



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2022-B-083-z Pembrolizumab**

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Pembrolizumab**

**[zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda®	Anwendungsgebiet laut positive Opinion: „Keytruda, in combination with chemotherapy with or without bevacizumab, is indicated for the treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS $\geq$ 1.“
Monoklonale Antikörper	
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin – oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können – zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom angewendet.
Zytostatika	
Bleomycin L01DC01 BLEO-cell®	Bleomycinsulfat wird bei den nachfolgend aufgeführten Indikationen fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet: - Plattenepithelkarzinomen (SCC) von [...] Zervix
Carboplatin L01XA02 Carboplatin onkovis®	Carboplatin ist zur palliativen Therapie von Zervixkarzinomen bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung angezeigt.
Cisplatin ATC L01XA01 Cisplatin- HAEMATO®	Cisplatin wird angewendet in Kombination mit einer Strahlentherapie zur Behandlung des Zervixkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Palliative Cisplatin/Ifosfamid-Kombinationschemotherapie (ohne weitere Kombinationspartner) des Zervixkarzinoms im FIGO Stadium IV B (wenn eine kurative Therapie der Erkrankung durch Chirurgie oder Radiotherapie nicht möglich ist) – als Alternative zur palliativen Radiotherapie.
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac®	Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: - fortgeschrittenes Zervixkarzinom - [...]
Topotecan L01XX17 Hycamtin®	In Kombination mit Cisplatin ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom im Rezidiv nach Strahlentherapie und von Patientinnen im Stadium IVB der Erkrankung. Patientinnen, die vorher Cisplatin erhalten hatten, benötigen ein längeres behandlungsfreies Intervall, um die Behandlung mit dieser zu rechtfertigen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2022-B-083z (Pembrolizumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 11. April 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Referenzen.....	24

## **Abkürzungsverzeichnis**

AE	Adverse Events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitors
TRAEs	Treatment-Related Adverse Events
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

für die Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Zervixkarzinom durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://scholar.google.de/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 21.07.2020 durchgeführt, die folgenden am 11.08.2021 und 15.02.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2078 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierte S3-Leitlinie vom Leitlinienprogramm Onkologie von März 2022 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert.

### 3.3 Leitlinien

---

#### **AWMF, 2022 [2] & [3].**

*Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe) (DGGG)*

Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 2.2

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

Diagnostik und Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Es erfolgte eine systematische Suche in Medline (via Pubmed) und Cochrane zu drei verschiedenen Zeitpunkten: am 21.10.2017; 23.05.2018 und am 31.12.2018. Es wurde insgesamt ein Suchzeitraum vom 01.03.2013 bis zum 31.12.2018 abgedeckt.

## LoE/GoR

**Tabelle 3: Schema der verwendeten Evidenzklassifikation nach SIGN**

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

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

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

## Empfehlungen

### FIGO-Stadium IV Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom Stadium IVA und IVB:

8.18.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2021
<b>EK</b>	Im <i>Stadium IVA</i> sollte folgendermaßen therapiert werden:	
	Operation: <ul style="list-style-type: none"> <li>in ausgesuchten Fällen: <ul style="list-style-type: none"> <li>primäre Exenteration;</li> </ul> </li> </ul>	
	Radio(chemo)therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>R(CH)T ist Therapie der Wahl.</li> </ul>	
	Starker Konsens	

(...) Unter R(CH)T wird in der vorliegenden Leitlinie die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer verstanden.

8.19.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2021
<b>EK</b>	Im <i>Stadium IVB</i> sollte folgendermaßen therapiert werden:	
	Operation: <ul style="list-style-type: none"> <li>Symptomorientierte Therapie;</li> </ul>	
	Radiotherapie oder Radio(chemo)therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Symptomorientierte Therapie;</li> </ul>	
	Medikamentöse Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Die palliative Systemtherapie ist die Therapie der Wahl;</li> </ul>	
	Weitere Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>best supportive care;</li> </ul>	
	Palliativmedizin: <ul style="list-style-type: none"> <li>Palliativmedizinische Frühintervention.</li> </ul>	
	Starker Konsens	

Der Begriff „palliative Therapie“ umfasst in der vorliegenden S3-Leitlinie die komplette Behandlung der Patientinnen mit unheilbarer Erkrankung. Dies ist zum Beispiel in der metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Situation ( $\geq$  FIGO-Stadium IIB) der Fall. „Palliative Therapie“ meint somit nicht ausschließlich die spezielle Palliativmedizin nach Abschluss der onkologischen Therapie. Die palliative Therapie erfolgt unter verschiedenen stadien- und situationsabhängigen Zielvorstellungen: (1) die Verbesserung der Lebensqualität, (2) die Symptomkontrolle und (3) die Lebensverlängerung. Die interdisziplinäre Tumorkonferenz stellt eine gute Gelegenheit dar, sich festzulegen, welches dieser Ziele in der jeweiligen Situation für die Patientin im Vordergrund steht. Eine

Therapieempfehlung wie „weitere Therapie unter palliativen Gesichtspunkten“ ist in diesem Zusammenhang zu unspezifisch.

