



Klinische Epidemiologie und Biostatistik Basel

**Aufwandsabschätzung für die
Erstellung von systematischen
Reviews im Rahmen der S3 Leitlinie
„Diagnostik, Therapie und
Nachsorge der Patientin mit Zervix
Karzinom“**

Dr. Sc Viktoria Gloy

Dr. med Heike Raatz, Msc

Institutsleitung: Prof. Dr. med. Heiner C. Bucher, MPH

Institut für klinische Epidemiologie und Biostatistik
Universitätsspital Basel
Hebelstasse 10, CH-4031 Basel, Schweiz

Telefon: +41 (0)61 265-3100

Fax: +41 (0)61 265-3109

2012

Inhalt

Tabellenverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis.....	2
Appendix Verzeichnis	2
Einleitung.....	3
Methodik	3
Allgemeines	3
PICO	4
Studiendesign	5
Sonstige Charakteristika.....	5
Sprache	6
Aufwandsberechnug	6
Ergebnisse	7
Kombinierte Schlüsselfragen für eine gemeinsame Literatursuche	7
Ergebnisse der Literatursuche.....	9
Zuordnung der eingeschlossenen RCT und SR zu den Schlüsselfragen/PICO-Fragen.....	15
Aufwandsabschätzung.....	32
Literaturverzeichnis.....	41
Appendix.....	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: kombinierte Schlüsselfragen für eine gemeinsame Literatursuche	8
Tabelle 2: Zuordnung der eingeschlossenen RCT und SR zu den PICO-Fragen Suche 1	15
Tabelle 3: Zuordnung der eingeschlossenen RCT und SR zu den PICO-Fragen Suche 2	15
Tabelle 4: Zuordnung der eingeschlossenen RCT und SR zu den PICO-Fragen Suche 3	15
Tabelle 5: Zuordnung der eingeschlossenen RCT und SR zu den PICO-Fragen Suche 4	16
Tabelle 6: Zuordnung der eingeschlossenen RCT und SR zu den PICO-Fragen Suche 5	16
Tabelle 7: Studienziel und Endpunkte der eingeschlossenen RCT und SR Suchstrategie 1	17
Tabelle 8: Studienziel und Endpunkte der eingeschlossenen RCT und SR Suchstrategie 2	18
Tabelle 9: Studienziel und Endpunkte der eingeschlossenen RCT und SR Suchstrategie 3	19
Tabelle 10: Studienziel und Endpunkte der eingeschlossenen RCT und SR Suchstrategie 4	27
Tabelle 11: Hochrechnung der erwarteten Anzahl relevanter Studien pro Suchstrategie	33
Tabelle 12: Abschätzung Arbeitsaufwand und Kosten Suchstrategie 1	36
Tabelle 13: Abschätzung Arbeitsaufwand und Kosten Suchstrategie 2	37
Tabelle 14: Abschätzung Arbeitsaufwand und Kosten Suchstrategie 3	38
Tabelle 15: Abschätzung Arbeitsaufwand und Kosten Suchstrategie 4	39

Tabelle 16: Abschätzung Arbeitsaufwand und Kosten Suchstrategie 5 40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis Literatursuche für Suchstrategie 1 10
Abbildung 2: Ergebnis Literatursuche für Suchstrategie 2 11
Abbildung 3: Ergebnis Literatursuche für Suchstrategie 3 12
Abbildung 4: Ergebnis Literatursuche für Suchstrategie 4 13
Abbildung 5: Ergebnis Literatursuche für Suchstrategie 5 14

Appendix Verzeichnis

Appendix 1: Suchstrategie 1 ohne Filter, Embase Session Results (28 Aug 2012) 43
Appendix 2 Suchstrategie 1 mit Filter RCT, Embase Session Results (13 Aug 2012) 44
Appendix 3 Suchstrategie 1 mit Filter SR, Embase Session Results (13 Aug 2012) 45
Appendix 4 Suchstrategie 2 ohne Filter (13.09.2012) 47
Appendix 5 Suchstrategie 2 Filter RCT (13.09.2012) 48
Appendix 6 Suchstrategie 2 Filter SR (13.09.2012) 50
Appendix 7 Suchstrategie 3 ohne Filter (28.08.2012) 51
Appendix 8 Suchstrategie 3 mit Filter RCT (29.08.2012) 53
Appendix 9 Suchstrategie 3 mit Filter SR (28.08.2012) 54
Appendix 10 Suchstrategie 4 ohne Filter (26.09.2012) 56
Appendix 11 Suchstrategie 4 Filter RCT (18.09.2012) 58
Appendix 12 Suchstrategie 4 Filter SR (18.09.2012) 60
Appendix 13 Suchstrategie 5 ohne Filter (23.10.2012) 62
Appendix 14 Suchstrategie 5 Filter RCT (16.10.2012) 64
Appendix 15 Suchstrategie 5 Filter SR (16.10.2012) 65
Appendix 16 PICO Fragen 68

Einleitung

Dieser Bericht befasst sich mit der Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews (SR) im Rahmen der S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervix Karzinom“. (Leitlinienprogramms Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO)). Die hier dargestellten Ergebnisse zur Literatursuche und der dadurch entstehende Arbeitsaufwand sind eine Schätzung.

Methodik

Allgemeines

Es war Zweck dieser ersten Evaluation, sich einen groben Überblick über die Studienlage zu verschaffen. In einem ersten Schritt wurde anhand der Schlüsselfragen und Themenkomplexe überlegt, welche Fragen sich am besten im Rahmen von systematischen Reviews zusammenfassen lassen. Im Allgemeinen wurde primär angestrebt, die PICO-Fragen einer Schlüsselfrage nicht zu trennen. In Einzelfällen, war dies trotzdem nötig. Zwei Vorgehensweisen mussten bei der Planung der Literatursuchen gegeneinander abgewogen werden: 1. Die Zusammenfassung von mehreren Studienfragen in einer Literatursuche, führt tendenziell zu einer Reduktion der Gesamtzahl an Referenzen im Titel-Abstract-Screening, da nicht relevante Treffer, die bei separaten Literatursuchen in beiden Suchen vorkämen nur 1x als „nicht relevant“ identifiziert werden müssen. 2. Je mehr Fragen man in einer Literatursuche zusammenfasst, desto mehr Ein- und Ausschlusskriterien muss man beim Screening bedenken. Wird das Screening aufgrund der Vielzahl an Fragestellungen mit ihren verschiedenen Ein- und Ausschlusskriterien zu komplex, so besteht die Gefahr, dass man versehentlich während des Screenings manche Studienfragen nicht mehr systematisch berücksichtigt bzw. mehr Zeit bräuchte, um für jede Frage systematisch alle Ein- und Ausschlusskriterien abzuklären.

Da EMBASE sowohl die Embase Datenbank als auch Medline durchsucht wurde in der ersten Phase des Projektes EMBASE inkl. der Referenzen aus Medline und die Cochrane Datenbank durchsucht. Für die ausgewählten systematischen Reviews wird dann in der 2. Phase des Projektes für systematischen Literatursuchen eine separate Suche in der Embase Datenbank und in der PubMed Datenbank durchgeführt, da PubMed auf einem aktuelleren Stand sein wird, als die Suche in Medline via Embase.

Für die Aufwandsabschätzungen in der 1. Projektphase wurde die Gesamtzahl der Treffer für die Literatursuchen extrahiert. Zunächst sollten anhand von Embase-Filtern systematischen Reviews bzw. randomisiert kontrollierte Studien identifiziert werden, diese Filter erwiesen sich aber als nicht sensitiv genug und wurden durch eigens entwickelte Filter ersetzt (siehe Appendix Suchstrategien).

In dieser Phase des Projektes wurde nicht zu jeder Schlüsselfrage ein konkretes Protokoll mit definitiv festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien entwickelt. Die in der PICO-Tabelle definierten Populationen, Interventionen und Endpunkte dienten einer ersten raschen, orientierenden Evaluation der Studien. Eine detaillierte Analyse der Volltexte war daher in diesem 1. Teil des Projektes nicht vorgesehen und entsprechend wurden hier nur Ein- und Ausschlusskriterien

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“ berücksichtigt, die sich relativ schnell überprüfen liessen. So gehen wir z.B. davon aus, dass wir bei der Durchführung eines systematischen Reviews zur diagnostischen Güte von Tests im 2. Teil des Projektes nur Studien einschliessen würden, bei denen sich die aufgrund der Angaben zur diagnostischen Güte in der Primärstudie Vierfeldertafeln erstellen lassen. Erfahrungsgemäss sind solche Extraktionen häufig sehr zeitaufwendig und werden daher für die orientierende Bewertung der Datenlage nicht herangezogen.

Wie im Angebot beschrieben wurden nur die 100 aktuellsten RCTs und 200 aktuellsten systematischen Reviews (SR) pro PICO-Frage von 1 Reviewer gescreent. Für eine Schätzung der Gesamtzahl der Studien, sollten auch die 100 aktuellsten Studien – ohne Studienfilter – pro Literatursuche gescreent werden. Dies wurde jedoch ausgebaut und es wurden wie bei der Suche mit RCT – Filter die 100 aktuellsten Studien pro PICO-Frage gescreent.

Bei der Literatursuche/ Screening in Teil 1 des Projektes wurden die folgenden Punkte dokumentiert:

- Gesamtzahl der Treffer
- Zahl der RCTs anhand des Embase-Filters + Endnote-Datenbank mit den als „RCT-verschlagworteten Referenzen“
- Zahl der Reviews anhand des Embase-Filters + Endnote-Datenbank mit den als „Review-verschlagworteten Referenzen“
- Zahl der provisorisch eingeschlossenen RCTs/SRs mit Referenzen + Endnote-Datenbank mit den als „provisorisch eingeschlossen“ verschlagworteten Referenzen.
- Gesamtzahl aller provisorisch eingeschlossenen Studien (basierend auf den aktuellsten 100 Referenzen der Literatursuche).
- Übersicht für welche PICO-Fragen die jeweiligen RCTs/SRs relevant sind. Pro PICO werden max. die 5 aktuellsten SRs dokumentiert, die für die Frage relevant sind.
- Übersichtstabelle mit Extraktion des Studienziels und der untersuchten Endpunkte der jeweiligen RCTs/SRs.
- Es wird dokumentiert, ob alle Referenzen für die RCTs/SRs im Titel-Abstract-Screening bzw. im Volltextscreening gesichtet wurden oder nicht. Falls nicht, wird begründet, warum nicht (z. B. Sprache oder bereits mehr als 5 SRs für die PICO-Frage vorliegend).
- Abschätzung des Aufwandes für die Bearbeitung der Studien aus einer Literatursuche/ggf. getrennt nach Themenkomplex (Suchen für mehrere Themenkomplexe werden in Absprache mit Leitliniengruppe zusammengefasst oder getrennt gelassen).

PICO

Für die Aufwandabschätzung im Teil 1 des Projektes war nicht vorgesehen, für jede Schlüsselfrage ein konkretes Protokoll auszuarbeiten. Die Evaluation der Fragen erfolgte anhand der bereits formulierten PICO-Fragen (Appendix 16 PICO Fragen), welche jeweils als vorläufige Ein- und Ausschlusskriterien benutzt wurden. Studien mit gemischten Populationen oder Interventionen wurden als relevant eingestuft, wenn $\geq 70\%$ der für die Auswertung eingeschlossenen Population für

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“
die Schlüsselfrage relevant war. Bei loss-to-follow-up oder sonstigen Gründen für fehlende Resultate für relevante Endpunkte mussten analog Resultate für $\geq 70\%$ der eingeschlossenen Patienten vorliegen.

Bei Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte von Tests reichte es nicht, wenn die Autoren **nur** Detektionsraten berichten. Es wurden nur Studien eingeschlossen, in denen sich auch sonstige Angaben zur diagnostischen Güte fanden (z.B. Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV). Studien bei denen klar ersichtlich war, dass sich eine Vierfeldertafel auch bei genauerer Datenextraktion nicht erstellen liessen, wurden bereits im Teil 1 des Projektes ausgeschlossen.

Studiendesign

Aufgrund der limitierten Ressourcen wurden für die Planung der systematischen Reviews, je nach zu untersuchendem Endpunkt nur Studien mit bestimmten Studiendesigns eingeschlossen.

Aus methodischer Sicht liessen sich die Schlüsselfragen in diesem Projekt je nach Endpunkten grob in 3 Gruppen unterteilen:

1. Fragen zum patientenrelevanten Nutzen
2. Fragen bzgl. Managementänderungen aufgrund von diagnostischen/prognostischen Tests
3. Fragen zur diagnostischen/prognostischen Güte (Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiven Wert (PPV) oder negativ prädiktiven Wert (NPV)) von Tests

Während Studien der 1. Gruppe direkt untersuchen, ob eine diagnostische oder therapeutische Intervention zu einer Verbesserung des Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität der Patienten führt untersuchen Studien der Gruppe 2. + 3. nur Surrogatparameter. So kann z.B. ein neuer Test vielleicht eine bessere Bestimmung der Tumorgröße erlauben als ein älterer Test. Verbessert sich dadurch aber nicht das Management, erreicht man durch die Untersuchung mit dem neuen Test keine Verbesserung von patientenrelevanten Endpunkten. Eine Änderung des Managements ist für sich alleine genommen kein eindeutiger Beleg für eine Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte, da eine Managementänderung durchaus negative Konsequenzen für einen Patienten haben kann, z. B. wenn ein Patient aufgrund einer falsch positiven Bildgebung eine zusätzliche, aber unnötige Chemotherapie erhält.

Zu den Endpunkten der Gruppe 1+2 wurden in diesem Projekt randomisiert kontrollierte oder prospektive nicht-randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen. Für die Evaluation von Tests gibt es hierbei je nach Fragestellung eine Reihe von möglichen Studiendesigns, wie verschiedene diagnostisch-therapeutische Strategien miteinander verglichen werden können. Beispiele für solche Studiendesigns liefert der Artikel von Lijmer et al. (Lijmer and Bossuyt 2009).

Für die Endpunkte der Gruppe 3 wurden prospektive Kohorten oder Querschnittsstudien berücksichtigt.

Sonstige Charakteristika

Systematische Reviews/ systematische Evidenzsynthesen von Primärstudien, welche die Einschlusskriterien erfüllen, mussten weitere Kriterien erfüllen.

1. **Literatursuche:** Es wurde eine systematische Literatursuche durchgeführt, d.h. es wurde zumindest in 2 grösseren Datenbanken (z. B. Embase + PubMed...) nach Literatur gesucht.
2. **Fragestellung:** Forschungsfrage wurde im Format einer PICO-Frage formuliert, die Population, Intervention bzw. Indextest, Vergleichsintervention bzw. –test, ggf. Referenzstandard und Endpunkte explizit erwähnt.
3. **Transparente Darstellung:** Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung, Kerninformationen über die Population und die Outcomes jeder Studie sind in tabellarischer Form, transparent und vergleichbar abgebildet und die Daten können eindeutig mit den zugehörigen Studien verknüpft werden.

Sprache

Für den 2. Teil des Projektes ist derzeit keine Einschränkung bzgl. der Sprache der eingeschlossenen Literatur geplant. Für den 1. Teil des Projektes werden nur englische, deutsche, französische und spanische Volltexte evaluiert, da das Hinzuziehen weiterer Reviewer, für die anderen Fremdsprachen zu aufwendig wäre.

Aufwandsberechnung

Die Anzahl der erwarteten Studien diente als Grundlage für die Berechnung der Kosten und des zeitlichen Aufwandes. Der zeitliche Aufwand entspricht der reinen Arbeitszeit und berücksichtigt keine Urlaubstage. Er kann dadurch nicht als timeline interpretiert werden.

Die Anzahl der erwarteten Studien wurde aufgrund der hier als relevant identifizierten Studien auf die Gesamtzahl an durch die Literatursuche gefunden Referenzen hochgerechnet. Hierbei wurde berücksichtigt, dass im 2. Teil des Projektes durch den zeitlich späteren Ablauf und die umfangreicheren Literatursuchen in weiteren Datenbanken mehr Referenzen zu screenen wären. Wenn in der jetzigen Suche keine relevanten Studien gefunden wurden, sind die Annahmen deutlich unsicherer. Um dieser Unsicherheiten bei den Aufwandsabschätzungen zu berücksichtigen, wurden Margen für die Zahl der weniger oder zusätzlich eingeschlossene Volltexte gesetzt und berechnet welchen Einfluss diese Veränderungen auf die Projektkosten hätte.

