus den Publikationen in die Datenbank extrahiert. Informationen zur systematischen Recherche sind in Kapitel 5.1. dargelegt.

4.2.2. Kritische Bewertung

Basierend auf der Einschätzung des Verzerrungspotenzials gemäß Nutzenbewertung wurde eine Bewertung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse pro Endpunkt nach den GRADE-Ansatz vorgenommen. Bei der GRADE-Bewertung wurden neben dem Verzerrungspotential mögliche Einschränkungen aufgrund von Indirektheit, Inkonsistenz, mangelnder Präzision und Publikationsbias berücksichtigt. Bei der Einschätzung der Gesamtqualität wurde die klinische Relevanz der Effekte nicht berücksichtigt.

4.3. Zusammenfassende Bewertung der Evidenz bzw. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz

Die Evidenz aus der systematischen Literaturrecherche wurde gemäß Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 bewertet. Für die Evidenzaufbereitung basierend auf den AMNOG-Daten wurde das Vertrauen in die Evidenz gemäß GRADE bewertet.

4.3.1. Bewertung der Evidenz nach Oxford 2011

Die Bestimmung des Evidenzniveaus erfolgt gemäß der Graduierung nach Oxford 2011 gemäß folgendem Schema (siehe https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence).

Tabelle 4: Evidenzklassifikation gemäß Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Wie verbreitet ist das Problem?	Lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung)	Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können**	Lokale Erhebung, die nicht auf einer Zufallsstichprobe basiert**	Fallserie**	Nicht anwendbar
Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose)	Systematische Übersichtsarbeit von Querschnittsstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Einzelne Querschnittsstudie mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Nicht-konsekutive*** Studie oder Studie ohne angewandten Referenz-standard**	Fall-Kontroll-Studie oder Studie mit ungeeignetem oder nicht unabhängigem Referenz-standard**	Experten-meinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was würde passieren, wenn wir keine	systematische Übersichtsarbeit von Kohortenstudien, die	Einzelne Kohortenstudie von Patienten im	Kohortenstudie oder Kontrollarm einer	Fallserie oder Fall-Kontroll-Studie oder eine prognostische	Nicht anwendbar

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Therapie anwenden würden? (Prognose)	Patienten im Anfangs-stadium der Erkran-kung beobachten (Inception cohort study)	Anfangsstadium der Erkrankung (Inception cohort study)	randomisierten Studie*	Kohortenstudie mit niedriger methodischer Qualität[1]**	
Hilft dieses Vorgehen? (nutzen der Intervention)	Systematische Über-sichtsarbeit von ran-domisierten Studien oder N-von-1-Studien[2]	Randomisierte Studie oder Beobachtungs-studie mit drama-tischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/Follo w-up-Studie[3]**	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit histo-rischen Kontrollen**	Experten-meinung basierend auf patho-physio-logischen Überlegungen
Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematische Über-sichtsarbeit von entweder randomi-sierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien[4]. Oder N-von-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patienten oder beobachtende Studie mit drama-tischen Effekten	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohor-tenstudie/Follow-up-Studie (Post-Marke-ting-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwir-kung zu identifi-zieren. Sollen Lang-zeitneben-wirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein**	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit histo-rischen Kontrollen**	Experten-meinung basierend auf pathophysio-logischen Über-legungen
Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohor-tenstudie/Follow-up-Studie (Post-Marke-ting-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit histo-rischen Kontrollen**	Experten-meinung basierend auf pathophysio-logischen Überlegungen

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
			häufige Nebenwir-kung zu identifi-zieren. Sollen Lang-zeitneben-wirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein**		
Ist dieser Früherkennungstest sinnvoll? (Screening)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	Randomisierte Studie		Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit histo-rischen Kontrollen**	Experten-meinung basierend auf pathophysio-logischen Überlegungen

*Level kann ggf. wegen der Studienqualität, wegen ausgedehnter Konfidenzintervalle (unpräzise Effektschätzer), Inkonsistenzen zwischen Studien, oder weil der absolute Effektwert sehr klein ist, sowie wegen mangelnder Übertragbarkeit (Fragestellung der Studie entspricht nicht der klinisch relevanten Frage) abgewertet werden. Eine Aufwertung des Evidenzlevels ist möglich bei großen oder sehr großen Effekten.** Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie. *** Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.

1 Zur Qualitätsbeurteilung kann u.a. das STROBE-Statement verwendet werden: http: //www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims. 2 Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten. 3 Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT. 4 Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.

Übersetzung des englischen Originaltextes von Dr. M. Nothacker, MPH (AMFW); Dr. M. Follmann, MPH, MSc (OL) und Dipl.-Soz.Wiss T. Langer (OL)

Quelle: Howick, J., et al. The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document). 2011; Available from: http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653.

Darüber hinaus kann bei erheblichen Mängeln eine Abwertung des Evidenzniveaus auf die nächstgeringere Stufe erfolgen, z. B. bei RCTs mit erheblichen methodischen Bedenken von Stufe 2 auf Stufe 3.

4.3.2. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE

Für jede PICO-Fragestellung, die im Rahmen des AMNOG-Verfahrens ausgewertet wurde, wurde die verfügbare Evidenz endpunktspezifisch betrachtet und eine Bewertung des Vertrauens in die Evidenz anhand des GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluations)-Ansatzes vorgenommen (s. Kapitel 4.2.1). Es erfolgte eine Bewertung der Aussagesicherheit in hoch, moderat, gering oder sehr gering basierend auf der Gesamtevidenz (body of evidence) über alle verfügbaren Studien für jeden relevanten Endpunkt. Bei der Bewertung wurden das Verzerrungspotential der Ergebnisse sowie Einschränkungen aufgrund von Indirektheit, Inkonsistenz, mangelnder Präzision und Publikationsbias berücksichtigt (1).

Tabelle 5. Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

5. Ergebnis der systematischen Evidenzaufbereitung

5.1. Systematische Reviews und Primärstudien

Insgesamt wurden 9.622 Primärhits für alle Suchen im November 2024 bzw. Dezember 2024 identifiziert. Es wurden 3.261 Duplikate ausgeschlossen (insgesamt 6.361 eingeschlossene Publikationen). Die Recherche erfolgte zentral in Erlangen (Leitlinienkoordination; PD Dr. F.A. Stübs).

Zusätzlich erfolgte eine systematische Recherche in der Cochrane Library durch die Leitlinienkoordination in Düsseldorf (Dr. Bianca Behrens). Die Suche ergab 758 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten und nicht themenspezifischer Literatur wurden 363 Publikationen eingeschlossen (s. Abbildung 1: PRISMA-Flowchart zur systematischen Recherche für die Diagnostik/Therapie des Zervixkarzinoms in den Datenbanken Pubmed und Cochrane . 96 Publikationen wurden im Rahmen der

systematischen Evidenzaufbereitung bewertet. Die restlichen Publikationen wurden den jeweiligen Kapiteln inhaltlich zugeordnet und der Leitliniengruppe bzw. den einzelnen AG's zur Verfügung gestellt. Aufgrund der inhaltlichen Relevanz wurde die Publikation zur Phenix-Studie von Tu H. et al. nachträglich eingeschlossen (s. Abbildung 1).

5.1.1. Suchstrategie in Medline für Diagnostik und Therapie getrennt nach RCT und SR/MA

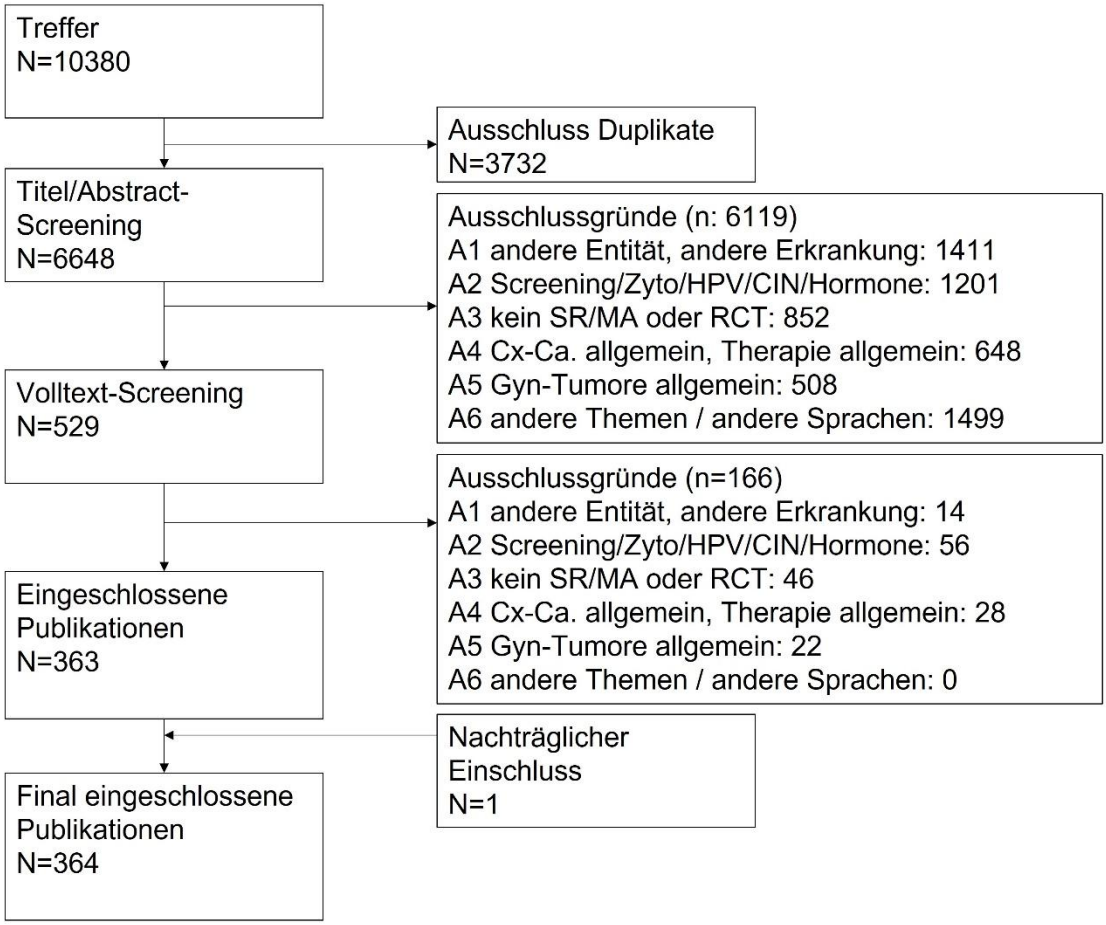


Abbildung 1: PRISMA-Flowchart zur systematischen Recherche für die Diagnostik/Therapie des Zervixkarzinoms in den Datenbanken Pubmed und Cochrane

Tabelle 6: Recherchestrategie Diagnostik des Zervixkarzinoms (RCT, Pubmed)

Suchstrategie nach RCT zum Themengebiet Diagnostik des Zervixkarzinoms		
Datenbank: Medline **Suchoberfläche:** Pubmed (Advanced Search Builder, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/) **Suchdatum:** 25.11.2024		
Nr.	**Suchstring**	
#51	**Search (#49 and #33) Filters: Publication date from 2017/10/12 to 2018/12/13**	**N=1086**
#50	Search (#49 and #33)	
#49	Search (#34 or #48)	
#48	Search (#35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47)	
#47	Search "colposcopy"[Mesh]	
#46	Search "Gynecological Examination"[Mesh]	
#45	Search "Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh]	
#44	Search "Neoplasm Staging"[Mesh]	
#43	Search "Digital Rectal Examination"[Mesh]	
#42	Search "Palpation"[Mesh]	
#41	Search ("Positron-Emission Tomography and Computed Tomography"[Mesh])	
#40	Search "Tomography, Emission-Computed, Single-Photon"[Mesh]	
#39	Search "Positron-Emission Tomography"[Mesh]	
#38	Search "Diagnostic Imaging"[Mesh]	
#37	Search "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]	
#36	Search "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]	
#35	Search ("Diagnostic Techniques and Procedures"[Mesh])	
#34	Search (diagnos*[tiab] or diagnost*[tiab] or diagnosis*[tiab] or MRI*[tiab] or MRT*[tiab] or (magnetic resonance tomography) or CT*[tiab] or MR*[tiab] or PET*[tiab])	
#33	Search (#32 and #22)	
#32	Search (#30 NOT #31)	
#31	Search (animals [mh] NOT humans [mh])	
#30	Search (#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29)	
#29	Search trial [ti]	
#28	Search randomly [tiab]	
#27	Search clinical trials as topic [mesh: noexp]	
#26	Search placebo [tiab]	
#25	Search randomized [tiab]	
#24	Search controlled clinical trial [pt]	
#23	Search randomized controlled trial [pt]	
#22	Search (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21)	
#21	Search cervix*[tiab] meta-sta*[tiab]	
#20	Search cervical*[tiab] meta-sta*[tiab]	
#19	Search cervix*[tiab] metasta*[tiab]	

Suchstrategie nach RCT zum Themengebiet Diagnostik des Zervixkarzinoms		
#18	Search cervical*[tiab] metasta*[tiab]	
#17	Search cervix*[tiab] tumour*[tiab]	
#16	Search cervical*[tiab] tumour*[tiab]	
#15	Search cervix*[tiab] tumor*[tiab]	
#14	Search cervical*[tiab] tumor*[tiab]	
#13	Search cervix*[tiab] malignan*[tiab]	
#12	Search cervical*[tiab] malignan*[tiab]	
#11	Search cervix*[tiab] oncolog*[tiab]	
#10	Search cervical*[tiab] oncolog*[tiab]	
#9	Search "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]	
#8	Search cervix*[tiab] neoplasm*[tiab]	
#7	Search cervical*[tiab] neoplasm*[tiab]	
#6	Search cervical*[tiab] carcinoma*[tiab]	
#5	Search cervix*[tiab] carcinom*[tiab]	
#4	Search cervical*[tiab] carcinom*[tiab]	
#3	Search cervix*[tiab] carcinoma*[tiab]	
#2	Search cervix*[tiab] cancer*[tiab]	
#1	Search cervical*[tiab] cancer*[tiab]	

Tabelle 7: Recherchestrategie Diagnostik des Zervixkarzinoms (Systematische Reviews/Meta-Analysen, Pubmed)

Suchstrategie nach Systematischen Reviews/Meta-Analysen zum Themengebiet Diagnostik des Zervixkarzinoms		
Datenbank: Medline **Suchoberfläche:** Pubmed (Advanced Search Builder, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/) **Suchdatum:** 25.11.2024		
Nr.	**Suchstring**	
#49	**Search ((#47 and #31)) Filters: Publication date from 2013/03/01 to 2017/12/31**	N= 3050
#48	Search ((#47 and #31))	
#47	Search ((#32 or #46))	
#46	Search ((#33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45))	
#45	Search "colposcopy"[Mesh]	
#44	Search "Gynecological Examination"[Mesh]	
#43	Search "Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh]	
#42	Search "Neoplasm Staging"[Mesh]	
#41	Search "Digital Rectal Examination"[Mesh]	
#40	Search "Palpation"[Mesh]	

Suchstrategie nach Systematischen Reviews/Meta-Analysen zum Themengebiet Diagnostik des Zervixkarzinoms		
#39	Search (("Positron-Emission Tomography and Computed Tomography"[Mesh]))	
#38	Search "Tomography, Emission-Computed, Single-Photon"[Mesh]	
#37	Search "Positron-Emission Tomography"[Mesh]	
#36	Search "Diagnostic Imaging"[Mesh]	
#35	Search "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]	
#34	Search "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]	
#33	Search (("Diagnostic Techniques and Procedures"[Mesh]))	
#32	Search ((diagnos*[tiab] or diagnost*[tiab] or diagnosis*[tiab] or MRI*[tiab] or MRT*[tiab] or (magnetic resonance tomography) or CT*[tiab] or MR*[tiab] or PET*[tiab])	
#31	Search ((#30 and #22))	
#30	Search ((#23 or #29))	
#29	Search ((#24 or #25 or #26 or #27 or #28))	
#28	Search meta analysis[Publication Type]	
#27	Search meta analysis[Title/Abstract]	
#26	Search meta analysis[MeSH Terms]	
#25	Search review[Publication Type]	
#24	Search search*[Title/Abstract]	
#23	Search (systematic review*[tiab] OR search[tiab] OR medline[tiab])	
#22	Search (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21)	
#21	Search cervix*[tiab] meta-sta*[tiab]	
#20	Search cervical*[tiab] meta-sta*[tiab]	
#19	Search cervix*[tiab] metasta*[tiab]	
#18	Search cervical*[tiab] metasta*[tiab]	
#17	Search cervix*[tiab] tumour*[tiab]	
#16	Search cervical*[tiab] tumour*[tiab]	
#15	Search cervix*[tiab] tumor*[tiab]	
#14	Search cervical*[tiab] tumor*[tiab]	
#13	Search cervix*[tiab] malignan*[tiab]	
#12	Search cervical*[tiab] malignan*[tiab]	
#11	Search cervix*[tiab] oncolog*[tiab]	
#10	Search cervical*[tiab] oncolog*[tiab]	
#9	Search "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]	
#8	Search cervix*[tiab] neoplasm*[tiab]	
#7	Search cervical*[tiab] neoplasm*[tiab]	
#6	Search cervical*[tiab] carcinoma*[tiab]	
#5	Search cervix*[tiab] carcinom*[tiab]	
#4	Search cervical*[tiab] carcinom*[tiab]	

Suchstrategie nach Systematischen Reviews/Meta-Analysen zum Themengebiet Diagnostik des Zervixkarzinoms		
#3	Search cervix*[tiab] carcinoma*[tiab]	
#2	Search cervix*[tiab] cancer*[tiab]	
#1	Search cervical*[tiab] cancer*[tiab]	

Tabelle 8: Recherchestrategie Diagnostik des Zervixkarzinoms (Cochrane-Library)

Suchstrategie zur Diagnostik des Zervixkarzinoms		
Datenbank: Cochrane **Suchoberfläche:** Cochrane Library (Advanced Search .) **Suchdatum:** 13.12.2024		
Nr.	**Suchstring**	**Treffer**
#1	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	3612
#2	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Cancer] explode all trees	3612
#3	(cervix* or cervical* or cervices* or endocerv* or ectocerv*):ti,ab near/5 (cancer* or neoplas* or oncolog* or malignan* or tumour* or tumor* or carcinoma* or carcinom* or adenocarcinoma* or metasta* or metasta* or squamous or SCC or neuroendocrine or neuroendocrine):ti,ab	7989
#4	#1 or #2 or #3	8547
#5	(diagnos* or diagnost* or diagnosis* or MRI* or MRT or magnetic resonance tomography or CT* or MR* or PET* or PET-CT or PET CT* or SPECT* or SPECT-CT* or ultrasound* or sonograph* or sonograf* or colposcop* or palpa* or clinical exam* or röntgen* or rontgen* or Staging* or Sentinel*):ti,ab	526207
#6	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees	13664
#7	MeSH descriptor: [Positron Emission Tomography Computed Tomography] explode all trees	495
#8	MeSH descriptor: [Positron-Emission Tomography] explode all trees	1991
#9	MeSH descriptor: [Single Photon Emission Computed Tomography Computed Tomography] explode all trees	29
#10	MeSH descriptor: [Palpation] explode all trees	505
#11	MeSH descriptor: [Neoplasm Staging] explode all trees	10110
#12	MeSH descriptor: [Sentinel Lymph Node Biopsy] explode all trees	565
#13	MeSH descriptor: [Gynecological Examination] explode all trees	42
#14	MeSH descriptor: [Diagnostic Imaging] explode all trees	71333

Suchstrategie zur Diagnostik des Zervixkarzinoms		
#15	MeSH descriptor: [Diagnostic Techniques, Obstetrical and Gynecological] explode all trees	3927
#16	MeSH descriptor: [Colposcopy] explode all trees	437
#17	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	569132
#18	#4 and #17	4041
#19	**#18 with Publication Year from 2018 to 2024**	**381**

Tabelle 9: Recherchestrategie Therapie des Zervixkarzinoms (RCT, Pubmed)

Suchstrategie nach RCT zum Themengebiet Therapie des Zervixkarzinoms		
Datenbank: Medline **Suchoberfläche:** Pubmed (Advanced Search Builder, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/) **Suchdatum:** 24.11.2024		
Nr.	**Suchstring**	
#61	**Search (#59 and #48) Filters: Publication date from 2013/03/01 to 2017/12/31**	**N=1405**
#60	Search (#59 and #48)	
#59	Search (#49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #58)	
#58	Search (#56 NOT #57)	
#57	Search (animals [mh] NOT humans [mh])	
#56	Search (#49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55)	
#55	Search trial [ti]	
#54	Search randomly [tiab]	
#53	Search clinical trials as topic [mesh: noexp]	
#52	Search placebo [tiab]	
#51	Search randomized [tiab]	
#50	Search controlled clinical trial [pt]	
#49	Search randomized controlled trial [pt]	
#48	Search (#47 and #22)	
#47	Search (#37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46)	
#46	Search (treatment*[tiab] or Therap*[tiab])	
#45	Search (Radiotherap*[tiab] or irradiat*[tiab] or radiotreatment*[tiab] or radio-treatment*[tiab])	
#44	Search "Radiotherapy"[Mesh]	
#43	Search (chemotherap*[tiab] or chemo-therap*[tiab])	
#42	Search "Antineoplastic Agents"[Mesh]	

Suchstrategie nach RCT zum Themengebiet Therapie des Zervixkarzinoms		
#41	Search "Drug Therapy"[Mesh]	
#40	Search (chemoradio*[tiab] or chemoradia*[tiab] or radiochemo*[tiab] or chemo-radio*[tiab] or chemo-radia*[tiab] or radio-chemo*[tiab])	
#39	Search "Chemoradiotherapy"[Mesh]	
#38	Search (LAVH[tiab] or TLH[tiab] or RRH[tiab] or ARH[tiab] or LRH[tiab] or LAVRH[tiab] or TMMR[tiab] or LEER[tiab])	
#37	Search (#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36)	
#36	Search cervica*[tiab] excis*[tiab]	
#35	Search cervica*[tiab] extirp*[tiab]	
#34	Search cervica*[tiab] remov*[tiab]	
#33	Search cervica*[tiab] amput*[tiab]	
#32	Search uterin*[tiab] excis*[tiab]	
#31	Search uterin*[tiab] extirp*[tiab]	
#30	Search uterin*[tiab] remov*[tiab]	
#29	Search uterine*[tiab] amput*[tiab]	
#28	Search uterus*[tiab] excis*[tiab]	
#27	Search uterus*[tiab] extirp*[tiab]	
#26	Search uterus*[tiab] remov*[tiab]	
#25	Search uterus*[tiab] amput*[tiab]	
#24	Search (Surg*[tiab] or operat*[tiab] or Colpohysterectom*[tiab] or Colpo-hysterectom*[tiab] or hysterocolpectom*[tiab] or hystero-colpectom*[tiab] or)	
#23	Search "Specialties, Surgical"[Mesh]	
#22	Search (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21)	
#21	Search cervix*[tiab] meta-sta*[tiab]	
#20	Search cervical*[tiab] meta-sta*[tiab]	
#19	Search cervix*[tiab] metasta*[tiab]	
#18	Search cervical*[tiab] metasta*[tiab]	
#17	Search cervix*[tiab] tumour*[tiab]	
#16	Search cervical*[tiab] tumour*[tiab]	
#15	Search cervix*[tiab] tumor*[tiab]	
#14	Search cervical*[tiab] tumor*[tiab]	
#13	Search cervix*[tiab] malignan*[tiab]	
#12	Search cervical*[tiab] malignan*[tiab]	
#11	Search cervix*[tiab] oncolog*[tiab]	
#10	Search cervical*[tiab] oncolog*[tiab]	
#9	Search "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]	
#8	Search cervix*[tiab] neoplasm*[tiab]	
#7	Search cervical*[tiab] neoplasm*[tiab]	

Suchstrategie nach RCT zum Themengebiet Therapie des Zervixkarzinoms		
#6	Search cervical*[tiab] carcinoma*[tiab]	
#5	Search cervix*[tiab] carcinom*[tiab]	
#4	Search cervical*[tiab] carcinom*[tiab]	
#3	Search cervix*[tiab] carcinoma*[tiab]	
#2	Search cervix*[tiab] cancer*[tiab]	
#1	Search cervical*[tiab] cancer*[tiab]	

Tabelle 10: Recherchestrategie Therapie des Zervixkarzinoms (Systematische Reviews/Meta-Analysen, Pubmed)

Suchstrategie nach Systematischen Reviews/Meta-Analysen zum Themengebiet Therapie des Zervixkarzinoms		
Datenbank: Medline **Suchoberfläche:** Pubmed (Advanced Search Builder, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/) **Suchdatum:** 24.11.2024		
Nr.	**Suchstring**	
#58	**Search (#56 and #48) Filters: Publication date from 2013/03/01 to 2018/12/31**	**N=4081**
#57	Search (#56 and #48)	
#56	Search (#49 or #55)	
#55	Search (#50 or #51 or #52 or #53 or #54)	
#54	Search meta analysis[Publication Type]	
#53	Search meta analysis[Title/Abstract]	
#52	Search meta analysis[MeSH Terms]	
#51	Search review[Publication Type]	
#50	Search search*[Title/Abstract]	
#49	Search (systematic review*[tiab] OR search[tiab] OR medline[tiab])	
#48	Search (#47 and #22)	
#47	Search (#37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46)	
#46	Search (treatment*[tiab] or Therap*[tiab])	
#45	Search (Radiotherap*[tiab] or irradiat*[tiab] or radiotreatment*[tiab] or radio-treatment*[tiab])	
#44	Search "Radiotherapy"[Mesh]	
#43	Search (chemotherap*[tiab] or chemo-therap*[tiab])	
#42	Search "Antineoplastic Agents"[Mesh]	
#41	Search "Drug Therapy"[Mesh]	
#40	Search (chemoradio*[tiab] or chemoradia*[tiab] or radiochemo*[tiab] or chemo-radio*[tiab] or chemo-radia*[tiab] or radio-chemo*[tiab])	
#39	Search "Chemoradiotherapy"[Mesh]	
#38	Search (LAVH[tiab] or TLH[tiab] or RRH[tiab] or ARH[tiab] or LRH[tiab] or LAVRH[tiab] or TMMR[tiab] or LEER[tiab)	

Suchstrategie nach Systematischen Reviews/Meta-Analysen zum Themengebiet Therapie des Zervixkarzinoms		
#37	Search (#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36)	
#36	Search cervica*[tiab] excis*[tiab]	
#35	Search cervica*[tiab] extirp*[tiab]	
#34	Search cervica*[tiab] remov*[tiab]	
#33	Search cervica*[tiab] amput*[tiab]	
#32	Search uterin*[tiab] excis*[tiab]	
#31	Search uterin*[tiab] extirp*[tiab]	
#30	Search uterin*[tiab] remov*[tiab]	
#29	Search uterine*[tiab] amput*[tiab]	
#28	Search uterus*[tiab] excis*[tiab]	
#27	Search uterus*[tiab] extirp*[tiab]	
#26	Search uterus*[tiab] remov*[tiab]	
#25	Search uterus*[tiab] amput*[tiab]	
#24	Search (Surg*[tiab] or operat*[tiab] or Colpohysterectom*[tiab] or Colpo-hysterectom*[tiab] or hysterocolpectom*[tiab] or hystero-colpectom*[tiab] or panhysterectom*[tiab] or pan-hysterectom*[tiab] or (supervaginal*[tiab] and amput*[tiab]) or hysterectom*[tiab])	
#23	Search "Specialties, Surgical"[Mesh]	
#22	Search (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21)	
#21	Search cervix*[tiab] meta-sta*[tiab]	
#20	Search cervical*[tiab] meta-sta*[tiab]	
#19	Search cervix*[tiab] metasta*[tiab]	
#18	Search cervical*[tiab] metasta*[tiab]	
#17	Search cervix*[tiab] tumour*[tiab]	
#16	Search cervical*[tiab] tumour*[tiab]	
#15	Search cervix*[tiab] tumor*[tiab]	
#14	Search cervical*[tiab] tumor*[tiab]	
#13	Search cervix*[tiab] malignan*[tiab]	
#12	Search cervical*[tiab] malignan*[tiab]	
#11	Search cervix*[tiab] oncolog*[tiab]	
#10	Search cervical*[tiab] oncolog*[tiab]	
#9	Search "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]	
#8	Search cervix*[tiab] neoplasm*[tiab]	
#7	Search cervical*[tiab] neoplasm*[tiab]	
#6	Search cervical*[tiab] carcinoma*[tiab]	
#5	Search cervix*[tiab] carcinom*[tiab]	
#4	Search cervical*[tiab] carcinom*[tiab]	

Suchstrategie nach Systematischen Reviews/Meta-Analysen zum Themengebiet Therapie des Zervixkarzinoms		
#3	Search cervix*[tiab] carcinoma*[tiab]	
#2	Search cervix*[tiab] cancer*[tiab]	
#1	Search cervical*[tiab] cancer*[tiab]	

Tabelle 11: Recherchestrategie Therapie des Zervixkarzinoms (Cochrane-Library)

Suchstrategie zur Therapie des Zervixkarzinoms		
Datenbank: Cochrane **Suchoberfläche:** Cochrane Library (Advanced Search) **Suchdatum:** 13.12.2024		
Nr.	**Suchstring**	**Treffer**
#1	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	3612
#2	MeSH descriptor: [Uterine Cancer] explode all trees	3612
#3	(cervix* or cervical* or cervices* or endocerv* or ectocerv*):ti,ab near/5 (cancer* or neoplas* or oncolog* or malignan* or tumour* or tumor* or carcinoma* or carcinom* or adenocarcinoma* or metasta* or meta-sta* or squamous or SCC or neuroendocrine or neuro-endocrine):ti,ab	7989
#4	#1 or #2 or #3	8547
#5	MeSH descriptor: [Chemoradiotherapy] explode all trees	2218
#6	(chemoradio* or chemoradia* or radiochemo* or chemo-radio* or chemo-radia* or radio-chemo*):ti,ab	11298
#7	#5 or #6	11778
#8	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees	185986
#9	MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees	20011
#10	(chemotherap* or chemo-therap*):ti,ab	87242
#11	MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees	10409
#12	(Radiotherap* or irradiat* or radiotreatment* or radio-treatment*):ti,ab	40197
#13	(Radio* or radiation* or roentgen* or rontgen*):ti,ab near/3 (treatment* or therap*):ti,ab	21505
#14	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	291278
#15	#7 or #14	293492
#16	MeSH descriptor: [Specialties, Surgical] explode all trees	3291
#17	(Surg* or operat* or Colpohysterectom* or Colpo-hysterectom* or hysteron or supervaginal amputat* or hysterectom*):ti,ab	370618
#18	(LAVH or TLH or RRH or ARH or LRH or LAVRH or TMMR or LEER):ti,ab	499
#19	MeSH descriptor: [Lymph Node Excision] explode all trees	2375
#20	(lymph* node* near/3 (dissect* or excis* or extirpat* or resect* or remov* or surg* or operat*)):ti,ab	4299
#21	(lymphadenectom* or lymphoadenectom*):ti,ab	2011
#22	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	615450

Suchstrategie zur Therapie des Zervixkarzinoms		
#23	#22 and #4	4786
#24	**#23 with Publication Year from 2018 to 2024**	**3 7 7**

5.1.2. Ergebnisse der Evidenztabellen

Die Evidenztabellen sind im Anhang aufgeführt (s.Kapitel 13.2.)

5.2. Daten aus Nutzenbewertungen

Tabelle 12: PICO-Fragestellungen, Verfügbarkeit der Evidenz aus AMNOG-Verfahren und eingeschlossene Journalpublikationen

PICO-Nr.	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMNOG-Verfahren	Im AMNOG-Verfahren berücksichtigte Studien-daten	Zugehörige Publikatio-nen
2	Frauen mit einem nicht-vorbehandelten persistierten, rezidivierten und/oder metastasierten Zervixkarzinom	Pembrolizumab plus Chemotherapie ± Bevacizumab zur Erstlinientherapie	Placebo plus Chemotherapie ± Bevacizumab zur Erstlinientherapie	OS, PFS, DFS, QoL, Toxizität	857	KEYNOTE 826: Datenschnitt 03.05.2021 relevante Teilpopulation: Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Colombo et al. 2021 [1] Lorusso et al. 2024 [2]
5	Frauen mit einem vorbehandelten persistierten, rezidivierten und/oder metastasierten Zervixkarzinom	Cemiplimab zur ≥ Zweitlinientherapie	Mono-Chemo-therapie zur ≥ Zweitlinientherapie	OS, PFS, DFS, QoL, Toxizität	951	EMPOWER-Cervical 1: Datenschnitt 04.01.2021 relevante Teilpopulation: Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Irino-tecan, Pemetrexed, Topotecan oder Vino-relbin ausgewählt worden war	Tewari et al. 2022 [3] Oaknin et al. 2022 [4] Oaknin et al. 2025 [5] [1)]
7	Unbehandelte Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium FIGO (2014) IB1	Pembrolizumab zu einer Radiochemo-therapie als Erstlinientherapie	Radiochemotherap ie als Erstlinientherapie	OS, PFS, DFS, QoL, Toxizität	1149	KEYNOTE A18: Datenschnitt 08.01.2024 relevante Teilpopulation: Patientinnen im Stadium	Lorusso et al. 2024 [6]

PICO-Nr.	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMNOG-Verfahren	Im AMNOG-Verfahren berücksichtigte Studien-daten	Zugehörige Publikatio-nen
	(nodal positiv); IB2, IIA, IIB; IIIB, IVA					III bis IVA (nodal-positiv oder nodal-negativ) gemäß FIGO 2014	

1) Die Publikation wurde aufgrund ihres Publikationsdatums nicht über die systematische Recherche im November 2024 identifiziert, sondern im Nachgang während der Bearbeitung des Themas.

Die Evidenztabellen sind im Anhang unter der entsprechenden PICO-Frage abgebildet.

6. Methodisches Vorgehen bei der Formulierung der Empfehlungen

Empfehlungen und Statements wurden im Entwurf durch die Arbeitsgruppen erstellt und anschließend im Rahmen einer formalen Konsensfindung in der Leitliniengruppe abgestimmt.

Für evidenzbasierte Empfehlungen wurden Evidenztabellen als Evidenzgrundlage den Leitliniengruppenmitgliedern durch die Leitlinienkoordination zur Verfügung gestellt und während der Konsensuskonferenzen präsentiert. Die Erstellung der Evidenztabellen erfolgte in Abstimmung mit dem OL.

6.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

Bei der Ableitung der Empfehlungen wurden drei Empfehlungsgrade (Stärke der Empfehlung) unterschieden, die sich in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegelten.

Tabelle 13. Verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad*	Beschreibung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

* Bei konsensbasierten Empfehlungen wurde der Empfehlungsgrad in den Empfehlungsboxen nicht explizit ausgewiesen, d.h. er ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann).

Für die Ableitung eines Empfehlungsgrades wurden neben der Qualität der Evidenz auch die klinische Relevanz des Ergebnisparameters, das Ausmaß des Effektes und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem berücksichtigt (siehe nachfolgenden Abschnitt).

6.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Die Grundlage des Empfehlungsgrades einer evidenzbasierten Empfehlung war die Stärke bzw. Aussagesicherheit der verfügbaren Evidenz. Ein hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse sollte in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt, die zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen konnten:

- 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 Patient*innen 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.)

Der Empfehlungsgrad einer konsensbasierten Empfehlung (Expertenkonsens, EK) basiert auf der Einschätzung der Leitliniengruppe unter Berücksichtigung der gleichen Kriterien wie bei evidenzbasierten Empfehlungen mit Ausnahme des Level of Evidence. Die zur Begründung des EK herangezogene Literatur wurde nicht systematisch aufbereitet, sodass keine Bewertungen zur Aussagekraft der Evidenz für die Ableitung des Empfehlungsgrades zur Verfügung standen.

Bei konsensbasierten Empfehlungen, zu denen in den Hintergrundtexten keine Evidenz aus Studien als Belege aufgeführt wird, wurde der Empfehlungsgrad ausschließlich auf der Grundlage der Meinungen und Erfahrungen der Leitliniengruppe festgelegt.

6.3. Formale Konsensusverfahren

Jede Empfehlung wurde im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens abgestimmt. Als Konsensverfahren kam die strukturierte Konsensuskonferenz mit einer Online-Vorabstimmung zum Einsatz.

Konsensstärke

Bei jeder Abstimmung wurde die prozentuale Zustimmung stimmberechtigter Mandatsträger*innen dokumentiert und die Konsensstärke (siehe Tabelle 14) an jeder Empfehlung ausgewiesen. Es war eine Zustimmung von >75 % notwendig, um eine Empfehlung als konsentiert anzunehmen. Die Konsensstärke wurde gemäß der nachfolgenden Tabelle klassifiziert.

Tabelle 14. Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten

6.3.1. Strukturierte Konsensuskonferenz mit Online-Vorabstimmung

Um eine bessere Vorbereitung der Gruppe auf die abzustimmenden Inhalte zu erreichen und diskussionsrelevante Themen bereits vor der Konsensuskonferenz zu identifizieren, wurden Online-Vorabstimmungen zu den Empfehlungsvorschlägen durchgeführt (Technik des Delphiverfahrens: unbeeinflusste Abstimmung, Ergebnisse werden allen Teilnehmenden präsentiert, ggf. Neuentscheid nach Kenntnisnahme). Die Online-Vorabstimmungen erfolgten über das Abstimmungsportal des Leitlinienprogramms Onkologie. Alle Mitglieder der Leitliniengruppe (Mandatstragende und Fachexpert*innen ohne Mandat) waren eingeladen, sich an der Online-Vorabstimmung unter Beachtung des Interessenkonfliktmanagements zu beteiligen. Bei thematisch relevanten moderaten Interessenkonflikten stimmten die entsprechenden Mandatstragenden in den Feldern „mit Interessenkonflikt“ ab. Neben den Empfehlungsvorschlägen waren die Hintergrundtextentwürfe und – im Falle von evidenzbasierten Empfehlungen - die Evidenztabellen über das Abstimmungsportal einsehbar.

Die Vorabstimmung wurde über einen Zeitraum von jeweils 6 Wochen vor den beiden Konsensuskonferenzen durchgeführt und endete 2 Wochen vorher, so dass genügend Zeit blieb die Kommentare vorzubereiten. Im Anschluss wurden die Ergebnisse der Leitlinenkoordination und AGs zur Sichtung und ggf. Bearbeitung der Kommentare sowie den Moderator*innen für die Vorbereitung der Konsensuskonferenz mind. 2 Wochen vor den Konferenzen (14.01.2026 und 15.04.2026) zur Verfügung gestellt.

Bei einer ausreichenden Teilnahmequote (≥75% der Mandate) wurden Empfehlungen, die in der Vorabstimmung mehr als 95% Zustimmung erreicht hatten und für die keine inhaltlich relevanten Kommentare abgegeben wurden, als konsentiert betrachtet. Die hohe Annahmequote ist darin begründet, dass keine Diskussion der Empfehlungen in der gesamten Leitliniengruppe mit Austausch von Argumenten vor der Abstimmung stattfand. Aus diesem Grund wurden alle Empfehlungen mit inhaltlichen Änderungsvorschlägen oder ohne starken Konsens in der anschließenden Konsensuskonferenz besprochen und final abgestimmt. Für die vorliegende Leitlinienversion wurden 28 Empfehlungen bereits in der Vorabstimmung ohne inhaltliche Kommentare konsentiert, so dass eine erneute Abstimmung in der Konsensuskonferenz nicht mehr nötig war.

Für die Durchführung des formalen Konsensusverfahrens wurde die Technik der strukturierten Konsensuskonferenz im NIH-Typ eingesetzt. Die Abstimmungsprozesse wurden von neutralen, in Konsensustechniken geschulten und erfahrenen AWMF-zertifizierten Moderator*innen geleitet und wie folgt durchgeführt.

- Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum durch die AG mit Darlegung der begründenden Evidenz bzw. Rationale,
- Gelegenheit zu Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen,
- Abstimmung der Empfehlungen und Änderungsanträge, ggf. nach Zusammenfassung
- Bei Bedarf: Diskussion, Erarbeitung von Alternativvorschlägen und endgültige Abstimmung.

7. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Durchführung der Konsensuskonferenzen eingesetzt. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Vergütung.

Zur Identifizierung von Interessenkonflikten (IK) wurde von allen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten (Mandatstragenden und deren Stellvertretungen, Methodiker*innen, Mitgliedern der Steuergruppe etc.) über das AWMF-Portal eine Interessenerklärung (IE) angefordert. Die Erklärung sowohl direkter finanzieller als auch indirekter Interessen war für alle Beteiligten verpflichtend. Die Aufforderung zur Erklärung der Interessen erfolgte, sobald die Teilnahme am Leitlinienprojekt bestätigt wurde. Die Aktualisierung der IE erfolgte nach ca. einem Jahr, spätestens vor den jeweiligen Konsensuskonferenzen. Die Abgabe einer IE war verpflichtend, um in der Konsensuskonferenz abstimmen zu können. Mitglieder der Leitliniengruppe, die auch nach mehrmaliger Aufforderung ihre IE nicht abgegeben hatten, wurden für den weiteren Leitlinienprozess nicht mehr berücksichtigt und das jeweilige Mandat wurde entzogen.

In der IE waren alle Interessen aufzuführen, unabhängig davon, ob der Erklärende selbst darin einen thematischen Bezug zur Leitlinie oder einen Interessenkonflikt sieht oder nicht. Ob Interessenkonflikte bestehen und ob dadurch die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen speziellen Bereichen/Fragestellungen der Leitlinie das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch sekundäre Interessen beeinflusst sein könnte, wurde durch Dritte bewertet. Die Erklärung betraf Interessen innerhalb des laufenden Jahres sowie der zurückliegenden 3 Jahre.

Die Bewertung der Interessenerklärungen sowie der Umgang mit Interessenkonflikten orientierten sich an den Empfehlungen der AWMF (siehe Tabelle 18: Tabelle zur Erklärung von Interessen und zum Umgang mit Interessenkonflikten).

Die Bewertung der offengelegten Interessen erfolgte durch eine Arbeitsgruppe (AG IK-Management), die aus den folgenden Personen bestand:

- Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
- Prof. Dr. Tanja Fehm
- PD Dr. Frederik A. Stübs
- Dr rer. Nat. Bianca Behrens

Es wurde sichergestellt, dass die Mitglieder der AG IK-Management keine Selbstbewertungen durchführten, sondern die Beurteilung der eigenen IE jeweils von einem anderen Mitglied erfolgte.

Vor jeder Konsensuskonferenz und Online-Vorabstimmung wurden Mandatstragende durch die AG IK-Management informiert, wenn sie sich aufgrund von IK bei Abstimmungen enthalten müssen.

Tabelle 15. Kategorisierung der Interessenkonflikte mit dem jeweiligen Interessenkonfliktmanagement gemäß Empfehlung der AWMF-Kommission Leitlinien

Ausprägung Interessenkonflikt	Umstände für diese Kategorie	Konsequenz
Kein		
Gering*	Einzelne Vorträge finanziert von der Industrie (≤5000€)	Limitierung der Leitungsfunktion insgesamt (Koordination, ggf. Peer) oder für die thematisch befasste AG (Leitung, ggf. Peer)
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€)	Limitierung der Leitungsfunktion (s.o.) + Enthaltung bei den Abstimmungen - Umsetzung im OL: getrennte, elektronische Abstimmung (Erfassung eines Gesamtvotums und eines Votums der Personen ohne Interessenkonflikte, wobei letzteres ausschlaggebend ist)
hoch	Eigentumsinteresse Arbeitsverhältnis bei der Industrie (> 50000€) Hoher Aktienbesitz einzelner Firmen (> 5000€)	Limitierung der Leitungsfunktion (s.o.) + Abwesenheit bei den Abstimmungen + Keine Teilnahme an thematisch relevanten Beratungen

* Persönliche Honorare oder institutionelle Honorare, wenn eine Entscheidungsverantwortung vorliegt

Die Zusammenfassung der Interessenerklärungen und die Ergebnisse der Bewertungen sind im Anhang abgebildet.

8. Ableitung der Qualitätsindikatoren

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie [15, 16].

8.1. Rechercheauftrag

Die Recherche wurde vom Bereich Wissensmanagement (Steffi Derenz / Paulina Bressel) zwischen dem 10.03.2026 und 17.03.2026 durchgeführt.
Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:
Population:
Erwachsene Patienten mit Zervixkarzinom in allen Versorgungssettings (ambulant/stationär).
MesH: Uterine Cervical Neoplasms
Freitext: cervical*, cervix*
Freitext: cancer*, carcinom*, tumor*, tumour*, neoplas*, malign*, adenocarcinom*, oncolog*, metasta*, meta-sta*
Intervention:
MeSH: Quality Indicators, Health Care
Freitext: quality indicator*, performance indicator*, quality measure*, indicator* of quality, performance measure*
Updaterecherche: letzte Suche 04.08.2020
Bei der Suche erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums (04.05.2020 bis 10.03.2026).
Sprachrestriktionen: englisch, deutsch
Weitere Einschränkungen bezüglich spezifischer Subgruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgten nicht.
Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbank:
  PubMed:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced

- Webseiten internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach Möglichkeit an der Leitlinie aus. Wo für die Suche notwendig, werden Syntax und Strategie entsprechend modifiziert und angepasst. Im Punkt 2 ist die Recherchestrategie dokumentiert.

8.2. Recherchestrategien

8.2.1. Bibliographische Datenbank (PubMed)

Recherche erfolgte am: 10.03.2026

Suche	Suchbegriffe	Treffer
#1	Uterine Cervical Neoplasms [mh]	93.148
#2	(cervical*[tiab] OR cervix*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR carcinom*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinom*[tiab] OR oncolog*[tiab] OR metasta*[tiab] OR meta-sta*[tiab])	155.055
#3	#1 OR #2	172.221
#4	"quality indicators, health care"[MeSH Terms]	26.768
#5	"quality indicator"[tiab] OR "quality indicators"[tiab] OR "performance indicator"[tiab] OR "performance indicators"[tiab] OR "quality measure"[tiab] OR "quality measures"[tiab] OR "indicator of quality"[tiab] OR "indicators of quality"[tiab] OR "performance measure"[tiab] OR "performance measures"[tiab]	41.113
#6	#4 OR #5	60.962
#7	#3 AND #6	358
#8	#7 Filters: English, German, from 2020/5/4 - 2026/3/10	**134**

8.2.2. Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme (Webrecherche)

Recherche erfolgte am: 13.03.2026

Institution	Quelle	Treffer / QIs
• PHS (Public Health Scotland) • HIS (Healthcare Improvement Scotland)	https://www.publichealthscotland.scot/publications/?ic=phs_publication_type-statistical-report&q=Quality+Indicator&fq=topics%3ACancer%23&fq=phs_publication_type%3AStatistical+report%23&sort=pdesc https://www.healthcareimprovementscotland.scot/publications	8
• NHS England (National Health Services) • NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	https://digital.nhs.uk/data-and-information/clinical-indicators https://www.nice.org.uk/standards-and-indicators/index/All/Cancer https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/cancer	0
• KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre)	https://kce.fgov.be/en/publications/all-reports-0	0

Rechercheergebnisse

Ausschlussgründe:

A1	kein passender QI: 121 (kein QI /QI anderer Entität/ unspezifischer QI/ QI ohne Ergebnisse, nationaler QI)
A2	Publikationsart: 4 (z.B.: Letter, Editorial, nur Abstract)
A3	Doppelpublikation
A4	Volltext nicht verfügbar: 0

Für detaillierte Recherchergebnisse s. Anhang 13.3.

9. Ableitung der Forschungsfragen

Fragen, die besonderen Forschungsbedarf aufweisen, wurden im Kapitel „Forschungsfragen“ (siehe Langversion dieser Leitlinie) herausgestellt.

Für die Zusammenstellung der Forschungsfragen wurden zunächst in den Arbeitsgruppen Vorschläge gesammelt, im PICO-Format operationalisiert und abgestimmt. Diese wurden anschließend durch die AG-Forschungsfragen/Leitlinienkoordination gesichtet, ggf. konkretisiert und modifiziert und final zusammengestellt. Anschließend wurden die Forschungsfragen der Leitliniengruppe zur Kenntnis gegeben.

10. Review-Verfahren und Verabschiedung

Während der Entwicklungsphase der Leitlinie erfolgte eine kontinuierliche inhaltliche, methodische und redaktionelle Unterstützung und Betreuung der Arbeitsgruppen durch das Koordinatorenteam (Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Prof. Dr. Tanja Fehm, PD Dr. Frederik A. Stübs, Bianca Behrens) sowie durch Vertreterinnen des AWMF-IMWi (Dr. Monika Nothacker, Frauke Schwier) und des Leitlinienprogramms Onkologie (Dr. Markus Follmann, Thomas Langer). Nach Abschluss der Konsensusprozesse und der Endredaktion erfolgte eine letzte interne Revision. Anschließend erfolgte die formale Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten Organisationen sowie ein öffentliches Konsultationsverfahren für die vorläufige Langfassung und den Leitlinienreport. Zu diesem Zweck wurden die Konsultationsfassungen auf den Internetseiten des Leitlinienprogramms Onkologie und der AWMF veröffentlicht und konnten im Rahmen einer 6-wöchigen Konsultationsphase vom 27.08.2026 bis 07.09.2026 durch die (Fach)Öffentlichkeit kommentiert werden.

Die beteiligten Organisationen wurden über inhaltliche Änderungen, die sich aus der Konsultation ergeben haben, informiert. Die Organisationen hatten dabei die Möglichkeit, die Zustimmung zurückzunehmen. Die Vorschläge zum Umgang mit den Kommentaren wurde durch das Koordinatorenteam erarbeitet und anschließend der LL-Gruppe übermittelt. Diese hatte zwei Wochen Zeit die Kommentare und Vorschläge zu bewerten. Es kam von der LL-Grupppe ausschließlich Zustimmung. Es wurden keine weiteren Anmerkungen vorgenommen.

Die Ergebnisse des Konsultationsprozesses sowie die Änderungen, die aufgrund etwaiger Stellungnahmen vorgenommen wurden, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle 16: Strukturierte Bearbeitung der eingegangenen Kommentare zu Empfehlungen und Statements

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
1	**3. Empfehlungen 8.2–8.6 – Klassifikationsversion**	Die Empfehlungen 8.2, 8.3, 8.4 und 8.6 nennen FIGO 2009, Empfehlung 8.5 spricht lediglich vom „Stadium IA2“.	In Empfehlung 8.5 ebenfalls ausdrücklich „Stadium IA2 nach FIGO 2009“ angeben oder die Empfehlung anhand der zugrunde liegenden morphologischen Kriterien neu formulieren. Auch im Hintergrundtext konsequent kenntlich machen, ob sich Risiken auf historische oder aktuelle pT1a2-/IA2-Kollektive beziehen.	Das aktuelle IA2 umfasst auch Tumoren mit horizontaler Ausdehnung > 7 mm, die nach FIGO 2009 dem Stadium IB zugeordnet worden wären. Die Klassifikationsversion ist daher therapieentscheidend. Literatur: FIGO 2009, FIGO 2018/TNM 9.	Die Angaben zur FIGO 2009 wurden ergänzt. Die Empfehlung ist jetzt kongruent mit den anderen Empfehlungen.	Zustimmung
2	**5. Empf. 8.6/9.6 – einfache Hysterektomie (SHAPE)/ S.127**	Die Empfehlungen nennen Tumordurchmesser ≤ 2 cm, Stromainvasion < 10 mm im Konisations-/LEEP-Präparat oder < 50 % im MRT sowie fehlende	Im Hintergrund zu 9.6 ergänzen: „Die SHAPE-Studie schloss Patientinnen im Stadium IA2 oder IB1 nach FIGO 2009 ein. Die Übertragbarkeit auf	Die SHAPE-Kriterien definieren kein aktuelles FIGO-/TNM-Stadium. Auch ein heutiger IB1-Tumor ≤ 2 cm kann aufgrund tiefer Stromainvasion außerhalb der SHAPE-Population liegen. Literatur: SHAPE, FIGO 2009, FIGO 2018/TNM 9.	In der Empfehlung 8.6. heißt es zur Definiton wann eine einfache HE durchgeführt werden kann: bei Tumoren < 2 cm	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
		Lymphknotenmetastasen.	die aktuelle FIGO-/TNM-Klassifikation setzt zusätzlich die vollständige Erfüllung der morphologischen und klinischen Einschlusskriterien voraus. Das aktuelle Stadium IA2 oder IB1 allein begründet keine Indikation zur einfachen Hysterektomie. Bei heutigem IA2 mit horizontaler Tumorausdehnung > 7 mm sowie bei IB1 mit Invasionstiefe ≥ 10 mm oder Stromainfiltration ≥ 50 % ist die unmittelbare Übertragbarkeit der SHAPE-Evidenz nicht belegt.“		Risikofaktorenund Vorliegen der SHAPE-Kriterien (zervikale Stromainfiltration unter 1 cm im Konus/LEEP oder unter 50% im MRT, keine Lymphknotenmetastasen). Es wird bewusst keine Stellungnahme zur FIGO-Klassifikation genommen. Das gleiche gilt für die Empfehlung 9.6.	
3	**6. Empf. 9.6 – Histolog**	Die histologischen Subtypen werden bei der Auswahl für die	Histologie ausdrücklich als Selektionskriterium	Neuroendokrine Karzinome und aggressive HPV-unabhängige Adenokarzinome wurden	Im Hintergrundtext steht: „Im Rahmen der SHAPE-Studie	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
	ie als SHAPE-Kriterium /S. 127	einfache Hysterektomie nicht ausdrücklich als Selektionskriterium benannt.	aufnehmen. Zumindest im Hintergrund klarstellen, dass die SHAPE-Evidenz für Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und adenosquamöse Karzinome des untersuchten Niedrigrisikokollektivs gilt und nicht ohne Weiteres auf neuroendokrine Karzinome oder aggressive HPV-unabhängige Adenokarzinome, z. B. vom gastrischen Typ, übertragbar ist.	in SHAPE nicht entsprechend untersucht. Literatur: SHAPE.	(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 histologischen Subtypen, die in der Shape-Studie berücksichtigt wurden, werden analog den Studienkriterien genannt und sind für	

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
					den Leser nachvollziebar.	
4	**8. Lymphknotenabklärung bei T1a1/T1a2 S. 108,109, 134**	Soweit bei allen pT1a2-Tumoren eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie empfohlen wird, ist die Empfehlung nicht nach LVSI-Status differenziert.	Ergänzen: „Die Indikation zur Lymphknotenabklärung bei pT1a1 und pT1a2 soll risikoadaptiert und insbesondere anhand des LVSI-Status gestellt werden. Bei pT1a1 ohne LVSI ist kein operatives Lymphknotenstaging erforderlich, bei pT1a1 mit LVSI kann eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie erwogen werden. Bei pT1a2 mit LVSI soll ein Sentinel-Lymphknotenstaging erfolgen, während bei pT1a2 ohne LVSI darauf verzichtet werden kann. Die horizontale Tumorausdehnung	Die ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie 2023 differenziert T1a1/T1a2 nach LVSI-Status, eine generelle Sentinel-Indikation bei pT1a2 erscheint zu pauschal. Literatur: ESGO/ESTRO/ESP 2023.	Die Empfehlungen beruhen auf den Daten der Senticol-Studien zur SNB bei Frauen mit einem Zervixkarzinom. Es wurden Frauen ab dem FIGO (2009) IA1 L1 eingeschlossen. Die Differenzierung nach Lymphgefäßinfiltration ist berücksichtig und so auch in den Empfehlungen beschrieben.	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			soll weiterhin dokumentiert werden, begründet jedoch allein keine Indikation zur Lymphknotenabklärung.“ Abweichungen hiervon ausdrücklich hinsichtlich Nutzen, Morbidität und Evidenzgrad begründen.			
5	**11. Empf. 8.7 – historisches versus aktuelles IB2, S. 114**	In Empfehlung 8.7 werden „IB2, IIA2 und IIB“ gemeinsam behandelt, anschließend wird die operative Therapie „bevorzugt im Stadium (2009) IB2 bzw. IIA2“ genannt.	Klassifikationsversion unmittelbar hinter jeder Stadienbezeichnung angeben und klarstellen: „Das historische Stadium IB2 nach FIGO 2009 entspricht hinsichtlich der Tumorgröße weitgehend dem aktuellen Stadium IB3. Das heutige Stadium IB2 mit einer Tumorgröße	FIGO 2009 IB2 bezeichnete Tumoren > 4 cm, aktuelles IB2 bezeichnet Tumoren > 2 bis ≤ 4 cm. Die Vermischung ist klinisch missverständlich. Literatur: FIGO 2009, FIGO 2018/TNM 9.	Die Empfehlung wurde überarbeitet. Es steht jetzt hinter jedem FIGO-Stadium die Angabe 2009. Damit ist unmissverständlich klar, welches FIGO-Stadium jeweils gemeint ist: „Im Stadium IB2 (FIGO 2009), IIA2 (FIGO 2009) und IIB (FIGO 2009)“.	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			von mehr als 2 bis einschließlich 4 cm war in historischen Studien regelmäßig Bestandteil des damaligen Stadiums IB1. Therapieempfehlungen für diese Gruppen dürfen daher nicht allein anhand der Bezeichnung ‚IB2' übertragen werden."			
6	**15. Empf. 10.7 – INTERLACE / S. 152**	Induktionschemotherapie nach INTERLACE wird auf Stadium IB/IIA mit pelvinem Nodalbefall sowie Stadium IIB nach FIGO 2018 mit negativem Nodalstatus begrenzt.	Formulieren: „Eine Induktionschemotherapie nach dem INTERLACE-Schema kann bei sorgfältig ausgewählten Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom erwogen werden. Bei der Übertragung auf die aktuelle Klassifikation sollen die tatsächlichen Einschluss- und	INTERLACE schloss nach FIGO 2008 IB1 nodal-positiv sowie IB2, II, IIIB und IVA ein. NCCN 2.2026 führt das Konzept zurückhaltend für IIB–IVA. Eine rechnerische Reklassifikation darf nicht zur Indikationsausweitung führen. Literatur: INTERLACE, NCCN Cervical Cancer v2.2026, KEYNOTE-A18.	In der Empfehlung 10.7. wird sowohl das FIGO-Stadium 2009 als auch das FIGO-Stadium 2018 angeführt und für den Leser verständlich dargestellt. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind im HGT detailliert beschrieben.	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			Ausschlusskriterien, das lokale T-Stadium sowie der pelvine beziehungsweise paraaortale Lymphknotenstatus berücksichtigt werden. Aus der rechnerischen Überführung historischer Stadien ergibt sich keine regelhafte Indikation für sämtliche korrespondierenden aktuellen Untergruppen.“ Zusätzlich klarstellen, dass für Kombination/Sequenzierung mit Pembrolizumab keine prospektive Evidenz vorliegt, und Auswahlkriterien zwischen INTERLACE und			

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			KEYNOTE-A18 benennen.			
7	**16. INTERLACE – keine pauschale Übertragung auf IIIC / S. 152**	Die aktuelle Bezeichnung IIIC/IIIC1 kann als hinreichende Zuordnung zur INTERLACE-Population missverstanden werden.	Ergänzen: „Das aktuelle Stadium IIIC allein stellt kein hinreichendes Kriterium für eine Induktionschemotherapie nach INTERLACE dar. Für die Beurteilung der Übertragbarkeit sind zusätzlich das lokale T-Stadium, Zahl und Lokalisation der befallenen Lymphknoten sowie die diagnostische Methode des Lymphknotennachweises anzugeben. Patientinnen mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen oberhalb der Aortenbifurkation waren von INTERLACE ausgeschlossen.“	IIIC ist hinsichtlich lokaler Ausdehnung und Tumorlast hoch heterogen. INTERLACE schloss einen Befall oberhalb der Aortenbifurkation aus, IIIC2 ist daher nicht durch die Studie abgedeckt. Literatur: INTERLACE, FIGO 2018.	Per Definition sind alle Tumore mit pelvinen LK nach FIGO 2018 im Stadium IIIC1. Sowohl in der Empfehlung als auch im HGT wird eindeutig genannt welche Stadien nach der jeweiligen Klassikation in der Interlace-Studie berücksichtigt wurden. Darüber hinaus handelt es sich um eine zurückhaltende kann-Empfehlung.	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
8	**19. KEYNOTE-A18 – lokales Stadium III–IVA S. 154**	Die Formulierung „Befall außerhalb des kleinen Beckens“ wird zur Beschreibung der für Pembrolizumab maßgeblichen Population verwendet.	Ersetzen/präzisieren: „Bei Patientinnen mit lokalem Stadium III bis IVA nach FIGO 2014 – definiert durch Befall des unteren Vaginaldrittels, Ausdehnung bis zur Beckenwand, tumorbedingte Hydronephrose beziehungsweise funktionslose Niere oder Infiltration der Mukosa von Harnblase oder Rektum – soll zusätzlich zur definitiven Radiochemotherapie eine simultane und sequenzielle Therapie mit Pembrolizumab entsprechend dem Schema der KEYNOTE-A18-Studie erfolgen. Eine	„Befall außerhalb des kleinen Beckens“ kann als Fernmetastasierung/IVB missverstanden werden. IVB gehörte nicht zur kurativ behandelten KEYNOTE-A18-Population. Literatur: KEYNOTE-A18, FIGO 2014.	In der Empfehlung wird sich exakt an die Einschlusskriterien der Keynote A18-Studie. In der FIGO-Klassifikation wird das Stadium IVA „Tumor invades mucosa of bladder or rectum, and/or **extends beyond** **true pelvis**“. Sowohl in der Empfehlung als auch im HGT wird detailliert darauf eingegangen, welche Tumorstadien nach dem Schema der Keynote A18 behandelt werden sollen.	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			Fernmetastasierung im Sinne eines Stadiums IVB ist hiervon nicht umfasst.“			
9	**20. KEYNOTE-A18 – IIIC allein nicht ausreichend / S. 154**	Die heutige Bezeichnung IIIC kann als alleinige Grundlage für die Indikation zur Radiochemotherapie mit Pembrolizumab verstanden werden.	Ergänzen: „Die Bezeichnung FIGO IIIC allein ist für die Indikationsstellung zur Radiochemotherapie mit Pembrolizumab nicht ausreichend. Maßgeblich ist zusätzlich die lokale Tumorausdehnung nach der in KEYNOTE-A18 verwendeten FIGO-Klassifikation von 2014. Nodal-positive Patientinnen mit lokalem Stadium IB2 bis IIB waren zwar eingeschlossen, der nachgewiesene Überlebensvorteil wurde jedoch	In KEYNOTE-A18 war der Vorteil bei nodal-positivem lokalem IB2–IIB gering bzw. nicht eindeutig, der deutliche Nutzen lag vor allem bei lokalem III–IVA. Literatur: KEYNOTE-A18 einschließlich Subgruppenanalyse.	Sowohl in der Empfehlung als auch im HGT wird detailliert darauf eingegangen, welche Tumorstadien nach dem Schema der Keynote A18 behandelt werden sollen. Das Stadium IIIC wird nicht genannt.	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			überwiegend in der Subgruppe mit lokalem Stadium III bis IVA beobachtet.“			
10	138	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.	…kann ein operatives pelvines und paraaortales Lymphknotenstaging zur genaueren Beurteilung der Notwendigkeit der Bestrahlung des paraaortalen Feldes eingesetzt werden.	PMID 41792812 30362204; 38401353; 31842919; 36819821 Para-aortic nodal failure rates are higher in pelvic node-positive cases as compared to pelvic node-negative cases as demonstrated in several studies (EMBRACE and other). Paraaortal LNE only can not rule out this elevated risk.	Bei geplanter Radiochemotherapie ist die pelvine Lymphknotenregion automatisch inkludiert. Das paraaortale Feld wird zusätzlich bestrahlt sofern in der Bildgebung auffällige Lymphknoten vorliegen oder kein operatives paraaortales Lymphknotenstaging erfolgt ist. Das operative paraaortale Lymphknotenstaging wird gegenüber der Bildgebung bevorzugt, da bis zu 30% ein Lymphknotenbefall zusätzlich detektiert	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
					wird. Zwar ist die Wahrscheinlichkeit höher, wenn ein pelviner Lymphknotenbefall vorliegt, aber dies ändert die Empfehlung zum paraaortalen operativen Lymphknotenstaging nicht. Auf Grund der erhöhten Morbidität wird eine pelvines Lymphknotenstaging bei bestehender Indikation zur Radiochemotherapie nicht empfohlen. Sofern die pelvinen Lymphknoten auffällig sind, erfolgt ohnehin ein Boost. Die zusätzliche pelvine Lymphonodektomie kann auf Grund der	

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
					zitierten Literatur so nicht empfohlen werden, da die Zielsetzungen bzw. Endpunkte der genannten Studien eine andere waren: PMID41792812: Prophylactic para-aortic irradiation vs pelvic radiotherapy in pelvic node-positive carcinoma cervix in the setting of concurrent chemoradiation: a phase II open-label multi centric randomized controlled trial (PRO-PARA) (2022) In dieser Studie geht es um die prophylaktische Bestrahlung der paraaortalen	

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
					Lymphknoten. Im Arm A erhalten die Patientinnen bei positive pelvinen Lymphknoten eine Bestrahlung des Beckens, im Arm B hingegen zusätzlich eine Bestrahlung der paraaortalen Lymphknoten. Ein paraaortales operatives Lymphknotenstaging findet nicht statt. PMID: 30362204: Extended-field radiotherapy for locally advanced cervical cancer (2018) Hierbei handelt es sich um einen Review, der den Stellenwert des paraaortalen Strahlenfeld beleuchtet. Es geht	

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
					nicht um den Stellenwert der pelvinen LNE, um über das paraaortale Strahlenfeld zu entscheiden. PMID: 23365264: External beam boost irradiation for clinically positive pelvic nodes in patients with uterine cervical cancer (2013) Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Studie. Eingeschlossen wurden nur Patentinnen mit pelvinen Lymphknotenbefall und negativen paraaortalen Lymphknoten. Untersucht wurde der Stellenwert der Boost-	

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
					Bestahlungen von positiven pelvinen Lymphknoten. PMID 31842919:Evaluation of the efficacy of prophylactic extended field irradiation in the concomitant chemoradiotherapy treatment of locally advanced cervical cancer, stage IIIB in the 2018 FIGO classification Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Studie, die den Nutzen einer prophylaktischen erweiterten Feldbestrahlung bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IIIB untersucht. Die	

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
					Untersuchung von 133 Patientinnen ergab, dass die erweiterte Feldbestrahlung im Vergleich zur alleinigen Beckenbestrahlung zu einer signifikant geringeren Rate an Fernmetastasen sowie zu verbesserten Überlebensraten führt. PMID: 36819821 The role of pre-treatment paraaortic surgical staging for cervical cancer in the EMBRACE criteria Die Studie bestätigt den Stellenwert des operativen Lymphknotenstagings verbunden mit der etwaigen Reduktion des Strahlenfelds. Sie	

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
					beantwortet nicht den Stellenwert pelvines und paraaortales Lymphknotenstaging versus alleiniges paraaortales Staging	

Tabelle 17: Strukturierte Bearbeit der eingangenen Kommentare zum Hintergrundtext

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
11	6.2 / S. 66	„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.“	Ersetzen durch: „Nach der FIGO-Klassifikation von 2009 war die Zuordnung zum Stadium IA auf Tumoren mit einer Stromainvasion von höchstens 5 mm und einer horizontalen Ausdehnung von höchstens 7 mm begrenzt. Bei Überschreiten eines dieser Kriterien erfolgte die Zuordnung zum Stadium IB. In der aktuellen FIGO-/TNM-Klassifikation ist die horizontale Tumorausdehnung kein Stagingkriterium mehr. Tumoren mit einer Stromainvasion von höchstens 5 mm können daher unabhängig von ihrer horizontalen	Die Formulierung verknüpft die historischen Kriterien unzutreffend mit „und“. Nach FIGO 2009 schloss bereits die Überschreitung eines der beiden Grenzwerte ein Stadium IA aus, seit FIGO 2018/TNM 9 ist die horizontale Ausdehnung kein Stagingkriterium mehr. Literatur: FIGO 2009, FIGO 2018, TNM, 9. Auflage.	Der vorgeschlagene Text konkretisiert die Abgrenzung zwischen FIGO 2009 und 2018 in den niedrigen Stadien und wurde daher übernommen.	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			Ausdehnung als IA klassifiziert werden. Hierdurch werden teilweise Tumoren dem aktuellen Stadium IA zugeordnet, die nach FIGO 2009 als IB klassifiziert worden wären.“			
12	**2. Übergeordnetes Statement zur Evidenzübertragung**	Die Klassifikationsversion wird zwar vielfach genannt, eine übergeordnete Regel zur Übertragung historischer Studienpopulationen auf die aktuelle Stadieneinteilung fehlt.	Ergänzen: „Die stadienabhängigen Therapieempfehlungen für frühe Zervixkarzinome beruhen teilweise auf Studienpopulationen, die nach früheren FIGO-Klassifikationen definiert wurden. Eine aktuelle Stadienbezeichnung darf daher nicht ohne Prüfung der zugrunde liegenden morphologischen und klinischen Kriterien mit der gleichlautenden Stadienbezeichnung historischer Studien	Gleich bezeichnete historische und aktuelle Stadien umfassen teilweise unterschiedliche Kollektive („stage migration“). Eine rein nominelle Zuordnung kann deshalb zu nicht evidenzgedeckten Therapieentscheidungen führen. Literatur: FIGO 2009, FIGO 2018/TNM 9, SHAPE, LACC.	An mehreren Stellen in der Leitlinie wird auf den Umgang zu den verschiedenen FIGO-Klassifikationen. Es wird bei den wesentlichen Neuerungen und am Beginn der Kapitel 6 Diagnostik, 8 Grundlagen der Therapie, 9 operative Therapie darauf hingewiesen.	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			gleichgesetzt werden. Für die Übertragung der Studienergebnisse sind neben der Klassifikationsversion insbesondere maximale Tumorgröße, Invasionstiefe, horizontale Tumorausdehnung, LVSI-Status, Resektionsrandstatus, Histologie und Lymphknotenstatus zu berücksichtigen.“ Zusätzlich tabellarische Gegenüberstellung IA1, IA2, IB1 und IB2 nach FIGO 2009 und aktueller Klassifikation.			
12	**4. Aktuelles IA2 versus historisches IA2**	Das heutige Stadium IA2 wird in der Evidenzübertragung nicht ausreichend vom historischen IA2-Kollektiv abgegrenzt.	Ergänzen: „Bei der Übertragung historischer Studien auf das aktuelle Stadium IA2 sollen die frühere horizontale Begrenzung auf höchstens 7 mm	Für heutige IA2-Tumoren mit horizontaler Ausdehnung > 7 mm liegt hinsichtlich SHAPE und LACC nur extrapolierte, nicht unmittelbar randomisiert geprüfte Evidenz vor. Literatur: SHAPE, LACC, FIGO 2009/2018.	In der Leitlinie werden keine Stadien übertragen oder definiert. Grundsätzlich beziehen sich alle Stadien auf die FIGO-Klassifikation von	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			und die weiteren Einschlusskriterien berücksichtigt werden. Eine horizontale Ausdehnung von mehr als 7 mm kennzeichnet eine gegenüber historischen IA2-Kollektiven veränderte Zuordnung, stellt für sich allein jedoch keine Indikation zur Lymphknotenabklärung dar. Für die aktuelle Therapieentscheidung sind insbesondere LVSI-Status, Invasionstiefe, Histologie, Resektionsrandstatus und weitere klinisch-pathologische Risikofaktoren maßgeblich.“ Die prognostische Bedeutung einer		2009. Für die neue FIGO-Klassifikation liege keine Daten prospektiver randomisierter Studien vor. Dies gilt auch für die TNM-Klassifikation von 2025.	

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			horizontalen Ausdehnung > 7 mm als Evidenzlücke benennen.			
13	**7. Pathologischer Befund/QI Konisation – horizontale Ausdehnung /S. 85**	Die horizontale Tumorausdehnung ist kein Bestandteil der aktuellen T-Kategorie und wird als verpflichtende metrische Angabe nicht ausreichend abgebildet.	Ergänzen: „Bei mikroinvasiven Zervixkarzinomen sollen die maximale Invasionstiefe und die maximale horizontale Tumorausdehnung in Millimetern angegeben werden. Die horizontale Tumorausdehnung ist zwar kein Kriterium der aktuellen T-Kategorie, bleibt jedoch für die Rekonstruktion historischer Stadien, die Beurteilung der Übertragbarkeit klinischer Studien und die operative Therapieplanung relevant.“ Auch im Qualitätsindikator zum vollständigen	Die Angabe bleibt für die Rekonstruktion historischer Studienkollektive, die Evidenzübertragung und die individuelle Therapieplanung erforderlich. Literatur: FIGO 2009, FIGO 2018/TNM 9, SHAPE, LACC.	Die Empfehlung zur Konisation nimmt keine Stellung zur horizontalen bzw. vertikalen Ausdehnung: „Der pathologische Befundbericht soll zur Größe und Beschaffenheit des Exzidates (Konisates) Stellung nehmen. Das Konisat soll vollständig eingebettet und von je dem Paraffinblock sollen Stufenschnitte (in einem Abstand von ca. 200µm) ange fertigt werden.“ Im QI 10 zum Befundbericht Konisation soll die Invasion mit	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			Konisationsbefund abbilden.		Größenausdehnung angegeben werden,	
14	**9. Aktuelles Stadium IB2 – frühe operative Stadien**	Für das heutige Stadium IB2 wird die Herkunft der operativen Evidenz aus historischen Stadien nicht ausreichend erläutert.	Ergänzen: „Das aktuelle Stadium IB2 mit einer Tumorgröße von mehr als 2 bis einschließlich 4 cm stellt eine neu definierte Stadiengruppe dar. Die operative Evidenz stammt überwiegend aus Teilpopulationen historischer IB1-Kollektive. Die Ergebnisse der SHAPE-Studie sind aufgrund der Begrenzung auf Tumoren bis 2 cm nicht auf das aktuelle Stadium IB2 übertragbar.“	Heutige IB2-Tumoren gehörten in LACC zum historischen IB1, SHAPE schloss Tumoren > 2 cm aus. Literatur: LACC, SHAPE, FIGO 2009/2018.	Die Tumorstadien, welche den jeweiligen Einschlusskriterien der Studien zugrundliegen sind jeweils detailliert definiert worden. Die Empfehlung zur Shape hält sich bewusst an die Größe 2cm ohne, dass FIGO-Stadien genannt werden. Ein neues Statement dazu wäre konsensbasiert. Vor dem Hintergrund, dass der Anteil an konsensbasierten Statements bereits zu hoch ist, wird auf ein weiteres Statement verzichtet. In Tabelle 20 werden die Stadien von FIGO 2009/2018 und TNM 2020/2025 detailliert gegenübergestellt und	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
					können eingesehen werden.	
15	**10. Kapitel Forschungsbedarf**	Die offenen Fragen infolge der Stage Migration in den frühen Stadien werden im Forschungsbedarf nicht ausdrücklich abgebildet.	Folgende Fragen ergänzen: (1) prognostische Bedeutung der horizontalen Tumorausdehnung bei Invasionstiefe ≤ 5 mm nach aktueller Klassifikation, (2) Sicherheit historischer Deeskalationskonzepte bei aktuellem IA1/IA2 und horizontaler Ausdehnung > 7 mm, (3) sichere Auswahlkriterien innerhalb des heutigen IB1 für eine einfache Hysterektomie unter Berücksichtigung absoluter/relativer Stromainvasion, LVSI, Histologie und Resektionsrandstatus.	Für die durch die neue Klassifikation entstandenen Kollektive fehlen unmittelbare prospektiv-randomisierte Daten. Literatur: FIGO 2009/2018, SHAPE, LACC.	Die Frage wurde im Kapitel Forschungsbedarf aufgenommen,	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
16	**12. Evidenzgrundlage des heutigen IB2**	Das aktuelle IB2 wird als eigenständige Gruppe verwendet, obwohl keine historisch maßgebliche randomisierte Studie exklusiv für dieses neu definierte Kollektiv konzipiert wurde.	Ergänzen: „Das aktuelle Stadium IB2 mit einer Tumorgröße von mehr als 2 bis einschließlich 4 cm stellt eine neu definierte Gruppe dar. Die vorhandene operative Evidenz beruht überwiegend auf Teilpopulationen des historischen Stadiums IB1. Die Ergebnisse der SHAPE-Studie sind aufgrund der Beschränkung auf Tumoren bis 2 cm nicht auf das aktuelle Stadium IB2 übertragbar.“	In LACC waren heutige IB2-Tumoren Teil des historischen IB1, SHAPE schloss Tumoren > 2 cm aus. Die Evidenz beruht daher auf Teilpopulationen und Reklassifikationen. Literatur: LACC, SHAPE.	Die Tumorstadien, welche den jeweiligen Einschlusskriterien der Studien zugrundliegen sind jeweils detailliert definiert worden. Die Empfehlung zur Shape hält sich bewusst an die Größe 2cm ohne, dass FIGO-Stadien genannt werden. Ein neues Statement dazu wäre konsensbasiert. Vor dem Hintergrund, dass der Anteil an konsensbasierten Statements bereits zu hoch ist, wird auf ein weiteres Statement verzichtet. In Tabelle 21 werden die Stadien von FIGO 2009/2018 und TNM 2020/2025 detailliert gegenübergestellt und können eingesehen werden.	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
17	**13. Aktuelles IB3/historisches IB2 – Therapiewahl**	Die operative Behandlung wird im Stadium „FIGO 2009 IB2“ bevorzugt dargestellt.	Ergänzen bzw. präzisieren: „Das historische Stadium IB2 nach FIGO 2009 entspricht dem aktuellen Stadium IB3. Bei der Wahl zwischen primärer Operation und primärer Radiochemotherapie sollen die Wahrscheinlichkeit einer adjuvanten Therapie, der Lymphknotenstatus, die lokale Tumorausdehnung und die zu erwartende Morbidität einer multimodalen Behandlung berücksichtigt werden.“	Bei Tumoren > 4 cm besteht ein erhebliches Risiko einer postoperativen Radio-/Radiochemotherapie. Eine Kombination aus radikaler Operation und Radiochemotherapie sollte möglichst vermieden werden. Literatur: FIGO 2009/2018, Evidenz zur definitiven Radiochemotherapie.	Die Tumorstadien, welche den jeweiligen Einschlusskriterien der Studien zugrundliegen sind jeweils detailliert definiert worden. Ein neues Statement dazu wäre konsensbasiert. Vor dem Hintergrund, dass der Anteil an konsensbasierten Statements bereits zu hoch ist, wird auf ein weiteres Statement verzichtet. Die LL-Gruppe stimmt dem Einwand inhaltlich zu. Das unimodale Therapiekonzept ist Grundlage der vorliegenden Leitlinie. In Tabelle 21 werden die Stadien von FIGO 2009/2018 und TNM 2020/2025 detailliert gegenübergestellt und können eingesehen werden.	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
18	**14. Stadien IIA/IIB – historischer Nodalstatus**	Die lokale Definition von IIA/IIB ist weitgehend stabil, die veränderte Zuordnung nodal-positiver Patientinnen wird jedoch nicht ausreichend erläutert.	Ergänzen: „Die lokale Definition der Stadien IIA und IIB ist zwischen den FIGO-Klassifikationen weitgehend stabil. Historische Studienkollektive dieser Stadien umfassten jedoch auch nodal-positive Patientinnen, die nach aktueller Klassifikation als IIIC1 oder IIIC2 eingestuft werden. Bei der Übertragung historischer Studienergebnisse auf heutige Patientinnen soll daher der damalige und aktuelle Lymphknotenstatus gesondert berücksichtigt werden.“	Vor Einführung des Stadiums IIIC verblieben nodal-positive Patientinnen in ihrem lokalen Stadium IIA/IIB, heute werden sie unabhängig von der lokalen Ausdehnung IIIC1/IIIC2 zugeordnet. Literatur: FIGO 2009, FIGO 2018/TNM 9.	Die Tumorstadien, welche den jeweiligen Einschlusskriterien der Studien zugrundliegen sind jeweils detailliert definiert worden. Ein neues Statement dazu wäre konsensbasiert. Vor dem Hintergrund, dass der Anteil an konsensbasierten Statements bereits zu hoch ist, wird auf ein weiteres Statement verzichtet. Das Stadium IIIC (FIGO 2018) lediglich in der Empfehlung 10.7 genannt und dort als Erläuterung/Ergänzung zu den Einschlusskriterien der Interlace-Studie. In Tabelle 21 werden die Stadien von FIGO 2009/2018 und TNM 2020/2025 detailliert gegenübergestellt und	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
					können eingesehen werden.	
19	**17. Stadium IIIC – lokales Stadium zusätzlich angeben**	Das heutige Stadium IIIC wird verwendet, ohne durchgehend das lokale T-/FIGO-Stadium vor Berücksichtigung des Nodalstatus auszuweisen.	Ergänzen: „Das aktuelle Stadium IIIC fasst Patientinnen unterschiedlicher lokaler Tumorstadien ausschließlich anhand des Lymphknotenstatus zusammen. Die lokale Tumorausdehnung bleibt innerhalb von IIIC ein wesentlicher prognostischer und therapeutischer Faktor. Empfehlungen für Patientinnen im Stadium IIIC sollen daher zusätzlich das lokale T-Stadium beziehungsweise die lokale FIGO-Kategorie vor Berücksichtigung des Nodalstatus angeben.“	IIIC ist keine originäre historische Studienpopulation. Vor FIGO 2018 wurden nodal-positive Patientinnen nach ihrer lokalen Tumorausdehnung klassifiziert. Literatur: FIGO 2009, FIGO 2018/TNM 9.	Die Tumorstadien, welche den jeweiligen Einschlusskriterien der Studien zugrundliegen sind jeweils detailliert definiert worden. Ein neues Statement dazu wäre konsensbasiert. Vor dem Hintergrund, dass der Anteil an konsensbasierten Statements bereits zu hoch ist, wird auf ein weiteres Statement verzichtet. Das Stadium IIIC (FIGO 2018) lediglich in der Empfehlung 10.7 genannt und dort als Erläuterung/Ergänzung zu den Einschlusskriterien der Interlace-Studie. In Tabelle 21 werden die Stadien von FIGO 2009/2018 und TNM	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			Empfohlene Schreibweise z. B. IIIC1 bei lokalem T1b3/IB3, IIIC1 bei lokalem T2b/IIB oder IIIC2 bei lokalem T3b/IIIB.		2020/2025 detailliert gegenübergestellt und können eingesehen werden.	
20	**18. Differenzierung IIIC1/IIIC2**	IIIC1 und IIIC2 bilden Ausmaß, Zahl, Größe und Nachweismethode des Lymphknotenbefalls nicht ausreichend ab.	Ergänzen: „Bei den Stadien IIIC1 und IIIC2 sollen zusätzlich das lokale T-Stadium, die Zahl und Größe der befallenen Lymphknoten, deren pelvine beziehungsweise paraaortale Lokalisation und die Art des Nachweises – bildgebend oder histologisch – dokumentiert werden. Die Übertragbarkeit klinischer Studien ist anhand dieser Einzelkriterien und nicht anhand der Bezeichnung IIIC allein zu beurteilen.“	OUTBACK, INTERLACE und KEYNOTE-A18 unterscheiden sich hinsichtlich paraaortaler Lymphknotenmetastasen. Insbesondere schloss INTERLACE Metastasen oberhalb der Aortenbifurkation aus. Literatur: OUTBACK, INTERLACE, KEYNOTE-A18.	Die Tumorstadien, welche den jeweiligen Einschlusskriterien der Studien zugrundliegen sind jeweils detailliert definiert worden. Ein neues Statement dazu wäre konsensbasiert. Vor dem Hintergrund, dass der Anteil an konsensbasierten Statements bereits zu hoch ist, wird auf ein weiteres Statement verzichtet. Das Stadium IIIC (FIGO 2018) lediglich in der Empfehlung 10.7 genannt und dort als Erläuterung/Ergänzung zu den Einschlusskriterien	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
					der Interlace-Studie. In Tabelle 21 werden die Stadien von FIGO 2009/2018 und TNM 2020/2025 detailliert gegenübergestellt und können eingesehen werden.	
21	**21. OUTBACK – keine adjuvante Chemotherapie / S. 152**	Die OUTBACK-Studie wird grundsätzlich korrekt dargestellt, eine eindeutige Aussage zur Übertragung auf aktuelle Untergruppen sollte ergänzt werden.	Ergänzen: „Die OUTBACK-Studie zeigte für die heterogene Gesamtpopulation keinen Vorteil einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie nach definitiver Radiochemotherapie. Aufgrund der veränderten Stadieneinteilung und der fehlenden positiven Subgruppenbefunde besteht keine Grundlage, eine adjuvante Chemotherapie allein anhand eines aktuellen Stadiums, einschließlich IIIC1	OUTBACK zeigte weder einen Vorteil im Gesamtüberleben noch im progressionsfreien Überleben. Historische Stadien verteilen sich heute auf mehrere lokale und nodale Stadien. Literatur: OUTBACK.	Die Outback-Studie wird lediglich im HGT erwähnt. Im Hintergrund wird auf die eingeschränkte Aussagekraft dieser Studie hingewiesen: „Auf der Basis der derzeit vorliegenden Literatur kann daher keine Empfehlung für eine zusätzliche Chemotherapie außerhalb von Studien gegeben werden.“	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			oder IIIC2, zu empfehlen.“			
22	**22. Stadien IIIA, IIIB und IVA**	Die Evidenzübertragung auf die lokal definierten Stadien IIIA, IIIB und IVA wird nicht ausreichend studienspezifisch differenziert.	Ergänzen: „Für die lokal definierten Stadien IIIA, IIIB und IVA ist die historische Evidenz grundsätzlich besser auf die aktuelle Klassifikation übertragbar als für das Stadium IIIC. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass das Stadium IIIA in INTERLACE und OUTBACK nicht eingeschlossen war. Aussagen zur Induktionschemotherapie oder adjuvanten Chemotherapie dürfen daher nicht ohne Weiteres auf das aktuelle Stadium IIIA übertragen werden.“	Die lokalen Definitionen sind relativ stabil, IIIA war jedoch in INTERLACE und OUTBACK nicht bzw. nicht regelhaft vertreten. Die Evidenz für IIIA stammt vor allem aus KEYNOTE-A18 und der allgemeinen Evidenz zur definitiven Radiochemotherapie. Literatur: INTERLACE, OUTBACK, KEYNOTE-A18.	Die Tumorstadien, welche den jeweiligen Einschlusskriterien der Studien zugrundliegen sind jeweils detailliert definiert worden. Ein neues Statement dazu wäre konsensbasiert. Vor dem Hintergrund, dass der Anteil an konsensbasierten Statements bereits zu hoch ist, wird auf ein weiteres Statement verzichtet. Das Stadium IIIC (FIGO 2018) lediglich in der Empfehlung 10.7 genannt und dort als Erläuterung/Ergänzung zu den Einschlusskriterien der Interlace-Studie. In Tabelle 21 werden die Stadien von FIGO 2009/2018 und TNM	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
					2020/2025 detailliert gegenübergestellt und können eingesehen werden.	
23	**23. Dokumentationsanforderungen bei nodal-positiver/lokal fortgeschrittener Erkrankung**	Das aktuelle FIGO-/TNM-Stadium kann isoliert dokumentiert werden, studienrelevante Einzelparameter sind nicht durchgehend verpflichtend.	Ergänzen: „Bei Patientinnen mit nodal-positivem oder lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom soll das aktuelle FIGO-Stadium nicht isoliert angegeben werden. Zusätzlich sollen die lokale T-Kategorie, die pelvine beziehungsweise paraaortale Lokalisation des Lymphknotenbefalls sowie die Nachweismethode dokumentiert werden. Nur so ist eine valide Zuordnung zu historischen Studienpopulationen und eine evidenzgerechte Therapieentscheidu	Die aktuelle Stadienbezeichnung allein bildet lokale Tumorausdehnung, Nodalbefall und Nachweismethode nicht ausreichend ab. Diese Angaben sind für die valide Zuordnung zu historischen Studienpopulationen erforderlich. Literatur: FIGO 2018/TNM 9, INTERLACE, KEYNOTE-A18, OUTBACK.	In Tabelle 21 werden die Stadien von FIGO 2009/2018 und TNM 2020/2025 detailliert gegenübergestellt und können eingesehen werden. Darüber hinaus wird in der gesamten Leitlinie im jeweiligen Statement/Empfehlung und HGT die jeweiligen Stadien angegeben.	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			ng möglich.“ Zusätzlich maximale Tumorgröße sowie Anzahl und Größe befallener Lymphknoten und verwendete Klassifikationsversion dokumentieren.			
24	18.3.4 / S. 218–219	„Für Zervixkarzinome zeigten sich bereits einige zielgerichtete Therapien, die nicht für das Zervixkarzinom zugelassen sind, als effektiv.“ … „Zu bedenken gilt jedoch, dass für diese und andere molekular ausgerichtete Therapieoptionen in der Regel	Der Abschnitt sollte insgesamt an die zwischenzeitlich erfolgte tumoragnostische Zulassung von Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) angepasst werden. Dies betrifft insbesondere die Darstellung des Zulassungsstatus sowie die Einordnung von T-DXd als inzwischen zugelassene	Die Europäische Kommission hat am 29.06.2026 für T-DXd folgende Zulassungserweiterung erteilt: „Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablen oder metastasierten HER2-positiven (IHC 3+) soliden Tumoren, die eine vorherige Behandlung erhalten haben und für die es keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen gibt.“ Die Indikationserweiterung basiert auf den 3 Studien DESTINY-panTumor02 Part 11, DESTINY-Lung012 und DESTINY-CRC023.	Der Hinweis auf die Zulassung von Trastuzumab deruxtecan wurde im HGT ergänzt: 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	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
		eine Kostenübernahme gestellt werden muss, sofern die Patientin nicht im Rahmen einer Studie behandelt wird.“	biomarkerselektierte Therapieoption. Des Weiteren sollte klargestellt werden, dass die Aussage zur erforderlichen Kostenübernahme für T-DXd im Rahmen der zugelassenen tumoragnostischen Indikation nicht zutrifft und sich ausschließlich auf nicht zugelassene Therapieoptionen bezieht. Textvorschlag: " Für Zervixkarzinome zeigten sich bereits einige zielgerichtete	Quellen: Fachinformation Enhertu (Version Juni 2026) https://www.fachinfo.de/fi/detail/023770/enhertu-100-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung?query=Enhertu Referenzen: 1 Meric-Bernstam F, et al. J Clin Oncol. 2024;42(1):47–58 2 Smit EF, et al. Lancet Oncol 2024;25(4):439–54. 3 Raghav K et al. Lancet Oncol. 2024;25:1147–1162	keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen gibt, zugelassen (Fachinfo Trastuzumab Deruxtecan (Stand Juni 2026).	