### Strahlentherapie

10.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Intensitätsmodulierte Techniken sollten zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes in der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms zum Einsatz kommen.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [334]	
	Starker Konsens	

### Wesentliche Neuerungen im Kapitel Medikamentöse Therapie:

- Primärbehandlung:
  - Der Standard der Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom in den Stadien  $\leq$  FIGO Stadium II ist entweder die Operation oder die Radio(chemo)therapie (siehe Kapitel 8 Grundlagen der Therapie). Mitte der 90er Jahre sind randomisiert kontrollierte Studien mit Vergleich Strahlentherapie plus/ minus simultane Chemotherapie durchgeführt worden (siehe Kapitel 10.1.4 Indikation zur primären Radiatio oder Radio(chemo)therapie).
  - Die medikamentös eingesetzte Substanz war zumeist die Cisplatin-Monotherapie. Medikamentöse Kombinationstherapien haben bei erhöhter Toxizität keine signifikante Verbesserung des Progressionsfreien- oder des Gesamtüberlebens gezeigt [363-365, 368-373] (siehe Kapitel 10.1.4). In der primären und der adjuvanten Situation hat sich in keiner Studie ein Vorteil dafür gezeigt, neben der Chemotherapie eine zusätzliche zielgerichtete Therapie einzusetzen. Somit sind die derzeitigen Standardtherapie Protokolle in der Primärsituation Protokolle ohne zielgerichtete Therapien.
  - Die systemische Chemotherapie ist als integraler Bestandteil der kombinierten Radio(chemo)therapie einer der Standards in der Primärbehandlung der Patientin mit Zervixkarzinom [363-365, 373]. Zielgerichtete Therapien haben lediglich aufgrund der vorgestellten Daten der GOG 240-Studie) in der primär metastasierten, persistierendem oder rezidierten Situation einen potentiellen Nutzen bei erhöhtem Nebenwirkungsspektrum (siehe Kapitel 18.3.5.1 Zielgerichtete Therapie). Die individuellen Therapieziele müssen hier mit der Patientin besprochen werden (siehe Empfehlung 8.6)
  - Das gleiche Prinzip gilt für die adjuvante Radio(chemo)therapie, bei der Studien ebenfalls einen Vorteil der Radio(chemo)therapie gegenüber der alleinigen Radiatio gezeigt haben [94, 245, 366, 431] (siehe auch Kapitel 10.1.5 Adjuvante Radio(chemo)therapie). Aufgrund der Erhöhung der Morbidität durch die Kombination mehrerer Verfahren gilt das unimodale Prinzip der alleinigen Operation beziehungsweise der alleinigen Radio(chemo)therapie nach histologischer Definition des Bestrahlungsfeldes [432] (siehe Kapitel 8 Grundlagen der Therapie).
  - Zwei Therapieoptionen in der Primärbehandlung sind derzeit in der kritischen Diskussion: Die neoadjuvante Chemotherapie und die verlängerte adjuvante Chemotherapie nach Radio(chemo)therapie.