Ergebnisse

Kombinierte Schlüsselfragen für eine gemeinsame Literatursuche

Bei der Kombination von Schlüsselfragen/PICO Fragen für eine gemeinsame Literatursuche wurde vor allem auf Parallelen bei der Art der Intervention und Vergleichsintervention geachtet. Dies führte teilweise zur Auftrennung von Themenkomplexen. Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die kombinierten Schlüsselfragen. Insgesamt wurden 5 Suchstrategien entwickelt. Die detaillierten Suchstrategien für EMBASE sind im Appendix dargestellt. Für die Suche in der Cochrane Library wurde nach dem MeSH descriptor „Uterine Cervical Neoplasms (explode all trees)“ gesucht.

Tabelle 1: kombinierte Schlüsselfragen für eine gemeinsame Literatursuche

Themenkomplex	Schlüsselfragen	
Suchstrategie 1		
2 sekundäre Hysterektomie	IX.5	Ist eine perkutane Radiochemotherapie mit bzw. ohne Brachytherapie, mit anschließender sekundärer Hysterektomie einer perkutanen Radiochemotherapie mit Brachytherapie onkologisch gleichwertig?
	VIII.10	Hat die sekundäre HE nach prim RCHT einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS
	VIII.11	Sollte die sek. HE als radikale oder als einfache Hysterektomie durchgeführt werden?
4 „OP vs. RCHT“	VII.1	Sind in den Frühstadien (IB und II) die operative Therapie und die Radiochemotherapie gleichwertig?
5 „ radikale Hysterektomie bei Lymphknotenbefall“	VIII.3	Sollte bei parametranen bzw. pelvin befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden?
	VIII.4	Sollte bei paraaortal befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden? (Ausmaß, anatomische Struktur, infra/supramesenterial)
6 „pM1“	XIX.6	Welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiatio)
Suchstrategie 2		
Unterkomplex 1.4.: Therapeutische LNE vor RCHT	XI.1	Ist die systematische pelvine bzw. paraaortale LNE vor primärer Radiochemotherapie (z.B. bei pN+) sinnvoll? Nur Debulking?
3: Lymphknoten-metastasen	IX.2 a+b	Hat eine pelvine Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pN1 pelvin (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?
	IX.3 a+b	Hat eine paraaortale Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pM1 paraaortal (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, FS, MFS, OS?
8: neoadjuvante Chemotherapie	X.4b	Wie sind positive Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch sowie für die weitere Therapie zu bewerten?
Suchstrategie 3		
6: pM1	XIX.5b + c	Welche Bedeutung hat pM1 (paraaortal) im Vergleich zu pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) für die Therapie und welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiatio)?
8: neoadjuvante Chemotherapie	X.1	Ist die neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Operation der primären Radiochemotherapie (perkutan + Brachytherapie) gleichwertig?
	X.6	Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der primären OP gleichwertig?

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

Ergebnisse der Literatursuche

Die Ergebnisse der Literatursuchen 1-5, sowie des Titel/Abstract Screenings sind pro Suche in den Abbildung 1-Abbildung 5 dargestellt. Bei fast allen Suchstrategien wurden alle anhand von Filtersuchen identifizierten RCTs und SRs gescreent, nur bei Suchstrategie 5 wurden nicht alle RCTs gescreent. Bei der Suche 1 wurde 1 SR und 1 RCT und keine Studie in der Suche ohne Filter eingeschlossen. Bei der Suche 2 wurden keine relevanten Studien gefunden. Bei der Suche 3 wurde 1 SR und 10 RCTs und 1 Studie in der Suche ohne Filter eingeschlossen. Bei der Suche 4 wurden 4 SR und 3 RCT und 6 Studien in der Suche ohne Filter eingeschlossen. Bei der Suche 5 wurden keine Studien eingeschlossen.

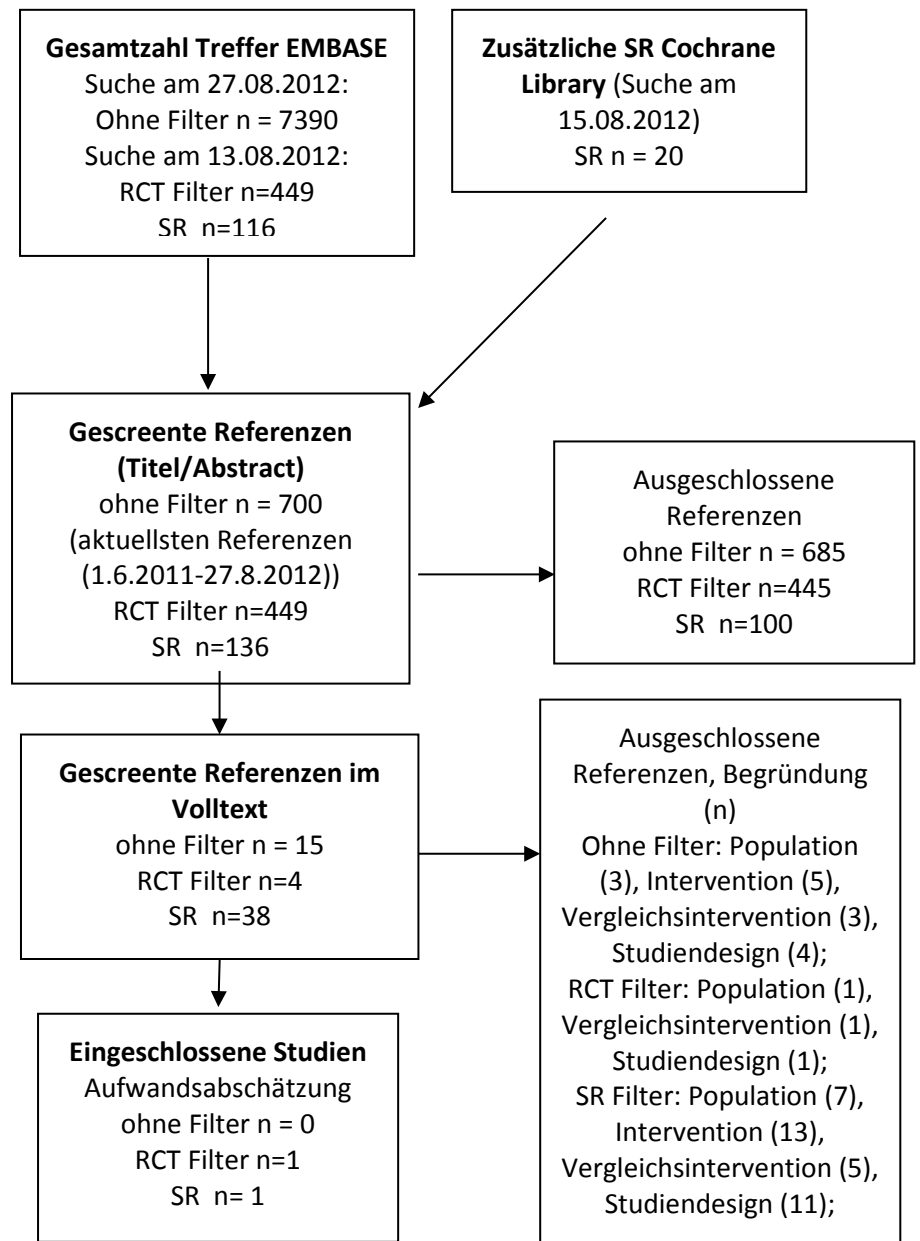


Abbildung 1: Ergebnis Literatursuche für Suchstrategie 1

RCT: randomisiert kontrollierte Studie; SR: systematische Review; ohne Filter = es wurde kein Filter für RCT oder SR benutzt; alle relevanten Studiendesigns (SR, RCT und nicht randomisierte, kontrollierte Studien) wurden berücksichtigt.

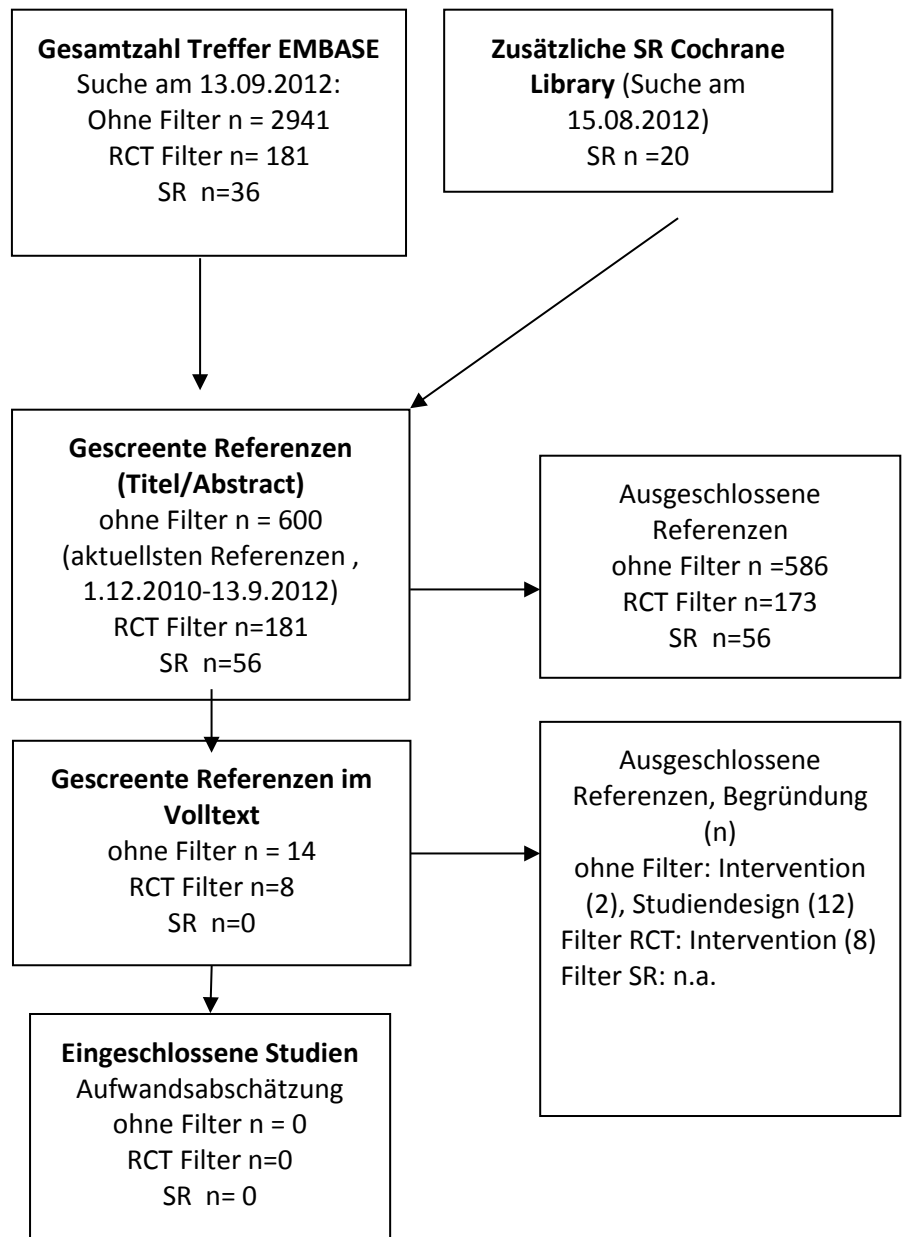


Abbildung 2: Ergebnis Literatursuche für Suchstrategie 2

RCT: randomisiert kontrollierte Studie; SR: systematische Review; ohne Filter = es wurde kein Filter für RCT oder SR benützt; alle relevanten Studiendesigns (SR, RCT und nicht randomisierte, kontrollierte Studien) wurden berücksichtigt.

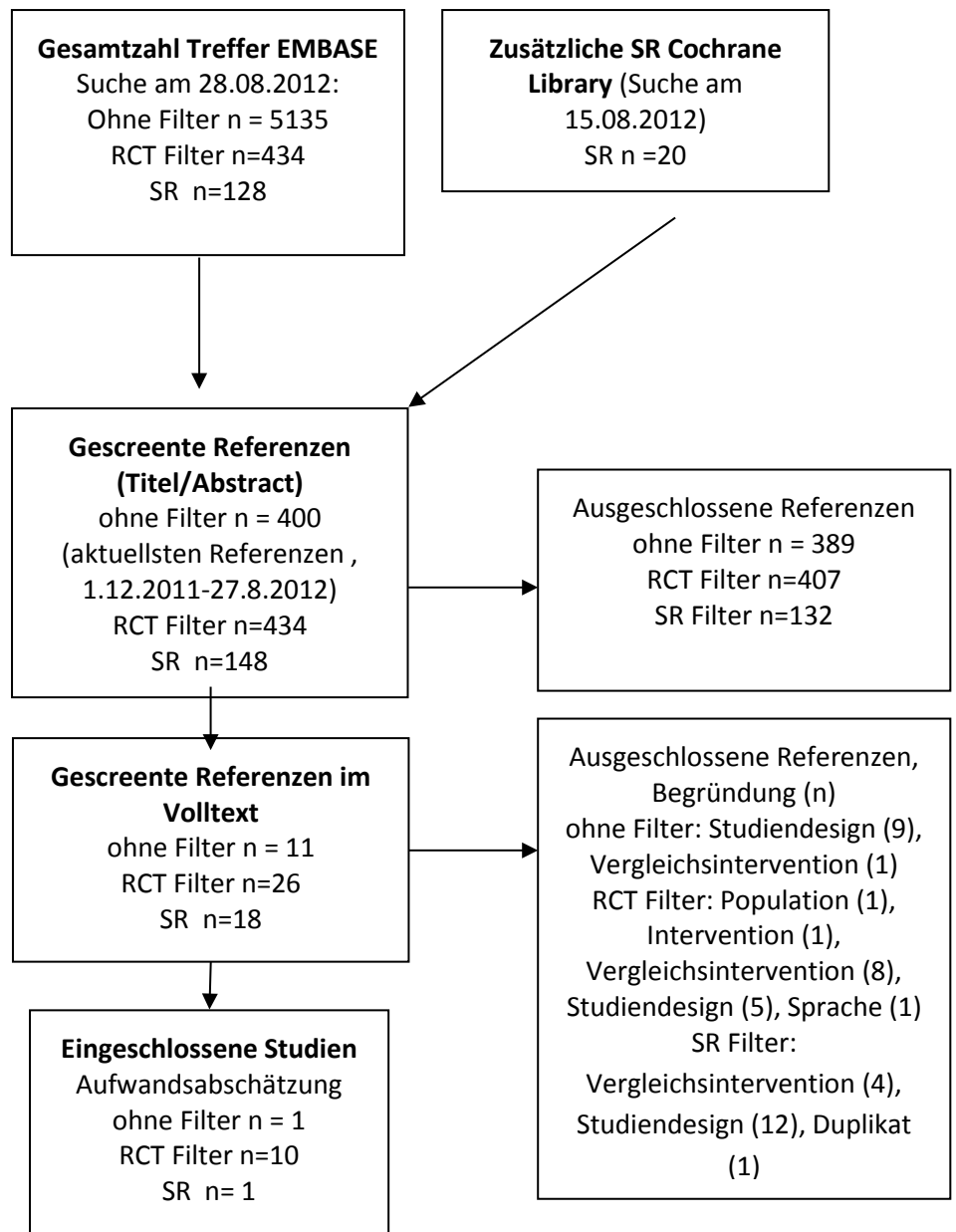


Abbildung 3: Ergebnis Literatursuche für Suchstrategie 3

RCT: randomisiert kontrollierte Studie; SR: systematische Review; ohne Filter = es wurde kein Filter für RCT oder SR benutzt; alle relevanten Studiendesigns (SR, RCT und nicht randomisierte, kontrollierte Studien) wurden berücksichtigt.