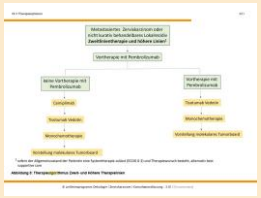
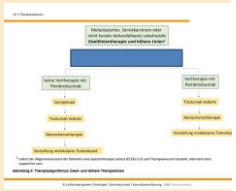
Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			Therapien, die teilweise für das Zervixkarzinom zugelassen sind, effektiv. So weisen Zervixkarzinome in ca. 2-6% aller Fälle immunhistochemisch eine HER2 Positivität bzw. eine HER2-Mutation auf. Für diese Patientinnen ist insbesondere Trastuzumab deruxtecan seit Juni 2026 mit der Zulassung für HER2-positive (IHC 3+) solide Tumore einsetzbar. In der Basket-Studie DESTINY-PanTumor02			

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			(NCT04482309) für HER2 positive Tumoren (IHC 2 + oder 3+) wurden 40 Patientinnen mit HER2 positiven Zervixkarzinomen eingeschlossen, die im Rahmen der Studie das Antibody-Drug-Konjugat Trastuzumab deruxtecan erhielten. Die Overall Response Rate betrug 50% und das Gesamtüberleben lag bei 13,6 Monaten [155]. Bei HER2 (IHC 3+) positiven Zervixkarzinomen konnte eine Overall Response Rate von 75% beobachtet werden."			

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			In Rahmen der SUMMIT Basket-Studie (Phase II, NCT01953926) wurden insgesamt n=28 metastasierte Patientinnen mit einem HER2 mutiertertem 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			

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			berichteten eine Grad III Diarrhoe.			
25	Kapitel 7.1.3 Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen, S. 80 (Tabelle 7.5 „Evidenzbasierte Empfehlung neu 2026“ sowie zugehöriger Erläuterungstext)	„Voraussetzung für die ADC-Therapie mit T-DXd ist ein immunhistochemischer Score 3+ oder 2+ (ohne zusätzliche Amplifikationstestung).“	Die Aussage sollte an die aktuelle tumoragnostische Zulassung angepasst werden. Es sollte klargestellt werden, dass die Zulassung von T-DXd ausschließlich für HER2 IHC 3+ positive solide Tumoren gilt. Sofern auf DESTINY-PanTumor02 Bezug genommen wird, sollte klar zwischen der Studienpopulation (HER2 IHC2+ oder 3+) und der zugelassenen Zielpopulation (IHC 3+)	Die derzeitige Formulierung differenziert nicht ausreichend zwischen der Studienpopulation von DESTINY-PanTumor02 und der inzwischen zugelassenen Zielpopulation. Während DESTINY-PanTumor02 Patientinnen mit HER2 IHC 2+ und HER2 IHC 3+ Tumoren einschloss, umfasst die zwischenzeitlich erteilte tumoragnostische Zulassung ausschließlich HER2 IHC 3+ positive solide Tumoren. Eine entsprechende Klarstellung im Fließtext sowie in der evidenzbasierten Empfehlung (Tabelle 7.5.) würde die Konsistenz der Leitlinie mit dem aktuellen Zulassungsstatus verbessern und Missverständnisse hinsichtlich der Patientenselektion vermeiden.	Im HGT wurde spezifisch darauf hingewiesen, dass Trastuzumab deruxtecan nun für Her2-neu positive Karzinome zugelassen wurde: 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	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			differenziert werden.		(Fachinfo Trastuzumab Deruxtecan (Stand Juni 2026).	
26	7.1.3 / S. 80	[…] 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 für die ADC-Therapie mit T-DXd ist ein immunhistochemischer Score 3+ oder 2+ (ohne zusätzliche Amplifikationstestung).	„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 im Rahmen der Studie für die ADC-Therapie mit T-DXd ist ein HER2+ immunhistochemischer Score 3+ oder 2+ oder 1+ (ohne zusätzliche	*Wir schlagen vor mitaufzunehmen, dass in der DESTINYpanTumor02 Studie gemäß Protokoll 5 Patientinnen mit einem HER2+ IHC 1+ Tumor eingeschlossen wurden und darauf hinzuweisen, dass für vorbehandelte HER2+ (IHC 3+) Tumoren die tumoragnostische Zulassung für Trastuzumab deruxtecan besteht.* [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/ [xy] Fachinformation, Enhertu, Stand 06.2026	Der Hinweis auf die Zulassung wurde im HGT ergänzt. Sie vorherigen Kommentar. Zudem wurde die Studienpopulation korrigiert	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			Amplifikationstestung) [155]. Von der EMA ist diese Therapieoption seit Juni 2026 tumoragnostisch für vorbehandelte inoperable oder metastasierte HER2+ IHC 3+ solide Tumoren, sofern keine zufriedenstellende Behandlungsoption besteht, zugelassen.“ [xy]			
27	18.3 / S. 221			*Zur Vermeidung von Verwirrungen möchten wir vorschlagen, den zweiten Abschnitt „Vortherapie mit Pembrolizumab“(siehe Abbildung in blau) zu streichen, da dies im folgenden Part nochmals differenziert wird.* *Aus unserer Sicht zeigt diese Abbildung, dass die einzelnen Schritte nacheinander erfolgen sollen.*	Die Vortherapie mit Pembrolizumab in der 1. Linie ist essentiell für die weitere Therapie ab der 2. Linie. Patientinnen, die Pembrolizumab in der ersten Linie erhalten haben, können kein Cemiplimab in der 2.	

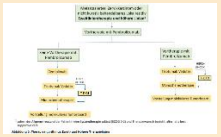
Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
				Allerdings widerspricht dies unserem Verständnis nach dem Text. Dort wird, wenn sich abzeichnet, dass die Standardtherapien ausgeschöpft sind, empfohlen die Patientinnen im molekularen Tumorboard vorzustellen. Gleichzeitig wird die Monochemotherapie als Therapieoption nach Versagen der Standardtherapie beschrieben. Das bedeutet aus unserer Sicht, dass beide Schritte gleichzeitig erfolgen.	Linie bekommen. 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. Die Chemotherapie ist Standard nach den vorherigen Therapien. Sobald sich abzeichnet, dass die Therapie nicht wirkt, ist ein molekulares Tumorboard indiziert.	
28	18.3.4.4 / S. 218	Für Zervixkarzinome zeigten sich bereits einige zielgerichte Therapien, die nicht für das Zervixkarzinom zugelassen sind,	Für Zervixkarzinome zeigten ~~sich~~ bereits einige zielgerichtete Therapien Effektivität, die	*Wir möchten vorschlagen, dass in diesem Part der Hinweis auf die nicht bestehenden Zulassungen basierend auf der tumoragnostischen Zulassung angepasst wird.* (*Fachinformation, Enhertu, Stand 06.2026*)	Der Satz wurde geändert in: Für Zervixkarzinome zeigten sich bereits einige zielgerichte**te** Therapien, die nicht für	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
		effektiv. So weisen Zervixkarzinome in ca. 2-6% aller Fälle immunhistochemisch eine HER2 Positivität bzw. eine HER2-Mutationen auf. In der Basket-Studie DESTINY-PanTumor02 (NCT04482309) für HER2 positive Tumoren (HER2 2 + oder 3+) wurden 40 Patientinnen mit HER2 positiven Zervixkarzinomen eingeschlossen, die im Rahmen der Studie das Antibody-Drug-Konjugat Trastuzumab Deruxtecan erhielten.Die Overall Response Rate betrug 50% und das Gesamtüberleben lag bei 13,6 Monate [155]. Bei HER2 3+positiven	nicht für das Zervixkarzinom zugelassen sind, effektiv. So weisen Zervixkarzinome in ca. 2-6% aller Fälle immunhistochemisch eine HER2 Positivität bzw. eine HER2-Mutationen auf. In der Basket-Studie DESTINY-PanTumor02 (NCT04482309) für HER2 positive Tumoren (~~HER2~~ IHC 2+ oder 3+) wurden 40 Patientinnen mit HER2 positiven Zervixkarzinomen eingeschlossen, die im Rahmen der Studie das Antibody-Drug-Konjugat Trastuzumab deruxtecan		das Zervixkarzinom zugelassen sind, effektiv. Die Zulassung von Trastuzumab Deruxtecan wurde ergänzt (s. vorherigen Kommentar). Die anderen semantischen Änderungen wurden soweit sinnvoll ergänzt.	

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
		Zervixkarzinomen konnte eine Overall Response Rate von 75% beobachtet werden. Zu bedenken gilt jedoch, dass für diese und andere molekular ausgerichtete Therapieoptionen in der Regel einen Kostenübernahme gestellt werden muss, sofern die Patientin nicht im Rahmen einer Studie behandelt werden.	erhielten. 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 liegt die tumoragnostische Zulassung für Trastuzumab deruxtecan für HER2+ IHC 3+ vorbehandelte solide Tumoren ohne zufriedenstellende Behandlungsoption vor.			

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			Zu bedenken gilt jedoch, dass für nicht zugelassene ~~diese und andere molekular ausgerichtete~~ Therapieoptionen ~~in der Regel~~ ein~~en~~ Kostenübernahmea ntrag gestellt werden muss, sofern die Patientin nicht im Rahmen einer Studie behandelt wird ~~werden~~.			
29	7.1.3 / S. 80	Vergleichsstudien haben gezeigt, daß zwischen dem Her2-Scoring entsprechend des Mammakarzinoms und einer Her-2-Amplifikation eine sehr gute Korrelation besteht [154].	Vergleichsstudien haben gezeigt, dass zwischen dem HER-Scoring entsprechend des Mammakarzinom s und einer HER-Amplifikation eine sehr gute Korrelation besteht [154].	Wir möchten vorschlagen, den Hinweis zu ergänzen, dass der Gastric Score im Rahmen der Studie angewandt wurde	Die Rechtschreibung wurde überarbeitet. In der Empfehlung und im HGT wird bereits auf die Verwendung des Gastric-Scores eindeutig hingewiesen: Die HER-2-Immunhistochemie der Zulassungsstudie erfolgte nach den	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
		Daher wird die Angabe beider Scores (gastric und breast) im Befundbericht von dieser Leitlinie empfohlen.	Daher wird die Angabe beider Scores (gastric und breast) im Befundbericht von dieser Leitlinie empfohlen. In der DESTINYpanTumor02-Studie wurde der HER2 Status mittels des ASCO/CAP Gastric Scores ermittelt.		Kriterien für gastrische Karzinome	
	Therapiealgorithmus / S. 221	Nach Ausschöpfen der Therapien mit Cemiplimab und Tisotumab Vedotin werden Monochemotherapie bzw. anschließend Vorstellung im Molekularen Tumorboard dargestellt; T-DXd wird im Algorithmus	Ergänzung von T-DXd als biomarkerselektierte Therapieoption für HER2 IHC 3+ positive Patientinnen entsprechend der tumoragnostischen Zulassung.	Im grafischen Therapiealgorithmus sollte Trastuzumab deruxtecan als biomarkerselektierte Therapieoption für Patientinnen mit HER2 positiven IHC 3+Tumoren entsprechend der tumoragnostischen Zulassung berücksichtigt werden. Die Einordnung sollte nach Ausschöpfen zufriedenstellender Therapieoptionen und im Bereich der systemischen Therapie erfolgen. Aus Sicht der klinischen Versorgung erscheint eine Positionierung nach Tisotumab	Der Algorhithmus wurde entsprechend überarbeitet und Trastuzumab-deruxtecan eingearbeitet. Zusätzlich wird im HGT im Kapitel 18.3.4.3. querverwiesen.	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
		bislang nicht berücksichtigt.	Vorschlag: 	Vedotin und vor bzw. als biomarkerselektierte Alternative zur Monochemotherapie für Patientinnen mit HER2 positiven IHC 3+Tumoren sachgerechter als eine ausschließliche Verortung im Kontext des molekularen Tumorboards.		
30	18.3.4.3 Palliative Monochemotherapien nach Therapieversagen der Standardtherapien	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	Patientinnen mit metastasierten oder nicht kurativ behandelbaren Zervixkarzinom kann nach Versagen der Standardtherapien bei Therapiewunsch eine Monochemotherapie oder für HER2-positive (IHC 3+) Patientinnen eine ADC-Therapie mit Trastuzumab deruxtecan angeboten werden. Folgende	Zusätzlich widerspricht die Abfolge von Monochemotherapie und molekularem Tumorboard in unserem Verständnis dem Text. Dort wird, wenn sich abzeichnet, dass die Standardtherapien ausgeschöpft sind, empfohlen die Patientinnen im molekularen Tumorboard vorzustellen. Gleichzeitig wird die Monochemotherapie als Therapieoption nach Versagen der Standardtherapie beschrieben. Das bedeutet aus unserer Sicht, dass beide Schritte gleichzeitig erfolgen.	Das Kapitel bezieht sich auf Standard-Monochemotherapien. Trastuzumab deruxtecan wird im nächsten Kapitel und zielgerichteter Therapie mit den o.g. Änderungen aufgeführt. Aus didaktischen Gründen wird Trastuzumab deruxtecan nicht in der Empfehlung aufgeführt. Im HGT kommt jedoch ein expliziter Hinweis auf das nächste Kapitel.	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
		- Topotecan - Pemetrexed - Irinotecan - Gemcitabin - Pegyliertes Doxorubicin	Zytostatika können in Betracht gezogen werden: - Nab-Paclitaxel - Vinorelbin - Ifosfamid - Topotecan - Pemetrexed - Irinotecan - Gemcitabin - Pegyliertes Doxorubicin			
31	Die Phase-III Studie von Huang et al. wurde in der LL nicht berücksichtigt. Die Studienergebnisse legen	Fehlt im HGT.		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.	Die Daten der Studie wurden im HGT mit aufgenommen. Im Kapitel „adjuvante Radiochemotherapie“ ergänzt: „Die randomisierte STARS-Studie mit 1048 Patientinnen nach	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
	eine sequentielle Gabe von Cisplatin zur Radiatio nahe. Die Daten sollten ggf. berücksichtigt werden.			2021;7(3):361-369. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7168	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	

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
					%) [Huang et al., JAMA Oncol 2021]. 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,	

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
					liefern die Ergebnisse Hinweise auf einen Nutzen des untersuchten sequenziellen Gesamtschemas, reichen allein jedoch nicht zur Etablierung eines neuen Therapiestandards aus.“	
32			Bereits in Version 2.2 der Leitlinie wird eine HIV-Infektion als Risikofaktor der Krankheitsentstehung aufgeführt. Eine klare Empfehlung zur HIV-Testung für alle Frauen mit CIN/Zervixkarzinom erachten wir daher als sinnvoll. Zudem wäre eine Empfehlung zum AIN-		In international und national Leitlinien wird bei Patientinnen mit HIV die Empfehlung zum Zervixkarzinom-Screening ausgesprochen. Es gibt keine Empfehlungen bei allen Frauen mit einem Zervixkarzinom ein HIV-Test durchzuführen. Es gib keine fundierte Evidenz für eine anale Zytologie und deren Benefit.	Zustimmung

Nr.	Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung
			Screening/Analabstrich bei Frauen mit CIN/Zervixkarzinom (mit/ohne HIV) sinnvoll, wie bereits in der Leitlinie empfohlen https://protection.retarus.com/v1?u=https%3A%2F%2Fregister.awmf.org%2Fassets%2Fguidelines%2F055-007l_S2k_Anale-Dysplasien-Analkarzinom-Screening-Menschen-mit-HIV_2024-11.pdf&c=3rzobTx&r=4fBctpFL3Lf3YXviC90yBr&k=7s1&s=1oqKMSHyrFd6Rvmhmrt0Tpmx7xRMIK2mg8vnAfakZLS			

Die Kommentare wurde anschließend durch da LL-Sekretariat gesichtet und vorgeschlagene Änderungen wurden der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellt. Die LL-Gruppe hatte anschließend zwei Wochen Zeit auf die vorgeschlagenen Änderungen einzugehen. Es gab nur positive Rückmeldung. Es wurden keine weiteren Änderungen beantragt.

11. Verbreitung und Implementierung der Leitlinie

Die Leitlinie wird in folgenden Formaten publiziert:

1. Kurzversion in deutscher und englischer Sprache/Diaversion
2. Vollversion (Kurz-, Lang-, Patientinnenversion und Leitlinienreport) auf den Internetseiten der AWMF, der DKG, dem Leitlinienprogramm Onkologie und den Fachgesellschaften Leitlinienprogramm Onkologie: Zervixkarzinom
3. Leitlinien-App des OL;
4. Als Webversion im Leitlinien-Hub des OL

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

Sonderformate sind ebenfalls Bestandteil der Implementierungsstrategie. Es wird ausdrücklich empfohlen, die Publikationen der Leitlinie in die lokale klinische Anwendung zu bringen. Hierzu zählen z. B.

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

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

- öffentlichkeitswirksame Darstellung der Träger und Herausgeber der Leitlinie
- Pressemeldung an den Informationsdienst Wissenschaft idw (idw-online.de)
- Pressekonferenzen (z.B. i.R.d. DGGG-Kongress 2026)
- Publikation der Leitlinie auch in Fachzeitschriften und Bekanntgaben der beteiligten nicht-gynäkologischen Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Institutionen
- Publikation als Schwerpunktthema im internationalen Deutschen Ärzteblatt
- direkte Ansprache der Adressaten der Leitlinie.

12. Gültigkeitsdauer der Leitlinie und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie und Informationen zum Aktualisierungsverfahren sind in der Langfassung der Leitlinie angegeben.

13. Anlagen

13.1. Zusammenfassung der Interessenerklärungen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenzen umgesetzt wurden.

Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Leitlinienkoordination: Beckmann, Matthias W.; Fehm, Tanja; Behrens, Bianca; Stübs, Frederik
Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom
Registernummer: 032/033OL

Tabelle 18: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Beckmann, Matthias W.	keine	keine	MedConcept, Eickeler Kongressagentur, if Kongress GmbH, DKG, Bayerische Landesärztekammer, Klinikum Nürnberg, Klinikum Regensburg, Klinikum Klagenfurt, DKG, MedConcept , Post Asco Klinikum Nürnberg, Klinikum Worms,	Nein	Seattle Genetics , Daiichi Sankyo , Novartis, Immunomedics, GBG, MSD, AstraZeneca, IFG, WSG, MSD, Onco Medical Consult GmbH , Novartis, GBG, TU München , Daiichi Sankyo/AstraZeneca , Phaon 1, IFG GmbH , Lilly, IFG , Roche, MSD Sharp and Dohme GmbH , Roche, GSK, AstraZeneca, Biotest AG , Loxo Oncology at Lillly, Roche , Klinikum rechts der	Nein	Mitglied: Vorsitzender Zertifizierungskommission Gynäkologischer Krebszentren (DKG) , Mitglied: Mitglied Zertifizierungskommission von Brustzentren der DKG/DGS , Mitglied: Stellvertretender Vorsitzender der Leitlinienkommission der DGGG , Mitglied: Vorsitzender des Tumorzentrums der Universität Erlangen-Nürnberg , Mitglied: Direktor des Comprehensive Cancer Center Erlangen , Mitglied: Vorsitzender der Zertifizierungskommission Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DKG) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Erarbeitung von molekularen Erkenntnissen aus translationalen	- COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			MedConcept, Klinikum Nürnberg, Kemptener Onkologentag, Kongress Gynäkologische Onkologie, Klinikum Nürnberg, Landesärztekammer Hessen, Jahrestagung AG CPC, Symposium TZM München, CPF CryoProtection GmbH, MedConcept		Isar - TU München, Mobile Health AG , WSG, AstraZeneca , Universitätsklinikum Erlangen, Universitätsklinikum Erlangen, MSD, MSD, Universitätsklinikum Ulm, Owkin, NEC Bio Therapeutics, Novartis , AstraZeneca, Lilly, Genentech, Seattle Genetics, Lilly, Gilead Sciences, Gilead Sciences, Gilead Sciences , IFG , DKFZ, DKFZ, Universitätsklinikum Erlangen, Daiichi Sankyo, Astra Zeneca, Astra Zeneca, Daiichi Sankyo, Stemline Therapeutics, Universitätsklinikum Ulm, Arvinas, MSD, Roche, Universitätsklinikum Tübingen, Astra Zeneca, Universitätsklinikum Ul, Astra Zeneca, MSD, Lilly, ABCSG, Novartis, Novartis,		Forschungsansätzen , Wissenschaftliche Tätigkeit: Integration von minimal-invasiven operativen Verfahren bei Karzinomoperationen , Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsforschung zur Integration von Leitlinien bzw. Qualitätsindikatoren in zertifizierte Studieneinheiten , Wissenschaftliche Tätigkeit: Leiter der klinischen Prüfung bei multizentrischen Studien mit translationalen Forschungsansätzen , Klinische Tätigkeit: Minimal-operative Therapien bei Karzinomen und gutartigen Erkrankungen , Klinische Tätigkeit: Immunmedizin , Klinische Tätigkeit: Präzisionsmedizin, Persönliche Beziehung: Institut für Frauengesundheit GmbH, Erlangen , Persönliche Beziehung: German Genomics GmbH, Erlangen	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					GBG, Roche, MSD, IFG, Lilly, DKFZ, Astra Zeneca, Dualitybio Inc., Novartis, Astra Zeneca, ImmunoGen Inc, Universitätsklinikum Ulm, Novartis, MSD, Roche, Novartis, Pfizer, Astra Zeneca, TorlBiotherapeutics, Menarini Stemline, IFG, Novartis, MSD, Pfizer			
Prof. Dr. Beer, Meinrad	Thieme Verlag	NVision Imaging	medupdate; Radiologie Update; Wissenschaftliche Leitung plus Vortrag "Kinderradiologie"	Nein	Siemens Healthineers AG; ulrich medical	Nein	Mitglied: Nordamerikanische/Europäische/ Deutsche/Bayerische/Südwestdeutsche Röntgengesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kardiovaskuläre/Onkologische (inklusive gynäkologische)/Pädiatrische Bildgebung, Klinische Tätigkeit: Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Radiologie Update, s.o.	COI: keine:
Dr rer. nat. Behrens, Bianca	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG	COI: keine:
Dr. Bodemer, Anna	KV Südbaden, KV Südbaden	Nein	Pränatal Freiburg,	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AGCPC Mitgliedschaft, Mitglied: Stellvertretende	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Kolposkopiekurs der Universitätsfrauenklinik Freiburg				Bezirksvorsitzende des BVF in Freiburg, Mitglied: DGGG - Mitgliedschaft, Mitglied: DEGUM - Mitgliedschaft, Mitglied: Deutsche Menopausegesellschaft - Mitgliedschaft , Klinische Tätigkeit: Leiterin einer zertifizierten Dysplasie-Sprechstunde und ambulantes Operieren (LLETZ und Laser-Chirurgie an Portio und Vulva) , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitung eines gynäkologischen Qualitätszirkel in Freiburg	
PD Dr. Brandl, Andreas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine:
Brückner, Lena	Nein	Nein	Gilead, AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine:
Busse, Antonia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO): · Stellvertretende DGHO-Mandatsträgerin in der DKG-Zertifizierungskommission Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs - FBREK seit 10 /2019 · Mitglied im Programmkomitees Ovar / Uterus seit 12/2019 · Mitglied Arbeitskreis Zelltherapie European Society for Medical	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Oncology (ESMO) Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie (AIO), Stellvertretende Sprecherin der Leitgruppe Mammakarzinom und gynäkologische Tumore , Wissenschaftliche Tätigkeit: Immunonkologie, Zelltherapie, gyn. Tumore und Mammakarzinome, gastrointestinale Tumore, Klinische Tätigkeit: Immunonkologie, Zelltherapie, gyn. Tumore und Mammakarzinome, gastrointestinale Tumore, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Charité-Universitätsmedizin Berlin PhD / MD Programm der Berlin School of Integrative Oncology Mitarbeit im Nachwuchsförderprogramm Junge Akademie gynäkologische Onkologie (JAGO) – NOGGO, Persönliche Beziehung: keine	
Prof. Dr. med. Denschlag, Dominik	Nein	AstraZeneca Eisai GSK KLS Martin MSD Seagen	AstraZeneca Eisai GSK Intuitive KLS Martin MSD	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, AGO, DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologie, Klinische Tätigkeit: Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Onkologie	COI: moderat: Stimmenthaltung; Limitierung der Leitungsfunktion (Pembrolizumab)
Deák-Haag, Maike	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
								COI: keine:
Dr. Dämmrich, Maximilian Ernst	Nein	Krebsregisterbeirat, Bayerisches Gesundheitsministerium	Vorträge KV Bremen , Vorträge Akademie für Morphologie	Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Institut für Pathologie	Nein	Nein	Mitglied: Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen Landesvorsitz Bayern	COI: keine:
Prof. Fehm, Tanja	Nein	MSD, Roche, AstraZeneca, Daichii Sankyo	Pfizer, Roche, AstraZeneca, MSD, Eisai, Novartis, Daichii Sanyko	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG e.V. (Fachgesellschaft), Mitglied: AGO e.V. , Mitglied: DKG. e.V., Mitglied: BLFG e.V., Mitglied: BVF e.V., Mitglied: AGE e.V., Mitglied: EEL e.V., Mitglied: ASCO , Mitglied: ESGO, Mitglied: SPS (Society of Pelvic Surgeons), Mitglied: SEF e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Minimale Resterkrankung, Klinische Tätigkeit: Gynäkoonkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Medconcept, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Onkowissen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: FOMF	COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion (Bevacizumab, Pembrolizumab)
Dr. Follmann,	Expertenpool	Nein	Vorträge zur	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsches Netzwerk	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Markus	Innofonds		Leitlinienmethodik AWMF , Studentenunterricht MSE Studiengang Mainz "Health Care Research"				Evidenzbasierte Medizin, Mitglied: GRADE , Mitglied: Guidelines International Network , Mitglied: Netzwerk Versorgungsforschung , Mitglied: INGUIDE PROGRAM Translation, Wissenschaftliche Tätigkeit: Methodik EbM und Leitlinien , Wissenschaftliche Tätigkeit: LL-basierte Qualitätsindikatoren, Wissenschaftliche Tätigkeit: QS Zyklus in der Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Patientenleitlinienerstellung, -implementierung, Wissenschaftliche Tätigkeit: KI in der LL Erstellung, Klinische Tätigkeit: keine klinische Tätigkeiten, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Referent bei Leitlinienmethodik WS des OL und AWMF Leitlinienberaterseminaren	
Prof. Dr. med. Friedrich, Michael	keine	Gilead, MSD	verschiedenste Vortragstätigkeit zum Mammakarzinom	Nein	Vitamin D Stoffwechsel bei gynäkologischen Malignomen	keine	Mitglied: BLFG (Vorstand), AGO (Organkommission), AGZBZ (Vorstand), , Wissenschaftliche Tätigkeit: gynäkologische Onkologie, Vitamin D Stoffwechsel, Mammakarzinom, Klinische Tätigkeit: gynäkologische Onkologie und Senologie sowohl operativ als auch systemtherapeutisch, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Weiterbildungsseminar (Krefels),	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Niederrheinkolloquium (Krefeld), Krefeld Konsensus (Krefeld), Persönliche Beziehung: keine	
Prof. Dr. Gallwas, Julia	MSD	Advisoryboad	MSD, MSD	Thieme Zeitung up to date	Volksawagen-Stiftung Land Niedersachsen, IBT Forschungsförderung / Grundlagenforschung Gynägologisches Labo Frauenklinik UMFr	Nein	Mitglied: AGO-Vulva Mitglied AGCPC Vorstand beendet Herbst 2023 jetzt Mitglied Mitglied der DGGG Mitglied der AGE, Mitglied: Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer Seit Ende 2024 Vorstandsmitglied, Mitglied: Mitarbeit in der European Commission Initiative on Cervical Cancer. seit Dez.2023 Das Projekt wird von der IARC geführt und ist für 2 Jahre geplant, Wissenschaftliche Tätigkeit: Dysplasie, Zervixkarzinom, Vulvakarzinom, Klinische Tätigkeit: onkologische Gynäkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: LMU München UMG Göttingen, Persönliche Beziehung: keine	COI: moderat: Stimmenthaltung; Limitierung der Leitungsfunktion (Pembrolizumab)
PD Dr. Geppert, Carol	Lilly Deutschland	Nein	Nein	Nein	OWKIN , Frankreich	Nein	Mitglied: Internationale Akademie für Pathologie IAP und Deutsche Krebsgesellschaft DKG. Deutsche Gesellschaft für Pathologie DGP. Internationale Akademie für Zytologie IAC., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: siehe oben IAC	COI: keine: COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							und IAP.	
Prof. Grimm, Christoph	Nein	AstraZeneca, Pharmaand, Eisai, GSK, MSD, PharmaMar, Roche, Abbvie, Sandoz	AstraZeneca, Eisai, GSK, MSD, PharmaMar, Roche, Pharmaand, Abbvie, Sandoz	Nein	GSK, AstraZeneca, Abbvie	Nein	Mitglied: AGO Austria, AGO Präsident seit 05/2022, Wissenschaftliche Tätigkeit: prädiktive und prognostische Faktoren bei gynäkologischen Malignomen (ctDNA bei Ovarialkarzinom, proinflammatorische Prozesse bei gynäkologischen Malignomen), Wissenschaftliche Tätigkeit: TCE Studie bei CIN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Supportive Therapie unter Chemotherapie (Chemobrain, LARS, psychosoziale Veränderungen unter platinhaltiger Chemotherapie, HED zur Therapie von Geschmacksstörungen unter platinhaltiger Chemotherapie), Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Veranstaltung der AGO Jahrestatgung, Masterclass, GynOnko update	COI: moderat: Stimmenthaltung; Limitierung der Leitungsfunktion (Bevacizumab, Pembrolizumab)
Haase, Heidemarie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine:
Prof. Dr. MHBA Hack, Carolin	Nein	Novartis, Roche, MSD, AstraZeneca, Daiichi Sankyo	Novartis, Roche, Pfizer, MSD, Eisai, AstraZeneca, Daiichi Sankyo	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, DKG, AGO, DGS, AGE(kein finanzielles Einkommen) Mandatsträger der Kommission Integrative Medizin der AGO für die S3-Leitlinie	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen AWMF-Reg.Nr 032-055OL (kein finanzielles Einkommen) Mandatsträger der Kommission Integrative Medizin der AGO für die S3-Leitlinie Vaginalkarzinom AWMF-Reg.Nr 032-042 (kein finanzielles Einkommen) Leitlinienautor für die S3-Leitlinie Vulvakarzinom AWMF-Reg.Nr 015-059 (kein finanzielles Einkommen) Experte für die S3-Leitlinie Cervixkarzinom AWMF-Reg.Nr 032/033OL , Wissenschaftliche Tätigkeit: Integrative Medizin, Mammographische Dichte, Gynäkologische Onkologie , Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, Senologie, Integrative Medizin	
Prof Dr. Henes, Melanie	KLS Martin	Uppsala University, Sweden	ACGPC-zertifizierte Kolposkopiekurse	Nein	AGCPC	Nein	Mitglied: Vorstandsvorsitzende der Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. (AGCPC), Wissenschaftliche Tätigkeit: Sress reactivity and hormonal contraception, Wissenschaftliche Tätigkeit: Registry study of the AGCPC, Wissenschaftliche Tätigkeit: Follow-up of patients	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							who presented to the dysplasia unit of the University Womens Hospital Tübingen as part of the cervical cancer screening registry study - a retrospective, moniocentric data collection, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ovarian reserve alterations in premeopausal women with rhaumatic diseases and with and without oral contraception , Klinische Tätigkeit: colposcopy, Klinische Tätigkeit: Endocrinology and reproductive medicine	
Henscher, Ulla	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Autorin in verschiedenen Leitlinienprojekten benannt von Physio Deutschland	COI: keine:
Dr. Hentsch, Sebastian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AG FIDE (Frauengesundheit in der Entwicklungszusammenarbeit), Vorstandsmitglied, Klinische Tätigkeit: Vor allem operative Versorgung bei benignen und malignen gynäkologischen Erkrankungen	COI: keine:
Prof. Dr. Hertel, Hermann	nein	nein	UFK Freiburg, Robotik Curriculum der AGE, Fortbildungsveranstaltungen der AGE	Nein	MHH, G-LACC Studie, NCT06489795	nein	Mitglied: AGE (Vorstandsmitglied), DGGG, AGUB, DKG, AGO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynäkologische Endoskopie, Zervixkarzinom, Sentinelkonzept , Klinische Tätigkeit: Leitender Oberarzt, Schwerpunkte	COI: keine: COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Gynäkologische Onkologie und Spezielle Geburtshilfe und Perintatalmedizin, Bereichsleitung Allgemeine und Operative Gynäkologie, Robotik, Urogynäkologie und Endometriosezentrum, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ausbilder des robotischen Curriculums der AGE und Mentor im Mentorenprogramm der AGG/Junges Forum, Persönliche Beziehung: nein	
Prof. Dr. Heubner, Martin	Nein	GSK, Abbvie, Astra Zeneca	Intuitive, Olympus	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Board Member SWISSGO Study Group, Mitglied: Board Member and Vice President of SERGS (Society of European Robotic Gynecological Surgery), Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynecologic Oncology, Klinische Tätigkeit: Head of Gynecological Cancer Center Baden	COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion (Impfung)
Prof. Dr. Hillemanns, Peter	Nein	Nein	MSD, MSD, MSD, Astra Zeneca, MSD	Nein	Krebshilfe, DFG, BMBF, EU, Land Niedersachsen, Bartling-, Jöster-Stiftung	Nein	Mitglied: DGGG, AGO, ESGO, Dt. Krebsgesellschaft, Dt. Ges. Zytologie, AG-CPC. , Wissenschaftliche Tätigkeit: Zervixkarzinom, Dysplasien, HPV, Gynäkologische Onkologie, Gynäkologische Endoskopie, Klinische Tätigkeit: Universitäre Gynäkologie, Gynäkologische Onkologie und Geburtshilfe, Beteiligung an Fort-/Ausbildung:	COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion (Pembrolizumab)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Winter-, POST-SABC Symposium Onkologisches Sommersymposium	
Dr. Hoffmann, Sascha	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine:
Prof. Horn, Lars-Christian	keine	Roche, GSK	AstraZeneca, GSK, GenomicHealth, Roche, AstraZeneca, Novartis, GSK, EISAI, EISAI, Roche, AstraZeneca, Eisai, DaiichiSankyo, AstraZeneca, AstraZeneca, Roche, Berufsverband Dt. Pathologen, DaiichiSankyo, DaiichiSankyo	keine	keine	keine	Mitglied: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: s.u., Klinische Tätigkeit: Mamma- Uro-, Gynäko-Perinatalpathologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	COI: keine:
Hornemann, Beate	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorstandsmitglied in Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale Onkologie in der DKG	COI: keine:
Dr. Kloke, Marianne	Nein	Diakonie Deutschland Kliniken Essen-Mitte	Katholische Akademie die Wolfsburg	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. Küppers, Volkmar	Nein	Nein	Fortbildungen zum Thema Krebsfrüher-kennung Zervix, Vulva und Vagina	Professor Ralph Lellé	Nein	Nein	Mitglied: Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. (AG-CPC), Mitglied: Vorstandsvorsitzender der Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte Deutschland (AZÄD)e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: s.o., Klinische Tätigkeit: Zytologisches Labor Dysplasie-Sprechstunde	COI: keine:
Lacruz, Maria Elena	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitgliedschaft Deutsche Krebsgesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Epidemiology, public health	COI: keine:
Dipl.-Soz.-Wiss. Langer, Thomas	Nein	Nein	AWMF	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Netzwerk evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk)	COI: keine:
Lorenz, Stefanie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine
PD Dr. med. Lotz, Laura	Nein	Nein	Berufsverband Reproduktions medizin Bayern e.V.	Thieme-Verlag	Roche Diagnostics International Ltd	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. , Mitglied: Deutschen Krebsgesellschaft e. V, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Mitglied: European Society of Human Reproduction and	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Embryology (ESHRE), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kryokonservierung von Ovarialgewebe und Gameten, Wissenschaftliche Tätigkeit: Embryologie und Physiologie der Fortpflanzung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Polyzystisches Ovarialsyndrom, Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin mit IVF-Labor, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nordbayrisches Symposium des BRB	
Dr. med. Luckas, Ilka	Beratung GKV-SV/Kassenverbände	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG-Mitglied, ESMO-Mitglied, Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, medikamentöse Tumortherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: fortlaufende Beteiligung an GKV oder MD/ MD Bund- Schulungen	- COI: keine:
Dr. Mager, Rolf	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine:
Prof. Dr. Manegold-Brauer, Gwendolin	Philips	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGUM, Mitglied: SGGG, Mitglied: DGGG, Mitglied: ISUOG, Mitglied: Vorstandsmitglied SGUMGG der SGUM, Mitglied: Vorsitzende ARGUS der DGGG,	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Wissenschaftliche Tätigkeit: Ultraschalldiagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe -Gynäkologische Sonographie -Pränataldiagnostik -Perinatalmedizin, Klinische Tätigkeit: Ultraschalldiagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe -Gynäkologische Sonographie -Pränataldiagnostik -Perinatalmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Jahrestagung SGGG , Organisation von einzelnen Seminaren /Kursen	
Dr. Mangold, Bernhard	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschsft für Zytologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: HPV, Zytologie und Kolposkopie Früherkennung zervixkarzinom, Klinische Tätigkeit: HPV, Zytologie und Kolposkopie Früherkennung zervixkarzinom, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: HPV, Zytologie und Kolposkopie Früherkennung zervixkarzinom, Persönliche Beziehung: Niedergelassener Frauenarzt, Schwerpunkt: HPV, Zytologie und Kolposkopie Früherkennung zervixkarzinom	COI: keine:
Dr. Mann, Ellen	Nein	Nein	AG-CPC zertifizierte Lecture of Colposcopy	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Abklärungskolposkopie-Kommission in der KV Mecklenburg-Vorpommern, Mitglied: Sekretärin im Vorstand	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							der AG-CPC, Wissenschaftliche Tätigkeit: Participation in the Registry study of the Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. (AG-CPC), Wissenschaftliche Tätigkeit: Participation in the monocenter study: Structured ultrasound examination of the inguinal lymph nodes in patients with vulvar cancer, Klinische Tätigkeit: Colposcopy	
Prof. Dr. med. Marnitz, Simone	Nein	MSD	MSD	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO, Mitglied: VDRO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Zervixkarzinom, Klinische Tätigkeit: Strahlentherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: RadioOnko Update wissenschaftliche Leitung	COI: keine:
Dr. med. Mumm, Friederike	Nein	Nein	Nein	From Testing to Targeted Treatments (FT3) Program	Nein	Nein	Mitglied: - Mandatsträgerin pso S3 LL Foll. Lymphom S3 Supportive Therapie Onkologie S2k-Leitlinie Umgang mit Anfragen nach Assistenz bei der Selbsttötung; Mandatsträgerin DGHO S3 Palliativmedizin S3 Umgang mit Suizidalität (UmS) - Mitglied der Projektgruppe „Shared Decision Making“, Bayerisches Zentrum für Krebsforschung (BZKF)	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							- Co-Vorsitzende, DGHO Arbeitsgruppe "Psycho-Onkologie" - Vorsitzende der Projektgruppe Psychoonkologie am Tumorzentrum München (TZM) mit dem Netzwerk Psychosoziale Onkologie München (N-PSOM) - Gründungsmitglied, Klinisches Ethikkomitee, LMU Klinikum München - Unterarbeitsgruppe Kommunikation der AG Psychoonkologie des CCC-Netzwerks AG Kommunikation pso, (zuletzt Umfrage in 127 onkologische Zentren zum Thema Kommunikationstraining, paper sub. , Klinische Tätigkeit: Psycho-Onkologie WB Palliativmedizin Verantwortliche POK (Patientenorientierte Kommunikation) und Mitglied AG KommMeCuM (Longitudinales Kommunikationscurriculum), Medizinische Fakultät LMU München	
Prof. Mustea, Alexander	Nein	GSK, NOGGO, MSD, Eisai	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: NOGGO, AGO, Wissenschaftliche Tätigkeit: GynOnko, Klinische Tätigkeit: GynOnko	COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion (Pembrolizumab)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Neis, Felix	Nein	ESGE (European Society of Gynecological Endoscopy) Advisory Board, Mitgleid des Beirates der AGE	Gynesonics, Karl Storz	Nein	DKH-Antrag Uni Marburg - ECLAT Studie, DFG-Antrag Uni Marburg - Senticol III Studie, PlanTec Medical GmbH - hysteroskopische Adhäsionsprophylaxe Studie	Nein	Mitglied: ESGE (European Society of Gynecological Endoscopy) Advisory Board, Mitglied: Mitgleid des Beirates der AGE, Wissenschaftliche Tätigkeit: Minimalinvasive Chirurgie in der Gynäkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Roboterassistierte Operationstechniken in der Gynäkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hysteroskopische Operationstechinken , Wissenschaftliche Tätigkeit: Dysplasie der Portio, Vagina und Vulva, Klinische Tätigkeit: Leitender Oberarzt, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Basis- und Fortgeschrittenenkurse der AGE (Arbeitgemeinschaft Gynäkologische Endomskopie), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Basis- und Fortgeschrittenenkurse der AG-CPC(Arbeitgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie)	COI: keine:
Prof. Dr. med Niehoff, Peter	Nein	Nein	VISION RT	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BVDST Leitlinie Ovar, Cervix Ca Arbeitsgruppenleiter Brachy-Hero der ESTRO GEC_ESTRO Steering Committee , Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostata und Mamma Brachytherapie , Klinische	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Brachytherapie , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leiter und Referent Grund und Spezialkurse Brachytherapie	
Dr. med. Nothacker, Monika	no positions with payment	-Advisory Board Member of Health Care Research Project INDiQ (measuring indication quality) Honoraria as described - Member of Steering Group National Cancer Plan no payment , IQTIG	Berlin School of Public Health	Nein	German Cancer Aid , Network University Medicine COVID-19, BMG, Network University Medicine for Pandemic Preparedness 2.0 , G-BA Innovationfund	no	Mitglied: - German Network Evidence Based Medicine (member) - German Cancer Society (member until 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (member), Wissenschaftliche Tätigkeit: Guidelines and Guideline Methodology, Methodology of guidelines based performance measures/quality indicators, Klinische Tätigkeit: no clinical activity or clinical research, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Guideline seminars within Curriculum for guideline developers in Germany , Persönliche Beziehung: no	COI: keine:
Dipl.-Pharm. Oehrke, Diana	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied der DGOP	COI: keine:
Prof. Ortmann, Olaf	Die forschenden Pharmaunternehmen (vfa)	Novo Nordisk, Aurikamed, AstraZeneca, Astellas Pharma, Novartis Pharma, FomF GmbH	Celgene, Jörg Eickeler, Meet the expert GmbH, RG Ärztegesellschaft	Thieme Verlag, Elsevier Verlag, Springer Verlag	GBG, AGO, Roche, AstraZeneca, MMF, Novartis, Seagen	Novartis, Fresenius, Bayer, Curevac	Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft (Vorstandsmitglied seit 2016), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Senologie, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynäkologische Endokrinologie, Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Endokrinologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Gyn Onko Update (Fa. Med Update)	
Pham, Ha	-	-	Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie, Landesapothekerkammer Hessen	-	-	-	Mitglied: -, Wissenschaftliche Tätigkeit: -, Klinische Tätigkeit: -, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: -, Persönliche Beziehung: -	COI: keine:
Raschkowski, Mirjam	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitgliedschaft Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe (DBfK)	COI: keine:
PD Dr. Rebelo, Artur	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine:
Priv.-Doz. Dr. med. Riedel, Fabian	Medizinische Gutachten Arzthaftungsrechts, Brocks Medizinrechts Hamburg	Lilly Advisory Board	RG Gesellschaft für Information Organisation mbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, DEGUM, DKG, AGO, DGS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen mit Schwerpunkt Senologie, Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, allgemeine operative	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Gynäkologie	
Schallenberg, Miriam	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine:
AWMF Moderation Schwier, Frauke	keine	keine	DGKiM e.V.	Institut für Sozialarbeit und Sozialpädagogik e.V.	DGKiM e.V., Deutsche Krebsgesellschaft, Netzwerk Universitätsmedizin Medicine for Pandemic Preparedness 2.0, G-BA Innovationsfonds	keine	Mitglied: DGKiM e.V. DGfPI e.V. (bis 2024) DGKCH e.V.	COI: keine:
Prof. Dr. Schüler-Toprak, Susanne	Nein	Nein	Roche	Olaf Ortmann, Karin Kast, Olaf Ortmann	Karin Kast, Olaf Ortmann, für die AG Hormone des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Büchler Christa, Oliver Treeck, Olaf Ortmann, Bernadette Ellwanger, Carmen Jochem, Michael F Leitzmann, Hansjörg Baurecht, Maciej Skrzypczak, Carsten Gründker, Olaf Ortmann, Oliver Treeck, Martin Pölcher, Pauline Wimberger, Ivo	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie AGCPC, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion AGUB, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, AGO, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft DKG, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGGG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Grundlagenforschung und Versorgungsforschung zum Ovarialkarzinom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Einfluss endokriner Interventionen bei Trägerinnen pathogener Varianten in den	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					Meinhold-Heerlein, Ingo Runnebaum, Sven Mahner, Christoph Grimm, Viola Heinzelmann-Schwarz, Annette Hasenburg, Jalid Sehouli, Deborah Huber, Maria Hatzipanagiotou, Olaf Ortmann, Oliver Treeck, Meike Schmitt, Johanna Gallistl, Jürgen Fritsch, Christa Buechler, Olaf Ortmann, Oliver Treeck, Oliver Treeck, Florian Weber, Juergen Fritsch, Maciej Skrzypczak, Christa Buechler, Olaf Ortmann , Olaf Ortmann, Rebecca Roth, Birgit Klages, Christoph Kowalski, Johannes Bruns, Pauline Wimberger, Jalid Sehouli, Matthias W Beckmann		Genen BRCA1 und BRCA2, Klinische Tätigkeit: Zertifizierte Dysplasiesprechstunde, Klinische Tätigkeit: Gynäkoonkologie, Klinische Tätigkeit: Urogynäkologie	
Seibold, Anja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Solomayer, Erich	Nein	BfArm, Astra Zeneca	MedConcept, Fa. Astra Zeneca, Fa. Pfizer, Universitätsklinikum Freiburg, Saar-Pfalz Symposium , Fa. Clovis, Fa. Amgen, RG, Fa. Clovis, Fa. Amgen, RG, AGE, Fa. Gedeon Richter	Nein	Fa. Novartis, GBG, Roche, Pfizer, Daiichi Sankyo, WSH, Tesaro, AGO, BMS	Nein	Mitglied: Deutsch-Rumänische Gesellschaft der DGGG Deutsch-Ungarische Gesellschaft der DGGG Verein der Saarländischen Chirurgen DGGG DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) AGUB (Arbeitsgemeinschaft Urogynäkologie der DGGG) DGS (Deutsche Gesellschaft für Senologie) AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) Deutsche Kontinenz Gesellschaft DOG (Deutsche Gesellschaft Osteoonkologie Deutscher Hochschulverband ARC Gynäkologie Saarländische Krebsgesellschaft (Beiratsmitglied) AGE (Vorstandsmitglied) Deutsche Krebsgesellschaft Stiftung Endometrioseforschung Europäische Endometriose Liga Verein Freunde UKS Arbeitsgemeinschaft AGCPC BLFG Organkommission Mamma der AGO AWMF Saarländische Tumorzentrum am UKS e.V. (1. Vorsitzender)	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Stellv. Leiter der Leitlinienkommission der DGGG , Wissenschaftliche Tätigkeit: - Endoskopie - Gynäkologische Onkologie - Endometriose, Klinische Tätigkeit: Gynäkologie und Geburtshilfe, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: wissenschaftliche Leitung (eigene Fortbildungsveranstaltungen): - Gynäko-Onkologisches Sommersymposium - Gynäko-Onkologisches Frühjahrssymposium - Gynäko-Onko-Tag - Midsommer-Symposium - Endometriosekongress deutschsprachiger Läner - Mammasono-Workshop - Fortbildung für onkologisches Pflegepersonal - Pränatalworkshop - Kinderwunsch + Endometriose - Update Endometriose und Myome	
Dr. Stoll, Peter	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Mitglied: Dt. Gesellschaft für Zytologie AG Zervixpathologie und Kolposkopie Int. Academy of Cytology, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Klinische Tätigkeit:	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Diagnostik der Vorstufen des Cervixkarzinoms, Kolposkopie und Zytologie Gynäkologische Tumorchirurgie Gynäkologische operative Endoskopie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	
PD Dr. Stromberger, Carmen	-	-	GalaxoSmithKline GSK, Astrazeneka, Merck, Landesamt für PErsonendosimetrie Berlin Köpenik, Vision RT	-	Astrazeneka	Bristol Meyers Squibb, BioNTech, Mainz BioMed, Pfizer	Mitglied: EORTC, Mitglied: ASTRO, Mitglied: ESTRO, Mitglied: DEGRO, Mitglied: DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Head and Neck KI in der Strahlentherapie	COI: keine:
Dr. Sturdza, Alina Emiliana	Nein	Nein	Elekta AB, MSD	ESGO/ESTRO/ESP endometrial cancer guidelines, ESGO vulvar guidelines, EMBRACE Network (24 centren) zahlreiche EMBRACE I and RetroEMBRACE Studie Papers	Elekta AB und Varian EMBRACE network (49 centres)	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapie: Zervixkarcinome (Bildgestäurte Brachytherapie) Wiederbestrahlung Gynekologische Malingnome im Alter, Klinische Tätigkeit: Leiterin der Gynekologische Onkologische Ambulanz der Strahlentherapie Abteilung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Faculty: IGABT in Zervixkarcinome, 3 Mal/Jahr Grundlage der Brachytherapie: DEGRO Kurs, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leiter: EuroBT Fellowship	COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion (Pembrolizumab)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				Elekta AB und Varian				
Prof. Dr. Stübs, Frederik	keine	Seagen, Tisotumab Vedotin	Vortrag zur BRCA-Testung, AstraZeneca, Interview zur Versorgung von Patientinnen unter der Therapie mit CDK4/6, Novartis, Practice-Changing Mammakarzinom, Aurikamed	keine	keine	keine	Mitglied: DGGG DKG AGO AG-CPC, Wissenschaftliche Tätigkeit: Diverse Publikationen zu den genitalen Karzinomen (Zervix, Vagina, Vulva) und deren Vorstufen. , Klinische Tätigkeit: Dysplasie, Gynäkologische Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Lehre an der Frauenklinik Erlangen (Blockpraktikum, PJ-Unterricht, Hauptvorlesungen) , Persönliche Beziehung: Nein	COI: keine:
Taubert, Anne	Nein	Nein	DVSG e.V.	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DVSG e.V. (Mitglied, bis 10/2024 Mitglied des Gesamtvorstand) ASO (Mitglied, Klinische Tätigkeit: Sozialarbeiterin am NCT Heidelberg, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Seminare zu Sozialrecht in der Onkologie für die DVSG e.V.	COI: keine:
Prof. Dr. Thomas Kröncke, Thomas	Nein	Siemens Healthineers	Firma Abbott vascular, Sirtex Medical, Canon Medical Systems,	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Society of Interventional Radiology. Mandatsträger der Cardiovascular and Interventional Society of Europe (CIRSE) und Deutsche Röntgengesellschaft	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			AstraZeneca, BRACCO Suisse und Bracco Deutschland, Boston Scientific Medizintechnik, COOK Medical				sowie Dt. Gesellschaft für Intern. Radiologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Diagnostische und Interventionelle Radiologie , Klinische Tätigkeit: Diagnostische und Interventionelle Radiologie , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: für Fachgesellschaften: Cardiovascular and Interventional Society of Europe, Europäische Rötgengesellschaft, Dt. Röntgengesellschaft und der Bayerischen Röntgengesellschaft. , Persönliche Beziehung: keine	
Trnovec, Sebastian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine:
Dr. Valter, Markus	Landgerichte bzw. Oberlandesgerichte, ggf. Amtsgerichte	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorstandsmitglied und Schriftführer AZÄD e.V., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitung Zytologie-Schule Bensberg gemeinnützige Gesellschaft mbH Fach-Tagungen Organisation/Vorttragstätigkeiten	COI: keine:
Prof. Dr. med. Vordermark, Dirk	Nein	Fa. Boehringer , Fa. Bristol Myers Squibb , Fa. Chugai , Fa. Merck, Fa. Roche, Mitglied Advisory Board: Fa. MSD	Fa. Roche, Fa. Astra Zeneca, Fa. Merck, Fa. Lilly, Fa. Ferring, Fa. Takeda	Nein	Fa. Merck, Fa. Pfizer, Fa. Astra Zeneca	Nein	Mitglied: Aktuelle Funktionenen Mandatsträger der DEGRO/ARO oder Fachexperte in Leitliniengruppen (DKG / AWMF): - Malignes Melanom (S3) - Zervixkarzinom (S3) - Endometriumkarzinom (S3) - Psychoonkologie (S3)	COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion (Bevacizumab)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							- Dermatoonkologie (mehrere S2 / S3) - Schilddrüsenkarzinom (S2) - Uterussarkom (S2) - Lungenkarzinom (S3) - Bewegungstherapie bei Onkol. Erkrankungen (S3) Vertreter der DEGRO/ARO in Zertifizierungskommissionen für Organzentren der Deutschen Krebsgesellschaft (Gyn. Krebszentren, Hauttumorzentren, Lungenkrebszentren) Vorsitzender der Fach- und Prüfungskommission Strahlentherapie der Landesärztekammer Sachsen-Anhalt Vorsitzender der Ärztlichen Stelle nach §83 Strahlenschutzverordnung (Strahlentherapie) der Ärztekammer Sachsen-Anhalt Stellv. Vorsitzender der Sachsen-Anhaltischen Krebsgesellschaft Mitglied des Aufsichtsrats des Universitätsklinikums Regensburg Aktuelle Mitgliedschaften in	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Fachgesellschaften: European Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten (BVDST) Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO) der DKG Organkommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologie (AGO) der DKG Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA) der DKG Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft (POA) der DKG Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO) der GPOH	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							, Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Strahlentherapie und experimentelle Strahlenbiologie sämtlicher maligner Tumore , Klinische Tätigkeit: Strahlentherapie maligner Tumore	
Dr. Wagner, Steffen	Nein	Nein	Novartis,Astra Zeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorsitzender der Saarländischen Krebsgesellschaft, Vorstandsmitglied BNGO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kongressberichte ASCO/SABCS/ESMO im Journal Onkologie (honorarfrei/industrieunabhängug) für den BNGO, insgesamt 8, Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, Zytologie, Kolposkopie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitung Klinischer Fortbildungen für die Saarländische Krebsgesellschaft(wissenschaftliche Leitung jährliches Saar-Pfalz-Symposium/Post-Asco)	COI: keine:
Wegner, Esther	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Frauenselbsthilfe Krebs, patient self-help group	COI: keine:
Dr. Wetzel, Sophie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine:
Prof. Dr. Wiedemann, Regina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft, Mitglied:	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Mitglied Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK), Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Mitglied: berufene Vertreterin für die Pflege: Fachausschuss Krebs-Selbsthilfe / Patientenbeirat der Deutschen Krebshilfe , Mitglied: Mitglied Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe (DBfK), Mitglied: Mitglied Deutsche Gesellschaft für Senologie	
Prof. Dr. Wiggermann, Philipp	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Röntgengesellschaft e.V. -Mitglied	COI: keine:
Prof. Dr. Wimberger, Pauline	AstraZeneca	MSD	Nein	Pfizer	Roche Pharma	Nein, Nein	Mitglied: stellvertretende Vorsitzende NOGGO e.v. Gyn-Onkologie, Schwerpunkt Systemtherapie	COI: moderat: Stimmenthaltung; Limitierung der Leitungsfunktion (Pembrolizumab)
Yzer, Jutta	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine:
Dr. Zimmer, Barbara	in Aufträgen vom GKV-Spitzenverband , der Verbände der GKVen,	Mitglied im Beirat des BRCA-Netzwerks, KML-Netzwerks, nNGM-Netzwerks	Vorträge auch Fachkongresse n	Nein	Nein	Nein	Mitglied: siehe obige Angaben zur beruflichen Tätigkeit; Mitgliedschaften: Deutsche Krebsgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie,	COI: keine:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Deutsches Netzwerk Evidenz-basierte Medizin, Deutsche Gesellschaft für Senologie , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: bis 05/2024: Lehrauftrag als externe Dozentin im postgradiueriten Master-Studiengang Public Health, Universität HHU Düsseldorf	
Dr. med. Zraik, Isabella Maria	Nein	Nein	Jörg Eickeler Neanderstraße 20 40233 Düsseldorf, Urologische Kliniken Ingolstadt, Weiden, Landshut und Augsburg	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) , Mitglied: European Association of Urology (EAU), Mitglied: Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Blasenkarzinom (IABC), Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Wissenschaftliche Tätigkeit: Blasenkarzinom, Klinische Tätigkeit: Uroonkologie	COI: keine:

13.2. Evidenztabellen

13.2.1. Eingeschlossene Publikationen je PICO

Tabelle 19: Zur Beantwortung der PICO-Frage identifizierte Datenquellen

Publikation	Studientyp	LoE	Risk of Bias	Eignung gemäß PICO	Anmerkung
PCIO 1: Konisation vor radikaler Hysterektomie					
Ramirez 2024	RCT	3	Hohes Risiko	Hypothesen-generierend	Explorative Subgruppenanalyse, nicht gepowert
Plante 2024	RCT	2	Geringes Risiko	Nein	Fehlender Vergleich Konisation vs. keine Konisation vor Hysterektomie
Han 2023	SR / MA	4*	Hohes Risiko	Ja	
Zhu 2024	SR / MA	4*	Hohes Risiko	Ja	
Wang 2023	SR / MA	4*	Hohes Risiko	Ja	
PICO 2: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Pembrolizumab)					
Colombo 2021	RCT	2	Einige Bedenken	Ja	
Monk 2023	RCT	3	Hohes Risiko	Ja	Open label Studie bei subjektiv erhobenen Endpunkten
Monk 2023	RCT	2	Einige Bedenken	Nein	Daten bereits in Lorusso 2025 enthalten
Lorusso 2025	RCT	2	Einige Bedenken	Ja	
Chen 2024	SR / MA	4*	Hohes Risiko	Nein	Einarmige Studien, gemischte ICIs
Wang 2024	SR / MA	4*	Hohes Risiko	Ja	
PICO 3: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Atezolizumab)					
Oaknin 2024	RCT	2	Niedriges Risiko	Ja	
Wang 2024	SR / MA*	4*	Hohes Risiko	Nein	Nicht vergleichend ausgelegte Studie

PICO 4: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Cadonilimab)					
Wu 2024	RCT	2	Niedrig	Ja	
Lou 2024	Non-RCT	4	Hoch	Nein	Nicht-randomisiert, kein Kontrollarm
PICO 5: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Cemiplimab)					
Oaknin 2022	RCT	3	Hohes Risiko	Ja	
Tewari 2022	RCT	2	Einige Bedenken	Ja	
Chen 2024	SR / MA	4*	Hohes Risiko	Nein	Siehe PICO 2
Wang 2024	SR / MA*	4*	Hohes Risiko	Nein	Interessierende Intervention kaum vertreten
PICO 6: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Tisotumab Vedotin)					
Vergote 2024	RCT	2-3	Niedrig – hoch	Ja	
PICO 7: Pembrolizumab zu einer Radiochemotherapie					
Duska 2020	RCT	3	Hohes Risiko	Nein	geringe Fallzahl, nicht geplante Analyse a posteriori
Lorusso 2024	RCT	2	Einige Bedenken	Ja	
Zhao 2024	SR / MA	2	Hoch	Nein	Daten bereits in Lorusso 2024 enthalten
PICO 8: Durvalumab zu einer Radiochemotherapie					
Monk 2023	RCT	2	Niedrig	Ja	
Zhao 2024	SR / MA	2	Hoch	Nein	Daten bereits in Monk 2023 enthalten
PICO 9: Neoadjuvante Chemotherapie zu einer Radiochemotherapie					
da Costa 2019	RCT	3	Hohes Risiko	Ja	
Li 2024	RCT	3	Hohes Risiko	Ja	
McCormack 2024	RCT	2	Einige Bedenken	Ja	

Tripathi 2024	RCT	3	Hohes Risiko	Ja	
Yeshe 2024	SR / MA	2	Hohes Risiko	Ja	
PICO 10: Adjuvante Chemotherapie zu einer Radiochemotherapie					
Asakij 2021	RCT	3	Hohes Risiko	Ja	
Mileshkin 2023	RCT	3	Hohes Risiko	Ja	
Tangitgamol 2019	RCT	2	Niedriges Risiko	Ja	
Horeweg 2021	SR / MA	2	Hohes Risiko	Ja	
Horeweg 2022	SR / MA	2	Hohes Risiko	Ja	
Liu 2022	SR / MA	4*	Hohes Risiko	Ja	
PICO 11: Laparoskopische radikale Hysterektomie vs. Offene radikale Hysterektomie					
Marnitz 2020	RCT	2	Einige Bedenken	Ja	
Sponholtz 2021					
Obermair 2020	RCT	2	Einige Bedenken	Ja	
Frumovitz 2020	RCT	3	Hohes Risiko	Ja	
Ramirez 2024	RCT	3	Hohes Risiko	Ja	
Hwang 2024	SR / MA	4*	Hohes Risiko	Ja, indirekt	
Zheng 2022	SR / MA	4*	Hohes Risiko	Nein	Artikel zurückgezogen
Kampers 2021	SR / MA	4*	Hohes Risiko	Ja	
Kampers 2022	SR / MA		Hohes Risiko	Ja	
Li 2021	SR / MA		Hohes Risiko	Ja, indirekt	
Manzour 2021	SR / MA	4	Hohes Risiko	Nein	

Marchand 2023	SR / MA		Hohes Risiko	Ja	
Nasioudis 2021	SR / MA		Hohes Risiko	Ja	
Smith 2020	SR / MA		Hohes Risiko	Ja	
Song 2024	SR / MA		Hohes Risiko	Ja	
Sun 2022	SR / MA		Hohes Risiko	Ja	
Tantitamit 2020	SR / MA		Hohes Risiko	Ja	
Wang 2020	SR / MA		Hohes Risiko	Ja	
Wenzel 2020	retrospektive Beobachtungsstudie	4	Hohes Risiko	Nein	Kein SR / MA
Yu 2022	SR / MA		Hohes Risiko	Ja	
Yun 2024	SR / MA	4	Hohes Risiko	Nein	Artikel zurückgezogen
Zeng 2022	SR / MA		Hohes Risiko	Ja	
Zhang 2019	SR / MA		Hohes Risiko	Ja	
Zhang 2022	SR / MA		Hohes Risiko	Ja	
PICO 12					
Marnitz 2020	RCT	2	Einige Bedenken	Ja	
Sponholtz 2021	Non-RCT	4	Hohes Risiko	Nein	Keine RCT
Zhu 2023	Narrativer Review	4	Hohes Risiko	Nein	Keine RCT, SR oder MA
Chen 2024	Narrativer Review	4	Hohes Risiko	Nein	Keine RCT, SR oder MA
Delara 2020	SR / MA	4	Hohes Risiko	Ja, teilweise	Kein Pooling der diagnostischen Endpunkte

Wu 2024	SR / MA	4	Hohes Risiko	Nein	Keine vergleichende Studie, Pooling nur pro Einzelarm
He 2022	SR / MA	4	Hohes Risiko	Nein	Keine vergleichende Studie, Pooling nur pro Einzelarm
Li 2022	SR / MA	4	Hohes Risiko	Nein	Keine vergleichende Studie, Pooling nur pro Einzelarm
Thelissen 2022	SR / MA	4	Hohes Risiko	Nein	Keine vergleichende Studie, Pooling nur pro Einzelarm
Woo 2020	SR / MA	4	Hohes Risiko	Ja	
Xiao 2020	SR / MA	4	Hohes Risiko	Nein	Kein zur PICO passender Vergleich
Yu 2020	MA	4	Hohes Risiko	Nein	Kein Vergleich
Chen 2024	Narrativer Review	4	Hohes Risiko	Nein	Kein Vergleich
Zhu 2023	Narrativer Review	4	Hohes Risiko	Nein	Kein Vergleich
PICO 13: Einfache Hysterektomie vs. Radikale Hysterektomie					
Plante 2024	RCT	2	Einige Bedenken	Ja	
Taliento 2024	SR / MA	4*	Hohes Risiko	Ja	
Wu 2021	SR / MA	4*	Hohes Risiko	Ja	
Zeng 2024	SR / MA	4*	Hohes Risiko	Ja	
PICO 14: Sentinel-Node					
Mathevet 2021	RCT	2	Einige Bedenken	Ja	
Gianoni 2020	Subanalyse (RCT)	3	Hohes Risiko	Ja, teilweise	Subanalyse der SENTICOL-2 zur Lebensqualität; zeigt kurzfristige Vorteile, aber methodische Schwächen

					(selektives Reporting).
Favre 2021	Follow-up (RCT)	2	Einige Bedenken	Ja	
Rosini 2022	SR / MA	4	Hohes Risiko	Ja	
Chiyoda 2022	SR / MA	4	Hohes Risiko	Ja	
Sponholtz 2021	Prospektive Kohortenstudie	4	Hohes Risiko	Nein	SENTIREC-Studie; kein Vergleichsarm mit systematischer LND, daher für die PICO-Frage ungeeignet.
Guani 2019	Prospektive Subanalyse	4	Hohes Risiko	Nein	SENTICOL-1-Analyse; kein Vergleichsarm, da alle Patientinnen eine LND erhielten. Fokus auf Prognose von Mikrometastasen.
Lai 2018a	SR (deskriptiv)	4	Hohes Risiko	Nein	Fokus auf technischer Leistung von Tracern (Blau/Radiokolloid), nicht auf klinischen Vergleichs-Outcomes.
Lai 2018b	SR (narrativ)	4	Hohes Risiko	Nein	Narrativer Review zur diagnostischen Genauigkeit; kein direkter Vergleich zur LND und keine Metaanalyse.
Laufer 2024	SR	4	Hohes Risiko	Nein	Fokus auf Optimierung der ICG-Dosierung zur Verbesserung der Detektionsrate; keine klinischen Vergleichsdaten.
Zhang 2021	SR / MA (diagnostisch)	4	Hohes Risiko	Nein, aber indirekt relevant	Diagnostischer Review, der hohe Genauigkeit von SLNB belegt, aber

					keine therapeutischen Vergleichsdaten liefert.
Cibula 2020	Prospektive Kohortenstudie	4	Hohes Risiko	Nein	SENTIX-Studie; nicht-vergleichende Beobachtungsstudie zur technischen Machbarkeit und Genauigkeit des Schnellschnitts.
Baeten 2022	SR / MA	4	Hohes Risiko	Nein	Vergleich verschiedener Tracer (ICG vs. Tc+Blau), nicht SLNB vs. LND. Zeigt Vorteil für ICG bei bilateraler Detektion.
Ulain 2018	MA	4	Hohes Risiko	Nein	Metaanalyse zum Vergleich verschiedener Tracer; zeigt höhere Detektionsrate für ICG, aber keine klinischen Vergleichsdaten zu LND.
Wang 2021	MA (diagnostisch)	4	Hohes Risiko	Nein	Diagnostische Meta-Analyse zur Tracer-Überlegenheit von ICG; liefert keine therapeutischen Vergleichsdaten.
Tu 2025	RCT	1	Einige Bedenken	Ja, als EK-Empfehlung	Trotz Open Label-Design aufgrund engem Konfidenzintervall für primären Endpunkt (hohe Präzision). Die Studie wurde nachträglich eingeschlossen und war nicht Teil der systematischen Recherche

PICO 15: (intraoperative) abdominal Sonographisch gesteuerte Einlage des Applikators für die Brachytherapie					
Pareek 2021	RCT	2	Einige Bedenken	Ja	
Sapienza 2018	SR / MA	4	Hohes Risiko	Ja	

*: systematischer Review von retrospektiven Studien oder von gemischten Studien (retrospektiv und prospektiv)

13.2.2. PICO-Frage 1: Konisation vor radikaler Hysterektomie

PICO-Frage 1: Konisation vor radikaler Hysterektomie

Population	Intervention	Komparator	Outcomes	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium ≤FIGO (2009) IB2	Konisation vor geplanter Hysterektomie	Einfache Hysterektomie/radikale Hysterektomie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Blutverlust Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus Intraoperative Komplikationen Postoperative Komplikationen Postoperative Komplikationen beim sekundären Eingriff nach primärer Konisation	RCT; SR/MA

13.2.2.1. LACC-Studie

Table 1: Design der LACC-Studie

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
LACC NCT00614211	Frauen ≥18 Jahre mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom im Frühstadium (**FIGO 2009** Stadium IA1 mit LVSI, IA2 oder IB1; Tumor ≤4 cm; kein Lymphknotenbefall)	Minimal-invasive radikale Hysterektomie (laparoskopisch oder robotisch assistiert)	Offene (abdominale) radikale Hysterektomie	• Primär: krankheitsfreies Überleben (DFS) nach 4,5 Jahren • Sekundär: Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Rezidivraten inkl. Karzinomatose	einige Bedenken	**3** Einzelne RCT, LoE Intervention zur vorherigen Konisation war explorativ in Subgruppenanalyse und nicht für diesen Vergleich gepowert oder randomisiert: 2 → 3
Unterschiede zur PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Ramirez 2024 [7]	Interessierende Patientenpopulation nur in Subgruppen abgedeckt	Keine	Kein direkter Vergleich von Konisation ja/nein	Fehlende Endpunkte • Blutverlust • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen • Komplikationen nach sekundärem Eingriff		

13.2.2.1.1. Ramirez 2024: LACC Trial: Final Analysis on Overall Survival Comparing Open Versus Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer

Table 2: Evidenztabelle zu Ramirez 2024

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):2741-6 [7]

Outcome	Open Surgery N=312		Minimally Invasive Surgery N=319		Effect Estimate	
Overall Survival, Time To Event	N=312	[;] 10 (3.21%)	N=319	[;] 28 (8.78%)	HR 2.71 [1.32; 5.59] p=0.007	
Disease-Free Survival, Time To Event	N=312	[;] 11 (3.53%)	N=319	[;] 43 (13.48%)	HR 3.91 [2.02; 7.58] p<0.0001	
Subgruppe Previous conization						
Yes	N=136	[;]	N=128	[;]	HR 1.27 [0.39; 4.17] p=0.69	
No	N=176	[;]	N=191	[;]	HR 5.85 [2.47; 13.9] p<0.0001	
Disease-Free Survival, Time To Event[1]	N=199	[;] 6 (3.02%)	N=211	[;] 21 (9.95%)	HR 5.43 [2.22; 13.2]	
Disease-Free Survival, Time To Event[2]	N=282	[;] 11 (3.9%)	N=295	[;] 43 (14.58%)	HR 4.06 [2.08; 7.93] p<0.0001	
Progression-Free Survival, Time To Event	N=312	[;] 12 (3.85%)	N=319	[;] 48 (15.05%)	HR 3.99 [2.12; 7.51] p<0.001	
Recurrence Rate	N=312	11 (3.53%)	N=319	37 (11.6%)	[;] p=0.0004	

1: Adjusted for age, BMI, stage of disease, depth of cervical invasion, LVSI, lymph node involvement, and ECOG status
2: Adjusted for age, BMI, stage of disease, LVSI, lymph node involvement, and ECOG status because of large amounts of missing data for depth of cervical invasion and tumor size.

DFS: Disease-Free Survival; **OS:** Overall Survival; **PFS:** Progression-Free Survival

Zusammenfassung

In der finalen Analyse der LACC-Studie zur Gesamtüberlebensrate (Overall Survival, OS) bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom zeigte sich ein signifikanter Nachteil für die minimal-invasive radikale Hysterektomie im Vergleich zur offenen Operation. In der Gruppe mit offener Operation (n=312) traten 10 Todesfälle (3,21 %) auf, während in der minimal-invasiven Gruppe (n=319) 28 Todesfälle (8,78 %) dokumentiert wurden. Die Hazard Ratio (HR) betrug 2,71 [1,32–5,59], was auf ein erhöhtes Sterberisiko in der minimal-invasiven Gruppe hinweist. Die Risikoreduktion (RR) lag bei 0,37 [0,18–0,739], mit einem p-Wert von 0,007.

Auch das krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS) war nach offener Operation deutlich besser. In der offenen Gruppe wurden 11 Ereignisse (3,53 %) verzeichnet, in der minimal-invasiven Gruppe hingegen 43 (13,48 %). Die HR betrug 3,91 [2,02–7,58], der Unterschied war hochsignifikant ($p < 0,0001$).

Weitere multivariat adjustierte Analysen bestätigten die Vorteile der offenen Operation hinsichtlich DFS: In einer Analyse mit 199 Patientinnen (offen) und 211 (minimal-invasiv) betrug die HR 5,43 [2,22–13,2], die RR 0,3 [0,125–0,735]; in einer weiteren Adjustierung (n=282 vs. n=295) lag die HR bei 4,06 [2,08–7,93].

Auch das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) war nach offener Operation besser: 12 Ereignisse (3,85 %) vs. 48 Ereignisse (15,05 %), HR 3,99 [2,12–7,51], $p < 0,001$.

Die Rezidivrate war in der Gruppe mit offener Operation ebenfalls deutlich niedriger (3,53 % vs. 11,6 %, $p = 0,0004$).

Obwohl die Studie primär den Vergleich zwischen offener und minimal-invasiver radikaler Hysterektomie adressiert, wurde auch eine Subgruppenanalyse zum Einfluss einer vorangegangenen Konisation durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass der negative Effekt der minimal-invasiven Operation auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) bei Patientinnen ohne vorherige Konisation besonders ausgeprägt war (HR 5,85 [2,47–13,9]; $p < 0,0001$). Bei Patientinnen mit vorangegangener Konisation hingegen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Operationsmethoden (HR 1,27 [0,39–4,17]; $p = 0,69$).

13.2.2.2. SHAPE-Studie

Die SHAPE-Studie und die zugehörige Publikation von Plante 2024 [8] war nicht Teil der Screeningergebnisse für PICO-Frage 1. Die Studie wird jedoch regelhaft als Begründung für eine Konisation vor Hysterektomie herangezogen und als „Practice Changing“ angesehen. Die Studie wurde auf ausdrücklichen Wunsch des Auftraggebers im Kontext der PICO-Frage 1 ausgewertet, um deren Stellenwert zu klären.

Table 3: Design der SHAPE-Studie (PICO 1)

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
SHAPE NCT01658930 Open label RCT Datum des Datenschnittes nicht aufgeführt	Erwachsene Frauen Zervixkarzinom im **FIGO 2009** Stadium IA2 oder IB1 mit niedrigem Risikoprofil (maximale Tumorgröße ≤ 20 mm, maximale Stromainvasion ≤ 10 mm, ohne nodale Metastasierung)	Einfache Hysterektomie + pelivine Lymphknotendissektion	Radikale Hysterektomie + pelivine Lymphknotendissektion	Primärer Endpunkt: • Beckenrezidivrate Sekundäre Endpunkte: • Gesamtüberleben • intraoperative Komplikationen • postoperative Komplikationen • Lebensqualität	einige Bedenken	**2**
Unterschiede zur PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Plante 2024 [8]	IA2/IB1 mit Tumor ≤ 2 cm („low risk“): enger als PICO; IB2 nicht enthalten	Randomisiert einfache vs. radikale Hysterektomie; Konisation/LEEP nur diagnostisch, nicht Studienarm	Kein Arm „ohne Konisation“ – beide Gruppen durften vorab LEEP/Konisation haben (tatsächlich bei 80 %)	Fehlende Endpunkte: • Progressions-freies Überleben (PFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Blutverlust	einige Bedenken	**2**

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
				• Lebensqualität • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus		

13.2.2.2.1. Plante 2024: Simple versus Radical Hysterectomy in Women with Low-Risk Cervical Cancer

Table 4: Evidenztabelle zu Plante 2024

Plante M, Kwon JS, Ferguson S, et al. Simple versus Radical Hysterectomy in Women with Low-Risk Cervical Cancer. N Engl J Med. 2024;390(9):819-829 [8]						
Outcome	**Simple hysterectomy N=350**		**Radical hysterectomy N=350**		**Effect Estimate**	
Todesrate ohne Rezidive (ITT)	N=350	7 (2%)	N=350	7 (2%)	HR 1.09 [0.38; 3.14]	
Todesrate ohne Rezidive (PP)	N=317	3 (0.9%)	N=312	4 (1.3%)	HR 0.71 [0.16; 3.21]	
Intraoperative Komplikationen	N=338	24 (7.1%)	N=344	22 (6.4%)	RR 1.11 [0.635; 1.941] p=0.77	
Postoperative Komplikationen[1]	N=338	181 (53.6%)	N=344	208 (60.5%)	RR 0.89 [0.777; 1.01] p=0.08	
Postoperative Komplikationen[2]	N=338	144 (42.6%)	N=344	174 (50.6%)	RR 0.84 [0.716; 0.99] p=0.04	
Pelvine Rezidivrate	N=350	2.52%	N=350	2.17%	Δ=0.35% [-1.62; 2.32]	
Datenschnitt: unbekannt						
1: >4 Wochen nach der Operation 2: ≤4 Wochen nach der Operation						
AE: Adverse Events; **ITT**: Intention-to-treat; **OS:** Overall Survival; **PP**: per protocol; **TAE:** Treatment-related Adverse Events						

Zusammenfassung

In der finalen Auswertung der **SHAPE-Studie** (Plante et al. 2024) zeigte sich für das **Gesamtüberleben** kein signifikanter Unterschied zwischen einfacher und radikaler Hysterektomie. In der Intention-to-treat-Analyse (N=350 je Gruppe) traten in beiden Armen jeweils 7 Todesfälle ohne Rezidiv auf (2 %); die Hazard Ratio (HR) lag bei 1,09 [95 %-KI 0,38–14]. In der Per-Protocol-Analyse (N=317 EH vs. N=312 RH) wurden 3 (0,9 %) bzw. 4 (1,3 %) Todesfälle dokumentiert (HR 0,71 [0,16–21]).