- Bezüglich einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie nach Operation oder nach Bestrahlung bzw. Radio(chemo)therapie ist aufgrund der großen Heterogenität der Studien und der zum Teil kleinen Fallzahlen keine Aussage möglich. Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie wurde bei Hochrisikopatientinnen mit mehreren Risikofaktoren L1, V1, tiefer Stromainfiltration, bei R1-Resektion oder fortgeschrittenen Tumoren ( $\geq$  FIGO-Stadium IIB) gestellt. Nach den vorliegenden Studien führt eine konsolidierende Chemotherapie nach Operation bzw. nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie zu keiner sicheren Verbesserung des Gesamtüberlebens bei erhöhter Toxizität [442] (siehe auch Kapitel 10.1.7 Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie).
- Lokalrezidiv und Metastasierung:
  - Bei der Patientin mit Zervixkarzinom liegt häufig bei der Erstdiagnose bereits eine fortgeschrittene Erkrankung vor. In Analogie zur aktuellen FIGO-Klassifikation von 2019 gelten Patientinnen mit paraaortalen Lymphknoten nicht als Fernmetastasiert. Allerdings haben diese Patientinnen weiterhin eine schlechte Prognose. Dieser Aspekt ist ein wichtiger Bestandteil des Aufklärungsgespräches über die Prognose und der Auswahl der Therapiestrategien, um eine unnötige Morbidität bei nicht effektiver Langzeittherapie zu vermeiden.
  - Lokalrezidiv: Die Indikation zur medikamentösen Therapie beim Lokalrezidiv ist abhängig von der bildgebenden Diagnostik mit vorhergehendem Ausschluss von Fernmetastasen. Bestehen keine Fernmetastasen so kann eine Therapieentscheidung bei lokalem Tumorrezidiv getroffen werden in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patientin, der Lokalisation und Ausdehnung des Lokalrezidivs und der Art der Primärtherapie (siehe Kapitel 17 Lokalrezidiv. Die Behandlung des Lokalrezidivs ist abhängig von der Vorbehandlung und dem Primärstadium und umfasst das komplette Spektrum von exenterativen operativen Eingriffen bis zur Radio(chemo)therapie beziehungsweise der Radiotherapie in Abhängigkeit von der Vorbestrahlung beziehungsweise der medikamentösen Vorbehandlung. Chemotherapeutikum der Wahl ist Cisplatin für die Kombination mit der Strahlentherapie (siehe Kapitel 10 Strahlentherapie). Als alleinige medikamentöse Therapie sind verschiedene Cisplatin-Kombinationen mit Paclitaxel ( $135 \text{ mg/m}^2$ ), Vinorelbin ( $30 \text{ mg/m}^2$  Tag 1 + 8), Gemcitabine ( $1000 \text{ mg/m}^2$  Tag 1 + 8) und Topotecan ( $0,75 \text{ mg/m}^2$  Tag 1, 2 und 3) getestet worden [443]. Die Kombinationstherapien unterscheiden sich nicht wesentlich in ihrer Wirksamkeit [444], wobei bis dato einzig die Kombination aus Cisplatin mit Topotecan einen Überlebensvorteil gegenüber der Cisplatinmonotherapie gezeigt hat [445]. Diese kann aber unter anderem auch daran liegen, dass die anderen Studien bei nicht Erreichen des Primärzieles, das heißt Unterschiede im krankheitsfreien Überleben abgebrochen worden sind und die Datenlage für das Erreichen des Endziels Gesamtüberleben deshalb nicht weiterverfolgt worden ist. Die Kombination aus Cisplatin mit Paclitaxel zeigt im Vergleich zur Kombination von Cisplatin mit Gemcitabine oder Vinorelbin eine höhere Ansprechrate bei niedrigerem Nebenwirkungsspektrum [443, 444]. Die am häufigsten verwendeten Therapien sind die Kombination aus Cisplatin mit Paclitaxel und Cisplatin mit Topotecan.
  - Metastasen: Im Hinblick auf die Metastasierung muss die Frage primär beantwortet werden, ob es sich um eine isolierte Metastasierung oder eine ausgedehnte Organmetastasierung beziehungsweise lokoregionäre Metastasierung im paraaortalen Lymphknotenbereich handelt. Bei isolierter Metastasierung kann mit der Patientin diskutiert werden, ob eventuell ein operativer Eingriff oder eine lokoregionäre Strahlentherapie eine Option darstellt. Gegebenenfalls kann dieses auch mit einer anschließenden Chemotherapie kombiniert werden. Hier ist erneut

die Kombination Cisplatin plus Paclitaxel beziehungsweise Cisplatin plus Topotecan in den Standarddosierungen (s.o.) die Option der Wahl. Seit 2015 ist Bevacizumab in Deutschland für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der ersten Linie in Kombination mit Cisplatin/Topotecan oder Cisplatin/Paclitaxel zugelassen. In der GOG240-Studie konnte ein Überlebensvorteil für beide Therapien von 3,5 Monaten (13,3 Monate vs. 16,8 Monate; HR 0,77 [95 %-KI 0,062-0,95];  $p=0,007$ ) und ein verbessertes progressionsfreies Intervall (8,2 Monate vs. 6 Monate; HR 0,68 [95 %-KI 0,56-0,84];  $p = 0,0002$ ) sowie höhere Ansprechraten (49 % vs. 36 %;  $p = 0,003$ ) erreicht werden [446]. Mittlerweile gilt die Kombination aus Cisplatin/Paclitaxel und Bevacizumab als Standard in der first-line Therapie des persistierenden, rezidivierten oder metastasiertem Zervixkarzinom. Analog den Daten aus der JCOG0505-Studie kann Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden. Dies führt bei gleicher Effektivität zu einer geringeren Raten an Neutropenien und Niereninsuffizienz [447]. Eine kürzlich publizierte Netzwerkmetanalyse bestätigt dieses Vorgehen auf Grund der anzunehmenden Äquieffektivität [448]. Bei den platinnativen Patientinnen konnte ein Überlebensvorteil von Cisplatin vs. Carboplatin in der gleichen Studie gezeigt werden (Gesamtüberleben 13,0 Monate vs. 23,2 Monate; HR, [1,571; 95 %-KI, 1,06 - 2,32]) [447]. Für Patientinnen mit Progress nach der ersten Therapielinie wird in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Es gibt keine Daten, die belegen, dass es eine Verbesserung des Overall-Survival im Vergleich zu „best-supportive care“ gibt. Mögliche Therapieoptionen bei Wunsch nach Therapie werden in Kapitel 18.3.5.2 beschrieben. Eine weitere Option für die Second-line oder höhere Therapielinie ist der Checkpointinhibitor Pembrolizumab (200 mg q3w) für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (Combined positive score (CPS)  $\geq 1$ ). Im Rahmen der einarmigen Keynote-028-Studie (Phase 1b) war die Gesamtansprechrate unter Pembrolizumab (10 mg/kg q2w) in der Kohorte der schwer vorbehandelten Zervixkarzinompatientinnen mit PD-L1 Expression 17 % (95 % KI, 5 % - 37 %) bei einer medianen Ansprechdauer von 5,4 Monate (4.1 - 7.5 Monate) (s. Kapitel 18.3.5.2) [449]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientin mit Metastasierung ist beim Zervixkarzinom deutlich geringer als bei anderen Karzinomen, da die Ansprechraten auf Chemotherapeutika deutlich geringer ist als bei anderen Entitäten. (...)