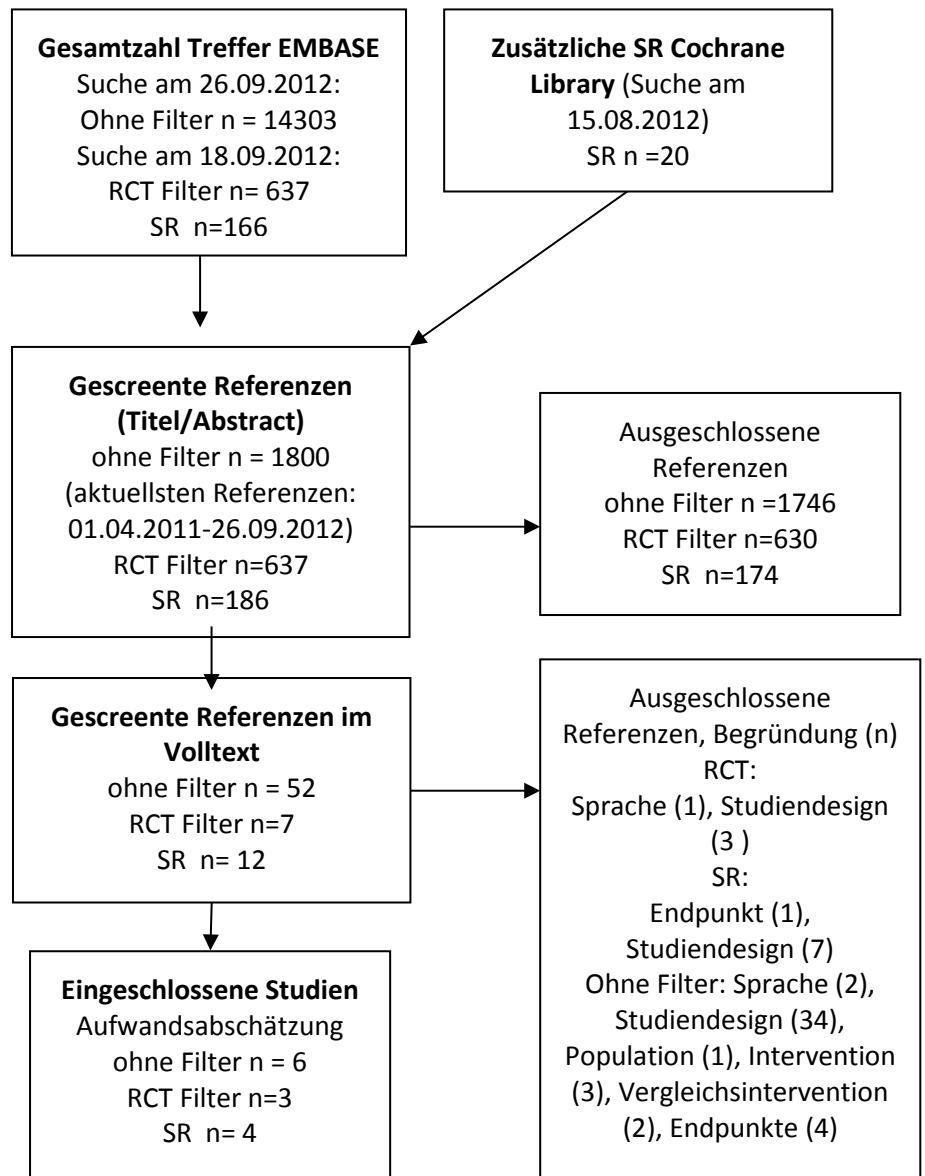


Abbildung 4: Ergebnis Literatursuche für Suchstrategie 4

RCT: randomisiert kontrollierte Studie; SR: systematische Review; ohne Filter = es wurde kein Filter für RCT oder SR benutzt; alle relevanten Studiendesigns (SR, RCT und nicht randomisierte, kontrollierte Studien) wurden berücksichtigt.

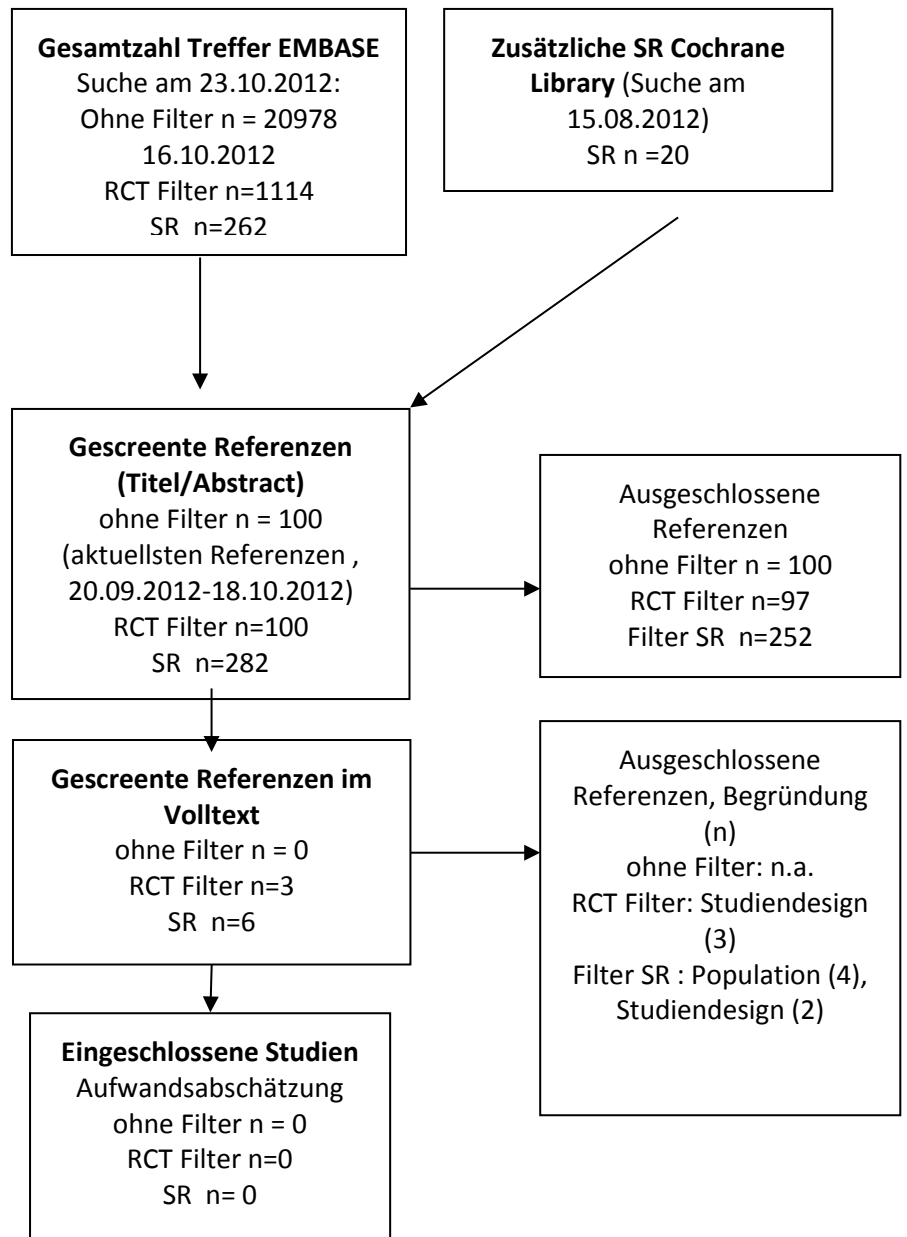


Abbildung 5: Ergebnis Literatursuche für Suchstrategie 5

RCT: randomisiert kontrollierte Studie; SR: systematische Review; ohne Filter = es wurde kein Filter für RCT oder SR benützt; alle relevanten Studiendesigns (SR, RCT und nicht randomisierte, kontrollierte Studien) wurden berücksichtigt.

Zuordnung der eingeschlossenen RCT und SR zu den Schlüsselfragen/PICO-Fragen

Eine Übersicht über die Zuordnung der eingeschlossenen RCTs und SRs zu den Schlüsselfragen/PICO-Fragen ist der

Tabelle 2: Zuordnung der eingeschlossenen RCT und SR zu den PICO-Fragen Suche 1 bis Tabelle 6 zu entnehmen. Die eingeschlossenen RCTs und SRs untersuchen nicht alle PICO Fragen und Themenkomplexe, die für die Leitliniengruppe wichtig sind. Tabelle 7 bis Tabelle 10 führen die Angaben zum Studienziel, Intervention, Vergleichsintervention und untersuchte Endpunkte der eingeschlossenen RCTs und SRs auf.

Tabelle 2: Zuordnung der eingeschlossenen RCT und SR zu den PICO-Fragen Suche 1

Studie	Suche 1							
	2 „sekundäre Hysterektomie“			4 „OP vs. RCHT“	5 „radikale Hysterektomie bei Lymphknotenbefall“			6 „pM1“
	VIII 10	VIII 11	IX5	VII.1	VIII.3	VIII 4	XIX.6	
Systematische Reviews								
(Baalbergen, Veenstra et al. 2010) (Literatursuche Juli 2009)	-	-	-	✓	-	-	-	-
RCTs								
Keine gefunden	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 3: Zuordnung der eingeschlossenen RCT und SR zu den PICO-Fragen Suche 2

Studie	Suche 2						
	Unterkomplex 1.4.: Therapeutische LNE vor RCHT	3: Lymphknoten-metastasen				8: neoadjuvante Chemotherapie	
	XI.1	IX.3 a	IX.3 b	IX.2 a	IX.2 b	X.4b	
Systematische Reviews							
Keine gefunden	-	-	-	-	-	-	-
RCTs							
Keine gefunden	-	-	-	✓	-	-	-

Tabelle 4: Zuordnung der eingeschlossenen RCT und SR zu den PICO-Fragen Suche 3

Studie	Suche 3			
	6: pM1		8: neoadjuvante Chemotherapie	
	XIX.5b	XIX.5 c	X.1	X.6
Systematische Reviews				
(Rydzewska, Tierney et al. 2010)	-	-	-	✓
RCTs				
(Wen, Wu et al. 2012)	-	-	-	✓
(Mossa, Mossa et al. 2010)	-	-	-	✓

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

(Chen, Liang et al. 2008)	-	-	-	✓
(Eddy, Bundy et al. 2007)	-	-	-	✓
(Cai, Chen et al. 2006)	-	-	-	✓
(Sardi, Sananes et al. 1998)	-	-	✓	✓
(Sardi, Giaroli et al. 1997)	-	-	-	✓
(Sardi, Giaroli et al. 1996)	-	-	✓	-
(Curtin, Hoskins et al. 1996)	✓	-	-	-
(Sardi, Sananes et al. 1993)	-	-	-	✓

Tabelle 5: Zuordnung der eingeschlossenen RCT und SR zu den PICO-Fragen Suche 4

Studie	Suche 4									
	Unterkomplex 1.1: operatives Staging			Unterkomplex 1.2.: Sentinel		Unterkomplex 1.3.: Ultrastaging		6: pM1	8: neoadjuvante Chemotherapie	
	V.10 a, b, c,	V.13 a + b	VII.3	V.11 a+b	V.12	VI.10 a, b, c, d	VI.11 a, b, c,	XIX.5a	X.4a	
Systematische Reviews										
(Bipat, Glas et al. 2003)	✓ (b)	-	-	-	-	-	-	-	-	
(Brockbank, Kokka et al. 2011)	✓ (a)	-	-	-	-	-	-	-	-	
(Selman, Mann et al. 2008)	-	✓ (b)	-	✓ (b)	-	-	-	-	-	
(van de Lande, Torrenge et al. 2007)	-	-	-	✓ (b)	-	-	-	-	-	
RCT										
(Lai, Huang et al. 2003)	✓ (a)	-	-	-	-	-	-	-	-	
(Schaafsma, Van Der Vorst et al. 2012)	-	-	-	✓ (b)	-	-	-	-	-	
(Wydra, Sawicki et al. 2003)	-	-	-	✓ (a,b)	-	-	-	-	-	
(a,b...): Buchstaben in Klammern beziehen sich auf die Unterfrage(n) für die die Studie relevant ist.										

Tabelle 6: Zuordnung der eingeschlossenen RCT und SR zu den PICO-Fragen Suche 5

Studie	Suche 5	
	7: akzidentelles Zervixkarzinom	
	VIII.9	
Systematische Reviews		
Keine gefunden	-	-
RCT		
Keine gefunden	-	-

Tabelle 7: Studienziel und Endpunkte der eingeschlossenen RCT und SR Suchstrategie 1

Studie	Themenkomplex / Schlüsselfrage	Studienziel	Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Kommentar
Systematische Reviews							
Baalbergen 2010 (Datum der Literatursuche Juli 2009)	4 „OP vs. RCHT“: VII.1 Sind in den Frühstadien (IB und II) die operative Therapie und die Radiochemotherapie gleichwertig?	“The objectives of this review were to compare the effectiveness and safety of primary surgery for early stage AC of the uterine cervix with primary radiotherapy or chemoradiation”	Histologically proven early stage AC of the uterine cervix (FIGO stage IA to IIB).	<p>Group 1: Extrafascial hysterectomy or Rutledge class I hysterectomy, which is defined as removal of all cervical tissue by incision of the pubocervical ligament allowing reflection and retraction of the ureters laterally without actual dissection from the ureteral bed.</p> <p>Group 2: Rutledge class II extended hysterectomy, which is defined as the removal of the medial half of the cardinal and uterosacral ligaments and upper third of the vagina. It is usually combined with a pelvic lymphadenectomy.</p> <p>Group 3: Radical hysterectomy or Rutledge class III extended hysterectomy, which can be defined as the removal of the entire cardinal and uterosacral ligaments and removal of the upper third of the vagina and a pelvic lymphadenectomy</p>	<p>relevante Vergleiche¹:</p> <p>Group 4: chemoradiation, which is defined as concomitant radiotherapy and cytotoxic chemotherapy</p> <p>nicht relevant²:</p> <p>Group 5: Whole pelvis radiotherapy, defined as external beam radiation in which the clinical target volume (CTV) encompasses the cervix, the uterus, the upper two thirds of the vagina, the parametria and the draining lymph nodes at risk, up to the level of lumbar spine 5 and sacral spine1.</p> <p>Group 6: Vaginal application of a radioactive source to the cervix (brachytherapy). There are different brachytherapy techniques that apply the radioactive source for short periods of time or for several days.</p>	The primary outcomes were OS and disease free survival (DFS). Secondary outcomes Secondary outcomes of interest were adverse effects of treatment as intestinal, urogenital and premature menopausal complications and quality of life (QoL).	Der SR von Baalbergen fand keine Studien zu der PICO-Frage VII.1. Der SR untersuchte die Fragestellung nur für das Adenokarzinom behandelt.

Studie	Themenkomplex / Schlüsselfrage	Studienziel	Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Kommentar
RCT							
Keine							
AC: Adenocarcinoma, OP: operation, RCHT: Radiochemotherapy							
1: „relevante Vergleiche“ sind solche Vergleiche, die für die Fragestellung der Leitliniengruppe relevant sind.							
2: Vergleiche, die nicht für Fragestellungen der Leitliniengruppe relevant sind, aber in der Studie auch untersucht werden.							

Tabelle 8: Studienziel und Endpunkte der eingeschlossenen RCT und SR Suchstrategie 2

Studie	Themenkomplex/ Schlüsselfrage	Studienziel	Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Kommentar
Systematische Reviews							
keine							
RCT							
(Sedlis, Bundy et al. 1999)	3: Lymphknoten-metastasen IX. 2a Hat eine pelvine Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pN1 pelvin (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, OS?	The objective of this study was to evaluate the benefits and risk of adjuvant pelvic radiotherapy aimed at reducing recurrence in women with Stage IB cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy.	primary Stage IB squamous, adenosquamous carcinoma, or adenocarcinoma of cervix initially treated with a standard radical hysterectomy and who had negative lymph nodes but one risk factor (>1/3 stromal invasion, capillary lymphatic space	Group 1: Pelvic radiotherapy external beam irradiation, 46 Gy in 23 fractions to 50.4 Gy in 28 fractions, 5 fractions per week. Each patient was to be given daily fractions of 1.80 –2.00 Gy over 41/2 to 6 weeks.	Group 2: no radiotherapy	Adverse events, cancer recurrence, mortality	In dieser Studie waren die Durchführung einer HE und einer pelvinen LNE mit negativem Lymphknotenbefall Einschlusskriterien und die Randomisierung erfolgte zwischen pelvic Radiotherapie und keiner weiteren Therapie; Ergebnisse beschränken sich auf operable Tumoren und nur eine pelvine LNE. Da die Patienten alle keine befallenen pelvinen Lymphknoten hatten, erfüllt die Studie streng

			involvement, and large clinical tumor diameter) (n=277)				genommen nicht unsere Einschlusskriterien.
DFS: disease free survival, Gy: Gray, HE: Hysterektomie, LNE: Lymphnodektomie, OS: overall survival							

Tabelle 9: Studienziel und Endpunkte der eingeschlossenen RCT und SR Suchstrategie 3

Studie	Themenkomplex/ Schlüsselfrage	Studienziel	Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Kommentar
Systematische Reviews							
(Rydzewska, Tierney et al. 2010)	8: neoadjuvante Chemotherapie: X.6 Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der primären OP gleichwertig?	“The primary aim of this review was to assess the role of neoadjuvant chemotherapy in women with early or locally advanced cervical cancer compared with planned surgery alone. A secondary aim was to assess whether any trial characteristics had any impact on the effect of	Women (of any age) with early stage or locally advanced cervical cancer that had not undergone any form of prior chemotherapy likely to interfere with the treatment comparison	Group 1: Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery	Group 2: radical surgery	Overall survival (OS), progression-free survival (PFS), local and distant recurrence, rates of radical resection and surgical morbidity.	Es wurden 6 relevante RCT eingeschlossen.