Bezüglich der **intraoperativen Komplikationen** zeigte sich kein signifikanter Unterschied (EH 7,1 % vs. RH 6,4 %; Relatives Risiko [RR] 1,11 [0,64–1,94]; p=0,77).

Bei den **postoperativen Komplikationen** ergaben sich differenzierte Ergebnisse in Abhängigkeit vom Zeitfenster: Komplikationen >4 Wochen nach Operation traten bei 53,6 % der Patientinnen nach EH und bei 60,5 % nach RH auf (RR 0,89 [0,78–1,01]; p=0,08). Komplikationen ≤4 Wochen nach Operation waren nach EH signifikant seltener (42,6 % vs. 50,6 %; RR 0,84 [0,72–0,99]; p=0,04).

Auch die **pelvine Rezidivrate** war in beiden Gruppen sehr niedrig und unterschied sich nicht (EH 2,52 % vs. RH 2,17 %; MD 0,35 [-1,62; 2,32]).

Damit zeigt die SHAPE-Studie, dass die einfache Hysterektomie bei sorgfältig selektionierten Low-Risk-Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom **nicht mit einem erhöhten Rezidiv- oder Mortalitätsrisiko verbunden ist**, aber mit einer **geringeren frühen postoperativen Morbidität** im Vergleich zur radikalen Hysterektomie.

Kritische Analyse im Hinblick auf PICO 1: Die SHAPE-Studie adressiert nicht die Frage nach dem Nutzen einer **Konisation vor radikaler Hysterektomie**. Zwar hatten etwa 80 % der eingeschlossenen Patientinnen präoperativ eine Konisation/LEEP, diese war jedoch nicht randomisiert, sondern Teil der diagnostischen Standardpraxis. Zudem unterscheidet sich die Studienpopulation (Low-Risk IA2–IB1 ≤ 2 cm) von der in PICO 1 definierten Population (≤ IB2). Auch wurden keine spezifischen Outcomes zu Komplikationen eines sekundären Eingriffs nach primärer Konisation berichtet. Daher ist die Studie **nicht als direkte Evidenz für PICO 1 geeignet**, kann jedoch als Kontext die klinische Relevanz einer häufigen präoperativen Konisation illustrieren.

Die SHAPE-Studie gilt als Praxis verändernd, da sie erstmals in einem randomisierten Setting gezeigt hat, dass eine weniger radikale chirurgische Strategie (einfache statt radikaler Hysterektomie) bei Low-Risk-Zervixkarzinom onkologisch sicher ist und gleichzeitig die Morbidität reduziert. Da die Mehrzahl der Patientinnen in der Studie vor Einschluss eine Konisation erhalten hatte und in dieser Subgruppe die Rate an Residualtumoren im Hysterektomiepräparat deutlich niedriger war als nach alleiniger Biopsie, wird die hohe Konisationsrate oft als implizite Voraussetzung für die sichere Anwendung der weniger radikalen Operation interpretiert. Diese **indirekte** Verbindung hat dazu geführt, dass die SHAPE-Ergebnisse häufig als Argument für eine routinemäßige Konisation vor Hysterektomie herangezogen werden,

obwohl dies durch das Studiendesign nicht randomisiert geprüft wurde. Damit hat die Studie erheblichen Einfluss auf klinische Leitlinien und chirurgische Praxis entfaltet, liefert jedoch für die konkrete PICO-Fragestellung keine belastbare direkte Evidenz.

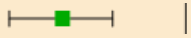
13.2.2.3. Systematische Reviews / Metaanalysen

13.2.2.3.1. Han 2023: Effect of preoperative cervical conization before hysterectomy on survival and recurrence of patients with cervical cancer

Table 5: Design des systematischen Reviews von Han 2023

Studiendesigns	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
11 Studien: 10 retrospektive Kohortenstudien 1 retrospektive Fall-Kontroll-Studie Systematische Suche vom 01.05.2022 RoB nach NOS ≥7	Patientinnen mit Zervixkarzinom im Frühstadium (FIGO IA bis IB2 nach **FIGO 2009** oder **FIGO 2018**) N= 4.184	Präoperative Konisation vor der radikalen Hysterektomie	Keine präoperative Konisation vor der radikalen Hysterektomie	• Krankheitsfreies Überleben (DFS) • Gesamtüberleben (OS) • Rezidivrate • Intra- und postoperative Komplikationen	N/A Gemischter Review, AMSTAR-2 nicht angemessen	4
Unterschiede ggü. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Han 2023 [9]	Keine	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte • Blutverlust • Krankenhausaufenthalt • Komplikationen nach sekundärem Eingriff		4

Table 6: Evidenztabelle zum systematischen Review von Han 2023

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;174:167-74 [9]					
Eingeschlossene Publikationen	Chacon 202, Chang 2022, Ding 2022, Gennari 2022, Kim 2022, Klapdor 2021[10], Li 2021, Bizzarri 2021, Casarin 2020, Benoit 2020 Samlal 1997 N=11				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **pre-operative conization before radical hysterectomy vs. no pre-operative conization before radical hysterectomy**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Krankheitsfreies Überleben (DFS)	N=7	HR 0.23 [0.12; 0.44]		I^2= 57.0%; p=0.030	
Gesamtüberleben (OS)	N=4	HR 0.54 [0.33; 0.86]		I^2= 0.0%; p=0.597	
Rezidive	N=5	OR 0.29 [0.17; 0.48]		I^2= 0.0%; p=0.434	
Intraoperative Komplikationen	N=3	OR 0.81 [0.18; 3.70]		I^2= 14.2%; p=0.312	
Postoperative Komplikationen	N=3	OR 1.24 [0.54; 2.85]		I^2= 43.5%; p=0.170	

Zusammenfassung

In der systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Han et al., in die insgesamt elf Studien eingeschlossen wurden, konnte die Wirksamkeit der präoperativen Konisation vor radikaler Hysterektomie bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom untersucht werden.

Das krankheitsfreie Überleben (DFS) war in sieben Studien (Kim 2022 [11], Gennari 2022 [12], Casarin 2020 [13], Bizzarri 2021 [14], Benoit 2020 [15], Chacon 2022 [16]) signifikant verbessert (Hazard Ratio [HR] 0,23; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,12–0,44; I^2 = 57,0 %; p = 0,030). Ebenso zeigte sich für das Gesamtüberleben (OS) in vier Studien (Kim 2022, Chang 2022, Bizzarri 2021, Chacon 2022) ein signifikanter Vorteil zugunsten der Konisation (HR 0,54; 95 %-KI 0,33–0,86; I^2 = 0 %; p = 0,597).

Die Rezidivrate war in fünf Studien (Kim 2022 [11], Gennari 2022 [12], Casarin 2020 [13], Benoit 2020 [15], Chacon 2022 [16]) ebenfalls signifikant reduziert (Odds Ratio [OR] 0,29; 95 %-KI 0,17–0,48; I^2 = 0 %; p = 0,434).

Hinsichtlich intraoperativer Komplikationen (drei Studien: Benoit 2020 [15], Li 2021 [17], Samlal 1997 [18]) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (OR 0,81; 95 %-KI 0,18–3,70; I^2 = 14,2 %; p = 0,312). Auch postoperative Komplikationen zeigten keinen signifikanten Unterschied (OR 1,24; 95 %-KI 0,54–2,85; I^2 = 43,5 %; p = 0,170).

Da in diesem Review ausschließlich retrospektive Studien eingeschlossen wurden, wird dem Review eine LoE von 4 attestiert.

13.2.2.3.2. Zhu 2024: Radical Hysterectomy With Preoperative Conization in Early-Stage Cervical Cancer

Table 7: Design des systematischen Reviews von Zhu 2024

Studiendesigns (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
15 retrospektive Studien	Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im Stadium I bis IIA2 (**FIGO 2009** oder **2018**), die sich einer radikalen Hysterektomie unterziehen	Präoperative Konisation vor der radikalen Hysterektomie	Keine präoperative Konisation vor der radikalen Hysterektomie	• Rezidivrisiko als indirekter Indikator für DFS	MA: N/A Gemischter Review, AMSTAR-2 nicht angemessen NMA: N/V[3]	4
Unterschiede ggü. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Zhu 2024 [19]	Patientinnen mit FIGO-Stadium IB2 nicht eingeschlossen			Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Blutverlust • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen beim sekundären Eingriff		**4**

Studiendesigns (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
				nach primärer Konisation		

Table 8: Evidenztabelle zum systematischen Reviews von Zhu 2024

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):193-9 [19]					
Eingeschlossene Publikationen	Ding 2022, Bogani 2019, Li 2021, Uppal 2020, Casarin 2020, Bizzarri 2021, Klapdor 2022, Kim 2022, Gennari 2022, Chacon 2022, Rodriguez 2020, Chen 2020, Baiocchi 2022, Kim 2022, Yang 2022 N=15				
Outcome	**Studien pro Endpunkt**	**Effektschätzer:** **pre-operative conization before radical hysterectomy vs. no pre-operative conization before radical hysterectomy**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Rezidivrate	N=10	HR 0.48 [0.36; 0.62]		I^2= 0.0%; p=0.708	Nur indirekte Erfassung des DFS
Anmerkung: Die weiteren 5 Publikationen, die nicht in die Rezidivrate eingingen, wurden für die hier wegen methodischer Mängel nicht dargelegte Netzwerk-Metaanalyse herangezogen.					

Zusammenfassung

Die Meta-Analyse von Zhu et al. (2024) untersuchte den Effekt einer präoperativen Konisation bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom, die sich einer radikalen Hysterektomie unterziehen [19]. Eingeschlossen wurden insgesamt 15 retrospektive. Das Studiendesign war rein retrospektiv, sodass gemäß Oxford 2011 ein Evidenzniveau von 4 vergeben wurde.

Primäres Outcome der Analyse war die Rezidivrate, die als indirektes Maß für das krankheitsfreie Überleben (DFS) interpretiert wurde. Zehn Publikationen berichteten zur Rezidivrate. Die gepoolte Hazard Ratio für das Risiko eines Rezidivs lag bei 0,48 (95 %-Konfidenzintervall: 0,36–0,62) zugunsten der präoperativen Konisation, bei einer sehr niedrigen Heterogenität (I^2 = 0 %; p = 0,708).

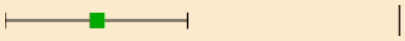
Weitere patientenrelevante Endpunkte wie Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, intraoperative oder postoperative Komplikationen, Blutverlust oder Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in dieser Analyse nicht berichtet.

13.2.2.3.3. Wang 2023: The efficacy of pre-operative conization in patients undergoing surgical treatment for early-stage cervical cancer

Table 9: Design des systematischen Reviews von Wang 2023

Studiendesigns	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
12 retrospektive Studien Systematische Suche vom 31.12.2022 RoB nach NOS zwischen 7 und 9	Patientinnen mit Zervixkarzinom im Frühstadium (FIGO IA bis IB2 nach **FIGO 2009** oder **2018**) N=3.919	Konisation vor radikaler oder einfacher Hysterektomie, offen oder MIS	keine Konisation vor Hysterektomie	• Krankheitsfreies Überleben (DFS) • Gesamtüberleben (OS)	Gemischter Review, AMSTAR-2 nicht angemessen	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Wang 2023 [20]	• Die meisten Ergebnisse und Subgruppenanalysen konzentrieren sich auf FIGO IB1, nicht explizit auf IB2.[b] • IB2 ist im Gesamtkollektiv zwar enthalten, aber nicht separat in der Wirksamkeitsanalyse betrachtet.	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte • Blutverlust • Krankenhausaufenthalt • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen • Komplikationen nach sekundärem Eingriff		**4**

Table 10: Evidenztabelle zum systematischen Reviews von Wang 2023

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):106995 [20]					
Eingeschlossene Publikationen	Kim, S. I. 2019, Bogani, G. 2020, Casarin, J. 2020, Uppal, S. 2020, Benoit, L. 2021, Bizzarri, N. 2021, Casarin, J. 2021, Li, J. 2021, Sert, B. M. 2021, Chacon, E. 2022, Gennari, P. 2022, Kim, S. I. 2022 N=12				
Outcome	**Studien pro Endpunkt**	**Effektschätzer:** **pre-operative conization before radical hysterectomy vs. no pre-operative conization before radical hysterectomy**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Krankheitsfreies Überleben (DFS)	N=10	HR 0.28 [0.19; 0.41]		I^2= 39.2%; p=0.096	
Gesamtüberleben (OS)	N=3	HR 0.55 [0.24; 1.27]		I^2= 48.6%; p=0.143	

Zusammenfassung

In der Metaanalyse von Wang et al. 2023, die zwölf retrospektive Studien einschloss, wurde die Wirksamkeit einer präoperativen Konisation vor radikaler Hysterektomie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im Frühstadium untersucht [20]. Für das krankheitsfreie Überleben (DFS) wurden zehn Studien ausgewertet. Der gepoolte Effekt lag bei 0.28 [0.19; 0.41], was auf eine statistisch signifikante Risikoreduktion für Krankheitsrezidive bei Patientinnen mit präoperativer Konisation hindeutet. Die Heterogenität der Studien war moderat (I^2 = 39,2%; p = 0,096).

Für das Gesamtüberleben (OS) lagen hingegen nur drei Studien vor. Der gepoolte Effekt lag bei 0.55 [0.24; 1.27], war also nicht statistisch signifikant, und die Heterogenität war ebenfalls moderat (I^2 = 48,6%; p = 0,143).

13.2.2.4. Zusammenfassende Schlussfolgerungen im Kontext der PICO-Frage

Die Evidenz zur Beantwortung der PICO-Frage zum Nutzen einer präoperativen Konisation vor radikaler Hysterektomie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im Stadium ≤FIGO IB2 basiert auf einer randomisierten kontrollierten Studie (LACC) mit explorativen Subgruppenanalysen sowie mehreren systematischen Reviews und Metaanalysen retrospektiver Studien.

In 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) [7]. 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 systematische Übersichtsarbeiten [9, 19, 20] stützen den möglichen Nutzen der Konisation auf Basis retrospektiver Daten. Han et al. (2023) berichten in ihrer Metaanalyse über einen signifikanten Vorteil der präoperativen 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]). Zhu et al. (2024) bestätigten die Reduktion der Rezidivrate (HR 0,48 [0,36–0,62]) in zehn eingeschlossenen Studien, betrachteten jedoch keine weiteren patientenrelevanten Endpunkte. Wang et al. (2023) ermittelten eine signifikante Verbesserung des DFS (HR 0,28 [0,19–0,41]) bei moderater Heterogenität und ein nicht-signifikantes Ergebnis für das OS (HR 0,55 [0,24–1,27]). Intra- und postoperative Komplikationen wurden nur vereinzelt und ohne signifikante Unterschiede berichtet.

Die Qualität der Evidenz aus den systematischen Reviews ist insgesamt limitiert durch das retrospektive Studiendesign, fehlende Berücksichtigung wichtiger Endpunkte (z. B. perioperative Komplikationen, Blutverlust, Krankenhausaufenthalt) und methodische Einschränkungen der Übersichtsarbeiten (gemischte Kollektive, keine AMSTAR-2-konforme Bewertung möglich). Das Evidenzniveau nach Oxford 2011 liegt bei 4 für die systematischen Reviews und bei 2–3 für die LACC-Studie, wobei die Subgruppenanalyse zur Konisation als explorativ und nicht gepowert zu werten ist.

Insgesamt deuten die verfügbaren Daten auf einen potenziellen onkologischen Vorteil einer präoperativen Konisation bei frühem Zervixkarzinom hin, insbesondere hinsichtlich der Reduktion von Rezidiven und möglicherweise auch des DFS. Die Aussagekraft ist jedoch durch das vorwiegend retrospektive Design der Evidenzbasis und die explorative Natur der Subgruppenanalyse in der LACC-Studie begrenzt. Prospektiv randomisierte Studien wären erforderlich, um die Rolle der Konisation vor Hysterektomie valide zu klären.

13.2.3. PICO-Frage 2: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Pembrolizumab)

PICO-Frage 2: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Pembrolizumab)

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit persistiertem, rezidiviertem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom (Erstlinie)	Chemotherapie ± Bevacizumab und Pembrolizumab	Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

13.2.3.1. KEYNOTE 826-Studie

Table 11: Design der KEYNOTE 826-Studie

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
KEYNOTE-826 NCT03635567	Patientinnen ≥18 Jahre mit persistierendem, rezidivierendem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom, die keine vorherige systemische Chemotherapie erhalten haben	Chemotherapie (Paclitaxel + Cisplatin oder Carboplatin) ± Bevacizumab plus Pembrolizumab	Chemotherapie ± Bevacizumab plus Placebo.	Koprimär: • Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS) Sekundär: • Toxizität	Einige Bedenken	2

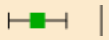
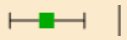
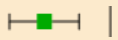
Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
	und nicht kurativ behandelbar sind Keine Angaben zum FIGO-Stadium					
Unterschiede zur PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Colombo 2021 [21] Erste Wirksamkeits-analyse Datenschnitt: 03.05.2021		Interessierende Intervention: Chemotherapie + Bevacizumab + Pembrolizumab (N=308)	Interessierende Intervention: Chemotherapie + Bevacizumab + Placebo (N=309)	Fehlende Endpunkte • Krankheits-freies Überleben (DFS)	Einige Bedenken	**2**
Monk 2023 [22] Lebensqualitäts-analyse Datenschnitt: 03.05.2021		Interessierende Intervention: Chemotherapie + Bevacizumab + Pembrolizumab (N=196)	Interessierende Intervention: Chemotherapie + Bevacizumab + Placebo (N=193)	Fehlende Endpunkte • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Toxizität	Hohes Risiko: mögliche Verzerrung subjektiver Lebensqualitätsdaten durch offenes Studiendesign	**3**
Monk 2023 [23] Finale Analyse zum Gesamtüberleben (OS) Datenschnitt: 03.10.2022		Interessierende Intervention: Chemotherapie + Bevacizumab + Pembrolizumab (N=196)	Interessierende Intervention: Chemotherapie + Bevacizumab + Placebo (N=193)	Fehlende Endpunkte: Krankheits-freies Überleben (DFS)	Einige Bedenken	**2**

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
Lorousso 2025 [24] Finale Sicherheits- und Subgruppen-analyse Datenschnitt: 3.10.2022		Interessierende Intervention: Chemotherapie + Bevacizumab + Pembrolizumab (N=196)	Interessierende Intervention: Chemotherapie + Bevacizumab + Placebo (N=193)	Fehlende Endpunkte Krankheits-freies Überleben (DFS)	Einige Bedenken	2

13.2.3.1.1. Colombo 2021: Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer

Table 12: Evidenztabelle zu Colombo 2021 (KEYNOTE 826)

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):1856-67						
Outcome	**Chemotherapie + Pembrolizumab [1] N=308**		**Chemotherapie + Placebo [1] N=309**		**Effektschätzer**	
Overall Survival, Time To Event	N=308	[;] 163 (52.9%)	N=309	[;] 129 (41.7%)	HR 0.67 [0.54; 0.84] p<0.001	
PD-L1 CPS ≥ 1	N=273	[;] 163 (52.9%)	N=275	[;] 129 (41.7%)	HR 0.67 [0.54; 0.84] p<0.001	
PD-L1 CPS ≥ 10	N=158	[;] 86 (54.4%)	N=159	[;] 71 (44.7%)	HR 0.61 [0.44; 0.84] p<0.001	
Komedikation mit Bevacizumab	N/A	N=196	N/A	N=193	0.63 [0.47; 0.87]	
Progression-Free Survival, Time To Event	N=308	10.4 [;]	N=309	8.2 [;]	HR 0.65 [0.53; 0.79] p<0.001	

PD-L1 CPS ≥ 1	N=273	10.4 [;]	N=275	8.2 [;]	HR 0.62 [0.5; 0.77] p<0.001	
PD-L1 CPS ≥ 10	N=158	10.4 [;]	N=159	8.1 [;]	HR 0.58 [0.44; 0.77] p<0.001	
Komedikation mit Bevacizumab	N/A	N=196	N/A	N=193	HR 0.61 [[0.47; 0.79]	
Adverse Events	N=307	305 (99.4%)	N=309	307 (99.4%)	RR 1 [0.987; 1.013] p=0.9948	
Severe Adverse Events (Total)	N=307	251 (81.8%)	N=309	232 (75.1%)	RR 1.09 [1.002; 1.183] p=0.0447	
Serious Adverse Events	N=308	153 (49.7%)	N=309	130 (42.1%)	RR 1.18 [0.994; 1.403] p=0.0590	
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation	N=308	116 (37.7%)	N=309	82 (26.5%)	RR 1.42 [1.122; 1.795] p=0.0035	
Adverse Events Leading to Death	N=308	14 (4.6%)	N=309	14 (4.5%)	RR 1 [0.486; 2.069] p=0.9930	
Treatment-related Adverse Events Leading to Death s	N=308	2 (0.7%)	N=309	4 (1.3%)	RR 0.5 [0.093; 2.719] p=0.4237	

1: Mit oder ohne Bevacizumab, keine Differenzierung in der Analyse

DFS: Disease-Free Survival; **OS:** Overall Survival; **PFS:** Progression-Free Survival

Zusammenfassung

In der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (KEYNOTE-826) untersuchten Colombo et al. den Zusatz von Pembrolizumab zur Standardchemotherapie mit oder ohne Bevacizumab bei Patientinnen mit persistierendem, rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie. Eingeschlossen wurden 617 Patientinnen, die entweder Pembrolizumab (n=308) oder Placebo (n=309) zusätzlich zur Chemotherapie erhielten. Der Datenschnitt erfolgte am 3. Mai 2021. Die Analysen beschränken sich weitestgehend auf die Gesamtpopulation ohne Berücksichtigung von Bevacizumab als Komedikation. Daher sind die Ergebnisse in Bezug auf die vorliegende PICO-Frage nur indirekt zu interpretieren. Für die Endpunkte OS und PFS liegt eine Subgruppenanalyse der Patienten unter Komedikation mit Bevacizumab vor.

Die Zugabe von Pembrolizumab verlängerte das Gesamtüberleben signifikant (HR 0,67; 95 %-KI: 0,54–0,84; p<0,001), mit einer absoluten Überlebensrate von 52,9 % im Pembrolizumab-Arm gegenüber 41,7 % im Placebo-Arm. In der Subgruppe mit PD-L1 CPS ≥1 war der Effekt identisch (HR 0,67; p<0,001), während der Effekt bei PD-L1 CPS ≥10 noch ausgeprägter war (HR 0,61; p<0,001).

Auch das PFS wurde durch Pembrolizumab signifikant verbessert (Median: 10,4 vs. 8,2 Monate; HR 0,65; p<0,001). In den Subgruppen mit PD-L1 CPS ≥1 (HR 0,62) und ≥10 (HR 0,58) bestätigte sich dieser Vorteil.

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten in beiden Armen fast gleich häufig auf (99,4 %). Schwerwiegende UE waren im Pembrolizumab-Arm häufiger (49,7 % vs. 42,1 %; RR 1,18; p=0,059), ebenso UE, die zum Therapieabbruch führten (37,7 % vs. 26,5 %; RR 1,42; p=0,0035). Die Rate therapiebedingter Todesfälle war niedrig und unterschied sich nicht signifikant (0,7 % vs. 1,3 %).

13.2.3.1.2. Monk 2023: Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826)

Table 13: Evidenztabelle zu Monk 2023 (KEYNOTE 826)

Monk BJ, Tewari KS, Dubot C, 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):392-402 [22]						
Outcome	**Chemotherapie + Pembrolizumab * N=308**		**Chemotherapie + Placebo * N=309**		**Effektschätzer**	
Dichotome Endpunkte						
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTD[1,2]	N=290	[13.4;] 122 (42.07%)	N=297	12.9 [6.6;] 85 (28.62%)	HR 0.84 [0.65; 1.09] p=0.19	
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTD[1,2]	N=308	8.9 [6; 19.7] 138 (47.59%)	N=309	10.6 [7;] 124 (42.03%)	HR 1.11 [0.87; 1.42] p=0.39	
EQ-5D (VAS) - TuDD[1,2]	N=290	[17.2;] 111 (38.28%)	N=295	7.7 [6;] 136 (46.1%)	HR 0.75 [0.58; 0.97] p=0.027	
Kontinuierliche Endpunkte						
EQ-5D (VAS)	N=290	0.3 [-2.2; 2.8]	N=297	-1.5 [-4.1; 1.1]	MD 1.8 [-1.6; 5.1] p=0.29	
EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus)	N=290	-0.3 [-3.1; 2.6]	N=297	-1.3 [-4.2; 4.7]	MD 1 [-2.7; 4.7] p=0.60	
EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion)	N=290	-8.3 [-11.1; -5.5]	N=295	-6.1 [-9; -3.2]	MD -2.1 [-6; 1.8] p=0.28	

1: Zeit bis zur definitiven Verschlechterung
2: nach 24 Monaten
3: Score range 0-100

*: Mit oder ohne Bevacizumab, keine Differenzierung in der Analyse

DFS: Disease-Free Survival; **OS:** Overall Survival; **PFS:** Progression-Free Survival

Zusammenfassung

Im Rahmen der geplanten Interimsanalyse (Datenschnitt 03.05.2021) wurden in der Publikation von Monk 2023 gesundheitsbezogene Lebensqualitätsdaten (HRQoL) zur Studie KEYNOTE-826 berichtet [22]. Insgesamt wurden 308 Patientinnen im Pembrolizumabarm und 309 im Placeboarm behandelt, wobei der Anteil der Patientinnen, die zusätzlich Bevacizumab erhielten, nur 64 % bzw. 62 % betrug. Zusammen mit fehlenden Angaben zur Nachbeobachtungsdauer und hohen Abbruchraten (Pembrolizumab: 69 %, Placebo: 83 %) sowie einer geringen Rücklaufquote der Fragebögen mit 69 % (Pembrolizumab) bzw. 57 % (Placebo) zu einem erhöhten Risiko für Bias und zur Abwertung des Evidenzniveaus (Oxford 2011: Stufe 3) führt.

Bezüglich der patientenberichteten Endpunkte ergab sich ein gemischtes Bild: 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 keine signifikanten Unterschiede beobachtet wurden. Die kontinuierlichen Skalen zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Rücklaufquote der Fragebögen war in Woche 30 mit insgesamt gering, was die Aussagekraft der HRQoL-Daten weiter einschränkt.

13.2.3.1.3. Monk 2023: First-Line Pembrolizumab 1 Chemotherapy Versus Placebo 1 Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer

Keine über die Auswertungen in Lorusso 2025 hinausgehenden Daten für die interessierende Intervention (Chemotherapie ± Bevacizumab und Pembrolizumab [23]

13.2.3.1.4. Lorusso 2025: Pembrolizumab plus chemotherapy for advanced and recurrent cervical cancer

Table 14: Evidenztabelle zu Lorusso 2025

Lorusso D, Colombo N, Dubot C, Caceres 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):65-75 [24]						
Outcome	**Chemotherapie + Bevacizumab + Pembrolizumab N=196**		**Chemotherapie + Bevacizumab + Placebo N=193**		**Effektschätzer**	
Overall Survival, Time To Event	N=196	37.6 [27.0; NR] 99 (50.5%)	N=193	22.5 [16.6; 25.0] 130 (67.4%)	0.61 [0.47; 0.80]	
PD-L1 CPS ≥ 1	N=175	43.9 [28.6; NR] 85 (48.6%)	N=171	23.0 [16.4; 26,3] 113 (66.1%)	0.60 [0.45; 0.79]	
Progression-Free Survival, Time To Event	N=196	15.2 [10.5; 23.3] 115 (58.7%)	N=193	10.2 [8.3; 12.2] 149 (77.2%)	0.57 [0.45; 0.73]	
PD-L1 CPS ≥ 1	N=175	15.3 [10.5; 29.1] 100 (57.1%)	N=171	10.3 [8.4; 12.3] 132 (77.2%)	0.56 [0.43; 0.73]	
Adverse Events	N=196	196 (100.0%)	N=193	193 (100.0%)	RR 1.0 [0.99; 1.01]	
Treatment-related Adverse Events	N=196	191 (97.5%)	N=193	190 (98.5%)	RR 0.99 [0.96; 1.02]	
Severe Treatment-related Adverse Events	N=196	145 (74.0%)	N=193	129 (66.8%)	RR 1.11 [0.97; 1.26]	

Severe Treatment-related Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation	N=196	80 (40.8%)	N=193	63 (32.6%)(	RR 1.25 [0.96; 1.63]	
Severe Treatment-related Adverse Events Leading to Death	N=196	1 (0.5%)	N=193	3 (1.6%)	RR 0.33 [0.03; 3,13]	
Treatment-related, immune-realted Adverse Events	N=196	87 (44.4%)	N=193	62 (32.1%)	RR 1.38 [1.07; 1.79]	
Severe Treatment-related, immune-realted Adverse Events	N=196	32 (16.3%)	N=193	11 (5.7%)	RR 2.86 [1.49; 5.52]	

1: Adjusted for age, BMI, stage of disease, depth of cervical invasion, LVSI, lymph node involvement, and ECOG status
2: Adjusted for age, BMI, stage of disease, LVSI, lymph node involvement, and ECOG status because of large amounts of missing data for depth of cervical invasion and tumor size.

DFS: Disease-Free Survival; **OS:** Overall Survival; **PFS:** Progression-Free Survival

Zusammenfassung

In der finalen Analyse der KEYNOTE-826-Studie, publiziert von Lorusso et al. im Jahr 2025, wurde der Zusatz von Pembrolizumab zur Standardchemotherapie und Bevacizumab bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Zervixkarzinom untersucht [24]. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 389 Patientinnen in der Bevacizumab-Subgruppe (Pembrolizumab-Arm: n=196; Placebo-Arm: n=193), wobei der Datenschnitt am 3. Oktober 2022 erfolgte. Im Gegensatz zur Publikation von Colombo 2021 wurde hier eine Subgruppenanalyse der Patientengruppen unter Komedikation mit Bevacizumab für alle Endpunkte durchgeführt.

Der Zusatz von Pembrolizumab verlängerte das mediane OS von 22,5 Monaten im Placeboarm auf 37,6 Monate im Pembrolizumabarm (HR 0,61; 95 %-KI: 0,47–0,80). In der Subgruppe mit PD-L1 CPS ≥ 1 war der Effekt noch ausgeprägter (Median OS: 43,9 vs. 23,0 Monate; HR 0,60; 95 %-KI: 0,45–0,79).

Auch das PFS profitierte vom Einsatz von Pembrolizumab mit einer medianen Zeit von 15,2 Monaten im Vergleich zu 10,2 Monaten im Kontrollarm (HR 0,57; 95 %-KI: 0,45–0,73). Die Ergebnisse waren konsistent in der PD-L1-positiven Subgruppe (HR 0,56).

Unerwünschte Ereignisse traten bei 100 % der Patientinnen in beiden Armen auf. Schwere therapiebezogene UE waren im Pembrolizumabarm etwas häufiger (74,0 % vs. 66,8 %; RR 1,11), ebenso Therapieabbrüche aufgrund schwerer UE (40,8 % vs. 32,6 %; RR 1,25). Immunvermittelte therapiebezogene UE waren im Pembrolizumabarm deutlich häufiger (44,4 % vs. 32,1 %; RR 1,38), darunter auch schwere Ereignisse (16,3 % vs. 5,7 %; RR 2,86).

13.2.3.2. Systematische Reviews / Metaanalysen

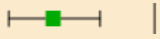
13.2.3.2.1. Chen 2024: The efficacy of immune checkpoint inhibitors on low PD-L1 cervical cancer

Table 15: Design des systematischen Reviews von Chen 2024

Studiendesigns	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Chen W, Zhang N, He Z, et al. The efficacy of immune checkpoint inhibitors on low PD-L1 cervical cancer: A meta-analysis. Health Sci Rep. 2024;7(5):e2069 [25]						
8 Studien: 6 retrospektive Studien und 2 RCTs Systematische Suche vom 01.05.2022 31.12.2022 RoB nach NOS ≥7	Erwachsene Patientinnen ≤ 75 Jahre mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom mit geringer PD-L1-Expression, therapienaiv ggü. Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren N=1.110 Keine Angaben zum FIGO-Stadium	Checkpoint-Inhibitoren	Keine Checkpoint-Inhibitoren	• Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS)	N/A Gemischter Review, AMSTAR-2 nicht angemessen	**4 Abwertung wg. erheblicher Indirektheit**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Chen 2024 [25]	Geringe PD-L1-Expression nicht Teil der Interessierenden Population; Gesamtpopulation aber in Publikation erhalten	Keine spezifischen Analysen der interessierenden Intervention, nur Pooling aller Checkpoint-Inhibtoren	Keine spezifischen Analysen des interessierenden Komparators Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo, nur Pooling aller Patientinnen ohne	Fehlende Endpunkte • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Toxizität		

Studiendesigns	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
			Checkpoint-Inhibitoren			

Table 16: Evidenztabelle zum systematischen Review von Chen 2024

Chen W, Zhang N, He Z, et al. The efficacy of immune checkpoint inhibitors on low PD-L1 cervical cancer: A meta-analysis. Health Sci Rep. 2024;7(5):e2069 [25]					
Eingeschlossene Publikationen	RCT: Colombo 2021, Tewari 2022 Non-RCT: Chung 2019, Frenel 2017, Lan 2020, Naumann 2019, Tamura 2019, Xu 2022 N=8				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Therapien mit ICI vs. Therapien ohne ICI**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Gesamtüberleben (OS), jegliche Therapie	N=7	0.82 [0.69; 0.96] p=0.02		N/V	
Gesamtüberleben (OS), ICI Monotherapie	N=7	HR 1.31 [1.08; 1.59] p<0.001		N/V	
Gesamtüberleben (OS), ICI Kombinationstherapien	N=7	HR 0.56 [0.46; 0.69] p<0.001		N/V	
Progressionsfreies Überleben (PFS), jegliche Therapie	N=6	0.91 [0.77; 1.07] p=0.25		N/V	
Progressionsfreies Überleben (PFS) ICI Monotherapie	N=6	2.33 [1.86 ; 2.92] p<0.001		N/V	
Progressionsfreies Überleben (PFS), ICI Kombinationstherapien	N=6	0.66 [0.55; 0.80] p<0.001		N/V	
N/V: nicht verfügbar					

Zusammenfassung

In die Metaanalyse von Chen 204 wurden insgesamt acht Studien eingeschlossen, darunter zwei randomisierte kontrollierte sowie sechs nicht-randomisierte Studien [25]. Aufgrund des heterogenen Studiendesigns ist eine Bewertung mittels AMSTAR-2 nicht möglich; der Evidenzgrad nach Oxford 2011 wurde mit Stufe 4 eingestuft.

Insgesamt deutet die gepoolte Analyse auf einen potenziellen Überlebensvorteil durch den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) hin, wobei jedoch erhebliche methodische Einschränkungen zu beachten sind. Für das Gesamtüberleben (OS) zeigte die Analyse über alle Therapien hinweg einen signifikanten Vorteil zugunsten von ICI-haltigen Regimen (HR 0,82 [0,69; 0,96]; p=0,02- Dieser Effekt war ausschließlich bei Kombinationstherapien mit ICI zu beobachten (HR 0,56 [0,46; 0,69]; p<0,001), während ICI-Monotherapien sogar mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert waren (HR 1,31 [1,08; 1,59]; p<0,001).

Ein ähnliches Muster zeigte sich beim progressionsfreien Überleben (PFS). Während ICI-Kombinationstherapien auch hier mit einem signifikanten Vorteil verbunden waren (HR 0,66 [0,55; 0,80]; p<0,001), zeigten Monotherapien eine deutliche Verschlechterung (HR 2,33 [1,86; 2,92]; p<0,001). Insgesamt war die gepoolte Effektgröße für PFS jedoch nicht signifikant (HR 0,91 [0,77; 1,07]; p=0,25).

Alle Ergebnisse sind aufgrund des Einschlusses einarmiger Studien, erheblicher Indirektheit – insbesondere infolge heterogener Interventionen und Studiendesigns – sowie fehlender Angaben zur Heterogenität lediglich hypothesengenerierend zu interpretieren. Eine belastbare Schlussfolgerung zur Wirksamkeit von ICI in der metastasierten Situation lässt sich aus der vorliegenden Evidenzbasis nicht ableiten. Des Weiteren befindet sich nur eine Studie in der Metaanalyse, welche die interessierende Patientinnenpopulation vollständig abdeckt, nämlich die KEYNOTE-826, abgebildet über Colombo 2024. Die Ergebnisse dieser Einzelstudie sind bereits in den Evidenztabellen zu RCTs abgedeckt (Kapitel 13.2.3.1.1). Aus diesen mannigfachen Gründen wird empfohlen, auf die Bewertung der Ergebnisse von Chen 2024 für die Erstellung der Empfehlungen zu verzichten.

13.2.3.2.2. Wang 2024: Clinical benefit analysis of PD-1 inhibitors in patients with advanced, recurrent or metastatic cervical cancer

Table 17: Design des systematischen Reviews von Wang 2024 (PICO 2)

Studiendesigns	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
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;15:1305810 [26]						
21 Studien aus 19 Publikationen: • 15 Beobachtungsstudien • 3 RCTs • 1 Expansionskohorte Systematische Suche bis September 2023 RoB-Bewertung: Cochrane RoB Tool (RCTs), IHE QA Checklist (Beobachtungsstudien), Newcastle-Ottawa Scale	Erwachsene Patientinnen (≥18 Jahre) mit fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom (ARMCC) N=2.097 Keine Angaben zum FIGO-Stadium	PD-1-Inhibitoren in verschiedenen Kombinationen: · PD-1-Inhibitor-Monotherapie (10 Studien · PD-1-Inhibitoren + Chemotherapie (5 Studien) · PD-1-Inhibitoren + Anti-angiogene Wirkstoffe (5 Studien) · PD-1-Inhibitoren + CTLA-4-Inhibitoren (1 Studie)	Variabel je nach Studiendesign: · Chemotherapie allein (in RCTs) · Historische Kontrollen oder keine Kontrolle (in Beobachtungsstudien)	Koprimäre Endpunkte: • Objektive Ansprechrate (ORR • Toxizität Sekundäre Endpunkte • 1-Jahres-Gesamtüberleben (OS) • 1-Jahres-progressionsfreies Überleben (PFS)	N/A Gemischter Review, AMSTAR-2 nicht angemessen	**4** für die gesamte Publikation
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						

Studiendesigns	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Wang 2024 [26]		Keine spezifischen Analysen der interessierenden Intervention, nur Pooling aller Checkpoint-Inhibtoren	Überwiegend einarmige Studien ohne direkten Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab + Placebo	Fehlende Endpunkte • Krankheits-freies Überleben (DFS)		2 für die Auswertung der interessierenden Vergleiche auf RCT-Niveau

Table 18: Evidenztabelle zum systematischen Review von Wang 2024 (PICO 2)

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;15:1305810 [26]					
Eingeschlossene Publikationen	RCT: Colombo 2021, Tewari 2022, Nishio 2023 Einzelarmstudien: Frenel 2017, Tamura 2019, Chung 2019, Friedman 2020, Rischin 2020, O'Malley 2021, Miller 2021, Huang 2021, Santin 2021, O'Malley 2022, Xia 2022, Ma 2022, Cheng A 2022, Cheng B 2022, Xu 2022, An 2023, Zheng A 2023, Zheng B 2023 N=21				
Outcome	**Studien pro Endpunkt**	**Effektschätzer:** **pre-operative conization before radical hysterectomy vs. no pre-operative conization before radical hysterectomy**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Survival, Time To Event	N=2	HR 0.65 [0.53; 0.81] p<0.001		I^2= 10%	
Progression-Free Survival, Time To Event	N=2	HR 0.63 [0.52; 0.77] p<0.001		I^2= 48.6%; p=0.143	
Adverse Events - TTE	N=3	RR 0.99 [0.89; 1.1] p=0.788		N/R	
Severe Adverse Events (Total) - TTE	N=3	RR 0.99 [0.91; 1.08] p=0.788		N/R	

Zusammenfassung

Wang et al. (2024) veröffentlichten einen systematischen Review mit Metaanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von PD-1-Inhibitoren bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom (ARMCC) [26]. Eingeschlossen wurden insgesamt 21 Studien mit 2.097 Patientinnen, darunter 3 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), 15 Beobachtungsstudien und 1 Expansionskohorte. Die systematische Suche erfolgte bis September 2023. Die Risikoabschätzung erfolgte getrennt für RCTs (Cochrane RoB Tool), Beobachtungsstudien (IHE-QA-Checkliste) sowie für Kohortenstudien (Newcastle-Ottawa-Scale), wobei die Qualität der eingeschlossenen Studien überwiegend als hoch eingestuft wurde.

Die eingeschlossenen Studien untersuchten verschiedene Therapieansätze mit PD-1-Inhibitoren, darunter Monotherapie, Kombination mit Chemotherapie, anti-angiogenen Substanzen oder CTLA-4-Inhibitoren. Primäre Endpunkte waren die objektive Ansprechrate (ORR) und die Toxizität, während das 1-Jahres-Überleben (OS), das 1-Jahres-PFS sowie OS und PFS als sekundäre Endpunkte berichtet wurden. In den drei eingeschlossenen RCTs zeigte sich im Vergleich zur Chemotherapie allein ein signifikanter Überlebensvorteil durch die Zugabe eines PD-1-Inhibitors (HR für OS 0,65; 95 %-KI: 0,53–0,81; HR für PFS 0,63; 95 %-KI: 0,52–0,77). Die Rate schwerer Nebenwirkungen war dabei nicht erhöht (RR 0,99; 95 %-KI: 0,89–1,10). Auch immunvermittelte Nebenwirkungen wie Hypo- oder Hyperthyreose traten in moderater Häufigkeit auf.

Im Hinblick auf die PICO-Frage der Leitliniengruppe besteht jedoch eine deutliche Indirektheit: Es wurden keine gezielten Daten zu Pembrolizumab in der Erstlinientherapie analysiert und war der Komparator (Chemotherapie ± Bevacizumab + Placebo) war nur in wenigen RCTs enthalten und nicht Gegenstand spezifischer Subgruppenanalysen. Für die Gesamtbewertung ist aufgrund der dominierenden nicht-randomisierten Studien von einem Evidenzniveau LoE 4 (Oxford 2011) auszugehen. Für die innerhalb des Reviews separat ausgewerteten RCTs, die PD-1-Inhibitoren + Chemotherapie vs. Chemotherapie allein vergleichen, liegt jedoch eine populations- und interventionsnahe Evidenz vor, sodass diese Subanalyse gemäß Oxford 2011 als LoE 2 eingestuft werden kann.

.

13.2.3.3. Zusammenfassende Schlussfolgerungen im Kontext der PICO-Frage

Die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab bei Patientinnen mit persistierendem, rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinie basiert vorrangig auf der randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE-826 sowie mehreren systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Die zentrale Studie [21, 24] zeigt konsistent einen signifikanten Vorteil für Pembrolizumab hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zu einer Standardtherapie mit Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo. In der Subgruppe mit Komedikation von Bevacizumab lag das mediane OS bei 37,6 Monaten im Pembrolizumabarm gegenüber 22,5 Monaten im Kontrollarm (HR 0,61; 95 %-KI: 0,47–0,80). Das PFS wurde auf 15,2 vs. 10,2 Monate verlängert (HR 0,57; 95 %-KI: 0,45–0,73). Diese Ergebnisse bestätigen sich insbesondere bei PD-L1-positiven Patientinnen.

Hinsichtlich der Toxizität war die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse in beiden Armen nahezu gleich (100 %), allerdings zeigten sich unter Pembrolizumab höhere Raten schwerwiegender therapieassoziierter Ereignisse (74,0 % vs. 66,8 %) und Therapieabbrüche (40,8 % vs. 32,6 %). Immunvermittelte Nebenwirkungen traten unter Pembrolizumab signifikant häufiger auf (RR 1,38; 95 %-KI: 1,07–1,79), wobei auch schwere Verläufe (RR 2,86; 95 %-KI: 1,49–5,52) vermehrt beobachtet wurden.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [22] ergaben ein heterogenes Bild. Lediglich die Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D-VAS war signifikant verlängert (HR 0,75; p = 0,027), während für andere patientenberichtete Endpunkte keine signifikanten Unterschiede vorlagen. Die Aussagekraft ist durch geringe Rücklaufquoten und hohe Abbruchraten eingeschränkt.

Zwei systematische Reviews [25, 26] untersuchten verschiedene Kombinationen von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI). Während sich in gepoolten Analysen für ICI-Kombinationstherapien Vorteile im OS (HR 0,56) und PFS (HR 0,66) zeigten, waren ICI-Monotherapien mit schlechteren Outcomes verbunden. Aufgrund erheblicher Indirektheit, heterogener Interventionen und methodischer Mängel (z. B. viele einarmige Studien) ist die Evidenz dieser Reviews mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet (Oxford 2011: LoE 4). Nur die Subanalyse der RCTs innerhalb der Metaanalyse von Wang (einschl. KEYNOTE-826) lässt mit Einschränkung eine populationsnahe Evidenz auf Stufe 2 zu.

Insgesamt zeigt die Evidenzlage, dass Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (± Bevacizumab) in der Erstlinientherapie des metastasierten Zervixkarzinoms mit einem signifikanten Überlebensvorteil einhergeht. Die Resultate der Subgruppe mit Bevacizumab-Komplementation stützen die PICO-Frage. Die Evidenz wird auf Oxford-Niveau 2 eingestuft, bis auf für die patientenberichteten Endpunkte zur Lebensqualität, für die aufgrund des offenen Studiendesigns eine subjektive Verzerrung nicht auszuschließen ist (dort LoE 3).

13.2.4. PICO-Frage 3: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Atezolizumab)

PICO-Frage 3: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Atezolizumab)

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit persistiertem, rezidiviertem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom (Erstelinie)	Chemotherapie und Bevacizumab und Atezolizumab	Chemotherapie und Bevacizumab und Placebo	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

13.2.4.1. BEATcc-Studie

Table 19: Design der BEATcc-Studie

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
BEATcc NCT03556839	Frauen ≥18 Jahre mit metastsiertem oder rezdiviertem Zervixkarzinom (Stadium IVB), therapieresistent ggü. Kurativer chirurgischer oder Radiotherapie in der Erstlinie Keine Angaben zum FIGO-Klassifikationssystem	Atezolizumab + Bevacizumab + Chemotherapie N=206	Bevacizumab + Chemotherapie N=204	Koprimär: • Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS) Sekundär: • Objektes Ansprechen (ORR) • Dauer des Ansprechend (DOR)	Gernges Risiko	2

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
				• Lebensqualität • Toxizität		
Unterschiede zur PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Oaknin 2024 [27] Datenschnitt 17.07.2023	Keine	Keine	Kein	Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS)		

13.2.4.1.1. Oaknin 2024: Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc)

Table 20: Evidenztabelle zu Oaknin 2024

Oaknin A, Gladieff L, Martínez-García J, 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):31-43 [27]						
Outcome	Atezolizumab + Bevacizumab + Chemotherapie **N=206**		**Bevacizumab + Chemotherapie N=204**		**Effektschätzer**	
Overall Survival, Time To Event	N=206	32.1 [25.3; 36.8] 105 (51.0%)	N=204	22.8 [20.3; 28] 129 (63.2%)	HR 0.68 [0.52; 0.88] p=0.0046 RR 0.81 [0.68; 0.955]	
Progression-Free Survival, Time To Event	N=206	13.7 [12.3; 16.6] 138 (67.0%)	N=204	10.4 [9.7; 11.7] 166 (81.4%)	HR 0.62 [0.49; 0.78] p<0.0001 RR 0.82 [0.733; 0.925]	
Adverse Events (Total)	N=205	161 (78.5%)	N=199	149 (74.9%)	RR 1.05 [0.942; 1.168] p=0.3848	
Adverse Events leading to Treatment Discontinuation	N=205	31 (15.1%)	N=199	31 (15.6%)	RR 0.97 [0.614; 1.535] p=0.8989	
Adverse Events leading to Death	N=205	7 (3.4%)	N=199	6 (3.0%)	RR 1.13 [0.387; 3.311] p=0.8202	
Treatment-related Adverse Events leading to Death	N=206	3 (1.5%)	N=204	0 (0.0%)	RR 6.93 [0.36; 133.372] p=0.1994	
RoB: Risk of Bias**; LoE:** Level of Evidence						

Zusammenfassung

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 [27]. Die Patientinnen (n = 410) wurden randomisiert auf zwei Behandlungsarme verteilt: Atezolizumab + Bevacizumab + Chemotherapie (n = 206) versus Bevacizumab + Chemotherapie 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).

13.2.4.2. Systematische Reviews / Metaanalysen

13.2.4.2.1. Wang 2024: Clinical benefit analysis of PD-1 inhibitors in patients with advanced, recurrent or metastatic cervical cancer

Table 21: Design des systematischen Reviews von Wang 2024 (PICO 3)

Studiendesigns	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
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;15:1305810 [26]						
21 Studien aus 19 Publikationen: • 15 Beobachtungsstudien • 3 RCTs • 1 Expansionskohorte Systematische Suche bis September 2023 RoB-Bewertung: Cochrane RoB Tool (RCTs), IHE QA Checklist (Beobachtungsstudien), Newcastle-Ottawa Scale	Erwachsene Patientinnen (≥18 Jahre) mit fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom (ARMCC) N=2.097 Keine Angaben zum FIGO-Klassifikationssystem	PD-1-Inhibitoren in verschiedenen Kombinationen: · PD-1-Inhibitor-Monotherapie (10 Studien · PD-1-Inhibitoren + Chemotherapie (5 Studien) · PD-1-Inhibitoren + Anti-angiogene Wirkstoffe (5 Studien) · PD-1-Inhibitoren + CTLA-4-Inhibitoren (1 Studie)	Variabel je nach Studiendesign: · Chemotherapie allein (in RCTs) · Historische Kontrollen oder keine Kontrolle (in Beobachtungsstudien)	Koprimäre Endpunkte: • Objektive Ansprechrate (ORR • Toxizität Sekundäre Endpunkte • 1-Jahres-Gesamtüberleben (OS) • 1-Jahres-progressionsfreies Überleben (PFS)	N/A Gemischter Review, AMSTAR-2 nicht angemessen Ausschließlich historische Daten ohne Vergleichsarm; signifikante Heterogenität, nur 11 Patienten (12,7%) mit interessierender Intervention	4

Studiendesigns	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Wang 2024 [26]		Keine spezifischen Analysen der interessierenden Intervention, nur Pooling aller Checkpoint-Inhibtoren	Überwiegend einarmige Studien ohne direkten Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab + Placebo	Fehlende Endpunkte • Krankheits-freies Überleben (DFS)		**4**

Table 22: Evidenztabelle zum systematischen Review von Wang 2024 (PICO 3)

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;15:1305810 [26]					
Eingeschlossene Publikationen	Nur Friedmann 2020 mit interessierender Patientenpopulation [28] Insgesamt N=19				
Outcome	**Studien pro Endpunkt**	**Gepoolte Daten aus den Einzelarmen**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
1-Jahres Gesamtüberlebensrate	N=3	67.18% [48,57%; 85.79%]		I^2 = 71.5%, P 0.0030	

Zusammenfassung

Die interessierende Intervention wurde ausschließlich in einer einarmigen Studie und lediglich am Gesamtüberleben an 11 Patientinnen untersucht [28]. Diese Studie war nicht vergleichend angelegt, sodass lediglich historische Einzelarmdaten vorliegen, die nicht geeignet sind, um die vorliegende PICO-Frage adäquat zu beantworten.

Die Ergebnisse dreier Beobachtungsstudien (Xia 2022, Friedman 2020 und Xu 2022) berichteten eine gepoolte 1-Jahres-Überlebensrate von 67,18 % [48,57 %; 85,79 %] für PD-L1-Inhibitor-basierte Therapien, jedoch ebenfalls ohne Vergleich mit einem Komparator.

Auf die Darstellung der Toxizitätsdaten wurde in diesem Bericht verzichtet, da die interessierende Intervention nur einen vernachlässigbaren Anteil der eingeschlossenen Patientinnen ausmachte (11 von 2.097 Patientinnen = 0,52 %). Eine sinnvolle Interpretation der gepoolten Sicherheitsdaten in Bezug auf die PICO-Frage ist daher nicht möglich.

Die vorliegenden Daten sind nicht geeignet, um als Evidenzgrundlage zur Beantwortung der PICO-Frage herangezogen zu werden. Sie stellen lediglich historische Beobachtungsdaten dar, die auch nicht zur Hypothesengenerierung geeignet sind. Aus Gründen der Vollständigkeit werden sie erwähnt, sollten jedoch nicht zur Formulierung von Leitlinienempfehlungen verwendet werden.

13.2.4.3. Zusammenfassende Schlussfolgerungen im Kontext der PICO-Frage

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Chemotherapie und Bevacizumab bei Frauen mit persistierendem, rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie liegt primär die hochwertige BEATcc-Studie als Evidenzgrundlage vor. Diese randomisierte, offene Phase-3-Studie mit 410 Patientinnen untersuchte die Dreifachkombination aus Atezolizumab, Bevacizumab und Chemotherapie im Vergleich zur Standardtherapie aus Bevacizumab und Chemotherapie.

Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten klinischen Nutzen der Atezolizumab-haltigen Therapie. Das Gesamtüberleben verbesserte sich um 9,3 Monate von 22,8 Monaten im Kontrollarm auf 32,1 Monate im Interventionsarm, was einer Risikoreduktion von 32% entspricht (HR 0,68; 95%-KI: 0,52–0,88; p=0,0046). Ebenso konnte das progressionsfreie Überleben um 3,3 Monate von 10,4 auf 13,7 Monate verlängert werden (HR 0,62; 95%-KI: 0,49–0,78; p<0,0001) [27].

Hinsichtlich der Sicherheit erwies sich die Dreifachkombination als tolerabel. Die Gesamtrate schwerer Nebenwirkungen unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Behandlungsarmen (78,5% versus 74,9%), ebenso wenig die Rate der behandlungsbedingten Therapieabbrüche (15,1% versus 15,6%). Obwohl im Atezolizumab-Arm numerisch mehr behandlungsbedingte Todesfälle auftraten (1,5% versus 0%), war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant [27].

Die parallel identifizierte Metaanalyse von Wang et al. trägt aufgrund erheblicher methodischer Limitationen nicht zur Evidenzbewertung bei, da die interessierende Intervention nur bei 11 von 2.097 Patientinnen untersucht wurde und überwiegend einarmige Studien ohne adäquate Kontrollgruppen eingeschlossen wurden [26].

Die vorliegende Evidenz aus der BEATcc-Studie belegt somit einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Überlebensvorteil der Atezolizumab-haltigen Dreifachkombination bei Frauen mit metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie bei akzeptablem Sicherheitsprofil.

13.2.5. PICO-Frage 4: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Cadonilimab)

PICO-Frage 4: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Cadonilimab)

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit persistiertem, rezidiviertem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom (Erstlinie)	Chemotherapie ± Bevacizumab und Cadonilimab	Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

13.2.5.1. COMPASSION-13

Table 23: Design der COMPASSION-13-Studie

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	Bewertung	LoE
COMPASSION-13 NCT04868708 Nicht-randomisierte, offene Studie mit sequenzieller Zuordnung	Erwachsene Frauen mit metastasiertem oder rezidiviertem Zervixkarzinom ohne vorhergehende systemische Therapie	Kohorte A-15: Cadonilimab 15 mg/kg Q3W + Chemotherapie (Paclitaxel + Cisplatin/Carboplatin), N=15 Kohorte A-10: Cadonilimab 10 mg/kg Q3W + Chemotherapie, N=16 Kohorte B-10: Cadonilimab	N/A	Primärer Endpunkt: • Toxizität Sekundäre Endpunkte: • Objektive Ansprechrate (ORR) • Krankheitskontrollrate (DCR) • Dauer des Ansprechens (DoR)	Studiendesign-bedingte Limitationen: Nicht-randomisiert: Keine Zufallsverteilung der Patienten, erhöhtes Risiko für Selektionsbias Keine Kontrollgruppe: Einarmige Studie ohne direkten Vergleich zu einer Standardtherapie	4

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	Bewertung	LoE
		10 mg/kg Q3W + Chemotherapie + Bevacizumab, N=14		• Progressionsfreies Überleben (PFS) • Gesamtüberleben (OS)	Sequenzielle Zuordnung: Systematische Verzerrung möglich durch zeitliche Faktoren Offenes Design: Keine Verblindung, Risiko für Beobachtungs- und Bewertungsbias <u>Weitere limitierende Faktoren:</u> Sehr kleine Stichprobengröße: N=45 (aufgeteilt in 3 Kohorten mit 14-16 Patienten) Primärer Endpunkt Toxizität: Studie ist primär auf Sicherheit, nicht auf Wirksamkeit ausgelegt Keine statistische Power: Zu kleine Gruppen für aussagekräftige Wirksamkeitsanalysen	

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	Bewertung	LoE
					Dosisfindungsstudie: exploratorischer Charakter <u>Einordnung:</u> Diese Studie entspricht einer Phase-I/II-Dosisfindungsstudie und ist nicht geeignet, um definitive Aussagen zur Wirksamkeit zu treffen oder Leitlinienempfehlungen zu begründen	
Unterschiede gegenüber der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Lou 2024 [29] Datenschnitt 13.02.2023	Keine	Keine	Kein Komparator definiert	Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS)		

13.2.5.1.1. Lou 2024: Cadonilimab Combined with Chemotherapy with or without Bevacizumab as First-Line Treatment in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (COMPASSION-13)

Table 24: Evidenztabelle zum systematischen Review von Lou 2024

Lou H, Cai H, Huang X, 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):1501-1508 [29]			
Studiendesign	Kohortenstudie		
Outcome	Cadonilimab+Chemotherapie± Bevacizumab		
Geamtüberleben (OS)		**Median**	**12-Monats-Rate**
Kohorte A-15	15	N/E	93.3%
Kohorte A-10	17	N/E	87.5%
Kohorte B-10	14	N/E	N/A
Progressionsfreies Überleben (PFS)			
Kohorte A-15	15	11.10 [5.5;]	N/A
Kohorte A-10	17	7.06 [4.1;]	N/A
Kohorte B-10	14	[;]	N/A
	N	**n**	**Rate**
Severe Treatment-related Adverse Events	46	33	73,3%
Immune-related Adverse Events	46	29	64.4%
Severe Immune-related Adverse Events	46	9	20.0%
Treatment-related Adverse Events leading to Treatment Discontinuation	46	7	15.6%
Treatment-related Adverse Events leading to Death	46	1	2.2%

Zusammenfassung

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) [29]. 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.

Ein Median des Gesamtüberlebens (OS) wurde in keiner Kohorte erreicht; 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 %).

Aufgrund des nicht-randomisierten Designs, des fehlenden Kontrollarms sowie eines hohen Verzerrungspotenzials ist die Evidenzqualität nach Oxford 2011 niedrig (LoE 4). Die Ergebnisse lassen erste Hinweise auf Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie mit Cadonilimab zu, können jedoch keine belastbaren Aussagen zur Überlegenheit gegenüber einer Standardtherapie machen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns eignen sich die Daten nicht zur Beantwortung der PICO-Frage und sollten nicht als Grundlage für die Formulierung von Leitlinienempfehlungen herangezogen werden.

13.2.5.2. COMPASSION-16

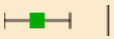
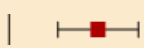
Table 25: Design der Studiendesign der COMPASSION-16-Studie

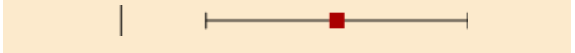
Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
COMPASSION-16 NCT04982237 Randomized, Parallel, PHASE3 quadruple-blind study	Erwachsene Frauen mit metastasiertem oder rezidiviertem Zervixkarzinom (FIGO Stadium IV) ohne vorhergehende systemische Therapie	Cadonilimab+chemotherapy± bevacizumab (N=222)	Placebo+chemotherapy± bevacizumab (N=223)	Koprimär: • Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS) Sekundär:	Niedriges Verzerrungspotenzial	2

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
	Keine Angaben zum FIGO-Klassifikationssystem			• Objektes Ansprechen (ORR) • Dauer des Ansprechend (DOR) • Zeit bis zum Ansprechen (TTR) • Toxizität		
Unterschiede gegenüber der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Wu 2024 [30] Datenschnitt 04.09.2024 (Interimsanalyse PFS), 30.04.2024 (Interimsanalyse OS)	Keine	Keine	Kein	Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS)		2

13.2.5.2.1. Wu 2024: Cadonilimab plus platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab as first-line treatment for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (COMPASSION-16)

Table 26: Evidenztabelle zum systematischen Review von Wu 2024

Wu X 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 (London, England) vol. 404,10463 (2024): 1668-1676 [30]						
Outcome	Cadonilimab+Chemotherapie± Bevacizumab N=222		Placebo+Chemotherapie± Bevacizumab N=223		**Effektschätzer**	
Overall Survival, Time To Event[1,2]	N=222	[27;] 138 (62.2%)	N=223	22.8 [17.6; 29] 108 (48.4%)	HR 0.64 [0.48; 0.86] p=0.0011 RR 1.28 [1.083; 1.521]	
Subgruppe Bevacizumab als Komedikation						
Ja	N=0	[;]	N=0	[;]	HR 0.84 [0.56; 1.26]	
Nein	N=0	[;]	N=0	[;]	HR 0.5 [0.33; 0.75]	
Progression-Free Survival, Time To Event[3]	N=222	12.7 [11.6; 16.1]	N=223	8.1 [7.7; 9.6]	HR 0.62 [0.49; 0.8] p<0.0001	
Subgruppe Bevacizumab als Komedikation						
Ja	N=0	[;]	N=0	[;]	HR 0.81 [0.58; 1.13]	
Nein	N=0	[;]	N=0	[;]	HR 0.46 [0.32; 0.66]	
Adverse Events	N=226	225 (99.6%)	N=219	219 (100.0%)	RR 1 [0.983; 1.008] p=0.4893	
Severe Adverse Events	N=226	193 (85.4%)	N=219	176 (80.4%)	RR 1.06 [0.976; 1.157] p=0.1604	
Adverse Events leading to Treatment Discontinuation	N=226	63 (27.9%)	N=219	23 (10.5%)	RR 2.65 [1.71; 4.121] p=0.0000	
Adverse Events leading to Death	N=226	12 (5.3%)	N=219	7 (3.2%)	RR 1.66 [0.666; 4.141] p=0.2761	

Immun-related Advers Events	N=226	103 (45.6%)	N=219	15 (6.9%)	RR 6.65 [4.001; 11.067] p=0.0000	
Severe Immun-related Advers Events	N=226	22 (9.7%)	N=219	2 (0.9%)	RR 10.66 [2.537; 44.791] p=0.0012	
Treatment-related Adverse Events	N=226	225 (99.6%)	N=219	219 (100.0%)	RR 1 [0.983; 1.008] p=0.4893	
Severe Tretament-related Adverse Events	N=226	186 (82.3%)	N=219	173 (79.0%)	RR 1.04 [0.951; 1.141] p=0.3784	
Treatment-related Adverse Events leading to Death	N=226	9 (4.0%)	N=219	6 (2.7%)	RR 1.45 [0.526; 4.015] p=0.4707	

1: Datenschnitt vom 30.04.2024
2: nach 24 Monaten
3: Datenschnitt vom 03.09.2024

AE: Adverse Events; **AE-D:** Adverse Events Leading to Death; **CTCAE ≥3:** Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; **OS:** Overall Survival; **PFS:** Progression-Free Survival; **TAE:** Treatment-related Adverse Events; **TAE-D:** Treatment-related Adverse Events Leading to Death

Zusammenfassung

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 [30]. 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]).

13.2.5.3. Zusammenfassende Schlussfolgerungen im Kontext der PICO-Frage

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 mit unterschiedlicher Aussagekraft.

Die COMPASSION-13-Studie ist eine einarmige, nicht-randomisierte Phase-I/II-Kohortenstudie mit insgesamt 46 Patientinnen, die in drei Dosierungs- und Behandlungskohorten eingeschlossen wurden [29]. Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe, der kleinen Fallzahlen und des explorativen Designs (primärer Endpunkt: Sicherheit) ist die Evidenzqualität sehr gering (Oxford 2011: LoE 4). Erste Hinweise auf ein verlängertes progressionsfreies Überleben (z. B. 11,1 Monate in Kohorte A-15) und hohe 12-Monats-Überlebensraten (bis zu 93,3 %) sind erkennbar, jedoch methodisch stark limitiert. Das Nebenwirkungsprofil zeigt hohe Raten schwerwiegender (≥ Grad 3) therapie- und immunvermittelter Nebenwirkungen (73,3 % bzw. 20,0 %).

Demgegenüber bietet die COMPASSION-16-Studie als randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie deutlich robustere Evidenz (LoE 2) [30]. In dieser Studie mit 445 Patientinnen zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Cadonilimab hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR 0,64; 95 %-KI: 0,48–0,86; p=0,0011) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,62; 95 %-KI: 0,49–0,80; p<0,0001). Subgruppenanalysen deuten darauf hin, dass der Effekt insbesondere bei Patientinnen ohne Bevacizumab stärker ausgeprägt war (OS: HR 0,50; PFS: HR 0,46), während unter gleichzeitiger Gabe von Bevacizumab kein signifikanter Vorteil nachweisbar war.

Bezüglich der Sicherheit waren nahezu alle Patientinnen in beiden Gruppen von Nebenwirkungen betroffen. Während die Gesamtrate schwerer Nebenwirkungen vergleichbar war, traten unter Cadonilimab deutlich häufiger therapiebedingte Behandlungsabbrüche (27,9 % vs. 10,5 %) sowie immunvermittelte Nebenwirkungen auf (45,6 % vs. 6,9 %, schwere Verläufe 9,7 % vs. 0,9 %).

Die Kombination von Cadonilimab mit platinhaltiger Chemotherapie zeigt in einer randomisierten Studie signifikante Vorteile hinsichtlich OS und PFS bei akzeptabler, jedoch erhöht immunassoziierter Toxizität. Aufgrund der eingeschränkten Signifikanz der Subgruppe mit Bevacizumab besteht Unsicherheit bezüglich der optimalen Kombinationsstrategie. Die Evidenzbasis wird durch COMPASSION-16 mit einem LoE 2 gestützt, während COMPASSION-13 lediglich hypothesengenerierende Hinweise liefert. Eine abschließende Bewertung zur Rolle von Cadonilimab im Therapiestandard erfordert weitere Bestätigung, insbesondere zur Rolle von Bevacizumab als Komedikation.

13.2.6. PICO-Frage 5: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Cemiplimab)

PICO-Frage 5: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Cemiplimab)

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit persistiertem, rezidiviertem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom (ab zweite Linie)	Cemiplimab	Mono-Chemotherapie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

13.2.6.1. EMPOWER CERVICAL-1-Studie

Table 27: Design der EMPOWER CERVICAL 1-Studie

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	Bewertung	LoE
EMPOWER-CERVICAL-1 NCT03257267 Open label-RCT	Erwachsene Frauen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom Keine Angaben zum FIGO-Stadium	Cemiplimab, N=304	Chemotherapie, N=304	Primärer Endpunkt: • Gesamtüberleben (OS) Sekundäre Endpunkte: • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Objektive Ansprechrate (ORR)	Einige Bedenken	2

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	Bewertung	LoE
				• Dauer des Ansprechens (DoR) • Lebensqualität: (EORTC QLQ-C30)		
Unterschiede gegenüber der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Oaknin 2022 [31]	Keine	Keine	Keine	Fokus auf patientenberichtete Outcomes Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Toxizität	Hohes Risiko	3
Tewari 2022 [32]	Keine	Keine	Keine	Fokus auf Überlebensdaten Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS)	Einige Bedenken	2

13.2.6.1.1. Oaknin 2022: EMPOWER CERVICAL-1: Effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical cancer

Table 28: Evidenztabelle zu Oaknin 2022

Oaknin A, Monk BJ, Vergote I, 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;174:299-309 [31]

Outcome		Cemiplimab N=304		Chemotherapie N=304	Effektschätzer
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC[1,2,3]	N=304	7.33 [5.82; 13.47] 1.51 ±1.74	N=304	4.17 [2.92; 7.26] 10.55 ±2.31	HR 0.7 [0.54; 0.9] p=0.0059 LSMD -9.05 [-14.05; -4.04]
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC[1,2,3]	N=304	13.51 [10.12;] -4.73 ±2.08	N=304	6.47 [4.17; 9.69] 5.51 ±2.77	HR 0.57 [0.42; 0.77] p=0.0002 LSMD -10.23 [-16.2; -4.26]
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTD[2,4]	N=304	18.85 [9.82;] 1.01 ±154	N=304	8.84 [6.97;] -6.81 ±2.12	HR 0.63 [0.46; 0.87] p=0.004 LSMD 7.81 [3.3; 12.33]
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTD[2,3,4]	N=304	14.55 [9.79; 20.8] -0.45 ±1.39	N=304	9.72 [5.82; 12.71] -8.70 ±1.83	HR 0.66 [0.48; 0.89] p=0.006 LSMD 8.26 [4.29; 12.22]
Kontinuierliche Endpunkte					
EORTC QLQ-C30 (Constipation)[1]	N=304	-0.95 ±2.13	N=304	5.33 ±2.67	LSMD -6.28 [-11.96; -0.7] p=0.0303
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea)[1]	N=304	0.06 ±1.32	N=304	0.50 ±1.79	LSMD -0.44 [-4.3; 3.42] p=0.8231
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea)[1]	N=304	1.11 ±1.69	N=304	5.07 ±2.22	LSMD -3.96 [-8.73; 0.8] p=0.1023
EORTC QLQ-C30 (Insomnia)[1]	N=304	-2.43 ±2.14	N=304	6.39 ±2.76	LSMD -8.82 [-14.71; -2.93] p=0.0035

Oaknin A, Monk BJ, Vergote I, 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;174:299-309 [31]						
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite)[1]	N=304	-3.14 ±1.83	N=304	8.15 ±2.5	LSMD -11.3 [-16.58; -6.02] p<0.0001	
EORTC QLQ-C30 (Nausea)[1]	N=304	0.84 ±1.24	N=304	7.89 ±1.7	LSMD -7.04 [-10.61; -3.48] p=0.0001	
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function)[4]	N=304	-1,08 ±143	N=304	-5.02 ±1.89	LSMD 3.95 [-0.13; 8.02] p=0.0574	
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function)[4]	N=304	5.10 ±1.41	N=304	-2.10 ±1.96	LSMD 7.2 [3.01; 11.39] p=0.0008	
EORTC QLQ-C30 (Role Function)[4]	N=304	2.39 ±1.73	N=304	-10.71 ±2.27	LSMD 13.1 [8.26; 17.93] p<0.0001	
EORTC QLQ-C30 (Social Function)[4]	N=304	2.54 ±1.77	N=304	-5.10 ±2.2	LSMD 7.64 [2.96; 12.32] p=0.0015	

Zusammenfassung

Die EMPOWER CERVICAL-1-Studie (NCT03257267) ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Cemiplimab mit einer Standard-Chemotherapie bei erwachsenen Frauen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom verglichen wurde (jeweils N=304). Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), sekundäre Endpunkte umfassten das progressionsfreie Überleben (PFS), die objektive Ansprechrate (ORR), die Dauer des Ansprechens (DoR) sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30).

In der Publikation von Oaknin et al. (2022) lag der Fokus auf den patientenberichteten Endpunkten [31]. Aufgrund des offenen Studiendesigns und den subjektiv berichteten Endpunkten wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft und ein Evidenzgrad von 3 nach Oxford 2011 attestiert. Es zeigten sich unter Cemiplimab im Vergleich zur Chemotherapie signifikante Verbesserungen in mehreren Domänen der Lebensqualität. So verlängerte sich z. B. die Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) bei Fatigue (HR 0,7; p=0,0059), Schmerzen (HR 0,57; p=0,0002), globalem Gesundheitsstatus (HR 0,63; p=0,004) sowie körperlicher Funktion (HR 0,66; p=0,006) signifikant zugunsten von Cemiplimab. Die mittleren Unterschiede (LSMD) fielen ebenfalls zugunsten von Cemiplimab aus, etwa bei Fatigue mit -9,05 Punkten oder bei Schmerzen mit -10,23 Punkten.

Auch kontinuierliche Endpunkte zeigten deutliche Unterschiede zugunsten von Cemiplimab, z. B. bei Schlaflosigkeit (LSMD -8,82; p=0,0035), Appetitverlust (LSMD -11,3; p<0,0001), Übelkeit (LSMD -7,04; p=0,0001) und emotionaler Funktion (LSMD +7,2; p=0,0008). Für andere Domänen wie kognitive Funktion oder Dyspnoe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

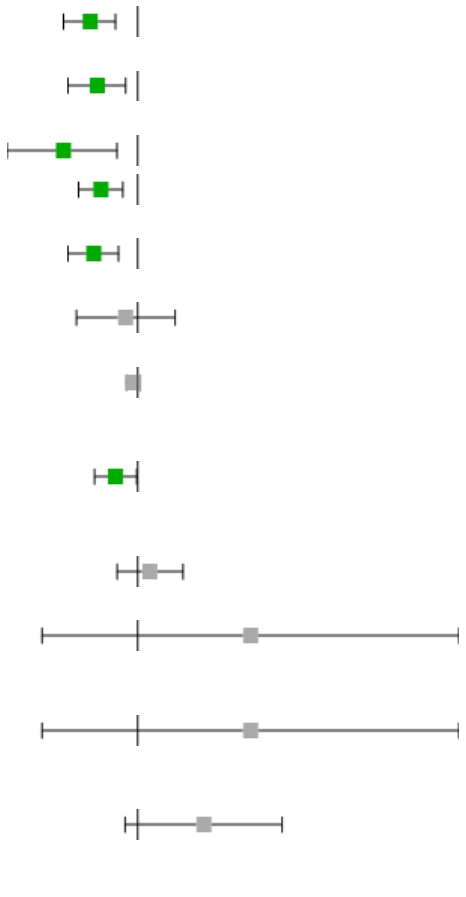
Insgesamt weist die Studie eine hohe Relevanz für patientenorientierte Endpunkte auf, zeigt aber Unterschiede zur PICO-Frage der Leitliniengruppe, etwa durch fehlende Auswertung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) oder von Toxizitätsdaten. Tewari 2022: Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer.

13.2.6.1.2. Tewari 2022: Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer

Table 29: Evidenztabelle zu Tewari 2022

Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med. 2022;386(6):544-555 [32]

Outcome	Cemiplimab N=304		Chemotherapie N=304		Effektschätzer
Overall Survival, Time To Event[1]	N=304	12.0 [10.3; 13.5]	N=304	8.5 [7.5; 9.6]	HR 0.69 [0.56; 0.84] p<0.001
Overall Survival, Time To Event[2]	N=239	11.1 [9.2; 13.4]	N=238	8.8 [7.6; 9.8]	HR 0.73 [0.58; 0.91] p=0.006
Overall Survival, Time To Event[3]	N=239	13.3 [9.6; 17.6]	N=238	7.0 [5.1; 9.7]	HR 0.56 [0.36; 0.85]
Progression-Free Survival, Time To Event[1]	N=304	2.8 [2.6; 3.9]	N=304	2.9 [2.7; 3.4]	HR 0.75 [0.63; 0.89] p<0.001
Progression-Free Survival, Time To Event[2]	N=239	2.8 [2.6; 4]	N=238	2.9 [2.7; 3.9]	HR 0.71 [0.58; 0.86] p<0.001
Progression-Free Survival, Time To Event[3]	N=239	2.7 [2.3; 4]	N=238	2.8 [2; 3.2]	HR 0.91 [0.62; 1.34]
Adverse Events	N=300	265 (88.3%)	N=290	265 (91.4%)	RR 0.97 [0.916; 1.021] p=0.2205
Severe Adverse Events (Total)	N=300	135 (45.0%)	N=290	155 (53.4%)	RR 0.84 [0.714; 0.993] p=0.0408
Serious Adverse Events	N=300	89 (29.7%)	N=290	78 (26.9%)	RR 1.1 [0.852; 1.427] p=0.4558
AE-D	N=300	5 (1.7%)	N=290	2 (0.7%)	RR 2.42 [0.473; 12.358] p=0.2892
Severe AE-D	N=300	5 (1.7%)	N=290	2 (0.7%)	RR 2.42 [0.473; 12.358] p=0.2892
AE-Disc	N=300	26 (8.7%)	N=290	15 (5.2%)	RR 1.68 [0.906; 3.098] p=0.0998



Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med. 2022;386(6):544-555 [32]						
Severe AE-Disc	N=300	20 (6.7%)	N=290	11 (3.8%)	RR 1.76 [0.857; 3.603] p=0.1236	

1: Gesamtpopulation
2: Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom
3: Patientinnen mit Adonkarzinom oder adenosquamösem Karzinom

AE: Adverse Events; **AE-D:** Adverse Events Leading to Death; **CTCAE ≥3:** Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; **OS:** Kopie von Overall Survival; **PFS:** Progression-Free Survival; **SAE:** Serious Adverse Events

Zusammenfassung

In der randomisierten, offenen Phase-3-Studie von Tewari et al. (2022) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab im Vergleich zur Chemotherapie bei Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom untersucht [32]. Insgesamt wurden 608 Frauen randomisiert (jeweils 304 pro Arm). 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 traten in beiden Gruppen häufig auf (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; $p = 0,0408$). Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) sowie therapiebedingte Todesfälle oder Therapieabbrüche waren insgesamt vergleichbar zwischen den Gruppen, ohne statistisch signifikante Unterschiede.

Zusammenfassend zeigt die Studie einen signifikanten Überlebensvorteil für Cemiplimab mit einer tendenziell besseren Verträglichkeit hinsichtlich schwerer Nebenwirkungen im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie.

13.2.6.2. Systematische Reviews / Metaanalysen

13.2.6.2.1. Chen 2024: The efficacy of immune checkpoint inhibitors on low PD-L1 cervical cancer

Table 30: Design des systematischen Reviews von Chen 2024

Studiendesigns	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Chen W, Zhang N, He Z, Li Q, Wang Y, Lou W, et al. The efficacy of immune checkpoint inhibitors on low PD-L1 cervical cancer: A meta-analysis. Health Sci Rep. 2024;7(5):e2069 [25]						
8 Studien: 6 retrospektive Studien und 2 RCTs Systematische Suche vom 01.05.2022 31.12.2022 RoB nach NOS ≥7	Erwachsene Patientinnen ≤ 75 Jahre mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom mit geringer PD-L1-Expression, therapienaiv ggü. Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren N=1.110 Keine Angaben zum FIGO-Stadium	Checkpoint-Inhibitoren	Keine Checkpoint-Inhibitoren	• Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS)	N/A Gemischter Review, AMSTAR-2 nicht angemessen	**4 Abwertung wg. erheblicher Indirektheit**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Chen 2024 [25]	Geringe PD-L1-Expression nicht Teil der Interessierenden Population; Gesamtpopulation aber in Publikation erhalten Keine Angaben zum FIGO-Klassifikationssystem	Keine spezifischen Analysen der interessierenden Intervention, nur Pooling aller Checkpoint-Inhibtoren	Keine spezifischen Analysen des interessierenden Komparators Mono-Chemotherapie, nur Pooling aller Patientinnen ohne	Fehlende Endpunkte • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Toxizität		

Studiendesigns	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
			Checkpoint-Inhibitoren			

Evidenztabelle siehe Abschnitt 13.2.3.2.1.

13.2.6.2.2. Wang 2024: The efficacy of immune checkpoint inhibitors on low PD-L1 cervical cancer

Table 31: Design des systematischen Reviews von Wang 2024

Studiendesigns	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
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;15:1305810 [26]						
21 Studien aus 19 Publikationen: • 15 Beobachtungsstudien • 3 RCTs • 1 Expansionskohorte Systematische Suche bis September 2023 RoB-Bewertung: Cochrane RoB Tool (RCTs), IHE QA Checklist (Beobachtungsstudien), Newcastle-Ottawa Scale	Erwachsene Patientinnen (≥18 Jahre) mit fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom (ARMCC) N=2.097	PD-1-Inhibitoren in verschiedenen Kombinationen: · PD-1-Inhibitor-Monotherapie (10 Studien · PD-1-Inhibitoren + Chemotherapie (5 Studien) · PD-1-Inhibitoren + Anti-angiogene Wirkstoffe (5 Studien)	Variabel je nach Studiendesign: · Chemotherapie allein (in RCTs) · Historische Kontrollen oder keine Kontrolle (in Beobachtungsstudien)	Koprimäre Endpunkte: • Objektive Ansprechrate (ORR • Toxizität Sekundäre Endpunkte • 1-Jahres-Gesamtüberleben (OS) • 1-Jahres-progressionsfreies Überleben (PFS)	N/A Gemischter Review, AMSTAR-2 nicht angemessen	4

Studiendesigns	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
		· PD-1-Inhibitoren + CTLA-4-Inhibitoren (1 Studie)				
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Wang 2024 [26]		Keine spezifischen Analysen der interessierenden Intervention, nur Pooling aller Checkpoint-Inhibtoren	Überwiegend einarmige Studien ohne direkten Vergleich zur Mono-Chemotherapie	Fehlende Endpunkte • Krankheits-freies Überleben (DFS)		**4**

In der Publikation von Wang 2024 wurde Cemiplimab lediglich in zwei der 19 Publikationen ausgewertet [26]: in der RCT EMPOWER-CERVICAL-1 anhand der Publikation von Tewari 2024 sowie in der Publikation von Rischin 2020. Die Daten aus der Publikation von Tewari 2024 sind bereits in Abschnitt 13.2.6.1.2 dargelegt. Ein Pooling mit anderen PD-L1-Checkpointinhibitoren ist nicht angemessen, um die vorliegende PICO-Frage zu beantworten.

Bei Rischin 2020 handelt es sich um eine Kohortenstudie mit Cemiplimab -Monotherapie sowie Cemiplimab + Hypofraktionierte Strahlentherapie, die nicht vergleichend angelegt wurde und ist ebenfalls nicht geeignet ist, um die vorliegende PICO-Frage zu beantworten.