### 18.3.5. Medikamentöse Therapiearten in der metastasierten Situation

18.4	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	<p>Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen.</p> <p>Bei Rezidiv/Metastasen nach vorangegangener Chemotherapie mit Cisplatin kann eine erneute Gabe von Cisplatin kombiniert mit Topotecan, Paclitaxel, Gemcitabine oder Vinorelbin oder die Gabe von Carboplatin mit Paclitaxel erfolgen.</p>	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [444, 447, 696]	
	Starker Konsens	

18.5	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2021
Level of Evidence <b>1+</b>	<p>Kombinationstherapien haben eine höhere Morbidität und Toxizität als die Monotherapie.</p> <p>Kombinationstherapien haben eine höhere Ansprechrate.</p> <p>In Bezug auf das Gesamtüberleben konnte bisher nur für die Kombination Cisplatin mit Topotecan ein geringer absoluter Überlebensvorteil gezeigt werden.</p>	
	Literatur: [444, 693, 695]	
	Starker Konsens	

Eine medikamentöse Systemtherapie von Metastasen beinhaltet nach Aussage der Cochrane-Analyse von 2012 optimaler Weise die Gabe von Cisplatin [444]. Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen mit 50 mg/m<sup>2</sup>. Eine Dosiserhöhung auf 100 mg/m<sup>2</sup> alle 21 Tage resp. 20 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5 alle 21 Tage erhöhte die Ansprechrate, aber nicht das Überleben. Bei den Kombinationschemotherapien mit Cisplatin konnte im Vergleich zu einer Monotherapie die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert werden. Lediglich bei der Kombination aus Cisplatin plus Topotecan konnte eine geringe Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt werden [445]. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beim Vergleich aller Kombinationstherapien vs. Monotherapie konnte in der vorliegenden Meta-Analyse nicht gezeigt werden [444].

Im Vergleich zu einer cisplatinhaltigen Monotherapie erhöht eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin erwartungsgemäß das Risiko für Nebenwirkungen. Im Cochrane-Review wurden für die Kombinationschemotherapie mit Cisplatin im Vergleich zur Monotherapie die folgenden Toxizitätsraten (nach CTCAE 2006) ermittelt:

- Neutropenien Grad 3/4  
(4 Studien, n=1073): risk ratio 0,04, 95 % KI 0,02-0,12 (1,4 % vs. 36,7 %)
- Thrombozytopenien Grad 3/4



- (4 Studien, n=1104): risk ratio 0,16, 95 % KI 0,05-0,48 (2,1 % vs. 18,3 %)
- Infektionen Grad 3/4  
(2 Studien, n=552): risk ratio 0,42, 95 % KI 0,22-0,81 (4 % vs. 9,8 %)
- Renale Dysfunktion Grad 3/4  
(3 Studien, n=980): risk ratio 0,81, 95 % KI 0,46-1,41 (5 % vs. 5,5 %, n.s.)
- Neuropathie Grad 3/4  
(2 Studien, n=552): risk ratio 1,39, 95 % KI 0,45-4,33 (2,5 % vs. 1,8 %, n.s.)

Daten zur Lebensqualität wurden lediglich in 3 von 26 Studien berichtet. Hierbei zeigten die verfügbaren Daten trotz der erhöhten Toxizitätsdaten keine signifikanten Unterschiede zwischen einer cisplatinhaltigen Monotherapie und der Kombinationstherapie mit Cisplatin [444].

Patientinnen, die auf eine palliative Chemotherapie ansprechen, zeigen trotz erhöhter Toxizität bei den Kombinationstherapien kaum Einschränkungen in der Lebensqualität [444].

Nach den vorliegenden vergleichenden Studien ist eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel den anderen Chemotherapieregimen in Bezug auf Ansprechraten und PFS überlegen [697, 698]. Der Endpunkt Überleben wurde bei fehlender Überlegenheit einer der 4 Substanzkombinationen und somit konsekutivem Abbruch der Studie nicht verfolgt. Es wurde extrapoliert, dass die Kombination aus Cisplatin mit Topotecan und Cisplatin mit Paclitaxel äquipotent sind. Die empfohlenen Dosierungen sind: Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen. Eine Alternative ist die Gabe von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin [693].

Long et al. 2005 konnten zeigen, dass die Kombinationstherapie aus Cisplatin/Topotecan zu einem leicht aber signifikant erhöhten Gesamtüberleben (6,5 vs 9,4 Monate [HR 0,76]) im Vergleich zur Cisplatinmonotherapie führt [695]. Diese Studie wurde auch in der Cochrane-Analyse von 2012 aufgenommen. Aufgrund der inkompletten und insuffizienten Darstellung der Gesamtüberlebensdaten in den anderen Studien (z. B. häufiger primärer Endpunkt Ansprechraten) konnte aber keine gepoolte Analyse durchgeführt werden. Daher wurden in der Cochrane-Analyse die Ergebnisse der Einzelstudien deskriptiv beschrieben [444].