Studie	Themenkomplex/ Schlüsselfrage	Studienziel	Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Kommentar
		neoadjuvant chemotherapy“					
RCT							
(Eddy, Bundy et al. 2007)	8: neoadjuvante Chemotherapie: X.6 Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der primären OP gleichwertig?	The current trial was undertaken in 1996 to determine if NACT using vincristine-cisplatin prior to RHPPL (comparable to a Type III hysterectomy) could improve progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), as well as operability, with acceptable levels of toxicity	Patients with primary, previously untreated, histologically confirmed invasive squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, or adenosquamous carcinoma of the uterine cervix with an exophytic lesion ≥ 4 cm (or whose cervix was expanded to ≥ 4 cm and presumed by the clinician to be principally involved with cancer), (n=291)	Group 1: “NACT followed within 2–4 weeks by RHPPL (NACT+RHPPL). NACT consisted of intravenous vincristine 1 mg/m ² and cisplatin 50 mg/m ² every 10 days for 3 cycles.” “Patients on NACT+RHPPL whose disease progressed beyond the cervix during chemotherapy were treated with standardized pelvic chemoradiation”	Group 2: “radical hysterectomy and pelvic and para-aortic lymphadenectomy only after surgical exploration with evaluation of possible intraperitoneal disease, para-aortic lymph node metastases, extrauterine extension, or unresectable pelvic lymph nodes (RHPPL), in accordance with the GOG Surgical Manual. The RHPPL was comparable to a Type III hysterectomy” Bei positiven	Adverse effects, Progression-free survival, Overall Survival, Response, intraperitoneal gross assessment and surgical pathologic findings with emphasis on parametrial, vaginal, cervical tissue and pelvic, and para-aortic lymph nodes; recurrence/ progression	-

Studie	Themenkomplex/ Schlüsselfrage	Studienziel	Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Kommentar
					Lymphknoten auch Radiotherapie		
(Sardi, Sananes et al. 1998)	8: neoadjuvante Chemotherapie: X.1 Ist die neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Operation der primären Radiochemotherapie (perkutan + Brachytherapie) gleichwertig? Und X.6: Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der primären OP gleichwertig?	our group performed this trial to determine the influence of neoadjuvant chemotherapy on the disease-free and overall survival and its role on the surgical or radiation treatment of stage IIB cervix carcinoma in a randomized study with two arms of neoadjuvant chemotherapy, one surgical and the other employing radiotherapy, to be compared with two other arms, one with surgical	Stage IIB squamous carcinoma cervix uteri (n= 295)	Group 1: neoadjuvant chemotherapy (three courses of the quick VBP scheme (vincristine 1 mg/m ² on day 1, bleomycin 25 mg/m ² on days 1–3, platinum 50 mg/m ² on day 1, at 10 day intervals), plus surgery and whole pelvic radiation, the same as the surgery control group.	Group 2: Relevant: In the surgery control group the patients underwent a staging laparotomy to determine if the tumor was resectable with free surgical margins. If the patient was resectable, a Wertheim-Meigs operation with para-aortic lymphadenectomy up to the inferior mesenteric artery was carried out, followed by 5000 cGy to whole pelvis. Para-aortic radiation	Survival, response, resectability	Der zweite Vergleich entspricht nicht 100% der PICO Frage, da CHT und RT nacheinander folgten. Ausserdem wird die sek. HE in Abhängigkeit des Ansprechens auf neoadjuvante CHT durchgeführt. Aber Intention to treat Analyse.

Studie	Themenkomplex/ Schlüsselfrage	Studienziel	Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Kommentar
		treatment and the other with radiotherapy alone.			was added for those patients found at surgery to have paraaortic metastases. Group 2: In the neoadjuvant plus radiotherapy group, patients received the neoadjuvant treatment followed by radiotherapy Nicht relevant: Group 3: Radiotherapie		
(Cai, Chen et al. 2006)	8: neoadjuvante Chemotherapie: X.6: Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der primären OP gleichwertig?	We conducted a prospective, randomized study to compare NAC with primary surgery and node dissection. Our main aim was to evidence the effects of on the long-term outcome of patients with	patients with primary invasive cervical cancer (n=107)	Group 1: NAC and radical surgery consisting of a class III radical hysterectomy “The NAC schedule was cisplatin 75 mg/m2 IV on day 1, and 5-Fu 24 mg/kg/d from day 1 to day 5. This treatment was repeated at 3-week intervals for two courses as a standard regimen.”	Group 2: radical surgery consisting of a class III radical hysterectomy	Survival, Recurrence	-

Studie	Themenkomplex/ Schlüsselfrage	Studienziel	Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Kommentar
		stage IB carcinoma of the cervix					
(Sardi, Giaroli et al. 1997)	8: neoadjuvante Chemotherapie: X.6 Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der primären OP gleichwertig?	In an effort to improve survival among patients with stage Ib bulky squamous carcinoma of the cervix, a clinical trial in which classic therapeutic strategy was modified by adding neoadjuvant polychemotherapy was undertaken. This therapy was used as a first-line tool, that is, administered before surgery, with awareness of its potential to increase surgery with free surgical margins due to the responses	Unselected FIGO stage Ib squamous carcinoma (n=205)	Group 1: 3 courses of the vincristine/bleomycin/cis-platinum (VBP) chemotherapy scheme given at 10-day intervals as first-line treatment Then staging laparotomy was performed to enable the surgeon to determine if the tumor could be resected with free surgical margins. If so, a Wertheim–Meigs operation was performed, with paraaortic lymphadenectomy up to the inferior mesenteric artery. Treatment was completed with 50 Gy adjuvant whole-pelvis external irradiation	Group 2: staging laparotomy was performed to enable the surgeon to determine if the tumor could be resected with free surgical margins. If so, a Wertheim–Meigs operation was performed, with paraaortic lymphadenectomy up to the inferior mesenteric artery. Treatment was completed with 50 Gy adjuvant whole-pelvis external irradiation	Toxicity, disease-free and overall survival rates, resectability, recurrences, response to neoadjuvante CHT, pathological findings	Entscheidung zur Operation basierend auf “resectability”. Doch wird die Mehrheit der Patienten tatsächlich operiert.

Studie	Themenkomplex/ Schlüsselfrage	Studienziel	Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Kommentar
		obtained					
(Sardi, Giaroli et al. 1996)	8: neoadjuvante Chemotherapie: X.1 Ist die neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Operation der primären Radiochemotherapie (perkutan + Brachytherapie) gleichwertig?	...“a prospective randomized study with neoadjuvant chemotherapy was initiated to determine if its therapeutic strategy could increase survival in patients with stage IIIB disease and, if such was the case whether radiation therapy or surgery should be the preferred definitive therapy.”	Squamous carcinoma of the cervix, stage IIIB (n=161)	Group 1: 3 courses of chemotherapy with the modified vincristine/cisplatin/bleomycin in 1mg/m ² iv in 1 min day 1, 50 mg/m ² iv in 15 min day 1 and 25 mg/m ² iv 6 h days 1,2,3, respectively) scheme at 10 days intervals prior radiotherapy (500-6000 cGy to whole pelvis, delivered in fractions)	Relevant (?): Group 2: neoadjuvante Chemotherapie followed by radiotherapy Nicht relevant: Group 3: Radiotherapy alone	Survival, response, recurrence localization, residual lesion diameter, parametrial involvement, verification of lymph node metastasis, number of involved lymph nodes, toxicity and complications	Vergleichsintervention entspricht nicht 100% der PICO Frage, da Chemotherapie und Radiochemotherapie nicht gleichzeitig erfolgten. Ausserdem unklar ob die Population der PICO Frage entspricht.
(Sardi, Sananes et al. 1993)	8: neoadjuvante Chemotherapie: X.6 Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der primären OP gleichwertig?	...“modifying the classical therapeutic strategies, adding neoadjuvant polychemotherapy to the treatment of these cases, that is to say as a first line tool, before	Patients with squamous carcinoma of the uterine cervix, stage Ib, bulky, (n=151)	Group 1: 3 courses of chemotherapy with Cis-platin, vincristine, bleomycin given at a 10-day interval as first line treatment and then followed by the same procedures as in the comparison group	Group 2: Staging laparotomy to determine resectability with free surgical margins, if resectable the Wertheim – Meigs operation with paraaortic	Toxicity, prognostic significance of clinicopathologic characteristic, survival, tumor clinical response, pathological findings, time	

Studie	Themenkomplex/ Schlüsselfrage	Studienziel	Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Kommentar
		surgery and radiotherapy, bearing in mind that it increases surgical potentiality, due to the obtained responses, and expecting that it improved survival as well as control of the disease.”			lymphadenectomy up to the inferior mesenteric artery and completed with adjuvant whole pelvis external irradiation, 50 Gy	to progression,	
(Mossa, Mossa et al. 2010)	8: neoadjuvante Chemotherapie: X.6 Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der primären OP gleichwertig?	„To assess the role of neoadjuvante chemotherapy to achieve radical surgery in a larger number of patients with locally advanced/or bulky Stage IB cervical carcinoma.”	Patients with histologically diagnosed squamous cell carcinoma of the uterine cervix in Stages IB-IIIIB, (n= 304)	Group 1: neoadjuvante Chemotherapy + surgery (n= 153/159)	Group 2: Conventional surgery (type III-IV radical hysterectomy, n= 105/129) or exclusive radiotherapy (n= 24/129),	Response to Chemotherapy, recurrences, overall and disease-free survival	
(Wen, Wu et al. 2012)	8: neoadjuvante Chemotherapie: X.6 Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender	„to demonstrate whether neoadjuvant treatment could offer surgical benefits to those	Untreated stage IB2 to IIA cervical cancer patients (n= 123)	Group 1: Type III radical surgery alone	Relevant: Group 2: IV Chemotherapy with cisplatin plus fluorouracil on day 1 at a 2	Resoponse to neoadjuvant CHT, toxicity, survival	

Studie	Themenkomplex/ Schlüsselfrage	Studienziel	Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Kommentar
	OP der primären OP gleichwertig?	patients“ (patients with stage IB2 to IIA cervical cancer)			week interval for 2 courses followed by radical surgery Group 3: same as group 2, but intra-arterial infusion Nicht relevant: Group 4: brachytherapy with a total does of 15Gy in 3 fractions accomplished within 8 days followed by radical surgery		
(Curtin, Hoskins et al. 1996)	6: pM1 XIX.5b Welche Bedeutung hat pM1 (paraaortal) im Vergleich zu pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) für die Therapie und welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA,	To compare the clinical efficacy of adjuvant chemotherapy alone vs chemotherapy plus whole pelvic radiation therapy (RT) on recurrence rates, patterns of recurrence, and	Clinical stage IB- IIA cancer of the uterine cervix treated by hysterectomy, bilateral pelvic lymphadenectom y, and aortic lymph node sampling (n=89)	Group 1: 2 cycles of chemotherapy (given 3-4 weeks apart) utilizing bleomycin (20 U/m2/day on day 1-3, after an initial iv bolus of 20 U/m2/day followed by cisplatin 75mg/m2 on day 4. Following recovery from the second cycle, patients received radiation therapy to a dose of 45 Gy, delivered in 20 fractions. 2 additional cycles of cisplatin	Group 2: Similar chemotherapy regimen, but without radiation therapy. 2 additional cycles of cisplatin were prescribed following the two cycles of cisplatin and bleomycin at	survival	Intervention entspricht nicht 100% der PICO Frage, da Chemotherapie und Radiochemotherapie nicht gleichzeitig erfolgten. Ausserdem unklar ob die

Studie	Themenkomplex/ Schlüsselfrage	Studienziel	Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Kommentar
	Operation, Radiation)?	survival of patients post-RH- PLND for cervical cancer at high risk for recurrence.		were prescribed after completion of the radiation therapy.	3 to 4 week intervals.		Studienpopulation der PICO Frage entspricht.
CHT: chemotherapy, Gy: Gray, OP: Operation, NACT: neoadjuvante chemotherapy, RHPPL: pelvic/para-aortic lymphadenectomy							

Tabelle 10: Studienziel und Endpunkte der eingeschlossenen RCT und SR Suchstrategie 4

Studie	Themenkomplex/ Schlüsselfrage	Studienziel	Population	Intervention	Vergleich	Endpunkte	Kommentar
Systematische Reviews							
(Bipat, Glas et al. 2003) (Literatursuche January 1985 to May 2002)	Unterkomplex 1.1: operatives Staging V.10 b Wird durch ein operatives Staging der lokoregionalen Tumorausbreitung und des Lymphknotenstatus die Therapieplanung verändert?	“The purpose of the study was to summarize the available evidence and to obtain precise and valid estimates of the diagnostic performance of CT and MRI in the evaluation of parametrial invasion, bladder and rectum invasion, and lymph node	Cervix Carcinoma	Imaging , CT or MRI	Histopathology of specimens obtained by surgery , laparotomy, postmortem, biopsy, or fine- needle aspiration (reference standard)	Diagnostic accuracy, lymph node involvement	Bimanuelle Untersuchung nicht Einschlusskriterium Enthält 57 potenziell relevante Studien

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

		involvement. “					
(Brockbank, Kokka et al. 2011) (Literatursuche January 2011)	Unterkomplex 1.1: operatives Staging V.10 a Wird durch ein operatives Staging der lokoregionalen Tumorausbreitung und des Lymphknotenstatus die Therapieplanung verändert?	" To evaluate the effectiveness and safety of pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment for woman with locally advanced cervical cancer (FIGO stage IB2 to IVA)." (Randomised controlled trials)	Women with histologically confirmed carcinoma of the cervix, of which at least 80% was squamous cell in histological type, who had FIGO stage IB2 to IVA disease. No exclusion criteria on age or co-morbidities	Intervention: <ul style="list-style-type: none"> • Surgical para-aortic lymph node assessment and dissection • Laparoscopy • Open para-aortic lymphadenectomy • Other surgical staging approach 	Non-surgical pre-treatment assessment of lymph node status (e.g. Radiographic)	Overall survival (OS): survival until death from all causes. Survival was assessed from the time when women were enrolled in the trial.	Included 1 RCT (Lai 2003)
(Selman, Mann et al. 2008) (Literatursuche 1966 to 2006)	Unterkomplex 1.1: operatives Staging V. 13b Ist das operative Staging vor neoadjuvanter Chemotherapie sinnvoll? Und Unterkomplex 1.2.: Sentinel V. 11.b Wie muss die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (z. B. einseitig/zweiseitig, blau/radioaktiv, Applikation)	“We sought to systematically review the diagnostic accuracy literature on sentinel node biopsy, positron emission tomography, magnetic resonance imaging and computed tomography to evaluate the accuracy of each index test in determining	women with a primary presentation of cervical cancer of any histological type or stage,	sentinel node biopsy, positron emission tomography, magnetic resonance imaging and computed tomography	histological examination of the lymph nodes (reference standard)	Diagnostic accuracy	Enthält 31 potenziell relevante Studien

	durchgeführt werden?	lymph node status in patients with cervical cancer.”					
(van de Lande, Torrenge et al. 2007) (Literatursuche July 2006)	Unterkomplex 1.2.: Sentinel V. 11.b Wie muss die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (z. B. einseitig/zweiseitig, blau/radioaktiv, Applikation) durchgeführt werden?	“The aim of this systematic review is to summarize the available evidence on the sensitivity of the sentinel node biopsy in cervical cancer, and to explore whether its feasibility is a function of the SN localizing technique”	majority (N80%) of included patients with early stage cervical cancer (FIGO I-IIA).	radioactive tracer and/or blue dye in the sentinel node procedure;	clearly described histopathology analysis of specimens obtained by laparoscopic surgery, laparotomy or biopsy	Diagnostic accuracy	Enthält 23 potenziell relevante Studien
RCT							
Lai, C. H., K. G. Huang, et al. (2003)	Unterkomplex 1.1: operatives Staging V.10 a Wird durch ein operatives Staging der lokoregionalen Tumorausbreitung und des Lymphknotenstatus die Therapieplanung verändert?	“Our aim was to do a prospective randomized, controlled study to evaluate the benefit of surgical staging in comparison with clinical staging. We also planned to compare extraperitoneal	untreated, histologically confirmed invasive carcinoma of the uterine cervix; International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage IIB bulky (>4 cm), III, and IVA; n= 61	clinical staging before radiotherapy	surgical staging	The primary end point of this study was percent improvement in para-aortic node metastasis detection, others: feasibility and efficacy (operation	

		(EXP) with laparoscopic (LAP) approach in the surgical staging group”				time, blood loss, and lymph node yield), progression-free survival (PFS)/ overall survival (OS) rates, and complications	
Schaafsma, B. E., J. R. Van Der Vorst, et al. (2012).	Unterkomplex 1.2.: Sentinel V.11 b Wie muss die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (z. B. einseitig/zweiseitig, blau/radioaktiv, Applikation) durchgeführt werden?	The aim of this double-blind randomized trial was to confirm feasibility of NIR fluorescence imaging for SLN mapping in cervical cancer and to assess whether ICG alone could render the same fluorescence intensity in the SLNs as ICG:HSA.	All patients planning to undergo a total pelvic lymphadenectomy for early stage cervical cancer were eligible for participation in the study n=18	Intraoperative near-infrared (NIR) fluorescence imaging using indocyanine green (ICG)	ICG to human serum albumin (HSA, complex is ICG:HSA)	The primary endpoint of this study was the average brightness of the SLN, expressed in SBR; Average number of in vivo identified fluorescent hotspots; detection rate or presence of fluorescent nodes after ex vivo inspection	
Wydra, D., S. Sawicki, et al. (2003).	Unterkomplex 1.2.: Sentinel V.11 a/b Wie muss die Sentinel-	The aim of the study was to assess the influence of the	patients with early cervical cancer (stage IB–IIA) n= 60	99mTc-labeled radiocolloid was injected 5–10 mm deep into the	99mTc-labeled radiocolloid was injected in the	sentinel nodes identified	Vergleich erfüllt streng genommen nicht die Einschlusskriterien, Randomisierung ist nicht

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

	Lymphknotenbiopsie (z. B. einseitig/zweiseitig, blau/radioaktiv, Applikation) durchgeführt werden?	depth of marker administration on the sentinel node detection rate in cervical cancer patients		cervix; in all: after the SLNs' detection a conventional lymphadenectomy was performed, lymph nodes showing radioactivity identified with the use of the gamma detector probe, as well as blue-stained lymph nodes were removed, The SLN and post-SLN were separately sent for pathologic evaluation	sub-epithelial way		zwischen operativem staging und sentinel lymph node staging erfolgt
--	--	--	--	--	--------------------	--	---

Aufwandsabschätzung

In der Tabelle 11 ist das Ergebnis der Hochrechnung relevanter Studien für alle 5 Suchstrategien dargestellt. Die danach folgenden Tabellen (Tabelle 12 bis Tabelle 16) beinhalten die Ergebnisse zur monetären, sowie zeitlichen Aufwandsberechnung pro Suchstrategie.