13.2.7. PICO-Frage 6: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Tisotumab Vedotin)

PICO-Frage 6: Immun-/ Systemtherapie in der metastasierten Situation (Tisotumab Vedotin)

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit persistiertem, rezidiviertem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom (ab zweite Linie)	Tisotumab Vedotin	Mono-Chemotherapie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

13.2.7.1. innovaTV 301-Studie

Table 32: Design der innovaTV 301-Studie

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
innovaTV 301 Nct04697628 randomized, open-label, phase 3 RCT	Erwachsene Frauen mit metastasiertem oder rezidiviertem Zervixkarzinom in der zweiten oder dritten Therapielinie Keine Angaben zum FIGO-Stadium	Tisotumab vedotin monotherapy, N=253	Chemotherapy[1], N=249	Primärer Endpunkt: • Gesamtüberleben (OS) Sekundäre Endpunkte: • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Zeit bis zum Ansprechen (TTR) • Dauer des Ansprechens (DoR)	Einige Bedenken	2

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
				• EQ-5D VAS • EORTC-C30 Gesamtscores • EORTC-CX24 Gesamtscores		
Unterschiede gegenüber der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Vergote 2024 [33]	Keine	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS)	Einige Bedenken bis hohes Risiko	2 für OS; PFS 3 für QoL, da subjektiv erhoben bei offenem Studiendesign

1: Investigator's choice of one chemotherapy treatment (topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed)

13.2.7.1.1. Vergote 2024: Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer

Table 33: Evidenztabelle zu Vergote 2024

Vergote I, González-Martín A, Fujiwara K, et al. Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med. 2024;391(1):44-55 [33]

Outcome	Tisotumab vedotin N=253		Chemotherapy N=249		Effektschätzer	
Overall Survival, Time To Event	N=253	11.5 [9.8; 14.9] 123 (48.6%)	N=249	9.5 [7.9; 10.7] 140 (56.2%)	HR 0.7 [0.54; 0.89] p=0.004 RR 0.86 [0.731; 1.022]	
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status)	N=231	32 (13.9%)	N=203	7 (3.5%)	RR 0.25 [0.11; 0.55] p=0.0006	
TAE-Disc	N=250	133 (53.2%)	N=239	136 (56.9%)	RR 0.93 [0.796; 1.097] p=0.4105	
Adverse Events	N=250	246 (98.4%)	N=239	237 (99.2%)	RR 0.99 [0.973; 1.012] p=0.4406	
Severe Adverse Events (Total)	N=250	130 (52.0%)	N=239	149 (62.3%)	RR 0.83 [0.715; 0.974] p=0.0214	
TAE	N=250	219 (87.6%)	N=239	204 (85.4%)	RR 1.03 [0.957; 1.101] p=0.4689	
Severe TAE	N=250	73 (29.2%)	N=239	108 (45.2%)	RR 0.65 [0.509; 0.82] p=0.0003	
TSAE	N=250	82 (32.8%)	N=239	94 (39.3%)	RR 0.83 [0.658; 1.057] p=0.1336	
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status)	N=253	-1.1 [-4.3; 2.1]	N=249	-5.0 [-8.1; -1.9]	[;]	

AE: Adverse Events; **CTCAE ≥3:** Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; **OS:** Overall Survival; **PFS:** Progression-Free Survival; **TAE:** Treatment-related Adverse Events; **TSAE:** Treatment-related Serious Adverse Events

13.2.7.2. Zusammenfassende Schlussfolgerungen im Kontext der PICO-Frage

Bei der Beurteilung von Tisotumab Vedotin zur Behandlung von Frauen mit persistierendem, rezidiviertem und/oder metastasiertem Zervixkarzinom ab der zweiten Therapielinie basiert die Evidenz vorrangig auf der randomisierten, offenen Phase-III-Studie innovaTV 301 [33]. In dieser Studie wurde Tisotumab Vedotin als Monotherapie bei 253 Patientinnen mit einer mono-chemotherapeutischen Vergleichsgruppe (n = 249) verglichen. 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). Die Lebensqualität gemessen am EORTC QLQ-C30 Global Health Status zeigte einen geringeren Verschlechterungsgrad in der Tisotumab-Vedotin-Gruppe (mittlerer Rückgang -1,1 Punkte) gegenüber einem stärkeren Rückgang in der Kontrollgruppe (-5,0 Punkte). Der Anteil schwerer Nebenwirkungen war unter Tisotumab Vedotin niedriger (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).

Im Rahmen der RoB-2-Bewertung wurde die Studie mit „einigen Bedenken“ hinsichtlich des Verzerrungspotenzials bewertet. Aufgrund des offenen Studiendesigns und subjektiver Endpunkte (insbesondere Lebensqualität) wurde für diese sekundären Outcomes ein erhöhtes Verzerrungsrisiko angenommen. Insgesamt ergibt sich für die objektiven Endpunkte wie OS und PFS ein Level of Evidence (LoE) von 2, für die Lebensqualitätsdaten aufgrund der Offenheit der Studie ein LoE von 3.

Die PICO-Frage der Leitliniengruppe zielte zusätzlich auf krankheitsfreies Überleben (DFS) ab, das in der Studie jedoch nicht erhoben wurde. Die Studienergebnisse liefern somit eine robuste Evidenz für einen Überlebensvorteil und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil von Tisotumab Vedotin im Vergleich zu verschiedenen konventionellen Chemotherapien in der genannten Patientinnengruppe.

13.2.8. PICO-Frage 7: Pembrolizumab zu einer Radiochemotherapie

PICO-Frage 7: Pembrolizumab zu einer Radiochemotherapie

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium FIGO (2009) IB1 (nodal positiv); IB2, IIA, IIB; IIIB, IVA	Pembrolizumab zu einer Radiochemotherapie	Radiochemotherapie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

13.2.8.1. Studie 18472

Table 34: Design der Studie 18472

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
ID 18472 Nct02635360 Open-label RCT	Erwachsene Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (**FIGO 2009** Stadium IB-IVA)	Pembolizumab nach der Radiotherapie, N=48	Pembrolizumab während der Radiotherapie, N=46	Koprimäre Endpunkte: • Veränderung immunologischer Marker nach Kombination des Prüfpräparats mit Chemoradiotherapie • Anzahl der Teilnehmenden mit dosislimitierenden ToxizitätenSekundäre Endpunkte: Sekundäre Endpunkte:	Hohes Risiko	3

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
				• Metabolisches Ansprechen in der PET/CT-Bildgebung • Auftreten von Fernmetastasen • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Gesamtüberleben (OS)		
Unterschiede gegenüber der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Duska 2020 [34] Datenschnitt 07.04.2025	Keine	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS)		

13.2.8.1.1. Duska 2020: Results of an Early Safety Analysis of a Study of the Combination of Pembrolizumab and Pelvic Chemoradiation in Locally Advanced Cervical Cancer

Table 35: Evidenztabelle zu Duska 2020

Duska LR, Scalici JM, Temkin SM, et al. Results of an early safety analysis of a study of the combination of pembrolizumab and pelvic chemoradiation in locally advanced cervical cancer. Cancer. 2020;126(22):4948-4956 [34]

Kategorie unerwünschter Ereignisse	Pembolizumab nach der Radiotherapie N=48	Pembrolizumab während der Radiotherapie N=46
Hämatologisch - Gesamt	22 (91,7%)	32 (100,0%)
Hämatologisch - G3+G4	11 (45,8%)	25 (89,3%)
Kardiovaskulär - Gesamt	2 (8,3%)	2 (7,1%)
Kardiovaskulär - G3+G4	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Endokrin - Gesamt	4 (16,7%)	3 (10,7%)
Endokrin - G3+G4	1 (4,2%)	1 (3,6%)
Gastrointestinal - Gesamt	18 (75,0%)	17 (60,7%)
Gastrointestinal - G3+G4	2 (8,3%)	3 (10,7%)
Allgemein - Gesamt	7 (29,2%)	12 (42,9%)
Allgemein - G3+G4	1 (4,2%)	1 (3,6%)
Infektionen - Gesamt	3 (12,5%)	3 (10,7%)
Infektionen - G3+G4	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Labor - Gesamt	28 (100,0%)	32 (100,0%)
Labor - G3+G4	10 (41,7%)	14 (50,0%)
Metabolisch/Nutrition - Gesamt	17 (70,8%)	28 (100,0%)
Metabolisch/Nutrition - G3+G4	4 (16,7%)	7 (25,0%)

Muskel/Skelett - Gesamt	5 (20,8%)	4 (14,3%)
Muskel/Skelett - G3+G4	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nervensystem - Gesamt	5 (20,8%)	5 (17,9%)
Nervensystem - G3+G4	1 (4,2%)	1 (3,6%)
Psychiatrisch - Gesamt	1 (4,2%)	2 (7,1%)
Psychiatrisch - G3+G4	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Urogenital - Gesamt	7 (29,2%)	9 (32,1%)
Urogenital - G3+G4	1 (4,2%)	1 (3,6%)
Dermatologisch - Gesamt	1 (4,2%)	1 (3,6%)
Dermatologisch - G3+G4	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Vaskulär - Gesamt	2 (8,3%)	3 (10,7%)
Vaskulär - G3+G4	1 (4,2%)	2 (7,1%)
Gesamt: Summe der Ereignisse der Grade 2+3+4; G3: Grad 3; G4: Grad 4		

Zusammenfassung

In einer offenen randomisierten kontrollierten Studie (Duska et al., 2020) wurde die Sicherheit der Kombination von Pembrolizumab mit einer pelvinen Radiochemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom untersucht [34]. Die Studie diente einer frühen Sicherheitsanalyse und wies ein hohes Verzerrungspotenzial auf – bedingt durch das offene Design, die geringe Fallzahl sowie die a posteriori durchgeführte Auswertung (RoB 2: hoch; Oxford LoE: 3). Insgesamt wurden 94 Patientinnen randomisiert: 48 erhielten Pembrolizumab im Anschluss an die Radiotherapie, 46 während der Radiotherapie.

Bezüglich unerwünschter Ereignisse zeigte sich eine insgesamt höhere Toxizität bei gleichzeitiger Gabe von Pembrolizumab mit der Radiochemotherapie. So traten hämatologische Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4 bei 89,3 % der Patientinnen in der Kombinationsgruppe gegenüber 45,8 % in der Sequenzgruppe auf. Auch metabolisch-nutritive Nebenwirkungen waren in der gleichzeitigen Gabe häufiger (100 % vs. 70,8 %, G3/G4: 25 % vs. 16,7 %). Bei gastrointestinalen, allgemeinen und labordiagnostischen Nebenwirkungen zeigten sich ebenfalls tendenziell höhere Raten in der Kombinationsgruppe. Schwere kardiovaskuläre, muskuläre, dermatologische oder psychiatrische Ereignisse traten in beiden Gruppen selten oder gar nicht auf.

Diese Ergebnisse liefern erste Hinweise auf das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiochemotherapie bei fortgeschrittenem Zervixkarzinom, wobei insbesondere die erhöhte Rate schwerer hämatologischer Toxizitäten bei gleichzeitiger Gabe berücksichtigt werden sollte. Aussagen zur Wirksamkeit (OS, PFS, DFS) konnten im Rahmen dieser frühen Sicherheitsanalyse nicht getroffen werden.

13.2.8.2. KEYNOTE-A18

Table 36: Design der Studie KEYNOT-A18

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
KEYNOTE-A18 NCT04221945 Randomisierte, doppelt verblindete Phase 3-Studie	Erwachsene Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (**FIGO 2014** Stadium IB-IVA) ohne vorherige Therapien (systemisch, immun, chirurgisch, Bestrahlung)	Chemoradiotherapie + Pembrolizumab, N=529	Chemoradiotherapie + Placebo, N=531	Koprimäre Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) Sekundäre Endpunkte: • EORTC QLQ-C30 Global Health Status Score • EORTC QLQ-C30 Physical Function Score • EORTC QLQ-CX24 Score • Toxizität	Einige Bedenken	2
Unterschiede gegenüber der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Lorusso 2024 [24]	Nur therapienaive Frauen	Keine	Keine	Fehlenden Endpunkte: • Disease-Free Survival (DFS)		2

13.2.8.2.1. Lorusso 2024: Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer

Outcome	Pembrolizumab + Radiochemotherapie N=529		Placebo + Radiochemotherapie N=531		Effect Estimate		GRADE
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.							
Dichotome Endpunkte							
Overall Survival, Time To Event	N=529	44 (8.3%)	N=531	59 (11.1%)	HR 0.73 [0.49; 1.07] RR 0.75 [0.516; 1.085]		⊕⊕⊕⊕
Progression-Free Survival, Time To Event	N=529	115 (21.7%)	N=531	154 (29.0%)	HR 0.7 [0.55; 0.89] p=0.0020 RR 0.75 [0.608; 0.924]		⊕⊕⊕⊕
TAE-D	N=528	2 (0.4%)	N=530	2 (0.4%)	RR 1 [0.142; 7.1] p=0.9970		⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc	N=528	81 (15.3%)	N=530	67 (12.6%)	RR 1.21 [0.899; 1.639] p=0.2067		⊕⊕⊕⊕
Adverse Events	N=528	525 (99.4%)	N=530	526 (99.3%)	RR 1 [0.992; 1.012] p=0.7082		⊕⊕⊕⊕
Severe Adverse Events (Total)	N=528	394 (74.6%)	N=530	364 (68.7%)	RR 1.09 [1.007; 1.172] p=0.0324		⊕⊕⊕⊕
Immun-related Advers Events	N=528	167 (31.6%)	N=530	54 (10.2%)	RR 3.1 [2.341; 4.116] p=0.0000		⊕⊕⊕⊕
Severe Immun-related Advers Events	N=528	21 (4.0%)	N=530	5 (0.9%)	RR 4.22 [1.602; 11.097] p=0.0036		⊕⊕⊕⊕

Outcome	Pembrolizumab + Radiochemotherapie N=529		Placebo + Radiochemotherapie N=531		Effect Estimate		GRADE
TAE	N=528	507 (96.0%)	N=530	509 (96.0%)	RR 1 [0.976; 1.025] p=0.9900		⊕⊕⊕⊕
Severe TAE	N=528	354 (67.1%)	N=530	321 (60.6%)	RR 1.11 [1.011; 1.213] p=0.0287		⊕⊕⊕⊕

AE: Adverse Events; **CTCAE ≥3:** Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; **OS:** Overall Survival; **PFS:** Progression-Free Survival; **TAE:** Treatment-related Adverse Events; **TAE-D:** Treatment-related Adverse Events Leading to Death

13.2.8.3. Systematische Reviews / Metaanalysen

13.2.8.3.1. Zhao 2024: Efficacy and safety of chemoradiotherapy plus immune checkpoint inhibitors for the treatment of locally advanced cervical cancer

Table 37: Design des systematischen Rviews von Zhao 2024

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Zhao 2024 [35]						
3 Studien: 3 RCTs Systematische Suche vom 10.07.2024 Cochrane RoB Tool, keine Gesamtbewertungen	Frauen mit Zervixkarzinom Keine Angaben zum FIGO-Klassifikationssystem	Radiochemotherapie mit Immuntherapie	Radiochemotherapie Immuntherapie	• Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Objektives Ansprechen (ORR) • Toxizität Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS)	Hohes Verzerrungs-potenzial	2
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
		Hoher Anteil von Patientinnen mit Duvalumab statt Pembrolizumab (770/1882 = 41%)				2

Table 38: Evidenztabelle zum systematischen Review von Zhao 2024

Zhao Z, Ruan J, Fang M, Liu J, Liao G. Efficacy and safety of chemoradiotherapy plus immune checkpoint inhibitors for the treatment of locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in Front Immunol. 2024 Nov 20;15:1524791 [35]					
Eingeschlossene Publikationen	Larusso 2024 [24], Duska 2020 [34], Monk 2023 [36] N=3				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Radiochemotherapien mit ICI vs. Radiochemotherapien ohne ICI**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Gesamtüberleben (OS),	N=2	HR 0.76 [0.58; 0.99] p=0.04 Fixed effects model		I^2=0%	
Progressionsfreies Überleben (PFS),	N=2	HR 0.76 [0.64 ; 0.91] p=0.002 Fixed effects model		I^2=13%	
Treatment-related AE, Any Grade	N=2	HR 2.68 [1.38; 5.21 p=0.004] Random effects model		I^2=80%	

Zusammenfassung

Zhao et al. (2024) führten eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Chemoradiotherapie (CRT) plus Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom durch [35]. Insgesamt wurden drei randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen [24], [34], [36], wobei für die Hauptanalysen zwei Studien (Lorusso 2024, Monk 2023) berücksichtigt wurden.

Die AMSTAR-2-Bewertung ergab eine sehr niedrige methodische Qualität, bedingt durch das Fehlen einer Liste mit Ausschlussgründen, die fehlende Diskussion der Bias-Bewertungen sowie eine hohe Indirektheit der eingeschlossenen Population. Entsprechend wurde das Evidenzniveau nach Oxford 2011 von 1 auf 2 abgewertet.

Für das Gesamtüberleben (OS) zeigte sich ein signifikanter Vorteil für CRT plus ICI gegenüber CRT allein (HR 0,76; 95 %-KI: 0,58–0,99; p = 0,04; I^2 = 0 %; Fixed-Effects-Modell), ebenso für das progressionsfreie Überleben (PFS) (HR 0,76; 95 %-KI: 0,64–0,91; p = 0,002; I^2 = 13 %; Fixed-Effects-Modell).

Bezüglich therapieassoziierter Nebenwirkungen (Any Grade) ergab sich ein deutlich erhöhtes Risiko unter CRT plus ICI (HR 2,68; 95 %-KI: 1,38–5,21; p = 0,004; I^2 = 80 %; Random-Effects-Modell), bei gleichzeitig hoher Indirektheit und hoher Heterogenität.

Da die einzige Studie in der Metaanalyse, welche die interessierende Intervention Pembrolizumab enthält, bereits in der Einzel-RCT von Lurosso 2024 abgedeckt ist (siehe Kapitel 13.2.8.2.1), wird empfohlen, die Metaanalyse von Zhao et al. Nicht zur Formulierung von Empfehlungen heranzuziehen.

13.2.8.4. Zusammenfassende Schlussfolgerungen im Kontext der PICO-Frage

Im Rahmen der PICO-Frage 7 wurde untersucht, ob die Zugabe von Pembrolizumab zu einer Radiochemotherapie (RCT) bei Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IB1 (nodal positiv) bis IVA gegenüber einer alleinigen RCT Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS), progressionsfreien Überlebens (PFS), krankheitsfreien Überlebens (DFS) und der Toxizität bietet. Die Evidenzgrundlage umfasst zwei randomisierte kontrollierte Studien sowie eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse.

In der offenen RCT von Duska et al. (2020) wurde primär die Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit RCT untersucht. Die Studie wies aufgrund des offenen Designs, der kleinen Fallzahl (N=94) und der a posteriori durchgeführten Auswertung ein hohes Verzerrungspotenzial auf (RoB 2: hoch, Oxford LoE: 3). Es zeigte sich eine deutlich erhöhte Rate schwerer hämatologischer Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Pembrolizumab während der Radiochemotherapie im Vergleich zur sequenziellen Gabe im Anschluss an die Bestrahlung. Aussagen zur Wirksamkeit (OS, PFS, DFS) konnten auf Basis dieser Studie nicht getroffen werden.

Die doppelblinde Phase-III-Studie KEYNOTE-A18 (Lorusso et al., 2024) untersuchte die Kombination von Pembrolizumab mit einer Standard-Chemoradiotherapie im Vergleich zu Placebo bei therapienaiven Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (N=1.060). Koprimäre Endpunkte waren OS und PFS, DFS wurde hingegen nicht erhoben. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Vorteil für die Interventionsgruppe hinsichtlich PFS.

Ein ergänzender systematischer Review von Zhao et al. (2024) identifizierte drei RCTs zur Kombination von CRT und Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI), darunter auch die KEYNOTE-A18-Studie. Die gepoolte Analyse zeigte signifikante Vorteile für CRT + ICI im Hinblick auf OS (HR 0,76; 95 %-KI: 0,58–0,99) und PFS (HR 0,76; 95 %-KI: 0,64–0,91), jedoch ein erhöhtes Risiko für therapieassoziierte Nebenwirkungen (HR 2,68; 95 %-KI: 1,38–5,21). Da ein erheblicher Teil der eingeschlossenen Patientinnen mit Durvalumab behandelt wurde (41 %), und die Daten zu Pembrolizumab nahezu vollständig durch die Einzelstudie von Lorusso et al. abgedeckt sind, wird empfohlen, die Metaanalyse nicht für die Ableitung von Empfehlungen heranzuziehen.

Insgesamt steht für die PICO-Frage Evidenz zur Verfügung, die auf einen Wirksamkeitsvorteil der Kombination von Pembrolizumab und RCT gegenüber RCT allein bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom hinweist, allerdings unter dem Vorbehalt methodischer Einschränkungen und fehlender Daten zum DFS. Die erhöhte Toxizität, insbesondere hämatologischer Art, sollte bei einer Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigt werden.

13.2.9. PICO-Frage 8: Durvalumab zu einer Radiochemotherapie

PICO-Frage 8: Durvalumab zu einer Radiochemotherapie

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium FIGO (2009) IB1 (nodal positiv); IB2, IIA, IIB; IIIB, IVA	Durvalumab zu einer Radiochemotherapie	Radiochemotherapie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

13.2.9.1. CALLA-Studie

Table 39:Design der CALLA-Studie

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	Evidenzgrad
CALLA NCT03830866 Doppelblinde RCT, Phase 3	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom (**FIGO 2009** Stadium IB2–IIB und IIIA–IVA) ohne Nachweis von Metastasen, therapienaiv ggü. Immuntherapie, Chemotehrapie oder Hormontherapie	Durvalumab + Radiochemotherapie, N=385	Placebo + Radiochemotherapie, N=385	Primärer Endpunkt: • Progressions-freies Überleben (PFS) Sekundäre Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Objektives Ansprechen (ORR) • Dauer des Ansprechens (DoR)	Niedriges Risiko	2

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	Evidenzgrad
	für Zervixkarzinome					
Unterschiede gegenüber der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Monk 2023 [36] Datenschnitt 20.01.2022	Keine	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS)		2

13.2.9.2. Monk 2023: Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA)

Table 40: Evidenztabelle zu Monk 2023

Monk BJ, Toita T, Wu X, 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):1334-1348 [36]						
Outcome	**Durvalumab + Radiochemotherapie N=385**		**Placebo + Radiochemotherapie N=285**		**Effektschätzer**	
Overall Survival, Time To Event	N=385	[;] 59 (15.3%)	N=385	[;] 74 (19.2%)	HR 0.78 [0.55; 1.1]	
Progression-Free Survival, Time To Event[1]	N=385	[;] 112 (29.1%)	N=385	[;] 128 (33.2%)	HR 0.84 [0.65; 1.08] p=0.17	
Adverse Events	N=385	373 (96.9%)	N=384	368 (95.8%)	RR 1.01 [0.984; 1.039] p=0.4374	
Serious Adverse Events	N=385	113 (29.4%)	N=384	90 (23.4%)	RR 1.25 [0.987; 1.589] p=0.0640	
Data Cutoff: 20.01.2022						
1: Ereigniszahlen zum Zeitpunkt des Datenschnitts						

Zusammenfassung

Als zentrale Einzelstudie wurde die CALLA-Studie (NCT03830866) identifiziert, eine doppelblinde, placebokontrollierte RCT mit 770 Patientinnen, davon jeweils 385 in den Gruppen Durvalumab + Radiochemotherapie bzw. Placebo + Radiochemotherapie [36]. Eingeschlossen waren therapienaive Patientinnen mit Zervixkarzinom ohne Fernmetastasen. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS); sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (OS), das objektive Ansprechen (ORR) sowie die Dauer des Ansprechens (DoR). Der Outcome „krankheitsfreies Überleben (DFS)“, wie in der PICO-Frage definiert, wurde in der Studie nicht erhoben.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (20.01.2022) lag das progressionsfreie Überleben bei 29,1 % (112 Ereignisse) in der Durvalumab-Gruppe und bei 33,2 % (128 Ereignisse) in der Placebo-Gruppe. Der Hazard Ratio (HR) betrug 0,84 [0,65; 1,08], p = 0,17, was statistisch nicht signifikant war. Auch beim Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied (HR 0,78 [0,55; 1,10]). Bezüglich der Nebenwirkungen traten unerwünschte Ereignisse in beiden Gruppen in nahezu gleichem Maße auf (Durvalumab 96,9 %, Placebo 95,8 %; RR 1,01 [0,984; 1,039]), wobei schwere unerwünschte Ereignisse tendenziell häufiger unter Durvalumab beobachtet wurden (29,4 % vs. 23,4 %; RR 1,25 [0,987; 1,589], p = 0,0640).

Die Studie wurde methodisch als randomisierte, doppelt verblindete RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial (RoB 2) eingestuft. Der Evidenzgrad nach Oxford (2011) beträgt 2.

13.2.9.3. Systematische Reviews / Metaanalysen

13.2.9.3.1. Zhao 2024: Efficacy and safety of chemoradiotherapy plus immune checkpoint inhibitors for the treatment of locally advanced cervical cancer

Table 41: Design des des systematischen Reviews von Zhao 2024

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
3 Studien: 3 RCTs Systematische Suche vom 10.07.2024 Cochrane RoB Tool, keine Gesamtbewertungen	Frauen mit Zervixkarzinom Keine Angaben zum FIGO-Klassifikationssystem	Radiochemotherapie mit Immuntherapie	Radiochemotherapie Immuntherapie	• Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Objektives Ansprechen (ORR)	Hohes Verzerrungs-potenzial	2

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
				• Toxizität		
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Zhao 2024 [35]		Hoher Anteil von Patientinnen mit Pembrolizumab statt Durvalumab (770/1882 = 56%)		Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS)		

Evidenztabelle siehe Table 38.

Zusammenfassung

Zhao et al. (2024) führten eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Chemoradiotherapie (CRT) plus Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom durch [35]. Insgesamt wurden drei randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen [24], [34], [36], wobei für die Hauptanalysen zwei Studien (Lorusso 2024, Monk 2023) berücksichtigt wurden.

Die AMSTAR-2-Bewertung ergab eine sehr niedrige methodische Qualität, bedingt durch das Fehlen einer Liste mit Ausschlussgründen, die fehlende Diskussion der Bias-Bewertungen sowie eine hohe Indirektheit der eingeschlossenen Population. Entsprechend wurde das Evidenzniveau nach Oxford 2011 von 1 auf 2 abgewertet.

Für das Gesamtüberleben (OS) zeigte sich ein signifikanter Vorteil für CRT plus ICI gegenüber CRT allein (HR 0,76; 95 %-KI: 0,58–0,99; p = 0,04; I^2 = 0 %; Fixed-Effects-Modell), ebenso für das progressionsfreie Überleben (PFS) (HR 0,76; 95 %-KI: 0,64–0,91; p = 0,002; I^2 = 13 %; Fixed-Effects-Modell).

Bezüglich therapieassoziierter Nebenwirkungen (Any Grade) ergab sich ein deutlich erhöhtes Risiko unter CRT plus ICI (HR 2,68; 95 %-KI: 1,38–5,21; p = 0,004; I^2 = 80 %; Random-Effects-Modell), bei gleichzeitig hoher Indirektheit und hoher Heterogenität.

Da die einzige Studie in der Metaanalyse, welche die interessierende Intervention Duvalumab enthält, bereits in der Einzel-RCT von Monk 2023 abgedeckt wurde (siehe Abschnitt 13.2.9.2), wird empfohlen, die Metaanalyse von Zhao et al. Nicht zur Formulierung von Empfehlungen heranzuziehen.

13.2.10. PICO-Frage 9: Neoadjuvante Chemotherapie zu einer Radiochemotherapie

PICO-Frage 9: Neoadjuvante Chemotherapie zu einer Radiochemotherapie

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium FIGO (2009) IB1 (nodal positiv); IB2, IIA, IIB; IIIB, IVA	Neoadjuvante Chemotherapie vor einer Radiochemotherapie	Radiochemotherapie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

13.2.10.1. CIRCE-Studie

Table 42: Design der CIRCE-Studie

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	Evidenzgrad
CIRCE NCT01973101 Nichtvergleichende, randomisierte Open Label-Studie, Phase 2	Erwachsene Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (**FIGO 2009** Stadium IB2-IVA), therapienaiv ggü. Chemo- oder Radiotherapie	Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Cisplatin, Radiotherapie and Brachytherapie	Cisplatin, Radiotherapie + Brachytherapie	Primärer Endpunkt: • Krankheits-freies Überleben (DFS) Sekundäre Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Ansprechrate • Kontrolle der lokoregionalen Erkrankung • Akute Toxizität	Hohes Risiko	3
Unterschiede gegenüber der PICO-Frage der Leitliniengruppe						

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	Evidenzgrad
da Costa 2019 [37] Datenschnitt nicht angegeben (3 Jahre nach Studienbeginn)	Keine	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS)	Hohes Risiko	3

13.2.10.1.1. da Costa 2019. Neoadjuvant Chemotherapy With Cisplatin and Gemcitabine Followed by Chemoradiation Versus Chemoradiation for Locally Advanced Cervical Cancer

Table 43: Evidenztabelle zu da Costa 2019 (Überlebenszeiten)

da Costa SCS, Bonadio RC, Gabrielli FCG, et al. Neoadjuvant Chemotherapy With Cisplatin and Gemcitabine Followed by Chemoradiation Versus Chemoradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Randomized Phase II Trial. J Clin Oncol. 2019;37(33):3124-3131 [37]

Outcome	Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Cisplatin, Radiotherapie and Brachytherapie N=55		Cisplatin, Radiotherapie + Brachytherapie N=55		Effektschätzer	
Overall Survival, Time To Event[1]	N=55	[;] 33 (60.0%)	N=55	[;] 45 (86.5%)	HR 2.79 [1.29; 6.01] p=0.006 RR 0.69 [0.545; 0.882]	
Overall Survival, Time To Event[1]	N=55	48.7 [;]	N=55	[;]	HR 3.55 [1.42; 8.91] p=0.007	
Progression-Free Survival, Time To Event[1]	N=55	[;] 20 (36.4%)	N=52	[;] 32 (61.5%)	HR 1.84 [1.04; 3.26] p=0.033 RR 0.59 [0.392; 0.891]	
Progression-Free Survival, Time To Event[1]	N=55	25 [;]	N=52	[;]	HR 1.91 [1.06; 3.45] p=0.30	
Data Cutoff: N/A						
1: 3 Jahre nach Studienbeginn						

OS: Overall Survival; **PFS:** Progression-Free Survival

Table 44: Evidenztabelle zu da Costa 2019 (erste 30)

Adverse Event	Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Cisplatin, Radiotherapie and Brachytherapie N=55		Cisplatin, Radiotherapie + Brachytherapie N=55	
	Jeglicher Grad	CTCAE ≥3	Jeglicher Grad	CTCAE ≥3
Anemia	34 (61,8%)	2 (3,6%)	45 (81,8%)	4 (7,3%)
Leukopenia	16 (29,1%)	1 (1,8%)	36 (65,5%)	16 (29,1%)
Neutropenia	23 (41,8%)	9 (16,4%)	28 (50,9%)	13 (23,6%)
Lymphopenia	1 (1,8%)	0 (0,0%)	17 (30,9%)	7 (12,7%)
Thrombocytopenia	8 (14,5%)	1 (1,8%)	23 (41,8%)	6 (10,9%)
Febrile neutropenia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Other infections	7 (12,7%)	0 (0,0%)	2 (3,6%)	0 (0,0%)
Creatinine elevation	6 (10,9%)	0 (0,0%)	7 (12,7%)	0 (0,0%)
Hypokalemia	1 (1,8%)	0 (0,0%)	2 (3,6%)	0 (0,0%)
Hyperkalemia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)
Sodium alteration	2 (3,6%)	0 (0,0%)	2 (3,6%)	0 (0,0%)
Magnesium alteration	4 (7,3%)	1 (1,8%)	13 (23,6%)	0 (0,0%)
Nausea	45 (81,8%)	1 (1,8%)	39 (70,9%)	2 (3,6%)
Vomiting	29 (52,7%)	2 (3,6%)	28 (50,9%)	2 (3,6%)
Diarrhea	10 (18,2%)	1 (1,8%)	28 (50,9%)	2 (3,6%)

Constipation	9 (16,4%)	0 (0,0%)	4 (7,3%)	0 (0,0%)
Abdominal pain	18 (32,7%)	1 (1,8%)	23 (41,8%)	1 (1,8%)
Dysuria	3 (5,5%)	0 (0,0%)	19 (34,5%)	1 (1,8%)
Urinary incontinence	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)
Mucositis	1 (1,8%)	0 (0,0%)	3 (5,5%)	0 (0,0%)
Neuropathy	6 (10,9%)	0 (0,0%)	11 (20,0%)	0 (0,0%)
Alopecia	6 (10,9%)	0 (0,0%)	4 (7,3%)	0 (0,0%)
Fatigue	13 (23,6%)	0 (0,0%)	25 (45,5%)	0 (0,0%)
Radiation dermatitis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (10,9%)	0 (0,0%)
Dysgeusia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (3,6%)	0 (0,0%)

Table 45: Evidenztabelle zu da Costa 2019 (nach 30 Tagen)

Adverse Event	Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Cisplatin, Radiotherapie and Brachytherapie N=55		Cisplatin, Radiotherapie + Brachytherapie N=55	
	Jeglicher Grad	CTCAE ≥3	Jeglicher Grad	CTCAE ≥3
Renal failure	7 (12,7%)	0 (0,0%)	6 (10,9%)	2 (3,6%)
Abdominal pain	28 (50,9%)	2 (3,6%)	22 (40,0%)	2 (3,6%)
Neuropathy	16 (29,1%)	0 (0,0%)	10 (18,2%)	0 (0,0%)
Diarrhea	8 (14,5%)	1 (1,8%)	10 (18,2%)	1 (1,8%)
Enterorrhagia	8 (14,5%)	0 (0,0%)	10 (18,2%)	0 (0,0%)
Ureteral stenosis	4 (7,3%)	0 (0,0%)	6 (10,9%)	1 (1,8%)
Fistula	1 (1,8%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)
Intestinal obstruction	1 (1,8%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)
Intestinal perforation	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (3,6%)	2 (3,6%)
Hearing loss	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)
Actinic cystitis	14 (25,5%)	0 (0,0%)	23 (41,8%)	2 (3,6%)
Dyspareunia	6 (10,9%)	0 (0,0%)	7 (12,7%)	0 (0,0%)
Tinnitus	3 (5,5%)	0 (0,0%)	3 (5,5%)	0 (0,0%)
Osteoradionecrosis	4 (7,3%)	0 (0,0%)	5 (9,1%)	0 (0,0%)

Zusammenfassung

In der randomisierten, offenen Phase-II-Studie von da Costa et al. (2019) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin, gefolgt von Radiochemotherapie (CRT), mit einer alleinigen CRT bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom verglichen. In beiden Armen wurden je 55 Patientinnen behandelt. Aufgrund methodischer Mängel, insbesondere des nicht verblindeten Studiendesigns, wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt (RoB 2). Nach Oxford 2011 ergibt sich ein Evidenzniveau von 3.

Im Vergleich zur alleinigen CRT schnitt die neoadjuvante Kombinationstherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens schlechter ab: Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug 60,0 % im experimentellen Arm gegenüber 86,5 % im Kontrollarm (HR: 2,79 [1,29–6,01]; p = 0,006). Auch das progressionsfreie Überleben war im Kontrollarm günstiger (HR: 1,84 [1,04–3,26]; p = 0,033). Für beide Endpunkte lagen jeweils auch relative Risiken unterhalb von 1 vor, was den Vorteil der alleinigen CRT untermauert.

Bezüglich der Verträglichkeit zeigte sich ein differenziertes Bild. Innerhalb der ersten 30 Tage nach Behandlungsabschluss traten unter neoadjuvanter Therapie deutlich seltener hämatologische Toxizitäten wie Leukopenien (29,1 % vs. 65,5 %) und Neutropenien (41,8 % vs. 50,9 %) auf, ebenso Lymphopenien (1,8 % vs. 30,9 %). Jedoch war Übelkeit im neoadjuvanten Arm etwas häufiger (81,8 % vs. 70,9 %), während Erbrechen, Diarrhoe und abdominale Schmerzen vergleichbar waren. Fatigue trat im CRT-Arm häufiger auf (45,5 % vs. 23,6 %).

Nach den ersten 30 Tagen dominierten im CRT-Arm weiterhin hämatologische und urologische Toxizitäten. So waren akute zystische Veränderungen (aktinische Zystitis) mit 41,8 % deutlich häufiger als im neoadjuvanten Arm (25,5 %). Auch schwerwiegende Ereignisse wie intestinale Perforationen traten nur im CRT-Arm auf (3,6 %).

Insgesamt zeigte die Studie keine Vorteile der neoadjuvanten Chemotherapie hinsichtlich Wirksamkeit, während einige Nebenwirkungen (v. a. hämatologisch) seltener auftraten.

13.2.10.2. Studie ChiCTR1900023257

Table 46: Design der Studie ChiCTR1900023257

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	Evidenzgrad
ChiCTR1900023257 Open-Label Studie aus einem einzelnen chinesischen Zentrum	Chinesische, erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom (**FIGO 2018** Stadium IB2-IVA), therapienaiv ggü. Chemo- oder Radiotherapie	Neoadjuvante Chemotherapie + Radiochemotherapie, N=74	Radiochemotherapie, N=73	• Vollständiges Ansprechen (CR) • Gesamtüberleben (OS) • Rezidivrate • Toxizität	Hohes Risiko	3
Unterschiede gegenüber der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Li 2023 [38] Kein ClinicalTrials-Eintrag Kein Datenschnitt angegeben	Ausschließlich chinesische Frauen	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Progressionsfreies Überleben	Hohes Risiko	3

13.2.10.2.1. Li F 2024: Improving the efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy by neoadjuvant chemotherapy

Table 47: Evidenztabelle zu Li 2024 (Überlebensdaten)

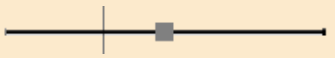
Li F, Mei F, Yin S, et al. Improving the efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy by neoadjuvant chemotherapy: a randomized controlled study of locally advanced cervical cancer with a large tumor. J Gynecol Oncol. 2024;35(1):e10						
Outcome	**Neoadjuvante Chemotherapie + Radiochemotherapie N=74**		**Radiochemotherapie N=73**		**Effektschätzer**	
Overall Survival, Time To Event[1,2]	N=73	[;] 13 (19.1%)	N=73	[;] 7 (9.6%)	HR 1.459 [1.084; 9.513] p=0.017	
Progression-Free Survival, Time To Event[2]	N=73	[;] 12 (17.7%)	N=73	[;] 8 (11.0%)	HR 1.381 [0.596; 3.2] p=0.340	
Data Cutoff: N/A						
1: unplausible asymmetrische Verteilung 2: 5 Patienten aufgrund nicht abgeschlossener Radiotherapie ausgeschlossen → nicht-ITT-Analyse						
OS: Overall Survival; **PFS:** Progression-Free Survival						

Table 48: Evidenztabelle zu Li 2024 (Toxizität)

Toxicity	NACT+CCRT Grade 0	NACT+CCRT Grade 1	NACT+CCRT_ Grade 2	NACT+CCRT Grade 3	NACT+CCRT Grade 4	CCRT Grade 0	CCRT Grade 1	CCRT Grade 2	CCRT Grade 3	CCRT Grade 4	p-value
Leukocyte	7	0	18	41	7	4	4	16	39	5	0,222
Neutropenia	13	6	21	27	6	11	4	22	24	7	0,796
Anemia	3	7	33	29	1	1	13	30	23	1	0,624
Thrombocytopenia	25	17	19	9	3	26	15	18	7	2	0,045
Proctitis	62	5	5	1	0	54	8	6	3	2	0,001
Cystitis	63	6	3	0	0	60	4	3	1	0	0,047
Nausea/vomiting	19	35	16	3	0	18	26	20	4	0	0,206
Constipation	73	0	0	0	0	66	1	1	0	0	0,402
Abdominal pain	65	7	1	0	0	56	9	2	1	0	0,006
Liver toxicity	39	25	8	1	0	45	26	6	1	0	0,437
Renal toxicity	57	16	0	0	0	44	22	1	1	0	0,01
Fatigue	18	29	26	0	0	12	27	29	0	0	0,079

Toxizität, innerhalb der Studie wöchentlich gemessen sowie zusätzlich 30 Tage nach der letzten Behandlung. Bei fünf Patienten in der CCRT-Gruppe traten nach Behandlungsbeginn schwere unerwünschte Ereignisse auf, so dass diese die Behandlung abbrachen. Daher wurden in der CCRT-Gruppe nur 68 Paitenten analysiert.

CCRT: concurrent chemoradiotherapy; **NACT+CCRT:** neoadjuvant chemotherapy combined with concurrent chemoradiotherapy

Zusammenfassung

In der offenen, randomisierten Studie von Li et al. (2024) wurde untersucht, ob eine neoadjuvante Chemotherapie (NACT) vor einer konkomitanten Radiochemotherapie (CCRT) bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom und großem Tumor das Behandlungsergebnis verbessert. Insgesamt wurden 147 Patientinnen randomisiert: 74 erhielten NACT+CCRT, 73 ausschließlich CCRT. Aufgrund des Studiendesigns ohne Verblindung und methodischer Einschränkungen (u. a. kein ITT-Ansatz) wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt (RoB 2: Hoch), und gemäß Oxford 2011 wurde die Studie auf Evidenzstufe 3 eingeordnet. Der Zeitpunkt des Datenschnitts wurde nicht angegeben.

In der Analyse des Gesamtüberlebens (OS) zeigte sich ein signifikant schlechteres Ergebnis für die NACT+CCRT-Gruppe (Ereignisrate 19,1 % vs. 9,6 %; HR 1,459 [1,084–9,513]; p = 0,017). Die Interpretation ist jedoch eingeschränkt, da fünf Patientinnen mit Therapieabbruch nach Behandlungsbeginn ausgeschlossen wurden, womit keine Intention-to-Treat-Analyse vorliegt. Zudem fiel die Verteilung der Ereignisse asymmetrisch und potenziell unplausibel aus. Für das progressionsfreie Überleben (PFS) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (HR 1,381 [0,596–3,2]; p = 0,340).

Die Toxizitätsdaten wurden wöchentlich während der Behandlung sowie erneut 30 Tage nach Therapieende erhoben. Dabei ergaben sich mehrere signifikante Unterschiede zugunsten der alleinigen CCRT: Hämatologisch traten Thrombozytopenien ≥ Grad 3 in der NACT+CCRT-Gruppe häufiger auf (p = 0,045). Hinsichtlich strahlenassoziierter Nebenwirkungen war Proktitis signifikant seltener in der NACT+CCRT-Gruppe (p = 0,001), ebenso Zystitis (p = 0,047). Auch abdominelle Schmerzen (p = 0,006) und renale Toxizität (p = 0,010) traten in der CCRT-Gruppe häufiger auf.

Insgesamt wurden in der CCRT-Gruppe nur 68 Patientinnen analysiert, da fünf Patientinnen die Therapie nach Auftreten schwerer Nebenwirkungen abbrachen. Diese selektiven Ausschlüsse verstärken das methodische Verzerrungspotenzial und beeinträchtigen die Aussagekraft insbesondere der Wirksamkeitsanalysen.

Fazit: Die Studie liefert Hinweise auf Unterschiede in Wirksamkeit und Toxizität zwischen NACT+CCRT und alleiniger CCRT. Methodisch ist sie jedoch durch das hohe Verzerrungspotenzial, den Verzicht auf eine ITT-Analyse und intransparente Angaben zur Datenerhebung deutlich eingeschränkt.

13.2.10.3. INTERLACE-Studie

Table 49: Design der INTERLACE-Studie

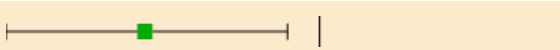
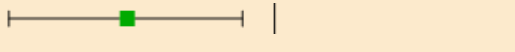
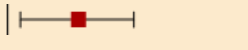
Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	Evidenzgrad
INTERLACE Nct01566240 Open-label RCT, Phase 3	Erwachsene Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (**FIGO 2008** Stadium IB2-IVA ohne IIIA)	Neoadjuvante Chemotherapie + Radiochemotherapie, N=250	Radiochemotherapie, N=250	Koprimäre Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) Sekundäre Endpunkte: • Muster des ersten Reizidivs (lokal und/oder systemisch) • Zeit bis zur nächsten Krebstherapie • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-.C30 und QLQ-CX24) • Toxizität adverse events, pattern of first relapse, time to next anticancer therapy, and health-related QoL using the EORTC questionnaire (QLQ-C30) and the cervical cancer module (QLQ-CX24)	Einige Bedenken	2
Unterschiede gegenüber der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
McCormack 2024 [39]	Kein	Kein	Keine	Fehlende Endpunkte:		2

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	Evidenzgrad
				• Krankheits-freies Überleben (DFS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht berichtet		

13.2.10.3.1. McCormack 2024: Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE)

Table 50: Eidenztabelle zu McCormack 2024

McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, 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):1525-1535 [39]

Outcome	Neoadjuvante Chemotherapie + Radiochemotherapie N=74		Radiochemotherapie N=73		Effektschätzer	
Overall Survival, Time To Event[1]	N=250	[;] 212 (84.8%)	N=250	[;] 200 (80.0%)	HR 0.6 [0.4; 0.91] p=0.015	
Progression-Free Survival, Time To Event[2]	N=250	[;] 187 (74.8%)	N=250	[;] 180 (72.0%)	HR 0.65 [0.46; 0.91] p=0.013	
Progression-Free Survival[3]	N=250	180 (72.0%)	N=250	160 (64.0%)	RR 1.13 [0.997; 1.27] p=0.0562	
Progression-Free Survival[4]	N=250	200 (80.0%)	N=250	180 (72.0%)	RR 1.11 [1.006; 1.227] p=0.0371	
Adverse Events	N=250	247 (98.8%)	N=250	237 (94.8%)	RR 1.04 [1.009; 1.076] p=0.0116	
Severe Adverse Events (Total)	N=250	147 (58.8%)	N=250	120 (48.0%)	RR 1.23 [1.038; 1.446] p=0.0163	

Severe Adverse Events (Total)[5]	N=250	30 (12.0%)	N=250	32 (12.8%)	RR 0.94 [0.588; 1.494] p=0.7861	
Severe Adverse Events (Total)[6]	N=250	109 (43.6%)	N=250	107 (42.8%)	RR 1.02 [0.833; 1.246] p=0.8567	

Data Cutoff: N/A

1: 3-Jahres-Rate des Gesamtüberlebens
2: 3-Jahres-Rate des progressions-freien Überlebens
3: 5-Jahres-Rate des progressions-freien Überlebens
4: 5-Jahres-Rate des Gesamtüberlebens
5: Hämatologisches Ereignis
6: Nicht-hämatologisches Ereignis

AE: Kopie von Adverse Events; **CTCAE ≥3:** Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; **OS:** Overall Survival; **PFS:** Progression-Free Survival

Zusammenfassung

In der internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-3-Studie GCIG INTERLACE untersuchten McCormack et al. (2024) den Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer Standard-Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiochemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom. Die offene Studie wurde als randomisierte kontrollierte Studie (RCT) durchgeführt und weist gemäß RoB 2 ein moderates Verzerrungspotenzial („einige Bedenken“) auf. Nach der Evidenzklassifikation nach Oxford 2011 wurde die Studie mit Evidenzstufe 2 eingestuft. Ein Datenstichtag wurde nicht angegeben.

Die 3-Jahres-Rate des Gesamtüberlebens (OS) betrug in der Interventionsgruppe 84,8 % gegenüber 80,0 % in der Kontrollgruppe, mit einem Hazard Ratio (HR) von 0,60 [0,40–0,91] und einem signifikanten p-Wert von 0,015. Für das progressionsfreie Überleben (PFS) über drei Jahre ergab sich ein Vorteil zugunsten der neoadjuvanten Chemotherapie mit einer HR von 0,65 [0,46–0,91], p = 0,013, bei Raten von 74,8 % (Intervention) vs. 72,0 % (Kontrolle). Auch bei den 5-Jahres-Endpunkten zeigten sich tendenzielle Vorteile hinsichtlich PFS (72,0 % vs. 64,0 % und OS (80,0 % vs. 72,0).

Bezüglich der Nebenwirkungen traten in der Interventionsgruppe insgesamt häufiger unerwünschte Ereignisse auf (98,8 % vs. 94,8). Schwere Nebenwirkungen (CTCAE Grad ≥3) waren in der Interventionsgruppe ebenfalls häufiger (58,8 % vs. 48,0 %). Bei den Subgruppen schwerer Nebenwirkungen unterschieden sich hämatologische Ereignisse (12,0 % vs. 12,8 %) und nicht-hämatologische Ereignisse (43,6 % vs. 42,8 %) hingegen nicht zwischen den Gruppen

13.2.10.4. Studie von Tripathi 2024 ohne Registereintrag

Table 51: Design der Studie von Triaphi 2024

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	Evidenzgrad
Tripathi 2019 Kein Registereintrag angegeben Kein Datenschnitt angegeben	Erwachsene Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (**FIGO 2009** Stadium IIA - IIIB)	Neoadjuvante Chemotherapie + Radiochemotherapie, N=40	Radiochemotherapie, N=40	Endpunkte: • Gesamtansprechen (ORR) • Tumoransprechen (TR) • Hämatologische Toxizität • Gastrointestinale Toxizität	Hohes Risiko	3
Unterschiede gegenüber der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Tripathi 2019 [40]	Keine	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS)	Hohes Risiko	3

13.2.10.4.1. Tripathi A 2024: Comparative Study of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Definitive Chemoradiotherapy Versus Definitive Chemoradiotherapy Alone in Locally Advanced Carcinoma of Cervix

Table 52: Evidenztabelle zu Tripathi 2019 (hämatologische und gastroenterologische Toxizität)

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):546-552 [40]										
Grade	Grade 0	Grade 0	Grade 1	Grade 1	Grade 2	Grade 2	Grade 3	Grade 3	Grade 4	Grade 4

	NACT + CT/RT N=40	CT/RT N=40	NACT + CT/RT N=40	CT/RT N=40	NACT + CT/RT N=40	CT/RT N=40	NACT + CT/RT N=40	CT/RT N=40	NACT + CT/RT N=40	CT/RT N=40
Acute skin reaction	7 (17,5%)	15 (37,5%)	19 (47,5%)	21 (52,5%)	14 (35,0%)	14 (35,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nausea	8 (20,0%)	6 (15,0%)	18 (45,0%)	13 (32,5%)	10 (25,0%)	16 (40,0%)	3 (7,5%)	5 (12,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Vomiting	23 (57,5%)	11 (27,5%)	20 (50,0%)	12 (30,0%)	9 (22,5%)	13 (32,5%)	3 (7,5%)	4 (10,0%)	0 (0,0%)	1 (2,5%)
Diarrhoea	9 (22,5%)	17 (42,5%)	7 (17,5%)	7 (17,5%)	9 (22,5%)	12 (30,0%)	1 (2,5%)	3 (7,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Anaemia	15 (37,5%)	6 (15,0%)	13 (32,5%)	21 (52,5%)	13 (32,5%)	13 (32,5%)	5 (12,5%)	4 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Leucopoenia	9 (22,5%)	23 (57,5%)	15 (37,5%)	15 (37,5%)	11 (27,5%)	12 (30,0%)	5 (12,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Neutropenia	15 (37,5%)	20 (50,0%)	11 (27,5%)	15 (37,5%)	10 (25,0%)	5 (12,5%)	3 (7,5%)	0 (0,0%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)
Nephrotoxicity	33 (82,5%)	28 (70,0%)	5 (12,5%)	12 (30,0%)	2 (5,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Zusammenfassung

In der prospektiven randomisierten Studie von Tripathi und Rawat (2019) wurde der Vergleich zwischen einer neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) gefolgt von einer definitiven Radiochemotherapie (CT/RT) und einer alleinigen CT/RT bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom untersucht. Trotz des formal randomisierten Designs wurde die Studie aufgrund methodischer Mängel mit einem hohen Verzerrungspotenzial (RoB 2) bewertet und gemäß Oxford 2011 der Evidenzstufe 3 zugeordnet. Ein konkreter Datenschnitt wurde nicht berichtet.

Im Fokus der Auswertung standen hämatologische und gastroenterologische Toxizitäten. Die akute Hautreaktion zeigte sich in der Kontrollgruppe häufiger mit Grad 0 (37,5 % vs. 17,5 %), wohingegen leichte bis moderate Ausprägungen (Grad 1 und 2) in beiden Gruppen ähnlich verteilt waren. Übelkeit (Nausea) trat etwas häufiger unter NACT + CT/RT in Grad 1 auf (45,0 % vs. 32,5 %), während höhere Schweregrade (Grad 3) in beiden Gruppen moderat ausgeprägt waren. Erbrechen (Vomiting) war in der NACT-Gruppe häufiger in Grad 0 (57,5 % vs. 27,5 %), zeigte jedoch in den höheren Graden (2 und 3) ähnliche oder geringere Raten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diarrhö war insgesamt selten, mit den höchsten Raten in Grad 2 bei beiden Gruppen (22,5 % bzw. 30,0 %).

Anämien traten in allen Graden in beiden Gruppen auf, mit auffälligen Unterschieden in Grad 0 (37,5 % bei NACT + CT/RT vs. 15,0 % bei CT/RT), jedoch ähnlichen Raten für Grad 2 und 3. Leukopenien waren unter alleiniger CT/RT in Grad 0 häufiger (57,5 % vs. 22,5 %), während höhere Grade (2 und 3) häufiger in der NACT-Gruppe dokumentiert wurden. Neutropenien traten etwas häufiger und in höherem Schweregrad in der NACT-Gruppe auf (z. B. Grad 4: 2,5 % vs. 0 %). Nephrotoxizität war insgesamt selten und trat überwiegend in Grad 0 auf – in der NACT-Gruppe häufiger (82,5 % vs. 70,0 %).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass beide Behandlungsstrategien mit hämatologischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert waren. Während bestimmte Nebenwirkungen (z. B. Neutropenie, Leukopenie) unter NACT häufiger auftraten, war die Verträglichkeit insgesamt vergleichbar, wobei schwere Toxizitäten (Grad ≥3) selten waren.

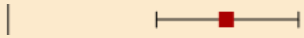
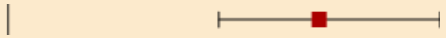
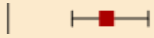
13.2.10.5. Systematische Reviews / Metaanalysen

13.2.10.5.1. Yeshe 2024: Clinical efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in combination with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer

Table 53: Design des systematischen Reviews von Yeshe 2024

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Yeshe P, Li F. Clinical efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in combination with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. J Radiat Res. 2024;65(6):733-743 [41]						
8 Studien: 7 RCTs 1 Kohortenstudie Systematische Suche vom 30.12.2023 Cochrane RoB Tool und NOS	Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom Keine Angabe des FIGO-Klassifikationssystems	Radiochemotherapie mit Immuntherapie	Radiochemotherapie Immuntherapie	• Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Objektives Ansprechen (ORR) • Rezidivrate • Toxizität	Hohes Verzerrungs-potenzial	2
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Yeshe 2024 [41]	Keine Einschränkungen bzgl. FIGO-Stadium oder Vortherapien	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS)	Hohes Verzerrungs-potenzial	2

Table 54: Evidenztabelle zum systematischen Review von Yeshe 2024

Yeshe P, Li F. Clinical efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in combination with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. J Radiat Res. 2024;65(6):733-743 [41]					
Eingeschlossene Publikationen	RCT: Li 2023, Da Costa 2019, Zhong 2020, Tang 2012, Tripathi 2019, Tian 2017, Jiang 2014, Non-RCT: Chung 2019, Frenel 2017, Lan 2020, Naumann 2019, Tamura 2019, Xu 2022 Kohortenstudie: Li 2019 N=8				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Therapien mit ICI vs. Therapien ohne ICI**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
1-Jahres-progressionsfreis Überleben (PFS)	N=3	RR 1.03 [1.00; 1.06] Fixed effects model		I^2=0%	
2-Jahres-progressionsfreies Überleben (PFS)	N=3	RR 1.21 [1.04; 1.40] Random effects model		I^2=62%	
3-Jahres-progressionsfreies Überleben (PFS)	N=4	RR 1.26 [1.17; 1.36] Fixed effects model		I^2=0%	
5-Jahres-progressionsfreies Überleben (PFS)	N=2	RR 1.39 [1.25; 1.58] Fixed effects model		I^2=0%	
1-Jahres-Gesamtüberleben (OS)	N=3	RR 1.06 [0.98; 1.13] Random effects model		I^2=59.3%	
2-Jahres-Gesamtüberleben (OS)	N=3	RR 1.11 [1.07; 1.16] Fixed effects model		I^2=0%	
3-Jahres-Gesamtüberleben (OS)	N=4	RR 1.30 [1.23; 1.37] Fixed effects model		I^2=0%	

Yeshe P, Li F. Clinical efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in combination with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. J Radiat Res. 2024;65(6):733-743 [41]					
5-Jahres-Gesamtüberleben (OS)	N=2	RR 1.20 [1.10; 1.32] Fixed effects model		I^2=0%	
Anämie	N=3	RR 1.14 [0.54; 2.38] Random effects model		I^2=91.5%	Ausgesprochen hohe Heterogenität, zweifelhafte Vergleichbarkeit der Studien
Leukozytopenie	N=3	RR 1.19 [0.95; 1.49] Random effects model		I^2=91.5%	Ausgesprochen hohe Heterogenität, zweifelhafte Vergleichbarkeit der Studien
Strahlungsenteritis	N=3	RR 0.96 [0.64; 1.44] Random effects model		I^2=54.0%	
Radiozystitis	N=3	RR 0.95 [0.66; 1.36] Fixed effects model		I^2=0%	
Thrombopenie	N=2	RR 1.06 [0.98; 1.16] Fixed effects model		I^2=0%	

Zusammenfassung

Im Rahmen der systematischen Evidenzsynthese zur PICO-Frage wurde ein systematischer Review von Yeshe et al. (2024) berücksichtigt, der insgesamt acht Studien einschloss, darunter sieben randomisierte kontrollierte Studien sowie eine Kohortenstudie (Li 2019), die aufgrund ihrer Methodik ebenfalls als RCT einzuordnen ist. Die systematische Literaturrecherche erfolgte bis zum 30. Dezember 2023. Eingeschlossen wurden Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom, wobei im Unterschied zur PICO-Frage der Leitliniengruppe keine Einschränkungen in Bezug auf das FIGO-Stadium oder vorangegangene Therapien vorgenommen wurden.

Die methodische Qualität der Übersichtsarbeit wurde anhand des AMSTAR-2-Instruments als niedrig eingestuft, da mehrere kritische Kriterien nicht erfüllt waren. So fehlte ein vorab registriertes Protokoll, eine Liste der ausgeschlossenen Studien mit Begründungen und eine angemessene Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials in der Ergebnisinterpretation. Der Evidenzgrad der eingeschlossenen Studien wurde gemäß Oxford 2011 mit Stufe 2 bewertet.

Inhaltlich wurden in der Metaanalyse mehrere Endpunkte ausgewertet, insbesondere das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) zu verschiedenen Zeitpunkten. Auffällig ist dabei, dass sämtliche Zeit-zu-Ereignis-Endpunkte in Form von relativen Risiken (RR) und nicht als Hazard Ratios (HR) berichtet wurden. Diese methodische Entscheidung ist kritisch zu bewerten, da RRs lediglich die Ereigniswahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt wiedergeben, ohne die Zeit bis zum Ereignis zu berücksichtigen. Dies kann insbesondere bei onkologischen Therapien mit verzögertem Wirkungseintritt zu einer verzerrten Darstellung führen. Darüber hinaus erschwert die ausschließliche Verwendung von RRs die Vergleichbarkeit mit anderen Metaanalysen, die üblicherweise HRs als Effektmaß verwenden, erheblich. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist somit eingeschränkt und eine zeitliche Dynamik des Überlebensverlaufs bleibt unberücksichtigt.

Trotz dieser methodischen Schwächen berichten die Autor:innen durchweg günstige Effektschätzer zugunsten der Interventionsgruppe. Für das progressionsfreie Überleben wurden relative Risiken von 1,03 nach einem Jahr, 1,21 nach zwei Jahren, 1,26 nach drei Jahren und 1,39 nach fünf Jahren angegeben. Für das Gesamtüberleben ergaben sich RR von 1,06 nach einem Jahr, 1,11 nach zwei Jahren, 1,30 nach drei Jahren und 1,20 nach fünf Jahren. Die statistische Heterogenität war überwiegend gering (I^2 = 0 %), sodass vornehmlich Fixed-Effects-Modelle verwendet wurden; bei moderater Heterogenität, wie sie beim 1-Jahres-OS (I^2 = 59,3 %) und beim 2-Jahres-PFS (I^2 = 62 %) vorlag, kamen angemessen Random-Effects-Modelle zum Einsatz. Neben den Überlebensdaten wurden auch unerwünschte Ereignisse wie Anämie, Leukozytopenie, Strahlungsenteritis, Radiozystitis und Thrombopenie ausgewertet. Für die hämatologischen Nebenwirkungen zeigte sich eine ausgeprägte Heterogenität (I^2 > 90 %), was die Vergleichbarkeit der Studien zusätzlich einschränkt und die Interpretation dieser Ergebnisse weiter relativiert. Insgesamt deuten die gepoolten Daten auf einen potenziellen Überlebensvorteil durch die neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit Radiochemotherapie hin, allerdings ist die Aussagekraft der Analyse aufgrund der methodischen Limitierungen des Reviews sowie der gewählten Effektmaßdarstellung deutlich eingeschränkt.

13.2.11. PICO-Frage 10: Adjuvante Chemotherapie zu einer Radiochemotherapie

PICO-Frage 10: Adjuvante Chemotherapie zu einer Radiochemotherapie

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium FIGO (2009) IB1 (nodal positiv); IB2, IIA, IIB; IIIB, IVA	Radiochemotherapie mit einer adjuvanten Chemotherapie	Radiochemotherapie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität	RCT; SR/MA

13.2.11.1. ACTLACC-Studie

Table 55: Design der ACTLACC-Studie

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	Evidenzgrad
ACTLACC NCT02036164	Erwachsene thailändische Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (**FIGO 2009** Stadium IIB - IVA)	Adjuvante Chemotherapie + Radiochemotherapie, N=130	Radiochemotherapie, N=129	Primärer Endpunkt: • Progressions-freies Überleben (PFS) Sekundäre Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Ansprechrate • Kosten-Nutzen-Analyse • Toxizität	Hohes Risiko	3
Unterschiede gegenüber der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Asakij 2022 [42]	Keine Frauen mit FIGO IB1, IB2, IIA,	Patientinnengruppe mit	Patientinnengruppe mit	Fehlende Endpunkte:		3

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	Evidenzgrad
Post-hoc Analyse (Datum nicht genannt)	post-hoc Analyse der Patientinnengruppe mit Therapieversagen	Therapieversagen, N=46	Therapieversagen, N=39	• Krankheits-freies Überleben (DFS) • Toxizität		
Tangjitgamol 2019 [43] Protokollgemäße Interimsanalyse (Datum nicht genannt)	Keine Frauen mit FIGO IB1, IB2, IIA	Gesamtkohorte (N=130)	Gesamtkohorte (N=129)	Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS) Toxizität		3

13.2.11.1.1. Asakij 2022: Salvage Treatment and Outcomes of Locally Advanced Cervical Cancer after Failed Concurrent Chemoradiation with or without Adjuvant Chemotherapy

Table 56: Evidenztabelle zu Askaij 2022

Asakij T, Khunnarong J, Tangjitgamol S, et al. Salvage Treatment and Outcomes of Locally Advanced Cervical Cancer after Failed Concurrent Chemoradiation with or without Adjuvant Chemotherapy: Post Hoc Data Analysis from the ACTLACC Trial. Asian Pac J Cancer Prev. 2022;23(7):2263-2269 [42]

Outcome	Adjuvante Chemotherapie + Radiochemotherapie N=46		Radiochemotherapie N=39		Effektschätzer	
Overall Survival, Time To Event[1]	N=46	24.6 [4.4; 69.6]	N=39	27.9 [4.8; 64.4]	HR 1.17 [0.84; 1.63]	
Overall Survival, Time To Event[2]	N=46	24.6 [4.4; 69.6]	N=39	27.9 [4.8; 64.4]	HR 1.036 [0.87; 1.23]	
Progression-Free Survival, Time To Event[1]	N=46	8.03 [2.16; 13.91]	N=39	12.37 [6.96; 17.78]	HR 1.02 [0.77; 1.35]	
Progression-Free Survival, Time To Event[2]	N=46	8.03 [2.16; 13.91]	N=39	12.37 [6.96; 17.78]	HR 1.25 [0.92; 1.71]	

Data Cutoff: N/A

1: adjustiert ohne Angabe der Adjustierungsparameter
2: nicht adjustiert

OS: Overall Survival; **PFS:** Progression-Free Survival

Zusammenfassung

In der post-hoc-Analyse von Asakij et al. (2022), basierend auf Daten der ACTLACC-Studie, wurden die Ergebnisse einer adjuvanten Chemotherapie im Anschluss an eine Radiochemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom untersucht. Die ursprüngliche Studie war als einfach verblindete, randomisierte kontrollierte Studie konzipiert, die vorliegende Auswertung erfolgte jedoch retrospektiv anhand der Patientinnengruppe mit Therapieversage. Ein konkreter Datenschnitt wurde nicht angegeben. Der Bewertung zufolge lag ein hohes Verzerrungspotenzial (RoB 2) vor, insbesondere aufgrund der fehlenden Verblindung der Teilnehmenden, hoher Abbruchraten, die sich zwischen den Studienarmen unterschieden, sowie der Tatsache, dass es sich um eine post-hoc-Analyse handelte. Die Einschätzung der einzelnen Domänen ergab einen Evidenzgrad von 3 nach Oxford 2011.

Verglichen wurden 46 Patientinnen, die nach Radiochemotherapie zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie erhielten, mit 39 Patientinnen, die ausschließlich Radiochemotherapie bekamen. Für das Gesamtüberleben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die mediane Überlebenszeit betrug 24,6 Monate in der Interventionsgruppe gegenüber 27,9 Monaten in der Kontrollgruppe. Der adjustierte Hazard Ratio wurde mit 1,17 (95 %-KI: 0,84–1,63) und der nicht adjustierte mit 1,036 (95 %-KI: 0,87–1,23) angegeben. Auch für das progressionsfreie Überleben ergab sich kein Vorteil durch die adjuvante Chemotherapie: Die mediane PFS-Zeit lag bei 8,03 Monaten in der Interventionsgruppe und bei 12,37 Monaten in der Kontrollgruppe. Der adjustierte HR betrug 1,02 (95 %-KI: 0,77–1,35), der nicht adjustierte 1,25 (95 %-KI: 0,92–1,71). Damit ergaben sich weder für das Gesamtüberleben noch für das progressionsfreie Überleben Hinweise auf einen relevanten Nutzen der adjuvanten Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiochemotherapie. Die analysierte Patientinnenpopulation bestand lediglich aus den Teilnehmerinnen mit Therapieversagen und bildet die PICO-Frage damit nicht vollständig ab. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials und der methodischen Schwächen der Analyse sind diese Ergebnisse jedoch nur eingeschränkt belastbar.

13.2.11.1.2. Tangjitgamol 2019: A randomized controlled trial comparing concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer patients: ACTLACC trial

Table 57: Evidenztabelle zu Tangjitgamol 2019

Tangjitgamol S, Tharavichitkul E, Tovanabutra C, et al. A randomized controlled trial comparing concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer patients: ACTLACC trial. J Gynecol Oncol. 2019;30(4):e82 [43]

Outcome	Neoadjuvante Chemotherapie + Radiochemotherapie N=130		Radiochemotherapie N=129		Effektschätzer	
Overall Survival, Time To Event[1]	N=130	[;] 104 (80.0%)	N=129	[;] 89 (69.0%)	HR 1.42 [0.81; 2.49] p=0.221 RR 1.16 [1.004; 1.339]	
Progression-Free Survival, Time To Event	N=130	[;] 86 (66.2%)	N=129	[;] 82 (63.6%)	HR 1.26 [0.82; 1.96] p=0.293 RR 1.04 [0.87; 1.245]	
Severe Adverse Events (Total)[2]	N=130	17 (13.1%)	N=129	8 (6.2%)	RR 2.11 [0.943; 4.713] p=0.0690	

Data Cutoff: N/A

1: 3-Jahres-Rate

2: Anämie

3: Es wurden nur unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz von mindestens 10% in einem der beiden Studienarme extrahiert

AE: Adverse Events; **CTCAE ≥3:** Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; **OS:** Overall Survival; **PFS:** Progression-Free Survival

Zusammenfassung

In der randomisierten kontrollierten Studie von Tangjitgamol et al. (2019), der ACTLACC-Trial, wurde der potenzielle Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie im Anschluss an eine konkomitante Radiochemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom untersucht. Die Studie war einfach verblindet angelegt und basierte auf einer protokollgemäßen Interimsanalyse, wobei der genaue Zeitpunkt des Datenschnitts nicht angegeben wurde. Das Verzerrungspotenzial wurde mittels RoB 2 als hoch eingestuft, was unter anderem auf methodische Schwächen im Studienverlauf und der Auswertung zurückzuführen ist. Der Evidenzgrad wurde gemäß Oxford 2011 mit Stufe 3 klassifiziert.

Verglichen wurden 130 Patientinnen, die zusätzlich zur Radiochemotherapie eine adjuvante Chemotherapie erhielten, mit 129 Patientinnen, die ausschließlich Radiochemotherapie erhielten. Für das Gesamtüberleben nach drei Jahren zeigte sich in der Interventionsgruppe eine Überlebensrate von 80,0 %, in der Kontrollgruppe von 69,0 %. Der Hazard Ratio betrug 1,42 (95 %-KI: 0,81–2,49; p = 0,221) und war somit nicht signifikant. Das relative Risiko wurde mit 1,16 (95 %-KI: 1,004–1,339) angegeben und deutet auf einen numerischen Überlebensvorteil zugunsten der adjuvanten Chemotherapie hin, allerdings bei grenzwertiger Signifikanz. Beim progressionsfreien Überleben lag die Rate in der Interventionsgruppe bei 66,2 % und in der Kontrollgruppe bei 63,6 %. Der Hazard Ratio betrug 1,26 (95 %-KI: 0,82–1,96; p = 0,293), das relative Risiko 1,04 (95 %-KI: 0,87–1,245); auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Die Auswertung schwerer Nebenwirkungen (CTCAE Grad ≥3) mit einer Inzidenz von mindestens 10 % zeigte Anämien in der Interventionsgruppe bei 13,1 % der Patientinnen schwere Anämien auf, verglichen mit 6,2 % in der Kontrollgruppe. Das relative Risiko lag bei 2,11 (95 %-KI: 0,943–4,713; p = 0,0690), was auf eine numerisch höhere, jedoch statistisch nicht signifikante Toxizität hinweist.

Zusammenfassend zeigte die ACTLACC-Studie keinen signifikanten Überlebensvorteil durch die zusätzliche adjuvante Chemotherapie gegenüber der alleinigen Radiochemotherapie. Die Ergebnisse deuten auf eine erhöhte Toxizität bei gleichzeitig fehlendem klarem Nutzen hin. Aufgrund der methodischen Einschränkungen, des hohen Verzerrungspotenzials ist die Aussagekraft der Interimsanalyse als eingeschränkt zu bewerten, und die Ergebnisse sollten entsprechend vorsichtig interpretiert werden.

13.2.11.2. OUTBACK-Studie

Table 58: Design der OUTBACK-Studie

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	Evidenzgrad
OUTBACK NCT01414608	Erwachsene Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (**FIGO 2008** Stadium IB2, II, IIIB oder IVA)	Adjuvante Chemotherapie + Radiochemotherapie, N=465	Radiochemotherapie, N=461	Primärer Endpunkt: • Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren Sekundäre Endpunkte: • Rate des progressions-freien Überleben (PFS) nach 5 Jahren • Muster der Reizidive (lokal und/oder systemisch) • Compliance bzgl. der Radiotherapie • Toxizität	Niedriges Risiko	2
Unterschiede gegenüber der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Mileshkin 2023 [44] Datenschnitt 12.04.2021	Keine	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS)	Niedriges Risiko	2

13.2.11.2.1. Mileshkin 2023: Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK)

Table 59: Evidenztabelle zu Mileshkin 2023 (Überlebensdaten)

Mileshkin LR, Moore KN, Barnes EH, 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):468-482 [44]						
Outcome	Adjuvante Chemotherapie + Radiochemotherapie N=465		Radiochemotherapie N=461		**Effektschätzer**	
Overall Survival, Time To Event[1]	N=465	[;] 105 (22.6%)	N=461	[;] 116 (25.2%)	HR 0.9 [0.7; 1.17] p=0.81 RR 0.9 [0.713; 1.13]	
Subgruppe Age						
<60	N=393	[;]	N=390	[;]	HR 0.79 [0.59; 1.05]	
≥60	N=70	[;]	N=66	[;]	HR 1.89 [0.97; 3.68]	
Progression-Free Survival, Time To Event[1]	N=465	[;] 147 (31.6%)	N=461	[;] 163 (35.4%)	HR 0.86 [0.69; 1.08] p=0.58 RR 0.89 [0.745; 1.073]	
Subgruppe Age						
<60	N=393	[;]	N=390	[;]	HR 0.77 [0.6; 0.98]	
≥60	N=70	[;]	N=66	[;]	HR 1.67 [0.95; 2.95]	
Progression-Free Survival, Time To Event[2]	N=465	[;] 127 (27.3%)	N=461	[;] 150 (32.5%)	HR 0.86 [0.69; 1.08] p=0.17 RR 0.84 [0.688; 1.023]	
1: nach 5 Jahren 2: nach 3 Jahren						

Table 60: Evidenztabelle zu Mileshkin 2023 (Toxitztätsdaten)

Category	Adverse Event	Adjuvant Chemotherapy (n=361)	Chemoradiotherapy Only (n=453)	Notes
Grade ≥3 (Severe)	Decreased lymphocyte count	211 (58%)	208 (46%)	Most common severe AE
	Decreased neutrophil count	71 (20%)	34 (8%)	
	Anaemia	66 (18%)	34 (8%)	
	Febrile neutropenia	9 (2%)	9 (2%)	
	Peripheral neuropathy (serious AE)	56 (16%)	Not specified	84 SAEs total
Grade 1–2 (≥10%, not quantified)	Nausea	•	•	Text only
	Vomiting	•	•	
	Fatigue	•	•	
	Myalgia	•	•	
	Alopecia	•	•	
Long-Term Toxicities (Grade 2)	Sensory peripheral neuropathy	↑ Significantly more		p<0.05
	Motor peripheral neuropathy	↑	↓	
	Pain in extremity	↑	↓	
	Hyperglycaemia	↑	↓	
	Fever (chemo-related)	↑	↓	
Infectious AEs (all grades)	Infections (any type)	107 (30%)	98 (22%)	Most common SAE class

Overall AE burden	Grade ≥2 AEs (any type)	356 (99%)	409 (90%)	
	Grade ≥3 AEs (any type)	292 (81%)	280 (62%)	p<0.0001
Mortality	Deaths due to treatment	0	0	

↑: signifikant häufiger; ↓ weniger häufig

Zusammenfassung

In der internationalen, offenen, randomisierten Phase-3-Studie OUTBACK von Mileshkin et al. (2023) wurde untersucht, ob eine adjuvante Chemotherapie nach primärer Radiochemotherapie das Überleben von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom verbessert. Insgesamt wurden 926 Patientinnen randomisiert, wobei 465 in der Interventionsgruppe mit adjuvanter Chemotherapie zusätzlich zur Radiochemotherapie und 461 in der Kontrollgruppe mit alleiniger Radiochemotherapie behandelt wurden. Der Datenschnitt erfolgte am 12. April 2021. Die Studie wies ein niedriges Verzerrungspotenzial (RoB 2) auf und wurde entsprechend als qualitativ hochwertig eingestuft. Der Evidenzgrad nach Oxford 2011 betrug Stufe 2.

In Bezug auf das Gesamtüberleben ergab sich nach fünf Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Ereignisraten lagen bei 22,6 % in der Interventionsgruppe und 25,2 % in der Kontrollgruppe. Der Hazard Ratio betrug 0,90 (95 %-KI: 0,70–1,17; p = 0,81), entsprechend einem relativen Risiko von 0,90 (95 %-KI: 0,713–1,13). Für das progressionsfreie Überleben nach fünf Jahren wurde ein HR von 0,86 (95 %-KI: 0,69–1,08; p = 0,58) bzw. ein RR von 0,89 (95 %-KI: 0,745–1,073) angegeben. Auch nach drei Jahren zeigte sich mit einem HR von 0,86 (95 %-KI: 0,69–1,08; p = 0,17) kein signifikanter Unterschied. Subgruppenanalysen nach Altersgruppen zeigten eine altersabhängige Tendenz: Während Frauen unter 60 Jahren potenziell von der adjuvanten Therapie profitierten (HR 0,79; 95 %-KI: 0,59–1,05 für OS und HR 0,77; 95 %-KI: 0,60–0,98 für PFS), war in der Altersgruppe ≥60 Jahre ein negativer Effekt zu beobachten (HR 1,89; 95 %-KI: 0,97–3,68 für OS und HR 1,67; 95 %-KI: 0,95–2,95 für PFS).

Die Analyse der Nebenwirkungen zeigte eine deutlich höhere Toxizität in der Interventionsgruppe. Schwere Nebenwirkungen (CTCAE Grad ≥3) traten bei 81 % der Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie auf, verglichen mit 62 % unter alleiniger Radiochemotherapie (p < 0,0001). Am häufigsten waren eine ausgeprägte Lymphozytopenie (58 % vs. 46 %), Neutropenie (20 % vs. 8 %) sowie Anämie (18 % vs. 8 %). Auch die Rate sensorischer Polyneuropathien war in der Interventionsgruppe signifikant erhöht. Langzeittoxizitäten wie motorische Neuropathien, Schmerzen in den Extremitäten und Hyperglykämie traten ebenfalls häufiger auf. Infektionen jeglicher Art wurden bei 30 % der Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie beobachtet, im Vergleich zu 22 % unter alleiniger Radiochemotherapie. Die Gesamtbelastung durch unerwünschte Ereignisse (AEs) war erheblich: 99 % der Patientinnen in der Interventionsgruppe hatten AEs ≥ Grad 2, in der Kontrollgruppe waren es 90 %.

Die differenzierte Auswertung der Toxizitäten nach CTCAE-Grad zeigt, dass bestimmte Nebenwirkungen wie Proktitis ($p = 0{,}001$), Cystitis ($p = 0{,}047$), abdominelle Schmerzen ($p = 0{,}006$) und renale Toxizität ($p = 0{,}01$) signifikant häufiger in der Interventionsgruppe auftraten. Auch bei anderen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und hämatologischen Parametern zeigten sich numerische Unterschiede, teils jedoch ohne statistische Signifikanz. Schwere unerwünschte Ereignisse führten in der Kontrollgruppe bei fünf Patientinnen zum Therapieabbruch, weshalb dort nur 68 Patientinnen in die endgültige Analyse einbezogen wurden. Todesfälle im Zusammenhang mit der Behandlung wurden in keiner der beiden Gruppen berichtet.

Zusammenfassend zeigte die OUTBACK-Studie trotz adäquater Methodik und ausreichender Fallzahl keinen Überlebensvorteil durch die adjuvante Chemotherapie nach Radiochemotherapie. Gleichzeitig war die Toxizitätsrate signifikant erhöht, insbesondere bei hämatologischen und neurologischen Nebenwirkungen. Die Subgruppenanalyse legt nahe, dass potenzielle altersabhängige Effekte bestehen könnten, wobei der Nutzen bei älteren Patientinnen fraglich erscheint.

13.2.11.3. Systematische Reviews / Metaanalysen

13.2.11.3.1. Horeweg 2021: Adjuvant Systemic Therapy after Chemoradiation and Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer

Table 61: Design des systematischen Reviews von Horeweg 2021

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Horeweg N, Mittal P, Gradowska PL, Boere I, Chopra S, Nout RA. Adjuvant Systemic Therapy after Chemoradiation and Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2021;13(8):1880 [45]						
12 Studien: 2 RCTs 5 retrospektive Studien 1 Studie mit paarweisem propensity score-Matching Systematische Suche vom 08.07.2021 Cochrane RoB Tool, MOOSE-Erweiterung für Beobachtungsstudien	Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom, FIGO-Stadium IB-IVA Keine Angabe zum FIGO-Klassifikationssystem	A: Adjuvante Platin-Pyrimidin-Agonisten B: Adjuvante Platin-Taxane	Keine adjuvante Therapie	• Gesamtüberleben (OS) • Rezidiv-freies Überleben (RFS) • Fernmetastasen-freies Überleben (DMFS) • Compliance-Rate • Schwere akute Toxizität • Schwere späte Toxizität	Hohes Verzerrungs-potenzial	2
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Horeweg 2021 [45]		Spezifische Chemotherapieregime,	keine	Fehlende Endpunkte: • Progressions-freies Überleben (PFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS)	Hohes Verzerrungs-potenzial	2

Table 62: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Horeweg 2021

Horeweg N, Mittal P, Gradowska PL, Boere I, Chopra S, Nout RA. Adjuvant Systemic Therapy after Chemoradiation and Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2021;13(8):1880.					
Eingeschlossene Publikationen	RCTs: Tangjitgamol 2019, Duenas-Gonzalez 2011, Kim 2008 Retrospektive Studien: Abe 2012, Fabri 2019, Kim 2007, Kong 2012, Manders 2018, Mabuchi 2017, Lorusso 2018, Pandya 2019, Tu 2017, Yavas 2019 N = 12 Studien (12 Publikationen)				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **CRT + adjuvante Chemotherapie vs. CRT**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Survival, Time To Event[1]	N=2	HR 0.73 [0.5; 1.06] p=0.029		I^2=49,6%	Gepoolter Schätzer aus den RCTs
Overall Survival, Time To Event[2]	N=1	HR 1.42 [0.68; 2.97] p=0.029			Schätzer aus Einzel-RCT, kein Pooling
1: Adjuvante Platin-Pyrimidin-Agonisten 2: Adjuvante Platin-Taxane					

Table 63: Evidenztabelle der Toxizitätsendpunkte zum systematischen Review von Horeweg 2021

	N	Anämie	Lekopenie	Thrombo-penie	GI (akut)	GU (akut)	Neuro-pathie	hepatisch	renal	GI (spät)	GU (spät)
CRT + adjuvante Platin-Pyrimidin-Agonisten vs. CRT											
CRT + adjuvante Chemotherapie	639	9%	45%	7%	22%	3%	0%	2%	3%	3%	1%
CRT	755	2%	15%	3%	8%	0%	0%	1%	2%	1%	1%
CRT + adjuvante Platin-Taxane vs. CRT											
CRT + adjuvante Chemotherapie	378	4%	2%	4%	4%	2%	0%	3%	3%	4%	2%
CRT	310	19%	26%	5%	9%	2%	3%	5%	4%	19%	26%
Die Inzidenzen wurden über alle eingeschlossenen Studien hinweg, aber nach Intervention getrennt berechnet											
GI = gastrointestinal; GU = genito-urinal; hemat = hematological; CRT = chemoradiation and brachytherapy; AdjTx = adjuvant systemic therapy.											

Zusammenfassung

Der systematische Review von Horeweg 2021 untersuchte den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nach Radiochemotherapie bei Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IB bis IVA. Eingeschlossen wurden insgesamt 12 Studien, darunter 2 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), 5 retrospektive Studien sowie eine Studie mit paarweisem Propensity-Score-Matching. Die systematische Literaturrecherche erfolgte bis zum 08.07.2021. Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials kamen das Cochrane Risk of Bias Tool sowie eine MOOSE-Erweiterung für Beobachtungsstudien zur Anwendung. Bei letzterer handelt es sich jedoch nicht um ein Werkzeug zur Bewertung des Verzerrungspotenzials, sondern der vollständigen Berichterstattung von Beobachtungsstudien. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Verglichen wurde eine adjuvante Chemotherapie mit Platin-Pyrimidin-Agonisten oder Platin-Taxanen gegenüber keiner adjuvanten Therapie. Die untersuchten Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (OS), das rezidivfreie Überleben (RFS), das fernmetastasenfreie Überleben (DMFS), die Compliance-Rate sowie akute und späte Toxizitäten. Die für die Leitliniengruppe relevanten Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) und krankheitsfreies Überleben (DFS) wurden hingegen nicht erhoben, und die untersuchten Chemotherapieregime wichen von der PICO-Fragestellung der Leitliniengruppe ab. Das Evidenzniveau wurde nach Oxford 2011 mit Stufe 2 bewertet.

In der Metaanalyse wurden die Publikationen von Duenas-Gonzalez 2011 und Kim 2008 für das Gesamtüberleben unter adjuvanten Platin-Pyrimidin-Agonisten gepoolt. Der zusammengefasste Hazard Ratio (HR) betrug 0,73 [0,50–1,06] bei moderater Heterogenität (I^2 = 49,6 %) und einem signifikanten p-Wert von 0,029. Für das Regime mit Platin-Taxanen lag basierend auf einer Einzelstudie (Tangjitgamol 2019) der HR bei 1,42 [0,68–2,97].

Bezüglich der Toxizität zeigten sich unter der Kombination von Radiochemotherapie und adjuvanter Therapie mit Platin-Pyrimidin-Agonisten im Vergleich zu alleiniger Radiochemotherapie erhöhte Raten für Leukopenie (45 % vs. 15 %), Anämie (9 % vs. 2 %) sowie akute gastrointestinale Toxizität (22 % vs. 8 %). Unter Platin-Taxanen war die Datenlage uneinheitlicher: Hier waren einige Toxizitäten unter der adjuvanten Therapie niedriger, andere hingegen höher.

Insgesamt weist die Evidenzmethodik Schwächen auf, insbesondere aufgrund des heterogenen Studiendesigns und des hohen Verzerrungspotenzials, dennoch liefert die Analyse Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit adjuvanter Chemotherapie bei dieser Patientinnengruppe.

13.2.11.3.2. Horeweg 2022: A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after chemoradiation for locally advanced cervical cancer

Table 64: Design des systematischen Reviews von Horeweg 2022

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Horeweg N, Mittal P, Gradowska PL, Boere I, Nout RA, Chopra S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after chemoradiation for locally advanced cervical cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2022;172 [46]						
8 Studien: 2 RCTs 5 retrospektive Studien 1 Studie mit paarweisem propensity score-Matching Systematische Suche vom 08.07.2021 Cochrane RoB Tool, MOOSE-Erweiterung für Beobachtungsstudien	Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom, FIGO-Stadium IB2-IVA Keine Angabe zum FIGO-Klassifikationssystem	Radiochemotherapie mit einer adjuvanten Chemotherapie	Radiochemotherapie	• Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS)	Hohes Verzerrungs-potenzial	2
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Horeweg 2022 [46]	Ohne Frauen mit Zervixkarzinom im Stadium mIB1	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Toxizität	Hohes Verzerrungs-potenzial	2

Table 65: Evidenztabelle zum systematischen Review von Horeweg 2022

Horeweg N, Mittal P, Gradowska PL, Boere I, Nout RA, Chopra S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after chemoradiation for locally advanced cervical cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2022;172 [46]					
Eingeschlossene Publikationen	RCT: Tangjitgamol 2019, Mileshkin 2021; NCT 2017; ANZGOG 2021 Retrospective Studien: Yavas 2019, Tu 2018, Mabuchi 2017, Manders 2018, Abe 2012, Wu et al 2021 N=8 Studien (10 Publikationen)				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Therapien mit ICI vs. Therapien ohne ICI**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Survival, Time To Event	N=4	HR 1 [0.66; 1.53] p=0.99		I^2=49,6%	Gepoolter Schätzer aus den RCTs
Progression-Free Survival, Time To Event	N=4	HR 0.94 [0.66; 1.34] p=0.76		I^2=55,0%	Gepoolter Schätzer aus den RCTs

Zusammenfassung

Der systematische Review von Horeweg (2022) umfasst acht Studien zur Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie nach primärer Radiochemotherapie bei Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IB2 bis IVA. Eingeschlossen wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), fünf retrospektive Studien sowie eine Studie mit paarweisem Propensity Score-Matching. Die systematische Literaturrecherche erfolgte am 08.07.2021. Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde das Cochrane Risk of Bias Tool herangezogen, ergänzt durch die MOOSE-Kriterien für Beobachtungsstudien. Insgesamt wurde ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt.

Die Review-Population unterscheidet sich von der in der Leitlinienfrage intendierten Population, da Patientinnen mit nodal-positivem IB1-Stadium nicht eingeschlossen wurden. Zudem wurden nicht alle in der Leitlinienfrage geforderten Endpunkte berücksichtigt – insbesondere fehlen Angaben zum krankheitsfreien Überleben (DFS) und zur Toxizität.

In der Metaanalyse der vier eingeschlossenen RCTs ergab sich für das Gesamtüberleben (OS) ein Hazard Ratio von 1,00 (95 %-KI: 0,66–1,53; p=0,99; I^2=49,6 %) und für das progressionsfreie Überleben (PFS) ein HR von 0,94 (95 %-KI: 0,66–1,34; p=0,76; I^2=55,0 %). Damit zeigen sich keine signifikanten Vorteile für eine adjuvante Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiochemotherapie. Das Level of Evidence wurde gemäß Oxford 2011 auf Stufe 2 eingestuft.

13.2.11.3.3. Liu 2022: Concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced cervical cancer

Table 66: Design des systematischen Reviews von Liu 2021

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Liu H, Ma X, Sun C, et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2022;12 [47]						
9 Studien: 4 RCTs 5 Beobachtungsstudien Systematische Suche vom 08.07.2021 Cochrane RoB Tool und NOS-Skala	Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom, FIGO-Stadium IB-IVA Keine Angabe zum FIGO-Klassifikationssystem	Radiochemotherapie mit einer adjuvanten Chemotherapie	Radiochemotherapie	• Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Vollständiges Ansprechen (CR) • Rate lokaler Rezidive • Rate der Fernmetastasierung • Toxzität	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Liu 2022 [47]	Keine	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS)	N/A	4

Table 67: Evidenztabelle zum systematischen Review von Horeweg 2022

Horeweg N, Mittal P, Gradowska PL, Boere I, Nout RA, Chopra S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after chemoradiation for locally advanced cervical cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2022;172 [47]					
Eingeschlossene Publikationen	RCT: Tangjitgamol 2019, Tang 2012, Duenas 2011, Lordvithaya 2003 Beobachtungsstudien: Yavas 2019, Choi 2011, Kim 2007, Fabri 2019, Abe 2011				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Therapien mit ICI vs. Therapien ohne ICI**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Survival, Time To Event	N=8	HR 0.72 [0.44; 1.17]		I^2=72.8%	
Progression-Free Survival, Time To Event	N=5	HR 0.78 [0.53; 1.15]		I^2=70.0%	
Severe Adverse Events, Hemtological[1]	N=5	HR 1.92 [0.94; 3.9]		I^2=95.4%	
Severe Adverse Events, Gastrointestinal[1]	N=4	HR 1.33 [1.01; 1.75]		I^2=23,7%	
Severe Adverse Events, Genitourinary[1]	N=5	HR 1.58 [0.8; 3.1]		I^2=0%	
Severe Adverse Events, Total[1]	N=6	HR 1.73 [1.19; 2.52]		I^2=88.9%	
1: CTCAE Grade ≥3					

Zusammenfassung

Liu et al. (2022) führten einen systematischen Review mit Metaanalyse durch, um den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nach simultaner Radiochemotherapie (CRT) bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (FIGO-Stadium IB–IVA) zu bewerten. Insgesamt wurden neun Studien eingeschlossen, davon vier randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und fünf Beobachtungsstudien. Die systematische Literaturrecherche erfolgte am 08.07.2021, und zur Bewertung des Verzerrungsrisikos wurden das Cochrane Risk of Bias Tool und die NOS-Skala eingesetzt.Die Intervention bestand in einer adjuvanten Chemotherapie im Anschluss an eine CRT, verglichen mit einer alleinigen CRT. Als Endpunkte wurden Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS) und Toxizität berücksichtigt. Das krankheitsfreie Überleben (DFS), ein zentraler Endpunkt der Leitliniengruppe, wurde nicht berichtet.

Die Analyse wies eine moderate bis hohe Heterogenität auf, insbesondere beim Gesamtüberleben (HR 0.72 [0.44; 1.17]; I^2 = 72,8 %) und PFS (HR 0.78 [0.53; 1.15]; I^2 = 70,0 %). Hinsichtlich schwerer Nebenwirkungen (CTCAE Grad ≥3) zeigten sich für hämatologische (HR 1,92 [0,94; 3,9]; I^2 = 95,4 %) und gastrointestinale Toxizitäten (HR 1,33 [1,01; 1,75]; I^2 = 23,7 %) erhöhte Risiken unter der Kombinationstherapie. Die Gesamtinzidenz schwerer Nebenwirkungen war signifikant erhöht (HR 1,73 [1,19; 2,52]; I^2 = 88,9 %). Insgesamt ist die Evidenzlage durch das zwischen RCT und Beobachtungsstudien gemischte Studiendesign eingeschränkt; das Evidenzniveau wurde daher als niedrig (LoE 4) eingestuft.

13.2.12. PICO-Frage 11: Laparoskopische radikale Hysterektomie vs. Offene radikale Hysterektomie

PICO-Frage 11: Laparoskopische radikale Hysterektomie vs. Offene radikale Hysterektomie

Population	Intervention	Komparator	Outcomes	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium < FIGO (2009) IIB	minimal invasive radikale Hysterektomie (Confounder: Scheidenmanschette, Hohlmanipulator, Konisation vor Hysterektomie)	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Blutverlust Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus Intraoperative Komplikationen Postoperative Komplikationen	RCT; SR/MA

13.2.12.1. LACC-Studie

Table 68: Design der LACC-Studie

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
LACC NCT00614211	Frauen ≥18 Jahre mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom im Frühstadium (**FIGO 2009** Stadium IA1 mit LVSI, IA2 oder	Minimal-invasive radikale Hysterektomie (laparoskopisch oder robotisch assistiert)	Offene (abdominale) radikale Hysterektomie	Primär: • krankheitsfreies Überleben (DFS) nach 4,5 Jahren Sekundär:	einige Bedenken	2

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
	IB1; Tumor ≤4 cm; kein Lymphknotenbefall)			• Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Rezidivraten inkl. Karzinomatose		
Unterschiede zur PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Obermair 2020 [48]	Keine	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS)	einige Bedenken	**2**
Frumovitz 2020 [49]	Keine	Keine	Keine	Fokus auf Lebensqualität Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS)	Hohes Risiko	**3**

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
				• Krankheits-freies Überleben (DFS) • Blutverlust • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen		
Ramirez 2024 [7]	Interessierende Patientenpopulation nur in Subgruppen abgedeckt	keine	Kein direkter Vergleich von Konisation ja/nein	Fehlende Endpunkte • Blutverlust • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen • Komplikationen nach sekundärem Eingriff	Hohes Risiko	3

13.2.12.1.1. Obermair 2020: Incidence of adverse events in minimally invasive vs open radical hysterectomy in early cervical cancer

Table 69: Evidenztabelle zu Obermair 2020

Obermair A, Asher R, Pareja 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):249.e1-249.e10. [48]			
Outcome	**Open Surgery**	**Minimally Invasive Surgery N=279**	**Effektschätzer**

	N=257					
Adverse Events[1]	N=257	136 (52.9%)	N=279	164 (58.8%)	RR 0.9 [0.774; 1.048] p=0.1740	
Adverse Events[2]	N=257	26 (10.1%)	N=279	34 (12.2%)	RR 0.83 [0.513; 1.344] p=0.4488	
Adverse Events[3]	N=257	124 (48.2%)	N=279	152 (54.5%)	RR 0.89 [0.75; 1.045] p=0.1514	
Adverse Events[4]	N=257	103 (40.1%)	N=279	120 (43.0%)	RR 0.93 [0.762; 1.14] p=0.4920	
Adverse Events[5]	N=257	52 (20.2%)	N=279	70 (25.1%)	RR 0.81 [0.588; 1.106] p=0.1825	
Severe Adverse Events (Total)	N=257	41 (16.0%)	N=279	50 (17.9%)	RR 0.89 [0.611; 1.297] p=0.5449	
Serious Adverse Events	N=257	30 (11.7%)	N=279	39 (14.0%)	RR 0.84 [0.535; 1.303] p=0.4271	
Length of Surgery, min	N=257	187 (61.0 - 425.0)	N=279	216 [75.0; 441.0]	p<0.001	
Estimated Blood Loss, l	N=257	209 (10 – 2200)	N=279	101 (10 – 1500)	p<0.001	
Length of Hospital Stay, d	N=257	5 (1 - 69)	N=279	3 (0 – 72)	p=0.002	

1: CTCEA-Grade ≥2
2: Intraoperative Ereignisse, CTCEA-Grade ≥2
3: Postoperative Ereignisse, CTCEA-Grade ≥2
4: Postoperative Ereignisse bis 6 Wochen nach der Operation, CTCEA-Grade ≥2
5: Postoperative Ereignisse 3-6 Monate nach der Operation, CTCEA-Grade ≥2

AE: Adverse Events; **CTCAE ≥3:** Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; **SAE:** Serious Adverse Events

Zusammenfassung

Die Studie von Obermair 2020, eine Subpublikation der LACC-Studie, verglich insbesondere die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse zwischen den beiden Operationsverfahren [48]. In der offenen Gruppe (n=257) traten bei 52,9 % unerwünschte Ereignisse auf (CTCAE-Grad ≥2), verglichen mit 58,8 % in der minimal-invasiven Gruppe (n=279), ohne signifikanten Unterschied (RR 0,9 [0,774; 1,048], p=0,1740). Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) waren in beiden Gruppen vergleichbar (16,0 % vs. 17,9 %, RR 0,89 [0,611; 1,297], p=0,5449). Allerdings war die Operationsdauer in der minimal-invasiven Gruppe signifikant länger (Mittelwert 216 vs. 187 Minuten, p<0,001), während der geschätzte Blutverlust und die Krankenhausverweildauer kürzer waren (Mittelwert 101 ml vs. 209 ml, p<0,001 bzw. 3 vs. 5 Tage, p=0,002).

Insgesamt zeigt die Evidenz, dass die minimal-invasive radikale Hysterektomie im Vergleich zur offenen Operation hinsichtlich onkologischer Endpunkte potenziell unterlegen sein könnte, während sie bei operativen Parametern wie Blutverlust und Aufenthaltsdauer Vorteile bietet. Die Datenlage basiert jedoch auf einer einzelnen randomisierten Studie mit methodischen Einschränkungen, was die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz begrenzt.

13.2.12.1.2. Frumovitz 2020: Quality of life in patients with cervical cancer after open versus minimally invasive radical hysterectomy (LACC)

Table 70: Evidenztabelle zu Frumovitz 2020

Endpoint/Timepoint	Open Surgery n/N (%)	Minimally Invasive n/N (%)	Difference (95% CI)	P-value
Frumovitz M, Obermair A, Coleman RL, et al. Quality of life in patients with cervical cancer after open versus minimally invasive radical hysterectomy (LACC): a secondary outcome of a multicentre, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2020;21(6):851-860 [49]				
5% Improvement from Baseline				
FACT-Cx at 6 weeks	75/210 (36%)	69/214 (32%)	-3.5% (-18.9 to 12.0)	0.66
FACT-Cx at 3 months	78/198 (39%)	91/211 (43%)	3.7% (-11.1 to 18.6)	0.62
MDASI Interference at 6 weeks	50/211 (24%)	57/213 (27%)	3.1% (-13.4 to 19.5)	0.72
MDASI Interference at 3 months	53/199 (27%)	69/210 (33%)	6.2% (-10.0 to 22.5)	0.45
MDASI Symptom at 6 weeks	73/210 (35%)	70/215 (33%)	-2.2% (-17.7 to 13.3)	0.78
MDASI Symptom at 3 months	73/202 (36%)	79/211 (37%)	1.3% (-14.0 to 16.6)	0.87
SF-12 Mental at 6 weeks	84/195 (43%)	87/204 (42%)	-0.9% (-15.7 to 14.0)	0.91
SF-12 Mental at 3 months	78/185 (42%)	72/202 (35%)	-6.9% (-22.5 to 8.6)	0.38
SF-12 Physical at 6 weeks	18/195 (9%)	26/204 (13%)	3.4% (-15.1 to 21.9)	0.72
SF-12 Physical at 3 months	26/185 (14%)	24/202 (12%)	-2.3% (-20.9 to 16.3)	0.81
EQ-5D at 6 weeks	69/213 (32%)	78/215 (36%)	3.9% (-11.5 to 19.2)	0.62
EQ-5D at 3 months	79/202 (39%)	84/211 (40%)	0.7% (-14.3 to 15.7)	0.93
10% Improvement from Baseline				
FACT-Cx at 6 weeks	38/210 (18%)	33/214 (15%)	-2.7% (-20.0 to 14.7)	0.76
FACT-Cx at 3 months	46/198 (23%)	45/211 (21%)	-1.9% (-19.0 to 15.2)	0.83

MDASI Interference at 6 weeks	34/211 (16%)	43/213 (20%)	4.1% (-13.2 to 21.3)	0.64
MDASI Interference at 3 months	38/199 (19%)	54/210 (26%)	6.6% (-10.5 to 23.7)	0.45
MDASI Symptom at 6 weeks	43/210 (20%)	42/215 (20%)	-0.9% (-17.9 to 16.1)	0.91
MDASI Symptom at 3 months	47/202 (23%)	52/211 (25%)	1.4% (-15.4 to 18.2)	0.87
SF-12 Mental at 6 weeks	48/195 (25%)	46/204 (22%)	-2.3% (-19.5 to 14.9)	0.79
SF-12 Mental at 3 months	41/185 (22%)	39/202 (19%)	-3.1% (-20.8 to 14.7)	0.73
SF-12 Physical at 6 weeks	9/195 (5%)	7/204 (3%)	-1.2% (-20.5 to 18.0)	0.90
SF-12 Physical at 3 months	9/185 (5%)	9/202 (4%)	-0.5% (-19.9 to 19.0)	0.96
EQ-5D at 6 weeks	44/213 (21%)	54/215 (25%)	4.5% (-12.2 to 21.1)	0.60
EQ-5D at 3 months	47/202 (23%)	59/211 (28%)	4.7% (-12.0 to 21.3)	0.58

FACT-Cx: Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervical; **MDASI**: MD Anderson Symptom Inventory; **SF-12**: 12-item Short Form Health Survey; **EQ-5D**: EuroQoL-5D

Difference: Minimally invasive surgery group minus open surgery group;

Zusammenfassung

In der LACC-Studie berichtete Frumovitz et al. (2020) über die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von Patientinnen mit Zervixkarzinom nach offener versus minimal-invasiver radikaler Hysterektomie [49]. Die Analyse umfasste mehrere validierte Instrumente (FACT-Cx, MDASI, SF-12, EQ-5D) zu verschiedenen Zeitpunkten (6 Wochen und 3 Monate postoperativ). Der primäre Vergleich bestand darin, den Anteil der Patientinnen zu bestimmen, die eine Verbesserung von mindestens 5 % bzw. 10 % gegenüber dem Ausgangswert erreichten.

Für eine Verbesserung um ≥5 % zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in keinem der Instrumente zu beiden Zeitpunkten. Beispielsweise erreichten beim FACT-Cx nach 6 Wochen 36 % der Patientinnen in der offenen OP-Gruppe und 32 % in der minimal-invasiven Gruppe eine Verbesserung (Differenz −3,5 Prozentpunkte; 95 %-KI: −18,9 bis 12,0; p=0,66). Auch bei anderen Skalen (MDASI Interference, SF-12 Mental/Physical, EQ-5D) lagen die Gruppenanteile eng beieinander, mit durchweg nicht signifikanten Unterschieden (alle p>0,38).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für die strengere Schwelle einer Verbesserung um ≥10 %. Auch hier waren die Differenzen zwischen den Gruppen durchweg klein und statistisch nicht signifikant. So betrug der Anteil mit einer Verbesserung im FACT-Cx nach 3 Monaten 23 % (offen) versus 21 % (minimal-invasiv), mit einer Differenz von −1,9 Prozentpunkten (95 %-KI: −19,0 bis 15,2; p=0,83). In keiner der untersuchten Skalen wurde ein Vorteil für eine der beiden OP-Techniken nachgewiesen.

Zusammenfassend zeigte die LACC-Studie hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den ersten drei Monaten nach radikaler Hysterektomie keine signifikanten Unterschiede zwischen offener und minimal-invasiver Operation. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die subjektive Lebensqualität unabhängig von der chirurgischen Zugangsart vergleichbar entwickelt.

13.2.12.1.3. Ramirez 2024: LACC Trial: Final Analysis on Overall Survival Comparing Open Versus Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer

Siehe Abschnitt 13.2.2.1.1.

13.2.12.2. Systematische Reviews / Metaanalysen

13.2.12.2.1. Hwang 2020: Comparison of Survival Outcomes after Laparoscopic Radical Hysterectomy versus Abdominal Radical Hysterectomy in Patients with Cervical Cancer

Table 71: Design des systematischen Reviews von Hwang 2020

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
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):971-981 [50]						
36 Studien: 26 retrospektive Studien 10 Studien mit paarweisem propensity score-Matching Systematische Suche vom Mai 2020 Keine Bias-Bewertung	Frauen mit Zervixkarzinom, FIGO IB-IIB Keine Angabe zum FIGO-Klassifikationssystem	Laparoskopische radikale Hysterektomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Gesamtüberleben (OS) • Krankheits-freies Überleben (DFS)	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Hwang 2020 [50]	Keine	Keine	keine	Fehlende Endpunkte: • Progressions-freies Überleben (PFS) • Blutverlust • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus	N/A	4

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
				• Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen		

Table 72: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Hwang 2020

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):971-981					
Eingeschlossene Publikationen	Retrospektive Studien: Sharma 2006, Li 2007, Sobiczewski 2009, Malzoni 2009, Pahisa 2010, Choi 2012, Toptas 2014, Laterza 2015, Cai 2016, Mendivil 2016, Zhang 2017, Zhu 2017, Diver 2017, Corrado 2018, Guo 2018, Lim 2019, Kanao 2019, Kim 2019, Hu 2019, Cusimano 2019, Liu 2019, Wang 2019, Wenzel 2020, Chen 2020, Pedone Anchora 2020 Propensity Matched Studien: Jackson 2004, Lee 2011, Nam 2012, Bogani 2014, Suh 2015, Ditto 2015, Wang 2016, Paik 2019, Yuan 2019, Bogani 2020 N = 36 Studien (36 Publikationen)				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Minimal-invasive radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Survival, Time To Event[1]	N=9	OR 1.27 [1.04; 1.56] p=0.02		I^2=45,5%	
Disease-Free Survival, Time To Event	N=36	OR 1.24 [1.09; 1.41] p=0.001		I^2=37,5%	
OR: Odds Ratio					

Zusammenfassung

Der systematische Review von Hwang 2020 verglich das Überleben nach laparoskopischer versus offener radikaler Hysterektomie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom. Eingeschlossen wurden insgesamt 36 Studien, davon 26 retrospektive Kohortenstudien und 10 Studien mit paarweisem Propensity-Score-Matching. Die systematische Literaturrecherche erfolgte bis Mai 2020; eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien wurde nicht vorgenommen. Die Studienpopulation umfasste Frauen mit Zervixkarzinom, ohne Einschränkung des FIGO-Stadiums. Allerdings entfiel nur auf etwa 76 % der Patientinnen ein FIGO-Stadium unter IIB, sodass ein wesentlicher Teil nicht der Zielpopulation der Leitlinienfrage entsprach.

Verglichen wurden die laparoskopische und die offen chirurgische radikale Hysterektomie hinsichtlich der Endpunkte Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival, DFS). Weitere für die Leitliniengruppe relevante Endpunkte wie progressionsfreies Überleben (PFS), intra- und postoperative Komplikationen, Blutverlust oder die Dauer des Krankenhausaufenthalts wurden nicht berichtet.

In der Metaanalyse ergab sich für das Gesamtüberleben basierend auf neun Studien (darunter Nam 2012, Paik 2019, Cusimano 2019, Wenzel 2020) ein gepoolter Odds Ratio (OR) von 1,27 [1,04–1,56], was auf einen potenziellen Nachteil der laparoskopischen Hysterektomie hindeutet. Die Heterogenität war moderat ($I^2 = 45{,}5\,\%$). Für das krankheitsfreie Überleben wurde ein OR von 1,24 [1,09–1,41] berechnet ($I^2 = 37{,}5\,\%$, p=0,001), ebenfalls zugunsten der offenen Operation.

Da wesentliche methodische Standards wie die Risikobewertung der eingeschlossenen Studien und eine PICO-konforme Eingrenzung der Zielpopulation fehlten, ist das Evidenzniveau insgesamt als niedrig (Oxford 2011: LoE 4) einzustufen. Dennoch liefert der Review Hinweise auf Unterschiede in den onkologischen Langzeitergebnissen zwischen laparoskopischer und offener radikaler Hysterektomie bei Zervixkarzinom.

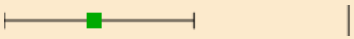
13.2.12.2.2. Zheng 2023: Effect of minimally invasive surgery and laparotomy on wound infection and postoperative and intraoperative complications in the management of cervical cancer

Table 73: Design des systematischen Reviews von Zheng 2023

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
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 [retracted in: Int Wound J. 2025 Apr;22(4):e70467 [51]						
41 Studien (prospektiv, beobachtend, randomisiert oder retrospektiv ohne Differenzierung der Studientypen) Systematische Suche vom Juli 2022 Bias-Bewertung mittels RoB für alle Publikationen	Frauen mit Zervixkarzinom Keine Angabe zum FIGO-Stadium	Laparoskopische radikale Hysterektomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Wundinfektionsrate • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen	N/A	**4** **Artikel wurde zurückgezogen**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Zheng 2022 [51]		Keine	keine	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Progressions-freies Überleben (PFS)	N/A	4

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
				• Blutverlust • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus		

Table 74: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Zheng 2023

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 [retracted in: Int Wound J. 2025 Apr;22(4):e70467 [51]					
Eingeschlossene Publikationen	Lee 2002, Steed 2004, Sharma 2006, Frumovitz 2007, Li 2007, Uccella 2007, Morgan 2007, Zakashansky 2007, Boggess 2008, Ko 2008, Papacharalabous 2009, Estape 2009, Maggioni 2009, Malzoni 2009, Sobiczewski 2009, Schreuder 2010, Pahisa 2010, Lee 2011, Sert 2011, Taylor 2011, Gortchev 2012, Park 2012, Nam 2012, Park 2013, Lim 2013, Campos 2013, Bogani 2014, Chen 2014, Yin 2014, Asciutto 2015, Xiao 2015, Ditto 2015, Park 2016, Shah 2017, Corrado 2018, Guo 2018, Bogani 2019, Matanes 2019, Piedimonte 2019, Yuan 2019, Li 2021 N = 41 Studien (41 Publikationen)				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Minimal-invasive radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Postoperative Komplikationen	N=40	OR 0.48 [0.37; 0.64] p<0.0001 Random Effects Model		I^2=52%	
Intraoperative Komplikationen	N=36	OR 1.04 [0.8; 1.36] p=0.76 Fixed Effects Model		I^2=7%	
OR: Odds Ratio					

Zusammenfassung

Der systematische Review von Zheng et al. (2022) untersuchte den Einfluss der laparoskopischen gegenüber der offenen radikalen Hysterektomie auf die Wundinfektionsrate sowie intra- und postoperative Komplikationen bei Frauen mit Zervixkarzinom. Insgesamt wurden 41 Studien (randomisiert, prospektiv, retrospektiv oder beobachtend, jedoch ohne differenzierte Typenbeschreibung) einbezogen. Die systematische Literaturrecherche erfolgte im Juli 2022. Für alle eingeschlossenen Studien wurde eine Bias-Bewertung mit dem RoB-Tool vorgenommen.

Die Analyse fokussierte auf folgende Endpunkte: Wundinfektionen, intraoperative Komplikationen und postoperative Komplikationen. Ergebnisse zu onkologischen Endpunkten wie Gesamtüberleben (OS), krankheitsfreies Überleben (DFS), progressionsfreies Überleben (PFS), Blutverlust oder Krankenhausverweildauer wurden nicht berichtet. Zudem wurde das FIGO-Stadium nicht einheitlich eingeschränkt; nur etwa 76 % der eingeschlossenen Patientinnen hatten ein Stadium unter FIGO IIB, was die Vergleichbarkeit mit der PICO-Fragestellung der Leitliniengruppe einschränkt.

Die Metaanalyse zeigte für postoperative Komplikationen einen signifikant geringeren Anteil bei der laparoskopischen gegenüber der offenen Operation (OR 0,48 [95 %-KI 0,37–0,64], $p < 0,0001$; $I^2 = 52\,\%$, Random-Effects-Modell, N = 40 Studien). Für intraoperative Komplikationen ergab sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verfahren (OR 1,04 [95 %-KI 0,80–1,36], $p = 0,76$; $I^2 = 7\,\%$, Fixed-Effects-Modell, N = 36 Studien).

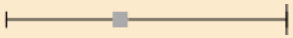
Die Studie wurde ursprünglich am 16. September 2022 im International Wound Journal veröffentlicht. Sie wurde jedoch nachträglich durch die Herausgeber und den Verlag (John Wiley & Sons Ltd.) zurückgezogen. Grund für die Retraction war ein kompromittiertes Peer-Review-Verfahren, auf dessen Basis die Publikation angenommen worden war. Eine Reaktion der Autorengruppe auf die Rückzugsmitteilung erfolgte nicht. Damit ist die wissenschaftliche Aussagekraft der Arbeit hinfällig, und sie kann nicht zur Beurteilung der Evidenzlage herangezogen werden.

13.2.12.2.3. Kampers 2021: Protective operative techniques in radical hysterectomy in early cervical carcinoma and their influence on disease-free and overall survival

Table 75: Design des systematischen Reviews von Kampers 2021

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Kampers J, Gerhardt E, Sibbertsen P, 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):577-587 [52]						
30 Studien: 5 RCT, 25 retrospektive Studien Keine Angabe zum Zeitpunkt der systematischen Recherche Bias-Bewertung mittels RoB 2 für alle Publikationen	Frauen mit Zervixkarzinom, FIGO-Stadien IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1 oder 2 Keine Angaben zum FIGO-Klassifikationssystem	Laparoskopische oder robotergestützte radikale Hysterektomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Gesamtüberleben (OS) • Krankheits-freies Überleben (DFS)	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Kampers 2021 [52]	Keine	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Progressions-freies Überleben (PFS)	N/A	4

Table 76: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Kampers 2021

Kampers J, Gerhardt E, Sibbertsen P, 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):577-587 [52]					
Eingeschlossene Publikationen	RCTs: Campos 2013, Frumovitz 2020, Naik 2010, Obermair 2020, Ramirez 2018 Retrospektive Studien: Bogani 2020, Corrado 2014, Diver 2016, Doo 2019, Dos Reis 2018, Kim 2019, Kim 2018, Kong 2014, Laterza 2016, Li 2007, Malzoni 2009, Melamed 2018, Mendivil 2015, Nam 2011, Nam 2010, Paik 2019, Park 2016, Sert 2007, Sert 2016, Tinelli 2011, Vizzielli 2016, Xiao 2016, Kanno 2019, Köhler 2019, Odetto 2019 N = 30 Publikationen				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Minimal-invasive radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Survival, Time To Event[1]	N=20	HR 0.97 [0.95; 1]		Tau^2=0.0005	
Disease-Free Survival, Time To Event[2]	N=20	HR 0.97 [0.93; 1.01]		Tau^2=0.0016	

Zusammenfassung

Der systematische Review und die Metaanalyse von Kampers et al. (2021) untersuchten, ob sich die operative Technik – offen versus minimal-invasiv (laparoskopisch oder robotisch assistiert) – auf das Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS) bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom (FIGO IA1–IIA2) auswirkt. Eingeschlossen wurden 30 Studien, darunter fünf RCTs und 25 retrospektive Kohortenstudien. Für alle Publikationen erfolgte eine Bias-Bewertung mittels RoB 2; Angaben zum Zeitpunkt der systematischen Literaturrecherche fehlen. Progressionsfreies Überleben (PFS) wurde als Endpunkt nicht berücksichtigt, was eine Abweichung von der PICO-Frage der Leitliniengruppe darstellt.

Die gepoolte Analyse zum Gesamtüberleben basierte auf 20 Studien, darunter alle fünf RCTs (Campos 2013, Frumovitz 2020, Naik 2010, Obermair 2020, Ramirez 2018) sowie 15 retrospektive Studien. Der gepoolte Hazard Ratio (HR) betrug 0,97 (95 %-KI: 0,95–1,00), was auf keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen minimal-invasiver und offener Operation hindeutet. Die Heterogenität war extrem gering ($Tau^2 = 0.0005$), was auf eine sehr homogene Studienlage hinsichtlich des OS-Effekts schließen lässt. Die Interpretation eines HR nahe 1 bei praktisch nicht vorhandener Heterogenität spricht für eine robuste Evidenzlage ohne widersprüchliche Einzelergebnisse.

Für das krankheitsfreie Überleben ergab sich ein ähnliches Bild: Auch hier wurde in 20 Studien ein gepoolter HR von 0,97 (95 %-KI: 0,93–1,01) berechnet. Die Heterogenität war gering ($Tau^2 = 0.0016$), was auf konsistente Ergebnisse über die Studien hinweg schließen lässt. Auch dieser Befund deutet auf keine signifikanten Unterschiede im DFS zwischen den beiden Operationsverfahren hin.

Insgesamt zeigt die Analyse von Kampers 2021 eine weitgehende Äquivalenz beider Operationsmethoden im Hinblick auf OS und DFS. Die geringe statistische Heterogenität spricht für eine hohe Konsistenz der Daten über unterschiedliche Settings und Studiendesigns hinweg. Einschränkend ist anzumerken, dass ein Großteil der eingeschlossenen Studien retrospektiv war, was sich in der Bewertung des Evidenzniveaus gemäß Oxford 2011 in Stufe 4 niederschlägt.

13.2.12.2.4. Kampers 2022: Perioperative morbidity of different operative approaches in early cervical carcinoma

Table 77: Design des systematischen Reviews von Kampers 2022

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Kampers J, Gerhardt E, Sibbertsen P, 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):295-314 [53]						
27 Studien: 5 RCT, 22 retrospektive Studien Keine Angabe zum Zeitpunkt der systematischen Recherche Bias-Bewertung mittels RoB 2 für alle Publikationen	Frauen mit Zervixkarzinom, FIGO-Stadien IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1 oder 2 Keine Angabe zum FIGO-Klassifikationssystem	Laparoskopische oder robotergestützte radikale Hysterektomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Blutverlust • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Dauer der Operation • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Kampers 2022 [53]	Keine	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Progressions-freies Überleben (PFS)	N/A	4

Table 78: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Kampers 2022

Kampers J, Gerhardt E, Sibbertsen P, 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):295-314 [53]					
Eingeschlossene Publikationen	RCTs: Campos 2013, Frumovitz 2020, Naik 2010, Obermair 2020, Ramirez 2018 Retrospektive Studien: Bogani 2020, Corrado 2014, Diver 2016, Doo 2019¸ Dos Reis 2018, Kim S 2019, Kim J 2018, Kong 2014, Laterza 2016, Li 2007, Malzoni 2009, Melamed 2018, Mendivil 2015, Nam JH 2011, Nam EJ 2010, Paik 2019, Park 2016, Sert 2007, Sert 2016, Tinelli 2011, Vizzielli 2016, Xiao 2016 N = 27 Publikationen				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Minimal-invasive radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Postoperative Komplikationen	N=20	RR 0.82 [0.67; 1.02] Random effects model		Tau^2=0.067	
Intraoperative Komplikationen	N=5	RR 1.2 [0.87; 1.67] Random effects model		Chi^2=2.67	Über all RCT
Mittlerer Blutverlust, l	N=5	MD -262 [-556.94; 32.94] Random effects model		Chi^2=9.32	Über all RCT
Mittlere Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus, d	N=5	MD -1.61 [-2.29; -0.93]		Chi^2=0.17	Über all RCT
MD: Mean difference**; RR**: Risk Rati**;**					

Zusammenfassung

Im systematischen Review von Kampers et al. (2022) wurde die perioperative Morbidität bei Frauen mit frühem Zervixkarzinom (FIGO IA1–IIA2) nach laparoskopischer oder robotergestützter versus offener radikaler Hysterektomie verglichen. Die Analyse umfasste 27 Studien (5 RCTs, 22 retrospektive Studien), wobei für alle Publikationen eine Bias-Bewertung mittels RoB 2 erfolgte. Angaben zum Zeitpunkt der systematischen Recherche fehlen. Der Fokus lag auf kurzfristigen perioperativen Endpunkten: intra- und postoperative Komplikationen, Blutverlust, Dauer der Operation sowie Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Überlebensendpunkte (OS, DFS, PFS) wurden nicht betrachtet, was die Vergleichbarkeit mit der PICO-Frage der Leitliniengruppe einschränkt.

Für postoperative Komplikationen lagen Daten aus 20 Studien vor (RCTs und retrospektive Studien). Der gepoolte Effekt ergab einen nicht signifikanten Vorteil für minimalinvasive Verfahren (RR 0,82; 95 %-KI: 0,67–1,02), wobei eine moderate Heterogenität bestand (Tau² = 0,067). Diese Heterogenität deutet auf eine gewisse Variabilität zwischen den Studien hin, möglicherweise bedingt durch Unterschiede in Patientenkollektiven, chirurgischer Expertise oder Definition der Komplikationen.

Intraoperative Komplikationen wurden ausschließlich in den fünf RCTs untersucht. Der gepoolte Risikoquotient lag bei RR 1,20 (95 %-KI: 0,87–1,67), ebenfalls nicht signifikant. Die Heterogenität war gering (Chi² = 2,67), was auf konsistente Ergebnisse zwischen den RCTs schließen lässt.

Beim Blutverlust zeigte sich in den RCTs ein nicht signifikanter Trend zugunsten der minimalinvasiven Methode (MD −262 ml; 95 %-KI: −556,94 bis 32,94 ml), jedoch bei moderater Heterogenität (Chi² = 9,32). Diese Varianz könnte auf Unterschiede in der Dokumentation oder chirurgischer Technik zurückzuführen sein.

Im Gegensatz dazu war die Dauer des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen mit minimalinvasivem Zugang signifikant kürzer (MD −1,61 Tage; 95 %-KI: −2,29 bis −0,93), bei sehr geringer Heterogenität (Chi² = 0,17), was eine hohe Konsistenz der Ergebnisse nahelegt.

Zusammenfassend zeigt Kampers 2022, dass die minimalinvasive radikale Hysterektomie mit einer tendenziell geringeren postoperativen Morbidität und einer signifikant kürzeren Aufenthaltsdauer assoziiert ist. Für intraoperative Komplikationen und Blutverlust ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, wobei die Heterogenität auf ein gewisses Maß an Unsicherheit hinweist. Die Evidenzqualität bleibt aufgrund der dominierenden retrospektiven Studien bei einem Oxford-Level 4, und die klinische Relevanz ist mangels Überlebensendpunkten begrenzt.

13.2.12.2.5. Li 2021: Comparison of the complications between minimally invasive surgery and open surgical treatments for early-stage cervical cancer

Table 79: Design des systematischen Reviews von Li 2021

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
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):e0253143 [54]						
40 Studien: 1 RCT, 39 nicht-randomisierte Studien Systematische Recherche im Februar 2020 Bias wurde bewertet ohne Angabe des verwendeten Tools	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom, FIGO-Stadien IA1– IIB Keine Angabe zum FIGO-Klassifikationssystem	Laparoskopische oder robotergestützte radikale Hysterektomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen • Individuelle Komplikationen	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Li 2021 [54]	FIGO-Stadium IIB mit eingeschlossen	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Progressions-freies Überleben (PFS)	N/A	4

Table 80: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Li 2021

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):e0253143 [54]					
Eingeschlossene Publikationen	RCT: Campos 2013 Retrospektive Studien: Lee 2002, Steed 2004, Sharma 2006, Frumovitz 2007, Li 2007, Morgan 2007, Uccella 2007, Zakashansky 2007, Boggess 2008, Ko 2008, Estape 2009, Maggioni 2009, Malzoni 2009, Papacharalabous 2009, Sobiczewski 2009, Schreuder 2010, Pahisa 2010, Taylor 2011, Sert 2011, Lee 2011, Gortchev 2012, Nam 2012, Park 2012, Lim 2013, Park 2013, Bogani 2014, Chen 2014, Yin 2014, Asciutto 2015, Ditto 2015, Xiao 2015, Park 2016, Shah 2017, Corrado 2018, Guo 2018, Bogani 2019, Matanes 2019, Piedimonte 2019, Yuan 2019 N = 40 Publikationen				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Minimal-invasive radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Postoperative Komplikationen	N = 40	OR 0.4 [0.34; 0.48] fixed effects model		I^2=51%	
Intraoperative Komplikationen	N = 40	OR 1.41 [1.07; 1.86] fixed effects model		I^2=0%	
OR: Odds Ratio					

Zusammenfassung

Der systematische Review von Li et al. (2021) analysierte die Häufigkeit von Komplikationen nach minimal-invasiver (laparoskopischer oder robotergestützter) im Vergleich zu offener radikaler Hysterektomie bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom (FIGO IA1–IIB). Insgesamt wurden 40 Studien eingeschlossen, darunter lediglich eine randomisierte Studie (Campos 2013), die übrigen 39 waren retrospektiv oder nicht-randomisiert. Die Literaturrecherche erfolgte im Februar 2020. Ein Bias-Assessment wurde durchgeführt, jedoch ohne Angabe des verwendeten Bewertungsinstruments. Das methodische Niveau des Reviews ist entsprechend limitiert; die Evidenz wurde gemäß Oxford 2011 als Level 4 eingestuft.

Im Fokus standen ausschließlich Komplikationen, darunter intra- und postoperative Ereignisse sowie individuelle Komplikationstypen. Überlebensendpunkte wie OS, DFS oder PFS wurden nicht berücksichtigt. Zusätzlich wich die eingeschlossene Population von der PICO-Frage der Leitliniengruppe ab, da auch Patientinnen mit FIGO-Stadium IIB berücksichtigt wurden.

Die gepoolte Analyse postoperativer Komplikationen über alle 40 Studien ergab eine signifikante Risikoreduktion zugunsten der minimal-invasiven Operation (OR 0,40; 95 %-KI: 0,34–0,48), was auf einen robusten Vorteil bei der Erholungsphase und frühen postoperativen Sicherheit hindeutet. Die Heterogenität lag bei $I^2 = 51\,\%$, was eine moderate Variabilität zwischen den Studien signalisiert. Die Verwendung eines Modells mit fixen Effekten ist methodisch an dieser Stelle fraglich.

Im Gegensatz dazu zeigte die Analyse der intraoperativen Komplikationen ein signifikant erhöhtes Risiko unter minimal-invasiven Verfahren (OR 1,41; 95 %-KI: 1,07–1,86) mit einer hohen Konsistenz der Ergebnisse zwischen allen Studien. Dieser Befund legt nahe, dass intraoperative Risiken wie Blutungsereignisse oder Organverletzungen unter laparoskopischer Technik häufiger auftreten können – möglicherweise bedingt durch limitierten Tastsinn oder eingeschränkte Übersicht im Becken.

Zusammenfassend spricht Li 2021 für eine signifikant geringere Rate postoperativer Komplikationen nach minimal-invasiver Hysterektomie, allerdings bei einem erhöhten intraoperativen Risiko. Die Ergebnisse sind durch die methodischen Schwächen (vorwiegend retrospektive Studien, fehlendes RoB-Tool) sowie die moderate Heterogenität bei den postoperativen Komplikationen zu relativieren. Die Relevanz für die Leitlinienbewertung ist aufgrund fehlender Überlebensendpunkte und erweiterter Einschlusskriterien (FIGO IIB) eingeschränkt.

13.2.12.2.6. Manzour 2022: Pattern of relapse in patients with stage IB1 cervical cancer after radical hysterectomy as primary treatment. Minimally invasive surgery vs. open approach

Table 81: Design des systematischen Reviews von Manzour 2022

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Manzour N, Núñez-Cordoba JM, Chiva L, et al. Pattern of relapse in patients with stage IB1 cervical cancer after radical hysterectomy as primary treatment. Minimally invasive surgery vs. open approach. Systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2022;164(2):455-460 [55]						
9 Studien: 9 retrospektive Kohortenstudien Systematische Recherche im November 2020 Bias-Bewertung mittels NOS	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom, **FIGO 2009** Stadien IB1	Laparoskopische oder robotergestützte radikale Hysterektomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Inzidenz lokaler Metastasen und/oder Fernmetastasen	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Manzour 2022 [55]	Fokus ausschließlich auf FIGO-Stadium IB1	Keine	Keine	Keine für die PICO-Frage relevanten Endpunkte verfügbar.	N/A	4

Zusammenfassung

Die Publikation von Manzour 2022 ist nicht geeignet, um die PICO-Frage der Leitlinie zu beantworten. Sie liefert lediglich ergänzende Informationen zur Diskussion um operative Techniken – nämlich, ob sich das Anatomiemuster des Rezidivs zwischen den Zugangswegen unterscheidet. Für die Kernfrage nach onkologischer Wirksamkeit und Sicherheit (OS, DFS, PFS) bietet sie jedoch keine verwertbare Evidenzbasis. Insofern ist sie nicht hinreichend, um alleinige Schlussfolgerungen zur PICO-Frage abzuleiten, kann aber als ergänzende Evidenz zur Hypothese diskutiert werden, dass ein möglicher Überlebensnachteil bei minimal-invasiver Technik nicht durch eine veränderte Lokalisation des Rückfalls erklärbar ist.

Der Review schloss neun vergleichende Studien ein (prospektiv oder retrospektiv), die zwischen 2010 und 2020 veröffentlicht wurden und insgesamt 1.663 Patientinnen mit Zervixkarzinom im Stadium IB1 (FIGO 2009) beinhalteten. Alle Patientinnen hatten eine radikale Hysterektomie erhalten, entweder offen chirurgisch oder minimal-invasiv. Die Rezidivrate betrug insgesamt 10,6 %. Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Rezidivmustern: Weder lokale (OR 0,963; 95 %-KI: 0,602–1,541; p = 0,898), noch distante (OR 0,788; 95 %-KI: 0,467–1,330; p = 0,542) oder kombinierte Rezidive (OR 0,683; 95 %-KI: 0,331–1,407; p = 0,630) unterschieden sich statistisch signifikant zwischen den beiden chirurgischen Ansätzen. Auch die Heterogenität war in allen Analysen gering.

Die Ergebnisse legen nahe, dass die operative Zugangsart nicht das Muster eines Tumorrezidivs beeinflusst, auch wenn frühere Studien wie LACC schlechtere Überlebensraten nach minimal-invasiver Hysterektomie gezeigt haben. Für die Beurteilung im Rahmen der Leitlinienfrage ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Review ausschließlich das Rezidivmuster analysierte, nicht jedoch die Häufigkeit oder das Überleben (OS, DFS, PFS). Die Relevanz für das Gesamturteil zur onkologischen Sicherheit der minimal-invasiven Technik ist daher begrenzt.

13.2.12.2.7. Marchand 2023: Meta-analysis of laparoscopic radical hysterectomy, excluding robotic assisted versus open radical hysterectomy for early stage cervical cancer

Table 82: Design des systematischen Reviews von Marchand 2023

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Marchand G, Masoud AT, Abdelsattar A, 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):273 [56]						
60 Studien: 4 RCTs, 6 prospektive Kohortenstudien, 3 Studien mit propensity score matching, 47 retrospektive Kohortenstudien Systematische Recherche am 02.01.2022 Bias-Bewertung mittels National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLB)-Tool für Beobachtungsstudien, GRADE, Cochrane RoB	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom, **FIGO 2009** Stadien IA1 - IIB	Laparoskopische radikale Hysterektomie ohne robotergestützte	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Gesamtüberleben (OS) • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Blutverlust • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Dauer der Operation • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen • Anzahl resezierter Lymphknoten • Rezidivrate • Rate der Bluttransfusionen	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Marchand 2023 [56]	FIGO-Stadium IIB mit eingeschlossen	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Progressions-freies Überleben (PFS)	N/A	4

Table 83: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Marchand 2023

Marchand G, Masoud AT, Abdelsattar A, 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):273 [56]					
Eingeschlossene Publikationen	RCT: Campos 2013, Campos 2021, Naik 2010, Xu 2020 Prospektive Kohortenstudien: Bogani 2014, Gil-Moreno 2018, Lambaudie 2010, Lee 2002, Lim 2019, Margina 2008 Retrospektive Kohortenstudien (inkl. matched designs): Abu-Rustum 2003, Anagnostopoulos 2017, Anchora 2019, Bogani 2020, Chen 2014, Chen 2019, Chen 2020, Chen 2021, Corrado 2018, Estape 2009, Ditto 2015, Frumovitz 2007, Ghezzi 2007, Gortchev 2012, Guangyi 2007, Guo 2018, He 2020, Kanao 2019, Kim 2018, Kim 2019, Kim 2020, Kong 2014, Laterza 2016, Lee 2011, Li 2021, Liang 2019, Liu 2019, Malzoni 2009, Mendivil 2016, Nam 2012, Paik 2019, Park 2013, Park 2016, Qin 2020, Rodriguez 2021, Sert 2011, Shanmugam 2020, Sharma 2006, Soliman 2011, Steed 2004, Suh 2015, Taylor 2011, Topatas 2014, Wang 2019, Wright 2012, Xiao 2015, Xiao 2016, Yuan 2019, Zhang 2017, Zhao 2021 N = 60 Publikationen				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Minimal-invasive radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Survival, Time To Event	N=21	OR 1.1 [0.87; 1.4] Random effects model		I^2=19%	nach Entfernung von Corrado 2018 wg. Heterogenität
Disease-free Survival, Time To Event	N=27	OR 1.0 [0.8; 1.26] Random effects model		I^2=50%	

Marchand G, Masoud AT, Abdelsattar A, 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):273 [56]					
Rate of Intraoperative Complications	N=32	OR 1.14 [0.86; 1.51] Random effects model		I^2=21%	nach Entfernung von Liang 2019 wg. Heterogenität
Rate of Postoperative Complications	N=43	OR 0.7 [0.55; 0.9] Random effects model		I^2=78%	
Mean Duration of Surgery, min	N=40	MD 20.48 [8.62; 32.35] Random effects model		I^2=98%	
Mean Blood Loss, l	N=39	MD -325.55 [-386.16; -264.94] Random effects model		I^2=97%	
Mean duration of hospital stay, d	N=41	MD -3.64 [-4.27; -3.01] Random effects model		I^2=97%	

MD: Mean Difference; **OR**: Odds Ratio

Zusammenfassung

Der systematische Review von Marchand et al. (2023) untersuchte die onkologische Wirksamkeit und perioperative Sicherheit der laparoskopischen radikalen Hysterektomie ohne robotische Unterstützung im Vergleich zur offenen Operation bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IA1 bis IIB. Eingeschlossen wurden 60 Studien, darunter 4 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), 6 prospektive Kohortenstudien, 3 Studien mit Propensity Score Matching und 47 retrospektive Kohortenstudien. Die systematische Literaturrecherche erfolgte am 02.01.2022. Zur Bewertung des Bias kamen das NHLBI-Tool für Beobachtungsstudien, GRADE sowie das Cochrane RoB-Tool für RCTs zum Einsatz. Das Evidenzniveau wurde insgesamt mit Oxford Level 4 eingestuft, da retrospektive Studien dominierten. Zudem wurde das FIGO-Stadium IIB eingeschlossen, was leicht von der PICO-Frage der Leitliniengruppe abweicht.
Bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) zeigte sich in 21 Studien kein signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren (OR 1,1; 95 %-KI: 0,87–1,4; $I^2 = 19\,\%$). Die Heterogenität war niedrig, insbesondere nachdem eine stark heterogene Einzelstudie (Corrado 2018) ausgeschlossen wurde. Auch beim krankheitsfreien Überleben (DFS) blieb der Vergleich neutral (OR 1,0; 95 %-KI: 0,8–1,26; $I^2 = 50\,\%$), hier jedoch bei moderater Heterogenität.
Für intraoperative Komplikationen ergab sich kein signifikanter Unterschied (OR 1,14; 95 %-KI: 0,86–1,51; $I^2 = 21\,\%$), wohingegen postoperative Komplikationen nach laparoskopischer Operation seltener waren (OR 0,70; 95 %-KI: 0,55–0,9), jedoch bei hoher Heterogenität ($I^2 = 78\,\%$). Auch hier wurde eine einzelne Studie (Liang 2019) entfernt, um die Homogenität zu verbessern. Die hohen Heterogenität zwischen den Studien schränkt die Verlässlichkeit der Ergebnisse ein.
In Bezug auf operative Parameter zeigte sich ein signifikanter Vorteil der laparoskopischen Technik hinsichtlich Blutverlust (MD –325 ml; 95 %-KI: –386 bis –265; $I^2 = 97\,\%$) und Krankenhausverweildauer (MD –3,64 Tage; 95 %-KI: –4,27 bis –3,01; $I^2 = 97\,\%$), allerdings bei sehr hoher Heterogenität. Die Operationszeit war im Mittel 20 Minuten länger bei laparoskopischem Zugang (MD 20,5 Minuten; 95 %-KI: 8,6–32,4; $I^2 = 98\,\%$).
Fazit: Marchand 2023 zeigt, dass die rein laparoskopische radikale Hysterektomie – unter Ausschluss robotischer Techniken – mit dem offenen Zugang hinsichtlich Gesamt- und krankheitsfreiem Überleben vergleichbar ist. Auch intraoperative Komplikationen unterscheiden sich nicht wesentlich. Positiv hervorzuheben sind eine niedrigere Rate postoperativer Komplikationen sowie signifikant geringerer Blutverlust und kürzere Krankenhausverweildauer bei laparoskopischem Zugang – allerdings bei sehr hoher Heterogenität, was die Aussagekraft der Effektgrößen einschränkt.

13.2.12.2.8. Nasioudis 2021: Oncologic outcomes of minimally invasive versus open radical hysterectomy for early stage cervical carcinoma and tumor size <2 cm

Table 84: Design des systematischen Reviews von Nasioudis 2021

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Nasioudis D, Albright BB, Ko EM, 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):983-990 [57]						
10 Studien, Studientypen nicht aufgeführt Systematische Recherche am 30.01.2022 Bias-Bewertung mittels NOS	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom, **FIGO 2009** Stadien IA1 – IB1, Tumorgröße <2 cm	Laparoskopische oder robotergestützte, radikale Hysterektomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS)	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Nasioudis 2021 [57]	Tumorgröße <2 cm	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Blutverlust • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Dauer der Operation • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen	N/A	4

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
				•		

Table 85: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Nasioudis 2021

Nasioudis D, Albright BB, Ko EM, 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):983-990 [57]					
Eingeschlossene Publikationen	Chen C 2020, Chen X 2020, Chiva 2020, Hu 2020, Kim 2019, Nam 2012, Paik 2019, Rodriguez 2021, Uppal 2020, Yang 2020 N = 10 Publikationen				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Minimal-invasive radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Survival, Time To Event	N=5	HR 1.64 [1; 2.68] Random effects model		I^2=15%	
Progression-free Survival, Time To Event	N=10	HR 1.68 [1.2; 2.36] Random effects model		I^2=26%	
HR: Hazard Ratio					

Zusammenfassung

Der systematische Review von Nasioudis et al. (2021) untersuchte die onkologischen Ergebnisse nach laparoskopischer (ohne robotische Assistenz) versus offener radikaler Hysterektomie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im Frühstadium (FIGO IA1–IB) und einer Tumorgröße <2 cm. Ziel war es, den Einfluss des operativen Zugangs auf das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) in dieser eng definierten Subgruppe zu bewerten. Eingeschlossen wurden 10 Studien (genaue Studiendesigns nicht angegeben), die systematisch bis zum 30.01.2022 recherchiert wurden. Das Bias-Risiko wurde mithilfe der Newcastle-Ottawa Scale (NOS) bewertet. Die Evidenz wurde entsprechend der AMSTAR-2-Systematik als niedrig (Oxford Level 4) eingestuft, da die zugrundeliegenden Primärdaten überwiegend nicht-randomisiert waren.

Insgesamt umfasste die Analyse 10 Studien mit Daten zur progressionsfreien Zeit und 5 Studien mit Angaben zum Gesamtüberleben. Für das Gesamtüberleben ergab sich ein knapp an der Signifikanzgrenze erhöhtes Risiko für Mortalität nach minimal-invasiver Operation verglichen mit offener Hysterektomie (HR 1,64; 95 %-KI: 1,00–2,68; $I^2 = 15\,\%$). Auch das progressionsfreie Überleben war unter minimal-invasivem Zugang signifikant schlechter (HR 1,68; 95 %-KI: 1,20–2,36; $I^2 = 26\,\%$). Die Heterogenität war in beiden Analysen gering bis moderat, was auf eine weitgehende Konsistenz der Ergebnisse über die eingeschlossenen Studien hinweg hinweist.

Trotz der gezielten Auswahl einer Niedrigrisikopopulation (Tumorgröße <2 cm), bei der nach bisherigen Hypothesen kein onkologischer Nachteil für die minimal-invasive Technik zu erwarten wäre, zeigt die Metaanalyse von Nasioudis signifikante Überlebensnachteile für diese Methode.

13.2.12.2.9. Smith 2020: Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Cervical Cancer

Table 86: Design des systematischen Reviews von Smith 2020

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
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):544-555 [58]						
41 Studien: 1 RCT, 40 Kohortenstudien Systematische Recherche am 10.03.2020 Bias-Bewertung mittels National Heart, Lung, and Blood Institute-Tool	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom, FIGO-Stadien IA1- IIB Keine Angaben zum FIGO-Klassifikationssystem	Laparoskopische oder robotergestützte, radikale Hysterektomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS)	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Smith 2020 [58]	FIGO-Stadium IIB miteingeschlossen (N=1.817 = 7.3%)	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Blutverlust • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Dauer der Operation • Intraoperative Komplikationen	N/A	4

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
				• Postoperative Komplikationen		

Table 87: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Smith 2020

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):544-555 [58]					
Eingeschlossene Publikationen	RCT: Ramirez 2018 Prospektive Kohortenstudien: Estape 2009, Gil-Moreno 2018, Lim 2019 Retrospektive Kohortenstudien: Alfonzo 2019, Anchora 2019, Brandt 2020, Cantrell 2010, Chen 2020, Corrado 2018, Cusimano 2019, Ditto 2015, Diver 2017, Doo 2019, Eoh 2020, Gortchev 2012, Guo 2018, Kanao 2019, Kim 2019, Kong 2014, Laterza 2016, Li 2007, Liu 2019, Malzoni 2009, Matanes 2019, Melamed 2018, Mendivil 2016, Nam 2012, Pahisa 2010, Paik 2019, Sert 2016, Shah 2017, Steed 2004, Suh 2015, Toptas 2014, Uppal 2020, Wallin 2017, Yuan 2019, Zhang 2017 N = 10 Publikationen				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Minimal-invasive radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Survival, Time To Event	N=14	HR 0.94 [0.66; 1.35] Random effects model		I^2=72.0%	
Progression-free Survival, Time To Event	N=14	HR 1.55 [1.24; 1.94] Random effects model		I^2=25.1%	
HR: Hazard Ratio					

Zusammenfassung

Der systematische Review von Smith et al. (2020) untersuchte die onkologischen Ergebnisse nach minimal-invasiver versus offener radikaler Hysterektomie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom in den FIGO-Stadien IA1 bis IIB. Insgesamt wurden 41 Studien eingeschlossen, darunter ein randomisiert kontrollierter Versuch (RCT) und 40 Kohortenstudien. Die systematische Literaturrecherche wurde am 10. März 2020 durchgeführt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte mit dem Tool des US-amerikanischen National Heart, Lung, and Blood Institute. In den Review eingeschlossen war auch die Ramirez-Studie (2018) als einziges RCT.

Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS). Für das OS zeigte die gepoolte Analyse von 14 Studien einen Hazard Ratio (HR) von 0,94 [0,66–1,35], ohne signifikanten Unterschied zwischen den Verfahren, jedoch mit hoher Heterogenität (I^2 = 72 %). Für das PFS ergab sich dagegen ein signifikanter Nachteil für die minimal-invasive Hysterektomie mit einem HR von 1,55 [1,24–1,94] bei niedriger Heterogenität (I^2 = 25,1 %).

Die Studienpopulation umfasste auch Patientinnen mit FIGO-Stadium IIB (1.817 Fälle, entsprechend 7,3 %), was von der PICO-Frage der Leitliniengruppe abweicht. Weitere patientenrelevante Endpunkte wie krankheitsfreies Überleben (DFS), Blutverlust, Krankenhausaufenthaltsdauer, Operationsdauer sowie intra- und postoperative Komplikationen wurden im Review nicht berücksichtigt.

Die Evidenzqualität wurde mit Level 4 klassifiziert. Insgesamt liefert der Review Hinweise auf ein erhöhtes Progressionsrisiko bei minimal-invasivem Vorgehen, bei uneinheitlicher Datenlage zum Gesamtüberleben.

13.2.12.2.10. Song 2024: Survival after minimally invasive radical hysterectomy with protective colpotomy for early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis

Table 88: Design des systematischen Reviews von Song 2024

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Song YL, Li RZ, Feng BJ, 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):108240 [59]						
8 retrospektive Studien Systematische Recherche am 31.12.2022 Bias-Bewertung mittels NOS (≥7 Punkte)	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom, FIGO-Stadien IA1– IIA2 Keine Angaben zum FIGO-Klassifikationssystem	Laparoskopische oder robotergestützte, radikale Hysterektomie mit protektiver Kolpotomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Gesamtüberleben (OS) • Rezidiv-freies Überleben (RFS)	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Song 2024 [59]	FIGO-Stadium IB nicht eingeschlossen	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Progressions-freies Überleben (PFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Blutverlust • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Dauer der Operation • Intraoperative Komplikationen	N/A	4

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
				• Postoperative Komplikationen		

Table 89: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Song 2024

Song YL, Li RZ, Feng BJ, 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):108240 [59]					
Eingeschlossene Publikationen	RCT: Ramirez 2018 Prospektive Kohortenstudien: Estape 2009, Gil-Moreno 2018, Lim 2019 Retrospektive Kohortenstudien: Alfonzo 2019, Anchora 2019, Brandt 2020, Cantrell 2010, Chen 2020, Corrado 2018, Cusimano 2019, Ditto 2015, Diver 2017, Doo 2019, Eoh 2020, Gortchev 2012, Guo 2018, Kanao 2019, Kim 2019, Kong 2014, Laterza 2016, Li 2007, Liu 2019, Malzoni 2009, Matanes 2019, Melamed 2018, Mendivil 2016, Nam 2012, Pahisa 2010, Paik 2019, Sert 2016, Shah 2017, Steed 2004, Suh 2015, Toptas 2014, Uppal 2020, Wallin 2017, Yuan 2019, Zhang 2017 N = 10 Publikationen				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Minimal-invasive radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Survival, Time To Event	N=4	HR 0.78 [0.42; 1.44] Fixed effects model		I^2=3%	
Recurrence-free Survival, Time To Event	N=7	HR 0.88 [0.56; 1.38] Fixed effects model		I^2=0%	
HR: Hazard Ratio					

Zusammenfassung

Der systematische Review und die Metaanalyse von Song et al. (2024) untersuchten das Überleben nach minimal-invasiver radikaler Hysterektomie mit protektiver Kolpotomie im Vergleich zur offenen Operation bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom (FIGO-Stadien IA1 bis IIA2). Insgesamt wurden acht retrospektive Studien eingeschlossen, die systematisch bis zum 31.12.2022 recherchiert wurden. Die Bewertung des Bias erfolgte anhand der Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) und forderte mindestens 7 Punkte darauf. Als Endpunkte wurden Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (RFS) analysiert; wichtige klinische Parameter wie PFS, DFS, Operationsdauer oder Komplikationen wurden nicht berücksichtigt.

Die Metaanalyse ergab für das Gesamtüberleben einen Hazard Ratio (HR) von 0,78 [0,42–1,44] auf Basis von vier Studien, ohne relevante Heterogenität (I^2 = 3 %). Für das rezidivfreie Überleben zeigte sich in sieben Studien ebenfalls kein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,88 [0,56–1,38] (I^2 = 0 %).

Im Unterschied zur PICO-Frage der Leitliniengruppe wurde das FIGO-Stadium IB explizit ausgeschlossen. Weitere relevante Unterschiede bestanden in der Auswahl der Endpunkte, die keine Aussagen zur perioperativen Morbidität oder zu anderen patientenrelevanten Parametern zulassen. Die Evidenzbasis wurde ausschließlich aus retrospektiven Studien gewonnen, sodass die Aussagekraft des Reviews limitiert ist. Der Evidenzgrad beträgt 4.

13.2.12.2.11. Sun 2022: A meta-analysis of survival after minimally invasive radical hysterectomy versus abdominal radical hysterectomy in cervical cancer

Table 90: Design des systematischen Reviews von Sun 2022

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Sun S, Cai J, Li R, 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):623-637 [60]						
8 retrospektive Studien Systematische Recherche im April 2021 Bias-Bewertung mittels NOS (≥5 Punkte)	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom, **FIGO 2009** Stadien IA1 – IIB2	Laparoskopische oder robotergestützte, radikale Hysterektomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS)	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Sun 2022 [60]	FIGO-Stadium IIB2 eingeschlossen (N=3337, 10.95%)	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Blutverlust • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Dauer der Operation • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen	N/A	4

Table 91: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Sun 2022

Sun S, Cai J, Li R, 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):623-637 [60]					
Eingeschlossene Publikationen	RCT: Pedro 2018, Gil-Moreno A 2019, Bogani G 2014 Retrospektive Studien: Gennari P 2021, Kim S 2021, Levine M 2021, Li L 2021, Rodriguez J 2021, Zaccarini F 2021, Bogani G 2020, Brandt B 2020, Chen B 2020, Chen C 2020, Chen X 2020, Chiva L 2020, Dai D 2020, Eoh K 2020, Guo C 2020, He J 2020, Hu T 2020, Qin M 2020, Uppal S 2020, Wenzel H 2020, Yang J 2020, Yang W 2020, Yuce T 2020, Alfonzo E 2019, Cusimano M 2019, Doo D 2019, Kanao H 2019, Kim J 2019, Kim S 2019, Liu Y 2019, Matanes E 2019, Paik E 2019, Ratiu D 2019, Yuan Z 2019, Alexander M 2018, Corrado G 2018, Guo J 2018, Driver 2017, He H 2017, Shah C 2017, Wallin E 2017, Mendivil A 2016, Sert B 2016, Wang W 2016, Zanagnolo V 2016, Ditto A 2015, Xiao M 2015, Yang L 2015, Toptas T 2014, Park J 2013, Choi C 2012, Nam J 2012, Lee E 2011, Yang Z 2011, Cantrell L 2010, Malzoni M 2009, Sobiczewski P 2009 N = 61 Publikationen				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Minimal-invasive radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Survival, Time To Event	N=N/A Patientenzahl: 39.809	HR 1.124 [1.013; 1.248] p=0.028 Random effects model		I^2=66.4%	
Progression-free Survival, Time To Event	N=N/A Patientenzahl: 31.676	HR 1.209 [1.102; 1.327] p<0.001 Random effects model		I^2=54.0%	Gepoolt aus progressions- und rezidiv-freiem Überleben
HR: Hazard Ratio					

Zusammenfassung

Die Metaanalyse von Sun et al. (2022) untersuchte das Überleben nach minimal-invasiver versus offener radikaler Hysterektomie bei Zervixkarzinom. Eingeschlossen wurden acht retrospektive Studien mit insgesamt 39.809 Patientinnen (für das Gesamtüberleben) bzw. 31.676 Patientinnen (für das progressionsfreie Überleben). Die systematische Literaturrecherche erfolgte im April 2021, das Verzerrungsrisiko wurde mithilfe der Newcastle-Ottawa Scale (NOS) bewertet.

Die untersuchte Population umfasste Frauen mit einem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IA1 bis IIB2; etwa 11 % der eingeschlossenen Patientinnen befanden sich im Stadium IIB2, was über die ursprüngliche PICO-Definition der Leitliniengruppe hinausgeht. Die Intervention bestand in einer laparoskopischen oder robotergestützten radikalen Hysterektomie mit protektiver Kolpotomie, verglichen mit der offenen chirurgischen Hysterektomie. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere für die Leitlinienarbeit relevante Endpunkte wie krankheitsfreies Überleben, Operationsdauer, Blutverlust oder Komplikationen wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt.

Die gepoolten Effektmaße zeigten für das Gesamtüberleben ein signifikant erhöhtes Risiko bei minimal-invasivem Vorgehen (HR = 1,124; 95 %-KI: 1,013–1,248; p = 0,028; I^2 = 66,4 %) sowie für das progressionsfreie Überleben (HR = 1,209; 95 %-KI: 1,102–1,327; p < 0,001; I^2 = 54,0 %). Die Analyse basiert auf einem random-effects-Modell und weist eine moderate bis hohe Heterogenität auf.

Im Rahmen von Subgruppenanalysen zeigte sich, dass in Studien, die vor der LACC-Studie (2018) publiziert wurden oder in Europa bzw. in Einzelzentren mit hohem OP-Volumen, das Überleben vergleichbar war zwischen minimal-invasivem Vorgehen und der offenen chirurgischen Hysterektomie. In Studien nach der LACC-Studie, in amerikanischen oder asiatischen Journals oder Zentren mit niedrigen Fallzahlen, zeigte sich dagegen eine deutliche Unterlegenheit des minimal-invasivem Vorgehens.

Obwohl formell eine Vielzahl retrospektiver Studien (N = 61 Publikationen) in die Evidenzbewertung einfloss, ist die interne Validität durch das retrospektive Studiendesign sowie die eingeschränkte Endpunktwahl begrenzt. Die Evidenzqualität wurde als „4“ eingestuft.

13.2.12.2.12. Tantitamit 2020: Laparoscopic versus open radical hysterectomy in women with early stage cervical cancer

Table 92: Design des systematischen Reviews von Tantitamit 2020

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Tantitamit T, Huang KG, Lee CL. Laparoscopic versus open radical hysterectomy in women with early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Taiwan J Obstet Gynecol. 2020;59(4):481-488 [61]						
30 Studien: 23 retrospektive Studien 7 prospektive Studien Systematische Recherche September 2018 Bias-Bewertung mittels NOS	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom im führen Stadium Keine Angaben zum FIGO-Stadium	Laparoskopische, radikale Hysterektomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Todesrate • Dauer der Operation • Blutverlust	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Tantitamit 2020 [61]	Keine Konkrete Eingrenzung der FIGO-Stadien	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen	N/A	4

Table 93: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Tantitamit 2020

Tantitamit T, Huang KG, Lee CL. Laparoscopic versus open radical hysterectomy in women with early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Taiwan J Obstet Gynecol. 2020;59(4):481-488 [61]					
Eingeschlossene Publikationen	Prospektive Studien: Lee 2002, Estape 2009, Park 2013, Bogani 2014 Retrospektive Studien: Abu-Rustum 2003, Ghezzi 2007, Frumovitz 2007, Li 2007, Magrina 2008, Malzoni 2009, Soliman 2011, Lee 2011, Sert 2011, Taylor 2011, Wright 2012, Park 2012a, Park 2012b, Nam 2012, Kong 2014, Toptas 2014, Chen 2014, Ditto 2015, Laterza 2015, Xiao 2015, Mendivil 2016, Anagnostopoulos 2017, Zhang 2017, Guo 2018, Moreno 2018, Corrado 2018 N = 61 Publikationen				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Minimal-invasive radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Survival, Time To Event	N=5	RR 1.0 [0.98; 1.03] Model not provided		I^2=12.8%	nach 5 Jahren
Progression-free Survival, Time To Event	N=5	RR 1.02 [0.97; 1.06] Model not provided		I^2=0%	nach 5 Jahren
Death rate	N=14	RR 0.68 [0.5; 0.93]		I^2=0%	
Mean Duration of Surgery	N=30 N=29	Minimal invasiv: 106.8 – 385.0 min vs. Offen: 114.0 – 310.0 min			Rein deskriptive Auswertung
Mean Blood Loss	N=31 N=30	Minimal invasiv: 50.0 – 502.0 ml vs. Offen: 190.0 – 1139.0 ml			Rein deskriptive Auswertung
RR: Relative Risk					

Zusammenfassung

Der systematische Review von Tantitamit et al. (2020) untersuchte den Vergleich zwischen laparoskopischer und offener radikaler Hysterektomie bei Frauen mit Zervixkarzinom im frühen Stadium. Insgesamt wurden 30 Studien eingeschlossen, davon 23 retrospektive und 7 prospektive Studien. Die Literaturrecherche erfolgte im September 2018, die Bewertung des Bias erfolgte anhand der Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Die untersuchte Intervention war die laparoskopische radikale Hysterektomie, der Komparator die offene chirurgische radikale Hysterektomie. Primäre Endpunkte des Reviews waren das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS), die Todesrate, die Operationsdauer sowie der Blutverlust. Endpunkte wie krankheitsfreies Überleben (DFS), Krankenhausverweildauer sowie intra- und postoperative Komplikationen wurden hingegen nicht berücksichtigt. Eine konkrete Eingrenzung der eingeschlossenen FIGO-Stadien erfolgte nicht. Eine AMSTAR-2- oder LoE-Bewertung wurde im ursprünglichen Review nicht durchgeführt.

In der Evidenzsynthese zeigt sich, dass für das 5-Jahres-Gesamtüberleben (5 Studien) ein Relatives Risiko (RR) von 1,0 [0,98–1,03] ermittelt wurde (geringe Heterogenität, $I^2 = 12,8\,\%$), für das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben (ebenfalls 5 Studien) ein RR von 1,02 [0,97–1,06] ($I^2 = 0\,\%$). Die Todesrate wurde in 14 Studien untersucht und zeigte ein signifikant verringertes Risiko unter laparoskopischer Hysterektomie (RR 0,68 [0,5–0,93], $I^2 = 0\,\%$). Die Operationsdauer war bei minimal-invasiven Eingriffen teils länger (Spannweite: 106,8–385,0 Minuten gegenüber 114,0–310,0 Minuten), der Blutverlust hingegen deutlich geringer (50,0–502,0 ml vs. 190,0–1139,0 ml).

Insgesamt deutet der Review darauf hin, dass die laparoskopische radikale Hysterektomie bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom in Bezug auf Überlebensraten vergleichbar zur offenen Operation ist, jedoch Vorteile beim Blutverlust bietet. Die Aussagekraft ist jedoch aufgrund der hohen Zahl retrospektiver Studien, unklarer Stadieneingrenzung und unvollständiger Endpunktabdeckung eingeschränkt.

13.2.12.2.13. Wang 2020: Survival After Minimally Invasive vs. Open Radical Hysterectomy for Cervical Cancer

Table 94: Design des systematischen Reviews von Wang 2020

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Wang Y, Li B, Ren F, Song Z, Ouyang L, Liu K. Survival After Minimally Invasive vs. Open Radical Hysterectomy for Cervical Cancer: A Meta-Analysis. Front Oncol. 2020;10:1236 [62]						
27 Studien: 1 RCT, 26 Beobachtungsstudien Keine Angabe zum Datum der systematischen Recherche Bias-Bewertung mittels Jaded Scale und NOS	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom im **FIGO 2009** Stadium IA1 bis IB1	Laparoskopische, radikale Hysterektomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Gesamtüberleben (OS) • Krankheits-freies Überleben (DFS)	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Wang 2020 [62]	Keine	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Progressions-freies Überleben (PFS) • Dauer der Operation • Blutverlust Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Intraoperative Komplikationen	N/A	4

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
				• Postoperative Komplikationen		

Table 95: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Wang 2020

Wang Y, Li B, Ren F, Song Z, Ouyang L, Liu K. Survival After Minimally Invasive vs. Open Radical Hysterectomy for Cervical Cancer: A Meta-Analysis. Front Oncol. 2020;10:1236 [62]					
Eingeschlossene Publikationen	RCT: Ramirez 2018 Beobachtungsstudien: Uppal 2017, Pedone Anchora NA, Service NCRAa 2016, Chiva 2014, Paik 2008, Yuan 2014, Cusimano 2017, Kim 2010, Doo 2016, Lim 2014, Alfonzo 2017, Melamed 2013, Guo 2013, Corrado 2016, Nam 2014, Wallin 2015, Shah 2012, Wang 2012, Sert 2011, Zanagnolo 2014, Ditto 2013, Kong 2013, Toptas 2010, Lee 2001, Sobiczewski 2004, Malzoni 2007 N = 27 Publikationen				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Minimal-invasive radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Survival, Time To Event	N=26	HR 1.5 [1.21; 1.85] Model not provided		I^2=37.2%	nach 5 Jahren
Progression-free Survival, Time To Event	N=22	HR 1.43 [1.06; 1.92] Model not provided		I^2=67.5%	nach 5 Jahren
HR: Hazard Ratio					

Zusammenfassung

Die Metaanalyse von Wang et al. (2020) untersuchte den Einfluss der Operationsmethode auf das Überleben von Frauen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IA1 bis IB1. Eingeschlossen wurden 27 Studien, darunter ein randomisierter kontrollierter Versuch (Ramirez 2018) und 26 Beobachtungsstudien. Die Publikation vergleicht die minimal-invasive (laparoskopische) mit der offenen radikalen Hysterektomie hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) und des krankheitsfreien Überlebens (DFS). Angaben zum Datum der systematischen Recherche fehlen, ebenso eine vollständige Darstellung des Studiendesigns und der Biasbewertung; letztere erfolgte mithilfe der Jadad-Skala und der Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Die Ergebnisse zeigen ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben bei Patientinnen, die minimal-invasiv operiert wurden (HR 1,50; 95 %-KI 1,21–1,85; I^2=37,2 %), ebenso wie ein ungünstigeres krankheitsfreies Überleben (HR 1,43; 95 %-KI 1,06–1,92; I^2=67,5 %), jeweils über einen Zeitraum von fünf Jahren. Die Analyse beschränkte sich auf diese beiden Endpunkte; andere klinisch relevante Parameter wie Komplikationsraten, Operationsdauer oder Blutverlust wurden nicht betrachtet.

Die Studie weicht nicht grundsätzlich von der PICO-Fragestellung der Leitliniengruppe ab, bleiben jedoch in Bezug auf die Endpunktauswahl eingeschränkt.

13.2.12.2.14. Wenzel 2020: Survival of patients with early-stage cervical cancer after abdominal or laparoscopic radical hysterectomy

Begründung für den Ausschluss von Wenzel et al. 2020

Wenzel et al. (2020) [63] wurde von der Analyse ausgeschlossen, da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie handelt, die nicht dem im Vorfeld definierten Einschlusskriterium eines prospektiven randomisierten Studiendesigns oder einer systematischen Übersichtsarbeit / Metaanalyse entspricht.

Trotz methodischer Stärken wie der Anwendung von Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW), multizentrischem Design und Subgruppenanalysen weist ein erhebliches Verzerrungspotenzial auf. Die Studie kann daher nicht zur Bewertung der Effektivität oder Sicherheit der minimal-invasiven gegenüber der offenen radikalen Hysterektomie herangezogen werden.

Narrative Zusammenfassung:

In der retrospektiven Kohortenstudie aus den Niederlanden untersuchten Wenzel et al. (2020) anhand von 1109 Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom (**FIGO 2009** IA2–IIA1) die onkologischen Ergebnisse nach laparoskopischer (inkl. roboter-assistierter) versus abdominale radikale Hysterektomie [63].

Nach Adjustierung mittels Propensity-Score-Gewichtung (IPTW) zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (OS) oder krankheitsfreien Überleben (DFS) zwischen den beiden Verfahren. Auch in Subgruppenanalysen bei Tumorgrößen <2 cm oder ≥2 cm blieben die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Die Autoren schlussfolgern, dass bei sorgfältiger Patientenselektion die minimal-invasive radikale Hysterektomie mit vergleichbaren onkologischen Ergebnissen einhergehen kann.

Eine differenzierte Erfassung perioperativer Komplikationen, der technischen Durchführung (z. B. Vaginalmanschette, Manipulatorgebrauch) sowie eine prospektive randomisierte Vergleichsgruppe fehlten.

13.2.12.2.15. Yu 2022: Minimally invasive surgery and abdominal radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
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):255-264 [64]						
22 restrospektive Studien Systematische Literaturrecherche am 26.10.2020 Bias-Bewertung mittels NOS (≥6)	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom im **FIGO 2009** Stadium IA1 bis IIA	Laparoskopische, radikale Hysterektomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Gesamtüberleben (OS) • Krankheits-freies Überleben (DFS)	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Yu 2022 [64]	Keine	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Progressions-freies Überleben (PFS) • Dauer der Operation • Blutverlust Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen	N/A	4

Table 96: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Yu 2022

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):255-264 [64]					
Eingeschlossene Publikationen	Beobachtungsstudien: Wang 2016, Sert 2016, Shah 2017, Hu 2019, Chen 2019, Doo 2019, Kim 2019, Paik 2019, Yuan 2019, Uppal 2019, Melamed 2019, Cusimano 2019, Lim 2019, Alfonzo 2019, Ramirez 2019, Hans 2020, He 2020, Monica 2020, Chen 2020, Qin 2020, Anchora 2020, Chiva 2020 N = 22 Publikationen				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Minimal-invasive radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Survival, Time To Event	N=20	HR 1.23 [1.03; 1.43] Fixed effects model		I^2=16.2%	
Disease-free Survival, Time To Event	N=10	HR 1.25 [1.07; 1.42] Fixed effects model		I^2=30.3%	
HR: Hazard Ratio					

Zusammenfassung

Der systematische Review von Yu et al. (2022) analysierte die onkologischen Ergebnisse einer minimal-invasiven gegenüber einer offen chirurgisch durchgeführten radikalen Hysterektomie bei Frauen mit Zervixkarzinom im Frühstadium (FIGO IA1 bis IIA). Insgesamt wurden 22 retrospektive Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen. Die systematische Literaturrecherche wurde am 26. Oktober 2020 durchgeführt. Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde mithilfe der Newcastle-Ottawa Scale (NOS) bewertet; Studien mit einem Score von ≥6 Punkten galten als ausreichend hochwertig.

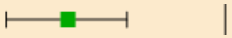
Primäre Endpunkte der Analyse waren das Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS). Für beide Endpunkte wurden gepoolte Hazard Ratios (HR) berechnet: Das Gesamtüberleben war unter minimal-invasiver Operation im Vergleich zur offenen Operation signifikant schlechter (HR 1,23; 95 %-KI 1,03–1,43; I^2 = 16,2 %). Auch beim krankheitsfreien Überleben zeigte sich ein signifikanter Nachteil für die minimal-invasive Technik (HR 1,25; 95 %-KI 1,07–1,42; I^2 = 30,3 %). Beide Analysen wurden mit einem Fixed-Effects-Modell durchgeführt.

Weitere für die Leitlinienentwicklung relevante Endpunkte wie progressionsfreies Überleben, Operationsdauer, Blutverlust, Verweildauer im Krankenhaus oder intra- und postoperative Komplikationen wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Die methodische Qualität des Reviews wurde nicht nach AMSTAR-2 bewertet, das Evidenzniveau wurde mit 4 klassifiziert.

13.2.12.2.16. Yun 2024: A meta-analysis examining the impact of open surgical therapy versus minimally invasive surgery on wound infection in females with cervical cancer

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
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 [retracted in: Int Wound J. 2025 Apr;22(4):e70573 [65]						
41 Studien ohne Nennung der Studientypen Systematische Literaturrecherche im Februar 2023 Keine Bias-Bewertung	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom Keine Angaben zum FIGO-Stadium	Laparoskopische, radikale Hysterektomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Wundinfektionen • Postoperative Komplikationen • Beckeninfektionen und Abszesse	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Yun 2025 [65]	Keine Nennung der FIGO-Stadien	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Dauer der Operation • Blutverlust Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Intraoperative Komplikationen	N/A	4

Table 97: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Yun 2025

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 [retracted in: Int Wound J. 2025 Apr;22(4):e70573 [59]					
Eingeschlossene Publikationen	Lee 2002, Steed 2004, Sharma 2006, Frumovitz 2007, Li 2007, Uccella 2007, Morgan 2007, Zakashansky 2007, Boggess 2008, Ko 2008, Papacharalabous 2009, Estape 2009, Maggioni 2009, Malzoni 2009, Sobiczewski 2009, Pahisa 2010, Lee 2011, Sert 2011, Taylor 2011, Gortchev 2012, Park 2012, Nam 2012, Park 2013, Lim 2013, Campos 2013, Bogani 2014, Chen 2014, Yin 2014, Asciutto 2015, Xiao 2015, Ditto 2015, Park 2016, Shah 2017, Corrado 2018, Guo 2018, Bogani 2019, Matanes 2019, Piedimonte 2019, Yuan 2019, Zaccarini 2021, Li 2021 N = 41 Publikationen				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Minimal-invasive radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Wundinfektionsrate	N=24	OR 0.23 [0.15; 0.35] p<0.001 Fixed effects model		I^2=0%	
Inzidenz postoperativer Komplikationen	N=41	OR 0.49 [0.37; 0.64] p<0.001 Random effects model		I^2=51%	
Inzidenz von Beckeninfektionen und Abszesse	N=8	OR 0.59 [0.31; 1.16] p=0.13 Fixced effects model		I^2=0%	
HR: Hazard Ratio					

Zusammenfassung

Der systematische Review von Yun et al. (2024) untersuchte den Einfluss einer minimal-invasiven im Vergleich zur offen chirurgischen radikalen Hysterektomie auf das Risiko postoperativer Wundkomplikationen bei Frauen mit Zervixkarzinom. Insgesamt wurden 41 Studien ohne Angabe der Studientypen in die Analyse eingeschlossen. Die systematische Literaturrecherche erfolgte im Februar 2023; eine formale Bias-Bewertung wurde nicht durchgeführt. Auch Angaben zum FIGO-Stadium der Patientinnen fehlen.

Im Fokus standen drei Endpunkte: Wundinfektionen, postoperative Komplikationen insgesamt sowie Beckeninfektionen und Abszesse. Für die Wundinfektionsrate zeigte sich in 24 Studien ein signifikanter Vorteil der minimal-invasiven gegenüber der offenen Operation (OR 0,23; 95 %-KI 0,15–0,35; I^2 = 0 %; Fixed-Effects-Modell). Auch die Gesamtrate postoperativer Komplikationen war unter minimal-invasivem Vorgehen signifikant reduziert (OR 0,49; 95 %-KI 0,37–0,64; I^2 = 51 %; Random-Effects-Modell). Für Beckeninfektionen und Abszesse ergab sich hingegen kein signifikanter Unterschied (OR 0,59; 95 %-KI 0,31–1,16; I^2 = 0 %).

Die Publikation berücksichtigt keine onkologischen Endpunkte wie Gesamtüberleben, progressionsfreies oder krankheitsfreies Überleben. Auch weitere für die klinische Bewertung relevante Parameter wie Operationsdauer, Blutverlust, intraoperative Komplikationen oder Krankenhausverweildauer fehlen. Das Evidenzniveau der eingeschlossenen Daten wurde mit Level 4 eingestuft.

Der Artikel von Yun et al. (2024) wurde zurückgezogen, weil der Peer-Review-Prozess kompromittiert war und somit nicht den Standards des Journals entsprach. Zusätzlich ergab eine Untersuchung des Verlags, dass es erhebliche Textüberschneidungen im Methodenteil mit mehreren anderen Publikationen von unterschiedlichen Autoren gab. Die Autoren reagierten nicht auf die Mitteilung über die Rücknahme. Daher beschlossen Herausgeberschaft und Verlag gemeinsam, die Publikation zu widerrufen.

13.2.12.2.17. Zeng 2022: Evaluation of the efficacy of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and abdominal radical hysterectomy for treating cervical cancer

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
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):69-82 [66]						
13 Studien: 5 prospektive Studien (1 RCT), 8 retrospektive Studien Systematische Literaturrecherche am 04.09.2020 Bias-Bewertung mittels NOS (4 – 7)	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium I – IIB Keine Angaben zum FIGO-Klassifikationssystem	Laparoskopische, radikale Hysterektomie	Offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Dauer der Operation • Blutverlust • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Perioperative Komplikationen • Harnwegsinfekte • Rezidivrate • Todesrate	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Zeng 2022 [66]	Stadium IIB eingeschlossen (ca. 5% der Patientinnen)	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Postoperative Komplikationen • Intraoperative Komplikationen	N/A	4

Table 98: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Zeng 2022

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):69-82 [60]				
Eingeschlossene Publikationen	Propsektive Studien: Choi 2012, Hou 2011, Naik 2010 (RCT), Pahisa 2010, Steed 2004 Retrospektive Studein: Gortchev 2012, Jackson 2004, Malur 2001, Morgan 2007, Papacharalabous 2009, Sharma 2006, Yu 2013, Zhang 2017 N = 13 Publikationen			
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Minimal-invasive radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**	**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Inzidenz perioperativer Komplikationen	N=4	HR 0.63 [0.35; 1.13] Fixed effects model	I^2=0%	
Indeziden von Harnwegsinfekten	N=3	HR 0.34 [0.13; 0.89] Fixed effects model	I^2=0%	
Todesrate	N=4	HR 0.52 [0.22; 1.2] Fixed effects model	I^2=0%	
Dauer der Operation., min	N=11	MD 50.97 [38.34; 63.59]	I^2=80.5%	
Blutverlust, ml	N=7	MD -311.21 [-482.77; 139.64]	I^2=85.2%	
Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus. d	N=9	MD -3.38 [-5; -1.76]	I^2=96.3%	
HR: Hazard Ratio				

Zusammenfassung

Die Metaanalyse von Zeng et al. (2022) untersuchte die Wirksamkeit der laparoskopisch-assistierten radikalen vaginalen Hysterektomie (LARVH) im Vergleich zur offenen radikalen Hysterektomie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium I bis IIB. In die Analyse wurden 13 Studien eingeschlossen, darunter fünf prospektive Studien (eine davon ein RCT) und acht retrospektive Studien. Die systematische Literaturrecherche erfolgte am 4. September 2020, die methodische Qualität der Studien wurde mittels der Newcastle-Ottawa-Skala (NOS) bewertet (Bewertungen zwischen 4 und 7 Punkten).

Die Ergebnisse zeigen, dass die minimal-invasive Operation mit einer geringeren Inzidenz perioperativer Komplikationen (HR 0,63; 95 %-KI: 0,35–1,13) und signifikant weniger Harnwegsinfekten (HR 0,34; 95 %-KI: 0,13–0,89) assoziiert war. Auch die Todesrate war geringer (HR 0,52; 95 %-KI: 0,22–1,2), wobei die Unterschiede hier nicht statistisch signifikant waren. Hinsichtlich operativer Parameter wies die minimal-invasive Methode eine längere Operationsdauer auf (MD 50,97 Minuten; 95 %-KI: 38,34–63,59), aber gleichzeitig einen geringeren Blutverlust (MD –311,21 ml; 95 %-KI: –482,77 bis –139,64) und eine verkürzte Krankenhausverweildauer (MD –3,38 Tage; 95 %-KI: –5,00 bis –1,76).

Die eingeschlossenen Studien zeigten eine niedrige bis mittlere Heterogenität für Endpunkte wie Komplikationen und Infektionen ($I^2 = 0\,\%$), jedoch eine hohe Heterogenität bei kontinuierlichen Variablen wie Operationsdauer, Blutverlust und Aufenthaltsdauer ($I^2 > 80\,\%$).

Im Hinblick auf die PICO-Frage der Leitliniengruppe bestehen Einschränkungen: Rund 5 % der Patientinnen befanden sich im Stadium IIB, was nicht den Einschlusskriterien der Leitlinie entspricht. Zudem fehlten relevante Endpunkte wie Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) sowie intra- und postoperative Komplikationen. Die Evidenzqualität wurde mit Level 4 eingestuft.

13.2.12.2.18. Zhang 2019: Efficacy of robotic radical hysterectomy for cervical cancer compared with that of open and laparoscopic surgery

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Zhang SS, Ding T, Cui ZH, Lv Y, Jiang RA. Efficacy of robotic radical hysterectomy for cervical cancer compared with that of open and laparoscopic surgery: A separate meta-analysis of high-quality studies. Medicine (Baltimore). 2019;98(4):e14171 [67]						
13 Studien: 5 Studien mit propensity score matching, 8 Kohortenstudien Systematische Literaturrecherche am 04.09.2020 Bias-Bewertung mittels NOS (8 - 15)	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium I – IIB Keine Angaben zum FIGO-Klassifikationssystem	Laparoskopische, radikale Hysterektomie	1. Robotergestützte radikale Hysterektomie 2. offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Dauer der Operation • Blutverlust • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen • Entfernte Lymphknoten	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Zhang 2019 [67]	Stadium IIB eingeschlossen (ca. 5% der Patientinnen)	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS)	N/A	4

Table 99: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Zhang 2019

Zhang SS, Ding T, Cui ZH, Lv Y, Jiang RA. Efficacy of robotic radical hysterectomy for cervical cancer compared with that of open and laparoscopic surgery: A separate meta-analysis of high-quality studies. Medicine (Baltimore). 2019;98(4):e14171 [67]					
Eingeschlossene Publikationen	Studien mit propensity score matching: Kim TH 2014, Corrado 2015, Zanagnolo 2016, Vizzielli 2016, Pellegrino 2017 Kohortenstudien: Lambaudie 2010, Soliman 2011, Tinelli 2011, Yim 2014, Asciutto 2015, Bert 2016, Mendivil 2016, Diver 2017 N = 13 Publikationen				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Robotergestützte radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Intraoperative Komplikationen	N=5	RR 0.52 [0.27; 0.98] p=0.04 Random effects model		I^2=0%	
Intraoperative Komplikationen	N=7	OR 0.74 [0.45; 1.22] p=0.24 Random effects model		I^2=0%	
Dauer der Operation, min	N=6	MD 36.07 [5.83; 66.31] p=0.02 Random effects model		I^2=95%	
Blutverlust, ml	N=5	MD -322.59 [-502.75; -142.43] p=0.0004 Random effects model		I^2=98%	
Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus,d	N=6	MD -2.71 [-3.74; -1.68] p<0.0001 Random effects model		I^2=78%	
MD: Mean difference; **OR:** Odds Ratio; **RR:** Risk Ratio					

Zusammenfassung

Die Metaanalyse von Zhang et al. aus dem Jahr 2019 untersuchte die Wirksamkeit der roboterassistierten radikalen Hysterektomie im Vergleich zur offenen sowie zur laparoskopischen Operation bei Frauen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium I bis IIB. Eingeschlossen wurden 13 hochwertige Studien, davon fünf mit Propensity Score Matching und acht Kohortenstudien. Die systematische Literaturrecherche erfolgte am 4. September 2020. Die Bewertung des Bias erfolgte mithilfe der Newcastle-Ottawa Scale (NOS) mit Scores zwischen 8 und 15. Im Vergleich zur PICO-Fragestellung der Leitliniengruppe ist zu beachten, dass in Zhangs Analyse auch Patientinnen im Stadium IIB berücksichtigt wurden (etwa 5 %), was den Geltungsbereich einschränkt. Zudem fehlten in der Metaanalyse zentrale onkologische Endpunkte wie das Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS) und krankheitsfreies Überleben (DFS).

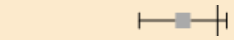
Stattdessen konzentrierte sich die Analyse auf perioperative Parameter: Die roboterassistierte Operation war mit einem signifikant geringeren Blutverlust (MD −322,6 ml), einer kürzeren Krankenhausverweildauer (MD −2,7 Tage) sowie einer längeren Operationsdauer (MD +36 Minuten) assoziiert, wobei für letzteres eine erhebliche Heterogenität bestand (I^2=95 %). Hinsichtlich intraoperativer Komplikationen zeigte sich in einer gepoolten Analyse von fünf Studien ein signifikanter Vorteil der roboterassistierten gegenüber der offenen Operation (RR 0,52), in einer weiteren Analyse von sieben Studien (OR 0,74) jedoch kein signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse beruhen auf einem random-effects-Modell mit zumeist geringer Heterogenität.

Insgesamt bietet die Arbeit Hinweise auf geringere perioperative Morbidität bei roboterassistierter Technik, lässt jedoch aufgrund fehlender onkologischer Endpunkte keine Aussage zur langfristigen Wirksamkeit zu.

13.2.12.2.19. Zhang 2022: Laparoscopic Versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Zhang F, Song X. Laparoscopic Versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Oncol.* 2022;45(11):465-474 [68]						
14 RCTs Systematische Literaturrecherche am 31.05.2022 Bias-Bewertung mtitels RoB 2	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom Keine Angaben zum FIGO-Stadium	Laparoskopische, radikale Hysterektomie	offen chirurgische radikale Hysterektomie	• Dauer der Operation • Blutverlust • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen • Entfernte Lymphknoten • Zeit bis zum ersten Flatus • Rezdivirate • Überlebensrate	Hohes Risiko: Fehlender Registereintrag, fehlende Liste augeschlossener Studien mit Gründen	2
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Zhang 2022 [68]	Keine Differenzierung des Stadiums	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS)	Hohes Risiko	2

Table 100: Evidenztabelle der Überlebensendpunkte zum systematischen Review von Zhang 2022

Zhang F, Song X. Laparoscopic Versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Clin Oncol. 2022;45(11):465-474 [68]				
Eingeschlossene Publikationen	Campos 2013, Campos 2021, Dai 2016, Dong 2018, Guo 2017, Li 2010, Lin 2013, Ma 2018, Panici 2006, Ramirez 2018, Song 2015, Sun 2022, Wang 2013, Zhao 2017 N = 14 Publikationen			
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Robotergestützte radikale Hysterektomie vs. offene radikale Hysterektomie**		**Heterogenität** / **Anmerkungen**
Überlebensrate	N=6	OR 0.75 [0.52; 1.08] p=0.12 Fixed effects model		I^2=48%
Intraoperative Komplikationen	N=3	OR 1.10 [0.17; 7.32] p=0.92 Random effects model		I^2=53%
Intraoperative Komplikationen	N=3	OR 0.78 [0.335; 1.86] p=0.57 Fixed effects model		I^2=37%
Dauer der Operation, min	N=11	MD 27.62 [-6.26; 61.49] p=0.11 Random effects model		I^2=99%
Blutverlust, ml	N=9	MD -58.08 [-70.91; -45.24] p<0.00001 Random effects model		I^2=73%
MD: Mean difference**; OR:** Odds Ratio**; RR:** Risk Ratio				

Zusammenfassung

Die Metaanalyse von Zhang und Song (2022) untersuchte den Vergleich zwischen laparoskopischer und offener radikaler Hysterektomie bei Frauen mit Zervixkarzinom auf Basis von 14 randomisierten kontrollierten Studien [68]. Die systematische Literaturrecherche erfolgte am 31. Mai 2022, die Bias-Bewertung wurde mittels RoB 2 durchgeführt. Aufgrund fehlender Studienregistrierung und dem Fehlen einer Liste ausgeschlossener Studien mit Begründung wurde das Verzerrungsrisiko insgesamt als hoch eingestuft.

In der Zusammenschau zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate zwischen den beiden Verfahren (OR 0,75; 95 %-KI 0,52–1,08; p = 0,12). Auch hinsichtlich intraoperativer Komplikationen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Operationsdauer war in der laparoskopischen Gruppe tendenziell länger, jedoch ohne signifikante Differenz (MD 27,62 Minuten; 95 %-KI −6,26 bis 61,49; p = 0,11), während der Blutverlust in dieser Gruppe signifikant geringer ausfiel (MD −58,08 ml; 95 %-KI −70,91 bis −45,24; p < 0,00001).

Wichtige onkologische Endpunkte wie Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS) oder krankheitsfreies Überleben (DFS) wurden nicht ausgewertet. Zudem erfolgte keine Differenzierung nach FIGO-Stadien, was die Aussagekraft für spezifische Patientengruppen einschränkt. Bewertungen der Verzerrungspotenziale

13.2.12.3. Zusammenfassende Schlussfolgerungen im Kontext der PICO-Frage

Basierend auf der Analyse der vorgelegten Publikationen zur PICO-Frage 11 lässt sich eine zusammenfassende Schlussfolgerung wie folgt formulieren:

Die Frage, ob die minimal-invasive radikale Hysterektomie (laparoskopisch oder robotisch) der offenen radikalen Hysterektomie bei Frauen mit einem Zervixkarzinom im Frühstadium (< FIGO IIB) unter- oder überlegen ist, wird in der aktuellen Evidenzlage kontrovers und heterogen beantwortet. Es zeichnen sich zwei zentrale, teils widersprüchliche Tendenzen ab: eine betrifft die onkologischen Langzeitergebnisse, die andere die perioperativen Resultate und die Lebensqualität.

Hinsichtlich der onkologischen Sicherheit stellt die randomisiert-kontrollierte LACC-Studie (Ramirez et al. 2024) die Evidenz mit dem höchsten Evidenzniveau dar [7]. Ihre finalen Ergebnisse zeigen ein signifikant schlechteres krankheitsfreies und Gesamtüberleben für die minimal-invasive Chirurgie. Dieser Befund wird durch mehrere Metaanalysen gestützt, die ebenfalls auf ein erhöhtes Risiko für Krankheitsprogression oder Tod bei minimal-invasivem Vorgehen hindeuten (z. B. [50, 58, 60, 64]). Besonders hervorzuheben ist die Analyse von Nasioudis et al. (2021), die diesen Überlebensnachteil selbst in der Niedrigrisikogruppe von Patientinnen mit Tumoren <2 cm nachweist [57].

Im Widerspruch dazu stehen andere Metaanalysen, die keine signifikanten Unterschiede im Gesamt- oder krankheitsfreien Überleben zwischen den beiden Operationsverfahren feststellen konnten (z. B. [52, 56, 59]). Diese Arbeiten legen eine onkologische Äquivalenz nahe. Die Analyse von Song et al. (2024) 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.

Im Gegensatz zu den umstrittenen onkologischen Ergebnissen zeigt sich bei den perioperativen Endpunkten ein konsistenter 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 [48, 53, 56, 66]. Die Operationsdauer ist hingegen tendenziell länger. Das Komplikationsprofil ist uneinheitlich: Während einige Analysen ein geringeres Risiko für postoperative Komplikationen berichten [54, 56], zeigen andere keine signifikanten Unterschiede in der Rate schwerer oder intraoperativer Komplikationen [48, 53]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität scheint durch die Wahl des Operationsverfahrens nicht wesentlich beeinflusst zu werden, wie die Subanalyse der LACC-Studie von Frumovitz et al. (2020) zeigte [49].

Zusammenfassend lässt sich festhalten: Die derzeitige Evidenzlage, angeführt von der LACC-Studie als einzigem großem RCT, spricht dafür, dass die minimal-invasive radikale Hysterektomie im Vergleich zur offenen Operation mit unterlegenen onkologischen Langzeitergebnissen (Gesamt- und krankheitsfreies Überleben) assoziiert ist. Dem stehen klare perioperative Vorteile wie ein geringerer Blutverlust und eine kürzere Hospitalisierung gegenüber. Die Sicherheit der minimal-invasiven Methode wird durch die hohe Heterogenität der Metaanalysen und methodische Limitationen vieler eingeschlossener retrospektiver Studien weiter relativiert. Zwei der hier bewerteten Metaanalysen wurden zudem aufgrund wissenschaftlichen Fehlverhaltens zurückgezogen, was die Notwendigkeit einer kritischen Bewertung unterstreicht [51, 65].

13.2.13. PICO-Frage 12: Präoperative Bildgebung vs. Operatives Staging beim Zervixkarzinom

PICO-Frage 12: Präoperative Bildgebung vs. Operatives Staging beim Zervixkarzinom

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom im Stadium FIGO (2009) <IVa	Präoperative Bildgebung	Operatives Staging	Detektionsrate Sensitivität Falsch negativ Rate Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Komplikationen	RCT; SR/MA

13.2.13.1. UTERUS-11-Studie

Table 101: Design der UTERUS-11-Studie

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
UTERUS-11 NCT01049100 Open label RCT	Frauen ≥18 Jahre mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom im **FIGO 2009** Stadium IIB-IVA	Operatives Staging und systematische Lymphadenektomie paraaortal und pelvin, laparoskopisch oder offen, N=121	Keine chirurgische Intervention. Klinisches Staging (FIGO): CT Abdomen/Becken bei vergrößerten oder suspekten Lymphknoten CT-gesteuerte Biopsie und histologische Analyse, N=119	Primär: • Krankheits-freies Überleben (DFS) Sekundär: • Gesamtüberleben (OS) • Lokale Kontrolle • Lebensqualität	einige Bedenken	2

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
				• Toxizität		
Unterschiede zur PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Marnitz 2020 [69]	Keine	Keine	Keine	Fokus auf Krankheits-freies Überleben Fehlende Endpunkte: • Progressions-freies Überleben (PFS) • Detektionsrate • Sensitivität • Falsch negativ Rate • Komplikationen	einige Bedenken	**2**

13.2.13.1.1. Marnitz 2020: Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB–IVA

Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, 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):1855-1861 [69]

Outcome	Chirurgischer Arm N=121		Klinischer Arm N=119		Effektschätzer	
Disease-Free Survival, Time To Event	N=130	[;]	N=125	[;]	HR 0.71 [0.48; 1.05] p=0.084	
Subgruppe FIGO Stadium						
IIB	N=0	[;]	N=0	[;]	HR 0.51 [0.3; 0.86] p=0.011	
III	N=0	[;]	N=0	[;]	HR 1.24 [0.67; 2.28] p=0.50	
Disease-Free Survival, Time To Event[1]	N=130	[;]	N=125	[;]	HR 0.73 [0.49; 1.08] p=0.12	
Disease-Free Survival, Time To Event[2]	N=130	[;]	N=125	[;]	HR 0.74 [0.5; 1.1] p=0.13	

1: adjustiert nach FIGO-Stadium
2: stratifiziert nach FIGO-Stadium

Zusammenfassung

In der UTERUS-11-Studie (NCT01049100) wurden 240 Frauen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IIB–IVA im Verhältnis 1:1 randomisiert [69].

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 gemäß FIGO, bestehend aus körperlicher Untersuchung, CT Abdomen/Becken sowie – bei suspekten Lymphknoten – einer CT-gesteuerten Biopsie mit histologischer Sicherung. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS); sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (OS), lokale Kontrolle, Lebensqualität und Toxizität. 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). Auch in adjustierten und stratifizierten Analysen blieb das Ergebnis im Gesamtkollektiv nicht signifikant (HR 0,73 bzw. 0,74).

Im Hinblick auf die PICO-Frage ergeben sich inhaltliche Unterschiede: Die UTERUS-11-Studie fokussiert auf das krankheitsfreie Überleben und berücksichtigt nicht direkt relevante diagnostische Endpunkte wie Detektionsrate, Sensitivität, falsch-negative Rate oder Komplikationen. Auch ein progressionsfreies Überleben (PFS) wurde nicht berichtet. Die RoB-2-Bewertung ergab "einige Bedenken", und gemäß Oxford 2011 wird die Evidenz auf Level 2 eingestuft.

13.2.13.2. SENTIREC-Studie

Table 102: Design der SENTIREC -Studie

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
SENTIREC I: NCT02825355 SENTIREC II: NCT02820506 Nicht-randomisierte Studie	SENTIREC I: Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom (<2 cm Größe) im **FIGO 2009** Stadium IB1 SENTIREC II: Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom (2-4 cm Größe) im **FIGO 2009** Stadium IB1	SENTIREC I: Sentinel-Lymphknoten-Mapping SENTIREC II: Sentinel-Lymphknoten-Mapping und Entfernung PET-positiver Lymphknoten	Keiner	Primär: • Inzidenz und Schweregrad von Lymphödemen Sekundär: • Detektionsrate von Sentinel-Lymphknoten • Negativer prädiktiver Wert • Mapping des Sentinel-Lymphknotens in verschiedenen Lymphknotenstationen	Nicht-randomisierte Studie	**4**
Unterschiede zur PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Sponholtz 2021 [70]	Keine	Interessierende Intervention nicht abgedeckt	Kein Komparator	Fehlende Endpunkte: • Sensitivität • Falsch negativ Rate • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS)	Hohes Risiko	**4**

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
				• Komplikationen		

13.2.13.2.1. Sponholtz 2021: Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer - A national prospective multicenter study (SENTIREC trial)

Sponholtz SE, Mogensen O, Hildebrandt MG, et al. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer - A national prospective multicenter study (SENTIREC trial). Gynecol Oncol. 2021;162(3):546-554 [70]		
Outcome	**Sentinel-Lymphknoten-Mapping (Tumor > 20 mm, N = 103)**	**FDG-PET/CT (Tumor > 20 mm, N = 103)**
Detektionsrate (gesamt)	109/115 = 94,8 % (aus Gesamt-N)	– *(nicht berichtet)*
Bilaterale Detektionsrate	93/115 = 80,9 %	– *(nicht anwendbar)*
Sensitivität	96,3 % [81,0; 99,9]	14,8 % [4,2; 33,7]
Negativer prädiktiver Wert	98,7 % [93,0; 100,0]	73,9 % [63,4; 82,7]
Positiver prädiktiver Wert	– *(nicht sinnvoll für SLN)*	26,7 % [7,8; 55,1]
Spezifität	– *(nicht berichtet für SLN)*	85,5 % [75,6; 92,5]

Zusammenfassung

Die SENTIREC-Studie ist eine prospektive, multizentrische Kohortenstudie zur Evaluation des Sentinel-Lymphknoten-(SLN)-Mappings bei Frauen mit frühem Zervixkarzinom in Dänemark. Sie umfasst zwei getrennt registrierte, aber gemeinsam publizierte Kohorten (SENTIREC I: NCT02825355; SENTIREC II: NCT02820506). Frauen mit Tumoren ≤ 2 cm im FIGO-Stadium IA2–IB1 wurden ausschließlich mittels SLN-Mapping mittels Indocyaningrün (ICG) gestagt. Bei Frauen mit Tumoren > 2 cm (bis max. 4 cm, FIGO IB1–IIB) wurde zusätzlich zur SLN-Biopsie eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt sowie FDG-PET/CT-positive Lymphknoten entfernt. Die vorliegende Publikation von Sponholtz et al. (2021) berichtet Ergebnisse für die Gesamtpopulation (n = 245) sowie stratifiziert für die Subgruppen nach Tumorgröße [70].

In der Gesamtgruppe lag die SLN-Detektionsrate bei 96,3 %, die bilaterale Detektionsrate bei 82,0 %. Für die Subgruppe mit Tumorgröße > 2 cm (n = 103 mit vollständiger Referenz) betrug die Sensitivität des SLN-Mappings 96,3 % (95 %-KI: 81,0–99,9) und der negative prädiktive Wert 98,7 % (93,0–100,0 %), sofern das SLN-Mapping gemäß Algorithmus durchgeführt wurde. Die Sensitivität der FDG-PET/CT lag mit 14,8 % (4,2–33,7 %) deutlich niedriger; die Spezifität betrug 85,5 %, der positive prädiktive Wert 26,7 %.

Bezüglich der formulierten PICO-Frage bestehen mehrere Abweichungen. Die untersuchte Intervention (SLN-Mapping) entspricht in der PICO-Logik dem Komparator (vs. systematische Lymphonodektomie), nicht der interessierenden Intervention. Zudem fehlen zentrale patientenrelevante Endpunkte wie Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), krankheitsfreies Überleben (DFS), Komplikationsraten und OP-Zeit. Der Fokus liegt stattdessen auf diagnostischen Gütemaßen und Detektionsraten. Auch handelt es sich nicht um ein randomisiertes Studiendesign, sondern um eine einarmige Kohorte mit stratifizierten Subanalysen. Infolgedessen ist das Risiko für Bias als hoch zu bewerten (nach RoB 2: hoch), und die Evidenzqualität entspricht einem Level of Evidence 4 (LoE 4).

Da das Studiendesign und die berichteten Endpunkte nicht den Anforderungen der PICO-Frage entsprechen, eignet sich die Studie nicht zur direkten Ableitung von Empfehlungen in der Leitlinie.

13.2.13.3. Systematische Reviews / Metaanalysen

13.2.13.3.1. Delara 2020: Surgical or imaging lymph node assessment in locally advanced cervical cancer

Table 103: Design des systematischen Reviews von Delara 2020

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
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):e79 [71]						
5 Studien: 3 retrospektive Kohortenstudien, 1 post-hoc Analyse, 1 RCT Systematische Suche am 13.12.2019 Bias-Bewertung mittels NIH Study Quality Assessment (poor bis fair)	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom im **FIGO 2009** Stadium IB2-IVA	Bildgebende nodale Diagnostik: CT, MRT oder PET/CT	Operatives Staging (LND: pelvin und/oder paraaortal, offen / laparoskopisch / robotisch)	• Sensitivität • Spezifität • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS)	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Delara 2020 [71]	Keine	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Detektionsrate • Falsch negativ Rate • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Komplikationen	N/A	4

Table 104: Evidenztabelle zum systematischen Review von Delara 2020

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):e79 [71]					
Eingeschlossene Publikationen	RCT: Lai 2003 Post-hoc-Analyse von RCT-Daten: Gold 2008 Retrospektive Kohortenstudien: Yang 2020, Gonzalez-Benitez 2019, Pomel 2016				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Bildgebende nodale Diagnostik vs. Operatives Staging**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Survival, Time To Event	N=5	HR 1.06 [0.66; 1.69]		I^2=75%	
Progression-Free Survival, Time To Event	N=5	HR 1.13 [0.73; 1.74]		I^2=75%	
Outcome	**Studien**	Bildgebung vs. Referenz (pelvin)		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Sensitivität	N=1	88.9%		N/A	Keine Metaanalyse, Einzelwert
Spezifität	N=1	22.2%		N/A	Keine Metaanalyse, Einzelwert
Outcome	**Studien**	Bildgebung vs. operativer Befund (Referenz)		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Sensitivität	N=2	33.0 – 62.5%		N/A	Keine Metaanalyse, deskriptive Range
Spezifität	N=2	92.0 – 95.5%		N/A	Keine Metaanalyse, deskriptive Range
HR: Hazard Ratio, HR>1 zugunsten der Bildgebung					

Zusammenfassung

Die systematische Übersichtsarbeit von Delara et al. (2020) untersuchte den Einfluss der bildgebenden versus operativen Lymphknotenbeurteilung auf das Überleben bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IB2–IVA. Die systematische Literaturrecherche wurde am 13.12.2019 in vier Datenbanken durchgeführt. Insgesamt wurden fünf Studien eingeschlossen, darunter ein randomisierter kontrollierter Versuch (Lai 2003), eine Post-hoc-Analyse von RCT-Daten (Gold 2008) sowie drei retrospektive Kohortenstudien (Yang 2020, Gonzalez-Benitez 2019, Pomel 2016). Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde anhand des NIH Study Quality Assessment Tools bewertet und als „poor" bis „fair" eingestuft.

Verglichen wurden bildgebende Verfahren (CT, MRT, PET/CT) mit operativem Staging mittels pelviner und/oder paraaortaler Lymphadenektomie (offen, laparoskopisch oder robotisch). In die Metaanalyse flossen Hazard Ratios (HR) für das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) ein. 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), jeweils bei substanzieller Heterogenität (I^2 = 75 %). 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). Eine Metaanalyse dieser diagnostischen Parameter wurde jedoch nicht durchgeführt, sondern die Werte nur deskriptiv dargestellt.

Im Vergleich zur PICO-Frage der Leitliniengruppe adressiert die Arbeit die Intervention und den Komparator vollständig. Die untersuchte Population (FIGO IB2–IVA) weicht nur geringfügig vom eingeschlossenen Stadium (<IVA) der Leitlinie ab. Allerdings fehlen wichtige Endpunkte wie Detektionsrate, falsch-negativ-Rate, krankheitsfreies Überleben (DFS) sowie Angaben zu Komplikationen. Die Evidenzbasis ist überwiegend retrospektiv und weist ein erhöhtes Biasrisiko auf, sodass der Evidenzgrad nach Oxford 2011 insgesamt mit LoE 4 zu bewerten ist.

13.2.13.3.2. Wu 2024: Preoperative magnetic resonance imaging-radiomics in cervical cancer

Table 105: Design des systematischen Reviews von Wu 2024

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Wu L, Li S, Li S, Lin Y, Wei D. Preoperative magnetic resonance imaging-radiomics in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2024;14:1416378 [72]						
23 retrospektive Studien: Systematische Suche am 31.03.2024 Bias-Bewertung mittels Radiomics Quality Score (11-17 Punkte) und Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (unklares Bias)	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom Keine Angaben zum FIGO-Klassifikationssystem	Radiomics-Analyse basierend auf präoperativer MRT (quantitativ, KI-gestützt)	Kein Komparator	• Sensitivität • Spezifität	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Wu 2024 [72]	keine spezifische Beschränkung auf fortgeschrittenes Stadium; Studien oft mit früherem Stadium (z. B. IB–IIA)	Keine	Kein Komparator	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS)Detektionsrate • Falsch negativ Rate • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Komplikationen	N/A	4

Table 106: Evidenztabelle zum systematischen Review von Delara 2020

Wu L, Li S, Li S, Lin Y, Wei D. Preoperative magnetic resonance imaging-radiomics in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2024;14:1416378 [72]						
Eingeschlossene Publikationen	Retrospektive Studien: Ren 2022, Yan 2024, Xiao 2024, Wang 2020, Du 2021, Li 2019, Huang 2022, Xiao 2022, Wang 2023, Cui 2022, Wu 2023, Xiao 2022, Hou 2020, Wu 2019, Shi 2022, Kan 2019, Yu 2019, Deng 2021, Yan 2022, Zhang 2023, Wang 2024, Xia 2022, Xiao 2024					
Outcome	**Studien**	**Radiomics**	**Heterogenität**	**Klinisch**	**Radiomics + Klinisch**	**Anmerkungen**
Detektion tiefer Stromainfiltration (DOI)						
Sensitivität	N=4	0.83 (0.75–0.89)	54.7%	0.79 (0.70–0.86)	0.91 (0.86–0.94)	Metaanalyse nur für die diagnostische Leistungsfähigkeit der Radiomics-Modelle
Spezifität	N=4	0.83 (0.74–0.90)	82.3%	0.72 (0.65–0.78)	0.84 (0.73–0.91)	
AUC	N=4	0.90	N/A	0.82	0.94	
Detektion lymphovaskulärer Infiltration (LVSI)						
Sensitivität	N=7	0.80 (0.73–0.86)	65.9%	0.52 (0.42–0.62)	0.84 (0.79–0.87)	Metaanalyse nur für die diagnostische Leistungsfähigkeit der Radiomics-Modelle
Spezifität	N=7	0.75 (0.66–0.82)	81.1%	0.92 (0.81–0.97)	0.82 (0.78–0.85)	
AUC	N=7	0.85	N/A	0.67	0.89	
Detektion von Lymphknotenmetastasen (LNM)						
Sensitivität	N=12	0.79 (0.74–0.83)	50.7%	0.69 (0.62–0.74)	0.84 (0.80–0.88)	Metaanalyse nur für die diagnostische Leistungsfähigkeit der Radiomics-Modelle
Spezifität	N=12	0.80 (0.77–0.83)	36.2%	0.79 (0.70–0.86)	0.84 (0.79–0.89)	
AUC	N=12	0.86	N/A	0.76	0.91	
AUC: Hazard Ratio, HR>1 zugunsten der Bildgebung						

Zusammenfassung

Die Publikation von Wu et al. (2024) ist ein systematischer Review mit Metaanalyse zur diagnostischen Leistungsfähigkeit radiomics-basierter MRT-Analysen beim Zervixkarzinom. Die Autor:innen führten am 31.03.2024 eine systematische Literaturrecherche durch und schlossen insgesamt 23 retrospektive Studien ein. Die Qualität der Studien wurde anhand des „Radiomics Quality Score“ (Werte zwischen 11 und 17) sowie des „Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2“ (QUADAS-2) bewertet, wobei letzteres häufig zu einer Einschätzung „unklares Bias“ führte.

Untersucht wurde der Einsatz von KI-gestützter Radiomics-Analyse auf Basis präoperativer MRT-Bildgebung bei erwachsenen Frauen mit Zervixkarzinom, wobei kein expliziter Komparator berücksichtigt wurde. Die analysierten Studien betrafen überwiegend frühe Tumorstadien (z. B. FIGO IB–IIA) und wichen somit von der PICO-Fragestellung der Leitliniengruppe ab, die sich auf lokal fortgeschrittene Stadien (bis <IVa) konzentriert. Endpunkte wie Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), krankheitsfreies Überleben (DFS), Detektionsrate, falsch-negativ Rate oder Komplikationen wurden nicht adressiert.

Stattdessen lag der Fokus auf der diagnostischen Genauigkeit radiomics-basierter Modelle zur Detektion tiefer Stromainfiltration (DOI), lymphovaskulärer Invasion (LVSI) und Lymphknotenmetastasen (LNM). Die gepoolten Ergebnisse zeigten insgesamt eine gute diagnostische Leistung für Radiomics-Modelle allein sowie in Kombination mit klinischen Daten:

Für die Detektion tiefer Stromainfiltration ergaben sich Sensitivitäten und Spezifitäten von jeweils 0,83 (bei moderater bis hoher Heterogenität), mit einer AUC von 0,90. Bei LVSI zeigte Radiomics allein eine Sensitivität von 0,80 und eine Spezifität von 0,75 (AUC 0,85). In Kombination mit klinischen Parametern stieg die diagnostische Genauigkeit auf eine AUC von 0,89. Für die Erkennung von Lymphknotenmetastasen (N=12) wurden eine Sensitivität von 0,79, eine Spezifität von 0,80 und eine AUC von 0,86 berichtet.

Die Heterogenität zwischen den Studien war je nach Endpunkt und Parameter teils moderat bis hoch (I^2 zwischen ca. 36 % und 82 %). Insgesamt bleibt die Aussagekraft der Arbeit durch die fehlende Evaluation patientenrelevanter Endpunkte und den Verzicht auf einen Komparator begrenzt. Die Evidenzqualität wurde mit LoE 4 eingestuft.

13.2.13.3.3. He 2022: Preoperative magnetic resonance imaging-radiomics in cervical cancer

Table 107: Design des systematischen Reviews von He 2022

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
He T, Sun J, Wu J, et al. PET-CT versus MRI in the diagnosis of lymph node metastasis of cervical cancer: A meta-analysis. Microsc Res Tech. 2022;85(5):1791-1798 [73]						
11 Studien: 8 retrospektive, 3 prospektive Systematische Suche am 20. Januar 2021 Bias-Bewertung mittels Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (“ relativ hoch“)	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom	PET-CT (präoperative Bildgebung)	MRI (präoperative Bildgebung)	• Sensitivität • Spezifität • Positive Likelihood-Ratio • Negative Likelihood-RatioDiagnostische Odds Ratio • AUC • · Posttest-Wahrscheinlichkeiten	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
He 2022 [73]	keine spezifische Beschränkung auf fortgeschrittenes Stadium; Studien oft mit früherem Stadium (z. B. IB–IIA)	Keine	Bildgebung vs. Bildgebung, kein operatives Staging	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS)Detektionsrate • Falsch negativ Rate • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Komplikationen	N/A	4

Table 108: Evidenztabelle zum systematischen Review von Delara 2020

He T, Sun J, Wu J, et al. PET-CT versus MRI in the diagnosis of lymph node metastasis of cervical cancer: A meta-analysis. Microsc Res Tech. 2022;85(5):1791-1798 [73]				
Eingeschlossene Publikationen	Retrospektive Studien: Chen 2013, Anner 2018, Chung 2010, Jeong-Yeol 2016, Jung 2016, Lee 2017, Lv 2014, Gao 2017 Prospektive Studien: Choi 2006, Ferrandina 2012, Shi 2018			
Outcome	**Studien**	**PET-CT**	**MRI**	**Anmerkungen**
Sensitivität	N=11	0,65 [0,60–0,69]	0,58 [0,54–0,63]	Getrennte gepoolte Analyse der Testarme; kein direkter Vergleich zwischen PET-CT und MRI
Spezifität	N=11	0,93 [0,91–0,94]	0,91 [0,90–0,92]	
AUC	N=11	0,824	0,702	
Positive Likelihood-Ratio	N=11	4,00 [1,72–9,30]	3,39 [1,84–6,25]	
Negative Likelihood-Ratio	N=11	0,55 [0,40–0,77]	0,65 [0,59–0,72]	
Diagnostisches Odds Ratio	N=11	8,57 [3,05–24,08]	5,88 [2,92–11,82]	

Zusammenfassung

Die Arbeit von He et al. (2022) stellt eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse dar, die den diagnostischen Wert von PET-CT gegenüber MRI für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen bei Zervixkarzinom vergleicht. Die systematische Literaturrecherche erfolgte bis zum 20.01.2021 in sechs internationalen und chinesischen Datenbanken. Insgesamt wurden 11 Studien eingeschlossen, überwiegend retrospektiv, einige prospektiv. Die methodische Qualität wurde mit QUADAS-2 bewertet und war überwiegend hoch.

Der Vergleich von PET-CT und MRI zeigte, dass PET-CT sowohl hinsichtlich Sensitivität (0,65 vs. 0,58) als auch Spezifität (0,93 vs. 0,91) leicht überlegen war. Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) war signifikant höher für PET-CT (0,824 vs. 0,702, $p < .05$). Die diagnostische Odds Ratio fiel mit 8,57 vs. 5,88 ebenfalls zugunsten von PET-CT aus. Eine Analyse zur Heterogenität wurde durchgeführt, allerdings ohne konkrete I^2-Werte anzugeben. Publikationsbias wurde mittels Deeks' Funnel Plot ausgeschlossen.

Die Studie ist nicht geeignet zur Beantwortung der PICO-Frage der Leitliniengruppe, da sie keinen Vergleich zwischen präoperativer Bildgebung und operativem Staging liefert, sondern lediglich zwei bildgebende Verfahren (PET-CT vs. MRI) miteinander vergleicht. Endpunkte wie Detektionsrate, Falsch-negativ-Rate, DFS, PFS, OS oder Komplikationen werden nicht adressiert. Der Evidenzgrad ist aufgrund des Studiendesigns und der fehlenden klinischen Endpunkte mit LoE 4 einzuordnen.

13.2.13.3.4. Li 2022: A meta-analysis of MRI-based radiomic features for predicting lymph node metastasis in patients with cervical cancer

Table 109: Design des systematischen Reviews von Li 2022

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Li L, Zhang J, Zhe X, et al. A meta-analysis of MRI-based radiomic features for predicting lymph node metastasis in patients with cervical cancer. Eur J Radiol. 2022;151:110243 [74]						
12 retrospektive Studien Systematische Suche am 22.10.2021 Bias-Bewertung mittels QUADAS-2 und Radiomics Quality Score (RQS)	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom (**FIGO 2018** Stadium IA bis IIIC)	Präoperative radiomics-basierte MRT-Auswertung des Primärtumors zur prädiktiven Diagnose von Lymphknotenmetastasen	Keiner	• Sensitivität • Spezifität • Positive Likelihood-Ratio • Negative Likelihood-Ratio • Diagnostische Odds Ratio • AUC	N/A	4
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Li 2022 [74]	keine spezifische Beschränkung auf fortgeschrittenes Stadium; Studien oft mit früherem Stadium (z. B. IB–IIA)	Keine	Kein Komparator	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Detektionsrate • Falsch negativ Rate	N/A	4

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
				• Krankheits-freies Überleben (DFS) • Komplikationen		

Table 110: Evidenztabelle zum systematischen Review von Delara 2020

Li L, Zhang J, Zhe X, et al. A meta-analysis of MRI-based radiomic features for predicting lymph node metastasis in patients with cervical cancer. Eur J Radiol. 2022;151:110243 [74]					
Eingeschlossene Publikationen	Retrospektive Studien: Kan 2018, Wu 2019, Yu 2019, Mi 2020, Hou 2020, Xiao 2020, Yan 2020, Wu 2020, Deng 2021, Dong 2021, Song 2021, Zhou 2021				
Outcome[1]	**T2 + DCE** **N=4 Studien**	**Multiparameter** **N=2 Studien**	**T2** **N=6 Studien**	**ADC** **N=4 Studien**	**Gesamtsynthese**
Sensitivität	72% [41; 91%]	79% [64; 89%]	67% [46; 83%]	75% [53; 89%]	80% [72; 87%], I^2=59,5%
Spezifität	76% [63; 85%]	78% [68; 86%]	79% [68; 88%]	62% [52; 70%]	76% [72; 80%], I^2=14.2%
Positive Likelihood-Ratio	2.68 [1.90; 3.76]	3.66 [2.37; 5.65]	3.07 [1.94; 4.87]	1.95 [1.43; 2.67]	3.16 [2.68; 3.72]
Negative Likelihood-Ratio	0.30 [0.17; 0.56]	0.25 [0.17; 0.39]	0.34 [0.18; 0.65]	0.34 [0.20; 0.58]	0.24 [0.19; 0.30]
Diagnostische Odds Ratio	7.63 [3.78; 15.38]	15.49 [6.06; 39.62]	8.31 [3.05; 22.61]	4.93 [1.91; 12.74]	12.08 [8.18; 17.85]
Random effect model für alle Outcomes					

ADC: Apparent Diffusion Coefficient; **DCE**: Dynamic Contrast-Enhanced MRI; **Multiparameter**: Kombination mehrerer MRT-Sequenzen, z. B. T2WI, DWI, DCE, ADC; **T2**: T2-gewichtete Magnetresonanztomographie

Zusammenfassung

Die Metaanalyse von Li et al. (2022) untersuchte die diagnostische Genauigkeit radiomics-basierter MRT-Bildgebung zur prädiktiven Erkennung von Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im Stadium IA bis IIIC. Eingeschlossen wurden 12 retrospektive Studien, identifiziert über eine systematische Literaturrecherche vom 22.10.2021. Die Bias-Bewertung erfolgte mittels QUADAS-2 sowie Radiomics Quality Score (RQS). Ein Komparator wurde nicht definiert, es handelt sich somit um eine einarmige diagnostische Bewertung.

Im Unterschied zur PICO-Fragestellung der Leitliniengruppe (präoperative Bildgebung vs. operatives Staging bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom <FIGO IVa) fehlte in Li 2022 sowohl ein direkter Vergleichsarm als auch eine Fokussierung auf fortgeschrittene Tumorstadien – die Mehrheit der eingeschlossenen Studien untersuchte eher frühe Stadien (z. B. IB–IIA). Auch patientenrelevante Endpunkte wie Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), Detektionsrate oder Komplikationen wurden nicht berichtet.

Die Metaanalyse lieferte gepoolte Ergebnisse für verschiedene MRT-Sequenzen (T2, DCE, ADC, Multiparameter). Die Gesamtsynthese ergab eine Sensitivität von 80 % [95 %-KI: 72–87 %] bei moderater Heterogenität (I^2=59,5 %) und eine Spezifität von 76 % [72–80 %] mit geringer Heterogenität (I^2=14,2 %). Die diagnostische Güte war insgesamt moderat bis gut (diagnostische Odds Ratio: 12,08 [8,18–17,85]; AUC nicht angegeben). Die Likelihood-Ratios lagen im günstigen Bereich (PLR: 3,16; NLR: 0,24), was auf eine potenziell klinisch brauchbare Vorhersagekraft radiomischer MRT-Parameter hinweist. Eine direkte Schlussfolgerung zur Überlegenheit gegenüber operativem Staging kann aus dieser Arbeit jedoch nicht abgeleitet werden.

13.2.13.3.5. Thelissen 2022: Upstaging by para-aortic lymph node dissection in patients with locally advanced cervical cancer

Table 111: Design des systematischen Reviews von Thelissen 2022

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Thelissen AAB, Jürgenliemk-Schulz IM, van der Leij F, 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):667-674						
16 Studien: 6 prospektive, nicht-randomisierte Studien, 10 retrospektive Kohortenstudien Systematische Suche am 18.04. 2021	Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (**FIGO 2018** Stadien IB2–IVA), ohne suspektes paraaortales Lymphknotenbefall in	PALN-Dissektion nach negativer prätherapeutischer Bildgebung	Kein direkter Komparator – Bildgebung diente der Patientenselektion	• Upstaging-Rate (als Surrogat für Falsch-negativ-Rate der Bildgebung) • Sensitivität • Spezifität	N/A	**4**

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Bias-Bewertung mittels QUADAS-2 (moderat bis gut)	prätherapeutischer Bildgebung			• Positive Likelihood-Ratio • Negative Likelihood-Ratio • Komplikationsrate der Lymphonodektomie		
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Thelissen 2022	keine spezifische Beschränkung auf fortgeschrittenes Stadium; Studien oft mit früherem Stadium (z. B. IB–IIA)	Keine	Kein Komparator	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Detektionsrate • Falsch negativ Rate • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Komplikationen	N/A	4

Table 112: Evidenztabelle zum systematischen Review von Thelissen 2022

Thelissen AAB, Jürgenliemk-Schulz IM, van der Leij F, 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):667-674	
Eingeschlossene Publikationen	prospektive, nicht-randomisierte Studien: Hertel 2002, Yildirim 2007, Ramirez 2011, Gil-Moreno 2011, Perez-Medina 2019, Gouy 2013 Retrospektive Kohortenstudien: Wright 2005, Mortier 2008, Leblanc 2011, Uzan 2011, Fastrez 2013, Margulies 2013, Vázquez-Vicente 2018, Mezquita 2019, De Cuypere 2020, Gouy 2021

Endpunkt[1]	**PALN-Dissektion nach negativer PET oder PET-CT**	**PALN-Dissektion nach negativer MRI oder CT**	**PALN-Dissektion bei pos. pelvinen LK und neg. PALN in PET-CT**
Upstaging-Rate	0.12 [0.10–0.15]	0.11 [0.08–0.16]	0.21 [0.17–0.26]
Sensitivität	20–38%	19–38%	nicht berichtet
Spezifität	88–100%	78–94%	nicht berichtet
PPV	24–71%	24–60%	nicht berichtet
NPV	83–92%	84–95%	91% (min)
Komplikationsrate	0–16%	0–16%	0–16%

1: Alle diagnostischen Parameter wurden studienweise berichtet; eine Metaanalyse erfolgte nur für die Upstaging-Raten.

CT: Computed Tomography; **MRI**: Magnetic Resonance Imaging; **PET-CT**: Positron Emission Tomography – Computed Tomography

Zusammenfassung

Die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Thelissen et al. (2022) untersuchte den diagnostischen Zusatznutzen einer paraaortalen Lymphonodektomie (PALN-Dissektion) bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (FIGO-Stadium IB2–IVA), bei denen prätherapeutisch keine paraaortalen Lymphknotenmetastasen in der Bildgebung (PET-CT, CT oder MRT) festgestellt wurden. Die systematische Literaturrecherche wurde am 18.04.2021 durchgeführt. Insgesamt wurden 16 Studien eingeschlossen, davon 6 prospektive, nicht-randomisierte Studien und 10 retrospektive Kohortenstudien. Die Qualitätsbewertung erfolgte mithilfe von QUADAS-2 und ergab insgesamt eine moderate bis gute methodische Qualität.

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. Zusätzlich wurden Sensitivität (19–38 %), Spezifität (78–100 %), positive prädiktive Werte (24–71 %), negative prädiktive Werte (83–95 %) sowie Komplikationsraten der PALN-Dissektion (0–16 %) berichtet, jedoch nicht gepoolt.

Im Vergleich zur PICO-Fragestellung der Leitliniengruppe (präoperative Bildgebung vs. operatives Staging bei Zervixkarzinom < FIGO IVa) ergeben sich wesentliche methodische Unterschiede: In Thelissen 2022 wird kein direkter Gruppenvergleich durchgeführt – Bildgebung ist vielmehr Einschlusskriterium, nicht Interventionsarm. Die chirurgische Lymphonodektomie wird deskriptiv als diagnostische Ergänzung untersucht, ohne Vergleich mit klinischen Endpunkten wie Gesamtüberleben (OS), progressionsfreiem Überleben (PFS), Detektionsrate oder krankheitsfreiem Überleben (DFS), die in der Leitlinienfrage explizit gefordert sind. Auch die falsch-negative Rate wird nicht direkt, sondern über die Upstaging-Rate approximiert.

Die Evidenz aus Thelissen 2022 ist daher als diagnostisch-deskriptiv einzuordnen, ohne direkten Vergleichseffekt zwischen Bildgebung und operativem Staging. Sie bietet Informationen zur Limitation der Bildgebung bei paraaortalen Metastasen, adressiert jedoch nicht den patientenrelevanten Nutzen operativer Verfahren im Sinne der Leitlinienfrage.

13.2.13.3.6. Woo 2020: Diagnostic performance of conventional and advanced imaging modalities for assessing newly diagnosed cervical cancer

Table 113: Design des systematischen Reviews von Woo 2020

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2	LoE[2]
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):5560-5577						
115 Studien: 44 prospektive, 71 retrospektive Systematische Suche am 18.04. 2021 Bias-Bewertung mittels QUADAS-2 (mindestens moderat)	Erwachsene Frauen mit neu diagnostiziertem Zervixkarzinom (**FIGO 2018** Stadien IA – IVA)	Bildgebung mittels US, CT, MRT oder PET zur Beurteilung des lokalen Tumorausmaßes und/oder Lymphknotenbefalls	Chirurgisch-histopathologischer Befund (bzw. Zystoskopie / Proktoskopie bei Blasen-/ Rektuminfiltration)	• Sensitivität • Spezifität • Positive Likelihood-Ratio • Negative Likelihood-Ratio • Diagnostische Odds Ratio • AUC	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Woo 2020	keine Einschränkung auf lokal fortgeschrittene Stadien	Keine	kein operatives Staging als Komparator, sondern rein diagnostische Genauigkeit	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Detektionsrate • Falsch negativ Rate • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Komplikationen	N/A	4

Table 114: Evidenztabelle zum systematischen Review von Woo 2020

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):5560-5577					
Eingeschlossene Publikationen	Prospektive Studien: Amiras 2011, Balleyguier 2007, Balleyguier 2011, Bipat 2006, Bipat 2003, Brandt 2015, Chou 2009, Chou 2010, Chung 2004, Chura 2009, Ebina 2004, Epstein 2004, Forstner 1997, Grigsby 2001, Hricak 2005, Hricak 2007, Inoue 2000, Kim 2001, Kitajima 2009, Kitajima 2010, Klerkx 2010, Koc 2003, Koyama 2007, Kuhl 1999, Liu 2011, Liu 2014, Manfredi 2001, Manfredi 2002, Mittra 2009, Mitchell 2006, Mitchell 2010, Nakamura 2010, Nam 2010, Nishio 2010, Nowakowski 2011, Ohgiya 2009, Ozsarlak 2003, Rockall 2005, Sakaguchi 2011, Scheidler 1997, Sironi 2006, Singh 2010, Yang 2011 Retrospektive Studie: Barbera 2001, Bipat 2004, Chung 2005, Chura 2007, Chura 2008, Dabi 2018, Downey 2004, Epstein 2006, Forstner 2003, Fujii 2013, Gourtsoyianni 2008, Gungor 2012, Hamada 2011, Hardesty 2006, Hasdemir 2015, Herreros-Villanueva 2012, Horowitz 2004, Hricak 1996, Inoue 2001, Itami 2001, Jhingran 2011, Kato 2003, Kitajima 2008, Klerkx 2009, Koh 2003, Koyama 2005, Kuang 2009, Kuang 2013, Lai 2011, Lee 2009, Lee 2012, Liu 2013, Liu 2015, Lu 2010, Ma 2011, Ma 2012, Manfredi 2005, Manfredi 2006, Metcalfe 2007, Mitchell 2003, Mitchell 2005, Morimura 2013, Nakamura 2011, Namimoto 2009, Nishie 2010, Nishio 2011, Nomori 2002, Norioka 2011, Nougaret 2012, Nougaret 2013, Nougaret 2015, Ohgiya 2010, Okamoto 2008, Okamoto 2010, Okamoto 2012, Omatsu 2008, Onal 2008, Ozsarlak 2002, Park 2008, Park 2011, Park 2012, Park 2013, Rockall 2007, Scheidler 2001, Shen 2008, Song 2012, Takeuchi 2009, Takeuchi 2010, Togashi 2000, Togashi 2003, Yamashita 2005, Zhang 2010				
Endpunkt[1,2]	**Effektmaß**	**PET/PET- CT**	**MRT**	**CT**	**Ultraschall [US]**
Lymphknotenmetastasen	Sensitivität	0,72 [0,65; 0,78] I^2=71.9%	0,56 [0,47; 0,65] 83.1%	0,50 [0,42; 0,59] I^2=63.1%	N/R
	Spezifität	0,96 [0,94; 0,97] I^2=87.5%	0,91 [0,87; 0,94] I^2=86.1%	0,92 [0,89; 0,95] I^2=70.1%	N/R
	AUC	0,93	0,80	0,78	N/R
	DOR	49,3 [26,4; 92,0]	12,6 [7,4; 21,3]	10,6 [6,3; 17,9]	N/R
ParametrieninvasionI]	Sensitivität	N/R	0,75 [0,66; 0,82]	N/R	0,67 [0,54; 0,78]

	Spezifität	N/R	0,92 [0,87; 0,95]	N/R	0,94 [0,87; 0,98]
	AUC	N/R	0,89	N/R	N/A
	DOR	N/R	36,7 [17,2; 78,2]	N/R	N/R
Vaginale Infiltration	Sensitivität	N/R	0,77 [0,66; 0,86]	N/R	N/R
	Spezifität	N/R	0,93 [0,88; 0,96]	N/R	N/R
	AUC	N/R	0,91	N/R	N/R
	DOR	N/R	49,2 [18,9; 127,6]	N/R	N/R
Blaseninfiltration	Sensitivität	N/R	0,86 [0,67; 0,95]	0,67 [0,46; 0,83]	N/R
	Spezifität	N/R	0,98 [0,96; 0,99]	0,98 [0,95; 0,99]	N/R
	AUC	N/R	0,96	0,89	N/R
	DOR	N/R	241,4 [62,4; 933,5]	71,3 [19,1; 266,6]	N/R
Rektuminfiltration	Sensitivität	N/R	0,79 [0,58; 0,91]	N/R	N/R
	Spezifität	N/R	0,98 [0,95; 0,99]	N/R	N/R
	AUC	N/R	0,94	N/R	N/R
	DOR	N/R	151,4 [38,2; 600,4]	N/R	N/R
Primärtumorausdehnung	AUC	N/R	0,93 [8 Studien]	N/R	N/R

1: Random effects model

2: Nicht vergleichend; getrennte Auswertung pro Modalität gegenüber Referenzstandard

AUC: Fläche unter der ROC-Kurve; **CT**: Computertomographie; **DOR**: Diagnostisches Odds Ratio; **MRT**: Magnetresonanztomographie; **PET**: Positronen-Emissions-Tomographie

Zusammenfassung

Der systematische Review von Woo et al. (2020) umfasst 115 Studien (44 prospektive, 71 retrospektive) zur diagnostischen Genauigkeit von US, CT, MRT und PET bei neu diagnostiziertem Zervixkarzinom. Eingeschlossen wurden Studien mit chirurgisch-histopathologischem Referenzstandard; als Endpunkte wurden Sensitivität, Spezifität, Likelihood-Ratios, diagnostische Odds Ratios (DOR) und AUC berichtet. Die Datensynthese erfolgte mittels random-effects-Modell auf Basis bivariater und hierarchischer (HSROC-) Modelle. Eine Vergleichbarkeit zwischen Modalitäten war aufgrund fehlender Head-to-Head-Daten nur eingeschränkt gegeben (nicht vergleichend). Die Bewertung des Bias erfolgte mittels QUADAS-2 und wurde überwiegend als moderat bis gut eingeschätzt.

MRT zeigte insgesamt die beste diagnostische Leistung für die Beurteilung der lokalen Ausbreitung (z. B. PMI: Sensitivität 0,75, Spezifität 0,92), während PET/CT am sensitivsten für Lymphknotenmetastasen war (Sensitivität 0,72, Spezifität 0,96). Für die Beurteilung der Blasen- und Rektuminfiltration lieferte MRT sehr hohe Spezifitäten (>0,98) und DORs (>150). Die Studien bezogen sich überwiegend auf frühe bis fortgeschrittene Stadien (FIGO IA–IVB) und decken damit eine breitere Population als die Leitlinien-PICO ab. Klinische Endpunkte wie Überleben oder Komplikationen wurden nicht berichtet.

13.2.13.3.7. Xiao 2020: Diagnostic performance of conventional and advanced imaging modalities for assessing newly diagnosed cervical cancer

Table 115: Design des systematischen Reviews von Xiao 2020

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2	LoE[2]
Xiao M, Yan B, Li Y, Lu J, Qiang J. Diagnostic performance of MR imaging in evaluating prognostic factors in patients with cervical cancer: a meta-analysis. Eur Radiol. 2020;30(3):1405-1418						
39 Studien ohne systematische Angabe der Studientypen (sowohl prospektive als auch retrospektive enthalten) Systematische Suche am 30.06.2018 Bias-Bewertung mittels QUADAS-2 (moderat bis gut)	Erwachsene Frauen mit neu diagnostiziertem Zervixkarzinom (hauptsächlich FIGO Stadium <1B2) Keine Angaben zum FIGO-Klassifikationssystem	Konventionelle MRT zur Beurteilung von: • Tumorabstand zum inneren Muttermund • Stromainfiltration • Lymphknotenmetastasen • Parametrieninfiltration	Histopathologischer Referenzstandard (nach Operation); keine Vergleichsgruppe mit operativem Staging	• Sensitivität • Spezifität • Positive Likelihood Ratio • Negative Likelihood Ratio • Diagnostische Odds Ratio • AUC (indirekt aus HSROC)	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Xiao 2020	keine Einschränkung auf lokal fortgeschrittene Stadien	keine gezielte Fragestellung zu präoperativem Staging vs. operatives Staging	Kein operatives Staging als expliziter Komparator; Vergleich erfolgt gegen histopathologische Befunde	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS)	N/A	4

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2	LoE[2]
				• Detektionsrate • Falsch negativ Rate • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Komplikationen		

Table 116: Evidenztabelle zum systematischen Review von Xiao 2020

Xiao M, Yan B, Li Y, Lu J, Qiang J. Diagnostic performance of MR imaging in evaluating prognostic factors in patients with cervical cancer: a meta-analysis. Eur Radiol. 2020;30(3):1405-1418	
Eingeschlossene Publikationen	Manfredi 2009, Bourgioti 2016, Bipat 2011, Sahdev 2007, Peppercorn 1999, Bhosale 2016, Lakhman 2013, Subak 1995, Yang 1996, Testa 2009, Epstein 2013, Fujiwara 2000, Kojima 1998, Seki 1997, Landoni 1996, Sarabhai 2018, Sheu 2001, Kim 2012, Park 2005, Hertele 2002, Lv 2014, Hong 2012, Reinhardt 2001, Hawighorst 2018, Horie 2009, Kim 2017, Fiscerova 2008, Moloney 2016, Ma 2017, Park 2015, DeSouza 2006, Bleker 2013, Shweel 2012, Yu 2015, Mansour 2017, Qu 2018, Bhattacharji 2001, Kim CK 2015, Bourgioti 2014

Outcome[1,2]	Tumorabstand zum inneren Muttermund N=6	Stromainfiltration N=11	Lymphknotenmetastasen N=15	Parametrieninfiltration N=19
Sensitivität	0,86 [0,73–0,93] I^2=0%	0,87 [0,81–0,92] I^2=25%	0,51 [0,42–0,60] I^2=43%	0,75 [0,65–0,82] I^2=55%
Spezifität	0,97 [0,94–0,98] I^2=0%	0,91 [0,87–0,94] I^2=20%	0,89 [0,85–0,92] I^2=48%	0,92 [0,89–0,94] I^2=68%
Positive Likelihood Ratio[3]	24,74 [14,27–42,87]	10,22 [6,94–15,06]	4,72 [3,60–6,20]	9,38 [6,55–13,43]
Negative Likelihood Ratio[3]	0,15 [0,07–0,30]	0,14 [0,09–0,21]	0,55 [0,46–0,65]	0,28 [0,19–0,39]
Diagnostische Odds Ratio[3]	167,91 [62,41–451,73]	73,41 [42,91–125,60]	8,63 [5,96–12,50]	34,01 [18,40–62,88]

1: Konventionelle MRT-Verfahren (meist T2-gewichtete Sequenzen, teils mit Kontrastmittel) zur präoperativen Beurteilung prognostisch relevanter Merkmale bei Patientinnen mit Zervixkarzinom

2: keinen Vergleich zwischen präoperativer Bildgebung und operativem Staging

3: Positive und negative Likelihood Ratios sowie diagnostische Odds Ratios wurden metaanalytisch gepoolt, jedoch ohne separate I^2-Angabe. Ihre Heterogenität ergibt sich aus der Streuung von Sensitivität und Spezifität und wird ergänzend durch Konfidenz- bzw. Prädiktionsintervalle in der HSROC-Analyse dargestellt

Zusammenfassung

Die systematische Übersichtsarbeit von Xiao et al. (2020) untersuchte die diagnostische Genauigkeit konventioneller MRT bei Frauen mit neu diagnostiziertem Zervixkarzinom. Eingeschlossen wurden insgesamt 39 Studien unterschiedlicher Designs (prospektiv und retrospektiv), die durch eine systematische Literaturrecherche bis zum 30. Juni 2018 identifiziert wurden. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde mithilfe des QUADAS-2-Tools überwiegend als moderat bis gut bewertet. Die Meta-Analyse zielte auf die Beurteilung von vier prognostisch relevanten Zielstrukturen mittels MRT ab: der Abstand des Tumors zum inneren Muttermund, die stromale Infiltration, das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen sowie eine Parametrieninfiltration. Referenzstandard war jeweils der histopathologische Befund nach Operation. Ein Vergleich mit operativem Staging erfolgte nicht, sodass es sich um eine reine Diagnostikstudie ohne kontrollierten Vergleich im Sinne der PICO-Frage handelt.

Für die Beurteilung des inneren Muttermunds (6 Studien) ergaben sich eine Sensitivität von 0,86 und eine Spezifität von 0,97 bei fehlender Heterogenität (I^2 = 0 %). Die stromale Infiltration (11 Studien) wurde mit einer Sensitivität von 0,87 und einer Spezifität von 0,91 erfasst, bei geringer bis moderater Heterogenität (I^2 = 25 % bzw. 20 %). Die diagnostische Genauigkeit zur Detektion von Lymphknotenmetastasen (15 Studien) war deutlich geringer mit einer Sensitivität von 0,51 und einer Spezifität von 0,89 bei moderater Heterogenität (I^2 = 43 % und 48 %). Für die Parametrieninfiltration (19 Studien) ergaben sich Werte von 0,75 für die Sensitivität und 0,92 für die Spezifität, mit substanzieller Heterogenität (I^2 = 55 % bzw. 68 %). Zusätzlich wurden positive und negative Likelihood Ratios sowie diagnostische Odds Ratios metaanalytisch gepoolt, jedoch ohne separate I^2-Angabe, da ihre Heterogenität aus der Varianz von Sensitivität und Spezifität abgeleitet und über HSROC-Kurven mit Konfidenz- und Prädiktionsbereichen dargestellt wurde.

Da kein Vergleich mit einem operativen Staging vorgenommen wurde, ist die Studie nicht geeignet, um die PICO-Frage der Leitliniengruppe zur Effektivität präoperativer Bildgebung im Vergleich zum operativen Staging zu beantworten. Zudem fehlen patientenrelevante Endpunkte wie Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Detektionsrate, falsch-negative Rate, krankheitsfreies Überleben oder Komplikationen.

13.2.13.4. Nicht-systematische Metaanalyse

13.2.13.4.1. Yu 2020: The diagnostic performance of PET/CT scans for the detection of para-aortic metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer

Die Publikation von Yu et al. (2020) mit dem Titel „The diagnostic performance of PET/CT scans for the detection of para-aortic metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer“ berichtet eine Metaanalyse zur diagnostischen Genauigkeit der PET/CT-Bildgebung bei Patientinnen mit Zervixkarzinom. Ziel der Arbeit war es, die Leistungsfähigkeit der PET/CT zur Detektion von paraaortalen Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu histopathologischen Referenzstandards zu bewerten.

Trotz der quantitativen Synthese handelt es sich bei der Arbeit nicht um einen systematischen Review im engeren Sinn, da wesentliche methodische Merkmale fehlen. So wurde keine transparente Suchstrategie berichtet, es erfolgte keine systematische Bias-Bewertung der eingeschlossenen Studien, und auch der Auswahlprozess der Literatur blieb unklar. Die Autor:innen führen zwar eine diagnostische Metaanalyse durch, orientieren sich dabei jedoch nicht an etablierten methodischen Standards. Inhaltlich betrachtet ist die Studie ebenfalls nicht geeignet, um die PICO-Frage der Leitlinie zu beantworten. Diese zielt auf einen Vergleich zwischen präoperativer Bildgebung und operativem Staging bei Frauen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom im **FIGO 2009/2018** Stadium <IVa ab und betrachtet neben der Detektionsrate und Sensitivität auch klinische Endpunkte wie Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben sowie Komplikationen. Die Studie von Yu et al. beinhaltet jedoch keinen operativen Vergleichsarm, sondern untersucht ausschließlich die diagnostische Testgüte von PET/CT im Vergleich zur histopathologischen Referenz. Klinische Endpunkte werden nicht berichtet.

Kurzzusammenfassung

In die Analyse wurden sechs Studien eingeschlossen, auf deren Grundlage verschiedene Effektmaße gepoolt wurden. Die gepoolte Sensitivität betrug 0,71 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,60 bis 0,80, die Spezifität lag bei 0,97 (95 %-KI: 0,95–0,98). Die positive Likelihood Ratio wurde mit 15,17 (95 %-KI: 8,23–27,96) und die negative Likelihood Ratio mit 0,30 (95 %-KI: 0,21–0,43) angegeben. Die diagnostische Odds Ratio betrug 50,76 (95 %-KI: 22,55–114,30), und die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) wurde mit 0,9712 angegeben. Die Heterogenität lag bei 56,2 % für die Sensitivität und bei 33,2 % für die Spezifität, was auf eine moderate bis geringe Inkonsistenz der eingeschlossenen Studien hindeutet.

Insgesamt liefert die Arbeit von Yu et al. relevante Hintergrundinformationen zur diagnostischen Genauigkeit der PET/CT, sie kann jedoch aufgrund fehlender methodischer und konzeptueller Übereinstimmung nicht zur Beantwortung der PICO-Frage herangezogen werden.

13.2.13.5. Narrative Übersichtsarbeiten

13.2.13.5.1. Chen 2024: Systematic Review-Role of MRI in Cervical Cancer Staging

Die Publikation von Chen et al. trägt die formale Bezeichnung eines „Systematic Review“, erfüllt jedoch nicht die methodischen Anforderungen an einen systematischen Review im Sinne evidenzbasierter Leitlinienentwicklung [75]. Zwar wurde eine Literaturrecherche in mehreren Datenbanken (Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE, PubMed) durchgeführt und ein definierter Suchzeitraum von Januar 2018 bis Dezember 2023 genannt, doch fehlen zentrale Elemente einer systematischen Methodik. Die konkrete Suchstrategie (Suchstrings, Operatoren, Einschränkungen) wird nicht dargestellt, ebenso wenig wie der Screeningprozess mit Angaben zur Anzahl identifizierter, gesichteter und ausgeschlossener Studien gemäß PRISMA-Standards.

Zwar werden Ein- und Ausschlusskriterien tabellarisch aufgeführt, doch bleibt der Auswahlprozess der Studien methodisch intransparent. Eine systematische Qualitätsbewertung oder Bias-Risiko-Einschätzung der eingeschlossenen Studien unter Verwendung etablierter wurde nicht vorgenommen. Auch auf Aspekte wie Studienfinanzierung, Studienregister oder mögliche Interessenkonflikte der Primärstudien wird nicht eingegangen.

Die Datenextraktion beschränkt sich auf ausgewählte diagnostische Parameter wie Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert (PPV/NPV) sowie diagnostische Genauigkeit, die nur narrativ und tabellarisch wiedergegeben werden. Eine quantitative Evidenzsynthese in Form einer Metaanalyse mit gepoolten Effekten oder Heterogenitätsanalysen wurde nicht durchgeführt. Methodische Standards wie Forest-Plots, Subgruppenanalysen oder Publikationsbias-Bewertungen fehlen vollständig.

Insgesamt handelt es sich um eine narrative Übersicht zur diagnostischen Genauigkeit der MRT bei der prätherapeutischen Stadienbestimmung des Zervixkarzinoms. Zwar sind die Zielsetzung und Einschlusskriterien klar benannt, jedoch bleibt die methodische Transparenz limitiert und

eine quantitative, systematische Evidenzsynthese im Sinne einer hochwertigen Entscheidungsgrundlage für Leitlinienentwicklung ist nicht gegeben. Die Publikation ist daher kritisch als deskriptiver Review mit selektiver Darstellung von Einzelstudien einzuordnen.

Kurzzusammenfassung

Die berichtete diagnostische Genauigkeit der MRT variiert je nach Lokalisation: Für die Erkennung einer Stromainvasion wird eine Sensitivität von bis zu 100 % und eine Spezifität von bis zu 97 % berichtet. Bei der Erkennung parametraner Infiltration reicht die Sensitivität von 33–100 %, die Spezifität von 46–96 %. Für den Nachweis pelviner Lymphknotenmetastasen zeigte die MRT eine eingeschränkte Sensitivität (20–76 %), jedoch hohe Spezifität (75–92 %) und hohen negativen prädiktiven Wert (bis 96 %). Die Genauigkeit zur Beurteilung einer Blaseninfiltration lag bei bis zu 95 %. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass MRT insgesamt eine hohe diagnostische Genauigkeit für bestimmte Tumorausbreitungen aufweist, jedoch starke Heterogenität und mangelnde Standardisierung die Vergleichbarkeit der Studien erheblich einschränken. Eine Empfehlung zur Substitution des operativen Stagings kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden.

13.2.13.5.2. Zhu 2023: Imaging evaluation of para-aortic lymph nodes in cervical cancer

Die Publikation von Zhu et al. trägt formal die Bezeichnung „Review Article“, erfüllt jedoch nicht die methodischen Anforderungen eines systematischen Reviews oder einer Metaanalyse [76]. Zwar wird eine Literaturrecherche über mehrere Datenbanken angegeben, doch fehlen zentrale Elemente wie eine transparente Darstellung der Suchstrategie, ein definierter Suchzeitraum oder Angaben zur Anzahl gescreenter und eingeschlossener Studien. Auch der Auswahlprozess der Literatur bleibt unklar. Es werden zwar Einschluss- und Ausschlusskriterien genannt, jedoch ist keine systematische Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt. Eine Bewertung des Bias-Risikos unter Verwendung etablierter Werkzeuge findet nicht statt.

Die Datenextraktion beschränkt sich auf ausgewählte diagnostische Parameter wie Sensitivität, Spezifität oder Lymphknotengröße, die jedoch nur narrativ berichtet und nicht quantitativ aggregiert werden. Eine Metaanalyse mit gepoolten Effektschätzern oder Heterogenitätsanalysen wurde nicht durchgeführt. Auch methodische Standards wie die Darstellung der Evidenz in Tabellenform mit strukturierter Ergebniszusammenfassung oder die Verwendung von Forest-Plots fehlen vollständig.

Insgesamt handelt es sich um eine narrative Literaturübersicht, die eine deskriptive Zusammenschau bildgebender Kriterien zur Beurteilung paraaortaler Lymphknotenmetastasen beim Zervixkarzinom bietet. Die methodische Transparenz ist begrenzt, eine systematische Evidenzsynthese im Sinne evidenzbasierter Leitlinienentwicklung ist mit dieser Publikation nicht möglich. Daher ist sie kritisch als narrativer Review mit selektiver Darstellung von Einzelstudien einzuordnen.

Kurzzusammenfassung

Für CT liegt die diagnostische Genauigkeit je nach Studie bei bis zu 90 %, mit einer Sensitivität von 67–80 % und einer Spezifität von 80–92 %. Bei der MRT wird für einen Lymphknotendurchmesser ≥ 8–10 mm sowie morphologische Merkmale (z. B. runde Form, inhomogene Signalintensität, zentrale Nekrose) eine Sensitivität von bis zu 87 % und eine Spezifität bis 98 % berichtet, insbesondere bei zusätzlicher

DWI/ADC-Analyse. PET-CT zeigt mit einer Sensitivität von 73–81 % und einer Spezifität von 93–98 % die höchste Genauigkeit. Als positiver Befund gelten hier Lymphknoten mit einem SUV > 2,5 oder erhöhter FDG-Aufnahme im Vergleich zum umgebenden Gewebe. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Kombination aus PET-CT und MRT die Detektionsrate verbessern kann, insbesondere bei Patientinnen mit hohem Metastasierungsrisiko.

13.2.13.6. Zusammenfassende Schlussfolgerungen im Kontext der PICO-Frage

Zur Beantwortung der PICO-Frage stehen nur wenige hochwertige direkte Vergleichsstudien zur Verfügung. Die Gesamtheit der identifizierten Literatur erlaubt keine abschließende evidenzbasierte Empfehlung zugunsten einer der beiden Strategien.

Die UTERUS-11-Studie, eine randomisierte kontrollierte Studie mit moderatem Biasrisiko (RoB 2: „einige Bedenken"), ist die einzige Arbeit, die einen direkten Vergleich zwischen operativem und bildgebendem Staging bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom liefert. 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.

Weitere systematische Reviews und Metaanalysen, insbesondere Delara 2020, greifen die Fragestellung teilweise auf, weisen jedoch erhebliche methodische Limitationen auf. Die Studienlage ist heterogen, die Evidenzqualität niedrig (LoE 4), und die meisten eingeschlossenen Primärstudien sind retrospektiv oder von geringer methodischer Qualität. Die Metaanalyse von Delara berichtet für bildgebendes versus operatives Staging keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben (HR 1,06 [0,66–1,69]) oder progressionsfreien Überleben (HR 1,13 [0,73–1,74]).

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. Diese Daten stützen die Hypothese, dass operatives Staging eine präzisere Risikostratifikation ermöglichen könnte. Jedoch fehlen für diese diagnostischen Vorteile bislang klare Nachweise eines patientenrelevanten Nutzens (z. B. verbessertes OS, PFS).

Insgesamt ergibt sich folgendes Fazit: Es existiert eine einzelne randomisierte Studie mit moderatem Biasrisiko, die auf einen möglichen Nutzen des operativen Stagings in einer Subgruppe (FIGO IIB) hinweist, jedoch im Gesamtkollektiv keinen signifikanten Überlebensvorteil nachweisen konnte. Systematische Übersichtsarbeiten liefern inkonsistente und indirekte Evidenz, meist retrospektiv und mit hoher Heterogenität. Diagnostische Studien zeigen eine limitierte Sensitivität bildgebender Verfahren, insbesondere bei paraaortalen Lymphknoten, können jedoch keinen Zusammenhang zu patientenrelevanten Endpunkten herstellen.

Die Evidenzlage zur PICO-Frage ist insgesamt schwach (max. LoE 2 durch eine RCT, überwiegend LoE 4), heterogen und limitiert. Eine starke Empfehlung zugunsten operativen oder bildgebenden Stagings kann daher nicht abgeleitet werden. Eine individualisierte Entscheidungsfindung auf Basis klinischer Risikofaktoren, Patientinnenpräferenz und lokaler Expertise erscheint derzeit am sinnvollsten.

13.2.14. PICO-Frage 13: Einfache Hysterektomie vs. Radikale Hysterektomie

PICO-Frage 13: Einfache Hysterektomie vs. Radikale Hysterektomie

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom im Stadium ≤FIGO (2009) IB1	Einfache Hysterektomie (Confounder: Konisation vor Hysterektomie)	radikale Hysterektomie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Blutverlust Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus Intraoperative Komplikationen Postoperative Komplikationen	RCT; SR/MA

13.2.14.1. SHAPE-Studie

Table 117: Design der SHAPE-Studie (PICO 13)

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
SHAPE NCT01658930 Open label RCT Datum des Datenschnittes nicht aufgeführt	Erwachsene Frauen Zervixkarzinom im **FIGO 2009** Stadium IA2 oder IB1 mit niedrigem Risikoprofil (maximale Tumorgröße ≤ 20 mm, maximale Stromainvasion ≤ 10 mm, ohne nodale Metastasierung)	Einfache Hysterektomie + pelivine Lymphknotendissektion	Radikale Hysterektomie + pelivine Lymphknotendissektion	Primärer Endpunkt: • Beckenrezidivrate Sekundäre Endpunkte: • Gesamtüberleben • intraoperative Komplikationen • postoperative Komplikationen • Lebensqualität	einige Bedenken	2
Unterschiede zur PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Plante 2024 [8]	Keine	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Progressions-freies Überleben (PFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Blutverlust • Lebensqualität • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus	einige Bedenken	2

13.2.14.1.1. Plante 2024: Simple versus Radical Hysterectomy in Women with Low-Risk Cervical Cancer

Table 118: Evidenztabelle zu Plante 2024

Plante M, Kwon JS, Ferguson S, et al. Simple versus Radical Hysterectomy in Women with Low-Risk Cervical Cancer. N Engl J Med. 2024;390(9):819-829 [8]

Outcome	Simple hysterectomy N=350		Radical hysterectomy N=350		Effect Estimate	
Todesrate ohne Rezidive (ITT)	N=350	7 (2%)	N=350	7 (2%)	HR 1.09 [0.38; 3.14]	
Todesrate ohne Rezidive (PP)	N=317	3 (0.9%)	N=312	4 (1.3%)	HR 0.71 [0.16; 3.21]	
Intraoperative Komplikationen	N=338	24 (7.1%)	N=344	22 (6.4%)	RR 1.11 [0.635; 1.941] p=0.77	
Postoperative Komplikationen[1]	N=338	181 (53.6%)	N=344	208 (60.5%)	RR 0.89 [0.777; 1.01] p=0.08	
Postoperative Komplikationen[2]	N=338	144 (42.6%)	N=344	174 (50.6%)	RR 0.84 [0.716; 0.99] p=0.04	
Pelvine Rezidivrate	N=350	2.52%	N=350	2.17%	Δ=0.35% [-1.62; 2.32]	

Datenschnitt: unbekannt

1: >4 Wochen nach der Operation
2: ≤4 Wochen nach der Operation

AE: Adverse Events; **ITT**: Intention-to-treat; **OS:** Overall Survival; **PP**: per protocol; **TAE:** Treatment-related Adverse Events

Zusammenfassung

Die SHAPE-Studie (NCT01658930) ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der erwachsene Frauen mit einem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IA2 oder IB1 und niedrigem Risikoprofil eingeschlossen wurden. Kriterien waren eine maximale Tumorgröße von 20 mm, eine maximale Stromainvasion von 10 mm und das Fehlen einer nodalen Metastasierung. Verglichen wurde die einfache Hysterektomie mit pelviner Lymphknotendissektion gegenüber der radikalen Hysterektomie mit gleichem Lymphknotenverfahren. Primärer Endpunkt war die Rate an Beckenrezidiven, sekundär wurden das Gesamtüberleben, intra- und postoperative Komplikationen sowie die Lebensqualität untersucht. Das Risiko für Bias wurde nach RoB 2 mit „einigen Bedenken“ bewertet, das Evidenzniveau nach Oxford 2011 als 2 eingestuft. Im Vergleich zur PICO-Frage der Leitliniengruppe bestehen Unterschiede, da einige relevante Endpunkte wie progressionsfreies und krankheitsfreies Überleben, Blutverlust sowie die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus nicht erfasst wurden.

Die Ergebnisse wurden in der Publikation von Plante et al. (2024, NEJM) berichtet [8]. Insgesamt wurden 700 Patientinnen randomisiert, je 350 pro Gruppe. Hinsichtlich der Mortalität ohne Rezidive zeigte sich weder in der Intention-to-treat- noch in der Per-protocol-Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsverfahren. Intraoperative Komplikationen traten mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Bei den postoperativen Komplikationen fand sich in der Gesamtbewertung über vier Wochen kein signifikanter Unterschied, wohl aber eine niedrigere Rate im frühen postoperativen Zeitraum zugunsten der einfachen Hysterektomie. Die pelvine Rezidivrate war in beiden Armen nahezu identisch und lag bei etwa 2 %. Ein Datenschnitt wurde in der Publikation nicht angegeben.

Zusammenfassend zeigt die SHAPE-Studie, dass die einfache Hysterektomie bei Patientinnen mit niedrigem Risiko hinsichtlich onkologischer Sicherheit nicht schlechter abschneidet als die radikale Operation, jedoch mit einer geringeren Rate an frühen postoperativen Komplikationen verbunden ist. Damit liefert sie robuste Evidenz für eine mögliche Deeskalation des operativen Vorgehens in dieser Patientinnengruppe, wenngleich einige für die Leitliniengruppe relevante Endpunkte nicht untersucht wurden.

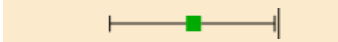
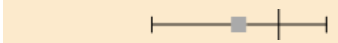
13.2.14.2. Systematische Reviews / Metaanalysen

13.2.14.2.1. Taliento 2024: Simple hysterectomy versus radical hysterectomy in early-stage cervical cancer

Table 119: Design des systematischen Reviews von Taliento 2024

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2	LoE[2]
Taliento C, Scutiero G, Arcieri M, 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):108252 [77]						
7 Studien: 4 RCTs, 3 retrospektive Kohortenstudien Systematische Suche am 13.10.2023 Bias-Bewertung: RCTs: RoB1 – meist niedriges Risiko Beobachtungsstudien: ROBINS-I – zumeist unklar wegen Confounding	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom im **FIGO 2009** Stadium IA2–IB1	Einfache Hysterektomie (SH), ggf. mit pelviner Lymphadenektomie, offen oder minimal-invasiv	Radikale Hysterektomie (RH), mit pelviner Lymphadenektomie, offen oder minimal-invasiv	• Gesamtüberleben (OS) • Lokalrezidivrate • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen • Rate der lymphovaskulären Infiltration • Lymphknotenmetastasen	N/A	**4**
Unterschiede ggü. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Taliento 2024 [77]	Einschluss von FIGO IA2–IB1 statt ausschließlich ≤ IB1 Präoperative Konisation nur teilweise berichtet (potenzieller Confounder)	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Progressionsfreies Überleben (DFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Blutverlust • Aufenthaltsdauer im Krankenhaus	N/A	4

Table 120: Evidenztabelle zum systematischen Review von Taliento 2024

Taliento C, Scutiero G, Arcieri M, 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):108252 [77]					
Eingeschlossene Publikationen	RCTs: Plante 2023, Carneiro 2023, Chen 2018, Landoni 2012 Retrospektive Kohortenstudien: Wang 2017, Sia 2019, Liu 2021				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Einfache Hysterektomie vs. Radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Survival	N=7	OR 1.23 [0.69; 2.19] p=0.48		I^2=40%	
Recurrence Rate	N=6	OR 0.88 [0.5; 1.57] p=0.68		I^2=0%	
Bladder Injury	N=3	OR 0.28 [0.08; 0.94] p=0.04		I^2=0%	
Major vessel injury	N=3	OR 1.54 [0.14; 17.22] p=0.74		I^2=38%	
Ureteral injury	N=3	OR 0.55 [0.15; 2.04] p=0.37		I^2=0%	
Bladder dysfunction	N=3	OR 0.1 [0.02; 0.53] p=0.007		I^2=0%	
OR: Odds Ratio					

Zusammenfassung

Taliento et al. (2024) führten einen systematischen Review mit Metaanalyse durch, in dem die onkologischen und chirurgischen Outcomes einer einfachen Hysterektomie (SH) im Vergleich zur radikalen Hysterektomie (RH) bei Frauen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IA2–IB1 untersucht wurden [77]. Die systematische Suche erfolgte am 13.10.2023. Eingeschlossen wurden sieben Studien, darunter vier randomisierte kontrollierte Studien und drei retrospektive Kohortenstudien. Die Qualität der RCTs wurde mithilfe von RoB 1 überwiegend als niedriges Risiko eingeschätzt, die retrospektiven Studien zeigten im ROBINS-I-Instrument zumeist unklare Risiken aufgrund potenzieller Confounder.

Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und die Lokalrezidivrate. Sekundäre Endpunkte umfassten intraoperative Komplikationen (u. a. Blasen- und Gefäßverletzungen), postoperative Komplikationen (v. a. Blasenfunktionsstörung), die Rate der lymphovaskulären Infiltration (LVSI) sowie das Vorkommen von Lymphknotenmetastasen. Die gepoolte Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben (OR 1,23; 95 %-KI 0,69–2,19; p = 0,48; I^2 = 40 %) oder in der Lokalrezidivrate (OR 0,88; 95 %-KI 0,50–1,57; p = 0,68; I^2 = 0 %). Dagegen waren intraoperative Blasenverletzungen (OR 0,28; 95 %-KI 0,08–0,94; p = 0,04) sowie postoperative Blasenfunktionsstörungen (OR 0,10; 95 %-KI 0,02–0,53; p = 0,007) in der SH-Gruppe signifikant seltener.

Obwohl vier RCTs eingeschlossen wurden, erfolgte die Metaanalyse ohne separate Auswertung nach Studiendesign. Da retrospektive Daten in die gepoolte Analyse eingeflossen sind und diese potenziell verzerren, wurde das Evidenzniveau gemäß Oxford 2011 auf LoE 4 herabgestuft.

Im Vergleich zur PICO-Frage der Leitliniengruppe (FIGO ≤ IB1, Berücksichtigung von DFS, Krankenhausaufenthalt und Blutverlust) zeigen sich mehrere Abweichungen. So wurden auch Patientinnen mit IA2-Stadium eingeschlossen, die präoperative Konisation wurde nicht konsistent berichtet, und wichtige Endpunkte wie das progressionsfreie Überleben (DFS), krankheitsfreies Überleben sowie Angaben zum Blutverlust und zur Aufenthaltsdauer im Krankenhaus fehlten oder wurden uneinheitlich dokumentiert.

13.2.14.2.2. Wu 2021: Simple hysterectomy versus radical hysterectomy in early-stage cervical cancer

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2	LoE[2]
Wu J, Logue T, Kaplan SJ, et al. Less radical surgery for early-stage cervical cancer: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2021;224(4):348-358 [78]						
21 Studien: 3 RCTs, 2 prospektive Kohortenstudien, 14 retrospektive Kohortenstudien, 2 populationsbasierte Datensätze Systematische Suche am 4 13.12.2019 Bias-Bewertung: ROBINS-I für nicht-randomisierte Studien (moderates Risiko), RoB 2 für RCT (hohes Risiko)	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom im FIGO Stadium IA2–IB1 Keine Angabe zum FIGO-Klassifikationssystem	Einfache Hysterektomie, offen oder minimal-invasiv, mit oder ohne pelviner Lymphadenektomie	Radikale Hysterektomie, offen oder minimal-invasiv, mit pelviner Lymphadenektomie	• Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Lokalrezidivrate • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen • Blutverlust • Krankenhausaufenthalt	N/A	**4**
Unterschiede ggü. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Wu 2021 [78]	Einschluss von FIGO IA2–IB1 statt ausschließlich ≤IB1	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS)	N/A	4

Eine klassische Evidenztabelle mit einem einzigen, zusammenfassenden Effektschätzer pro Outcome war für den Review von Wu et al. nicht sinnvoll, da die eingeschlossenen Studien zu heterogen waren. Die Studien unterschieden sich erheblich in den untersuchten Patientenpopulationen (z.B. Tumorstadium und -größe) sowie im methodischen Design (RCTs vs. Registerstudien) [78].

Ein statistisches Zusammenfassen dieser unterschiedlichen Daten hätte zu einem irreführenden Durchschnittswert geführt, der die spezifischen Risiken und Vorteile für definierte Patientengruppen verschleiert hätte. Insbesondere wären die widersprüchlichen Ergebnisse zum Gesamtüberleben – die für Stadium IB1 ein erhöhtes Risiko, für Stadium IA2 jedoch keines zeigten – in einem einzigen Effektschätzer verloren gegangen. Da zudem für viele Endpunkte keine einheitlich berichteten Daten vorlagen, wählten die Autoren den methodisch korrekten Weg einer narrativen Synthese, um diese komplexen und uneinheitlichen Ergebnisse transparent darzustellen.

Zusammenfassung

Der systematische Review von Wu et al. aus dem Jahr 2021 verglich die Ergebnisse der einfachen Hysterektomie (SH) mit der radikalen Hysterektomie (RH) bei Frauen mit Zervixkarzinom im Frühstadium (≤IB1) durch die Analyse von 21 Studien [78]. Da keine formale Metaanalyse mit statistischer Bündelung der Daten durchgeführt wurde, basieren die folgenden Schlussfolgerungen auf den Ergebnissen der einzelnen, im Review zitierten Studien.

Zum Gesamtüberleben (OS) lieferten die analysierten Studien ein uneinheitliches Bild, das stark vom genauen Tumorstadium abhing. Die größte bevölkerungsbasierte Studie (Sia et al., 2019) fand für das Stadium IA2 keinen signifikanten Überlebensunterschied zwischen den beiden Operationsmethoden (Hazard Ratio [HR]: 0,70; 95% CI: 0,41–1,20). Für das Stadium IB1 zeigte dieselbe Studie jedoch ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patientinnen nach einfacher Hysterektomie im Vergleich zur radikalen Hysterektomie (HR: 1,55; 95% CI: 1,18–2,03). Andere, kleinere Studien zeigten keine signifikanten Unterschiede, wie etwa Chen et al. (2018), die ein HR von 0,48 (95% CI: 0,11-2,15) schätzten.

Hinsichtlich des krankheits-freien Überlebens (DFS) und der Rezidivrate waren die Ergebnisse ebenfalls widersprüchlich. Eine randomisierte Studie (Landoni et al., 2012) berichtete über ein schlechteres DFS für die SH-Gruppe (70 %) im Vergleich zur RH-Gruppe (86 %). Im Gegensatz dazu fand eine andere Studie (Wang et al., 2017), die speziell Patientinnen mit Tumoren ≤2 cm im Stadium IB1 untersuchte, keinen signifikanten Unterschied im DFS (98,6 % für SH vs. 97,1 % für RH).

Bezüglich der intra- und postoperativen Komplikationen zeigten die Daten einen klaren Vorteil zugunsten der einfachen Hysterektomie. Eine Studie (Chen et al., 2018) berichtete über ein signifikant geringeres Morbiditätsrisiko für die SH-Gruppe ($p<0,01$). Eine andere Studie (Landoni et al., 2012) untermauerte dies mit konkreten Zahlen und beschrieb 8 Grad-2-bis-3-Komplikationen in der SH-Gruppe im Vergleich zu 53 in der RH-Gruppe.

Zu den Endpunkten Blutverlust und Dauer des Krankenhausaufenthalts lieferte der systematische Review von Wu et al. keine quantitativen Vergleichsdaten.

Zusammenfassend legt der Review von Wu et al. nahe, dass bei der Wahl zwischen einfacher und radikaler Hysterektomie ein klinisches Dilemma besteht: Während die radikale Hysterektomie, insbesondere im Stadium IB1, mit einem besseren onkologischen Ergebnis assoziiert sein könnte, geht sie klar zu Lasten einer signifikant höheren operativen Morbidität.

13.2.14.2.3. Zeng 2024: Simple hysterectomy versus radical hysterectomy in early-stage cervical cancer

Table 121: Design des systematischen Reviews von Zeng 2024

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Zeng S, Xiao S, Xu Y, 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 [79]						
9 Studien (4 RCTs, 5 retrospektive Kohortenstudien) Datum Systematische Suche nicht angeführt Bias-Bewertung: ROBINS-I für nicht-randomisierte Studien (moderates Risiko), RoB 2 für RCT (hohes Risiko)	Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom FIGO Stadium IA2–IB1 FIGO-Stadium für 6 Studien mit 2009 angegeben, unbekannt für die restlichen	Einfache Hysterektomie, offen oder minimal-invasiv, mit oder ohne pelviner Lymphadenektomie	Radikale Hysterektomie, offen oder minimal-invasiv, mit pelviner Lymphadenektomie	• Gesamtüberleben (OS) • Krankheitsfreies Überleben (DFS) • Cervical Cancer Specific Survival (CCSS) • Rezidivrate • Intraoperative Komplikationen • Postoperative Komplikationen • Rate adjuvanter Therapie	N/A	**4**
Unterschiede ggü. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Zeng 2024 [79]	Einschluss von FIGO IA2–IB1 statt ausschließlich ≤IB1	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Progressions-freies Überleben (PFS) • Blutverlust • Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus	N/A	4

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
				• Intraoperative Komplikationen		

Table 122: Evidenztabelle zum systematischen Review von Zeng 2024

Zeng S, Xiao S, Xu Y, 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 [79]					
Eingeschlossene Publikationen	RCTs: Landoni 2012, Wang 2017, Chen 2018, Carneiro 2023 Retrospektive Kohortenstudien: Tseng 2018, Sia 2019 1, Sia 2019 2, Liu 2021, Du 2022				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Einfache Hysterektomie vs. Radikale Hysterektomie**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Gesamtüberleben (OS)	N=7	HR 1.04 [0.86; 1.27] p=0.671 Fixed effects model		I^2=33.8%	
Krankheitsfreies Überleben (DFS)	N=2	HR 1.39 [0.59; 3.29] p=0.456 Fixed effects model		I^2=0%	
Zervixkarzinom-spezifisches Überleben (CCSS)	N=2	HR 1.11 [0.8; 1.54] p=0.519 Fixed effects model		I^2=11.9%	
Postoperative Komplikationen	N=4	RR 0.36 [0.21; 0.59] p<0.001		I^2=0%	
HR: Hazard Ratio; **OR**: Risk Ratio					

Zusammenfassung

Die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Zeng et al. (2024) umfasst neun Studien mit insgesamt 10.221 Patientinnen im FIGO-Stadium IA2 bis IB1 und vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit der einfachen (nicht-radikalen) Hysterektomie (SH) gegenüber der radikalen Hysterektomie (RH) [79]. Es wurden vier randomisierte kontrollierte Studien und fünf retrospektive Kohortenstudien eingeschlossen.

Die Metaanalyse zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen SH und RH hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR = 1,04; 95 %-KI: 0,86–1,27), krankheitsfreien Überlebens (HR = 1,39; 95 %-KI: 0,59–3,29), zervixkarzinomspezifischen Überlebens (HR = 1,11; 95 %-KI: 0,80–1,54) sowie der Rezidivrate (RR = 1,16; 95 %-KI: 0,69–1,97). Die Inzidenz postoperativer Komplikationen war unter SH signifikant geringer (RR = 0,36; 95 %-KI: 0,21–0,59), allerdings benötigten mehr Patientinnen der SH-Gruppe eine postoperative adjuvante Therapie (RR = 1,59; 95 %-KI: 1,16–2,19).

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine einfache Hysterektomie bei Patientinnen im Stadium IA2 ohne LVSI eine onkologisch sichere Alternative darstellen kann. Für Patientinnen im Stadium IB1 oder bei positivem LVSI besteht hingegen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter SH, was auf eine sorgfältige Patientinnenselektion hinweist. Die Arbeit weist auf die Notwendigkeit weiterer hochwertiger randomisierter Studien hin, um die Sicherheit und Effektivität weniger radikaler Operationsverfahren bei Zervixkarzinom abschließend zu bewerten.

13.2.14.3. Zusammenfassende Schlussfolgerungen im Kontext der PICO-Frage

Zur Beantwortung der PICO-Frage, ob eine einfache Hysterektomie (SH) im Vergleich zur radikalen Hysterektomie (RH) bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium ≤IB1 hinsichtlich onkologischer und operativer Endpunkte gleichwertig oder überlegen ist, liegen mehrere randomisierte Studien und systematische Übersichtsarbeiten vor.

Die SHAPE-Studie, ein randomisierter kontrollierter Versuch mit Patientinnen im Stadium IA2–IB1 und niedrigem Risikoprofil (Tumorgröße ≤2 cm, Stromainvasion ≤10 mm, keine nodale Metastasierung), zeigte keinen Unterschied in der Beckenrezidivrate, dem Gesamtüberleben oder der Rate intraoperativer Komplikationen zwischen SH und RH [8]. Postoperative Komplikationen traten jedoch tendenziell seltener nach SH auf, insbesondere im Zeitraum ≤4 Wochen postoperativ. Die Lebensqualität wurde als sekundärer Endpunkt erfasst, zeigte jedoch ebenfalls keine Nachteile für SH. Dennoch fehlten wichtige PICO-relevante Endpunkte wie das progressionsfreie oder krankheitsfreie Überleben, Angaben zum Blutverlust und zur Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Die Risikobewertung ergab einige Bedenken, das Evidenzniveau wurde mit 2 (nach Oxford 2011) eingestuft.

Der systematische Review von Taliento et al. (2024) inkludierte vier RCTs und drei retrospektive Kohortenstudien mit Patientinnen im FIGO-Stadium IA2–IB1 [77]. Die Metaanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben oder in der Lokalrezidivrate zwischen SH und RH. Hingegen waren das Risiko intraoperativer Blasenverletzungen und postoperative Blasenfunktionsstörungen unter SH signifikant geringer. Aufgrund der Kombination retrospektiver mit randomisierten Daten wurde das Evidenzniveau auf LoE 4 herabgestuft, trotz hoher

methodischer Qualität (AMSTAR-2). Auch hier fehlten Angaben zu PFS, DFS, Blutverlust und Krankenhausaufenthalt, und der Einschluss von Patientinnen mit IA2-Stadium sowie fehlende Angaben zur Konisation limitieren die Übertragbarkeit auf die Leitlinienfrage.

Der Review von Wu et al. (2021) untersuchte 21 Studien (davon 3 RCTs) mit breiter Heterogenität hinsichtlich Studiendesign, Tumorstadium und Methodik. Eine formale Metaanalyse unterblieb, stattdessen erfolgte eine narrative Synthese [78]. Die größte populationsbasierte Studie zeigte im Stadium IA2 kein Überlebensunterschied, jedoch ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für SH im Stadium IB1. Auch beim DFS zeigten sich widersprüchliche Ergebnisse, wobei kleinere Tumoren tendenziell keine Nachteile durch SH aufwiesen. Komplikationen traten unter SH konsistent seltener auf. Aussagen zu Blutverlust oder Krankenhausaufenthalt fehlten. Insgesamt unterstreicht dieser Review, dass SH onkologisch sicher sein kann – jedoch nur bei sorgfältiger Patientinnenselektion. Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage wurde das Evidenzniveau auf LoE 4 eingestuft.

Die jüngste Metaanalyse von Zeng et al. (2024), basierend auf neun Studien (davon vier RCTs), bestätigte die Gleichwertigkeit von SH und RH hinsichtlich Gesamtüberleben, krankheitsfreiem und zervixkarzinomspezifischem Überleben sowie Rezidivrate [79]. Postoperative Komplikationen waren unter SH signifikant seltener, allerdings benötigten mehr Patientinnen postoperativ eine adjuvante Therapie. Auch hier fehlten wichtige Endpunkte wie PFS, Blutverlust und Krankenhausverweildauer, zudem war der Einschluss auf Stadium IA2–IB1 beschränkt. Die Ergebnisse deuten auf eine onkologische Sicherheit von SH bei sorgfältig ausgewählten Patientinnen hin, insbesondere bei Stadium IA2 ohne LVSI. Für Stadium IB1 oder bei Risikofaktoren bleibt RH möglicherweise vorteilhafter.

Zusammenfassend zeigen alle Arbeiten eine vergleichbare onkologische Sicherheit von SH gegenüber RH bei Patientinnen mit niedrigem Risikoprofil, insbesondere im Stadium IA2 und bei kleinen Tumoren. Die operative Morbidität ist unter SH konsistent geringer. Für Patientinnen mit höheren Stadien (insb. IB1) oder Risikomerkmalen wie LVSI deuten einige Daten auf ein erhöhtes onkologisches Risiko unter SH hin. Die Datenlage ist heterogen, wichtige PICO-relevante Endpunkte wurden in vielen Studien nicht erhoben oder unzureichend berichtet.

13.2.15. PICO-Frage 14: Sentinel-Node-Biopsie

PICO-Frage 14: Sentinel-Node-Biopsie

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom ≤ 2cm	Sentinellymphnodektomie (Confounder: ICG; Blau; Radioaktiv)	systematische Lymphnodektomie	Gesamtüberleben (OS) Progressions-freies Überleben (PFS) Krankheits-freies Überleben (DFS) Detektionsrate in Abhängigkeit der Färbemethode Falsch negative Rate Lymphödem OP-Zeit Komplikationen	RCT; SR/MA

13.2.15.1. SENTICOL 2-Studie

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
SENTICOL 2 NCT01639820 Open label RCT	Erwachsene Frauen ≥ 18 Jahre mit Zervixkarzinom, **FIGO 2009** Stadium IA1 mit LVSI, IA2, IB1 oder IIA	Nur Sentinel-Lymphknoten-Detektion (ohne systematische pelvine Lymphadenektomie), gefolgt von radikaler Hysterektomie	Sentinel-Lymphknoten-Detektion plus systematische pelvine Lymphadenektomie, gefolgt von	Primär: • Postoperative Komplikationen Sekundär: • Gesamtüberleben (OS)	Einige Bedenken	2

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
			radikaler Hysterektomie	• Krankheits-freies Überleben (DFS) • Lebensqualität • Kosten • Detektionsrate • Falsch negative Rate (nur im Kontrollarm) • Lokalrezidive • 3-Jahres-Rezidifreiheit • adjuvante Radiochemotherapie bei Mikrometastasen		
Unterschiede zur PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Gianoni 2020 [80] kein RCT, keine Meta-Analyse	größere Tumoren bis 4 cm erlaubt	Keine	Kein Vergleich zu systematischer LND	Fokus auf Lebensqualität Fehlende Endpunkte: • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Sensitivität • Progressions-freies Überleben (PFS) • Lymphödem • OP-Zeit	Hohes Risiko	**3** Subjektiv erhobene Endpunkte b ei offenem Studiendesign

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
Mathevet 2021 [81]	Keine	Keine	Keine		Einige Bedenken	2
Favre 2021 [82] 4-Jahres-Follow-up (kein exaktes Datum angegeben)	Keine	Keine	Keine	Fehlende Endpunkte: • Sensitivität • Progressions-freies Überleben (PFS) • Lymphödem • OP-Zeit • Lebensqualität	Einige Bedenken	2

13.2.15.1.1. Gianoni 2020: Does the Sentinel Lymph Node Sampling Alone Improve Quality of Life in Early Cervical Cancer Management?

Table 123: Evidenztabelle zu Gianoni 2020

Gianoni M, Mathevet P, Uzan C, et al. Does the Sentinel Lymph Node Sampling Alone Improve Quality of Life in Early Cervical Cancer Management?. Front Surg. 2020;7:31 [80]				
Outcome	Nur Sentinel-Lymphknoten-Detektion N=105	Sentinel-Lymphknoten + pelvine LND N=101	p-Wert (Signifikanztest)	Art des Werts
SF-36: Physical Functioning (V0)	53.5	51.73	0.3258	Absolutwert
SF-36: Physical Functioning (V1 – Veränderung zu V0)	−0.50	−0.97	0.0099	Δ zu V0
SF-36: General Health (V1 – Veränderung zu V0)	−0.23	−0.56	0.0398	Δ zu V0
SF-36: Physical Functioning (V2 – Veränderung zu V0)	−0.01	−0.54	0.0091	Δ zu V0

SF-36: General Health (V2 – Veränderung zu V0)	0.01	−0.37	0.0564	Δ zu V0
SF-36: Mental Health (V2 – Veränderung zu V0)	−0.48	−1.04	0.0131	Δ zu V0
SF-36: PCS (V0)	53.5	51.73	0.3258	Absolutwert
SF-36: PCS (V1)	41.49	39.42	0.1081	Absolutwert
SF-36: PCS (V2)	47.52	44.10	0.0736	Absolutwert
SF-36: PCS (V3)	50.48	48.67	0.5177	Absolutwert
SF-36: MCS (V0)	41.75	39.19	0.1813	Absolutwert
SF-36: MCS (V1)	41.88	38.73	0.1275	Absolutwert
SF-36: MCS (V2)	45.75	40.50	0.0106	Absolutwert
SF-36: MCS (V3)	42.99	43.82	0.8357	Absolutwert
Beinbeschwerden – Schwere (VAS)	0.66	1.39	0.0482	Absolutwert
Beinbeschwerden – Müdigkeit (VAS)	0.20	0.96	0.0190	Absolutwert
Beinumfang-Zunahme (Oberschenkelmitte, rechts)	+3.92 %	+5.39 %	0.0784	Δ zu V0 (max)
Beinumfang-Zunahme (Oberschenkel oben, rechts)	+2.35 %	+4.00 %	0.1742	Δ zu V0 (max)

Zusammenfassung

Die vorliegende Publikation von Gianoni et al. (2020) berichtet eine Subanalyse der prospektiven, randomisierten, multizentrischen SENTICOL-2-Studie [80]. Untersucht wurde die Lebensqualität (QoL) bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom nach alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Detektion (SLN) im Vergleich zu einer SLN-Detektion mit zusätzlicher systematischer pelviner Lymphadenektomie. In die Analyse wurden 206 Patientinnen mit negativem intraoperativem SLN-Befund eingeschlossen. 105 Frauen erhielten nur die SLN-Biopsie, 101 zusätzlich eine systematische pelvine Lymphadenektomie. Die Lebensqualität wurde zu vier Zeitpunkten mittels SF-36 erhoben (präoperativ [V0], 1 Monat [V1], 3 Monate [V2] und 6 Monate [V3] postoperativ). Ergänzend wurden Umfangmessungen der unteren Extremitäten sowie subjektive Angaben zu Lymphödem-Symptomen erfasst.

Die Ergebnisse der Publikation von Gianoni 2020 zeigen, dass Patientinnen in der SLN-allein-Gruppe in den ersten drei Monaten nach der Operation signifikant bessere Werte in den Subskalen „Physical Functioning“, „General Health“ und „Mental Health“ des SF-36 aufwiesen. Auch die Summary Scores (PCS/MCS) zeigten numerisch bessere, aber nicht durchgängig signifikante Werte. Nach sechs Monaten (V3) waren die Gruppenunterschiede nicht mehr statistisch signifikant. Die Lymphödemraten basierend auf objektiven Messungen (Oberschenkelumfang) unterschieden sich nicht signifikant, jedoch berichteten Patientinnen der SLN-allein-Gruppe seltener subjektive Beschwerden wie Beinmüdigkeit und -schwere.

Methodisch weist die Publikation mehrere relevante Schwächen auf Es fehlen standardisierte Effektschätzer zum direkten Gruppenvergleich, insbesondere Mittelwertdifferenzen mit Konfidenzintervallen oder standardisierte Effektgrößen. Stattdessen wird die Signifikanz allein über p-Werte aus Gruppenvergleichen angegeben, was die Aussagekraft zur klinischen Relevanz deutlich einschränkt. Ausgangs- und 6-Monatswerte (V0, V3) werden zwar für PCS/MCS berichtet, jedoch nicht für alle SF-36-Subskalen und objektiven Lymphödemmaße systematisch dargestellt oder diskutiert. Die Konzentration auf V1 und V2, also jene Zeitpunkte mit signifikanten Unterschieden, deutet auf selektives Outcome-Reporting hin. Drittens bleibt unklar, ob bei den Berechnungen der Veränderungen auf individuelle Ausgangswerte adjustiert wurde; dies betrifft insbesondere die Summary Scores. Die fehlende Transparenz der statistischen Methodik, der Ausschluss von per protocol-Analysen und die potenzielle Unterpowerung für QoL-Auswertungen als sekundärer Endpunkt stellen weitere Limitationen dar.

13.2.15.1.2. Mathevet 2021: Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomized trial (SENTICOL-2)

Table 124: Evidenztabelle zu Mathevet 2021

Mathevet P, Lécuru F, Uzan C, 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;148:307-315 [81]

Outcome	Nur Sentinel-Lymphknoten-Detektion N=105		Sentinel-Lymphknoten-Detektion plus systematische pelvine Lymphadenektomie N=101		Effect Estimate	
Lymphatische Morbidität (alle Grade, 6 Monate)	N=105	33 (31.4%)	N=101	56 (55.5%)	RR 0.57 [0.40; 0.82] p=0.0046	
Lymphatische Major-Komplikationen (Grad III–V)	N=83	1 (1.2%)	N=102	6 (5.9%)	RR 0.20 [0.03; 1.54] p=0.061	
Lymphatische Minor-Komplikationen (Grad I–II)	N=105	32 (30.5%)	N=101	50 (49.5%)	RR 0.61 [0.42; 0.87], =0.007	
Postoperative neurologische Symptome (1 Monat)	N=103	8 (7.8%)	N=97	20 (20.6%)	RR 0.38 [0.17; 0.86] p=0.01	
Signifikantes Lymphödem (Grad ≥ II, 6 Monate)	N/A	2 (2.2%)	N/A	0 (0%)	N/A	
Rezidive gesamt (innerhalb 3 Jahre)	N/A	8 (7.6%)	N/A	5 (5.0%)	RR 1.52 [0.55–4.19], p=0.35	

Krankheitsfreies Überleben (3 Jahre)	N/A	92.0%	N/A	94.4%	NA p=0.48	

Zusammenfassung

Die SENTICOL-2-Studie untersuchte in einem multizentrischen randomisierten Setting den Nutzen der alleinigen Sentinellymphknotenentfernung im Vergleich zur systematischen pelvinen Lymphadenektomie bei Frauen mit frühem Zervixkarzinom. Eingeschlossen waren Patientinnen mit Tumoren bis FIGO-Stadium IIA1, überwiegend im Stadium IB1 und mit einer Tumorgröße ≤ 2 cm. Die Intervention bestand in der bilateralen Detektion und Entfernung von Sentinel-Lymphknoten, die mittels kombinierter Markierung (radioaktiv und Farbstoff) identifiziert wurden, gefolgt von der radikalen Hysterektomie oder Trachelektomie. Der Vergleichsarm erhielt zusätzlich eine systematische pelvine Lymphadenektomie. Primär wurde die durch Lymphknotendissektion bedingte Morbidität innerhalb der ersten sechs Monate erhoben, sekundär unter anderem das krankheitsfreie Überleben, die Lebensqualität, die Detektionsrate, die falsch-negative Rate sowie operationsassoziierte Komplikationen.

Die Ergebnisse der Publikation von Mathevet 2021 zeigten, dass die Rate lymphatischer Komplikationen im Sentinel-Arm signifikant niedriger war als nach systematischer Lymphadenektomie (31,4 % vs. 51,5 %), ebenso traten neurologische Symptome seltener auf. Ein relevanter Unterschied in der Häufigkeit von klinisch bedeutsamem Lymphödem konnte dagegen nicht nachgewiesen werden. Onkologisch ergab sich nach drei Jahren kein signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen beiden Gruppen (92 % vs. 94,4 %), und es traten keine falsch-negativen Befunde im Kombinationsarm auf. Die Operationszeit war tendenziell kürzer und die akute Morbidität geringer, wenn auf die systematische Lymphadenektomie verzichtet wurde.

Im Kontext der PICO-Frage zeigt die Studie, dass bei Frauen mit frühem Zervixkarzinom ≤ 2 cm die Sentinellymphknotenentfernung die perioperative Morbidität gegenüber der systematischen Lymphadenektomie deutlich reduziert, ohne dass ein Nachteil im onkologischen Outcome nach drei Jahren erkennbar ist.

13.2.15.1.3. Favre 2021: Sentinel Lymph-Node Biopsy in Early-Stage Cervical Cancer: The 4-Year Follow-Up Results of the Senticol 2 Trial

Table 125: Evidenztabelle zu Favre 2021

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. 2021;10:621518 [82]						
Outcome	**Nur Sentinel-Lymphknoten-Detektion N=105**		**Sentinel-Lymphknoten-Detektion plus systematische pelvine Lymphadenektomie N=101**		**Effect Estimate**	
Overall Survival	N=105	100 (95.2%)	N=101	97 (96.0%)	RR 0.99 [0.936; 1.051] p=0.97	
Disease-Free Survival , Time To Event	N=105	94 (89.5%)	N=101	91 (90.1%)	RR 0.99 [0.906; 1.089] p=0.53	
Subgruppe Adjuvante Radiotherapie						
Ja	N=71				11 (15.5%)	p=0.02
Nein	N=135				7 (5.2%)	
Datenschnitt: unbekannt						

Zusammenfassung

Im Rahmen der randomisierten, multizentrischen SENTICOL-2-Studie (NCT01639820) wurde bei 206 Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IA1 mit LVSI, IA2, IB1 oder IIA untersucht, ob die alleinige Sentinel-Lymphknoten-Detektion (SLNB) im Vergleich zur kombinierten Durchführung von SLNB und systematischer pelviner Lymphadenektomie (PLND), jeweils gefolgt von einer radikalen Hysterektomie, hinsichtlich onkologischer Sicherheit und postoperativer Morbidität eine gleichwertige Alternative darstellt. Die Studie wurde offen durchgeführt und fokussierte primär auf postoperative Komplikationen. Sekundäre Endpunkte umfassten das krankheitsfreie Überleben (DFS), die Lebensqualität, ökonomische Aspekte sowie Detektions- und falsch-negative Raten, wobei letztere nur im Kontrollarm bestimmt wurden. Zudem wurden Lokalrezidive, die 3-Jahres-Rezidivfreiheit und der Einsatz adjuvanter Radiochemotherapie bei Nachweis von Mikrometastasen erfasst.

In der Auswertung des 4-Jahres-Follow-ups, publiziert von Favre et al. (2021), zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (SLNB: 89,5 % vs. SLNB+PLND: 90,1 %; p = 0,53) oder der Gesamtüberlebensrate (95,2 % vs. 96,0 %; p = 0,97). In der Subgruppe mit adjuvanter Radiotherapie war die Rezidivrate mit 15,5 % signifikant höher als bei Patientinnen ohne Radiotherapie (5,2 %; p = 0,02), was eher auf eine Risikoselektion denn auf einen Therapieeffekt hinweist. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 51 Monate, ein exakter Datenschnitt wurde nicht angegeben. Für die PICO-Frage der Leitliniengruppe ist die Studie hinsichtlich Population, Intervention und Komparator grundsätzlich geeignet. Einschränkungen bestehen jedoch in der Abbildung relevanter Endpunkte wie Sensitivität, Progressions-freies Überleben (PFS), Lymphödem, OP-Dauer sowie der detaillierten Erfassung des Gesamtüberlebens. Das Risiko für Bias wurde gemäß RoB 2 als „einige Bedenken“ eingestuft; die Evidenzqualität entspricht einem Level 2 nach Oxford 2011.

13.2.15.2. SENTIREC-Studie

Table 126: Design der SENTIREC -Studie

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
SENTIREC I: NCT02825355 SENTIREC II: NCT02820506 Nicht-randomisierte Studie	SENTIREC I: Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom (<2 cm Größe) im **FIGO 2009** Stadium IB1 SENTIREC II: Erwachsene Frauen mit Zervixkarzinom (2-4 cm Größe) im **FIGO 2009** Stadium IB1	SENTIREC I: Sentinel-Lymphknoten-Mapping SENTIREC II: Sentinel-Lymphknoten-Mapping und Entfernung PET-positiver Lymphknoten	Keiner	Primär: • Inzidenz und Schweregrad von Lymphödemen Sekundär: • Detektionsrate von Sentinel-Lymphknoten • Negativer prädiktiver Wert • Mapping des Sentinel-Lymphknotens in verschiedenen Lymphknotenstationen	Hohes Risiko	**4**
Unterschiede zur PICO-Frage der Leitliniengruppe						

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
Sponholtz 2021 [70]	Keine	Interessierende Intervention nicht abgedeckt	Kein Komparator	Fehlende Endpunkte: • Sensitivität • Falsch negativ Rate • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Komplikationen	Hohes Risiko	4

13.2.15.2.1. Sponholtz 2021: Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer - A national prospective multicenter study (SENTIREC trial)

Table 127: Evidenztabelle zu Sponholtz 2021

Sponholtz SE, Mogensen O, Hildebrandt MG, et al. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer - A national prospective multicenter study (SENTIREC trial). Gynecol Oncol. 2021;162(3):546-554 [70]		
Outcome	SLN-Mapping (Tumor ≤2 cm, N=130)	FDG-PET/CT (Tumor ≤2 cm, N=130)
Detektionsrate	127/130 = 97,7%	nicht berichtet
Bilaterale Detektionsrate	108/130 = 83,1%	nicht anwendbar
Sensitivität	nicht berichtet	nicht berichtet
Negativer prädiktiver Wert	nicht berichtet	nicht berichtet
Positiver prädiktiver Wert	nicht anwendbar	nicht berichtet

Zusammenfassung

Für die PICO-Frage, die den Vergleich von Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) gegenüber systematischer pelviner Lymphonodektomie (PLND) bei Patientinnen mit Zervixkarzinom ≤ 2 cm untersucht, liefert die SENTIREC-Studie von Sponholtz et al. (2021) nur begrenzt geeignete Evidenz [70]. In der prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie 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. Eine Vergleichsgruppe mit systematischer Lymphonodektomie wurde nicht eingeschlossen, sodass kein direkter Vergleich mit dem Komparator der PICO-Frage möglich ist.

Die Detektionsrate des SLN-Mappings in dieser Subgruppe war mit 97,7 % sehr hoch, die bilaterale Detektionsrate lag bei 83,1 %. Die Rate lymphogener Metastasierung war niedrig (5,4 %), wobei bei 6 von 7 Frauen mit metastasierten Lymphknoten diese im Sentinel identifiziert wurden. In drei Fällen wurde die Metastasierung ausschließlich durch Ultrastaging erkannt, darunter auch zwei Makrometastasen. Eine separate Auswertung zur Sensitivität, falsch-negativen Rate oder zum negativen prädiktiven Wert für die ≤ 2 cm-Kohorte wurde jedoch nicht vorgenommen. Ebenso fehlen Angaben zu Komplikationen, Operationszeit, Lymphödemraten sowie zu den patientenrelevanten Endpunkten wie Gesamtüberleben (OS), progressionsfreiem Überleben (PFS) oder krankheitsfreiem Überleben (DFS). FDG-PET/CT wurde bei diesen Patientinnen zwar durchgeführt, die Ergebnisse aber nicht separat ausgewertet oder berichtet.

Im Hinblick auf die PICO-Frage ist die Evidenzlage aus dieser Studie damit limitiert. Zwar zeigt die Studie, dass SLNB bei Tumoren ≤ 2 cm technisch zuverlässig durchführbar ist und eine geringe Metastasierungsrate mit hoher Detektionsrate kombiniert – doch aufgrund des fehlenden Vergleichs mit einer systematischen Lymphonodektomie und des Verzichts auf die Auswertung zentraler klinischer Endpunkte lässt sich daraus kein gesicherter Vorteil oder Gleichwertigkeit ableiten. Entsprechend ist das Risiko für Bias aus methodischer Sicht als hoch einzustufen, und die Evidenzqualität entspricht einem Level of Evidence 4 (LoE 4). Die Studie ist daher nicht geeignet, alleinige Grundlage für eine evidenzbasierte Empfehlung im Rahmen der Leitlinienentwicklung zu sein.

13.2.15.3. PHENIX-Studie

Table 128: Design der PHENIX-Studie

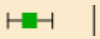
Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
PHENIX (NCT02642471), multicenter, open-label **RCT**, intraoperative Randomisierung	Frauen 18–65 J., Zervix-Ca FIGO 2009 IA1 (mit LVSI), IA2, IB1, IIA1; Tumor ≤ 3 cm; keine radiolog. LK/Distanzmetastasen; ECOG 0–1; SLN negativ in Frozen-Section Voraussetzung	Nur SLN-Biopsie (Omission der systematischen pelvinen LND); bei unilateraler SLN-Detektion seiten-spezifische LND möglich (15,2 %)	Systematische bilaterale pelvine LND	Primär: • 3-Jahres-DFS Sekundär: • retroperitoneale nodale Rezidive • SLN-Detektionsrate • Unerwünschte Ereignisse		
Unterschiede zur PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Tu 2025 [83]	Tumorgröße: Studie bis ≤ 3 cm statt ≤ 2 cm	keine Auswertung der Detektionsrate nach Färbemethode		Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben • Progressions-freies Überleben •		

13.2.15.3.1. Tu 2025: Sentinel-Lymph-Node Biopsy Alone or with Lymphadenectomy in Cervical Cancer

Table 129: Evidenztabelle zu Tu 2025

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):1463-74. doi: 10.1056/NEJMoa2506267. PubMed PMID: 41092328.

Outcome	Biopsy Only N=420		Lymphadenectomy N=418		Effect Estimate	
Disease-Free Survival, Time To Event[2]	N=420	[;] 407 (96.9%)	N=418	[;] 395 (94.5%)	HR 0.61 [0.33; 1.14] p<0.001 RR 1.03 [0.996; 1.055]	
Krebsbedingte Todesfälle	N=420	6 (1.4%)	N=418	16 (3.8%)	HR 0.37 [0.15; 0.95] p=0.9981 RR 0.37 [0.147; 0.944]	
Nicht-krebsbedingte Todesfälle	N=420	3 (0.7%)	N=418	1 (0.2%)	RR 2.99 [0.312; 28.588] p=0.3426	
Todesfälle (Insgesamt)	N=420	9 (2.1%)	N=418	17 (4.1%)	RR 0.53 [0.238; 1.169] p=0.1149	
Retroperitoneale Rezidizve	N=420	0 (0.0%)	N=418	9 (2.2%)	RR 0.05 [0.003; 0.897] p=0.0419	
Breast-conserving surgery[5]	N=420	5 (1.2%)	N=418	16 (3.8%)	RR 0.31 [0.115; 0.841] p=0.0214	
Adverse Events (Gesamt)	N=420	244 (58.1%)	N=418	298 (71.3%)	RR 0.81 [0.736; 0.902] p=0.0001	
Adverse Events (Hypoalbuminämie)	N=420	27 (6.4%)	N=418	54 (12.9%)	RR 0.5 [0.32; 0.774] p=0.0020	
Adverse Events (Infektionen)	N=420	17 (4.0%)	N=418	31 (7.4%)	RR 0.55 [0.307; 0.971] p=0.0393	
Adverse Events (Lymphozysten)	N=420	35 (8.3%)	N=418	92 (22.0%)	RR 0.38 [0.263; 0.545] p=0.0000	

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):1463-74. doi: 10.1056/NEJMoa2506267. PubMed PMID: 41092328.						
Adverse Events (Lyphödeme)	N=420	22 (5.2%)	N=418	80 (19.1%)	RR 0.27 [0.174; 0.43] p=0.0000	
Adverse Events (Parästhesien)	N=420	17 (4.0%)	N=418	35 (8.4%)	RR 0.48 [0.275; 0.849] p=0.0114	
Adverse Events (Schmerzen)	N=420	11 (2.6%)	N=418	33 (7.9%)	RR 0.33 [0.17; 0.648] p=0.0012	
Kontinuierliche Endpunkte						
Operationsdauer [min]	N=420	189 ± 57	N=418	222 ± 60		
Intraoperativer Blutverlust [ml]	N=420	130 ± 99	N=418	159 ± 142		
Dauer der Hospitalisierung [d]	N=420	6.3 ± 2.5	N=418	6.6 ± 2.6		
Dauer der Antibiose [d]	N=420	3.4 ± 2	N=418	3.7 ± 2.1		

Zusammenfassung

Die randomisierte, multizentrische von Tu et al. vergleicht bei Frühstadien des Zervixkarzinoms (FIGO 2009 IA1 mit LVSI, IA2, IB1, IIA1) SLN-Biopsie ohne systematische pelvine Lymphadenektomie mit einer systematischen Lymphadenektomie [83]. Die Studienpopulation umfasste Tumoren bis ≤ 3 cm und ist damit leicht weiter gefasst als eure PICO-Population (≤ 2 cm); die Übertragbarkeit auf ≤ 2 cm ist jedoch naheliegend. Primär zeigte sich beim krankheitsfreien Überleben (DFS) kein Nachteil für SLN-only (96,9 % vs. 94,5 %; HR 0,61 [0,33–1,14], Nicht-Unterlegenheit erreicht). Gesamtmortalität war numerisch niedriger (2,1 % vs. 4,1 %; RR 0,53 [0,24–1,17]), krebsbedingte Todesfälle signifikant seltener (1,4 % vs. 3,8 %; HR 0,37 [0,15–0,95]) und retroperitoneale Rezidive traten unter SLN-only nicht auf (0 % vs. 2,2 %; RR 0,05 [0,003–0,897]). PFS wurde nicht berichtet. Für patientenrelevante Schäden zeigt SLN-only deutliche Vorteile: 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 %) waren jeweils seltener; zudem war die Operationsdauer kürzer (189 ± 57 vs. 222 ± 60 min), Blutverlust und Verweildauer geringfügig reduziert. Nicht adressiert sind in den vorliegenden Daten zwei PICO-Aspekte: Detektionsraten nach Färbemethode/Tracer sowie die falsch-negative Rate (FNR). 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; für die engere PICO-Grenze ≤ 2 cm bleibt die Evidenz sehr wahrscheinlich übertragbar, wenngleich formal indirekt, und es bestehen Evidenzlücken bei Tracer-spezifischer Detektion und PFS.

Die Studie ist zwangsläufig unverblindet (open-label). Obwohl der primäre Endpunkt objektiv ist und standardisierte Protokolle für Co-Interventionen existierten und befolgt wurden, kann ein gewisses Restrisiko einer Verzerrung durch das Wissen um die Gruppenzugehörigkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden. Das Risiko wird jedoch als nicht hoch eingeschätzt. Die obere Grenze des Konfidenzintervalls (+0,5 %) liegt deutlich unter der Nicht-Unterlegenheits-Marge von 5 Prozentpunkten. Das bedeutet, die Studie hatte eine ausreichende statistische Power (Stichprobengröße), um einen klinisch relevanten Nachteil der alleinigen Sentinel-Lymphknoten-Biopsie mit hoher Sicherheit auszuschließen. Das Ergebnis ist somit präzise und statistisch robust, daher wird das Evidenzlevel auf 1 geschätzt.

13.2.15.4. Systematische Reviews / Metaanalysen

13.2.15.4.1. Rosini 2022: The Oncological Implication of Sentinel Lymph Node in Early Cervical Cancer

Table 130: Design des systematischen Reviews von Rosini 2022

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
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):1539 [84]						
12 Studien: 1 prospektiv-randomisierte multizentrische Studie, 3 retrospektive Fall-Kontroll-Studien Systematische Suche vom Juni 2022 NOS-Skala	Frauen mit Zervixkarzinom im **FIGO 2009** Stadium IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1 mit bilateraler SLN-Detektion	Sentinel-Lymphknoten(Biopsie)	bilaterale systematische pelvine Lymphadenektomie (PLND)	• Gesamtüberleben (OS) • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Rezidivlokalisationen	Hohes Verzerrungs-potenzial	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Rosini 2022 [84]	Kein	Kein	Keine	Fehlende Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Progressions-freies Überleben (PFS) • Krankheits-freies Überleben (DFS)		4

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
				• Detektionsrate in Abhängigkeit der Färbemethode • Falsch negative Rate • Lymphödem • OP-Zeit • Komplikationen		

Table 131: Evidenztabelle zum systematischen Review von Rosini 2022

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):1539 [84]					
Eingeschlossene Publikationen	Prospektiv randomisiert: Favre 2021 (SENTICOL II) Retrospektiv (Fall-Kontroll-Design): Balaya 2022 (post-hoc SENTICOL I & II), Gortzak-Uzan 2010, Lennox 2016 Eingeschlossen, aber nicht gepoolt: Guani 2019 (SENTICOL Trial), Sponholtz 2021 (SENTIREC trial), Yahata 2018, Cibula 2018, Sartori 2007, Ayhan 2004, Cibula 2012 (ultrastaging study), Cibula 2020 (SENTIX trial, prospektiv multizentrisch)				
Outcome	**Studien**	**Effektschätzer:** **Bildgebende nodale Diagnostik vs. Operatives Staging**		**Heterogenität**	**Anmerkungen**
Overall Suvival		OR 0.99 [0.46; 2.45] p=0.456 Fixed effects model		I^2=46%	
Disease-Free Survival	N=5	OR 1.04 [0.66; 1.66] p=0.85 Fixed effects model		I^2=33%	
OR: Odds Ratio					

Zusammenfassung

Der systematische Review von Rosini et al. (2022) untersuchte den onkologischen Stellenwert der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie im Vergleich zur bilateralen pelvinen Lymphadenektomie bei Frauen mit frühem Zervixkarzinom. Eingeschlossen wurden zwölf Studien, darunter eine prospektiv randomisierte multizentrische Studie (SENTICOL II) sowie mehrere retrospektive Fall-Kontroll-Analysen. Ergänzend flossen weitere prospektive und retrospektive Kohortenstudien ein, die jedoch nicht in die gepoolte Analyse übernommen wurden. Die systematische Suche erfolgte im Juni 2022, die Bewertung der eingeschlossenen Studien basierte auf der NOS-Skala. Die untersuchte Patientinnenpopulation umfasste Frauen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IA1 bis IIA1 und bilateraler Sentinel-Lymphknotendetektion.

Hinsichtlich der zentralen Endpunkte zeigte die Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und systematischer Lymphadenektomie. Für das Gesamtüberleben ergab sich eine Odds Ratio von 0,99 (95 % KI 0,46–2,45; p=0,456; I^2=46 %), für das krankheitsfreie Überleben eine Odds Ratio von 1,04 (95 % KI 0,66–1,66; p=0,85; I^2=33 %). Damit ergab sich kein Hinweis auf einen Nachteil der Sentinel-Lymphknoten-Strategie im Vergleich zur systematischen Lymphadenektomie. Unterschiede hinsichtlich der Rezidivlokalisationen wurden zwar berichtet, jedoch nicht in einer vergleichbaren Form zusammengeführt.

Im Hinblick auf die Leitlinienfrage bestehen jedoch wesentliche Einschränkungen: Mehrere patientenrelevante Endpunkte, die für die Bewertung der Morbidität bedeutsam sind – wie progressionsfreies Überleben, Detektionsraten in Abhängigkeit der Markierungsmethode, falsch-negative Raten, Komplikationen einschließlich Lymphödemen sowie Operationszeit – wurden in diesem Review nicht untersucht oder nicht konsistent ausgewertet. Zudem weist der Review ein hohes Verzerrungspotenzial auf, da ein Großteil der eingeschlossenen Evidenz aus retrospektiven Analysen stammt und die methodische Heterogenität der Studien beträchtlich ist.

13.2.15.4.2. Chiyoda 2022: Sentinel node navigation surgery in cervical cancer

Table 132: Design des systematischen Reviews von Chiyoda 2022

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Chiyoda T, Yoshihara K, Kagabu M, et al. Sentinel node navigation surgery in cervical cancer: a systematic review and metaanalysis. Int J Clin Oncol. 2022;27(8):1247-1255 [85]						
39 Studien: 1 RCT (2 Publikationen), 2 prospektive Kohortenstudien, 3 retrospektive Kohortenstudien, 36 zur Diagnostik Systematische Suche im Dezember 2020 Bias-Bewertung ohne validiertes Tool	Erwachsene Frauen mit frühem Zervixkarzinom (überwiegend **FIGO 2009** Stadien IA1–IIA1)	Sentinel-Node-Biopsie / -Navigation (SNB/SNNS) mit unterschiedlichen Tracern: Technetium-99m ± Blau, Indocyaningrün (ICG), seltener Carbon-Nanopartikel	Systematische pelvine Lymphadenektomie (PLND) bzw. SNB + PLND (direkter Vergleich u. a. im RCT SENTICOL-2).	• Gesamtüberleben (OS) • Krankheits-freies Überleben (DFS) • Rezidiv-/recurrence-freies Überleben (RFS) • Detektionsrate (ein- und beidseitig) • Sensitivität • Spezifität • Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) • Lymphödem • Lymphozele • neurologische Symptome • Blutverlust • postoperative Infektion • Bedarf an Bluttransfusionen	N/A	**4**
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Chiyoda 2022 [85]	Kein	Kein	Keine	Fehlende Endpunkte: • OP-Zeit		4

Table 133: Evidenztabelle zum systematischen Review von Zhang 2021

Chiyoda T, Yoshihara K, Kagabu M, et al. Sentinel node navigation surgery in cervical cancer: a systematic review and metaanalysis. Int J Clin Oncol. 2022;27(8):1247-1255 [85]				
Eingeschlossene Studien:	RCT (SENTICOL-2): Mathevet 2021; Favre 2021 (zwei Publikationen derselben RCT). Prospektive Kohorten: Niikura 2012; Devaja 2020. Retrospektive Kohorten: Yahata 2018; Gil-Ibañez 2020; Lennox 2017 Diagnostische Studien: Chéreau 2012, Devaja 2012, Niikura 2012, Bats 2013, Hoogendam 2013, Martínez 2013, Klapdor 2014, de Freitas 2015, Kato 2015, Imboden 2015, Wuntakal 2015, Buda 2016, Deng 2017, Di Martino 2017, Cusimano 2017, Buda 2018, Sonoda 2018, Cea García 2018, Yahata 2018, Diaz-Feijoo 2019, Togami 2020, Dostalek 2020, Devaja 2020, Slama 2012, Sniadecki 2014, Allameh 2015, Schaafsma 2012, Umemura 2015, Beavis 2016, Kim 2018, Papathemelis 2020, Santoro 2020, Bizzarri 2021, Lu 2017, Wang 2020, Ya 2020			
Outcome	Studien	Effektschätzer	Heterogenität	Anmerkungen
Overall Survival (OS)	N=2	95.2 % (SNB) vs. 96.0 % (SNB+PLND); p = 0.97	–	Nur ein RCT; Nachbeobachtung ~50 Monate
Disease-Free Survival (DFS)	N=7	89.5 % (SNB) vs. 93.1 % (SNB+PLND); p = 0.53	–	
Detektionsrate (bilateral)	N=36	ICG: 90 %; Tc±Blau: 80.4 %; Blau: <80 %; ≤2 cm: 93.4 % vs. >2 cm: 73.9 %	hoch (Tracer, Tumorgröße)	Bei Tumoren ≤2 cm höhere Raten (93.4 % vs. 73.9 % bei >2 cm)
Sensitivität (diagnostische Genauigkeit)	N=36	Tc±Blau: 0.829; ICG: 0.836; ≤2 cm: 0.947 vs. >2 cm: 0.817	methodisch bedingt variabel (Tracer, Bilateralität, Referenzstandard)	Validierung gegen PLND; bessere Performance bei Tumoren ≤2 cm

Spezifität (diagnostische Genauigkeit)	N=36	Tc±Blau: 0.987; ICG: 0.980	methodisch bedingt variabel (Tracer, Bilateralität, Referenzstandard)	Validierung gegen PLND; sehr hohe Spezifität insgesamt
Falsch-negative Rate (FNR)	N=36	≤2 cm: ~5 %; >2 cm: ~18 % (berechnet aus Sensitivität)	–	FNR korreliert mit Tumorgröße; bei ≤2 cm niedrig
Lymphödem	N=4	OR 0.12 [95 % KI 0.03–0.49]	nicht berichtet	Signifikant seltener nach SNB
OP-Zeit	einzelne Studien	Median kürzer bei SNB (keine gepoolte Schätzung berichtet)	–	Heterogene Berichte, keine gepoolten Effekte
Komplikationen gesamt	N=4	SNB reduziert Lymphozelen, neurologische Symptome, Blutverlust (keine gepoolte Zahl)	nicht berichtet	Konsistenter Vorteil für SNB

Zusammenfassung

Das systematische Review von Chiyoda et al. aus dem Jahr 2022 untersuchte die Sentinel-Node-Navigation-Chirurgie beim Zervixkarzinom und fasste 39 Studien zusammen, darunter ein randomisiert-kontrolliertes Trial (SENTICOL-2, mit zwei Publikationen), mehrere prospektive und retrospektive Kohortenstudien sowie eine große Anzahl diagnostischer Untersuchungen. Eingeschlossen waren überwiegend Frauen mit frühem Zervixkarzinom in den Stadien FIGO IA1 bis IIA1. Als Intervention wurde die Sentinel-Node-Biopsie oder -Navigation (SNB/SNNS) mit unterschiedlichen Tracern wie Technetium-99m, Blau, Indocyaningrün (ICG) oder seltener Carbon-Nanopartikeln analysiert. Vergleichsstandard war zumeist eine systematische pelvine Lymphadenektomie oder die Kombination aus SNB und LND.

Hinsichtlich der onkologischen Endpunkte ergaben sich zwischen Sentinel-Node-Biopsie und systematischer Lymphadenektomie keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und krankheitsfreien Überleben. So lag das Gesamtüberleben bei etwa 95 % in beiden Gruppen, und auch das krankheitsfreie Überleben unterschied sich nicht signifikant, wobei die Nachbeobachtungszeit im RCT rund 50 Monate betrug. Deutlich relevanter waren die Ergebnisse in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit und die Morbidität. Die bilaterale Detektionsrate lag für ICG bei etwa 90 %, während Technetium ± Blau bei rund 80 % und die alleinige Blaufärbung unterhalb von 80 % rangierte. Tumorgröße erwies sich als wesentlicher Faktor: Bei Tumoren ≤ 2 cm wurden bilaterale Detektionsraten von über 93 % erreicht, gegenüber lediglich 74 % bei größeren Tumoren. Entsprechend zeigte sich auch eine höhere Sensitivität bei kleinen Tumoren (0,947) im Vergleich zu größeren (0,817), während die Spezifität insgesamt sehr hoch blieb und für alle Tracer nahe 0,98 lag. Die falsch-negativen Raten stiegen mit der Tumorgröße deutlich an und lagen bei etwa 5 % für kleine Tumoren gegenüber rund 18 % für größere.

Auch die patientenrelevanten Komplikationen sprachen für die Sentinel-Node-Biopsie. Das Risiko für Lymphödeme war signifikant reduziert (OR 0,12; 95 %-KI 0,03–0,49). Zudem zeigten einzelne Studien konsistente Vorteile hinsichtlich geringerer Raten von Lymphozelen, neurologischen Symptomen, Blutverlust und Infektionen. Die Operationszeit war in den meisten Arbeiten im Median kürzer als bei systematischer Lymphadenektomie, wenngleich hierzu keine gepoolten Effektgrößen berichtet wurden.

Insgesamt deutet das Review darauf hin, dass die Sentinel-Node-Navigation bei frühem Zervixkarzinom eine onkologisch sichere Alternative zur systematischen Lymphadenektomie darstellt, die insbesondere bei kleinen Tumoren durch eine hohe diagnostische Genauigkeit überzeugt und gleichzeitig die Morbidität deutlich reduziert. Methodisch ist allerdings einzuschränken, dass viele eingeschlossene Studien diagnostischen Charakter hatten und die Bias-Bewertung nicht auf validierten Instrumenten beruhte.

13.2.15.5. Publikationen ohne direkten Vergleich gemäß PICO-Frage

13.2.15.5.1. Guani 2019: Impact of micrometastasis or isolated tumor cells on recurrence and survival in patients with early cervical cancer: SENTICOL Trial

Die Darstellung der Studie von Guani et al. (2019) in Form einer systematischen Evidenztabelle zur Beantwortung der PICO-Frage ist nicht angemessen, da es sich um eine Sekundärauswertung eines prospektiven Registerstudienarms (SENTICOL1) handelt, deren primäres Ziel die Validierung der diagnostischen Genauigkeit der Sentineltechnik war [86]. Die nun analysierten onkologischen Endpunkte wie das krankheitsfreie Überleben wurden nicht im ursprünglichen Studiendesign als primäre Zielgröße definiert, sondern retrospektiv im Rahmen einer Subgruppenanalyse ausgewertet. Die Studie war dafür weder konzipiert noch gepowert. Zudem fehlt ein direkter Vergleich der beiden Interventionsarme der PICO-Frage (Sentinellymphonodektomie vs. systematische Lymphonodektomie), da alle Patientinnen im Rahmen des ursprünglichen SENTICOL-Protokolls unabhängig vom Ergebnis der Sentinel-Lymphonodektomie zusätzlich eine systematische pelvine Lymphonodektomie erhielten. Damit liegt kein klassisches Vergleichsdesign mit isolierter SLN-Prozedur vor, was eine differenzierte Bewertung der Interventionswirkung verhindert. Ebenso sind wichtige Outcomes wie Gesamtüberleben, Lymphödemraten, OP-Zeit oder Komplikationen nicht oder nur am Rande erfasst worden.

Kurzzusammenfassung

Die Studie von Guani et al. analysierte prospektiv 139 Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom (FIGO [1]IA1 mit lymphvaskulärer Invasion bis IB1), die im Rahmen der SENTICOL1-Studie eine standardisierte Sentinel-Lymphonodektomie mit Farbstoff- und Radiotracer-Markierung erhielten [86]. Alle Patientinnen wurden zusätzlich systematisch pelvin lymphonodektomiert, was eine Bewertung der reinen SLN-Strategie erschwert. Der Fokus der Analyse lag auf dem Einfluss von Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen in Sentinel-Lymphknoten auf das krankheitsfreie Überleben über einen Zeitraum von drei Jahren. In der Ultrastaging-Analyse wurden Mikrometastasen in 8 und isolierte Tumorzellen in ebenfalls 8 Fällen detektiert. Insgesamt hatten 25 Patientinnen (18 %) Lymphknotenmetastasen, darunter 11 mit

[1] Keine Angaben zum FIGO-Klassifikationssystem

Makrometastasen, 8 mit Mikrometastasen und 6 mit isolierten Tumorzellen. Während Patientinnen mit isolierten Tumorzellen keine Rezidive erlitten, kam es bei einer Patientin mit Mikrometastasen und einer weiteren mit Makrometastasen zu einem Rückfall. Insgesamt lag die Rezidivrate bei 9 %. Das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben betrug 90,6 % und unterschied sich nicht signifikant zwischen Patientinnen mit und ohne Lymphknotenbefall. Als einziger signifikanter Risikofaktor für ein Rezidiv erwies sich das Alter ≥ 50 Jahre. Die Autoren folgern, dass Mikrometastasen und isolierte Tumorzellen keinen relevanten Einfluss auf das 3-Jahres-DFS haben. Eine Änderung der adjuvanten Therapie erfolgte auf Basis dieser Befunde nicht, da die pathologischen Nachanalysen mehr als drei Monate nach der Operation erfolgten. Die Studie wirft daher die Frage auf, ob das aufwendige pathologische Ultrastaging in SLN bei frühem Zervixkarzinom routinemäßig notwendig ist. Aufgrund des Designs ohne Vergleichsgruppe, der niedrigen Ereignisrate und der kurzen Nachbeobachtungszeit bleiben die Aussagen jedoch limitiert.

Table 134: Zusammenfassung der Ergebnisse von Guani 2019

Merkmal	Ergebnis
Design	Prospektive Subanalyse der SENTICOL1-Studie (N=139)
Population	Frauen mit frühem Zervixkarzinom (FIGO IA1 mit LVSI – IB1), standardisierte SLN-Biopsie mit Farbstoff + Radiotracer, zusätzlich systematische pelvine LND
Nachuntersuchung	3 Jahre
SLN-Ultrastaging-Befunde	Mikrometastasen: 8 Fälle (6 %) Isolierte Tumorzellen (ITC): 8 Fälle (6 %) Makrometastasen: 11 Fälle (8 %) Insgesamt Lymphknotenmetastasen: 25 Patientinnen (18 %)
Rezidive	Gesamt: 9 % (≈12 Patientinnen) ITC: 0 Rezidive Mikrometastasen: 1 Rezidiv Makrometastasen: 1 Rezidiv
3-Jahres-DFS	90,6 % (kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit und ohne Lymphknotenbefall)
Signifikanter Risikofaktor	Alter ≥ 50 Jahre
Therapieauswirkung	Keine Änderung der adjuvanten Therapie (Nachanalyse >3 Monate nach OP)

Limitationen	Kein direkter Vergleichsarm (alle Patientinnen erhielten LND) Geringe Ereignisrate Kurze Nachbeobachtungszeit
Schlussfolgerung der Autoren	Mikrometastasen und ITC im SLN beeinflussen das 3-Jahres-DFS nicht wesentlich; Nutzen des routinemäßigen Ultrastagings fraglich

13.2.15.5.2. Lai 2018a: The role of sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: A systematic review

Die Publikation von Cheng-Yen Lai et al. (2018) ist nicht geeignet, um die PICO-Frage in Form einer systematischen Evidenztabelle zu beantworten, da sie weder direkte Vergleiche zwischen der Sentinellymphonodektomie und der systematischen Lymphonodektomie hinsichtlich patient:innenrelevanter klinischer Endpunkte wie Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), krankheitsfreies Überleben (DFS), Lymphödem, OP-Dauer oder Komplikationen darstellt, noch eine Metaanalyse dieser Outcomes liefert [87]. Stattdessen handelt es sich um eine deskriptive systematische Übersichtsarbeit zur diagnostischen Leistungsfähigkeit unterschiedlicher Detektionsmethoden (Blaulösung, Radiokolloid, Kombination) im Rahmen der Sentinel-Node-Mapping-Technik bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom. Diese Arbeit zielt primär auf technische Parameter wie Detektionsrate, falsch-negative Rate, Sensitivität und Negativ-prädiktiven Wert ab – und nicht auf Therapieentscheidungen oder Überlebensdaten im Vergleich zu konventioneller Lymphadenektomie. Eine formale Darstellung als Evidenztabelle für die oben definierte PICO-Frage würde daher zu einer irreführenden Bewertung führen.

Kurzzusammenfassung

Inhaltlich umfasst die Übersichtsarbeit insgesamt 52 Studien mit 2.362 Patientinnen mit Zervixkarzinom im FIGO[2] Stadium IA2 bis IIA [87]. Ziel war die systematische Darstellung der sentinelgestützten Lymphknotenmarkierung unter Verwendung von Blaulösung, Radiokolloid oder beidem. Studien mit anderen Markierungsmethoden wie ICG oder Kohlenstoffpartikeln wurden explizit ausgeschlossen. Die Detektionsraten variieren je nach Methode deutlich: mit Blaulösung allein lag sie im Mittel bei 78 % (Spanne 15–100 %), mit Radiokolloid bei 91 % (70–100 %) und bei kombinierter Methode bei 94 % (75–100 %). Der negativ prädiktive Wert (NPV) lag in den meisten Studien über 95 %. Die falsch-negativen Raten (FNR) waren insgesamt gering; mehr als die Hälfte der Studien berichtete keine falsch-negativen Befunde, wobei die Radiokolloid-Methode die niedrigste durchschnittliche FNR (3 %) zeigte. Auch hinsichtlich der Sensitivität schnitt die Radiokolloid-Technik mit 97 % am besten ab, gefolgt von der kombinierten Methode (91 %) und der Blaulösung (90 %).

Ein zentrales Ergebnis der Arbeit ist, dass die kombinierte Methode die höchste Detektionsrate aufweist und somit als bevorzugte Technik empfohlen wird. Die Sentinel-Lymphknoten wurden am häufigsten im Bereich der obturatorischen und externalen Iliakalregion lokalisiert, seltener auch in den parametralen, präsakralen oder paraaortalen Regionen. Die Autoren betonen, dass bilaterale Detektionsraten aussagekräftiger seien als patientenbezogene Detektionsraten, da der Uterus über ein bilaterales Lymphabflusssystem verfügt. Zur

[2] Keine Angabe zum FIGO-Klassifikationssystem

histopathologischen Aufarbeitung wurde in etwa der Hälfte der Studien eine Ultrastaging-Methode (z. B. mit IHC oder rt-PCR) verwendet, wodurch sich die Detektionsrate von Mikrometastasen erhöhte. Gleichzeitig weisen die Autoren jedoch darauf hin, dass Ultrastaging bislang nicht standardisiert sei, aufwendig und teuer sei und zudem vereinzelt auch Mikrometastasen in nicht-sentinelhaften Knoten nachgewiesen wurden, was die Spezifität relativiert.

Zur Bewertung klinisch relevanter Outcomes wie OS, PFS, DFS, Lymphödem oder Komplikationen liefert die Publikation keine Daten. Die Ergebnisse sind ausschließlich technischer Natur und beschreiben die Genauigkeit der Detektion, nicht aber den Einfluss auf patient:innenrelevante Endpunkte oder therapeutische Konsequenzen. Daher kann die Arbeit keine Aussage darüber treffen, ob die alleinige Durchführung einer SLN-Biopsie einer systematischen Lymphonodektomie hinsichtlich des onkologischen Outcomes gleichwertig ist. Zudem fehlt eine Metaanalyse mit gepoolten Effektschätzern für patient:innenrelevante Outcomes.

Table 135: Zusammenfassung der Ergebnisse von Lai 2018a

Tracer-Methode	Detektionsrate (Mittelwert, %)	Detektionsrate (Spanne, %)	Sensitivität (%)	Falsch-negative Rate (FNR, %)	Negativ prädiktiver Wert (NPV, %)	Besonderheiten
Blaulösung	78	15–100	90	niedrig, >50% Studien 0	>95	Einfach, aber geringere Detektionsrate
Radiokolloid	91	70–100	97	3	>95	Beste Sensitivität, niedrigste FNR
Kombination (Blau + Radiokolloid)	94	75–100	91	niedrig	>95	Höchste Detektionsrate, bevorzugte Methode

13.2.15.5.3. Lai 2018b: Sentinel lymphatic mapping among women with early-stage cervical cancer: A systematic review

Die Publikation von Cheng-Yen Lai et al. (2018) ist nicht geeignet, um im Rahmen der vorliegenden PICO-Frage in einer standardisierten Evidenztabelle dargestellt zu werden [88]. Der Grund liegt vor allem in der Art des Reviews: Es handelt sich um eine narrative systematische Übersichtsarbeit ohne Metaanalyse. Es wurde zwar eine strukturierte Literatursuche durchgeführt, aber aufgrund erheblicher methodischer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (z. B. Unterschiede in Studiendesign, Detektionsmethoden, Patientenselektion, SLN-Techniken, Definitionen und Endpunkten) wurde keine quantitative Synthese vorgenommen. Die Angaben zu Outcomes wie Gesamtüberleben, krankheits- oder progressionsfreies Überleben, OP-Zeit, Lymphödem oder Komplikationen fehlen weitgehend oder sind nicht vergleichbar dargestellt. Stattdessen fokussiert sich die Arbeit überwiegend auf diagnostische Kenngrößen der SLN-Technik (Detektionsrate, Sensitivität, falsch-negative Rate), unterteilt nach Markierungsmethoden (Blaulösung, Radiotracer, Kombination), ohne systematische Bewertung der Effektivität im Vergleich zur systematischen Lymphadenektomie.

Kurzzusammenfassung

Inhaltlich befasst sich die Übersicht mit dem Einsatz der Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) bei Frauen mit frühem Zervixkarzinom (FIGO[3] Stadium IA bis IB1) [88]. Die Autoren analysierten 58 Studien mit insgesamt 3.453 Patientinnen, bei denen SLNB zur Evaluation der pelvinen Lymphknoten durchgeführt wurde. Es zeigt sich, dass alle Detektionsmethoden – ob Blaulösung, Radiotracer oder Kombination – insgesamt eine hohe Spezifität, akzeptable Sensitivität und niedrige falsch-negative Raten aufweisen, wenngleich diese Kennzahlen je nach Methode variieren. Der kombinierte Einsatz von Blaulösung und Radiotracer führt zu den höchsten Detektionsraten (bis zu 93 %), während Radiotracer allein die höchste Sensitivität (96 %) und niedrigste falsch-negative Rate (4,4 %) erzielt. Die falsch-negative Rate war insbesondere in einer großen multizentrischen Studie (Altgassen et al.) mit bis zu 23 % auffällig hoch, was in Kombination mit methodischen Unterschieden zwischen den Studien zur insgesamt vorsichtigen Bewertung der SLN-Technik führt.

Ein weiteres zentrales Ergebnis der Arbeit ist, dass der Nutzen der SLNB besonders für Tumoren mit einem Durchmesser ≤ 2 cm gegeben scheint – in dieser Subgruppe war die Sensitivität der SLN-Biopsie am höchsten und die negativ prädiktiven Werte besonders günstig. Dies legt nahe, dass bei ausgewählten Patientinnen die systematische pelvine Lymphadenektomie durch eine SLNB ersetzt werden könnte, um Morbidität wie Lymphödeme zu reduzieren. Allerdings betonen die Autoren die Notwendigkeit weiterer prospektiver randomisierter Studien mit standardisiertem Studiendesign und längerer Nachbeobachtungszeit, um die tatsächliche prognostische Gleichwertigkeit zur systematischen Lymphadenektomie valide zu belegen.

Table 136: Zusammenfassung der Ergebnisse von Lai 2018b

Tracer-Methode	Detektionsrate (max. %)	Sensitivität (%)	Falsch-negative Rate (FNR, %)	Negativ prädiktiver Wert (NPV, %)	Besonderheiten
Blaulösung				>95 (≤2 cm Tumoren besonders hoch)	Hohe Spezifität, akzeptable Sensitivität
Radiotracer		96	4,4	>95	Beste Sensitivität, niedrigste FNR, aber methodische Unterschiede
Kombination (Blau + Radiotracer)	93		variabel, bis 23% in Altgassen	>95	Höchste Detektionsrate, vorteilhaft bei kleinen Tumoren

13.2.15.5.4. Laufer 2024: Impact of Indocyanine Green Dose on Sentinel Lymph Node Mapping in Cervical Cancer: A Systematic Review

Die systematische Übersichtsarbeit von Laufer et al. (2024) ist nicht geeignet, um die benannte PICO-Frage in Form einer Evidenztabelle darzustellen [89]. In der Übersichtsarbeit von Laufer et al. wird kein Vergleich zwischen Sentinellymphnodektomie und systematischer

[3] Keine Angabe zum FIGO-Klassifikationssystem

Lymphnodektomie durchgeführt. Stattdessen analysiert die Arbeit ausschließlich Studien, in denen Sentinel-Lymphknoten mittels Indocyaningrün (ICG) detektiert wurden, wobei die zentrale Fragestellung auf der Optimierung von ICG-Dosierung und -Volumen zur Verbesserung der Detektionsrate liegt. Ein direkter Vergleich mit systematischer Lymphadenektomie als Komparator erfolgt nicht. Auch patientenrelevante klinische Endpunkte wie Überleben, postoperative Komplikationen, Operationsdauer oder Lymphödem werden nicht berichtet. Darüber hinaus sind die eingeschlossenen Studien überwiegend retrospektive Kohortenstudien mit methodischer Heterogenität und häufig fehlenden Angaben zur Standardisierung der SLN-Technik, etwa hinsichtlich Zeitpunkt und Lokalisation der ICG-Injektion.

Insofern erlaubt die Publikation keine strukturierte Gegenüberstellung zweier Interventionsarme mit definiertem Komparator und kann daher nicht systematisch zur Beantwortung der formulierten PICO-Frage verwendet werden.

Kurzzusammenfassung

Die Studie von Laufer et al. untersucht den Einfluss unterschiedlicher Dosierungen und Volumina von Indocyaningrün auf die Detektionsrate von Sentinel-Lymphknoten bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im FIGO[4] Stadium IA2 bis IIA/IIB [89]. Zwölf überwiegend retrospektive Kohortenstudien wurden eingeschlossen. Der Fokus liegt auf der Analyse der ICG-Konzentration (zwischen 0,25 mg/mL und 25 mg/mL) und des Injektionsvolumens (zwischen 1 mL und 10 mL) im Hinblick auf die Detektionsraten. Die meisten Studien verwendeten eine Konzentration von 1,25 mg/mL mit einem Volumen von 4 mL. Die Gesamtdetektionsraten lagen zwischen 88 % und 100 %, die bilateralen Detektionsraten zwischen 74,1 % und 98,5 %. Die falsch-negativen Raten reichten von 0 % bis maximal 23 %, wobei Ausreißer auf Unterschiede in Technik oder Patientenselektion zurückgeführt wurden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Standardisierung der ICG-Dosis auf 1,25 mg/mL mit einem Volumen von 4 mL zu stabil hohen Detektionsraten führen kann. Die Studie betont, dass Unterschiede in der ICG-Anwendung nicht signifikant die SLN-Leistung beeinflussen, und plädiert für eine Standardisierung der Technik, um die Reproduzierbarkeit in der klinischen Praxis zu verbessern. Eine Beurteilung patientenrelevanter klinischer Endpunkte wie Überleben oder Morbidität erfolgte nicht. Die Arbeit liefert somit wichtige Informationen zur Optimierung der SLN-Technik, beantwortet jedoch keine klinischen Wirksamkeitsfragen im Sinne der Leitlinienrelevanz.

13.2.15.5.5. Zhang 2021: Sentinel lymph node biopsy in early stage cervical cancer

Der Review untersucht nicht die Wirksamkeit von SLNB gegenüber einer systematischen Lymphadenektomie auf onkologische Endpunkte, sondern die diagnostische Leistungsfähigkeit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) in frühen Stadien des Zervixkarzinoms [90]. Gesucht wurde bis 27. Juni 2020 in PubMed, Embase und Web of Science; eingeschlossen wurden 21 Studien (teils mit Subgruppen) bei FIGO IA–IIB. Referenzstandard war eine systematische pelvine Lymphadenektomie oder – bei SLN-negativen Patientinnen – klinisches Follow-up. Die Qualitätsbewertung erfolgte mit QUADAS-2.

Einordnung für die Leitlinien-PICO: Die Arbeit liefert keine vergleichenden Effektschätzer (HR/OR/RR) für OS/DFS/PFS oder Morbidität zwischen SLNB und systematischer LND und beantwortet damit die therapeutische PICO nicht direkt. Sie ist jedoch indirekt relevant, weil sie belegt, dass

[4] Keine Angabe zum FIGO-Klassifikationssystem

SLNB – insbesondere mit ICG und Ultrastaging und bei Tumoren ≤ 2 cm – eine hohe Erkennungsleistung aufweist und bei bilateralem Mapping sowie ausreichender Erfahrung verlässliche nodale Staging-Informationen liefern kann. Die hohe Heterogenität, teils unvollständige Histopathologie und Rekrutierungsunklarheiten limitieren die Übertragbarkeit.

Kurzzusammenfassung

Primärer Fokus war die seitenspezifische Detektionsrate (SSDR) und die seitenspezifische Sensitivität (SSS) [90]. Über alle 24 analysierten Subgruppen betrug die SSDR 80 % (95 % KI 76–85; hohe Heterogenität). In der für die LL-PICO besonders relevanten Subgruppe ≤ 2 cm lag die SSDR bei 85 %, gegenüber 67 % bei Tumoren > 2 cm. Nach Tracer war ICG am leistungsfähigsten (≈ 85,5 %), gefolgt von Kombination (Farbstoff+Tc, 84 %), während Blauer Farbstoff (75,2 %) und Tc-99m allein (74,7 %) darunter lagen.

Für die diagnostische Genauigkeit zeigte die Metaanalyse eine SSS von 88 % (95 % KI 80–93). Ultrastaging steigerte die Sensitivität gegenüber reiner H&E-Färbung deutlich (92 % vs. 84 %). Ergänzend wurden eine negative Likelihood-Ratio von 0,16, eine diagnostische Odds Ratio von 1073 sowie eine AUC von 0,998 berichtet – zusammengefasst spricht dies für eine sehr hohe diagnostische Trennschärfe der SLNB unter geeigneten Bedingungen.

Die Analyse der falsch-negativen Fälle weist auf Risikosituationen hin: größere Tumoren (> 2 cm), Isthmusinfiltration, Stadium IIB, parametriale Lymphknoten (schwer identifizierbar) sowie ein fehlender Lernkurven-Effekt in wenig erfahrenen Zentren. Sentinel-Lymphknoten wurden neben üblichen Regionen auch in ungewöhnlichen Abflussgebieten (z. B. paraaortal, präsakral, parametrial) gefunden – teils als einzige SLN –, was Implikationen für das operative Vorgehen und die pathologische Aufarbeitung hat.

Sicherheitsaspekte wurden überwiegend qualitativ berichtet: seltene Anaphylaxien nach Blau-Farbstoff, kurzzeitige Desaturationen, Schmerzen bei Tc-Injektion und vorübergehend verfärbter Urin; insgesamt erscheint die SLNB gut verträglich.

Table 137: Zusammenfassung der Ergebnisse von Zhang 2021

Analyseparameter	Wert	Besonderheiten
Seitenspezifische Detektionsrate (SSDR)	80 % (95 % KI 76–85)	Hohe Heterogenität über 24 Subgruppen
SSDR ≤ 2 cm Tumoren	85 %	Relevante Subgruppe für LL-PICO
SSDR > 2 cm Tumoren	67 %	Deutlich niedrigere Rate
Tracer: ICG	≈ 85,5 %	Bester Tracer
Tracer: Kombination (Farbstoff+Tc)	84 %	Nahezu gleichwertig zu ICG
Tracer: Blauer Farbstoff	75,2 %	Geringere Rate
Tracer: Tc-99m allein	74,7 %	Geringere Rate
Seitenspezifische Sensitivität (SSS)	88 % (95 % KI 80–93)	Sehr hohe Sensitivität
Sensitivität mit Ultrastaging	92 %	Deutlich gesteigert durch Ultrastaging
Sensitivität mit H&E	84 %	Niedriger ohne Ultrastaging
Negative Likelihood-Ratio	0,16	Hohe diagnostische Aussagekraft
Diagnostische Odds Ratio	1073	Extrem hohe Odds Ratio
AUC	0,998	Exzellente Trennschärfe

13.2.15.5.6. Cibula 2020: Sentinel lymph node mapping and intraoperative assessment in a prospective, international, multicentre, observational trial of patients with cervical cancer: The SENTIX trial

Die Studie von Cibula et al. (2020, SENTIX) untersucht in einer prospektiven, multizentrischen Beobachtungskohorte die technische Machbarkeit und diagnostische Genauigkeit der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLN) bei Frauen mit frühem Zervixkarzinom [91]. Im Unterschied zur in der PICO-Frage der Leitliniengruppe formulierten Zielpopulation, die auf Tumoren ≤2 cm beschränkt ist, schloss die Studie Patientinnen mit Tumoren bis 4 cm ein, sodass die Ergebnisse nur teilweise übertragbar sind. Als Intervention wurde die Sentinel-Biopsie mit intraoperativer Detektion und pathologischer Schnellschnittuntersuchung untersucht, jedoch ohne systematische randomisierte Vergleichsgruppe mit pelviner Lymphadenektomie. Ein direkter Vergleich zur Standardbehandlung wurde daher nicht durchgeführt, sodass die vorgesehene Komparator-Bedingung der PICO-Frage in dieser Publikation nicht erfüllt ist.

Kurzzusammenfassung

Die berichteten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf technische Endpunkte. In 91 % der Fälle gelang eine bilaterale Detektion von Sentinel-Lymphknoten, die mediane Zahl entfernter SLN betrug drei [91]. Der Einsatz von Indocyaningrün, jüngeres Alter und größere Erfahrung der Zentren waren mit höheren Detektionsraten assoziiert, während Tumorgröße und BMI keinen Einfluss zeigten. Positive Lymphknoten wurden bei 16 % der Patientinnen nachgewiesen, wobei intraoperative Frozen Sections nur 46 % aller metastatischen SLN identifizierten. Besonders die Detektion von Mikrometastasen war intraoperativ unzuverlässig, da 90 % dieser Fälle erst im endgültigen Ultrastaging erkannt wurden. SLN wurden in fast allen Fällen unterhalb der Bifurkation der Iliakalgefäße gefunden, eine paraaortale Lokalisation wurde nicht beobachtet.

Table 138: Zusammenfassung der Ergebnisse von Cibula 2020

Parameter	Wert	Besonderheiten
Bilaterale Detektionsrate	91 %	Hohe bilaterale Detektionsrate
Median entfernte SLN	3	Medianer Wert
Assoziationen mit höherer Detektion	ICG, jüngeres Alter, größere Erfahrung der Zentren	Methodisch relevante Einflussfaktoren
Einflussfaktoren ohne Effekt	Tumorgröße, BMI	Keine Relevanz nachgewiesen
Positive Lymphknotenrate	16 %	Erheblicher Anteil positiver SLN
Treffsicherheit intraoperativer Frozen Sections	46 % der metastatischen SLN erkannt	Begrenzte intraoperative Diagnostik
Detektion von Mikrometastasen intraoperativ	90 % erst im Ultrastaging erkannt	Ultrastaging entscheidend für Nachweis
Typische SLN-Lokalisationen	Meist unterhalb der Iliakalbifurkation	Standardlokalisation
Paraaortale SLN	Nicht beobachtet	Keine SLN in paraaortaler Region

13.2.15.5.7. Beaten 2021: Indocyanine green versus technetium-99m with blue dye for sentinel lymph node detection in early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis

Die Darstellung der systematischen Übersichtsarbeit von Baeten et al. (2022) in Form einer Evidenztabelle zur vorliegenden PICO-Frage ist nur eingeschränkt geeignet [92]. Zwar handelt es sich formal um eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse, allerdings adressiert sie nicht die klinisch relevanten Endpunkte wie Gesamtüberleben, progressionsfreies oder krankheitsfreies Überleben, Lymphödemrate, OP-Zeit oder Komplikationen. Stattdessen steht die Detektionsrate des Sentinel-Lymphknoten (SLN) in Abhängigkeit von der Färbemethode (ICG vs.

99mTc + Blau) im Mittelpunkt. Zudem fehlt ein Vergleich mit der systematischen pelvinen Lymphonodektomie, die in der PICO-Frage als Komparator definiert ist. Die eingeschlossenen Studien sind überwiegend retrospektiv, teilweise mit unklarer Patientenselektion, methodischer Heterogenität und relevantem Risiko für Bias. Somit fehlt eine direkte Vergleichsbasis zur vollständigen Lymphonodektomie als Komparator-Arm, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die PICO-Frage limitiert.

Kurzzusammenfassung

Die systematische Übersichtsarbeit von Baeten et al. untersucht 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 [92]. 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. Sicherheitsaspekte wie falsch-negative Befunde wurden nur unzureichend und uneinheitlich berichtet; adverse Events waren in keiner Studie dokumentiert. Die Evidenzqualität wurde insgesamt als sehr niedrig bewertet, was insbesondere auf das hohe Bias-Risiko und die Beobachtungsstudien-Designs zurückzuführen ist.

Insgesamt lässt sich aus dieser Arbeit zwar ein Hinweis auf eine potenziell bessere bilaterale Detektionsrate mit ICG im SLN-Mapping bei Zervixkarzinom ableiten, eine evidenzbasierte Schlussfolgerung zur Überlegenheit dieser Methode oder gar zur Ablösung der systematischen Lymphonodektomie kann jedoch nicht gezogen werden. Die Ergebnisse sind somit für die Beantwortung der oben formulierten PICO-Frage nur in Teilen relevant.

Table 139: Zusammenfassung der Ergebnisse von Beaten 2021

Vergleich	Gesamtdetektionsrate (%)	Bilaterale Detektionsrate (%)	Risikodifferenz (Bilat. Detektion, %)	Falsch-negative Befunde	Adverse Events
ICG	98,7	90,3	+16,6	unzureichend/uneinheitlich berichtet	keine dokumentiert
99mTc + Blau	95,6	73,5	Referenz	unzureichend/uneinheitlich berichtet	keine dokumentiert

13.2.15.5.8. Ulain 2018: Indocyanine green can stand alone in detecting sentinel lymph nodes in cervical cancer

Die vorliegende Arbeit von Ulain et al. (2018) ist eine Metaanalyse, in der retrospektive Studien zur Sentinel-Lymphknotendetektion mittels Indocyaningrün (ICG) bei Patientinnen mit Zervixkarzinom ausgewertet wurden [93]. Eine Darstellung dieser Publikation in Form einer systematischen Evidenztabelle zur oben genannten PICO-Frage ist jedoch methodisch nicht angemessen. Das liegt insbesondere daran, dass

keine der eingeschlossenen Studien ein prospektiv-randomisiertes Design aufweist, sondern alle acht Studien retrospektiv durchgeführt wurden. Zudem war die Zielsetzung der Metaanalyse nicht der Vergleich von Sentinellymphknotendissektion (SLND) versus systematischer Lymphonodektomie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte wie Überleben oder Morbidität, sondern die Bewertung der Detektionsraten verschiedener Tracer (ICG vs. Blau vs. Radioaktiv) beim SLN-Mapping – ein methodischer Fokus, der sich nur teilweise mit der PICO-Frage deckt.

Kurzzusammenfassung

Die Metaanalyse von Ulain et al. untersuchte insgesamt 661 Patientinnen aus acht retrospektiven Kohortenstudien, in denen ICG-basierte SLN-Darstellung mit anderen Methoden verglichen wurde – insbesondere mit blauen Farbstoffen, Technetium-99, Kombinationen dieser Tracer und ICG gebunden an Humanalbumin (ICG:HSA) [93]. Ziel war es, die Gesamt-, bilaterale und unilaterale Detektionsrate sowie die falsch-negative Rate der SLN-Detektion zu bewerten. Dabei zeigte sich, dass ICG gegenüber Kombinationen anderer Tracer, insbesondere blauem Farbstoff und Technetium-99, eine signifikant höhere bilaterale und unilaterale Detektionsrate aufwies. Hinsichtlich der falsch-negativen Rate gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen ICG und anderen Tracern. Auch der Zusatz von Humanserumalbumin zu ICG brachte keinen Vorteil.

Relevanz im Kontext der PICO-Frage besteht insoweit, als die Studie zur Detektionsrate in Abhängigkeit der Färbemethode beiträgt – also zu einem der sekundären Outcomes. Aussagen zu Gesamtüberleben, progressionsfreiem oder krankheitsfreiem Überleben sowie zur Rate an Lymphödemen, OP-Zeit oder Komplikationen fehlen jedoch vollständig. Ebenso fehlen direkte Vergleiche zwischen SLND und systematischer Lymphonodektomie in Bezug auf patientenrelevante klinische Endpunkte. Die eingeschlossenen Studien sind nicht populationshomogen in Bezug auf Tumorgröße (≤ 2 cm) oder Stadium. Daher erlaubt die Metaanalyse keine evidenzbasierte Bewertung der SLND im Vergleich zur systematischen Lymphonodektomie gemäß der PICO-Frage.

Zusammenfassend liefert die Arbeit von Ulain et al. wichtige Informationen zur diagnostischen Leistungsfähigkeit von ICG beim Sentinel-Lymphknoten-Mapping. Für eine evidenzbasierte Bewertung der SLND als operative Strategie beim frühen Zervixkarzinom im Vergleich zur systematischen Lymphonodektomie ist sie jedoch aufgrund des Designs und der Zielstellung der eingeschlossenen Studien methodisch ungeeignet.

Table 140: Zusammenfassung der Ergebnisse von Ulain 2018

Vergleich	Gesamtdetektionsrate	Bilaterale Detektionsrate	Unilaterale Detektionsrate	Falsch-negative Rate	Besonderheiten
ICG	höher als andere	signifikant höher	signifikant höher	kein signifikanter Unterschied	Beste Detektionsleistung in Analyse
Andere Tracer (Blau, Tc-99, Kombinationen)	niedriger als ICG	niedriger	niedriger	kein signifikanter Unterschied	Schlechtere Detektionsraten
ICG:HSA	kein Vorteil ggü. ICG	kein Vorteil ggü. ICG	kein Vorteil ggü. ICG	kein signifikanter Unterschied	Zusatz von Humanalbumin bringt keinen Vorteil

13.2.15.5.9. Wang 2021: Sentinel lymphnodemappinginearly-stage cervical cancer

Eine Darstellung als systematische Evidenztabelle im Sinne der PICO-Frage ist für die Publikation von Wang 2021 nicht angemessen, weil die Meta-Analyse das Sentinel-Node-Mapping diagnostisch bewertet (Detektions- und Sensitivitätsraten) und keinen direkten Vergleich einer Sentinellymphnodektomie mit einer systematischen Lymphadenektomie berichtet [94]. Weder onkologische Endpunkte (OS, PFS, DFS) noch patientenrelevante Morbidität (Lymphödem), OP-Zeit oder Komplikationen werden vergleichend analysiert; die eingeschlossenen Studien dienen primär der Testgüte und nicht der therapeutischen Gleichwertigkeit. Zudem ist die Population nicht auf Tumoren ≤ 2 cm beschränkt, sodass sich hinsichtlich der PICO-Population nur indirekte Aussagen ableiten lassen. Daher eignet sich die Arbeit eher für eine narrative Einordnung der diagnostischen Leistungsfähigkeit und der Tracer-Wahl als für eine tabellarische Evidenzdarstellung zur Therapieentscheidung.

Kurzzusammenfassung

Die Meta-Analyse umfasst 28 Studien mit 2 164 Patientinnen im frühen Stadium (FIGO IA–IIA) und zeigt eine hohe gesamte Detektionsrate des SLN-Mappings von 95 % bei gleichzeitig deutlich geringerer bilateraler Detektionsrate von 72 %; die gepoolte Sensitivität beträgt 94,99 % (bilateral 72,43 %) [94]. Diese Ergebnisse sind heterogen (I^2 75–87 %), was methodische und klinische Unterschiede der Primärstudien widerspiegelt. Funnel-Plots und Egger-Tests weisen zudem auf Publikationsverzerrung hin, wobei die Autoren betonen, dass Adjustierungen die Hauptergebnisse kaum veränderten.

Tracer-spezifisch schneidet Indocyaningrün (ICG) am besten ab: Gesamtdetektion 98 % und bilateral 85 %, gegenüber 96 %/76 % für Blau + Technetium und 95 %/63 % für Technetium allein; auch die Sensitivität ist mit ICG am höchsten (≈ 97,8 % gesamt; ≈ 85,0 % bilateral). Diese Vorteile stützen die praktische Präferenz für ICG beim Mapping, ändern aber nichts daran, dass die Arbeit keine therapeutische Gegenüberstellung SLND vs. systematische LND leistet.

Zur PICO-Population ≤ 2 cm finden sich in der Diskussion nur sekundäre, nicht im eigenen Pooling prä-spezifizierte Hinweise: zitiert werden höhere seiten- bzw. bilaterale Detektionsraten bei kleineren Tumoren (bis 2 cm 85 % vs. > 2 cm 67 %), was die biologische Plausibilität unterstreicht, jedoch keine formal robuste Subgruppen-Meta-Analyse innerhalb dieser Arbeit ersetzt. Für onkologische Endpunkte und postoperative Morbidität liefert die Publikation keine Evidenz, sodass aus ihr allein keine Schlüsse zur Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der SLND gegenüber der systematischen LND im Sinne der Leitlinien-PICO gezogen werden können. Insgesamt bestätigt die Meta-Analyse die gute diagnostische Machbarkeit des SLN-Mappings in frühen Stadien und die Tracer-Überlegenheit von ICG, formuliert aber selbst den Bedarf an größeren, idealerweise randomisierten Studien mit patientenrelevanten Endpunkten, bevor SLND eine komplette Lymphadenektomie als Standard ersetzen kann.

Table 141: Zusammenfassung der Ergebnisse von Wang 2021

Tracer-Methode	Gesamtdetektionsrate (%)	Bilaterale Detektionsrate (%)	Sensitivität gesamt (%)	Sensitivität bilateral (%)	Besonderheiten
Gesamt (alle Tracer)	95	72	94,99	72,43	Hohe Gesamtdetektion, heterogene Ergebnisse (I^2 75–87%), Publikationsbias
ICG	98	85	97,8	85	Beste Detektionsraten und Sensitivität
Blau + Technetium	96	76			Gute Werte, aber unter ICG
Technetium allein	95	63			Niedrigste bilaterale Rate

13.2.15.6. Zusammenfassende Schlussfolgerungen im Kontext der PICO-Frage

Basierend auf der umfassenden Analyse der aktuellen Studienlage lässt sich die PICO-Frage zur Sentinel-Node-Biopsie bei Frauen mit einem Zervixkarzinom von maximal 2 cm Größe mit hoher Sicherheit beantworten. Die alleinige Sentinellymphknotenentfernung stellt eine onkologisch sichere und der systematischen pelvinen Lymphadenektomie überlegene Alternative dar, die mit einer signifikant geringeren Morbidität für die Patientinnen verbunden ist.

Die zentrale Evidenz hierfür liefern nun zwei große, randomisiert-kontrollierte Studien: die SENTICOL-2-Studie und die PHENIX-Studie. Während die SENTICOL-2-Studie bei einer Nachbeobachtungszeit von bis zu vier Jahren keine signifikanten Unterschiede im krankheitsfreien oder im Gesamtüberleben zwischen den Gruppen feststellte, liefert die PHENIX-Studie (Tu et al. 2025) noch robustere und weiterführende Ergebnisse. Mit über 800 Patientinnen und einer medianen Nachbeobachtungszeit von über fünf Jahren demonstrierte diese Studie nicht nur die Nicht-Unterlegenheit der alleinigen Sentinel-Biopsie im krankheitsfreien Überleben, sondern zeigte sogar einen signifikanten Vorteil im krebsspezifischen Überleben (HR 0,37; 95 % CI 0,15–0,95) sowie eine vollständige Vermeidung retroperitonealer Rezidive (0 % vs. 2,2 %). Diese Ergebnisse widerlegen Bedenken hinsichtlich der onkologischen Sicherheit und deuten sogar auf einen potenziellen Überlebensvorteil hin, wenn auf die systematische Lymphadenektomie verzichtet wird.

Gleichzeitig belegt die Evidenz aus beiden RCTs eindeutige und konsistente Vorteile der alleinigen Sentinel-Node-Biopsie hinsichtlich der postoperativen Morbidität. Die SENTICOL-2-Studie zeigte bereits eine signifikant niedrigere Rate an lymphatischen Komplikationen und neurologischen Symptomen. Diese Ergebnisse werden durch die PHENIX-Studie eindrucksvoll bestätigt und erweitert: Das Risiko für Lymphödeme (5,2 % vs. 19,1 %), Lymphozysten (8,3 % vs. 22,0 %), Parästhesien und postoperative Schmerzen war in der Gruppe mit alleiniger Sentinel-Biopsie signifikant und klinisch relevant geringer. Zudem waren die Operationszeit kürzer und der Blutverlust geringer. Die Lebensqualität, die in der SENTICOL-2-Subanalyse von Gianoni et al. kurzfristig verbessert war, wird durch diese objektiven Morbiditätsdaten langfristig untermauert.

Für die Sicherheit und diagnostische Genauigkeit der Methode sind technische Aspekte entscheidend. Die systematischen Reviews von Chiyoda et al. (2022) und anderen belegen, dass die Detektionsraten bei Tumoren, die auf 2 cm oder weniger begrenzt sind, am höchsten sind. Der Einsatz von Indocyaningrün (ICG) oder die Kombination eines radioaktiven Tracers mit Farbstoff erzielt die besten Ergebnisse bei der bilateralen Detektion, was für die onkologische Sicherheit von entscheidender Bedeutung ist. Die falsch-negative Rate ist bei kleinen Tumoren und korrekter technischer Durchführung gering.

Zusammenfassend lässt die nun vorliegende, qualitativ hochwertige Evidenz den Schluss zu, dass die Sentinellymphknoten-Biopsie bei Frauen mit einem Zervixkarzinom ≤ 2 cm der systematischen Lymphadenektomie nicht nur onkologisch gleichwertig, sondern in Bezug auf Morbidität und potenziell sogar im krebsspezifischen Überleben überlegen sein kann. Sie sollte daher als neuer Standard und bevorzugtes Verfahren für das nodale Staging in dieser Patientinnengruppe in Betracht gezogen werden.

13.2.16. PICO-Frage 15: (intraoperative) abdominal Sonographisch gesteuerte Einlage des Applikators für die Brachytherapie

PICO-Frage 15: (intraoperative) abdominal Sonographisch gesteuerte Einlage des Applikators für die Brachytherapie

Population	Intervention	Komparator	Outcome	Studiendesign
Frauen mit einem Zervixkarzinom, die im Rahmen einer Radiochemotherapie (RCT) eine Brachytherapie erhalten	(intraoperative) abdominal Sonographisch gesteuerte Einlage des Applikators für die Brachytherapie	Keine Sonographie Rektale Sonographie	Reduktion der Perforationsrate Reduktion Dosis an Blase und Rektum	RCT; SR/MA

13.2.16.1. Studie von Pareek 2021 ohne Registereintrag

Pareek 2021: A phase III randomised trial of trans-abdominal ultrasound in improving application quality and dosimetry of intra-cavitary brachytherapy in locally advanced cervical cancer

Table 142: Design der Studie von Pareek 2021

Studie	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	RoB 2	LoE
REF/2019/11/029547 Open label RCT	Erwachsene Frauen ≥ 18 J. mit invasivem Zervixkarzinom, FIGO Stadium IB–IVA Keine Angaben zum FIGO-Klassifikationssystem	Transabdominale Ultraschall-geführte Tandem-Platzierung und US-gestütztes Packing während der întrakavitären Brachytherapie	ICB ohne Ultraschallführung	Primärer Endpunkt: • Reduktion der Perforationsrate Sekundäre Endpunkte: • Reduktion Dosis an Blase und Rektum • Tandemlänges	Einige Bedenken	2
Unterschiede zur PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Pareek 2021 [95]	Keine	transabdominale Sonographie, nicht rektale Sonographie	Keine	Keine	Einige Bedenken	2

Table 143: Evidenztabelle zu Pareek 2021

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):375-378 [95]			
Endpunkt	Intervention (US-geführt)	Komparator (ohne US)	Statistischer Wert
Uterusperforationsrate	1,25 % (1/80)	12,5 % (10/80)	p = 0,005
Blase D2cc (Gy)	71,4 ± 4,3	74,8 ± 4,1	p = 0,001
Blase D1cc (Gy)	73,0 ± 4,4	76,5 ± 4,3	p = 0,001
Blase D0,1cc (Gy)	76,1 ± 4,5	79,8 ± 4,4	p = 0,001
Rektum D2cc (Gy)	74,9 ± 4,0	77,8 ± 4,0	p = 0,001
Rektum D1cc (Gy)	66,4 ± 4,1	69,4 ± 4,0	p = 0,001
Rektum D0,1cc (Gy)	68,8 ± 4,2	71,9 ± 4,2	p = 0,001
Prozedurzeit (Minuten)	19 ± 2	26 ± 3	p = 0,001
Zystitis nach 1 Monat	5 % (4/80)	15 % (12/80)	p = 0,024
Proktitis nach 1 Monat	6,25 % (5/80)	10 % (8/80)	p = 0,375

Zusammenfassung

Die randomisierte, offene Phase-III-Studie von Pareek et al. untersuchte den Einsatz einer transabdominalen Ultraschallführung bei der Tandem-Platzierung und dem Packing während der intrakavitären Brachytherapie bei Frauen ab 18 Jahren mit invasivem Zervixkarzinom im Stadium FIGO IB–IVA. Die Patientinnen erhielten zuvor eine Radiochemotherapie; die Intervention bestand in einer ultraschallgestützten Durchführung der ersten Brachytherapie-Applikation, während die Kontrollgruppe ohne Ultraschallführung behandelt wurde. Primäres Ziel war die Reduktion der Uterusperforationsrate, sekundär wurden die Dosisbelastung von Blase und Rektum, die Anpassung der Tandemlänge, die Prozedurzeit sowie frühe Komplikationen erfasst.

Die Studie zeigte eine signifikant geringere Perforationsrate unter Ultraschallführung (1,25 % gegenüber 12,5 %; p = 0,005) sowie signifikant niedrigere mittlere D2cc-, D1cc- und D0,1cc-Dosen für Blase und Rektum (alle p = 0,001). Die Prozedurzeit war in der Interventionsgruppe deutlich kürzer (19 ± 2 min gegenüber 26 ± 3 min; p = 0,001). Zudem trat eine Zystitis nach einem Monat signifikant seltener auf (5 % vs. 15 %; p = 0,024), während sich für Proktitis kein signifikanter Unterschied zeigte.

Unterschiede zur PICO-Fragestellung der Leitliniengruppe bestehen insofern, als dass die Intervention auf transabdominale und nicht auf rektale Sonographie abzielte. Das Risiko für Bias wurde als „einige Bedenken“ eingestuft, der Evidenzgrad entspricht LoE 2.

13.2.16.2. Systematische Reviews / Metaanalysen

13.2.16.2.1. Sapienza 2018: Decrease in uterine perforations with ultrasound image-guided applicator insertion in intracavitary brachytherapy for cervical cancer

Table 144: Design der Studie von Sapienza 2018

Studien (N)	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte	AMSTAR-2[1]	LoE[2]
Sapienza LG, Jhingran A, Kollmeier MA, 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):573-578 [96]						
12 Studien: 4 prospektiv, 8 retrospektiv Systematische Suche (MEDLINE/EMBASE) bis 2018 STROBE-Checkliste zur Biasbewertung;	Frauen mit Zervixkarzinom unter intrakavitäter Brachytherapie (Tandem), postinsertionelle CT/MRT zur Perforationsdetektion Keine Angaben zu FIGO-Stadien	Ultraschall-geführte Applikator-Einlage	Keine Ultraschallführung	• Uterus-Perforationsrate • Richtung/Management, • dosimetrische Auswirkungen	N/A	4
Unterschiede ggü-. der PICO-Frage der Leitliniengruppe						
Sapienza 2018 [96]	Kein	Kein	rektale Sonographie wurde nur in einer Studie verwendet und nicht separat ausgewertet	Fokus auf Perforationsrate; keine konsistente Bewertung einer Dosisreduktion an Blase/Rektum		4

Table 145: Evidenztabelle zu Sapienza 2019

Outcome	Ohne Ultraschall	Mit Ultraschall	Unterschied ohne US vs. mit US	Heterogenität / Modell	Anmerkungen
Sapienza LG, Jhingran A, Kollmeier MA, 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):573-578 [96]					
Uterus-Perforationsrate pro Insertion	10,54 % [6,12; 17.57] I^2 = 26 %	1,06 % mit US (0,41–2,67) I^2 = 85 %	Verhältnis: 9,94 p < 0,01	Random Effects model	Absoluter Unterschied 9,48 %; Ergebnisse robust in Sensitivitätsanalysen; kein Publikationsbias im Egger-Test.
Uterus-Perforationsrate pro Patientin	16,67 % [10,01; 26,45] I^2 = 72 %	2,54 % [1,21; 5,24] I^2 = 0 %	Verhältnis: 6.56 p < 0,01		NNT≈7 Patientinnen, um eine Perforation zu vermeiden (aus absoluter Differenz 14,13 % abgeleitet).
Richtung/Management der Perforation	Häufig posterior oder Fundus; meist keine akuten Komplikationen; häufig Antibiotikaprophylaxe; Reposition teils beschrieben –				Dosimetrischer Effekt uneinheitlich: eine Studie fand niedrigeres D90 und höhere Rektumdosis bei Perforation; andere zeigten keine relevante Verschlechterung.
US: Ultraschall					

Zusammenfassung.

Der systematische Review mit Metaanalyse von Sapienza et al. (2018) untersuchte bei Frauen mit Zervixkarzinom unter intrakavitäter Brachytherapie den Einfluss einer ultraschallgeführten Applikator-Einlage im Vergleich zu einer Einlage ohne Ultraschallführung [96]. Eingeschlossen wurden zwölf Beobachtungsstudien, davon vier prospektiv und acht retrospektiv, die bis 2018 systematisch in MEDLINE und EMBASE recherchiert wurden. Die Biasbewertung erfolgte anhand der STROBE-Checkliste. Die untersuchte Intervention bestand überwiegend in einer transabdominalen Ultraschallführung, wobei nur eine Studie die rektale Sonographie einsetzte, ohne dass deren Ergebnisse separat ausgewertet wurden. Der primäre Fokus lag auf der Reduktion der Uterus-Perforationsrate; potenzielle dosimetrische Vorteile, etwa eine Reduktion der Dosis an Blase oder Rektum, wurden nicht konsistent untersucht.

Die Metaanalyse ergab eine deutlich niedrigere Perforationsrate unter Ultraschallführung. Pro Insertion lag die Rate ohne Ultraschall bei 10,54 % gegenüber 1,06 % mit Ultraschall ($p < 0,01$), entsprechend einem relativen Verhältnis von 9,94 und einem absoluten Unterschied von 9,48 %. Pro Patientin betrug die Perforationsrate ohne Ultraschall 16,67 % und mit Ultraschall 2,54 % ($p < 0,01$), was einem Verhältnis von 6,56 und einer Number Needed to Treat von etwa sieben Patientinnen entspricht, um eine Perforation zu vermeiden. Die Ergebnisse waren robust gegenüber Sensitivitätsanalysen, ein Publikationsbias wurde nicht festgestellt. Perforationen traten am häufigsten posterior oder am Fundus auf, führten meist nicht zu akuten Komplikationen, und in vielen Fällen wurde eine Antibiotikaprophylaxe verabreicht oder das Tandem repositioniert. Dosimetrische Auswirkungen waren uneinheitlich: In einer Studie war bei Perforation das D90 niedriger und die Rektumdosis höher, während andere Arbeiten keine relevanten Unterschiede zeigten.

Für die Leitlinien-PICO ist die Arbeit vor allem hinsichtlich der Perforationsreduktion durch Ultraschallführung relevant, liefert jedoch keine belastbare Evidenz zu einer systematischen Dosisreduktion an Blase oder Rektum und erlaubt keine spezifische Bewertung der rektalen Sonographie.

13.2.16.3. Zusammenfassende Schlussfolgerungen im Kontext der PICO-Frage

Im Kontext der PICO-Frage zeigt die verfügbare Evidenz, dass eine sonographisch gesteuerte Einlage des Applikators während der intrakavitären Brachytherapie bei Zervixkarzinom-Patientinnen die Rate an Uterusperforationen im Vergleich zu einer nicht ultraschallgeführten Technik deutlich reduziert.

Sowohl die randomisierte Studie von Pareek et al. als auch die Metaanalyse von Sapienza et al. belegen konsistent eine signifikante Abnahme der Perforationshäufigkeit, wobei in der Metaanalyse eine Number Needed to Treat von etwa sieben Patientinnen berechnet wurde, um eine Perforation zu vermeiden [95, 96]. Darüber hinaus konnte in der RCT von Pareek ein Vorteil hinsichtlich der Dosisbelastung von Blase und Rektum sowie eine Verkürzung der Prozedurzeit gezeigt werden; diese Effekte wurden in der Metaanalyse nicht systematisch untersucht. Hinsichtlich der Art der Sonographieführung ist zu beachten, dass die untersuchten Arbeiten überwiegend transabdominale und nicht rektale Ultraschallverfahren evaluierten, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die rektale Sonographie nur eingeschränkt möglich ist. Insgesamt stützt die Evidenz den Einsatz einer intraoperativen Ultraschallkontrolle zur Applikatorplatzierung vor allem mit Blick auf die signifikante Reduktion des Perforationsrisikos, liefert aber nur begrenzte Daten zu dosimetrischen Vorteilen und zur spezifischen Wirksamkeit rektaler Verfahren.

13.2.17. Bewertungen der Verzerrungspotenziale

13.2.17.1. Cochrane RoB 2

	D1: Randomisierung	D2: Abweichungen von Interventionen	D3: Fehlende Daten	D4: Messung des Outcomes	D5: Selektive Bericht-erstattung	Gesamturteil	Kommentar
Duska 2020 [3]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Open label Studie, wenige Patienten pro Studienarm (N=46 und 48), nicht a priori definierte, vorläufige Untersuchung der ersten 52 Patienten mit Bewertung der Toxizität 30 Tage nach Behandlungsbeginn
Lorusso 2024 [4]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	geplante Interimsanalyse mit fehlender Nachbeobachtung
Colombo 2021 [21]	einige Bedenken	geringes Risiko	einige Bedenken	hohes Risiko	geringes Risiko	einige Bedenken	hohe Abbruchraten (Pebrolizumabarm: 136/196 = 69% vs. Placeboarm: 160/193 = 83%), z. T. korrelierend mit UE; keine Angabe zur Dauer der Nachbeobachtung

Lorusso 2024 [24]	einige Bedenken	geringes Risiko	einige Bedenken	hohes Risiko	geringes Risiko	einige Bedenken	hohe Abbruchraten (Pebrolizumabarm: 136/196 = 69% vs. Placeboarm: 160/193 = 83%), z. T. korrelierend mit UE; keine Angabe zur Dauer der Nachbeobachtung; Subgruppenanalyse nach Art der Komedikation (mit oder ohne Bevacizumab) ohne Teststärkenberechnung (Power)
Monk 2023 [36]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	
da Costa 2019 [37]	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Open label-Studie, nicht vergleichend angelegt
Li 2024 [38]	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Hohes Risiko	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Hohes Risiko	Open label-Studie, kein Registereintrag bei NCT, nicht-ITT-Analyse für Überlebenszeiten

McCormack 2024 [39]	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Open label-Studie, Anteil lost-to-follow up ca. 10% ohne Imputation,
Tripathi 2019 [40]	N/A	N/A	N/A	N/A	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Methodisches Vorgehen unklar, kein Protokoll verfügbar
Asakij 2022 (Methodik in Tangjitgamol 2019)	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Hohes Risiko	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Hohes Risiko	Fehlende Verblindung der Teilnehmenden, hohe Abbruchraten, die sich zwischen den Studienarmen unterschieden, post-hoc Analyse
Mileshkin 2023 [44]	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Open label-Studie
Tangjitgamol 2019 [43]	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Hohes Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Fehlende Verblindung der Teilnehmenden, sich zwischen den Studienarmen unterscheidende Abbruchraten (2 vs. 7) ohne Angabe zum Umgang

Vergote 2024 [33]	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Open label-Studie
Oaknin 2022 [31]	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Open label-Studie mit Fokus auf patientenberichtete Outcomes; Hohe Ausfallrate in der PRO-Population: Von 608 randomisierten Patientinnen waren nur 378 (62 %) für die Erhebung patientenberichteter Endpunkte (PROs) auswertbar. Gründe hierfür waren unter anderem klinische Verschlechterung, Studienabbruch oder Tod. Das Fehlen der Daten ist vermutlich mit dem Outcome assoziiert.
Tewari 2022 [32]	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Open label-Studie

Obermair 2020 [48]	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Open label-Studie
Furmovitz 2020 [49]	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Open label-Studie mit Fokus auf patientenberichtete Outcomes
Marnitz 2020 [69]	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	In der chirurgischen Gruppe 4 Patientinnen ohne Radiotherapie, 5 ohne begleitende Chemotherapie. Im klinischen Arm erhielt 1 Patientin versehentlich eine radikale Hysterektomie. Auswirkungen auf Analysen unklar.
Plante 2024 [8]	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Open label Studie, Verzerrungen vor allem bei Lebensqualitäts-Endpunkten (zusätzlich: geringe Rücklaufquoten)

Favre 2021 [82]	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Open label-Studie, potenziell uneinheitlicher Handhabung postoperativer Therapieentscheidungen (z. B. sekundäre Lymphadenektomie)
Gianoni 2021 [80]	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Open label-Studie bei subjektiv erhobenen Endpunkten, Hinweise auf selektives Outcome-Reporting, unklare statistische Methodik (Adjustierung)
Pareek 2021 [95]	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Open label Studie
Tu 2025 [83]	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Open label Studie

13.2.17.2. AMSTAR-2

Item	AMSTAR-2 Item	Critical?	Zhao 2024 [35]	Yeshe 2024 [41]	Horeweg 2021 [45]	Horeweg 2022 [46]	Zhang 2022 [68]
1	Research questions include PICO elements			Y			
2	Protocol registered before start (e.g., PROSPERO)	■	Y	N	Y	Y	N
3	Justification for study design types included (RCTs, non-RCTs)			N			
4	Adequate literature search strategy (≥2 DBs, full search, justified limits)	■	Y	Y	Y	Y	Y
5	Study selection in duplicate			Y			
6	Data extraction in duplicate			PY			
7	List of excluded studies with justification	■	N	N	N	N	N
8	Detailed description of included studies			Y			
9	Risk of bias (RoB) assessed for each study using a valid tool	■	Y	Y	N	N	Y
10	Funding sources of included studies reported			Y			
11	Appropriate meta-analysis methods used (if applicable)	■	Y	Y	Y	Y	Y
12	Heterogeneity addressed (I^2, subgroup, meta-regression)			Y			
13	RoB considered when interpreting/discussing results	■	N	Y	Y	Y	Y
14	Did the authors discuss their own funding/conflicts?			N/A			
15	Publication bias assessed/discussed (if ≥10 studies in MA)	■	Y	Y	Y	Y	Y
16	Conflicts of interest declared			N/A			

N: No; PN: probably no; PY: probably yes; Y: yes

13.3. Rechercheergbnisse der QI

13.3.1. Bibliographische Datenbank (PubMed)

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstraktsichtung: 13

Treffer nach Volltextsichtung: 8 Referenzen / **95 QIs**

Boria et al., 2022

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 1: Number of radical procedures (parametrectomies) in cervical cancer performed per center per year Type Structural indicator Description A radical procedure is defined as one that includes parametrectomy (eg, radical hysterectomy, radical trachelectomy, parametrectomy) Specifications Numerator: number of radical procedures as defined above performed per center per year Denominator: not applicable Targets Optimal target:≥30 Minimum required target:≥15	Nein
QI 2: Surgery performed or supervised by a certified gynecologic oncologist or a trained surgeon dedicated to gynecological cancer Type Process indicator	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Description Surgery is performed or supervised by a certified gynecologic oncologist or by a trained surgeon dedicated to gynecological cancer (accounting for over 80% of his or her practice) or having completed an ESGO-accredited fellowship Specifications Numerator: number of patients with cervical cancer operated by a surgical specialist (as defined above) Denominator: number of patients undergoing surgery for cervical cancer Target 100%	
QI 3: Center participating in ongoing clinical trials in gynecological cancer Type Structural indicator Description Specifications Target The center actively accrues patients in ongoing clinical trials (not restricted to surgery) in gynecological cancer Numerator: number of ongoing clinical trials in gynecological cancer (not restricted to surgery only) Denominator: not applicable	Nein Anm.: wird als Kennzahl in den DKG-zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren erhoben

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
≥1	
QI 4: Treatment discussed at a multi disciplinary team meeting Type Process indicator Description Specifications Target The decision for any therapeutic intervention (excluding any diagnostic procedure—that is, biopsies or conization performed with a diagnostic intent) has been taken by a multi-disciplinary team including at least a gynecologic oncologist or a trained surgeon specifically dedicated to gynecological cancer as defined above (quality indicator 2), a radiologist, a radiation oncologist, a medical or clinical oncologist, and a pathologist Numerator: number of patients with cervical cancer for whom the decision for any therapeutic intervention has been made by a multi-disciplinary team Denominator: all patients presenting with cervical cancer 100%	Ja, Empf. 24.2.: Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren vorgestellt werden.
QI 5: Required pre-operative investigation Type Process indicator	Ja In Kapitel 6.2. adressiert

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Description Specifications Target The required pre- operative investigation is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Numerator: number of patients with cervical cancer for whom surgery is planned who received pre- operative investigation according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with cervical cancer for whom surgery is planned 100%* *Need to specify if the required pre- operative investigation, defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines,5–7 is not followed	
QI 6: Minimum required elements in surgical reports Type Description Specifications Target Process indicator The required surgical report, based on the ESGO- ESTRO- ESP guidelines,5–7 includes at least the elements mentioned above Numerator: number of patients with cervical cancer undergoing surgery who have a complete	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
surgical report that contains all required elements as defined above Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery 100%	
QI 7: Structured prospective reporting of the follow-up and 30-day post-operative morbidity Type Description Specifications Targets Outcome indicator Structured prospective reporting of the follow-up and 30- day post- operative morbidity using a validated surgical complications scoring system Numerator: number of patients with cervical cancer who have undergone a surgery and for whom a structured prospective reporting of the follow- up and 30- day post- operative morbidity is available Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery Optimal target:≥90%. Minimum required target: selected cases are discussed at morbidity and mortality conferences	Nein
QI 8: Urological fistula rate within 30-postoperative days after a radical parametrectomy ≤3%	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Type Outcome indicator Description Specifications Target Any bladder or ureteral fistula diagnosed after a procedure including radical parametrectomy. The fistula rate should be calculated on the basis of data of the preceding 3 years. Radical parametrectomies include radical hysterectomies, radical trachelectomies, and parametrectomies Numerator: number of patients treated in the preceding 3 years who develop ureteral or bladder f istulas within 30- post- operative days Denominator: all patients with cervical cancer undergoing a procedure including radical parametrectomy in the preceding 3 years ≤3%	
QI 9: Proportion of patients after primary surgical treatment who have clear vaginal (invasive disease) and parametrial Margins ≥97% Type Description Specifications Target Outcome indicator Clear surgical margins apply for both the vaginal margins and parametrial margins. Using an	Nein Anm.: anderer Empfehlungsgrad (Empfehlungsgrad B) 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 im Gesunden (Piver II) ○ mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette (IIA1).

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL

adequate clinical staging with modern imaging and careful pre- operative vaginal assessment, as
 	
defined in the ESGO- ESTRO- ESP guidelines,5–7 positive surgical margins after a radical hysterectomy
 	
or trachelectomy should be avoided
 	
Numerator: number of patients after primary surgical treatment who have clear surgical margins for
 	
invasive disease in the preceding 3 years
 	
Denominator: all patients who have undergone primary surgical treatment in the preceding 3 years
 	
≥97%
	• 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 Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 10: Proportion of patients with a stage T1b disease Tupstaged after surgery <10% Type Outcome indicator Description Specifications Target T- upstaging refers to detection of any involvement of parametria or vagina found on pathology which was unknown before surgery, or a stage shift from T1b1 to T1b2 or higher, from pre-operative assessment to post- operative pathology. Detection of positive LNs is not included Numerator: number of patients with stage T1b disease T- upstaged after surgery, as defined above Denominator: all patients with a stage T1b who have undergone a surgery <10%	Nein
QI 11: Recurrence rate at 2 years in patients with a stage pT1b1 with negative lymph nodes (LNs) after primary surgical Treatment <10% Type Description Specifications Target Outcome indicator This quality indicator applies to the common tumor types (squamous cell and usual types of	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
adenocarcinoma) and both local or distant recurrences, irrespective of adjuvant treatment strategy Numerator: lymph nodes- negative pT1b1 patients whose disease recurs within 2 years after primary surgical treatment, irrespective of adjuvant treatment strategy, with a minimum of 2 years' follow- up. Denominator: All lymph nodes- negative pT1b1 patients after primary surgical treatment, irrespective of adjuvant treatment strategy, with a minimum of 2 years' follow- up. <10%	
QI 12: Proportion of patients with a stage T1 disease treated by primary surgery who have undergone lymph node (LN) staging according to the ESGO-ESTROESP guidelines ≥98% Type Description Specifications Target Outcome indicator Lymph nodes staging is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Numerator: number of patients with a stage T1 disease who have undergone Lymph nodes staging according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with a stage T1 disease who were treated by primary surgery	Ja, Thema adressiert im QI4 Empf.: 8.2. Die Therapie soll in Abhängigkeit des histologischen Tumorstadiums erfolgen, verifiziert mittels Operativem Staging oder interventioneller Diagnostik. 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.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
≥98%	
QI 13: Counseling about a possibility of FST Type Structural indicator Description Specifications Target Counseling of patients with stage T1b1 ≤2 cm disease, potential candidates for fertility-sparing treatment, is described in the ESGO- ESTRO-ESP guidelines.5–7 All eligible patients should be appropriately counseled about a possibility of FST. FST should be undertaken exclusively in centers with comprehensive expertise in this management Numerator: number of patients with stage T1b1 ≤2 cm disease, potential candidates for FST, counseled according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with stage T1b1 ≤2 cm disease, potential candidates for FST 100%	Ja 20.1. Frauen in der reproduktiven Lebensphase mit Zervixkarzinom im Frühstadium sollen fertilitätserhaltende Therapieoptionen angeboten bekommen.
QI 14: Proportion of patients receiving adjuvant chemoradiotherapy after a primary surgical treatment for a stage pT1b1 pN0 Disease <15% Type Description	Nein Anm.: anderer Empfehlungsgrad Empf 10.5.: Die adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren zum Einsatz kommen.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Specifications Target Structural indicator Management of patients after a surgical treatment for a stage pT1b1 pN0 disease is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Numerator: number of patients receiving adjuvant chemoradiotherapy after primary surgical treatment for stage pT1b1 pN0 disease, according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with primary surgical treatment for stage pT1b1 pN0 disease <15%	

Boria et al., 2021

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 1: Certified gynecologic oncologist Type Process indicator Description Surgery is performed or supervised by a certified gynecologic oncologist or by a trained surgeon dedicated to gynecological cancer (accounting for over 80% of his or her practice) or having completed an ESGO-accredited fellowship	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Specifications Numerator: number of patients with cervical cancer operated by a surgical specialist (as defined above) Denominator: number of patients undergoing surgery for cervical cancer Target 100%	
QI 2: Pre-operative work- up Type Process indicator Description Surgery is performed or supervised by a certified gynecologic oncologist or by a trained surgeon dedicated to gynecological cancer (accounting for over 80% of his or her practice) or having completed an ESGO- accredited fellowship Specifications Numerator: number of patients with cervical cancer operated by a surgical specialist (as defined above) Denominator: number of patients undergoing surgery for cervical cancer Target 100%	Ja In Kapitel 6.2. adressiert
QI 3: Required elements in surgical reports Type	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Description Specifications Target Process indicator The required surgical report, based on the ESGO- ESTRO- ESP guidelines,5–7 includes at least the elements mentioned above Numerator: number of patients with cervical cancer undergoing surgery who have a complete surgical report that contains all required elements as defined above Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery 100%	
QI 4: Required elements in pathology reports Type Process indicator Description Specifications Target The minimum required elements in pathology and pathology reports, based on the ESGO-ESTRO- ESP guidelines,5–7 include at least the elements mentioned above (Box 1) Numerator: number of patients with cervical cancer undergoing surgery for whom all minimum required elements as defined above are reported	Ja, vgl. auch bestehender QI Nummer 2 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 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-

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery ≥90%*	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), • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern bzw. kleinsten (minimalsten) RR (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma, bei pT2a zum vaginalen RR), • R-Klassifikation (UICC). 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 7.19 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** 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,

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
	○ 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).
QI 5: Prospective reporting of the follow-up and 30-days post-operative morbidity Type Description Specifications Targets Outcome indicator Structured prospective reporting of the follow-up and 30- day post- operative morbidity using a validated surgical complications scoring system Numerator: number of patients with cervical cancer who have undergone a surgery and for whom a structured prospective reporting of the follow- up and 30- day post- operative morbidity is available Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery Optimal target:≥90%. Minimum required target: selected cases are discussed at morbidity and mortality conferences	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 6: Urological fistula 30 days post-operative Type Outcome indicator Description Specifications Target Any bladder or ureteral fistula diagnosed after a procedure including radical parametrectomy. The fistula rate should be calculated on the basis of data of the preceding 3 years. Radical parametrectomies include radical hysterectomies, radical trachelectomies, and parametrectomies Numerator: number of patients treated in the preceding 3 years who develop ureteral or bladder f istulas within 30- post- operative days Denominator: all patients with cervical cancer undergoing a procedure including radical parametrectomy in the preceding 3 years ≤3%	Nein
QI 7: Negative vaginal and parametrial margins Type Description Specifications Target Outcome indicator Clear surgical margins apply for both the vaginal margins and parametrial margins. Using an	Nein Anm.: anderer Empfehlungsgrad (Empfehlungsgrad B) 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 im Gesunden (Piver II)

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
adequate clinical staging with modern imaging and careful pre- operative vaginal assessment, as defined in the ESGO- ESTRO- ESP guidelines,5–7 positive surgical margins after a radical hysterectomy or trachelectomy should be avoided Numerator: number of patients after primary surgical treatment who have clear surgical margins for invasive disease in the preceding 3 years Denominator: all patients who have undergone primary surgical treatment in the preceding 3 years ≥97%	○ 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 Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 8: T1b upstaged after surgery Type Outcome indicator Description Specifications Target T- upstaging refers to detection of any involvement of parametria or vagina found on pathology which was unknown before surgery, or a stage shift from T1b1 to T1b2 or higher, from pre-operative assessment to post- operative pathology. Detection of positive LNs is not included Numerator: number of patients with stage T1b disease T- upstaged after surgery, as defined above Denominator: all patients with a stage T1b who have undergone a surgery <10%	Nein
QI 9: Recurrence rate at 2 years 1b1 Type Description Specifications Target Outcome indicator This quality indicator applies to the common tumor types (squamous cell and usual types of adenocarcinoma) and both local or distant recurrences, irrespective of adjuvant treatment strategy	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Numerator: lymph nodes- negative pT1b1 patients whose disease recurs within 2 years after primary surgical treatment, irrespective of adjuvant treatment strategy, with a minimum of 2 years' follow- up. Denominator: All lymph nodes- negative pT1b1 patients after primary surgical treatment, irrespective of adjuvant treatment strategy, with a minimum of 2 years' follow- up. <10%	
QI 10: Lymph node staging according to guidelines Type Description Specifications Target Outcome indicator Lymph nodes staging is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Numerator: number of patients with a stage T1 disease who have undergone Lymph nodes staging according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with a stage T1 disease who were treated by primary surgery ≥98%	Ja, Thema adressiert im QI4 Empf.: 8.2. Die Therapie soll in Abhängigkeit des histologischen Tumorstadiums erfolgen, verifiziert mittels Operativem Staging oder interventioneller Diagnostik. 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
QI 11: Adjuvant chemoradiotherapy in pT1b1N0	Nein Anm.: anderer Empfehlungsgrad

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Type Description Specifications Target Structural indicator Management of patients after a surgical treatment for a stage pT1b1 pN0 disease is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Numerator: number of patients receiving adjuvant chemoradiotherapy after primary surgical treatment for stage pT1b1 pN0 disease, according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with primary surgical treatment for stage pT1b1 pN0 disease <15%	Empf 10.5.: Die adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren zum Einsatz kommen.

Ding et al., 2022

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 1: Radical procedures performed per year Type Structural indicator Description A radical procedure is defined as one that includes parametrectomy (eg, radical hysterectomy, radical trachelectomy, parametrectomy)	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Specifications Numerator: number of radical procedures as defined above performed per center per year Denominator: not applicable Targets Optimal target:≥30 Minimum required target:≥15	
QI 2: Certified surgical specialist Type Process indicator Description Surgery is performed or supervised by a certified gynecologic oncologist or by a trained surgeon dedicated to gynecological cancer (accounting for over 80% of his or her practice) or having completed an ESGO- accredited fellowship Specifications Numerator: number of patients with cervical cancer operated by a surgical specialist (as defined above) Denominator: number of patients undergoing surgery for cervical cancer Target 100%	Nein
QI 3: Ongoing clinical trials Type Structural indicator	Nein Anm.: wird als Kennzahl in den DKG-zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren erhoben

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Description Specifications Target The center actively accrues patients in ongoing clinical trials (not restricted to surgery) in gynecological cancer Numerator: number of ongoing clinical trials in gynecological cancer (not restricted to surgery only) Denominator: not applicable ≥1	
QI 4: Multi-disciplinary team meeting Type Process indicator Description Specifications Target The decision for any therapeutic intervention (excluding any diagnostic procedure—that is, biopsies or conization performed with a diagnostic intent) has been taken by a multi-disciplinary team including at least a gynecologic oncologist or a trained surgeon specifically dedicated to gynecological cancer as defined above (quality indicator 2), a radiologist, a radiation oncologist, a medical or clinical oncologist, and a pathologist	Ja, Empf. 24.2.: Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren vorgestellt werden.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Numerator: number of patients with cervical cancer for whom the decision for any therapeutic intervention has been made by a multi-disciplinary team Denominator: all patients presenting with cervical cancer 100%	
QI 5: Required pre-operative investigation Type Process indicator Description Specifications Target The required pre- operative investigation is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Numerator: number of patients with cervical cancer for whom surgery is planned who received pre- operative investigation according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with cervical cancer for whom surgery is planned 100%* *Need to specify if the required pre- operative investigation, defined according to the ESGO-ESTRO- ESP guidelines,5–7 is not followed	Ja In Kapitel 6.2. adressiert
QI 6: Required elements in surgical reports Type Description Specifications	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Target Process indicator The required surgical report, based on the ESGO- ESTRO- ESP guidelines,5–7 includes at least the elements mentioned above Numerator: number of patients with cervical cancer undergoing surgery who have a complete surgical report that contains all required elements as defined above Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery 100%	
QI 7: Required elements in pathology reports Type Process indicator Description Specifications Target The minimum required elements in pathology and pathology reports, based on the ESGO-ESTRO- ESP guidelines,5–7 include at least the elements mentioned above (Box 1) Numerator: number of patients with cervical cancer undergoing surgery for whom all minimum required elements as defined above are reported Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery	Ja, vgl. auch bestehender QI Nummer 2 Empfehlung 7.1 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuell gültigen Auflage der WHO-Klassifikation erfolgen. Empfehlung 7.6 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation erfolgen. Empfehlung 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. 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

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
≥90%*	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), • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern bzw. kleinsten (minimalsten) RR (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma, bei pT2a zum vaginalen RR), • R-Klassifikation (UICC). 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 7.19 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,

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
	○ 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).
QI 8: Structured prospective reporting of the follow-up and 30-day postoperative morbidity Type Description Specifications Targets Outcome indicator Structured prospective reporting of the follow-up and 30- day post- operative morbidity using a validated surgical complications scoring system Numerator: number of patients with cervical cancer who have undergone a surgery and for whom a structured prospective reporting of the follow- up and 30- day post- operative morbidity is available Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery Optimal target:≥90%. Minimum required target: selected cases are discussed at morbidity and mortality conferences	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 9: Urological fistula rate within 30 days after a radical parametrectomy Type Outcome indicator Description Specifications Target Any bladder or ureteral fistula diagnosed after a procedure including radical parametrectomy. The fistula rate should be calculated on the basis of data of the preceding 3 years. Radical parametrectomies include radical hysterectomies, radical trachelectomies, and parametrectomies Numerator: number of patients treated in the preceding 3 years who develop ureteral or bladder f istulas within 30- post- operative days Denominator: all patients with cervical cancer undergoing a procedure including radical parametrectomy in the preceding 3 years ≤3%	Nein
QI 10: Negative vaginal and parametrial margins Type Description Specifications Target Outcome indicator	Nein Anm.: anderer Empfehlungsgrad (Empfehlungsgrad B) 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

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Clear surgical margins apply for both the vaginal margins and parametrial margins. Using an adequate clinical staging with modern imaging and careful pre- operative vaginal assessment, as defined in the ESGO- ESTRO- ESP guidelines,5–7 positive surgical margins after a radical hysterectomy or trachelectomy should be avoided Numerator: number of patients after primary surgical treatment who have clear surgical margins for invasive disease in the preceding 3 years Denominator: all patients who have undergone primary surgical treatment in the preceding 3 years ≥97%	Sicherheitsabstand und Resektion 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.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
	Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.
QI 11: T-upstaged after surgery in T1b disease Type Outcome indicator Description Specifications Target T- upstaging refers to detection of any involvement of parametria or vagina found on pathology which was unknown before surgery, or a stage shift from T1b1 to T1b2 or higher, from pre-operative assessment to post- operative pathology. Detection of positive LNs is not included Numerator: number of patients with stage T1b disease T- upstaged after surgery, as defined above Denominator: all patients with a stage T1b who have undergone a surgery <10%	Nein
QI 12: Recurrence rate at 2 years in patients with pT1b1N0 Type Description Specifications Target Outcome indicator This quality indicator applies to the common tumor types (squamous cell and usual types of	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
adenocarcinoma) and both local or distant recurrences, irrespective of adjuvant treatment strategy Numerator: lymph nodes- negative pT1b1 patients whose disease recurs within 2 years after primary surgical treatment, irrespective of adjuvant treatment strategy, with a minimum of 2 years' follow- up. Denominator: All lymph nodes- negative pT1b1 patients after primary surgical treatment, irrespective of adjuvant treatment strategy, with a minimum of 2 years' follow- up. <10%	
QI 13: Lymph node staging in T1 disease Type Description Specifications Target Outcome indicator Lymph nodes staging is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Numerator: number of patients with a stage T1 disease who have undergone Lymph nodes staging according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with a stage T1 disease who were treated by primary surgery ≥98%	Ja, Thema adressiert im QI4 Empf.: 8.2. Die Therapie soll in Abhängigkeit des histologischen Tumorstadiums erfolgen, verifiziert mittels Operativem Staging oder interventioneller Diagnostik. 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

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 14: Counseling about fertility-sparing treatment Type Structural indicator Description Specifications Target Counseling of patients with stage T1b1 ≤2 cm disease, potential candidates for fertility-sparing treatment, is described in the ESGO- ESTRO-ESP guidelines.5–7 All eligible patients should be appropriately counseled about a possibility of FST. FST should be undertaken exclusively in centers with comprehensive expertise in this management Numerator: number of patients with stage T1b1 ≤2 cm disease, potential candidates for FST, counseled according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with stage T1b1 ≤2 cm disease, potential candidates for FST 100%	Ja 20.1. Frauen in der reproduktiven Lebensphase mit Zervixkarzinom im Frühstadium sollen fertilitätserhaltende Therapieoptionen angeboten bekommen.
QI 15: Adjuvant chemoradiotherapy in pT1b1N0 disease Type Description Specifications Target Structural indicator	Nein Anm.: anderer Empfehlungsgrad Empf 10.5.: Die adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren zum Einsatz kommen.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Management of patients after a surgical treatment for a stage pT1b1 pN0 disease is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Numerator: number of patients receiving adjuvant chemoradiotherapy after primary surgical treatment for stage pT1b1 pN0 disease, according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with primary surgical treatment for stage pT1b1 pN0 disease <15%	

Espías-Alonso et al., 2025

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 1: Number of radical procedures in cervical cancer performed per center per year Type Structural indicator Description A radical procedure is defined as one that includes parametrectomy (eg, radical hysterectomy, radical trachelectomy, parametrectomy) Specifications Numerator: number of radical procedures as defined above performed per center per year	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Denominator: not applicable Targets Optimal target:≥30 Minimum required target:≥15	
QI 2: Surgery performed or supervised by a certified gynecologic oncologist or trained surgeon dedicated to gynecologic cancer Type Process indicator Description Surgery is performed or supervised by a certified gynecologic oncologist or by a trained surgeon dedicated to gynecological cancer (accounting for over 80% of his or her practice) or having completed an ESGO-accredited fellowship Specifications Numerator: number of patients with cervical cancer operated by a surgical specialist (as defined above) Denominator: number of patients undergoing surgery for cervical cancer Target 100%	Nein
QI 3: Center participating in ongoing clinical trials in gynecologic cancer Type Structural indicator	Nein Anm.: wird als Kennzahl in den DKG-zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren erhoben

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Description Specifications Target The center actively accrues patients in ongoing clinical trials (not restricted to surgery) in gynecological cancer Numerator: number of ongoing clinical trials in gynecological cancer (not restricted to surgery only) Denominator: not applicable ≥1	
QI 4: Treatment discussed at a multidisciplinary team meeting Type Process indicator Description Specifications Target The decision for any therapeutic intervention (excluding any diagnostic procedure—that is, biopsies or conization performed with a diagnostic intent) has been taken by a multi-disciplinary team including at least a gynecologic oncologist or a trained surgeon specifically dedicated to gynecological cancer as defined above (quality indicator 2), a radiologist, a radiation oncologist, a medical or clinical oncologist, and a pathologist	Ja, Empf. 24.2.: Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren vorgestellt werden.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Numerator: number of patients with cervical cancer for whom the decision for any therapeutic intervention has been made by a multi-disciplinary team Denominator: all patients presenting with cervical cancer 100%	
QI 5: Required pre-operative investigation (pelvic MRI) Type Process indicator Description Specifications Target The required pre- operative investigation is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Numerator: number of patients with cervical cancer for whom surgery is planned who received pre- operative investigation according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with cervical cancer for whom surgery is planned 100%* *Need to specify if the required pre- operative investigation, defined according to the ESGO-ESTRO- ESP guidelines,5–7 is not followed	Ja In Kapitel 6.2. adressiert
QI 6: Minimum required elements in surgical reports Type Description	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Specifications Target Process indicator The required surgical report, based on the ESGO- ESTRO- ESP guidelines,5–7 includes at least the elements mentioned above Numerator: number of patients with cervical cancer undergoing surgery who have a complete surgical report that contains all required elements as defined above Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery 100%	
QI 7: Minimum required elements in pathology and pathology reports Type Process indicator Description Specifications Target The minimum required elements in pathology and pathology reports, based on the ESGO-ESTRO- ESP guidelines,5–7 include at least the elements mentioned above (Box 1) Numerator: number of patients with cervical cancer undergoing surgery for whom all minimum required elements as defined above are reported	Ja, vgl. auch bestehender QI Nummer 2 Empfehlung 7.1 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuell gültigen Auflage der WHO-Klassifikation erfolgen. Empfehlung 7.6 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation erfolgen. Empfehlung 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. 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-

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery ≥90%*	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), • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern bzw. kleinsten (minimalsten) RR (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma, bei pT2a zum vaginalen RR), • R-Klassifikation (UICC). 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 7.19 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,

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
	○ 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).
QI 8: Structured prospective reporting of follow-up and 30-day post-operative morbidity Type Description Specifications Targets Outcome indicator Structured prospective reporting of the follow-up and 30- day post- operative morbidity using a validated surgical complications scoring system Numerator: number of patients with cervical cancer who have undergone a surgery and for whom a structured prospective reporting of the follow- up and 30- day post- operative morbidity is available Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery Optimal target:≥90%. Minimum required target: selected cases are discussed at morbidity and mortality conferences	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 9: Urological fistula rate within 30 days after radical parametrectomy Type Outcome indicator Description Specifications Target Any bladder or ureteral fistula diagnosed after a procedure including radical parametrectomy. The fistula rate should be calculated on the basis of data of the preceding 3 years. Radical parametrectomies include radical hysterectomies, radical trachelectomies, and parametrectomies Numerator: number of patients treated in the preceding 3 years who develop ureteral or bladder f istulas within 30- post- operative days Denominator: all patients with cervical cancer undergoing a procedure including radical parametrectomy in the preceding 3 years ≤3%	Nein
QI 10: Proportion of patients with clear vaginal and parametrial margins Type Description Specifications Target Outcome indicator	Nein Anm.: anderer Empfehlungsgrad (Empfehlungsgrad B) 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

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Clear surgical margins apply for both the vaginal margins and parametrial margins. Using an adequate clinical staging with modern imaging and careful pre- operative vaginal assessment, as defined in the ESGO- ESTRO- ESP guidelines,5–7 positive surgical margins after a radical hysterectomy or trachelectomy should be avoided Numerator: number of patients after primary surgical treatment who have clear surgical margins for invasive disease in the preceding 3 years Denominator: all patients who have undergone primary surgical treatment in the preceding 3 years ≥97%	Sicherheitsabstand und Resektion 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.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
	Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.
QI 11: Proportion of patients with stage T1b disease upstaged after surgery Type Outcome indicator Description Specifications Target T- upstaging refers to detection of any involvement of parametria or vagina found on pathology which was unknown before surgery, or a stage shift from T1b1 to T1b2 or higher, from pre-operative assessment to post- operative pathology. Detection of positive LNs is not included Numerator: number of patients with stage T1b disease T- upstaged after surgery, as defined above Denominator: all patients with a stage T1b who have undergone a surgery <10%	Nein
QI 12: Recurrence rate at 2 years in stage pT1b1N0 patients Type Description Specifications Target Outcome indicator	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
This quality indicator applies to the common tumor types (squamous cell and usual types of adenocarcinoma) and both local or distant recurrences, irrespective of adjuvant treatment strategy Numerator: lymph nodes- negative pT1b1 patients whose disease recurs within 2 years after primary surgical treatment, irrespective of adjuvant treatment strategy, with a minimum of 2 years' follow- up. Denominator: All lymph nodes- negative pT1b1 patients after primary surgical treatment, irrespective of adjuvant treatment strategy, with a minimum of 2 years' follow- up. <10%	
QI 13: Proportion of patients with stage T1 disease undergoing lymph node staging Type Description Specifications Target Outcome indicator Lymph nodes staging is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Numerator: number of patients with a stage T1 disease who have undergone Lymph nodes staging according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with a stage T1 disease who were treated by primary surgery	Ja, Thema adressiert im QI4 Empf.: 8.2. Die Therapie soll in Abhängigkeit des histologischen Tumorstadiums erfolgen, verifiziert mittels Operativem Staging oder interventioneller Diagnostik. 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

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
≥98%	
QI 14: Counseling about the possibility of fertility-sparing treatment (FST) Type Structural indicator Description Specifications Target Counseling of patients with stage T1b1 ≤2 cm disease, potential candidates for fertility-sparing treatment, is described in the ESGO- ESTRO-ESP guidelines.5–7 All eligible patients should be appropriately counseled about a possibility of FST. FST should be undertaken exclusively in centers with comprehensive expertise in this management Numerator: number of patients with stage T1b1 ≤2 cm disease, potential candidates for FST, counseled according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with stage T1b1 ≤2 cm disease, potential candidates for FST 100%	Ja 20.1. Frauen in der reproduktiven Lebensphase mit Zervixkarzinom im Frühstadium sollen fertilitätserhaltende Therapieoptionen angeboten bekommen.
QI 15: Proportion of patients receiving adjuvant chemoradiotherapy after pT1b1pN0 disease Type Description	Nein Anm.: anderer Empfehlungsgrad Empf 10.5.: Die adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren zum Einsatz kommen.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Specifications Target Structural indicator Management of patients after a surgical treatment for a stage pT1b1 pN0 disease is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Numerator: number of patients receiving adjuvant chemoradiotherapy after primary surgical treatment for stage pT1b1 pN0 disease, according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with primary surgical treatment for stage pT1b1 pN0 disease <15%	

Fernandez-Gonzalez et al., 2022

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 1: Number of radical procedures (parametrectomies) in cervical cancer performed per center per year Type Structural indicator Description A radical procedure is defined as one that includes parametrectomy (eg, radical hysterectomy, radical trachelectomy, parametrectomy)	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Specifications Numerator: number of radical procedures as defined above performed per center per year Denominator: not applicable Targets Optimal target:≥30 Minimum required target:≥15	
QI 2: Surgery performed or supervised by a certified gynecologic oncologist or a trained surgeon dedicated to gynecological cancers Type Process indicator Description Surgery is performed or supervised by a certified gynecologic oncologist or by a trained surgeon dedicated to gynecological cancer (accounting for over 80% of his or her practice) or having completed an ESGO-accredited fellowship Specifications Numerator: number of patients with cervical cancer operated by a surgical specialist (as defined above) Denominator: number of patients undergoing surgery for cervical cancer Target 100%	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 3: Center participating in ongoing clinical trials in gynecological cancers Type Structural indicator Description Specifications Target The center actively accrues patients in ongoing clinical trials (not restricted to surgery) in gynecological cancer Numerator: number of ongoing clinical trials in gynecological cancer (not restricted to surgery only) Denominator: not applicable ≥1	Nein Anm.: wird als Kennzahl in den DKG-zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren erhoben
QI 4: Treatment discussed at a multidisciplinary team meeting Type Process indicator Description Specifications Target The decision for any therapeutic intervention (excluding any diagnostic procedure—that is, biopsies or conization performed with a diagnostic intent) has been taken by a multi-disciplinary	Ja, Empf. 24.2.: Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren vorgestellt werden.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
team including at least a gynecologic oncologist or a trained surgeon specifically dedicated to gynecological cancer as defined above (quality indicator 2), a radiologist, a radiation oncologist, a medical or clinical oncologist, and a pathologist Numerator: number of patients with cervical cancer for whom the decision for any therapeutic intervention has been made by a multi-disciplinary team Denominator: all patients presenting with cervical cancer 100%	
QI 5: Required pre-operative investigation Type Process indicator Description Specifications Target The required pre- operative investigation is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Numerator: number of patients with cervical cancer for whom surgery is planned who received pre- operative investigation according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with cervical cancer for whom surgery is planned 100%*	Ja In Kapitel 6.2. adressiert

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
*Need to specify if the required pre- operative investigation, defined according to the ESGO-ESTRO- ESP guidelines,5–7 is not followed	
QI 6: Minimum required elements in surgical reports Type Description Specifications Target Process indicator The required surgical report, based on the ESGO- ESTRO- ESP guidelines,5–7 includes at least the elements mentioned above Numerator: number of patients with cervical cancer undergoing surgery who have a complete surgical report that contains all required elements as defined above Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery 100%	Nein
QI 7: Minimum required elements in pathology and pathology reports Type Process indicator Description Specifications Target The minimum required elements in pathology and pathology reports, based on the ESGO-ESTRO-	Ja, vgl. auch bestehender QI Nummer 2 Empfehlung 7.1 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuell gültigen Auflage der WHO-Klassifikation erfolgen. Empfehlung 7.6 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation erfolgen. Empfehlung 7.7

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
ESP guidelines,5–7 include at least the elements mentioned above (Box 1) Numerator: number of patients with cervical cancer undergoing surgery for whom all minimum required elements as defined above are reported Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery ≥90%*	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), • minimaler Abstand zu den Resektionsrändern bzw. kleinsten (minimalsten) RR (bei pT1b-Tumoren endozervikales Stroma, bei pT2a zum vaginalen RR), • R-Klassifikation (UICC). 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 7.19 Der Befundbericht zur radikalen Hysterektomie soll folgende Angaben beinhalten: histologischer Typ nach WHO, ○ Grading,

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
	○ 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).
QI 8: Structured prospective reporting of follow-up and 30-day post-operative morbidity Type Description Specifications Targets Outcome indicator Structured prospective reporting of the follow-up and 30- day post- operative morbidity using a validated surgical complications scoring system Numerator: number of patients with cervical cancer who have undergone a surgery and for whom a structured prospective reporting of the follow- up and 30- day post- operative morbidity is available	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery Optimal target:≥90%. Minimum required target: selected cases are discussed at morbidity and mortality conferences	

Kakuwa et al., 2025

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 1: Hysterectomy Without Cervical Conization Procedure for CIN3 Target patients: Patients diagnosed with CIN3 (high- grade dysplasia or intraepithelial carcinoma, squamous epithelium) through biopsy at the age of 43 years or less Specific care: Patients with total hysterectomy or surgery for malignant uterine tumors without cone biopsy	Die Diagnostik und Therapie der präinvasiven (bis CIN 3) Läsion wird in der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) abgehandelt.
QI 2: Hysterectomy for AIS Above 44 Years of Age Target patients: Patients diagnosed with AIS at the age of 44 years and above Specific care: Patients with total hysterectomy or surgery for uterine malignancies as their definitive treatment	Die Diagnostik und Therapie der präinvasiven (bis CIN 3) Läsion wird in der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) abgehandelt.
QI 3: Adjuvant CCRT for High-Risk Recurrence Group Target patients: Patients with surgery without neoadjuvant chemotherapy were diagnosed as having a high risk of recurrence (pT2b or higher, or pN1) Specific care: Patients with adjuvant CCRT	Thema adressiert im QI 6: adjuvante Radio(chemo)therapie Anderer Empfehlungsgrad: **Empf. 10.5.** Die adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren zum Einsatz kommen.
QI 4: CCRT for Stage III and IVA Target patients: Patients who are diagnosed with Stage III or IVA Specific care: Patients with CCRT as their primary definitive therapy	Thema adressiert im QI 6: adjuvante Radio(chemo)therapie Sowie in EMpf. Mit anderem Empfehlungsgrad: Empf. 10.5. Die adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
	histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren zum Einsatz kommen.
QI 5: The Use of Cisplatin in CCRT for Stage III and IVA Target patients: Patients with CCRT in Stage III and IVA Specific care: Patients who received chemotherapy regimens containing cisplatin	Ja, Vgl. QI5: Cisplatinhaltige Radiochemotherapie Sowie Empf.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.
QI 6: Definitive Radiotherapy Using Brachytherapy Target patients: Patients with curative radiotherapy for cervical cancer without surgery (including CCRT) (M0 only) Specific care: Patients with brachytherapy (intracavitary irradiation and interstitial irradiation)	Ja Empf 10.2. Die Brachytherapie soll Bestandteil des kurativen Therapiekonzeptes in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms, die eine Radio(chemo)therapie beinhaltet, sein.
QI 7: Neoadjuvant Chemotherapy for Stage III and IV Target patients: Patients with curative radiotherapy or CCRT as the primary treatment in Stages III and IVA Specific care: Patients with chemotherapy before primary treatment	Nein Anm.: anderer Empfehlungsgrad 11.1. Eine medikamentöse neoadjuvante Therapie kann bei ausgewählten Risikopatientinnen (insbesondere bei schwangeren Patientinnen) durchgeführt werden.
QI 8: Oral Anticancer Agents as Maintenance Therapy After Primary Treatment for Stage I and II Target patients: Patients who completed their primary treatment (surgery, radiation, CCRT) for Stage I and II Specific care: Patients taking oral anticancer drugs as maintenance therapy after the treatments	Nein
QI 9: Cervical Conization Procedure for AIS Target patients: Patients diagnosed with AIS through tissue examination Specific care: Patients with conization	Die Diagnostik und Therapie der präinvasiven (bis CIN 3) Läsion wird in der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) abgehandelt.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 10: Laparoscopic Surgery for Stage IB2 and IIA2 Target patients: Patients with uterine malignancy surgery as primary treatment for stages IB2 or IIA2 Specific care: Patients with laparoscopic surgery for uterine malignancies as their primary treatment	Nein Thema in Kapitel 9.3 adressiert
QI 11: Combination of Bevacizumab With Chemotherapy for Stage IVB Target patients: Patients with chemotherapy at stage IVB Specific care: Patients who received regimens including bevacizumab	Nein Anm.: Anderer Empfehlungsgrad 18.7.: 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.

Ponce et al., 2020

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 1 (9 ESGO): Urological fistula rate within 30 postoperative days after radical parametrectomy Type Outcome indicator Description Specifications Target Any bladder or ureteral fistula diagnosed after a procedure including radical parametrectomy. The fistula rate should be calculated on the basis of data of the preceding 3 years. Radical parametrectomies include radical hysterectomies, radical trachelectomies, and parametrectomies	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Numerator: number of patients treated in the preceding 3 years who develop ureteral or bladder f istulas within 30- post- operative days Denominator: all patients with cervical cancer undergoing a procedure including radical parametrectomy in the preceding 3 years ≤3%	

QI 2 (10 ESGO): Proportion of patients after primary surgical treatment who have clear vaginal (invasive disease) and parametrial margins
 	
Type
 	
Description
 	
Specifications
 	
Target
 	
Outcome indicator
 	
Clear surgical margins apply for both the vaginal margins and parametrial margins. Using an
 	
adequate clinical staging with modern imaging and careful pre- operative vaginal assessment, as
 	
defined in the ESGO- ESTRO- ESP guidelines,5–7 positive surgical margins after a radical hysterectomy
 	
or trachelectomy should be avoided
 	
Numerator: number of patients after primary surgical treatment who have clear surgical margins for
 	
invasive disease in the preceding 3 years
 	
Denominator: all patients who have undergone primary surgical treatment in the preceding 3 years
	Nein
	
	Anm.: anderer Empfehlungsgrad (Empfehlungsgrad B)
	
	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 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.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL

≥97%	• 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 Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.

QI 3 (11 ESGO): Proportion of patients with a stage T1b disease T-upstaged after surgery Type Outcome indicator Description Specifications Target T- upstaging refers to detection of any involvement of parametria or vagina found on pathology which was unknown before surgery, or a stage shift from T1b1 to T1b2 or higher, from pre-operative	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
assessment to post- operative pathology. Detection of positive LNs is not included Numerator: number of patients with stage T1b disease T- upstaged after surgery, as defined above Denominator: all patients with a stage T1b who have undergone a surgery <10%	
QI 4 (12 ESGO): Recurrence rate at 2 years in patients with a stage pT1b1 with negative lymph nodes after surgery Type Description Specifications Target Outcome indicator This quality indicator applies to the common tumor types (squamous cell and usual types of adenocarcinoma) and both local or distant recurrences, irrespective of adjuvant treatment strategy Numerator: lymph nodes- negative pT1b1 patients whose disease recurs within 2 years after primary surgical treatment, irrespective of adjuvant treatment strategy, with a minimum of 2 years' follow- up. Denominator: All lymph nodes- negative pT1b1 patients after primary surgical treatment, irrespective of adjuvant treatment strategy, with a minimum of 2 years' follow- up. <10%	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 5 (13 ESGO): Proportion of patients with a T1 disease treated by primary surgery who underwent lymph node staging Type Description Specifications Target Outcome indicator Lymph nodes staging is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Numerator: number of patients with a stage T1 disease who have undergone Lymph nodes staging according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with a stage T1 disease who were treated by primary surgery ≥98%	Ja, Thema adressiert im QI4 Empf.: 8.2. Die Therapie soll in Abhängigkeit des histologischen Tumorstadiums erfolgen, verifiziert mittels Operativem Staging oder interventioneller Diagnostik. 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
QI 6 (15 ESGO): Proportion of patients receiving adjuvant chemoradiotherapy after a primary surgical treatment for a stage pT1b1 pN0 disease Type Description Specifications Target Structural indicator Management of patients after a surgical treatment for a stage pT1b1 pN0 disease is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7	Nein Anm.: anderer Empfehlungsgrad Empf 10.5.: Die adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren zum Einsatz kommen.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Numerator: number of patients receiving adjuvant chemoradiotherapy after primary surgical treatment for stage pT1b1 pN0 disease, according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with primary surgical treatment for stage pT1b1 pN0 disease <15%	

Thiagarajan et al., 2025

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 1: No of radical procedures done per year Type Structural indicator Description A radical procedure is defined as one that includes parametrectomy (eg, radical hysterectomy, radical trachelectomy, parametrectomy) Specifications Numerator: number of radical procedures as defined above performed per center per year Denominator: not applicable Targets Optimal target:≥30 Minimum required target:≥15	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 2: Surgeries performed or supervised by gynecologic oncologist Type Process indicator Description Surgery is performed or supervised by a certified gynecologic oncologist or by a trained surgeon dedicated to gynecological cancer (accounting for over 80% of his or her practice) or having completed an ESGO-accredited fellowship Specifications Numerator: number of patients with cervical cancer operated by a surgical specialist (as defined above) Denominator: number of patients undergoing surgery for cervical cancer Target 100%	Nein
QI 3: No. of clinical trials being conducted Type Structural indicator Description Specifications Target The center actively accrues patients in ongoing clinical trials (not restricted to surgery) in gynecological cancer	Nein Anm.: wird als Kennzahl in den DKG-zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren erhoben

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Numerator: number of ongoing clinical trials in gynecological cancer (not restricted to surgery only) Denominator: not applicable ≥1	
QI 4: Treatment discussed at MDT Type Process indicator Description Specifications Target The decision for any therapeutic intervention (excluding any diagnostic procedure—that is, biopsies or conization performed with a diagnostic intent) has been taken by a multi-disciplinary team including at least a gynecologic oncologist or a trained surgeon specifically dedicated to gynecological cancer as defined above (quality indicator 2), a radiologist, a radiation oncologist, a medical or clinical oncologist, and a pathologist Numerator: number of patients with cervical cancer for whom the decision for any therapeutic intervention has been made by a multi-disciplinary team Denominator: all patients presenting with cervical cancer 100%	Ja Vgl. QI 1 Empfehlung 24.2 Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren vorgestellt werden.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QI 5: Complete preoperative workup Type Process indicator Description Specifications Target The required pre- operative investigation is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Numerator: number of patients with cervical cancer for whom surgery is planned who received pre- operative investigation according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with cervical cancer for whom surgery is planned 100%*	Ja In Kapitel 6.2. adressiert
QI 6: Optimal surgical report Type Description Specifications Target Process indicator The required surgical report, based on the ESGO- ESTRO- ESP guidelines,5–7 includes at least the elements mentioned above Numerator: number of patients with cervical cancer undergoing surgery who have a complete	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
surgical report that contains all required elements as defined above Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery 100%	
QI 7: Optimal pathological report Type Process indicator Description Specifications Target The minimum required elements in pathology and pathology reports, based on the ESGO-ESTRO- ESP guidelines,5–7 include at least the elements mentioned above (Box 1) Numerator: number of patients with cervical cancer undergoing surgery for whom all minimum required elements as defined above are reported Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery ≥90%*	Ja, vgl. auch bestehender QI Nummer 2 Empfehlung 7.1 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuell gültigen Auflage der WHO-Klassifikation erfolgen. Empfehlung 7.6 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms soll nach der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation erfolgen. Empfehlung 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. 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),

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
	• 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). 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 7.19 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).
QI 8: Structured reporting of postoperative morbidity	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Type Description Specifications Targets Outcome indicator Structured prospective reporting of the follow-up and 30- day post- operative morbidity using a validated surgical complications scoring system Numerator: number of patients with cervical cancer who have undergone a surgery and for whom a structured prospective reporting of the follow- up and 30- day post- operative morbidity is available Denominator: all patients with cervical cancer undergoing surgery Optimal target:≥90%. Minimum required target: selected cases are discussed at morbidity and mortality conferences	
QI 9: Urological fistula rate within 30 postoperative days Type Outcome indicator Description Specifications Target Any bladder or ureteral fistula diagnosed after a procedure including radical parametrectomy.	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
The fistula rate should be calculated on the basis of data of the preceding 3 years. Radical parametrectomies include radical hysterectomies, radical trachelectomies, and parametrectomies Numerator: number of patients treated in the preceding 3 years who develop ureteral or bladder f istulas within 30- post- operative days Denominator: all patients with cervical cancer undergoing a procedure including radical parametrectomy in the preceding 3 years ≤3%	
QI 10: Clear surgical margins Type Description Specifications Target Outcome indicator Clear surgical margins apply for both the vaginal margins and parametrial margins. Using an adequate clinical staging with modern imaging and careful pre- operative vaginal assessment, as defined in the ESGO- ESTRO- ESP guidelines,5–7 positive surgical margins after a radical hysterectomy or trachelectomy should be avoided Numerator: number of patients after primary surgical treatment who have clear surgical margins for	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
invasive disease in the preceding 3 years Denominator: all patients who have undergone primary surgical treatment in the preceding 3 years ≥97%	
QI 11: T-upstaged T1b disease Type Outcome indicator Description Specifications Target T- upstaging refers to detection of any involvement of parametria or vagina found on pathology which was unknown before surgery, or a stage shift from T1b1 to T1b2 or higher, from pre-operative assessment to post- operative pathology. Detection of positive LNs is not included Numerator: number of patients with stage T1b disease T- upstaged after surgery, as defined above Denominator: all patients with a stage T1b who have undergone a surgery <10%	Nein
QI 12: Recurrence of T1b1 disease Type Description Specifications Target Outcome indicator	Nein

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
This quality indicator applies to the common tumor types (squamous cell and usual types of adenocarcinoma) and both local or distant recurrences, irrespective of adjuvant treatment strategy Numerator: lymph nodes- negative pT1b1 patients whose disease recurs within 2 years after primary surgical treatment, irrespective of adjuvant treatment strategy, with a minimum of 2 years' follow- up. Denominator: All lymph nodes- negative pT1b1 patients after primary surgical treatment, irrespective of adjuvant treatment strategy, with a minimum of 2 years' follow- up. <10%	
QI 13: Standard lymph node staging Type Description Specifications Target Outcome indicator Lymph nodes staging is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Numerator: number of patients with a stage T1 disease who have undergone Lymph nodes staging according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with a stage T1 disease who were treated by primary surgery	Ja, Thema adressiert im QI4 Empf.: 8.2. Die Therapie soll in Abhängigkeit des histologischen Tumorstadiums erfolgen, verifiziert mittels Operativem Staging oder interventioneller Diagnostik. 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

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
≥98%	
QI 14: Fertility sparing treatment Type Structural indicator Description Specifications Target Counseling of patients with stage T1b1 ≤2 cm disease, potential candidates for fertility-sparing treatment, is described in the ESGO- ESTRO-ESP guidelines.5–7 All eligible patients should be appropriately counseled about a possibility of FST. FST should be undertaken exclusively in centers with comprehensive expertise in this management Numerator: number of patients with stage T1b1 ≤2 cm disease, potential candidates for FST, counseled according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with stage T1b1 ≤2 cm disease, potential candidates for FST 100%	Ja 20.1. Frauen in der reproduktiven Lebensphase mit Zervixkarzinom im Frühstadium sollen fertilitätserhaltende Therapieoptionen angeboten bekommen.
QI 15: Received adjuvant treatment Type Description Specifications Target	Nein Anm.: anderer Empfehlungsgrad Empf 10.5.: Die adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren zum Einsatz kommen.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Structural indicator Management of patients after a surgical treatment for a stage pT1b1 pN0 disease is defined according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Numerator: number of patients receiving adjuvant chemoradiotherapy after primary surgical treatment for stage pT1b1 pN0 disease, according to the ESGO- ESTRO- ESP guidelines5–7 Denominator: all patients with primary surgical treatment for stage pT1b1 pN0 disease <15%	

13.3.2 Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme (Webrecherche)

Recherchedatum: 13.03.2026

Treffer: 2 Webreferenzen / **8 QIs**

13.3.2.1 Public Health Scotland (PHS) / Healthcare Improvement Scotland (HIS)

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
QPI 1: Radiological Staging Numerator: Number of patients with cervical cancer having MRI of the pelvis carried out prior to definitive treatment. Denominator: All patients with cervical cancer. Exclusions: • Patients with histopathological FIGO stage IA1 disease. • Patients unable to undergo MRI due to contraindications. • Patients with histopathological FIGO stage IVB disease. • Patients who decline MRI investigation.	Nein Anm.: Anderer Empfehlungsgrad Empf. 6.2. Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab mindestens FIGO-Stadium IA2 (2009) sollten ein MRT-Becken zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung erhalten.
QPI 2: Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) Numerator: Number of cervical cancer patients undergoing primary radical radiotherapy who have PET/CT imaging prior to starting treatment. Denominator: All patients with cervical cancer undergoing primary radical radiotherapy.	Nein Anm.: Empf. 6.7. mit Empfehlungsgrad B: Das PET-CT sollte nicht zur Therapieplanung des primären (frühen) Zervixkarzinoms routinemäßig eingesetzt werden.
QPI 3: Multidisciplinary Team Meeting (MDT) Numerator: Number of patients with cervical cancer discussed at the MDT before definitive treatment. Denominator: All patients with cervical cancer. Exclusions:	Ja, Empf. 24.2.: Alle Patientinnen mit Zervixkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren vorgestellt werden.

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
• Patients with histopathological FIGO stage IA1 disease. • Patients treated by LLETZ only. • Patients who died before first treatment.	

QPI 4: Radical Hysterectomy
 	
Numerator: Number of patients with FIGO stage IB1-IB2 cervical cancer who undergo radical hysterectomy.
 	
Denominator: All patients with FIGO stage IB1-IB2 cervical cancer.
 	
Exclusions:
• Patients who decline surgery.
• Patients who undergo fertility conserving treatment.
• Patients having neo adjuvant chemotherapy.
• Patient enrolled into surgical trials.
	Nein
	
	Anm.: anderer Empfehlungsgrad (Empfehlungsgrad B)
	
	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 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

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
	○ 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 Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.
QPI 5: Surgical Margins Numerator: Number of patients with cervical cancer who undergo surgery where surgical margins are clear of tumour. Denominator: All patients with cervical cancer who undergo surgery.	Nein
QPI 6: 56 Day Treatment Time for Radical Radiotherapy Numerator: Number of patients with cervical cancer undergoing radical radiotherapy (external beam or brachytherapy) whose overall treatment time, from start to the end of treatment, is not more than 56 days. Denominator: All patients with cervical cancer undergoing radical radiotherapy (external beam or brachytherapy).	Nein
QPI 7: Chemoradiation Numerator: Number of patients with cervical cancer undergoing radical radiotherapy who receive concurrent chemotherapy.	Thema adressiert im QI 6: adjuvante Radio(chemo)therapie Anderer Empfehlungsgrad: **Empf. 10.5.** Die adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit histologisch gesicherten

Indikator	Starke Empfehlung der S3-LL
Denominator: All patients with cervical cancer who undergo radical radiotherapy.	postoperativen Risikofaktoren zum Einsatz kommen.
QPI 8: Clinical Trial and Research Study Access Numerator: Number of patients diagnosed with cervical cancer consented for a clinical trial / research study. Denominator: All patients diagnosed with cervical cancer.	Nein Anm.: wird als Kennzahl in den DKG-zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren erhoben

April 2025: QPIs 4, 5, 7 geupdated (QIs: 1, 2, 3, 6, 8 archiviert)

14 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schlüsselfragen und ihre Bearbeitungsstrategie 11

Tabelle 2: Übersicht der FIGO-Klassifikationssysteme 26

Tabelle 3: PICO-Fragestellungen, für die Nutzenbewertungen als Evidenzquelle verwendet wurden 29

Tabelle 4: Evidenzklassifikation gemäß Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 31

Tabelle 5. Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE 34

Tabelle 6: Recherchestrategie Diagnostik des Zervixkarzinoms (RCT, Pubmed) 36

Tabelle 7: Recherchestrategie Diagnostik des Zervixkarzinoms (Systematische Reviews/Meta-Analysen, Pubmed) 37

Tabelle 8: Recherchestrategie Diagnostik des Zervixkarzinoms (Cochrane-Library) 39

Tabelle 9: Recherchestrategie Therapie des Zervixkarzinoms (RCT, Pubmed) 40

Tabelle 10: Recherchestrategie Therapie des Zervixkarzinoms (Systematische Reviews/Meta-Analysen, Pubmed) 42

Tabelle 11: Recherchestrategie Therapie des Zervixkarzinoms (Cochrane-Library) 44

Tabelle 12: PICO-Fragestellungen, Verfügbarkeit der Evidenz aus AMNOG-Verfahren und eingeschlossene Journalpublikationen 46

Tabelle 13. Verwendete Empfehlungsgrade 48

Tabelle 14. Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke 50

Tabelle 15. Kategoriesierung der Interessenkonflikte mit dem jeweiligen Interessenkonfliktmanagement gemäß Empfehlung der AWMF-Kommission Leitlinien 53

Tabelle 16: Strukturierte Bearbeit der eingangenen Kommentare zu Empfehlungen und Statements ... 58

Tabelle 17: Strukturierte Bearbeit der eingangenen Kommentare zum Hintergrundtext 76

Tabelle 18: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten 113

Tabelle 19: Zur Beantwortung der PICO-Frage identifizierte Datenquellen 146

15 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PRISMA-Flowchart zur systematischen Recherche für die Diagnostik/Therapie des Zervixkarzinoms in den Datenbanken Pubmed und Cochrane 35

16 Literatur

1. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Journal of Clinical Epidemiology. 2011;64(4):401-6. https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(10)00332-X/fulltext