18.6	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad: <b>0</b>	Alternativ zu Cisplatin kann auch Carboplatin in der Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt werden.	
Level of evidence: <b>1+</b>	Literatur: [447, 696]	
	Starker Konsens	

18.7	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad: <b>B</b>	Bei Cisplatin-naiven Patientinnen sollte Cisplatin bevorzugt werden.	
Level of evidence: <b>1-</b>	Literatur: [447]	
	Starker Konsens	

Cisplatin kann durch Carboplatin ersetzt werden Dies gilt insbesondere bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei Patientinnen, die bereits Cisplatin im Rahmen einer Radiochemotherapie erhalten haben. Im Rahmen der JCOG 0505-Studie erhielten die Patientinnen entweder 6 Zyklen Cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup> mg/m<sup>2</sup>) d2 / Paclitaxel (135 ) d1 oder Carboplatin AUC5 d1 / Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) d1 alle drei Wochen [447].

43 % bzw. 50 % der Patientinnen hatten bereits eine Radiochemotherapie mit Cisplatin bzw Carboplatin (nur 2 Patientinnen) erhalten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens (HR 0,99; 90 %-KI 0,79-1,25) sowie der Gesamtansprechrate (63 % versus 59 %). Im Carboplatinarm wurden signifikant weniger Neutropenie sowie Raten an Niereninsuffizienz, Übelkeit und Erbrechen gesehen. Allerdings war die Rate an Thrombozytopenien und sensorischer Neuropathien höher. Im Rahmen einer Posthoc-Analyse konnte gezeigt werden, dass die vorherige Cabe von Cisplatin das Therapienansprechen auf Carboplatin beeinflusst. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Überlebens in der cisplatin-vorbehandelten Gruppe. Hingegen hatten chemo-naïve Patientinnen mit Carboplatin tendentiell ein geringeres Überleben (medianes Überleben 13 Monate versus 23 Monate, HR 1,57 95 %-KI 1,06 2,23). Im Rahmen eines systematischen Reviews, der insgesamt 17 Studien mit über 1181 Patientinnen einschloss, konnten die Ergebnisse der JCOG 0505 bestätigt werden. Es zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied zwischen Cisplatin / Taxol und Carboplatin / Taxol bezüglich PFS (6,9 Monate versus 5 Monate; p=0,03), jedoch kein Unterschied hinsichtlich OS (12,87 Monate versus 10 Monate; p=0,17) sowie RR (48,5 % versus 49,3 %)[696].

Für Patientinnen, die bereits im Rahmen einer primären oder adjuvanten Radio(chemo)therapie Cisplatin erhalten haben, steht somit im Rahmen der palliativen Chemotherapie alternativ zu einer erneuten Therapie mit Cisplatin auch Carboplatin zur Verfügung [699].

### 18.3.5.1. Zielgerichtete Therapie

18.8	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patientinnen mit metastasierten oder rezidiviertem/persistierendem Zervixkarzinom sollten simultan Bevacizumab – unabhängig von einer Vorbehandlung mit einer Radio (-chemo) therapie – zur palliativen first-line Chemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel erhalten.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [446]	
	Konsens	

Der Stellenwert einer zusätzlichen Gabe von Bevacizumab (15 mg/kg, q3w) zu einer platinhaltigen (Cisplatin/Paclitaxel) bzw. platinfreien Kombinationstherapie (Topotecan/Paclitaxel) wurde in der vierarmig randomisierten GOG-Studie 240 (Phase III) evaluiert. Sie zeigten in der finalen Auswertung, dass durch die zusätzlichen Gabe von Bevacizumab (VEGF-Inhibitor) zur palliativen Chemotherapie (Cisplatin/Paclitaxel bzw. Topotecan/Paclitaxel) ein kombinierter Überlebensvorteil für beide Therapien von 3,5 Monaten (13,3 Monate vs. 16,8 Monate; HR 0,77 [95 %-KI 0,062-0,95]; p=0,007) und ein verbessertes progressionsfreies Intervall (8,2 Monate vs. 6 Monate; HR 0,68 [95 %-KI 0,56-0,84]; p = 0,0002) sowie höhere Ansprechraten (49 % vs. 36 %; p = 0,003) erreicht werden konnten. Es konnte ein negativer Rebound-Effekt nach Bevacizumab (kürzeres Überleben nach Bevacizumab) ausgeschlossen werden, da das Überleben nach Progression („post progression survival“) sich nicht signifikant unterschied (8,4 Monate versus 7,1 Monate; HR 0,83 [95 %-KI 0,66-1,05]; p=0,06) [446]. Auf Grund dieser Daten erhielt Bevacizumab 2015 die Zulassung in Deutschland für diese Indikationsstellung mit den entsprechenden Chemotherapieregimes. Im klinischen Alltag wird allerdings häufig Cisplatin durch Carboplatin auf Grund der vergleichbaren Effektivität (JCOG0505Studie) und der geringeren Raten an Neutropenien und Niereninsuffizienz ersetzt. Eine kürzlich publizierte Netzwerkmetanalyse bestätigt dieses Vorgehen auf Grund der anzunehmenden Äquieffektivität [448]

Beide Chemotherapieregimes (Cisplatin/Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab vs. Topotecan/Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab) zeigten ein ähnliches Gesamtüberleben, in der Topotecan/Paclitaxelgruppe wurde aber ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben festgestellt [9]. Ein direkter Vergleich der Anwendung von Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab gegen die einzige in dieser Situation in Deutschland zugelassene Kombinationstherapie mit Cisplatin/Topotecan liegt nicht vor. Die Chemotherapiepartner zu Bevacizumab in der GOG 240-Studie [9] sind auf Basis der Daten von Monk et al. [14], die ebenfalls in der Cochrane Meta-Analyse von 2012 [5] von genannt werden, ausgewählt worden.

Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab erhöht die Nebenwirkungsrate. Hierzu gehören Bluthochdruck (CTCAE Grad II oder höher: 25 % vs. 2 %), thromboembolische Ereignisse (CTCAE Grad III oder höher: 8 % vs. 2 %), Neutropenien (CTCAE Grad IV oder höher: 36 % versus 26 %) sowie gastrointestinale Fisteln (Grad III oder höher: 3 % vs. < 1 %) bzw. urogenitale Fisteln (Grad II: 4 % vs. < 1 %). Fisteln traten in der Regel nur bei Patientinnen mit vorangegangener Strahlentherapie auf. Keine der unter einer Bevacizumab aufgetretenen Fisteln führte zu einer notfallmäßigen chirurgischen Intervention, Tod oder Sepsis [446]. Febrile Neutropenien (CTCAE Grad III oder höher), gastrontestinale Blutungen (CTCAE Grad III oder höher) und Schmerzen (CTCAE Grad II oder höher) traten in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede auf [221]. Die Lebensqualität der

Patientinnen wurde in dieser Studie anhand einer Zusammenstellung einzelner Fragen aus verschiedenen Instrumenten (FACT-Cx-TOI, BPI, FACT/GOG-NTX) ermittelt. Bis zu 9 Monaten nach dem ersten Zyklus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen bzgl. der Lebensqualität [221].

#### 18.3.5.2. **Second-line Therapien beim Zervixkarzinom**

Für Patientinnen mit Progress nach Erst-Linientherapie wird bei Therapiewunsch in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Es gibt derzeit keine Therapiestudie, die in diesem Setting einen Overall-Survival-Benefit gegenüber „Best supportiv care“ gezeigt hat. Mögliche Therapieoptionen stellen unter anderem dar: Nab-Paclitaxel (125 mg/m<sup>2</sup> d1,8,15 q3w) [700], Vinorelbine (30 mg/m<sup>2</sup>, d1,8, q3w) [701], Ifosfamid (1,2 mg/m<sup>2</sup>, d1-5, q4w)[702], Topotecan (1,5mg/m<sup>2</sup> d1-5, q3w) [703], Pemetrexed (500mg/m<sup>2</sup> q3w ) [704] oder Irinotecan (125 mg/m<sup>2</sup> q1w) [705].

18.9	Konsensbasiertes Statement	Neu 2021
<b>EK</b>	Bei Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom sind Checkpointinhibitoren eine weitere Therapiemöglichkeit.	
	Konsens	

Eine weitere Option für die Second-line oder höhere Therapielinie ist der Checkpointinhibitor Pembrolizumab (200 mg q3w) für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (CPS-Score  $\geq 1$ ) (siehe Kapitel [7.3](#)) [687]. Im Rahmen der einarmigen Keynote-028-Studie (Phase 1b) war die Gesamtansprechrates unter Pembrolizumab (10 mg/kg q2w) in der Kohorte der multipel vorbehandelten Zervixkarzinompatientinnen mit PD-L1 Expression 17 % (95 % KI, 5 % - 37 %) bei einer medianen Ansprechdauer von 5,4 Monate (4.1 - 7.5 Monate). An therapiebedingten Nebenwirkungen traten am häufigsten Rash (21 %) und Pyrexie (17 %) auf. Die Testung auf eine PD-L1 sollte nach Möglichkeit bereits in der ersten Therapielinie erfolgen. Aktuell können Testung auf PD-L1 mehrere Tage dauern. Es bietet sich daher an die Testung bereits zu Beginn der Metastasierung durchzuführen, damit in der zweiten Linie kein Zeitverzug eintritt.

Die Ergebnisse der einarmigen Keynote 158 Studie (Phase II) wurden 2019 publiziert und führten in der USA zur Zulassung von Pembrolizumab [449]. Es handelt sich hierbei um ein Basket-Trial, bei dem unter anderem 77 Zervixkarzinompatientinnen mit positiver PD-L1 Expression und Progress unter oder nach First-Line Therapie eingeschlossen wurden. Die Patientinnen erhielten Pembrolizumab für die Dauer von zwei Jahren oder bis zum Progress. Die Gesamtansprechrates lag bei 14.6 % (95 % KI, 7,8 % -24,2 %); mit 2 Komplettrespondern in der PD-L1 positiven Kohorte nach First-Line Therapieversagen. Die geschätzte 6-Monats-PFS-Rate betrug 25 % bei einem medianen Gesamtüberleben von 11 Monaten (95% KI, 9,1 -14,1 Monate) in der PDL-1 positiven Gesamtkohorte (9,4 Monate ((95% KI, 7,7 - 13,1) in der Gesamtpopulation). Die wichtigsten Nebenwirkungen waren Hypothyreose (10,2 %), Appetitsverlust (9,2 %), sowie Fatigue (9,2 %) und Diarrhoen (8,2 %). Grad 3/4 -Toxizitäten traten in 12,2 % der Patientinnen auf. Die wichtigsten immunvermittelten Toxizitäten waren Hypothyreose (11,2 %) sowie Hyperthyreose (9,2 %). Die FDA hat im Juni 2018 Pembrolizumab für die