Tabelle 11: Hochrechnung der erwarteten Anzahl relevanter Studien pro Suchstrategie

Themenkomplex	Schlüssel Fragen		Schätzung Relevante Referenzen (n)	Kommentar, wenn Zeitlimiten oder up-date Recherche möglich
Suchstrategie 1				
2 sekundäre Hysterektomie	IX.5	Ist eine perkutane Radiochemotherapie mit bzw. ohne Brachytherapie, mit anschließender sekundärer Hysterektomie einer perkutanen Radiochemotherapie mit Brachytherapie onkologisch gleichwertig?	Ca. 5 (ohne Filter) Ca. 3 (Filter SR + RCT)	Update Recherche eines SR bedingt möglich (nur Adenokarzinom 4 „OP vs. RCT“: VII.1
	VIII.10	Hat die sekundäre HE nach prim RCHT einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS		
	VIII.11	Sollte die sek. HE als radikale oder als einfache Hysterektomie durchgeführt werden?		
4 „OP vs. RCHT“	VII.1	Sind in den Frühstadien (IB und II) die operative Therapie und die Radiochemotherapie gleichwertig?		
5 „ radikale Hysterektomie bei Lymphknotenbefall“	VIII.3	Sollte bei parametranen bzw. pelvin befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden?		
	VIII.4	Sollte bei paraaortal befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden? (Ausmaß, anatomische Struktur, infra/supramesenterial)		
6 „pM1“	XIX.6	Welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiatio)		
Suchstrategie 2				
Unterkomplex 1.4.: Therapeutische LNE vor RCHT	XI.1	Ist die systematische pelvine bzw. paraaortale LNE vor primärer Radiochemotherapie (z.B. bei pN+) sinnvoll? Nur Debulking?	Ca. 4 (ohne Filter) Ca. 2 (Filter SR + RCT)	Keine update Recherche möglich
3: Lymphknotenmetastasen	IX.2 a+b	Hat eine pelvine Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pN1 pelvin (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?		
	IX.3 a+b	Hat eine paraaortale Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pM1 paraaortal (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, FS, MFS, OS?		
8: neoadjuvante Chemotherapie	X.4b	Wie sind positive Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch sowie für die weitere Therapie zu bewerten?		

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

Themenkomplex	Schlüsselfragen		Schätzung Relevante Referenzen (n)	Kommentar, wenn Zeitlimiten oder up-date Recherche möglich
Suchstrategie 3				
6: pM1	XIX.5b + c	Welche Bedeutung hat pM1 (paraaortal) im Vergleich zu pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) für die Therapie und welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiation)?	Ca. 19 (ohne Filter) Ca. 14 (Filter SR + RCT)	Update Recherche eines SR bedingt möglich (8: neoadjuvante Chemotherapie: X.6)
8: neoadjuvante Chemotherapie	X.1	Ist die neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Operation der primären Radiochemotherapie (perkutan + Brachytherapie) gleichwertig?		
	X.6	Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der primären OP gleichwertig?		
Suchstrategie 4				
Unterkomplex 1.1.: operatives Staging	V.10	Wird durch ein operatives Staging der lokoregionalen Tumorausbreitung und des Lymphknotenstatus die Therapieplanung verändert?	Ca. 5 (ohne Filter) Ca. 10 (Filter SR + RCT)	Update Recherche aufgrund von 4 SRs bedingt möglich (Unterkomplex 1.1.: operatives Staging V.10 b; V.10 a; V. 13b; Unterkomplex 1.2.: Sentinel V. 11.b)
	V.13	Ist das operative Staging vor neoadjuvanter Chemotherapie sinnvoll?		
	VII.3	Soll ein operatives Staging Grundlage einer Therapiewahl sein?		
Unterkomplex 1.2.: Sentinel	V.11	Wie muss die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (z. B. einseitig/zweiseitig, blau/radioaktiv, Applikation) durchgeführt werden?		
	V.12	Ist die alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie als Staging der Lymphknoten ausreichend?		
Unterkomplex 1.3.: Ultrastaging	VI.10	Wird durch ein Ultrastaging (ggf. in Verbindung mit SLNB) der Lymphknoten die Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen verbessert?		
	VI.11	Welche Bedeutung hat das Ultrastaging für die weitere Therapie bzw. Prognose?		
6: pM1	XIX.5a	Welche Bedeutung hat pM1 (paraaortal) im Vergleich zu pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) für die Therapie und welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiatio)?		
8: neoadjuvante Chemotherapie	X.4a	Wie sind positive Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch sowie für die weitere Therapie zu bewerten?		
Suchstrategie 5				
7: akzidentelles Zervixkarzinom	VIII.9	Wie ist bei akzidentiellem Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie vorzugehen?	Ca. 3 (ohne Filter) Ca. 2 (Filter SR + RCT)	

Die in Tabelle 11 aufgeführte Anzahl der erwarteten Studien diene als Grundlage für die Berechnungen in Tabelle 12-Tabelle 16. Alle identifizierten systematischen Reviews deckten die Suchstrategien nur sehr begrenzt ab – d.h. der Zeitraum der Suchen kann nicht primär aufgrund der Literatursuchen der systematischen Reviews eingeschränkt werden, da sonst andere Fragestellungen mit der Suche nicht mehr abgedeckt würden. Schliessen die systematischen Reviews nur sehr wenige Primärstudien ein, ist der erwartete Aufwand ähnlich hoch, um nachzuvollziehen, wie die Review Autoren die methodische Qualität der Studien bewertet haben und ob wir das ähnlich bewerten würden oder die Primärstudien lieber direkt selber extrahieren. Wir sind daher davon ausgegangen, dass systematische Reviews mit einer kleinen Anzahl eingeschlossener Primärstudien der Prüfung der Vollständigkeit unserer Literatursuche und unseres Screenings dienen werden und den Arbeitsaufwand nicht signifikant vermindern. Am ehesten wäre eine Verminderung des Aufwands durch systematische Reviews bei Suchstrategie 4 zu erwarten.

Die Trefferzahl in den Suchstrategien ist aufgrund der grossen Anzahl PICO-Fragen, die jeweils mit den Suchen abgedeckt werden sollen, zum Teil extrem hoch. Ein möglicher, pragmatischer Ansatz ist, mit Suchfiltern ausschliesslich nach randomisiert kontrollierten Studien und nach systematischen Reviews zu suchen. In der Annahme, dass ein solches Vorgehen für die Leitliniengruppe eventuell auch relevant sein könnte, haben wir für jede Suchstrategie auch Aufwandsabschätzungen mit dieser Annahme durchgeführt. Bei diesem Vorgehen würden Fragestellungen zur diagnostischen oder prognostischen Güte von Tests oder Faktoren bestenfalls aufgrund von systematischen Reviews zu der Frage abgedeckt. Insbesondere Suchstrategie 4 würde bei einem solchen Vorgehen nur beschränkt abgedeckt.

Tabelle 12: Abschätzung Arbeitsaufwand und Kosten Suchstrategie 1

Themenkomplex	Schlüssel Fragen		Kosten* (Aufwand) 1. Reviewer	Kosten* 2. Reviewer inkl. Supervision	Gesamtkosten*
2 sekundäre Hysterektomie	IX.5	Ist eine perkutane Radiochemotherapie mit bzw. ohne Brachytherapie, mit anschließender sekundärer Hysterektomie einer perkutanen Radiochemotherapie mit Brachytherapie onkologisch gleichwertig?			
	VIII.10	Hat die sekundäre HE nach prim RCHT einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS			
	VIII.11	Sollte die sek. HE als radikale oder als einfache Hysterektomie durchgeführt werden?			
4 „OP vs. RCHT“	VII.1	Sind in den Frühstadien (IB und II) die operative Therapie und die Radiochemotherapie gleichwertig?			
5 „ radikale Hysterektomie bei Lymphknotenbefall“	VIII.3	Sollte bei parametranen bzw. pelvin befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden?			
	VIII.4	Sollte bei paraaortal befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden? (Ausmaß, anatomische Struktur, infra/supramesenterial)			
6 „pM1“	XIX.6	Welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiation)			

*

Tabelle 13: Abschätzung Arbeitsaufwand und Kosten Suchstrategie 2

Themenkomplex	Schlüssel Fragen		Kosten* (Aufwand) 1. Reviewer	Kosten* 2. Reviewer inkl. Supervision	Gesamtkosten*
Unterkomplex 1.4.: Therapeutische LNE vor RCHT	XI.1	Ist die systematische pelvine bzw. paraaortale LNE vor primärer Radiochemotherapie (z.B. bei pN+) sinnvoll? Nur Debulking?			
3: Lymphknoten- metastasen	IX.2 a+b	Hat eine pelvine Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pN1 pelvin (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?			
	IX.3 a+b	Hat eine paraaortale Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pM1 paraaortal (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, FS, MFS, OS?			
8: neoadjuvante Chemotherapie	X.4b	Wie sind positive Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch sowie für die weitere Therapie zu bewerten?			

*

Tabelle 14: Abschätzung Arbeitsaufwand und Kosten Suchstrategie 3

Themenkomplex	Schlüssel Fragen		Kosten* (Aufwand) 1. Reviewer	Kosten* 2. Reviewer inkl. Supervision	Gesamtkosten*
6: pM1	XIX.5b + c	Welche Bedeutung hat pM1 (paraaortal) im Vergleich zu pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) für die Therapie und welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiatio)?			
8: neoadjuvante Chemotherapie	X.1	Ist die neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Operation der primären Radiochemotherapie (perkutan + Brachytherapie) gleichwertig?			
	X.6	Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der primären OP gleichwertig?			

*

Tabelle 15: Abschätzung Arbeitsaufwand und Kosten Suchstrategie 4

Themenkomplex	Schlüssel Fragen		Kosten* (Aufwand) 1. Reviewer	Kosten* 2. Reviewer inkl. Supervision	Gesamtkosten*
Unterkomplex 1.1: operatives Staging	V.10	Wird durch ein operatives Staging der lokoregionalen Tumorausbreitung und des Lymphknotenstatus die Therapieplanung verändert?			
	V.13	Ist das operative Staging vor neoadjuvanter Chemotherapie sinnvoll?			
	VII.3	Soll ein operatives Staging Grundlage einer Therapiewahl sein?			
Unterkomplex 1.2.: Sentinel	V.11	Wie muss die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (z. B. einseitig/zweiseitig, blau/radioaktiv, Applikation) durchgeführt werden?			
	V.12	Ist die alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie als Staging der Lymphknoten ausreichend?			
Unterkomplex 1.3.: Ultrastaging	VI.10	Wird durch ein Ultrastaging (ggf. in Verbindung mit SLNB) der Lymphknoten die Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen verbessert?			
	VI.11	Welche Bedeutung hat das Ultrastaging für die weitere Therapie bzw. Prognose?			
6: pM1	XIX.5a	Welche Bedeutung hat pM1 (paraaortal) im Vergleich zu pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) für die Therapie und welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiatio)?			
8: neoadjuvante Chemotherapie	X.4a	Wie sind positive Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch sowie für die weitere Therapie zu bewerten?			

*

Tabelle 16: Abschätzung Arbeitsaufwand und Kosten Suchstrategie 5

Themenkomplex	Schlüsselfragen		Kosten* (Aufwand) 1. Reviewer	Kosten* 2. Reviewer inkl. Supervision	Gesamtkosten*
7: akzidentelles Zervixkarzinom	VIII.9	Wie ist bei akzidentiellem Zervix Karzinom nach einfacher Hysterektomie vorzugehen?			

*

Literaturverzeichnis

- Baalbergen, A., Y. Veenstra, et al. (2010). "Primary surgery versus primary radiation therapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix." Cochrane database of systematic reviews (Online)(1): CD006248.
- Bipat, S., A. S. Glas, et al. (2003). "Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: A systematic review." Gynecologic Oncology **91**(1): 59-66.
- Brockbank, E., F. Kokka, et al. (2011). "Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer." Cochrane database of systematic reviews (Online) **4**: CD008217.
- Cai, H. B., H. Z. Chen, et al. (2006). "Randomized study of preoperative chemotherapy versus primary surgery for stage IB cervical cancer." Journal of Obstetrics and Gynaecology Research **32**(3): 315-323.
- Chen, H., C. Liang, et al. (2008). "Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage IB2 to IIB) cervical cancer: randomized study." Gynecologic Oncology **110**(3): 308-315.
- Curtin, J. P., W. J. Hoskins, et al. (1996). "Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation for high-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (RH-PLND): A randomized phase III trial." Gynecologic Oncology **61**(1): 3-10.
- Eddy, G. L., B. N. Bundy, et al. (2007). "Treatment of ("bulky") stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: A phase III trial of the gynecologic oncology group." Gynecologic Oncology **106**(2): 362-369.
- Lai, C. H., K. G. Huang, et al. (2003). "Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer." Gynecologic Oncology **89**(1): 160-167.
- Lijmer, J. G. and P. M. Bossuyt (2009). "Various randomized designs can be used to evaluate medical tests." J Clin Epidemiol **62**(4): 364-373.
- Mossa, B., S. Mossa, et al. (2010). "Follow-up in a long-term randomized trial with neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical carcinoma." European Journal of Gynaecological Oncology **31**(5): 497-503.
- Rydzewska, L., J. Tierney, et al. (2010). "Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer." Cochrane database of systematic reviews (Online)(1): CD007406.
- Sardi, J., A. Giaroli, et al. (1996). "Randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIB squamous carcinoma cervix uteri: An unexpected therapeutic management." International Journal of Gynecological Cancer **6**(2): 85-93.
- Sardi, J., C. Sananes, et al. (1993). "Results of a prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB, bulky, squamous carcinoma of the cervix." Gynecologic Oncology **49**(2): 156-165.
- Sardi, J. E., A. Giaroli, et al. (1997). "Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: The final results." Gynecologic Oncology **67**(1): 61-69.
- Sardi, J. E., C. E. Sananes, et al. (1998). "Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: A randomized controlled trial." International Journal of Gynecological Cancer **8**(6): 441-450.
- Schaafsma, B. E., J. R. Van Der Vorst, et al. (2012). "Randomized comparison of near-infrared fluorescence lymphatic tracers for sentinel lymph node mapping of cervical cancer." Gynecologic Oncology **127**(1): 126-130.