Therapie des rezidierten oder metastasierten PD-L1 positiven Zervixkarzinoms nach 1st-line Therapieversagen basierend auf den Ergebnissen der Keynotestudie 158 in dieser Subgruppe die Zulassung erteilt. In Deutschland muss bei entsprechender Indikation und Vorliegen eines positiven PD-L1-Status eine Kostenübernahme bei den Krankenkassen beantragt werden.

---

**Cibula D et al., 2018 [1].**

*ESGO/ESTRO/ESP*

The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

[...] to improve and to homogenize the management of patients with cervical cancer within a multidisciplinary setting.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- January 1997 to January 2017 in MEDLINE

LoE: SIGN

---

**LEVELS OF EVIDENCE**

---

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

---

GoR: SIGN

---

**GRADES OF RECOMMENDATIONS**

---

- A** At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or  
A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
- B** A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or  
Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
- C** A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or  
Extrapolated evidence from studies rates as 2++
- D** Evidence level 3 or 4; or  
Extrapolated evidence from studies rated as 2+
- 

**GOOD PRACTICE POINTS**

---

- ✓ Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
- 

Sonstige methodische Hinweise

Es fehlen Angaben zu Interessenkonflikten der Leitliniengruppenmitglieder. Evidenz wird als Hintergrundtext indirekt zu den Empfehlungen präsentiert.

**Recommendations**

Distant metastatic disease at presentation

- Patients with distant metastatic disease at presentation should have a full diagnostic workup (see STAGING) to assess extent of disease, suitability for active treatment, and treatment modality including best supportive care.
- In medically fit patients with widespread distant metastatic disease at presentation (visceral +/- nodal), combination chemotherapy is recommended. Carboplatin/paclitaxel and cisplatin/paclitaxel are preferred regimens in the first-line treatment (grade B).
- Addition of bevacizumab to standard chemotherapy is recommended in patients with good performance status and where the risk of significant gastrointestinal/genitourinary toxicity has been carefully assessed and discussed with the patient (grade B).
- Patients with limited distant metastatic disease at presentation, confined to the para-aortic lymph node region, should be treated with curative intent with definitive extended field chemoradiotherapy including brachytherapy. Treatment algorithm may also include surgical debulking of enlarged lymph node and additional chemotherapy (grade D).
- Patients with supraclavicular lymph node as the only site of distant disease can be considered for chemoradiotherapy with curative intent. Treatment algorithm may include additional chemotherapy.
- Adjuvant chemotherapy may be considered in cases carrying a high risk of recurrence such as positive margins, positive lymph node, or LVSI-positive tumors (grade C).

- The role of radiotherapy in palliating symptoms such as bleeding and pain must be considered especially in radiotherapy naive patients.

### Recurrent disease

- Curative intent treatment
  - Treatment of recurrent disease with curative intent requires centralization and involvement of a broad multidisciplinary team including gynecologic oncologist, radiation oncologist, radiologist, pathologist, medical oncologist, urologist, and plastic surgeon. A structured program for multidisciplinary diagnostic workup, treatment, and follow-up must be present in centers responsible for the treatment.
  - Each center involved in the primary treatment of cervical cancer should have an established network for discussion of difficult cases and willingness for referring patients with recurrence for treatment to highly specialized units.
  - Participation in clinical trials is encouraged to improve the clinical evidence for the effect of curative treatment of recurrent disease.
- Curative intent treatment – central pelvic recurrence after primary surgery
  - Definitive chemoradiotherapy combined with image-guided adaptive brachytherapy (IGABT) is the treatment of choice (see PRINCIPLES OF RADIOTHERAPY). The use of boost by external beam techniques to replace brachytherapy is not recommended (grade D).
  - For brachytherapy, small superficial lesions (ie, <5-mm thickness) in the vagina may be treated using a vaginal cylinder, ovoids, or mold, whereas other lesions usually require combined intracavitary-interstitial techniques.
- Curative intent treatment – pelvic sidewall recurrence after primary surgery
  - Definitive chemoradiotherapy is the preferred option (grade D).
  - Extended pelvic surgery may be considered in highly selected patients provided that the tumor does not invade extensively into the pelvic sidewall.
  - Combined operative-radiotherapy procedures using intraoperative radiotherapy or brachytherapy are an option if free surgical margins are not achievable (grade D).
  - Definitive radiotherapy or chemoradiotherapy followed by a stereotactic ablative boost/image-guided interstitial brachytherapy/particle beam therapy is an emerging option.
- Curative intent treatment – central pelvic or pelvic sidewall recurrence after radiotherapy or chemoradiotherapy
  - Pelvic exenteration is recommended for central pelvic recurrence where there is no involvement of the pelvic sidewall and extrapelvic nodes (grade D).
  - Laterally extended endopelvic resection may be considered for a recurrence that extends close to or involves the pelvic sidewall.
  - Reirradiation with IGABT for central recurrences is an alternative option especially in patients unfit for or refusing exenteration surgery, which should be restricted to highly specialized centers.
- Curative intent treatment – role of chemotherapy &
  - If further surgery or radiotherapy is considered, no more than 2 to 4 courses of combination chemotherapy should be given to avoid unnecessary long interval before definitive treatment. Locoregional recurrences, which at diagnosis appear incurable, should be reassessed for the possibility of radical treatment if major response is obtained.