- Sedlis, A., B. N. Bundy, et al. (1999). "A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A gynecologic oncology group study." Gynecologic Oncology **73**(2): 177-183.
- Selman, T. J., C. Mann, et al. (2008). "Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: A systematic review and meta-analysis." CMAJ **178**(7): 855-862.
- van de Lande, J., B. Torrença, et al. (2007). "Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: A systematic review." Gynecologic Oncology **106**(3): 604-613.
- Wen, H., X. Wu, et al. (2012). "A prospective randomized controlled study on multiple neoadjuvant treatments for patients with stage IB2 to IIA cervical cancer." International Journal of Gynecological Cancer **22**(2): 296-302.
- Wydra, D., S. Sawicki, et al. (2003). "The influence of depth of marker administration on sentinel node detection in cervical cancer." Nuclear Medicine Review **6**(2): 131-133.

Appendix

Appendix 1: Suchstrategie 1 ohne Filter, Embase Session Results (28 Aug 2012)

No. Query	Results
#1	7390
#1.19 #1.7 AND #1.12 AND #1.18	7390
#1.18 #1.13 OR #1.14 OR #1.17	93805
#1.17 #1.15 AND #1.16	6714
#1.16 'tumour'/exp OR 'tumor'/exp OR 'carcinoma'/exp OR 'cancer'/exp OR 'neoplasms'/exp	3120313
#1.15 'cervix'/exp	22309
#1.14 (cervi* NEAR/5 (tumour* OR tumor* OR tumour* OR malign* OR carcinoma* OR canc* OR neoplas*)):ab,ti	66737
#1.13 'uterine cervical neoplasms'/exp	76731
#1.12 #1.8 OR #1.9 OR #1.10 OR #1.11	3575922
#1.11 'hysterectomy'/exp	41599
#1.10 hysterectomy:ab,ti	29909
#1.9 surg*:ab,ti	1526771
#1.8 'surgery'/exp	3066913
#1.7 #1.1 OR #1.2 OR #1.3 OR #1.4 OR #1.5 OR #1.6	531875
#1.6 'chemoradiotherapy'/exp	5289
#1.5 'radiotherapy'/exp	337614
#1.4 chemoradi*:ab,ti	16015
#1.3 radiochemo*:ab,ti	3438
#1.2 radiation:ab,ti	272401
#1.1 radiotherap*:ab,ti	139367

Appendix 2 Suchstrategie 1 mit Filter RCT, Embase Session Results (13 Aug 2012)

No. Query	Results
#2	449
#2.23 #2.19 AND #2.22	449
#2.22 #2.20 OR #2.21	678425
#2.21 'randomized controlled trial'/exp	315513
#2.20 randomly:ab,ti OR randomized:ab,ti OR randomised:ab,ti	590450
#2.19 #2.7 AND #2.12 AND #2.18	7348
#2.18 #2.13 OR #2.14 OR #2.17	93502
#2.17 #2.15 AND #2.16	6693
#2.16 'tumour'/exp OR 'tumor'/exp OR 'carcinoma'/exp OR 'cancer'/exp OR 'neoplasms'/exp	3111483
#2.15 'cervix'/exp	22272
#2.14 (cervi* NEAR/5 (tumour* OR tumor* OR tumour* OR malign* OR carcinoma* OR canc* OR neoplas*)):ab,ti	66502
#2.13 'uterine cervical neoplasms'/exp	76476
#2.12 #2.8 OR #2.9 OR #2.10 OR #2.11	3565340
#2.11 'hysterectomy'/exp	41451
#2.10 hysterectomy:ab,ti	29803
#2.9 surg*:ab,ti	1521514
#2.8 'surgery'/exp	3057564
#2.7 #2.1 OR #2.2 OR #2.3 OR #2.4 OR #2.5 OR #2.6	529662
#2.6 'chemoradiotherapy'/exp	5138
#2.5 'radiotherapy'/exp	335918
#2.4 chemoradi*:ab,ti	15915
#2.3 radiochemo*:ab,ti	3419
#2.2 radiation:ab,ti	271325
#2.1 radiotherap*:ab,ti	138667

Appendix 3 Suchstrategie 1 mit Filter SR, Embase Session Results (13 Aug 2012)

No. Query	Results
#3	121
#3.25 #3.19 AND #3.24	121
#3.24 #3.20 OR #3.21 OR #3.22 OR #3.23	137771
#3.23 meta AND analy*:ab,ti	67743
#3.22 'meta analysis'/exp	64866
#3.21 [systematic review]/lim	53136
#3.20 (systematic* NEAR/5 review*):ab,ti	51903
#3.19 #3.7 AND #3.12 AND #3.18	7348
#3.18 #3.13 OR #3.14 OR #3.17	93502
#3.17 #3.15 AND #3.16	6693
#3.16 'tumour'/exp OR 'tumor'/exp OR 'carcinoma'/exp OR 'cancer'/exp OR 'neoplasms'/exp	3111483
#3.15 'cervix'/exp	22272
#3.14 (cervi* NEAR/5 (tumour* OR tumor* OR tumour* OR malign* OR carcinoma* OR canc* OR neoplas*)):ab,ti	66502
#3.13 'uterine cervical neoplasms'/exp	76476
#3.12 #3.8 OR #3.9 OR #3.10 OR #3.11	3565340
#3.11 'hysterectomy'/exp	41451
#3.10 hysterectomy:ab,ti	29803
#3.9 surg*:ab,ti	1521514
#3.8 'surgery'/exp	3057564
#3.7 #3.1 OR #3.2 OR #3.3 OR #3.4 OR #3.5 OR #3.6	529662

No. Query Results

#3.6	'chemoradiotherapy'/exp	5138
#3.5	'radiotherapy'/exp	335918
#3.4	chemoradi*:ab,ti	15915
#3.3	radiochemo*:ab,ti	3419
#3.2	radiation:ab,ti	271325
#3.1	radiotherap*:ab,ti	138667

Appendix 4 Suchstrategie 2 ohne Filter (13.09.2012)

No.	Query	Results
#75		2941
#75.25	#75.6 AND #75.17 AND #75.24	2941
#75.24	#75.18 OR #75.19 OR #75.20 OR #75.21 OR #75.22 OR #75.23	533196
#75.23	'chemoradiotherapy'/exp	5403
#75.22	'radiotherapy'/exp	338539
#75.21	chemoradi*:ab,ti	16079
#75.20	radiochemo*:ab,ti	3442
#75.19	radiation:ab,ti	273085
#75.18	radiotherap*:ab,ti	139687
#75.17	#75.12 OR #75.13 OR #75.14 OR #75.15 OR #75.16	162197
#75.16	lymphadenectomy:ab,ti	13810
#75.15	'lymphadenectomy'/exp	38546
#75.14	('metastasis' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	5117
#75.13	('lymph node' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	17291
#75.12	#75.10 AND #75.11	139634
#75.11	'surgery'/exp	3074726
#75.10	#75.7 OR #75.8 OR #75.9	412978
#75.9	'lymph node'/exp	97764
#75.8	'lymph node metastasis'/exp	79168
#75.7	'metastasis'/exp	342602
#75.6	#75.1 OR #75.2 OR #75.5	94070

No.	Query	Results
#75.5	#75.3 AND #75.4	6726
#75.4	'tumour'/exp OR 'tumor'/exp OR 'carcinoma'/exp OR 'cancer'/exp OR 'neoplasms'/exp	3127648
#75.3	'cervix'/exp	22323
#75.2	(cervi* NEAR/5 (tumour* OR tumor* OR tumour* OR malign* OR carcinoma* OR canc* OR neoplas*)):ab,ti	66935
#75.1	'uterine cervical neoplasms'/exp	76951

Appendix 5 Suchstrategie 2 Filter RCT (13.09.2012)

No.	Query	Results
#76		181
#76.29	#76.3 AND #76.28	181
#76.28	#76.9 AND #76.20 AND #76.27	2941
#76.27	#76.21 OR #76.22 OR #76.23 OR #76.24 OR #76.25 OR #76.26	533196
#76.26	'chemoradiotherapy'/exp	5403
#76.25	'radiotherapy'/exp	338539
#76.24	chemoradi*:ab,ti	16079
#76.23	radiochemo*:ab,ti	3442
#76.22	radiation:ab,ti	273085
#76.21	radiotherap*:ab,ti	139687
#76.20	#76.15 OR #76.16 OR #76.17 OR #76.18 OR #76.19	162197
#76.19	lymphadenectomy:ab,ti	13810
#76.18	'lymphadenectomy'/exp	38546

No.	Query	Results
#76.17	('metastasis' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	5117
#76.16	('lymph node' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	17291
#76.15	#76.13 AND #76.14	139634
#76.14	'surgery'/exp	3074726
#76.13	#76.10 OR #76.11 OR #76.12	412978
#76.12	'lymph node'/exp	97764
#76.11	'lymph node metastasis'/exp	79168
#76.10	'metastasis'/exp	342602
#76.9	#76.4 OR #76.5 OR #76.8	94070
#76.8	#76.6 AND #76.7	6726
#76.7	'tumour'/exp OR 'tumor'/exp OR 'carcinoma'/exp OR 'cancer'/exp OR 'neoplasms'/exp	3127648
#76.6	'cervix'/exp	22323
#76.5	(cervi* NEAR/5 (tumour* OR tumor* OR tumour* OR malign* OR carcinoma* OR canc* OR neoplas*)):ab,ti	66935
#76.4	'uterine cervical neoplasms'/exp	76951
#76.3	#76.1 OR #76.2	684401
#76.2	'randomized controlled trial'/exp	317257
#76.1	randomly:ab,ti OR randomized:ab,ti OR randomised:ab,ti	596140

Appendix 6 Suchstrategie 2 Filter SR (13.09.2012)

No.	Query	Results
#77		36
#77.31	#77.5 AND #77.30	36
#77.30	#77.11 AND #77.22 AND #77.29	2941
#77.29	#77.23 OR #77.24 OR #77.25 OR #77.26 OR #77.27 OR #77.28	533196
#77.28	'chemoradiotherapy'/exp	5403
#77.27	'radiotherapy'/exp	338539
#77.26	chemoradi*:ab,ti	16079
#77.25	radiochemo*:ab,ti	3442
#77.24	radiation:ab,ti	273085
#77.23	radiotherap*:ab,ti	139687
#77.22	#77.17 OR #77.18 OR #77.19 OR #77.20 OR #77.21	162197
#77.21	lymphadenectomy:ab,ti	13810
#77.20	'lymphadenectomy'/exp	38546
#77.19	('metastasis' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	5117
#77.18	('lymph node' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	17291
#77.17	#77.15 AND #77.16	139634
#77.16	'surgery'/exp	3074726
#77.15	#77.12 OR #77.13 OR #77.14	412978
#77.14	'lymph node'/exp	97764
#77.13	'lymph node metastasis'/exp	79168
#77.12	'metastasis'/exp	342602

No.	Query	Results
#77.11	#77.6 OR #77.7 OR #77.10	94070
#77.10	#77.8 AND #77.9	6726
#77.9	'tumour'/exp OR 'tumor'/exp OR 'carcinoma'/exp OR 'cancer'/exp OR 'neoplasms'/exp	3127648
#77.8	'cervix'/exp	22323
#77.7	(cervi* NEAR/5 (tumour* OR tumor* OR tumour* OR malign* OR carcinoma* OR canc* OR neoplas*)):ab,ti	66935
#77.6	'uterine cervical neoplasms'/exp	76951
#77.5	#77.1 OR #77.2 OR #77.3 OR #77.4	139490
#77.4	meta AND analy*:ab,ti	68644
#77.3	'meta analysis'/exp	65287
#77.2	[systematic review]/lim	54047
#77.1	(systematic* NEAR/5 review*):ab,ti	52819

Appendix 7 Suchstrategie 3 ohne Filter (28.08.2012)

No.	Query	Results
#1		5135
#1.22	#1.4 AND #1.21	5135
#1.21	#1.19 OR #1.20	29353
#1.20	#1.9 AND #1.15	24012
#1.19	#1.15 AND #1.18	10917
#1.18	#1.16 OR #1.17	376210
#1.17	metastasis:ab,ti	141499

No.	Query	Results
#1.16	'metastasis'/exp	341629
#1.15	#1.10 OR #1.11 OR #1.14	93805
#1.14	#1.12 AND #1.13	6714
#1.13	'tumour'/exp OR 'tumor'/exp OR 'carcinoma'/exp OR 'cancer'/exp OR 'neoplasms'/exp	3120313
#1.12	'cervix'/exp	22309
#1.11	(cervi* NEAR/5 (tumour* OR tumor* OR tumour* OR malign* OR carcinoma* OR canc* OR neoplas*)):ab,ti	66737
#1.10	'uterine cervical neoplasms'/exp	76731
#1.9	#1.5 OR #1.6 OR #1.7 OR #1.8	3575922
#1.8	'hysterectomy'/exp	41599
#1.7	hysterectomy:ab,ti	29909
#1.6	surg*:ab,ti	1526771
#1.5	'surgery'/exp	3066913
#1.4	#1.1 OR #1.2 OR #1.3	461671
#1.3	(therapy NEAR/5 chemo*):ab,ti	27406
#1.2	chemotherapy:ab,ti	292442
#1.1	'chemotherapy'/exp	319358

Appendix 8 Suchstrategie 3 mit Filter RCT (29.08.2012)

No.	Query	Results
#47		434
#47.26	#47.3 AND #47.25	434
#47.25	#47.7 AND #47.24	5136
#47.24	#47.22 OR #47.23	29360
#47.23	#47.12 AND #47.18	24018
#47.22	#47.18 AND #47.21	10921
#47.21	#47.19 OR #47.20	376359
#47.20	metastasis:ab,ti	141580
#47.19	'metastasis'/exp	341763
#47.18	#47.13 OR #47.14 OR #47.17	93828
#47.17	#47.15 AND #47.16	6716
#47.16	'tumour'/exp OR 'tumor'/exp OR 'carcinoma'/exp OR 'cancer'/exp OR 'neoplasms'/exp	3121425
#47.15	'cervix'/exp	22312
#47.14	(cervi* NEAR/5 (tumour* OR tumor* OR tumour* OR malign* OR carcinoma* OR canc* OR neoplas*)):ab,ti	66755
#47.13	'uterine cervical neoplasms'/exp	76748
#47.12	#47.8 OR #47.9 OR #47.10 OR #47.11	3577419
#47.11	'hysterectomy'/exp	41619
#47.10	hysterectomy:ab,ti	29925
#47.9	surg*:ab,ti	1527607
#47.8	'surgery'/exp	3068232

No.	Query	Results
#47.7	#47.4 OR #47.5 OR #47.6	461841
#47.6	(therapy NEAR/5 chemo*):ab,ti	27420
#47.5	chemotherapy:ab,ti	292560
#47.4	'chemotherapy'/exp	319495
#47.3	#47.1 OR #47.2	681805
#47.2	'randomized controlled trial'/exp	316599
#47.1	randomly:ab,ti OR randomized:ab,ti OR randomised:ab,ti	593641

Appendix 9 Suchstrategie 3 mit Filter SR (28.08.2012)

No.	Query	Results
#9		128
#9.28	#9.5 AND #9.27	128
#9.27	#9.9 AND #9.26	5135
#9.26	#9.24 OR #9.25	29353
#9.25	#9.14 AND #9.20	24012
#9.24	#9.20 AND #9.23	10917
#9.23	#9.21 OR #9.22	376210
#9.22	metastasis:ab,ti	141499
#9.21	'metastasis'/exp	341629
#9.20	#9.15 OR #9.16 OR #9.19	93805
#9.19	#9.17 AND #9.18	6714
#9.18	'tumour'/exp OR 'tumor'/exp OR 'carcinoma'/exp OR 'cancer'/exp OR	3120313

No.	Query	Results
	'neoplasms'/exp	
#9.17	'cervix'/exp	22309
#9.16	(cervi* NEAR/5 (tumour* OR tumor* OR tumour* OR malign* OR carcinoma* OR canc* OR neoplas*)):ab,ti	66737
#9.15	'uterine cervical neoplasms'/exp	76731
#9.14	#9.10 OR #9.11 OR #9.12 OR #9.13	3575922
#9.13	'hysterectomy'/exp	41599
#9.12	hysterectomy:ab,ti	29909
#9.11	surg*:ab,ti	1526771
#9.10	'surgery'/exp	3066913
#9.9	#9.6 OR #9.7 OR #9.8	461671
#9.8	(therapy NEAR/5 chemo*):ab,ti	27406
#9.7	chemotherapy:ab,ti	292442
#9.6	'chemotherapy'/exp	319358
#9.5	#9.1 OR #9.2 OR #9.3 OR #9.4	138638
#9.4	meta AND analy*:ab,ti	68217
#9.3	'meta analysis'/exp	65075
#9.2	[systematic review]/lim	53561
#9.1	(systematic* NEAR/5 review*):ab,ti	52364

Appendix 10 Suchstrategie 4 ohne Filter (26.09.2012)

No.	Query	Results
#1		14302
#1.37	#1.30 AND #1.36	14302
#1.36	#1.31 OR #1.32 OR #1.35	94282
#1.35	#1.33 AND #1.34	6740
#1.34	'tumour'/exp OR 'tumor'/exp OR 'carcinoma'/exp OR 'cancer'/exp OR 'neoplasms'/exp	3136032
#1.33	'cervix'/exp	22354
#1.32	(cervi* NEAR/5 (tumour* OR tumor* OR tumour* OR malign* OR carcinoma* OR canc* OR neoplas*)):ab,ti	67089
#1.31	'uterine cervical neoplasms'/exp	77124
#1.30	#1.1 OR #1.2 OR #1.3 OR #1.4 OR #1.5 OR #1.17 OR #1.26 OR #1.27 OR #1.28 OR #1.29	457210
#1.29	'cancer staging'/exp	147243
#1.28	staging:ab,ti	61708
#1.27	'physical examination'/exp	127598
#1.26	#1.20 AND #1.25	32351
#1.25	#1.21 OR #1.22 OR #1.23 OR #1.24	166001
#1.24	pelvic:ab,ti	90020
#1.23	'pelvis'/exp	30398
#1.22	bimanual:ab,ti	2580
#1.21	manual:ab,ti	63502
#1.20	#1.18 OR #1.19	2458866
#1.19	exam*:ab,ti	2452756

No.	Query	Results
#1.18	palpation:ab,ti	10608
#1.17	#1.15 OR #1.16	163030
#1.16	('metastasis' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	5149
#1.15	#1.11 OR #1.12 OR #1.13 OR #1.14	161300
#1.14	lymphadenectomy:ab,ti	13885
#1.13	'lymphadenectomy'/exp	38759
#1.12	('lymph node' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	17440
#1.11	#1.9 AND #1.10	140379
#1.10	'surgery'/exp	3084644
#1.9	#1.6 OR #1.7 OR #1.8	414582
#1.8	'lymph node'/exp	98231
#1.7	'lymph node metastasis'/exp	79443
#1.6	'metastasis'/exp	343900
#1.5	'sentinel lymph node'/exp	5079
#1.4	'sentinel lymph node metastasis'/exp	131
#1.3	(sentinal NEAR/5 ('lymph node' OR 'lymph node metastasis' OR 'metastasis')):ab,ti	17
#1.2	(sentinel NEAR/5 ('lymph node' OR 'lymph node metastasis' OR 'metastasis')):ab,ti	7397
#1.1	'sentinel lymph node biopsy'/exp	7670

Appendix 11 Suchstrategie 4 Filter RCT (18.09.2012)

No.	Query	Results
#2		637
#2.41	#2.37 AND #2.40	637
#2.40	#2.38 OR #2.39	685296
#2.39	'randomized controlled trial'/exp	317538
#2.38	randomly:ab,ti OR randomized:ab,ti OR randomised:ab,ti	597004
#2.37	#2.30 AND #2.36	14277
#2.36	#2.31 OR #2.32 OR #2.35	94117
#2.35	#2.33 AND #2.34	6727
#2.34	'tumour'/exp OR 'tumor'/exp OR 'carcinoma'/exp OR 'cancer'/exp OR 'neoplasms'/exp	3130408
#2.33	'cervix'/exp	22326
#2.32	(cervi* NEAR/5 (tumour* OR tumor* OR tumour* OR malign* OR carcinoma* OR canc* OR neoplas*)):ab,ti	66965
#2.31	'uterine cervical neoplasms'/exp	76990
#2.30	#2.1 OR #2.2 OR #2.3 OR #2.4 OR #2.5 OR #2.17 OR #2.26 OR #2.27 OR #2.28 OR #2.29	456008
#2.29	'cancer staging'/exp	146916
#2.28	staging:ab,ti	61538
#2.27	'physical examination'/exp	127296
#2.26	#2.20 AND #2.25	32250
#2.25	#2.21 OR #2.22 OR #2.23 OR #2.24	165503
#2.24	pelvic:ab,ti	89756
#2.23	'pelvis'/exp	30216

No.	Query	Results
#2.22	bimanual:ab,ti	2578
#2.21	manual:ab,ti	63314
#2.20	#2.18 OR #2.19	2454617
#2.19	exam*:ab,ti	2448521
#2.18	palpation:ab,ti	10586
#2.17	#2.15 OR #2.16	162553
#2.16	('metastasis' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	5129
#2.15	#2.11 OR #2.12 OR #2.13 OR #2.14	160829
#2.14	lymphadenectomy:ab,ti	13851
#2.13	'lymphadenectomy'/exp	38652
#2.12	('lymph node' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	17366
#2.11	#2.9 AND #2.10	139956
#2.10	'surgery'/exp	3078480
#2.9	#2.6 OR #2.7 OR #2.8	413546
#2.8	'lymph node'/exp	97939
#2.7	'lymph node metastasis'/exp	79268
#2.6	'metastasis'/exp	343042
#2.5	'sentinel lymph node'/exp	5063
#2.4	'sentinel lymph node metastasis'/exp	128
#2.3	(sentinal NEAR/5 ('lymph node' OR 'lymph node metastasis' OR 'metastasis')):ab,ti	17
#2.2	(sentinel NEAR/5 ('lymph node' OR 'lymph node metastasis' OR 'metastasis')):ab,ti	7372

No.	Query	Results
#2.1	'sentinel lymph node biopsy'/exp	7655

Appendix 12 Suchstrategie 4 Filter SR (18.09.2012)

No.	Query	Results
#1		166
#1.43	#1.37 AND #1.42	166
#1.42	#1.38 OR #1.39 OR #1.40 OR #1.41	139776
#1.41	meta AND analy*:ab,ti	68799
#1.40	'meta analysis'/exp	65386
#1.39	[systematic review]/lim	54177
#1.38	(systematic* NEAR/5 review*):ab,ti	52966
#1.37	#1.30 AND #1.36	14277
#1.36	#1.31 OR #1.32 OR #1.35	94117
#1.35	#1.33 AND #1.34	6727
#1.34	'tumour'/exp OR 'tumor'/exp OR 'carcinoma'/exp OR 'cancer'/exp OR 'neoplasms'/exp	3130408
#1.33	'cervix'/exp	22326
#1.32	(cervi* NEAR/5 (tumour* OR tumor* OR tumour* OR malign* OR carcinoma* OR canc* OR neoplas*)):ab,ti	66965
#1.31	'uterine cervical neoplasms'/exp	76990
#1.30	#1.1 OR #1.2 OR #1.3 OR #1.4 OR #1.5 OR #1.17 OR #1.26 OR #1.27 OR #1.28 OR #1.29	456008

No.	Query	Results
#1.29	'cancer staging'/exp	146916
#1.28	staging:ab,ti	61538
#1.27	'physical examination'/exp	127296
#1.26	#1.20 AND #1.25	32250
#1.25	#1.21 OR #1.22 OR #1.23 OR #1.24	165503
#1.24	pelvic:ab,ti	89756
#1.23	'pelvis'/exp	30216
#1.22	bimanual:ab,ti	2578
#1.21	manual:ab,ti	63314
#1.20	#1.18 OR #1.19	2454617
#1.19	exam*:ab,ti	2448521
#1.18	palpation:ab,ti	10586
#1.17	#1.15 OR #1.16	162553
#1.16	('metastasis' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	5129
#1.15	#1.11 OR #1.12 OR #1.13 OR #1.14	160829
#1.14	lymphadenectomy:ab,ti	13851
#1.13	'lymphadenectomy'/exp	38652
#1.12	('lymph node' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	17366
#1.11	#1.9 AND #1.10	139956
#1.10	'surgery'/exp	3078480
#1.9	#1.6 OR #1.7 OR #1.8	413546
#1.8	'lymph node'/exp	97939

No. Query Results

#1.7	'lymph node metastasis'/exp	79268
#1.6	'metastasis'/exp	343042
#1.5	'sentinel lymph node'/exp	5063
#1.4	'sentinel lymph node metastasis'/exp	128
#1.3	(sentinal NEAR/5 ('lymph node' OR 'lymph node metastasis' OR 'metastasis')):ab,ti	17
#1.2	(sentinel NEAR/5 ('lymph node' OR 'lymph node metastasis' OR 'metastasis')):ab,ti	7372
#1.1	'sentinel lymph node biopsy'/exp	7655

Appendix 13 Suchstrategie 5 ohne Filter (23.10.2012)

No. Query Results

#1 20978

#1.27	#1.13 AND #1.26	20978
#1.26	#1.7 OR #1.25	661091
#1.25	#1.23 OR #1.24	164577
#1.24	('metastasis' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	5200
#1.23	#1.19 OR #1.20 OR #1.21 OR #1.22	162837
#1.22	lymphadenectomy:ab,ti	13990
#1.21	'lymphadenectomy'/exp	39131
#1.20	('lymph node' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	17638
#1.19	#1.17 AND #1.18	141767
#1.18	'surgery'/exp	3081344

No.	Query	Results
#1.17	#1.14 OR #1.15 OR #1.16	417691
#1.16	'lymph node'/exp	99001
#1.15	'lymph node metastasis'/exp	79983
#1.14	'metastasis'/exp	346570
#1.13	#1.8 OR #1.9 OR #1.12	94718
#1.12	#1.10 AND #1.11	6762
#1.11	'tumour'/exp OR 'tumor'/exp OR 'carcinoma'/exp OR 'cancer'/exp OR 'neoplasms'/exp	3156534
#1.10	'cervix'/exp	22396
#1.9	(cervi* NEAR/5 (tumour* OR tumor* OR tumour* OR malign* OR carcinoma* OR canc* OR neoplas*)):ab,ti	67416
#1.8	'uterine cervical neoplasms'/exp	77468
#1.7	#1.1 OR #1.2 OR #1.3 OR #1.4 OR #1.5 OR #1.6	537555
#1.6	'chemoradiotherapy'/exp	5818
#1.5	'radiotherapy'/exp	341569
#1.4	chemoradi*:ab,ti	16345
#1.3	radiochemo*:ab,ti	3485
#1.2	radiation:ab,ti	275447
#1.1	radiotherap*:ab,ti	141001

Appendix 14 Suchstrategie 5 Filter RCT (16.10.2012)

No.	Query	Results
#3		1114
#3.31	#3.3 AND #3.30	1114
#3.30	#3.16 AND #3.29	21058
#3.29	#3.10 OR #3.28	666706
#3.28	#3.26 OR #3.27	168454
#3.27	('metastasis' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	12556
#3.26	#3.22 OR #3.23 OR #3.24 OR #3.25	164327
#3.25	lymphadenectomy:ab,ti	13961
#3.24	'lymphadenectomy'/exp	39049
#3.23	('lymph node' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	22749
#3.22	#3.20 AND #3.21	141316
#3.21	'surgery'/exp	3075759
#3.20	#3.17 OR #3.18 OR #3.19	416816
#3.19	'lymph node'/exp	98736
#3.18	'lymph node metastasis'/exp	79854
#3.17	'metastasis'/exp	345860
#3.16	#3.11 OR #3.12 OR #3.15	94614
#3.15	#3.13 AND #3.14	6754
#3.14	'tumour'/exp OR 'tumor'/exp OR 'carcinoma'/exp OR 'cancer'/exp OR 'neoplasms'/exp	3151746
#3.13	'cervix'/exp	22385
#3.12	(cervi* NEAR/5 (tumour* OR tumor* OR tumour* OR malign* OR carcinoma*	67335

No.	Query	Results
	OR canc* OR neoplas*):ab,ti	
#3.11	'uterine cervical neoplasms'/exp	77387
#3.10	#3.4 OR #3.5 OR #3.6 OR #3.7 OR #3.8 OR #3.9	540094
#3.9	'chemoradiotherapy'/exp	5775
#3.8	'radiotherapy'/exp	341068
#3.7	chemoradi*:ab,ti	16314
#3.6	radiochemo*:ab,ti	3484
#3.5	radiation:ab,ti	279321
#3.4	radiotherap*:ab,ti	140809
#3.3	#3.1 OR #3.2	691902
#3.2	'randomized controlled trial'/exp	319274
#3.1	randomly:ab,ti OR randomized:ab,ti OR randomised:ab,ti	603448

Appendix 15 Suchstrategie 5 Filter SR (16.10.2012)

#2.33	#2.5 AND #2.32	262
#2.32	#2.18 AND #2.31	21058
#2.31	#2.12 OR #2.30	666706
#2.30	#2.28 OR #2.29	168454
#2.29	('metastasis' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	12556
#2.28	#2.24 OR #2.25 OR #2.26 OR #2.27	164327
#2.27	lymphadenectomy:ab,ti	13961
#2.26	'lymphadenectomy'/exp	39049
#2.25	('lymph node' NEAR/5 (surg* OR dissect* OR remov* OR excis*)):ab,ti	22749

#2.24	#2.22 AND #2.23	141316
#2.23	'surgery'/exp	3075759
#2.22	#2.19 OR #2.20 OR #2.21	416816
#2.21	'lymph node'/exp	98736
#2.20	'lymph node metastasis'/exp	79854
#2.19	'metastasis'/exp	345860
#2.18	#2.13 OR #2.14 OR #2.17	94614
#2.17	#2.15 AND #2.16	6754
#2.16	'tumour'/exp OR 'tumor'/exp OR 'carcinoma'/exp OR 'cancer'/exp OR 'neoplasms'/exp	3151746
#2.15	'cervix'/exp	22385
#2.14	(cervi* NEAR/5 (tumour* OR tumor* OR tumour* OR malign* OR carcinoma* OR canc* OR neoplas*)):ab,ti	67335
#2.13	'uterine cervical neoplasms'/exp	77387
#2.12	#2.6 OR #2.7 OR #2.8 OR #2.9 OR #2.10 OR #2.11	540094
#2.11	'chemoradiotherapy'/exp	5775
#2.10	'radiotherapy'/exp	341068
#2.9	chemoradi*:ab,ti	16314
#2.8	radiochemo*:ab,ti	3484
#2.7	radiation:ab,ti	279321
#2.6	radiotherap*:ab,ti	140809
#2.5	#2.1 OR #2.2 OR #2.3 OR #2.4	141622
#2.4	meta AND analy*:ab,ti	69886
#2.3	'meta analysis'/exp	66116
#2.2	[systematic review]/lim	55019
#2.1	(systematic* NEAR/5 review*):ab,ti	53808

Appendix 16 PICO Fragen

Themenkomplex	Schlüsselfragen		Population (so nicht anders spezifiziert: (microinvasives Karzinom, AdenoCa + PLE+Zwischenformen))	Intervention	Comparison	Referenzstandard	Outcome	Studiendesign
Suchstrategie 1								
2 sekundäre Hysterektomie	IX.5	Ist eine perkutane Radiochemotherapie mit bzw. ohne Brachytherapie, mit anschließender sekundärer Hysterektomie einer perkutanen Radiochemotherapie mit Brachytherapie onkologisch gleichwertig?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium \geq 2B	Radiochemotherapie ohne Brachytherapie, mit anschließender sekundärer Hysterektomie Für RCHT + Brachytherapie + HE: s. Frage VIII.11	Radiochemotherapie mit Brachytherapie	–	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

	VIII. 10	Hat die sekundäre HE nach prim RCHT einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium \geq 2B	<p>Test 1*</p> <p>*Optionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCHT mit Brachytherapie • RCHT ohne Brachytherapie • Gemischte Population: RCHT mit/ohne Brachytherapie <p>Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCHT + Brachy vs. RCHT ohne Brachy vs. Gemischt 	<p>Test2 wie Test 1, aber + sekundäre HE</p> <p>Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCHT + Brachy + HE vs. RCHT ohne Brachy + HE vs. Gemischt + HE 	-	<p>Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität</p> <p>Insbesondere: Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS</p>	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review
	VIII. 11	Sollte die sek. HE als radikale oder als einfache Hysterektomie durchgeführt werden?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium \geq 2B + RCHT Mit oder ohne Brachytherapie wird nicht separat untersucht.	Einfache Hysterektomie	Radikale Hysterektomie	-	<p>Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität</p>	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review
4 „OP vs. RCHT“	VII.1	Sind in den Frühstadien (IB und II) die operative Therapie und die Radiochemotherapie gleichwertig?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms im Frühstadium (IB-II)	Radikale HE	RCHT + Brachytherapie	-	<p>Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität</p>	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

5 „ radikale Hysterektomie bei Lymphknotenbefall“	VIII. 3	Sollte bei parametranen bzw. pelvin befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms N+ pelvin und/oder parametran bei operablem Primärbefund. Keine Subgruppenanalyse für pelvin vs. Parametran N+	RCHT + radikale HE	RCHT	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review
---	------------	--	---	--------------------	------	---	--	---

	VIII. 4	Sollte bei paraaortal befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden? (Ausmaß, anatomische Struktur, infra/supramesenterial)	<p>Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms M+ paraaortal bei operablem Primärbefund.</p> <p>Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infra vs. Supramesenterialer LK-Befall • LK-Durchmesser <2cm vs. ≥ 2cm • Separat analysieren für singuläre Micrometastase 	RCHT + radikale HE	RCHT	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematisches Review
6 „pM1“	XIX. 6	Welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiatio)	s. auch IX 3a/b, + VIII. 4 Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms M+ paraaortal (nur Mikrometastase) bei operablem Primärbefund.	Radikale HE Subgruppen sollten unter Punkt IX 3a/b abgedeckt sein.	RCHT Subgruppen sollten unter Punkt IX 3a/b abgedeckt sein.	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematisches Review

Suchstrategie 2								
Unterkomplex 1.4.: Therapeutische LNE vor RCHT	XI.1	Ist die systematische pelvine bzw. paraaortale LNE vor primärer Radiochemotherapie (z.B. bei pN+) sinnvoll? Nur Debulking?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium > 1a1 mit N+ (pelvin, aber auch paraaortal (entspricht sonst M1))	LNE + RCHT mit Aussparung der resezierten LK-Regionen	(Abbruch der LNE, falls LK-Metas nicht nur in Bildgebung diagnostiziert) RCHT alleine	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review
3: Lymphknotenmetastasen	IX. 2a	Hat eine pelvine Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pN1 pelvin (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms pN1 pelvin	LNE, unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie	RX d. LK + LNE, unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität Insbesondere: Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

	IX. 2b	Hat eine pelvine Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pN1 pelvin (incl. singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms pN1 pelvin	LNE, unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie	RCHT d. LK + LNE, unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität Insbesondere: Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review
	IX. 3a	Hat eine paraaortale Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pM1 paraaortal (incl. Singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, FS, MFS, OS?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms pM1 paraaortal (incl. singulärer Mikrometastase paraaortal) Subgruppenanalyse: Macrometastase paraaortal vs. Mikrometastase paraaortal	LNE, unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie In Erwägung ziehen: Subgruppenanalysen je nach lokaler Primärtumorthherapie	RX d. LK + LNE, unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie In Erwägung ziehen: Subgruppenanalysen je nach lokaler Primärtumorthherapie	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität Insbesondere: Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

	IX. 3b	Hat eine paraaortale Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie bei pM1 paraaortal (incl. Singulärer Mikrometastase) nach therapeutischer Lymphonodektomie einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, FS, MFS, OS?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms pM1 paraaortal (incl. singulärer Mikrometastase paraaortal) Subgruppenanalyse: Macrometastase paraaortal vs. Mikrometastase paraaortal	LNE, unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie In Erwägung ziehen: Subgruppenanalysen je nach lokaler Primärtumorthherapie	RCHT d. LK + LNE, unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie In Erwägung ziehen: Subgruppenanalysen je nach lokaler Primärtumorthherapie	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität Insbesondere: Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review
8: neoadjuvante Chemotherapie	X. 4b	Wie sind positive Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch sowie für die weitere Therapie zu bewerten?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium \geq 1A1 nach neoadjuvanter CHT	Therapie 1* *Optionen: <ul style="list-style-type: none"> • LNE • LNE + RCHT • RCHT Subgruppen je nach Testresultaten für operativen LK-Status	Therapie 2*	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review

Suchstrategie 3								
6: pM1	XIX. 5b	Welche Bedeutung hat pM1 (paraaortal) im Vergleich zu pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) für die Therapie und welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiatio)?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms pM1 (paraaortal) Eventuell nach bereits erfolgter Erstbehandlung, z.B. Hysterektomie	Patienten mit PM1 paraaortal + LNE + RCHT der LK + Primärtumor	Patienten mit PM1 paraaortal + LNE + palliative CHT	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review
	XIX. 5c		Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms mit singulärer pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) Eventuell nach bereits erfolgter Erstbehandlung, z.B. Hysterektomie	<ol style="list-style-type: none"> 1. RFA 2. Leber- bzw. 3. Lungenteilresektion ggf. 4. RX Skelett <p>Ggf. Kombination von 1-4, ggf. plus RCHT + Brachytherapie für 1-4</p> <p>Subgruppenanalyse für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisation der Fernmetastase (Lunge, Leber, Knochen) 	<p>Palliative CHT</p> <p>Subgruppenanalyse für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisation der Fernmetastase (Lunge, Leber, Knochen) 	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

8: neoadjuvante Chemotherapie	X.1	Ist die neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Operation der primären Radiochemotherapie (perkutan + Brachytherapie) gleichwertig?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium ≥ 3	Neoadjuvante CHT + HE Subgruppenanalysen für: CHT + radikale HE vs. CHT + einfache HE vs. CHT + gemischt (radikale/einfache) HE	RCHT (= perkutan + Brachytherapie)	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, non-inferiority Trial, systematischer Review
	X.6	Ist die neoadjuvante CHT mit nachfolgender OP der primären OP gleichwertig?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium $\geq 1A1$	Neoadjuvante CHT + HE Subgruppenanalyse: Neoadjuvante CHT + radikale HE vs. Neoadjuvante CHT + einfache HE vs. Neoadjuvante CHT + gemischt (radikale/einfache) HE	Radikale HE	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, non-inferiority Trial, systematischer Review
Suchstrategie 4								

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

<p>Unterkomplex 1.1: operatives Staging</p>	<p>V. 10a</p>	<p>Wird durch ein operatives Staging der lokoregionalen Tumorausbreitung und des Lymphknotenstatus die Therapieplanung verändert?</p>	<p>Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium > 1a1</p>	<p>s. auch Frage XIX.4 Operative Bewertung der lokoregionalen Tumorausbreitung (Infiltration des Rektums...) + Entfernung der paraaortalen LK + pelvin, (Schnellschnitt)+ Therapie Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laparoskopisch vs. Offen • Ggf. Staging des Primärtumors vs. Lymphknoten vs. Fernmetastasen 	<p>Staging mit bimanueller Untersuchung + Ggf. weitere Untersuchungen*+Therapie *Optionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • US • CT • MRT • PET • PET/CT 	<p>-</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität</p>	<p>RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review</p>
---	---------------	---	---	--	--	----------	---	--

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

<p>Unterkomplex 1.1: operatives Staging</p>	<p>V. 10b</p>	<p>Wird durch ein operatives Staging der lokoregionalen Tumorausbreitung und des Lymphknotenstatus die Therapieplanung verändert?</p>	<p>Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium > 1a1</p>	<p>s. auch Frage XIX.4 Staging mit bimanueller Untersuchung + Ggf. weitere Untersuchungen* *Optionen: <ul style="list-style-type: none"> • US • CT • MRT • PET • PET/CT Ggf. Subgruppen: <ul style="list-style-type: none"> • Ggf. Staging des Primärtumors vs. Lymphknoten vs. Fernmetastasen </p>	<p>-</p>	<p>Operative Bewertung der lokoregionalen Tumorausbreitung (Infiltration des Rektums...) + Entfernung der paraaortalen LK + pelvin, (Schnellschnitt) Subgruppen: Laparoskopisch vs. offen</p>	<p>Diagnostische Güte (Sens, Spez, PPV, NPV...), ((Detektionsrate))</p>	<p>Kohorten, Querschnittstudien, keine Fall-Kontroll-Studien, systematisches Review</p>
---	---------------	---	---	--	----------	--	---	---

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

	V. 10c	Wird durch ein operatives Staging der lokoregionalen Tumorausbreitung und des Lymphknotenstatus die Therapieplanung verändert?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium > 1a1	<p>s. auch Frage XIX.4 Staging mit bimanueller Untersuchung + Ggf. weitere Untersuchungen*</p> <p>*Optionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • US • CT • MRT • PET • PET/CT <p>Ggf. Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ggf. Staging des Primärtumors vs. Lymphknoten vs. Fernmetastasen 	-	<p>Operative Bewertung der lokoregionalen Tumorausbreitung (Infiltration des Rektums...) + Entfernung der paraaortalen LK + pelvin, (Schnellschnitt)</p> <p>Subgruppen: Laparoskopisch vs. offen</p>	Häufigkeit der Managementänderung n. operativem Staging	Kohorten, Querschnittstudien, systematischer Review
--	--------	--	---	--	---	--	---	---

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

	V. 13a	Ist das operative Staging vor neoadjuvanter Chemotherapie sinnvoll?	s. Frage V.6 + XIX.4 Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium > 1a1	Operative Bewertung der lokoregionalen Tumorausbreitung (Infiltration des Rektums...) + Entfernung der paraaortalen LK + pelvin (Schnellschnitt) Subgruppen: <ul style="list-style-type: none"> • Laparoskopisch vs. offen • Ggf. Staging des Primärtumors vs. Lymphknoten vs. Fernmetastasen 	Staging mit bimanueller Untersuchung + Ggf. weitere Untersuchungen* *Optionen: <ul style="list-style-type: none"> • US • CT • MRT • PET • PET/CT 	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review
--	--------	---	---	--	--	---	--	--

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

	V. 13b	Ist das operative Staging vor neoadjuvanter Chemotherapie sinnvoll?	s. Frage V.6 + XIX.4 Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium > 1a1	Staging mit bimanueller Untersuchung + Ggf. weitere Untersuchungen* *Optionen: <ul style="list-style-type: none"> • US • CT • MRT • PET • PET/CT 	-	Operative Bewertung der lokoregionalen Tumorausbreitung (Infiltration des Rektums...) + Entfernung der paraaortalen LK + pelvin (Schnellschnitt) Subgruppen: <ul style="list-style-type: none"> • Laparoskopisch vs. offen • Ggf. Staging des Primärtumors vs. Lymphknoten vs. Fernmetastasen 	Diagnostische Güte (Sens, Spez, PPV, NPV...), ((Detektionsrate))	Kohorten, Querschnittstudien, keine Fall-Kontroll-Studien, systematischer Review
	VII.3	Soll ein operatives Staging Grundlage einer Therapiewahl sein?	Obsolet: s. Fragen zu operativem Staging mittels Schnellschnitt, Sentinelbiopsie oder Ultrastaging.					

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

Unterkomplex 1.2.: Sentinel	V. 11.a	Wie muss die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (z. B. einseitig/zweiseitig, blau/radioaktiv, Applikation) durchgeführt werden?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium > 1a1	Operative Entfernung der paraaortalen LK + pelvinen LK bds.aufgrund Test 1* *Optionen: Sentinel-Lymphknotenbiopsie: <ul style="list-style-type: none"> • blau oder • radioaktiv oder • blau+radioaktive Applikation 	Operative Entfernung der paraaortalen LK + pelvinen LK bds.aufgrund Test 2*	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review
	V. 11.b	Wie muss die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (z. B. einseitig/zweiseitig, blau/radioaktiv, Applikation) durchgeführt werden?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium > 1a1	Test 1* *Optionen: Sentinel-Lymphknotenbiopsie: <ul style="list-style-type: none"> • blau oder • radioaktiv oder • blau+radioaktive Applikation 	Test 2*	Operative Entfernung der paraaortalen LK + pelvinen LK bds.	Diagnostische Güte (Sens, Spez, PPV, NPV...), ((Detektionsrate)) Subgruppenanalyse für einseitige und zweiseitige Anreicherung in Sentinel-LK. Nicht anreichernde Seite = „negativer Test“	Kohorten, Querschnittsstudien, keine Fall-Kontroll-Studien, systematischer Review

	V.12	Ist die alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie als Staging der Lymphknoten ausreichend?	s. Frage 7					
Unterkomplex 1.3.: Ultrastaging	VI. 10a	Wird durch ein Ultrastaging (ggf. in Verbindung mit SNLB) der Lymphknoten die Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen verbessert?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium > 1a1	Radikale LNE + Ultrastaging + Therapie	Radikale LNE + Therapie	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematisches Review
	VI. 10b	Wird durch ein Ultrastaging (ggf. in Verbindung mit SNLB) der Lymphknoten die Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen verbessert?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium > 1a1	SNLB + Ultrastaging Jeweils + Therapie	Test 2*: *Optionen: <ul style="list-style-type: none"> • SNLB • Radikale LNE • Radikale LNE+ Ultrastaging Jeweils + Therapie	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	RCTs Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, systematisches Review
	VI. 10c	Wird durch ein Ultrastaging (ggf. in Verbindung mit SNLB) der Lymphknoten die Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen verbessert?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium > 1a1	Radikale LNE + Ultrastaging	Test 2*: *Optionen: <ul style="list-style-type: none"> • Kein Vergleichstest • SNLB+Ultrastaging • SNLB 	Radikale LNE	Diagnostische Güte (Sens, Spez, PPV, NPV...), ((Detektionsrate))	Kohorten, Querschnittsstudien, keine Fall-Kontroll-Studien, systematisches Review

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

	VI. 10d	Wird durch ein Ultrastaging (ggf. in Verbindung mit SNLB) der Lymphknoten die Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen verbessert?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium > 1a1	SNLB + Ultrastaging	Test 2*: *Optionen: <ul style="list-style-type: none"> • Kein Vergleichstest • SNLB 	Radikale LNE	Diagnostische Güte (Sens, Spez, PPV, NPV...), ((Detektionsrate))	Kohorten, Querschnittstudien, keine Fall-Kontroll-Studien, systematischer Review
	VI. 11 a	Welche Bedeutung hat das Ultrastaging für die weitere Therapie (bzw. Prognose)?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium > 1a1,	s. Frage VI. 10a/b für Therapie				
	VI. 11 b	Welche Bedeutung hat das Ultrastaging für die weitere Prognose?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium > 1a1	Radikale LNE + Ultrastaging	Radikale LNE	Follow-up für RFS, DFS, OS...	Prognostische Güte, Survival (DFS, RFS, Overall...), Fernmetastasen	Kohorten, Querschnittstudien, SR
	VI. 11 c	Welche Bedeutung hat das Ultrastaging für die weitere Prognose?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium > 1a1	SNLB + Ultrastaging	Test 2*: *Optionen: <ul style="list-style-type: none"> • Kein Vergleichstest • SNLB • Radikale LNE • Radikale LNE+ Ultrastaging 	Follow-up für RFS, DFS, OS...	Prognostische Güte, Survival (DFS, RFS, Overall...), Fernmetastasen	Kohorten, Querschnittstudien, SR

Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews - S3 Leitlinie „Zervix Karzinom“

6: pM1	XIX.5a	Welche Bedeutung hat pM1 (paraaortal) im Vergleich zu pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) für die Therapie und welche Optionen bestehen bei singulärer Metastase (RFA, Operation, Radiatio)?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms pM1 Eventuell nach bereits erfolgter Erstbehandlung, z.B. Hysterektomie	pM1 paraaortal , Diagnose via Bildgebung, operativ In Erwägung ziehe: Subgruppenanalysen/ mögl. Confounder: Dx Bildgebung vs. Operativ, Weitere Confounder: Stadium des Primärtumors, Histologie, LK- Metastasen, L1: Lymphgefäßeinbruch, V1: Blutgefäßeinbruch, Pn1: Perineuralscheideneinbruch.	pM1 (pulmonal, hepatisch, ossär) Diagnose via Bildgebung Subgruppenanalyse für: <ul style="list-style-type: none">• Lokalisation der Fernmetastasen (Lunge, Leber, Knochen)	Follow-up für Survival, Rezidiv...	Prognostische Güte, Survival (DFS, RFS, Overall...)	Kohorten, Querschnittsstudien, SR
8: neoadjuvante Chemotherapien	X.4a	Wie sind positive Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch sowie für die weitere Therapie zu bewerten?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium \geq 1A1 nach neoadjuvanter CHT	Operatives Lymphknotenstaging (radikale LNE + Standard histolog. Aufarbeitung)	Kein Vergleichstest	Follow-up	Prognostische Güte, Survival (DFS, RFS, Overall...), Fernmetastasen	Kohorten, Querschnittsstudien, SR

Suchstrategie 5								
7: akzidentelles Zervixkarzino m	VIII. 9	Wie ist bei akzidentiellem Zervixkazinom nach einfacher Hysterektomie vorzugehen?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines akzidentellen Zervixkarzinoms Stadium < 1B mit einfacher Hysterektomie	Therapie 1* *Optionen: 1. Keine Intervention 2. RCHT 3. LNE alleine 4. LNE + RCHT 5. Radikale LNE + radikale Parametrekto mie	Therapie 2*	-	Patientenrele vante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualitä t	RCTs Nicht- randomisierte kontrollierte Studien, systematischer Review