- Suitable candidates for adjuvant chemotherapy are patients who recover well within 2 months after primary treatment for recurrence.

#### Palliative treatment

- Recommendations for palliative treatment should be made only after a thorough review of the case by a specialist multidisciplinary team and taking into account the performance status, comorbidities, patient's symptoms, and wishes of the patient. The palliative care specialist should be actively involved.
- Palliative taxane/platinum combination chemotherapy with/ without bevacizumab is the preferred option (grade B).
- There is currently no standard second-line chemotherapy, and such patients should be considered for clinical trials.
- In symptomatic patients, palliative treatment should be tailored according to clinical situations.
- In patients with disseminated disease at presentation, radiotherapy (usually a fractionated course) should be considered for effective palliation (grade D).
- Palliative radiotherapy (single fraction/short course) to control bleeding, discharge, and pain due to pelvic disease or bone metastases should be considered (grade D).
- For spinal cord compression due to bone metastases, neurosurgical intervention or short-course fractionated radiotherapy schedule should be considered.
- Surgical interventions including diversion stoma and/or stenting should be considered as appropriate, for example, in case of obstructive symptomatic disease.

#### Definitive chemoradiotherapy

- External beam radiotherapy is recommended minimum as 3-dimensional (3D) conformal radiotherapy. The preferred treatment is intensity-modulated radiotherapy (IMRT) because of the more conformal dose distribution that maximizes sparing of organs at risk.
- External beam radiotherapy can be applied as concomitant chemoradiotherapy with total dose of 45 to 50 Gy (1.8 Gy per fraction) and single-agent radiosensitizing chemotherapy, preferably cisplatin (weekly 40 mg/m<sup>2</sup>) so that definitive radiotherapy is not compromised. If cisplatin is not applicable, alternative treatment options are fluorouracil or carboplatin. External beam radiotherapy may also be applied without concomitant chemotherapy according to treatment selection (ie, patients unfit for any chemotherapy). In such cases, regional hyperthermia may be considered.
- Tumor and lymph node-related target volume for IMRT includes the primary cervical tumor and the adjacent tissues such as parametria, uterine corpus, upper vagina, and the pelvic lymph nodes (obturator, internal, external and common iliac, presacral). In case of pelvic lymph node involvement indicating an increased risk of para-aortic lymph node spread, EBRT may include the para-aortic region up to the renal vessels (45 Gy). In case of paraaortic lymph node involvement, target volume includes at a minimum the region up to the renal vessels.
- A reduced target volume for EBRT resulting in a small pelvic field not including the common iliac nodes may be considered in low- and intermediate-risk T1b1 patients with negative lymph nodes on imaging and no LVSI.
- Boost treatment for involved lymph node(s) may be applied as simultaneous integrated boost within the IMRT treatment or as sequential boost. The total dose including the contribution from brachytherapy should be 55 to 60 Gy (equieffective dose to 2 Gy per

fraction [EQD2]). An alternative treatment option is surgical debulking of enlarged nodes.

- Image-guided radiotherapy (IGRT) is recommended for IMRT to ensure safe dose application in the tumor-related targets, to account for motion uncertainties, to reduce margins, and to achieve reduced doses to organs at risk.
- Overall treatment time for EBRT should not exceed 5 to 6 weeks.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2022) am 15.02.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"]
2	(cervi* OR endocervi* OR ectocervi*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Feb 2017 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 15.02.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	uterine cervical neoplasms/TH
2	(cervi*[tiab] OR endocervi*[tiab] OR ectocervi*[tiab]) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab])
3	(#2) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
4	(#1 OR #3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR

#	Suchfrage
	overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))
5	(#4) AND ("2017/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.02.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	"uterine cervical neoplasms"[mh]
2	(cervi*[tiab] OR endocervi*[tiab] OR ectocervi*[tiab]) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab])
3	(#1 OR #2) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
4	(#3) AND ("2017/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
5	(#4) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 16.02.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie-Meder C, et al.** The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology: guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Virchows Arch* 2018;472(6):919-936.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 2.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-033OL. Berlin (GER): AWMF; 2022. [Zugriff: 11.04.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-033OLl\\_S3\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_Zervixkarzinom\\_2022-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLl_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf).
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-033OL. Berlin (GER): AWMF; 2021. [Zugriff: 16.02.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-033OLm\\_S3\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_Zervixkarzinom\\_2021-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLm_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2021-03.pdf).

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo