



Klinische Epidemiologie und Biostatistik Basel

# **Systematische Reviews und Bewertung der Qualität der Evidenz im Rahmen der S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“**

Dr. Sc Viktoria Gloy

Hannah Ewald, MPH

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

2013

## Inhalt

<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Appendixverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>6</b>
<b>2 Methodik.....</b>	<b>9</b>
2.1 Informationssuche.....	9
2.1.1 Entwicklung der Suchstrategien .....	9
2.1.2 Informationsquellen .....	10
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	10
2.2.1 Allgemeine Ein –und Ausschlusskriterien.....	10
2.2.2 Einschlusskriterien Suchstrategie 1.....	10
2.2.3 Einschlusskriterien Suchstrategie 2.....	15
2.2.4 Definitionen der Interventionen .....	19
2.3 Selektionsprozess relevanter Studien .....	20
2.4 Datenextraktion.....	20
2.5 Elemente der Datenextraktion.....	20
2.6 Bewertung des Risikos für Bias.....	20
2.7 Analyse der Ergebnisse.....	21
2.8 Zusätzliche Analysen .....	22
2.8.1 Sensitivitätsanalysen .....	22
2.8.2 Subgruppenanalysen .....	22
2.9 Publikationsbias.....	22
<b>3 Methodik für die Bewertung der Qualität der Evidenz nach GRADE.....</b>	<b>23</b>
3.1 Definition Qualität der Evidenz .....	23
3.2 Einflussfaktoren auf die Qualität der Evidenz .....	24
3.3 Darstellung der Qualität der Evidenz .....	24
3.3.1 Entwicklung von Evidenzprofilen .....	24
3.3.2 Beurteilung der Qualität der Gesamtevidenz.....	25
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
4.1 Ergebnisse der Literatursuche 1.....	25
4.2 Ergebnisse der Literatursuche 2.....	27
4.2.1 Studiencharakteristika.....	29

4.2.2	Risiko für Bias .....	33
4.2.3	Ergebnisse.....	35
4.2.4	Analysen .....	37
4.2.5	Publikationsbias.....	37
4.2.6	Beurteilung der Qualität der Evidenz nach GRADE .....	37
4.2.7	Diskussion.....	40
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>42</b>
<b>7</b>	<b>Appendix.....</b>	<b>43</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schlüsselfragen .....	7
Tabelle 2: Übersicht zu den Einschlusskriterien Suchstrategie 1 .....	12
Tabelle 3 Übersicht zu den Einschlusskriterien Suchstrategie 2 .....	16
Tabelle 6: Kategorien der Qualität der Evidenz.....	23
Tabelle 7: Einflussfaktoren auf die Qualität der Evidenz .....	24
Tabelle 8: Zuordnung eingeschlossener Studien zu den PICO Fragen für Literatursuche 1 .....	25
Tabelle 9: Zuordnung eingeschlossener Studien zu den PICO Fragen für Literatursuche 2 .....	27
Tabelle 10: Coding Tabelle eingeschlossener Studien .....	27
Tabelle 11: Studiencharakteristika .....	30
Tabelle 12: Beschreibung der Studiendurchführung .....	32
Tabelle 13: Ergebnisse zum Risiko für Bias.....	34
Tabelle 14: Ergebnis 5- Jahresgesamtüberleben (Overall Survival) für Patientinnen mit positiven Lymphknoten.....	36
Tabelle 15 Evidenzprofil zu PICO Frage IX.2a .....	38
Tabelle 16 Summary of Findings Table zu PICO Frage IX.2a.....	39

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnisse der Literatursuche 1 .....	26
Abbildung 2 Ergebnisse der Literatursuche 2.....	28

## Appendixverzeichnis

Appendix 1 Suchstrategie für Literatursuche 1 .....	43
Appendix 2 Suchstrategie für Literatursuche 2 .....	55
Appendix 3 PICO Fragen .....	67
Appendix 4 Stadieneinteilung Zervixkarzinom .....	76
Appendix 5 Ausschlussgründe Literatursuche 1.....	78
Appendix 6 Ausschlussgründe Literatursuche 2.....	83
Appendix 7: Übersicht über Ergebnisse aller Endpunkte der Studie Lahousen 1999 .....	88

## Abkürzungsverzeichnis

CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CEB	Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DFS	Disease Free Survival
GRADE	Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation
HE	Hysterektomie
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphadenektomie
MFS	metastasis free survival
Non-RCT	Non-Randomized Controlled Trials
OP	Operation
OS	Overall Survival
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PLE	Pharyngolaryngoesophagectomy
QoL	Quality of Life
RCHT	Radiochemotherapie
RCT	Randomized Controlled Trial
RFS	Relapse or Recurrence Free Survival
RX	Radiotherapie
SR	Systematischer Review
ARH	abdominal radical hysterectomy
LEER	laterally extended endopelvic resection
VRT	Vaginal radical trachelectomy
LRH	Laparoscopic Radical Hysterectomy
TMMR	Total Mesometrial Resection
ART	Abdominal Radical Trachelectomy
LAVRH	Laparoscopic-assisted Vaginal Radical Hysterectomy
RRH	Robotic Radical Hysterectomy
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

## 1 Einleitung

Dieser Bericht behandelt die Bearbeitung ausgewählter Schlüsselfragen für die S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (Leitlinienprogramm 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) (s. **Tabelle 1**).

Im Dezember 2013 reichte das CEB den Bericht „Aufwandsabschätzung für die Erstellung von systematischen Reviews im Rahmen der S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervix Karzinom“ ein. Hierbei wurden alle RCTs und systematischen Reviews, sowie eine Stichprobe der aktuellsten, nicht-randomisierten, experimentellen und vergleichenden Studien berücksichtigt. Zudem wurde eine Aufwandsabschätzung für die Bearbeitung gemacht. Ziel war es der Leitliniengruppe eine Entscheidungshilfe zu liefern, Schlüsselfragen auszuwählen, da der Aufwand zur Bearbeitung aller Schlüsselfragen zu hoch gewesen wäre. Nach Einreichen des Vorberichts wurde beschlossen, nicht nur die priorisierten Schlüsselfragen, sondern noch weitere Schlüsselfragen zu bearbeiten, die mit der gleichen Suchstrategie abgedeckt werden konnten.

Die Leitliniengruppe hat sich entschlossen, für die ausgewählten Schlüsselfragen die Empfehlungen entsprechend GRADE zu entwickeln. Ziel von GRADE ist die systematische, transparente und somit nachvollziehbare Bewertung der Qualität der Evidenz und Entwicklung von Leitlinienempfehlungen (1). Die einzelnen Schritte des **GRADE Ansatzes** umfassen:

### **Priorisierung des Problems:**

1. Bildung einer Leitliniengruppe,
2. Definieren des Anwendungsbereichs der Leitlinie,
3. Priorisierung der Problematik,
4. Formulieren von präzisen klinischen Fragen,
5. Priorisierung der Endpunkte,

### **Identifizieren von Evidenz:**

6. Identifizieren der bestehenden Evidenz für jede klinische Frage,

### **Bewertung der Qualität der Evidenz:**

7. Entwicklung von Evidenzprofilen,
8. Zusammenfassung der Ergebnisse,
9. Bewertung der Qualität der Evidenz über die Endpunkte hinweg,

### **Entwicklung der Empfehlungen:**

10. Abwägen zwischen gewünschten und unerwünschten Effekten,
11. Entscheidung über die Stärke der Empfehlung,
12. Verfassen der Empfehlung, mit dem Ziel die Stärke widerzuspiegeln,
13. Schreiben der Leitlinie.

**Tabelle 1: Schlüsselfragen**

Themenkomplexe	Schlüsselfragen	
<b>Suchstrategie 1</b>		
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)
<b>Suchstrategie 2</b>		
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?

Legende: DFS = disease free survival, MFS= metastasis free survival, OS = overall survival, LNE = Lymphonodektomie, RCHT = Radiochemotherapie

Die Formulierung präziser klinischer Fragen im PICO Format (population, intervention, comparison, outcome) (**Schritt 4**) und die Priorisierung der Endpunkte (**Schritt 5**) wurden bereits im Vorfeld von der Leitliniengruppe in Zusammenarbeit mit dem Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics (CEB) Basel erarbeitet und sind im Abschnitt **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien** bzw. in Appendix 3 PICO Fragen zu finden.

Die **Schritte 6 bis 9** sind Gegenstand dieses Berichts. Im vorangegangenen Protokoll wurde das methodische Vorgehen hierbei beschrieben. Die aktuelle Serie zur GRADE Methodik im Journal of Clinical Epidemiology beschreibt das konkrete Vorgehen im Detail (2).

Die in systematischen Reviews erhobenen Daten zu Nutzen und Schaden sind ebenso Gegenstand des Berichts dienen als Grundlage für die Entwicklung von Leitlinienempfehlungen. Bei der Abwägung von Nutzen und Schaden spielen auch die Qualität der Evidenz, die Werte und Präferenzen und Umstände, sowie die Kosten eine Rolle (**Schritt 10-13**).



## 2 Methodik

### 2.1 Informationssuche

#### 2.1.1 Entwicklung der Suchstrategien

Eine Bibliothekarin entwickelte die Suchstrategien. Dabei wurden die Schlüsselfragen als PICO Fragen formuliert und in zwei Suchstrategien zusammengefasst (Abbildung 1). Die detaillierte Strategie für jede Datenbank befindet sich in **Appendix 1** (Suchstrategie 1) bzw. in **Appendix 2** (Suchstrategie 2). Einen Gesamtüberblick über die Suchstrategien und die dazugehörigen PICO Fragen befinden sich in **Tabelle 2** und **Tabelle 3**. Für die PICO Frage VIII.11 ist die angewendete Suchstrategie nur eingeschränkt zutreffend, da die Suchstrategie nach Interventionen sucht die aber in diesem Fall Charakteristikum der Studienpopulation ist. **Appendix 3** gibt einen Überblick über die PICO Fragen, die im Rahmen dieses Berichts bearbeitet wurden. Für die Literatursuche galten keine Beschränkungen hinsichtlich Sprache oder Publikationsstatus.

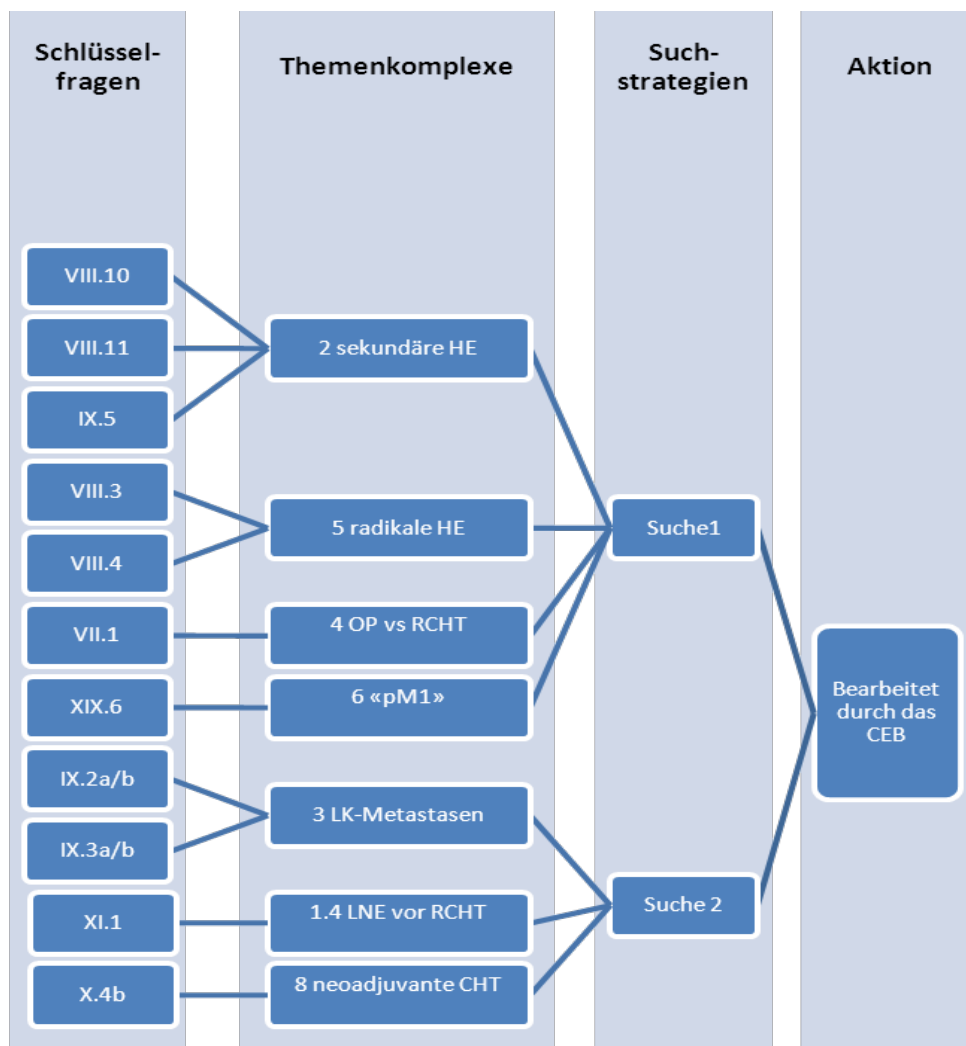


Abbildung 1 Prozessübersicht

### 2.1.2 Informationsquellen

Die systematischen Literatursuchen wurden von Einführung der Datenbank bis April 2013 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Embase
- Medline
- Medline In-Process & Daily Update
- Central
- CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews)
- DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects)

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

### 2.2.1 Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien

Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien gelten für beide Suchstrategien und die darin behandelten PICO Fragen. Zusätzliche Einschlusskriterien einzelner PICO Fragen sind an den entsprechenden Stellen explizit aufgeführt.

Die Studienpopulation umfasste jeweils Patientinnen mit histologisch bewiesener Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms (alle Histologien). Das genauere Stadium der Erkrankung ist bei den spezifischeren Einschlusskriterien pro PICO Frage dargestellt. Im Allgemeinen sollten Studien eingeschlossen werden, wenn mindestens 80% der Studienpopulation der Population der PICO Frage entsprachen.

**Appendix 4** liefert eine Übersicht über die Stadieneinteilung.

Für alle PICO Fragen wurden folgende Studiendesigns eingeschlossen:

- randomisiert kontrollierte Studien (RCT) inklusive quasi-randomisierten kontrollierten Studien
- nicht-randomisierte, kontrollierte Studien (non-RCT), d.h. experimentelle prospektive Studien, die sich von RCT lediglich darin unterschieden, dass die Zuteilung der Patientinnen zu den Interventionsgruppen nicht randomisiert erfolgte und Interventionsgruppen miteinander verglichen wurden
- prospektive, vergleichende Beobachtungsstudien
- systematische Reviews zu oben genannten Studiendesigns mit folgenden Charakteristika:
  - die Literatursuche wurde in mindestens 2 elektronischen Datenbanken durchgeführt
  - die Studienfrage wurde als PICO Frage formuliert
  - die Beschreibung der Studienpopulationen, die Ergebnisse der Bewertung des Risikos für Bias und die Ergebnisse wurden tabellarisch und vergleichbar so abgebildet, dass sie eindeutig den einzelnen Studien zugeordnet werden können

### 2.2.2 Einschlusskriterien Suchstrategie 1

Zur Suchstrategie 1 zählen die in Tabelle 1 aufgeführten Schlüsselfragen. Die zugehörigen PICO Fragen sind im **Appendix 3** nachzulesen. Die Einschlusskriterien sind in **Tabelle 2** und im folgenden

Text dargestellt. Die jeweiligen Interventionen werden am Ende des Abschnitts „**2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**“ definiert. Für die Endpunkte Nebenwirkungen beziehen sich die Angaben zu den Schweregraden auf die „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) Version 4.0.

Tabelle 2: Übersicht zu den Einschlusskriterien Suchstrategie 1

Schlüsselfrage Einschlusskriterium	VII.1 Themenkomplex 4: OP vs. RCHT	VIII.3 Themenkomplex 5: „ radikale Hysterektomie bei Lymphknotenbefa ll“	VIII.4 Themenkomple x 5: „ radikale Hysterektomie bei Lymphknotenbe fall“	IX.5 Themenkomplex 2: sekundäre Hysterektomie	VIII.10 Themenkomplex 2: sekundäre Hysterektomie	VIII.11 Themenkomple x 2: sekundäre Hysterektomie	XIX.6 Themenkomplex 6: „pM1“
Population	Patientinnen mit Zervixkarzinom im Frühstadium (IB-II)	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms N1 pelvin und/oder parametran bei operablem Primärbefund	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms M1 paraaortal bei operablem Primärbefund.	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium ≥ IIB	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium ≥ IIB	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium ≥ IIB + RCHT Mit oder ohne Brachytherapie wird nicht separat untersucht.	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms M+ <b>paraaortal</b> (nur Mikrometastase) bei operablem Primärbefund.
Prüfintervention	radikale Hysterektomie*	Radiochemotherapie* und radikale Hysterektomie*		Radiochemotherapie mit/ohne Brachytherapie, mit anschließender sekundärer Hysterektomie	RCHT mit/ohne Brachytherapie und sekundäre Hysterektomie	Einfache Hysterektomie	Radikale HE
Vergleichsintervention	Radiochemotherapie* mit Brachytherapie	Radiochemotherapie*		Radiochemotherapie mit Brachytherapie	RCHT mit/ohne Brachytherapie	Radikale Hysterektomie	Radiochemotherapie

<p>Zielgrößen (klinische Wichtigkeit)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. OS (kritisch)</li> <li>2. alle Grad** 2+ Nebenwirkungen (wichtig)</li> <li>3. alle Grad** 3+ Nebenwirkungen (wichtig)</li> <li>4. Dyspareunie/Anorgasmie (Grad**2+ entspricht relevant) (wichtig)</li> <li>5. Lymphödem (Grad** 2+) wichtig)</li> <li>6. Inkontinenz (Darm+Blase) (wichtig)</li> <li>7. Fistelbildung (Grad** 2+) (wichtig)</li> <li>8. QoL (wichtig)</li> <li>9. RFS (wichtig)</li> </ol>	<p>Wahrscheinlich die gleichen</p>
<p>Studiendesign</p>	<p>Randomisiert kontrollierte Studien (RCT), nicht randomisiert kontrollierte, experimentelle Studien (non-RCT) und prospektive, beobachtende vergleichende Studien und systematische Review (SR)</p>	
<p>*Erläuterung: siehe Abschnitt <b>Definitionen der Interventionen</b>                  ** Die Schweregrade der Nebenwirkungen beziehen sich auf die „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ Version 4.0.                  Legende: OS = Overall Survival, QoL = Quality of Life, RFS = Recurrence Free Survival;</p>		

### 2.2.2.1 Schlüsselfrage IX.5

Die **Patientenpopulation** sind Patientinnen mit Zervixkarzinom  $\geq$ Figo Stadium IIB.

Die **Intervention** ist die Radiochemotherapie mit/ohne Brachytherapie und sekundärer Hysterektomie.

Die **Vergleichsintervention** ist Radiochemotherapie mit Brachytherapie.

Die **Zielgrößen** sind Gesamtüberleben („Overall Survival“), Überleben ohne Rezidiv („Recurrence Free Survival“), Dyspareunie/Anorgasmie, Lymphödeme, Inkontinenz, Lebensqualität und alle Grad 2+ bzw. 3+ Nebenwirkungen.

### 2.2.2.2 Schlüsselfrage VIII.10

Die **Patientenpopulation** sind Patientinnen mit Zervixkarzinom  $\geq$ Figo Stadium IIB.

Die **Intervention** ist die Radiochemotherapie mit/ohne Brachytherapie und sekundärer Hysterektomie.

Die **Vergleichsintervention** ist Radiochemotherapie mit/ohne Brachytherapie.

Die **Zielgrößen** sind Gesamtüberleben („Overall Survival“), Überleben ohne Rezidiv („Recurrence Free Survival“), Dyspareunie/Anorgasmie, Lymphödeme, Inkontinenz, Lebensqualität und alle Grad 2+ bzw. 3+ Nebenwirkungen.

### 2.2.2.3 Schlüsselfrage VIII.11

Die **Patientenpopulation** sind Patientinnen mit Zervixkarzinom  $\geq$ Figo Stadium IIB und Radiochemotherapie.

Die **Intervention** ist die Radiochemotherapie einfache Hysterektomie.

Die **Vergleichsintervention** ist radikale Hysterektomie.

Die **Zielgrößen** sind Gesamtüberleben („Overall Survival“), Überleben ohne Rezidiv („Recurrence Free Survival“), Dyspareunie/Anorgasmie, Lymphödeme, Inkontinenz, Lebensqualität und alle Grad 2+ bzw. 3+ Nebenwirkungen.

### 2.2.2.4 VII.1, Themenkomplex 4: OP vs. RCHT

Die **Patientenpopulation** sind Patientinnen mit Zervixkarzinom im Frühstadium (Figo Stadium IB bis II).

Die **Intervention** ist die radikale Hysterektomie.

Die **Vergleichsintervention** ist Radiochemotherapie gegebenenfalls mit Brachytherapie.

Die **Zielgrößen** sind Gesamtüberleben („Overall Survival“), Überleben ohne Rezidiv („Recurrence Free Survival“), Dyspareunie/Anorgasmie, Lymphödeme, Inkontinenz, Lebensqualität und alle Grad 2+ bzw. 3+ Nebenwirkungen.

#### **2.2.2.5 VIII.3, Themenkomplex 5 „ radikale Hysterektomie bei Lymphknotenbefall“**

Die **Patientenpopulation** sind Patientinnen mit Zervixkarzinom, N1 pelvin und/oder parametran bei operablem Primärbefund.

Die **Intervention** ist Radiochemotherapie kombiniert mit radikaler Hysterektomie (siehe **2.2.4 Definitionen der Interventionen**).

Die **Vergleichsintervention** ist alleinige Radiochemotherapie (siehe **2.2.4 Definitionen der Interventionen**).

Die **Zielgrößen** sind Gesamtüberleben, Überleben ohne Wiederauftreten, Dyspareunie/Anorgasmie, Lymphödeme, Inkontinenz, Lebensqualität und alle Grad 2+ bzw. 3+ Nebenwirkungen.

#### **2.2.2.6 VIII.4, Themenkomplex 5 „ radikale Hysterektomie bei Lymphknotenbefall“**

Die **Patientenpopulation** sind Patientinnen mit Zervixkarzinoms, M1 paraaortal bei operablem Primärbefund.

Die **Intervention** ist Radiochemotherapie kombiniert mit radikaler Hysterektomie.

Die **Vergleichsintervention** ist alleinige Radiochemotherapie.

Die **Zielgrößen** sind Gesamtüberleben, Überleben ohne Wiederauftreten, Dyspareunie/Anorgasmie, Lymphödeme, Inkontinenz, Lebensqualität und alle Grad 2+ bzw. 3+ Nebenwirkungen.

#### **1.1.1.1 Schlüsselfrage XIX.6**

Die **Patientenpopulation** sind Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms und paraaortalen Metastasen bei operablem Primärbefund.

Die **Intervention** ist die radikale Hysterektomie.

Die **Vergleichsintervention** ist Radiochemotherapie mit/ohne Brachytherapie.

Die **Zielgrößen** sind Gesamtüberleben („Overall Survival“), Überleben ohne Rezidiv („Recurrence Free Survival“), Dyspareunie/Anorgasmie, Lymphödeme, Inkontinenz, Lebensqualität und alle Grad 2+ bzw. 3+ Nebenwirkungen.

#### **2.2.3 Einschlusskriterien Suchstrategie 2**

Zur Suchstrategie 2 zählen die in Tabelle 1 aufgeführten Schlüsselfragen. Die zugehörigen PICO Fragen sind in **Appendix 3** nachzulesen. Die Einschlusskriterien sind in **Tabelle 3** und im folgenden Text dargestellt. Die jeweiligen Interventionen werden am Ende des Abschnitts **„2.2 Ein- und Ausschlusskriterien“** definiert. Für die Endpunkte Nebenwirkungen beziehen sich die Angaben zu den Schweregraden auf die „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) Version 4.0.

Tabelle 3 Übersicht zu den Einschlusskriterien Suchstrategie 2

<p>Schlüsselfrage  Einschlusskriterium</p>	<p>XI.1  Themenkomplex 1.4: Therapeutische LNE vor RCHT</p>	<p>IX. 2a  Themenkomplex 3: Lymphknotenmetasta sen</p>	<p>IX. 2b  Themenkomplex 3: Lymphknotenmetasta sen</p>	<p>IX.3a:  Themenkomplex 3: Lymphknotenmetasta sen</p>	<p>IX.3b:  Themenkomplex 3: Lymphknotenmetasta sen</p>	<p>X.4b  Themenkomplex 8:Neoadjuvante Chemotherapie</p>
<p>Population</p>	<p>Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium &gt; Ia1 mit N1 (pelvin, aber auch paraaortal (entspricht sonst M1))</p>	<p>Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms , pN1 pelvin</p>		<p>Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms pM1 paraaortal (incl. singulärer Mikrometastase paraaortal)</p>		<p>Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium ≥ IA1 nach neoadjuvanter CHT</p>
<p>Prüf-intervention</p>	<p>LNE*** + RCHT mit Ausparung der resezierten LK-Regionen</p>	<p>LNE*** unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie</p>				<p>Eine der folgenden drei Optionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LNE</li> <li>• LNE + RCHT</li> <li>• RCHT</li> </ul>
<p>Vergleichs- intervention</p>	<p>RCHT* (auch relevant sind Studien bei denen die LNE abgebrochen wurde)</p>	<p>RX* der Lymphknoten + LNE***, unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie</p>	<p>RCHT* der Lymphknoten + LNE*** unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie</p>	<p>RX* der Lymphknoten + LNE*** unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie</p>	<p>RCHT* der Lymphknoten + LNE*** unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie</p>	<p>Eine andere der unter Therapie genannten Optionen</p>
<p>Zielgrößen (klinische Wichtigkeit)</p>	<p>1. OS (kritisch) 2. alle Grad** 2+ Nebenwirkungen (wichtig) 3. alle Grad** 3+ Nebenwirkungen (wichtig) 4. Dyspareunie/Anorgasmie (Grad** 2+ entspricht relevant) (wichtig)</p>					



	<p>5. Lymphödem (Grad** 2+) wichtig</p> <p>6. Inkontinenz (Darm+Blase) (wichtig)</p> <p>7. Fistelbildung (Grad** 2+) (wichtig)</p> <p>8. QoL (wichtig)</p> <p>9. RFS (wichtig)</p>	
Studiendesign	RCT, non-RCT, SR und prospektive, vergleichende Beobachtungsstudien	
<p>*Erläuterung: siehe Abschnitt <b>Definitionen der Interventionen</b></p> <p>** Die Schweregrade der Nebenwirkungen beziehen sich auf die „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ Version 4.0.</p> <p>***LNE darf auch Teil der Einschlusskriterien der Population sein</p> <p>Legende: LK = Lymphknoten, LNE = Lymphknotenentfernung; OS = overall survival, QoL = quality of Life, RCHT = Radiochemotherapie, RFS = relapse or recurrence free survival, RX = Radiotherapie</p>		

### **2.2.3.1 XI.1, Unterkomplex 1.4.:Therapeutische LNE vor RCHT**

Die **Patientenpopulation** sind Patientinnen mit Zervixkarzinom, Stadium > Ia1 mit N1 (pelvin, aber auch paraaortal (entspricht sonst M1)).

Die **Intervention** ist die Lymphknotenentfernung (LNE) und Radiochemotherapie mit Aussparung der resezierten Lymphknotenregionen.

Die **Vergleichsintervention** ist die Radiochemotherapie.

Die **Zielgrößen** sind Gesamtüberleben, Überleben ohne Rezidiv, Dyspareunie/Anorgasmie, Lymphödeme, Inkontinenz, Lebensqualität und alle Grad 2+ bzw. 3+ Nebenwirkungen.

### **2.2.3.2 IX.2, Themenkomplex 3: Lymphknotenmetastasen**

Die **Patientenpopulation** sind Patientinnen mit Zervixkarzinom Stadium pN1 **pelvin**.

Die **Intervention** ist die Lymphknotenentfernung pelvin unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie.

Die **Vergleichsintervention** ist – unabhängig von der Primärtumorthherapie – die Lymphknotenentfernung sowie bei Frage **IX.2a** die Radiotherapie und bei **IX.2b** die Radiochemotherapie der Lymphknoten

Studien mit Patientinnen mit Status nach Lymphknotenentfernung wurden auch eingeschlossen.

Die **Zielgrößen** sind Gesamtüberleben, Überleben ohne Rezidiv, Dyspareunie/Anorgasmie, Lymphödeme, Inkontinenz, Lebensqualität und alle Grad 2+ bzw. 3+ Nebenwirkungen.

### **2.2.3.3 IX.3, Themenkomplex 3: Lymphknotenmetastasen**

Die **Patientenpopulation** sind Patientinnen mit Zervixkarzinom Stadium pM1 paraaortal (incl. singulärer Mikrometastase paraaortal).

Die **Intervention** ist Lymphknotenentfernung paraaortal unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie.

Die **Vergleichsintervention** ist – unabhängig von der Primärtumorthherapie – die Lymphknotenentfernung sowie bei Frage **IX.3a** die Radiotherapie und bei **IX.3b** die Radiochemotherapie der Lymphknoten.

Die **Zielgrößen** sind Gesamtüberleben, Überleben ohne Wiederauftreten, Dyspareunie/Anorgasmie, Lymphödeme, Inkontinenz, Lebensqualität und alle Grad 2+ bzw. 3+ Nebenwirkungen.

### **1.1.1.2 Schlüsselfrage X.4b**

Die **Patientenpopulation** sind Patientinnen Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium  $\geq$  IA1 nach neoadjuvanter Chemotherapie.

Die **Intervention** ist entweder die Lymphknotenentfernung, die Lymphknotenentfernung mit Radiochemotherapie oder die alleinige Radiochemotherapie.

Die **Vergleichsintervention** ist die Lymphknotenentfernung, die Lymphknotenentfernung mit Radiochemotherapie oder die alleinige Radiochemotherapie und stimmt nicht mit der Intervention überein.

Die **Zielgrößen** sind Gesamtüberleben, Überleben ohne Wiederauftreten, Dyspareunie/Anorgasmie, Lymphödeme, Inkontinenz, Lebensqualität und alle Grad 2+ bzw. 3+ Nebenwirkungen.

## 2.2.4 Definitionen der Interventionen

Radikale Hysterektomie:

- 1) Klasse II ist eine extrafasziale Hysterektomie mit Entfernung des Parametriums medial zum Harnleiter;
- 2) Klasse III Hysterektomie mit Exzision des Uterus en bloc mit dem Parametrium (d.h. runde, breite, kardinale und uterosakrale Ligamente und das obere Drittel bis zur Hälfte der Vagina), die lateralen Verknüpfungen mit dem distalen Harnleiter werden bewahrt um den Blutfluss zu erhalten;
- 3) Klasse IV ist eine Klasse III Hysterektomie aber mit kompletter Sektion der Harnleiter und einer extensiveren Resektion der iliakalen Gefäße und Entfernung von dreiviertel der Vagina;
- 4) Klasse V Hysterektomie beinhaltet die Entfernung des Uterus en bloc mit dem Parametrium und teilweiser Resektion der Harnleiter, Teil der Blase oder beides. Diese Durchführung wird normalerweise gemacht wenn eine unerwartete direkte Krebsausbreitung eine extremere Operation notwendig macht um klare Grenzen zu setzen.

Eine bilaterale pelvine Lymphknotenentfernung wird normalerweise mit der Klasse II oder III Hysterektomie durchgeführt.

Einfache Hysterektomie (nicht relevant):

- 5) Klasse I Hysterektomie ist eine nicht-radikale, extrafasziale Hysterektomie (d.h., die pubovesikocervikale Faszia wird mit dem Uterus entfernt);

### **Radiochemotherapie:**

Hierbei handelt es sich um die gleichzeitige (parallel ablaufende) Behandlung mit Radio- und Chemotherapie. Sequentielle Radio- und Chemotherapie gilt nicht als Radiochemotherapie.

### **Radiotherapie:**

Bei der Radiotherapie sind sowohl perkutane Bestrahlung, wie auch Brachytherapie relevant, oder deren Kombination.

## 2.3 Selektionsprozess relevanter Studien

Zwei Reviewer führten unabhängig voneinander das Titel-Abstract-Screening durch. Die Volltexte aller potentiell relevanten Referenzen wurden gescreent. Dissens zwischen den Reviewern beim Volltextscreening wurden durch Diskussion, ggf. unter Hinzuziehung einer dritten Person, aufgelöst.

## 2.4 Datenextraktion

Die Extraktion der Studiencharakteristika und -ergebnisse der eingeschlossenen Publikationen erfolgte anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen und Evidenztabellen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern, ggf. unter Hinzuziehung einer dritten Person, aufgelöst.

## 2.5 Elemente der Datenextraktion

Folgende Daten wurden extrahiert:

- Studiencharakteristika (Studienname, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Rekrutierung, Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten/ zugewiesenen Patientinnen, Studienpopulation (u.a. Alter, Krankheitsstadium), Definition der Interventionen, Endpunkte, Ein- und Ausschlusskriterien)
- Ergebnisse zu den Endpunkten (u.a. Teilnehmerzahl in den Gruppen, Relatives Risiko, Odds Ratio)

Für den Endpunkt Nebenwirkungen werden generell alle berichteten Nebenwirkungen mit Grad 2+ und 3+ mit Anzahl am Gesamtpatientenkollektiv genannt. Im speziellen werden Nebenwirkungen betrachtet, die sowohl bei der Prüf- wie auch Vergleichsintervention auftreten können. Außerdem werden alle Grad 2+ und Grad 3+ Nebenwirkungen zusammengefasst und dargestellt.

Von besonderer Wichtigkeit sind für den Endpunkt Lebensqualität neben der generellen Erhebung (z.B. durch den generischen Fragebogen QLQ-C30) die im EORTC QLQ-CX24 genannten drei Skalen „symptom experience, body image, sexual functioning“. Die zusammengefasste Skala hat eine höhere Aussagekraft als die fünf Einzelitems „lymph edema, lower back pain, menopausal symptoms, sexual enjoyment, tingling & numbness“.

## 2.6 Bewertung des Risikos für Bias

Das Risiko für Bias wurde pro Endpunkt und Studie bewertet. Entsprechend dem Cochrane Handbuch wurden für RCT, non-RCT und prospektive, vergleichende Beobachtungsstudien insbesondere folgende Aspekte, die das Risiko für Bias beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet (3):

**Aspekte für die Bewertung des Risikos für Bias:**

- Erzeugung der Randomisierung
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Adjustierung für Störgrößen (*bei nicht randomisierten kontrollierten Studien*)
- Verblindung der Patienten
- Verblindung der Behandelnden
- Verblindung der Endpunkterheber
- Datenanalyse (Umsetzung des Intention-to-treat Prinzips bei Endpunkten zur klinischen Effizienz, Umsetzung der „as-treated analysis“ oder wenn nicht erfolgt „per protocol analysis“ bei Endpunkten zu Nebenwirkungen)
- Adäquater Umgang mit fehlenden Daten
- Selektive Berichterstattung
- Andere Aspekte, wie z. B. die Rolle des Fundings

Für jeden der Punkte wird dabei das Risiko für Bias als „niedrig“, „hoch“ oder „unklar“ eingestuft. Ein niedriges Risiko für Bias liegt dann vor, wenn davon ausgegangen werden kann, dass die Ergebnisse nicht systematisch verzerrt sind. Bei einem hohen Risiko für Bias ist eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen. Bei einem unklaren Risiko für Bias reichen die Berichterstattung oder andere Gründe nicht aus um die Verzerrung als hoch oder niedrig zu bewerten. Systematische Reviews wären mit dem AMSTAR tool bewertet worden (4).

## 2.7 Analyse der Ergebnisse

Bei Vorliegen mehrerer Studien zur gleichen PICO Frage hätte man die Ergebnisse der Studien vergleichend gegenüber gestellt und in Forest Plots dargestellt. Für die Bestimmung der Heterogenität wären das Maß für Inkonsistenz „I<sup>2</sup>“ und der statistische Test „Cochrane’s Q Test“ benutzt worden (3). Bei vorliegender Heterogenität wären die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt worden. Gegebenenfalls wäre auch untersucht worden, welche Faktoren diese Heterogenität hätten erklären können. Dazu wären zusätzliche Analysen in Erwägung gezogen worden, d.h. Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt **2.8 Zusätzliche Analysen**).

Sofern möglich, wären die Einzelergebnisse unter Annahme des „Random Effect“ Models in Form von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst worden (5). Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollten diese nach Möglichkeit anhand der vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt werden (3).

Für kontinuierliche Variablen wäre die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert, als Effektmaß eingesetzt worden. Bei binären Variablen wären Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt worden. Bei „time to event“ Daten wären die log hazard ratio eingesetzt und falls notwendig log-rank Schätzer zu log hazard ratios umgewandelt worden (3).

Für einfachere Analysen wäre die Software Review Manager 5.1 verwendet worden, für komplexere Analysen bzw. bei Meta-Analysen wären ggf. Stata oder R eingesetzt worden.

## 2.8 Zusätzliche Analysen

### 2.8.1 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Ziel wäre insbesondere die Untersuchung des Einflusses von Entscheidungen während des systematischen Reviews (z.B. eingeschlossene Studiendesigns), auf die Effektgrößen gewesen. Für eine Sensitivitätsanalyse hätte man den Einfluss der folgenden Faktoren auf die PICO Fragen untersuchen können:

- Der Einfluss von nicht randomisiert kontrollierten Studien
- Der Einfluss von Studien mit hohem Risiko für Bias z. B. für „performance bias“
- Der Einfluss von Studien mit hergeleiteten oder selber berechneten Effektgrößen oder Streuungsmaßen.
- Der Einfluss von Studien ohne Adjustierung der Effekte für Störgrößen

### 2.8.2 Subgruppenanalysen

Klinische Faktoren wie z.B. Patientencharakteristika und Unterschiede in der Behandlung können die Therapieeffekte beeinflussen. Wenn möglich wären Subgruppenanalysen durchgeführt worden, um solche möglichen Effektunterschiede aufzudecken.

### 2.8.3 Publikationsbias

Das Risiko für Pulikationsbias wäre mit Hilfe von Funnel Plots (Streudiagramm) dargestellt worden (6). Die Auswertung wäre deskriptiv (symmetrische Form ja oder nein), bzw. bei mehr als 10 Studien statistisch (3), erfolgt.

### 3 Methodik für die Bewertung der Qualität der Evidenz nach GRADE

Die Bewertungsgrundlagen für die Qualität der Evidenz nach GRADE („Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation“) werden zunächst kurz dargestellt. Dazu gehört, wie die Qualität der Evidenz definiert ist (**Abschnitt 3.1**) und wie Einflussfaktoren die Qualität der Evidenz verändern können (**Abschnitt 3.2**). Im Anschluss wird die Darstellungsweise der Qualität der Evidenz beschrieben wie sie für den Bericht verwendet wurde (**Abschnitt 3.3**).

#### 3.1 Definition Qualität der Evidenz

Die Qualität der Evidenz entspricht dem Ausmaß unseres Vertrauens in einen Effektschätzer mit dem man eine Empfehlung stützt (1). Der GRADE Ansatz spezifiziert 4 Kategorien für die Einteilung der Qualität der Evidenz: hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität. Für eine Erläuterung der Kategorien siehe **Tabelle 6**.

**Tabelle 4: Kategorien der Qualität der Evidenz**

Kategorie	Erläuterung
Hoch	Es ist unwahrscheinlich, dass weitere Forschung in diesem Bereich unser Vertrauen in den geschätzten Effekt ändern wird.
Mittel	Es ist wahrscheinlich, dass unser Vertrauen in den geschätzten Effekt durch weitere Forschung erheblich beeinflusst wird und sich der geschätzte Effekt dadurch ändern kann.
Niedrig	Es ist sehr wahrscheinlich, dass unser Vertrauen in den geschätzten Effekt durch weitere Forschung erheblich beeinflusst und sich der geschätzte Effekt dadurch wahrscheinlich ändern wird.
Sehr niedrig	Jede Effektschätzung ist sehr unsicher.

Quelle: (1) Brozek (2009) Allergy. 64(5):669-77.

## 3.2 Einflussfaktoren auf die Qualität der Evidenz

Bei der Beurteilung der Qualität der Evidenz wird davon ausgegangen, dass randomisiert kontrollierte Studien zunächst mit hoher Qualität der Evidenz beginnen. Bei nicht randomisiert kontrollierten Studien sowie prospektive, vergleichende Beobachtungsstudien wird davon ausgegangen, dass diese zunächst mit niedriger Qualität der Evidenz beginnen. Diese Bewertung wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst (s. **Tabelle 7**). Anhand dieser Faktoren kann die Qualität der Evidenz herab- aber auch heraufgestuft werden.

**Tabelle 5: Einflussfaktoren auf die Qualität der Evidenz**

### **Faktoren, die die Qualität der Evidenz senken**

- Limitationen im Studiendesign oder der Studiendurchführung
- Inkonsistenz der Ergebnisse
- Indirekte Evidenz
- Unpräzise Ergebnisse
- Publikationsbias

### **Faktoren, die die Qualität der Evidenz erhöhen**

- Ein sehr großer Effekt
- Vorhandensein einer Dosis – Wirkungsbeziehung
- Weiterer Einfluss von Störgrößen unwahrscheinlich

Quelle: (1) Brozek et al. (2009). *Allergy* **64**(5): 669-677.

## 3.3 Darstellung der Qualität der Evidenz

Die Darstellung der Bewertung der Evidenz beinhaltet die Erstellung von Evidenzprofilen, die tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse (Beurteilung der Qualität der Evidenz für jeden einzelnen Endpunkt) und die Beurteilung der Qualität der Gesamtevidenz. Die Software GRADEpro wurde hierfür verwendet.

### 3.3.1 Entwicklung von Evidenzprofilen

Wenn möglich, wurden für jeden Endpunkt einer PICO Frage pro Therapievergleich Evidenzprofile erstellt. Diese enthalten zum einen die Darstellung der Bewertung der Qualität der Evidenz und zum anderen die Zusammenfassung der Ergebnisse pro Endpunkt. Tabellarisch wurden, wenn möglich, die folgenden Kriterien für die Ergebnisse zur Qualität der Evidenz dargestellt: Anzahl der eingeschlossenen Studien, Studiendesign, Vorhandensein von Limitationen in der Studienmethodik, Inkonsistenz der Ergebnisse, indirekte Ergebnisse, Präzision der Ergebnisse, und gegebenenfalls andere Gesichtspunkte. Bei der Zusammenfassung der Ergebnisse wurden die Anzahl der Patientinnen in der Prüf- und Vergleichsintervention genannt, die Effektgröße, sowie die Qualitätsstufe der Evidenz pro Endpunkt und die Wichtigkeit des Endpunkts.

Im Ergebnisteil des Evidenzprofils wurden, wenn möglich, die Endpunkte, die Eventrate pro Prüf- und Vergleichsintervention, die Effektgröße, die Anzahl an eingeschlossenen Patientinnen und Studien und die Qualität der Evidenz dargestellt.



### 3.3.2 Beurteilung der Qualität der Gesamtevidenz

Bei diesem Schritt sollte die Qualität der Evidenz pro PICO Frage und Therapievergleich über die verschiedenen Endpunkte hinweg beurteilt werden. Ist die Qualität der Evidenz für die verschiedenen Endpunkte unterschiedlich, bestimmt entsprechend GRADE der kritische Endpunkt mit der schlechtesten Qualität der Evidenz die Gesamtbewertung der Qualität der Evidenz.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Literatursuche 1

Die systematische Suche in den Datenbanken ergab 5914 Referenzen. Nach Entfernung der Duplikate mit EndNote wurden 4849 Titel/Abstracts gescreent. Davon waren 45 Referenzen potentiell relevant und wurden im Volltext gescreent. Es wurden keine relevanten Primärstudien oder systematische Reviews identifiziert (siehe **Tabelle 8**). Die Ergebnisse sind in einem Flussdiagramm in **Abbildung 1** dargestellt. Ein Cochrane Review (7), der sonst den Einschlusskriterien zu PICO-Fragen VII.1 und IXI.6 entsprach, wurde ausgeschlossen, da er für den vorliegenden Bericht keine relevante Studie einschloss und somit keine Daten lieferte. Der Review beschränkte sich auf den Einschluss von RCT und auf Patientinnen mit Adenokarzinom. Ausserdem wurden 4 Primärstudien ausgeschlossen, die sonst den Einschlusskriterien entsprachen, die aber die für uns relevanten Daten nicht berichtet haben. Die beim Volltextscreening ausgeschlossenen Studien sind mit Ausschlussgrund in **Appendix 5** dargestellt.

**Tabelle 6: Zuordnung eingeschlossener Studien zu den PICO Fragen für Literatursuche 1**

Studie	Suche 1						
	Themenkomplex 2: „sekundäre Hysterektomie“			Themenkomplex 4: „OP vs. RCHT“	Themenkomplex 5: „radikale Hysterektomie bei Lymphknotenbefall“		Themenkomplex 6: „pM1“
	VIII.10	VIII.11	IX.5	VII.1	VIII.3	VIII.4	XIX.6
<b>Systematische Reviews/RCT/Non-RCT</b>							
Keine gefunden	-	-	-	-	-	-	-

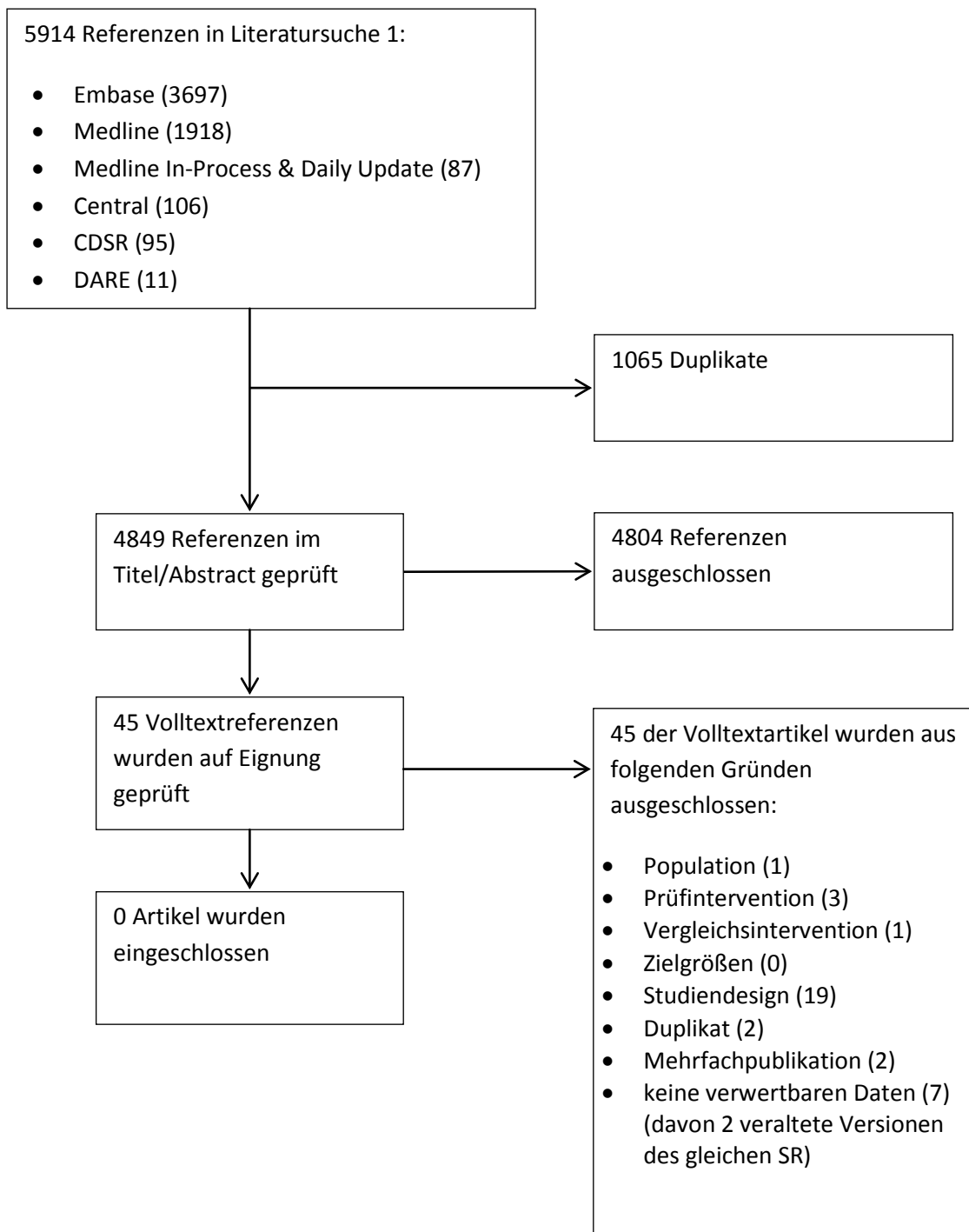


Abbildung 2: Ergebnisse der Literatursuche 1

## 4.2 Ergebnisse der Literatursuche 2

Die zweite systematische Suche in den Datenbanken ergab 3029 Referenzen. Nach Entfernung der Duplikate mit EndNote wurden 2496 Titel/Abstracts gescreent. Davon waren 26 potentiell relevant und wurden im Volltext gescreent. Es wurden eine relevante Primärstudie und kein systematischer Review identifiziert (siehe **Tabelle 9**). Die Ergebnisse sind in einem Flussdiagramm in **Abbildung 2** dargestellt. Die Primärstudie **Lahousen 1999** (8) ist für PICO Frage IX.2a relevant.

Ein Cochrane Review (9), der sonst den Einschlusskriterien der Fragen IX.2a+b entsprach, wurde ausgeschlossen, da er keine für den vorliegenden Bericht relevanten Studien mit lymphknotenpositiven Patientinnen fand. Dieser Review beschränkte sich auf den Einschluss von RCT und die FIGO Stadien IB1, IB2 und IIA.

Ausserdem wurden 7 Studien ausgeschlossen, die sonst den Einschlusskriterien entsprachen, aber, die für uns relevanten Daten nicht berichtet haben.

Die eingeschlossene Studie wird in den folgenden Abschnitten beschrieben. Im Text wird dabei eine Studien ID verwendet, die sich aus Erstautor und Jahr zusammensetzt. **Tabelle 10** gibt an welche Studien ID verwendet wurde. Die beim Volltextscreening ausgeschlossenen Studien sind mit Ausschlussgrund in **Appendix 6** dargestellt.

**Tabelle 7: Zuordnung eingeschlossener Studien zu den PICO Fragen für Literatursuche 2**

Studie	Suche 2					
	Themenkomplex 1.4: Therapeutische LNE vor RCHT	Themenkomplex 3: Lymphknotenmetastasen				Themenkomplex 8: neoadjuvante Chemotherapie
		XI.1	IX. 2a	IX. 2b	IX. 3a	IX. 3b
<b>Systematische Reviews, Non-RCT</b>						
Keine gefunden	-	-	-	-	-	-
<b>RCT</b>						
Lahousen 1999	-	✓	-	-	-	-

**Tabelle 8: Coding Tabelle eingeschlossener Studien**

Eingeschlossene Primärstudien	
Studien ID	Referenz
Lahousen 1999	Lahousen, M., J. Haas, et al. (1999). "Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter trial." GYNECOLOGIC ONCOLOGY 73(2): 196-201.

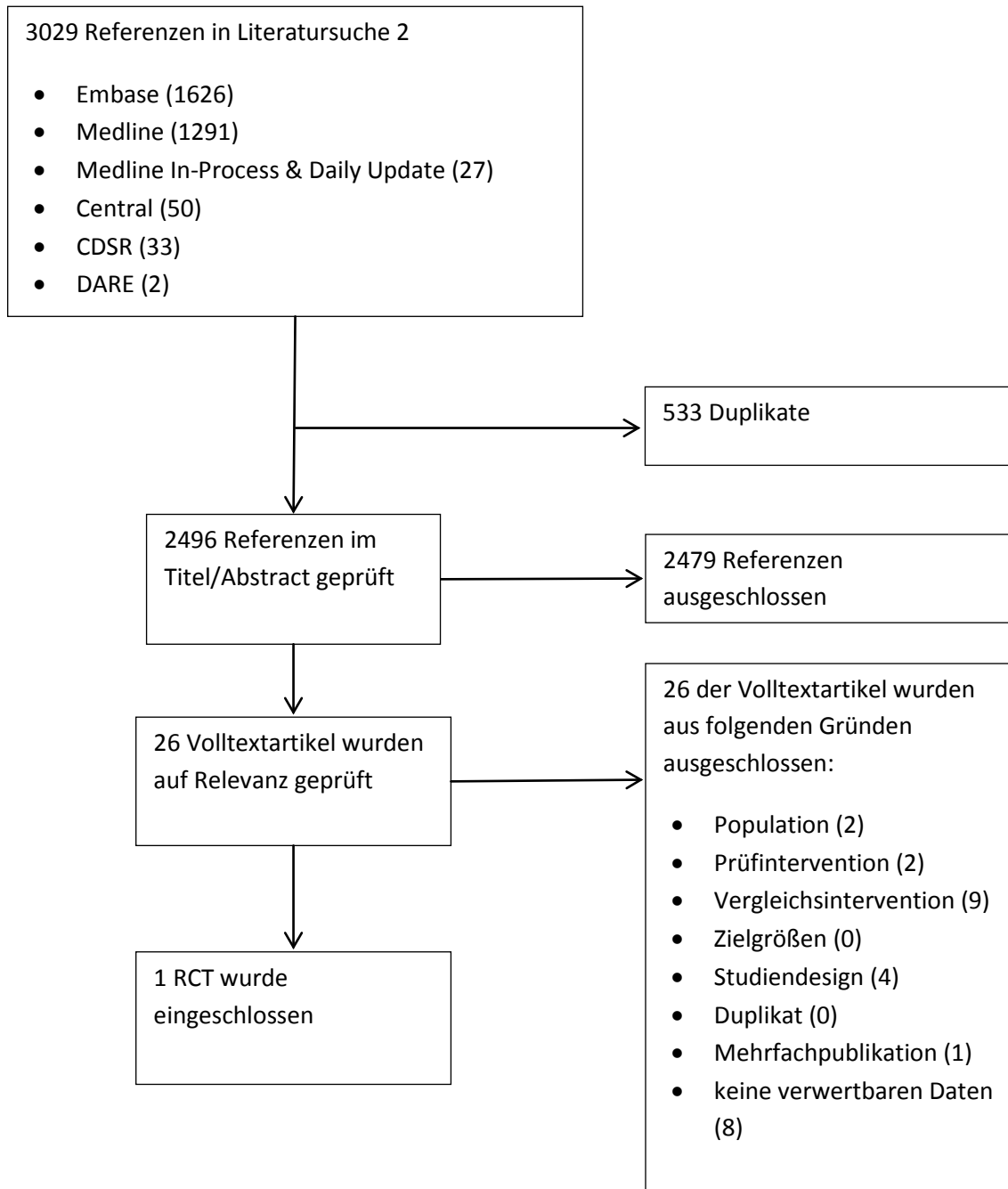


Abbildung 3 Ergebnisse der Literatursuche 2

#### 4.2.1 Studiencharakteristika

Die Studie Lahousen 1999 ist eine randomisiert kontrollierte, multizentrische Phase III Studie aus Österreich. Studienziel war es, den Effekt von adjuvanter Chemotherapie, pelviner Bestrahlung oder Beobachtung in Hochrisiko-Patientinnen mit Stadium IB, IIA, oder IIB nach primärer Operation zu testen (s. **Tabelle 11**).

Zwischen 1989 und 1995 wurden 88 Patientinnen mit Gebärmutterkrebs, FIGO Stadium IB (n=45), IIA (n=12), oder IIB n=(19) im Alter von <65 Jahren rekrutiert. Es wurden Patientinnen eingeschlossen, die ein metastasiertes Plattenepithelkarzinom mit parametranen oder pelvinen Metastasen, eine Ausbreitung des Primärtumors in Gefäße oder beides hatten. Weitere Einschlusskriterien waren tumorfreie Ränder, ein postoperativer Karnofsky Performance Status von >90 und eine Einverständniserklärung. Die Patientinnen wurden mit einer radikalen Hysterektomie und pelviner Lymphadenektomie vorbehandelt und anschließend randomisiert. Die pathologische Untersuchung des lymphatischen Gewebe ergab, dass 10 Patientinnen Grad I, 32 Grad II und 34 Grad III Karzinome hatten. Weder Charakteristika, wie z. B. Alter der Gesamtpopulation noch die der relevanten Gruppe der Patientinnen mit positiven Lymphknoten (PICO Frage IX.2a) wurden näher beschrieben.

Von den zunächst 88 rekrutierten Patientinnen wurden 76 final analysiert. Für 10 Patientinnen wurden Ausschlussgründe beschrieben (Protokollverstoß, unvollständige Durchführung der Chemotherapie und fehlende Anzeichen von involvierten Lymphknoten). Es ist nicht klar, ob die Angaben der restlichen 2 fehlen oder, ob es initial nur 86 Patientinnen waren. Außerdem ist nicht klar, ob und wie viele der ausgeschlossenen Patientinnen auch randomisiert wurden. Es wird nicht explizit beschrieben, wie die 7 Patientinnen, die „lost to follow-up“ waren, in die Analysen eingeflossen sind. Die initial geplante Fallzahl von 50 Patientinnen pro Therapiearm (insgesamt 150) wurde nicht erreicht war. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da sich nach eigenen Angaben der Autoren kein Unterschied in den Therapiegruppen zeigte.

Eine Verblindung der Gruppenzuteilung oder Verblindung der Patientinnen, Behandelnden und Endpunkterheber ist nicht beschrieben.

In der Studiengruppe mit adjuvanter Chemotherapie waren 28, in der Gruppe mit adjuvanter Radiotherapie waren 24 und in der Beobachtungsgruppe (keine weitere Therapie) waren 24 Patientinnen. Die adjuvante Radiotherapie bestand aus einer totalen externen pelvinen Bestrahlung, mit 50 Gy und Vier-Felder-Technik mit Beginn spätestens 21 Tage nach der Operation. Die mediane Beobachtungszeit war 4,1 Jahre mit einer Spanne von 2 bis 7 Jahren (s. **Tabelle 12**).

Es wurden die Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsbedingte Todesfälle, Rezidiv und Nebenwirkungen berichtet. Es wurden separate Analysen für verschiedene FIGO Stadien, für Patientinnen mit Gefäßeinbrüchen und mit Lymphknotenbeteiligung durchgeführt. Dabei ist die Analyse für Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung für die PICO-Frage IX.2a relevant, d.h. Patientinnen mit positiven Lymphknoten und Radiotherapie oder keiner weiteren Therapie nach Lymphadenektomie unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie. In dieser separaten Analyse hatten 14 Patientinnen Radiotherapie erhalten, 19 Chemotherapie und 6 Beobachtung (s. **Tabelle 12**).

Tabelle 9: Studiencharakteristika

Studien_ID:	Studiendesign	Anzahl Patientinnen randomisiert (in Analyse) Alter: Median (Range) Anzahl Patientinnen ausgeschlossen Loss to follow-up	Prä-meno-pausal (n)	Post-meno-pausal (n)	Histologie Weitere Charakteristika	FIGO Stadium (n)			Einschluss-kriterien	Ausschluss-kriterien
						IB	IIA	IIB		
<b>Lahousen 1999<sup>a</sup></b>	<b>Design:</b> RCT (Phase III Studie)  <b>Rekrutierung:</b> 1989 bis 1995  <b>Setting:</b> multizentrisch (4 Zentren)  <b>Land:</b> Österreich	<b>Anzahl Patientinnen insgesamt:</b> n.b. (76)  Relevante Analyse für Patientinnen mit Lymphknoten-beteiligung <sup>b</sup> : n.b. (20)  <b>Alter:</b> n.b. (n.b.) <b>Anzahl Patientinnen ausgeschlossen:</b> 12 <sup>c</sup> (wegen Protokollverstoßes, unvollständiger Durchführung der Chemotherapie oder fehlenden Anzeichen von involvierten LK )	n.b.	n.b.	<b>Histologie:</b> Plattenepithelkarzinom mit Metastasen in parametranen oder pelvinen Lymphknoten, oder Ausbreitung des Primärtumors in Gefäße oder beidem. <b>Grad I:</b> 10 <b>Grad II:</b> 32 <b>Grad III:</b> 34 <b>Weitere Charakteristika:</b> Status nach radikaler	45	12	19	- Alter: <65 - Plattenepithelkarzinom mit Metastasen in den parametranen oder pelvinen LK, Ausbreitung des Primärtumors in Gefäße, oder beides nach radikaler Hysterektomie - Tumorfremie Ränder - Postoperativer Karnofsky Performance Status >90 - Einverständnis-erklärung	n.b.

		<b>Loss to follow up: 7</b>			Hysterektomie und systematischer pelviner Lymphadenektomie					
<p>Legende: LK: Lymphknoten; n.b.: nicht berichtet; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie.</p> <p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet beziehen sich die beschriebenen Charakteristika auf die gesamte Studienpopulation.</p> <p>b: Bezieht sich auf die separate Analyse, die für PICO-Frage IX.2a relevant ist, d.h. Patientinnen mit positiven Lymphknoten und Radiotherapie oder keiner weiteren Therapie nach Lymphadenektomie unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie.</p> <p>c: nach Angaben der Autoren wurden 10 Patientinnen ausgeschlossen; die Diskrepanz von n=2 blieb unklar.</p>										

Tabelle 10: Beschreibung der Studiendurchführung

Studien_ID:	Intervention (n)	Vergleich (n)	Endpunkte, Subgruppen und Beobachtungszeitraum
Lahousen 1999 <sup>a</sup>	<p><b>Radiotherapie</b> totale externe pelvine Bestrahlung, mit 50 Gy und Vier-Felder-Technik ; Beginn spätestens 21 Tage nach der Operation.</p> <p>Gesamtgruppe (24)<sup>a</sup> Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung<sup>b</sup> (14)</p> <p><b>Chemotherapie</b> Gesamtgruppe (28)<sup>a</sup> Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung (19)</p>	<p><b>Beobachtung</b> Gesamtgruppe ( 24)<sup>a</sup> Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung<sup>b</sup> (6)</p>	<p><b>Endpunkte:</b> Gesamtüberleben, krankheitsbedingte Todesfälle, Rezidiv, Nebenwirkungen (milde Thrombozytopenie, Leukopenie, reversible partiale Alopecia, mild Nausea und Radiotherapie bedingte Komplikationen)</p> <p><b>Separate Analysen:</b> für Patientinnen mit den FIGO Stadien Ib, IIa, IIb, mit Gefäßeinbrüchen, mit Lymphknotenbeteiligung</p> <p><b>Beobachtungszeitraum:</b> 4.1 (Median), Range: 2–7 Jahre.</p>
<p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet beziehen sich die beschriebenen Charakteristika auf die gesamte Studienpopulation.</p> <p>b: Bezieht sich auf die separate Analyse, die für PICO-Frage IX.2a relevant ist, d.h. Patientinnen mit positiven Lymphknoten und Radiotherapie oder keiner weiteren Therapie nach Lymphadenektomie unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie.</p>			



#### 4.2.2 Risiko für Bias

Die Bewertung für das Risiko für Bias wurde auf Endpunktebene (Gesamtüberleben) durchgeführt. Eine Übersicht befindet sich in **Tabelle 13**.

Die Studie hatte ein unklares Risiko für Selektionsbias, da die Methode der Randomisierung nicht beschrieben wurde. Die drei Therapiegruppen waren vergleichbar bezüglich Alter, Stadium, Grading, Gefäßeinbrüchen, und Häufigkeit der Rezidive, aber nicht bezüglich Lymphknotenbefalls.

Ein weiterer Grund war die nicht beschriebene Verdeckung der Zuordnung zu den Studiengruppen.

Eine Verblindung von Patienten und Behandelnden wurde nicht beschrieben und wird daher als unklares Verzerrungsrisiko eingestuft. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist ebenfalls nicht berichtet. Da jedoch die Erhebung des Endpunktes Überleben eindeutig ist (tot oder lebendig), schätzten wir das Risiko für Bias als niedrig ein.

Die Patientinnen scheinen in den Gruppen analysiert worden zu sein, zu denen sie zugeteilt wurden. Unklar ist, ob wirklich alle Patienten, die randomisiert wurden auch analysiert wurden. So ist unklar, ob die Angaben für die Ausschlussgründe von 2 Patientinnen fehlten oder ob initial nur 86 statt 88 Patientinnen gescreent wurden. Außerdem machten die Autoren widersprüchliche Aussagen zu den Studienabläufen: „2 [were excluded] because of incomplete chemotherapy“ vs. „All patients completed adjuvant therapy“. Da die Angaben nicht eindeutig waren, wurde das Verzerrungsrisiko aufgrund der Datenanalyse als unklar eingestuft.

Ein hohes Verzerrungsrisiko ergab sich für den Umgang mit unvollständigen Daten. Von den 7 Patientinnen, die „lost to follow-up“ waren, befanden sich 2 in der Chemotherapiegruppe, 4 in der Radiotherapiegruppe und 1 in der Beobachtungsgruppe. Jedoch wird nicht beschrieben, wie mit diesen fehlenden Daten umgegangen wurde.

Es gibt ein hohes Risiko für weitere Verzerrungen: Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da sich kein unterschiedlicher Effekt in den Behandlungsgruppen zeigte und damit die Ergebnisse nach eigenen Angaben der Autoren nicht den Erwartungen entsprachen. Die Studie wurde ursprünglich so gepowert, dass sich in den drei Gruppen jeweils 50 Patientinnen hätten befinden müssen, um eine Verbesserung in der 5 Jahres – Überlebenswahrscheinlichkeit von 0.75 zu 0.95 zeigen zu können.

Tabelle 11: Ergebnisse zum Risiko für Bias

	Gruppenzuteilung	Verdeckte Zuordnung	Verblindung der Patientinnen	Verblindung der Behandelnden	Verblindung der Endpunkterheber (Overall Survival)	Datenanalyse	Umgang mit unvollständigen Daten	Selektive Berichterstattung	Gründe für mögliche weitere Verzerrungen
Lahousen 1999 <sup>a</sup>									
Risiko für Bias	Unklar	Unklar	Unklar	Unklar	Niedrig	Unklar	Hoch	Unklar	Hoch
Begründung	Methode der Randomisierung nicht beschrieben	Methode der Zuordnung wurde nicht beschrieben	Verblindung wurde nicht erwähnt	Verblindung wurde nicht erwähnt	Keine Verblindung, aber es wird angenommen dass der Endpunkt und dessen Erhebung nicht beeinflusst sind.	Keine explizite Aussage zum Zeitpunkt der Studienausschlüsse (vor/nach Randomisation). Der Ausschlussgrund „inkomplette Chemotherapie“ legt jedoch nahe, dass nicht alle randomisierten Patientinnen in die Analyse eingeflossen sind	<b>Loss-to-follow up:</b> Chemotherapiegruppe: 2  Radiotherapiegruppe: 1 Beobachtungsgruppe: 4 Umgang mit loss-to-follow-up in der Analyse nicht beschrieben	Endpunkte nicht a priori genannt	Vorzeitiger Abbruch der Studie, da sich kein Unterschied in den Behandlungsgruppen zeigte
a: Der Einfluss des hier beschriebenen Risikos für Bias ist für die Gesamtpopulation und für die Analysegruppe der Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung (PICO-Frage IX.2a) vergleichbar.									

### 4.2.3 Ergebnisse

In der Studie von Lahousen 1999 wurden drei Therapiegruppen miteinander verglichen: Chemotherapie (n = 28), Radiotherapie (n = 24) und keine adjuvante Therapie/ Beobachtung (n = 24). Für die Fragestellung IX.2 a „Hat eine pelvine Strahlentherapie bei pN1 pelvin nach therapeutischer LNE einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS?“ ist nur der Endpunkt Gesamtüberleben der separaten Analyse für Patientinnen mit positiven pelvinen Lymphknoten der Studiengruppen Radiotherapie (n = 14) und Beobachtung (n = 6) relevant. Es wurde kein signifikanter Unterschied in den 3 Therapiegruppen in Bezug auf das 5 Jahres - Gesamtüberleben gezeigt. Dies galt für die Gesamtpopulation der Studie (P=0.95), wie auch für die separate Analyse der Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung (P=0.99) (s. **Tabelle 14**). Weitere Ergebnisse der Studie sind für die Fragestellung IX.2a nicht relevant, jedoch in **Appendix 7** nachzulesen.

Insgesamt hatten 18 Patientinnen in der Gesamtpopulation ein Rezidiv. Die Behandlung des Rezidivs war bei 10/18 Patientinnen eine Radiotherapie (Chemotherapiegruppe: 4, Radiotherapiegruppe 2, Beobachtungsgruppe 4) und bei 8/18 Patientinnen eine Chemotherapie (Chemotherapiegruppe: 4, Radiotherapiegruppe 2, Beobachtungsgruppe 2). Inwiefern diese Fälle in die Analyse miteingeflossen sind, ist nicht beschrieben.

**Tabelle 12: Ergebnis 5- Jahresgesamtüberleben (Overall Survival) für Patientinnen mit positiven Lymphknoten**

Studie	Endpunkt	Zeitpunkt (Jahre)	Intervention: Chemotherapie		Intervention: Radiotherapie <sup>a</sup>		Vergleich: Beobachtung <sup>a</sup>		Effekt	Kommentare
			5-Jahresgesamtüberleben (n, Ereignisse)	N total, Patientinnen	5-Jahresgesamtüberleben (n, Ereignisse)	N total, Patientinnen	5-Jahresgesamtüberleben (n, Ereignisse)	N total, Patientinnen		
<b>Lahousen 1999</b>	<b>Overall Survival</b> (Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung)	5	79% <sup>b</sup> (n.b.)	19	64% <sup>b</sup> (n.b.)	14	80% <sup>b</sup> (n.b.)	6	Unterschied nicht signifikant (P=0.99) <sup>c</sup>	
<p>Legende: n.b.: nicht berichtet</p> <p>a: Bezieht sich auf die separate Analyse, die für PICO-Frage IX.2a relevant ist, d.h. Patientinnen mit positiven Lymphknoten und Radiotherapie oder keiner weiteren Therapie nach Lymphadenektomie unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie.</p> <p>b: Berechnet mit actuarial life-table,</p> <p>c: statistischer Vergleich mit Log-rank Test</p>										

#### 4.2.4 Analysen

Da insgesamt nur eine Studie bei der systematischen Suche gefunden wurde, wurden keine Analysen durchgeführt.

#### 4.2.5 Publikationsbias

Publikationsbias ist als unklar zu bewerten, da nur für eine PICO Frage eine relevante Studie identifiziert wurde. Auf die Darstellung des Funnel Plots wurde deshalb verzichtet.

#### 4.2.6 Beurteilung der Qualität der Evidenz nach GRADE

Nur zu PICO Frage IX.2a (Effekt von pelviner Radiotherapie im Vergleich zu Beobachtung bei pN1 pelvin nach therapeutischer Lymphonodektomie) fand sich eine Studie. Der RCT von **Lahousen 1999** untersuchte hierbei nur Gesamtüberleben. Die **Tabelle 15** stellt das Evidenzprofil nach GRADE dar. Sie enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse und die Beurteilung der Qualität der Gesamtevidenz.

In **Tabelle 16** sind die Ergebnisse für die PICO Frage IX.2a für den Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt. Da die Anzahl an Überlebenden nicht berichtet wurde oder ableitbar war (Loss-to-follow-up in der Untergruppe ist unklar), wird die Anzahl an Todesfällen für die Darstellung der Eventrate für die Prüf- und Vergleichsintervention verwendet.

Bei der Bewertung der Qualität der Evidenz wurden die folgenden Gesichtspunkte berücksichtigt:

Das Risiko für Bias wurde durch methodische Limitationen der Studie **Lahousen 1999** als schwerwiegend eingestuft. Die Qualität der Evidenz wurde deshalb um 1 Punkt abgewertet. Ausschlaggebend neben anderen methodologischen Limitationen, waren die fehlenden Angaben zur Verblindung der Randomisierung und der unklare Umgang mit fehlenden Daten.

Da bei der Beurteilung der Inkonsistenz der Evidenz mehrere Studien vorliegen müssten, kann dieser Aspekt eigentlich nicht beurteilt werden. Konvention ist hier die Qualität der Evidenz nicht herabzustufen.

Population, Vergleichs- und Prüfintervention und Endpunkt liessen sich direkt auf die Fragestellung der Leitlinie übertragen. Aus diesen Gründen erfolgte keine Abwertung für indirekte Evidenz.

Der Effekt der Studie von **Lahousen 1999** wurde als sehr unpräzise bewertet, da nur ein Teil der Gesamtstudienpopulation mit einer geringen Anzahl an Ereignissen relevant war. Außerdem wurde die Studie frühzeitig abgebrochen, da man „den gewünschten Effekt“ nicht fand und somit die nötige Stichprobengröße nicht erreicht. Die Qualität der Evidenz wurde deshalb um 2 Punkte abgewertet.

Der Publikationsbias konnte nicht bewertet werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde. Konvention ist hier die Qualität der Evidenz nicht herabzustufen.

Es gab keine Faktoren, die zu einer Höherstufung der Qualität der Evidenz führten.

Die Qualität der Gesamtevidenz ist als sehr niedrig zu bewerten.

**Tabelle 13 Evidenzprofil zu PICO Frage IX.2a**

**Author(s):** Lahousen 1999

**Date:** 2013-04-05

**Question:** Should pelvic radiotherapy vs observation after therapeutic LNE be used in women with initial diagnosis of cervical carcinoma and pN1 (Q IX. 2a)?

**Settings:** Multicentre

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pelvic radiotherapy	Observation after therapeutic LNE	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Overall Survival (follow-up median 4.1 years; assessed with: actuarial life-table)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency <sup>2</sup>	no serious indirectness <sup>3</sup>	very serious <sup>4</sup>	none	4/14 (28.6%) <sup>5,6</sup>	1/6 (16.7%) <sup>5,6</sup>	- <sup>7</sup>	17 fewer per 100 (from 17 fewer to 17 fewer) <sup>7</sup>	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

<sup>1</sup> Effects of risk of bias mostly unclear due to non- or underreporting. High risk of bias for incomplete outcome data and other risk of bias.

<sup>2</sup> no judgement possible, because only one study was available.

<sup>3</sup> no judgement, because the systematic review was designed to exactly correspond to the PICO-questions and no systematic review was included.

<sup>4</sup> due to very small sample size and event rate

<sup>5</sup> the event is the number of deaths

<sup>6</sup> the total is the total number of patients in the subgroup of patients with positive lymph nodes

<sup>7</sup> a relative risk was not calculated because the number of patients that survived was unclear.

Tabelle 14 Summary of Findings Table zu PICO Frage IX.2a

**IX. 2a: Pelvic Radiotherapy compared to observation after therapeutic LNE in women with initial diagnosis of cervical carcinoma (pN1)**

**Patient or population:** women with initial diagnosis of cervical carcinoma and pN1 (Q IX. 2a)

**Settings:** Multicentre

**Intervention:** pelvic radiotherapy

**Comparison:** observation after therapeutic LNE

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Observation after therapeutic LNE	Corresponding risk Pelvic radiotherapy				
<b>Overall Survival</b> actuarial life-table Follow-up: median 4.1 years	<b>17 per 100</b> <sup>1,2</sup>	<b>0 per 100</b> (0 to 0) <sup>1,2,3</sup>	Not estimable <sup>3</sup>	20 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ <b>very low</b> <sup>4,5,6,7</sup>	

\*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

<sup>1</sup> the event is the number of deaths

<sup>2</sup> the total is the total number of patients in the subgroup of patients with positive lymph nodes

<sup>3</sup> a relative risk was not calculated because the number of patients that survived was unclear.

<sup>4</sup> Effects of risk of bias mostly unclear due to non- or underreporting. High risk of bias for incomplete outcome data and other risk of bias.

<sup>5</sup> no judgement possible because only one study was available.

<sup>6</sup> no judgement because indirect comparisons were not considered, the systematic review was designed to exactly correspond to the PICO questions, and no systematic review was included.

<sup>7</sup> due to very small sample size and event rate

#### 4.2.7 Diskussion

Für Frage IX.2a wurde ein RCT gefunden und ausgewertet. Für alle anderen PICO Fragen fanden sich im Rahmen der Literatursuchen 1+2 keine weiteren Studien, die unsere Einschlusskriterien erfüllten. Diese Ergebnisse sind zum Teil vergleichbar mit den Ergebnissen des Cochrane Reviews Rogers et al. 2012 (9), der keine Evidenz für Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung gefunden hatte. Dieser Review hatte eine ähnliche Fragestellung wie die Schlüsselfragen IX.2a und b, beschränkte sich aber auf RCT und bestimmte FIGO Stadien. Aus letzterem Grund wurde, im Gegensatz zum hier vorliegenden Bericht, der RCT **Lahousen 1999** (8) ausgeschlossen.

In dem hier eingeschlossenen RCT von **Lahousen 1999** (8) waren die Ergebnisse der separaten Analyse für Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung relevant, die eine Untergruppe der Gesamtpopulation dieser Studie darstellte. In dieser Untergruppe wurde nur über einen für diesen Bericht relevanten Endpunkt (Gesamtüberleben) berichtet. Die Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied in der 5-Jahres Überlebenschance nach adjuvanter Chemotherapie, pelviner Strahlentherapie im Vergleich zu Beobachtung bei Patientinnen mit Zervixkarzinom mit pelvinen Lymphknoten nach Lymphadenektomie und Hysterektomie.

Viele Aspekte bei der Bewertung des Risikos für Bias blieben aufgrund des mangelnden Reportings unklar. Schlussendlich führte dies in der Gesamtbewertung des Risikos für Bias der Studie nach GRADE zu einer Herabstufung der Qualität der Evidenz.

Diese Studie schloss eine zu geringe Anzahl an Patientinnen ein, um einen aussagekräftigen Unterschied feststellen zu können. So wurde die Studie vorzeitig abgebrochen und die notwendige Stichprobengröße an Patientinnen nicht rekrutiert, da die Ergebnisse nicht den Erwartungen der Autoren entsprachen. Die Eventrate in der Studie (d.h. die Zahl der Todesfälle) ist insgesamt und besonders in der für uns relevanten Untergruppe sehr niedrig (jeweils <5 Todesfälle). Einige Patientinnen erhielten aufgrund eines Rezidivs eine zusätzliche Chemotherapie oder Strahlentherapie. Wie viele dieser Patientinnen in unserer Untergruppe weitere Therapien erhielten ist unklar. Die unterpowerete Studie ist somit weder ein Beleg für einen Nutzen, einen Schaden oder einen gleich guten Therapieeffekt einer pelvinen Strahlentherapie im Vergleich zu Beobachtung nach therapeutischer Lymphadenektomie und Hysterektomie.



## 5 Zusammenfassung

In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden die Fragen VII.1, VIII.3, VIII.4, VIII.10, IX.5, XIX.6 bzw. XI.1, IX.2a+b, IX.3a+b und X.4b entsprechend der zuvor im Protokoll beschriebenen Methodik behandelt. Für die Fragen VII.1, VIII.3, VIII.4 bzw. XI.1, IX.2b und IX.3a+b wurden keine RCT, Non-RCT, prospektive, vergleichende Beobachtungsstudien oder systematische Reviews gefunden. Zwei systematische Reviews, die sonst den Einschlusskriterien der Fragen VII.1, IX.6 bzw. IX.2a+b entsprachen, wurden ausgeschlossen, da sie keine relevanten Studien fanden. Zur Frage IX.2a wurde ein RCT gefunden und ausgewertet. Die Studie fand keinen signifikanten Unterschied in der 5-Jahres Überlebenschance nach adjuvanter Chemotherapie oder pelviner Strahlentherapie im Vergleich zu Beobachtung bei Patientinnen mit Zervixkarzinom mit pelvinalen Lymphknoten nach Lymphadenektomie und Hysterektomie. Aufgrund des schlechten Reportings und insbesondere der geringen Power der Studie, wurde die Qualität der Evidenz als sehr niedrig bewertet.

Die in diesem Bericht bearbeiteten Schlüsselfragen waren für die Leitliniengruppe alle von hoher klinischer Relevanz. Das Fehlen von qualitativ hochwertiger Evidenz zu diesen Fragen zeigt somit einen dringenden Forschungsbedarf auf.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*. 2009;64(5):669-77. Epub 2009/02/13.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(4):380-2.
3. Higgins JPT, Green S, Cochrane C. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. [Oxford]: Cochrane Collaboration; 2011 [21.03.2013]; Available from: <http://www.cochrane-handbook.org/>.
4. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*. 2007;7:10. Epub 2007/02/17.
5. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*. 1986;7(3):177-88.
6. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34. Epub 1997/10/06.
7. Baalbergen A, Veenstra Y, Stalpers L. Primary surgery versus primary radiotherapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.
8. Lahousen M, Haas J, Pickel H, Hackl A, Kurz C, Ogris H, et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter trial. *Gynecol Oncol*. 1999;73(2):196-201.
9. Rogers L, Siu SSN, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012.

## 7 Appendix

### Appendix 1 Suchstrategie für Literatursuche 1

#### Search 1: Cervical Cancer + Surgery + Radiochemotherapy

Embase (OvidSP):1974-2013/04/03 (wk13)

Searched 4.4.13

- 1 ((cervix\$ or cervical or cervices or endocervix or ectocervix) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or oncolog\$ or malignan\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or metastas\$ or metastas\$ or sarcoma\$ or adenom\$ or lesion\$ or squamous or SCC or SqCC or rhabdomyosarcoma\$ or neuroendocrine or neuro-endocrine)).ti,ab,ot,hw. (104484)
- 2 exp uterine cervix cancer/ (56912)
- 3 or/1-2 (104484)
- 4 exp surgery/ (3160647)
- 5 (Surg\$ or operat\$ or Colpohysterectom\$ or Colpo-hysterectom\$ or hysterocolpectom\$ or hysterocolpectom\$ or panhysterectom\$ or pan-hysterectom\$ or supervaginal amputat\$ or hysterectom\$).ti,ab,ot,hw. (2688137)
- 6 ((Uterus or uterine or cervi\$ or womb\$) adj3 (amputat\$ or extirpat\$ or remov\$ or excis\$)).ti,ab,ot,hw. (3240)
- 7 (LAVH or TLH or RRH or ARH or LRH or LAVRH or TMMR or LEER).ti,ab. (2645)
- 8 or/4-7 (4176288)
- 9 exp Chemoradiotherapy/ or (chemoradio\$ or chemoradia\$ or radiochemo\$ or chemoradio\$ or chemo-radia\$ or radio-chemo\$).ti,ab,ot,hw. (27838)
- 10 exp chemotherapy/ or (chemotherap\$ or chemo-therap\$).ti,ab,ot,hw. (520216)
- 11 Cisplatin/ or cisplatin derivative/ (115728)
- 12 (Cisplatin or cisplatinum or Platin or Adblplatin or biocisplatinum or biocysplatinum or blastolem or briplatin or cisplatine or cis platinum or cis-platinum or cisplatinio or cisplatyl or citoplatino or cytoplatin or cytosplat or diamine dichloroplatinum or diaminodichloroplatinum or diamminedichloroplatinum or dichlorodiammineplatinum or docistin).ti,ab,ot,hw,rn. (123547)
- 13 (Elvecis or kemoplat or lederplatin or mpi 5010 or mpi5010 or neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or platimine or platinex or Platinil or platinol or platinoxan or platiran or platistil or platistin or Platosin or randa or romcis or sicatem or "spi 077" or tecnoplatin or 15663-27-1 or 26035-31-4 or 96081-74-2).ti,ab,ot,hw,rn. (109865)
- 14 (platinum adj2 (diaminodichloride or diamino dichloride or diaminedichloride or diamminedichloride or dichlorodiamine)).ti,ab. (162)
- 15 (CDDP or cis ddp).ti,ab. (7666)
- 16 Fluorouracil/ or (Fluorouracil or 5-fluorouracil or 5-FU or accusite or actino-hermal or adrucil or carac or effluderm or efudex or efudix or efurix or f6627 or fivoflu or fluoro uracil or Fluoroblastin or fluoroplex or fluoruracil or fluouracil or fluoxan or fluracedyl or fluracil or fluracilium or fluril or fluoro uracil or fluroblastin or ifacil or nsc 18913 or nsc 19893 or nsc18913 or nsc19893 or oncofu or ro 2 9757 or ro 2-9757 or ro2 9757 or ro2-9757 or uflahex or utoral or verrumal or 51-21-8).ti,ab,ot,hw,rn. (103480)
- 17 Mitomycin/ or mitomycin derivative/ (13208)

- 18 (Ametine or ametycin or ametycine or datisan or metomit or mitocin c or mitocyn c or mitocyna or mitomicina-c or mitomycin C or mitomycine or mitosol or mitozytrex or mixandex or mutamycin or mytocine or mytomycin c or mytomycin c or mytozytrex or nsc 26980 or nsc26980 or vetio or 1404-00-8 or 50-07-7 or 74349-48-7).ti,ab,ot,hw,rn. (39591)
- 19 mmc.ti,ab. (7576)
- 20 Carboplatin/ or (Carboplatin or Paraplatin or blastocarb or boplatex or carboplat or carboplatino or carbosin or carbotec or carplan or cycloplatin or erbakar or ercar or ifacap or jm 8 or kemocarb or nsc 241240 or nsc241240 or oncocarbin or paraplatin or paraplatin-aq or paraplatine or 41575-94-4).ti,ab,ot,hw,rn. (41230)
- 21 CBDCA.ti,ab. (919)
- 22 Gemcitabine/ or (gemcitabine or Gemzar or difluorodeoxycytidine or gemcite or ly 188011 or ly188011 or 103882-84-4 or 95058-81-4).ti,ab,ot,hw,rn. (29369)
- 23 Ifosfamide/ or (Ifosfamide or Ifex or asta 2 4942 or asta 24942 or asta 4942 or asta z 4942 or asta z4942 or asta24942 or asta4942 or cuantil or cyfos or farmamide or holoxan or ifex mesnex or ifo-cell or ifolem or ifomide or ifosfamid or ifoxan or ipamide or iphosphamide or iphox or isocyclophosphamide or isoendoxan or isofosfamide or isophosphamide or mitoxana or mjf 9325 or mjf9325 or naxamide or nsc 109724 or nsc109724 or tronoxal or z 4942 or z4942 or 3778-73-2).ti,ab,ot,hw,rn. (22268)
- 24 exp anthracycline antibiotic agent/ or (anthracyclin\$ or Aclacinomycin or aclarubicin or adriamycinone or aklavinone or aldoxorubicin or amrubicin or annamycin or barminomycin or berubicin or carubicin or cinerubin A or cinerubin B or daunomycinone or daunorubicinol or decilorubicin or detorubicin or ditrisarubicin B or doxorubicinol or epirubicinol or epsilon rhodomycinone or esorubicin or galarubicin or idarubicin or idarubicinol or ladirubicin or leurubicin or nemorubicin or oxaunomycin or pirarubicin or pyrromycinone or rhodomycin A or rodorubicin or ruboxyl or sabarubicin or valrubicin or viriplanin A or zoptarelin doxorubicin or zorubicin).ti,ab,ot,hw,rn. (169185)
- 25 Daunorubicin/ or daunorubicin derivative/ or (daunorubicin or cerubidin or cerubidine or dannomycin or daunamycin or daunarubicin or dauno rubidomycin or daunobin or daunoblastin or daunoblastina or daunoblastine or daunomycin or daunomycine or daunorrubicina or daunorubicine or daunorubidomycin or daunorubimycin or daunoxome or daurorubicin or duanomycin or duanorubicin or fi 6339 or fi6339 or maxidauno or "ndc 0082 4155" or ndc 0082-4155 or "ndc 00824155" or ndc0082 4155 or ndc0082-4155 or ndc00824155 or nsc 82 151 or nsc 82151 or nsc82151 or rp 13057 or rp13057 or rubidiomycin or rubidomycin or rubidomycine or rubilem or trixilem or 12707-28-7 or 20830-81-3 or 23541-50-6).ti,ab,ot,hw,rn. (24397)
- 26 Doxorubicin/ or doxorubicin derivative/ or (Doxorubicin or adriablastin or adriablastina or adriablastine or adriacin or adriamicina or adriamicine or Adriamycin or adriamicina or Adriblastin or adriblastina or adriblastine or adrim or adrimedac or adrubicin or amminac or caelix or caelyx or carcinocin or doxorubicin or dox sl or doxil or doxolem or doxor lyo or doxorubicine or doxorubin or evacet or farmiblastina or fi 106 or fi106 or ifadox or lipodox or myocet or nsc 123127 or nsc123127 or rastocin or resmycin or rp 25253 or rp25253 or rubex or rubidox or sarcodoxome or tlc d 99 or 23214-92-8 or 25316-40-9).ti,ab,ot,hw,rn. (132827)
- 27 Epirubicin/ or (epirubicin or binarin or ellence or epi-cell or epiadriamycin or epidoxo or epidoxorubicin or epidx or epifil or epilem or farmorubicin or farmorubicina or farmorubicine or imi 28 or imi28 or nsc 256942 or nsc256942 or pharmorubicin or pharmorubicine or pharmorubucin rd or pidorubicin or 56390-09-1 or 56420-45-2).ti,ab,ot,hw,rn. (20503)

- 28 exp Bleomycin/ or (Bleomycin or bileco or bl 19125 or bl19125 or blanoxan or blenamax or blenoxane or bleo or bleocin or bleocina or bleocris or bleolem or bleomicina or bleomycine or bleomycins or bleomycinum or blexit or blocamicina or bloicin-s or nsc 125066 or nsc125066 or 11056-06-7 or 9041-93-4).ti,ab,ot,hw,rn. (41455)
- 29 Idarubicin/ or idarubicin derivative/ or (idarubicin or damycin or idamycin or idaralem or imi 30 or imi30 or nsc 256439 or nsc256439 or zavedos or 57852-57-0 or 58957-92-9).ti,ab,ot,hw,rn. (7310)
- 30 Mitoxantrone/ or (mitoxantrone or cl 232315 or cl232315 or dhad or Dhaq or domitrone or elsep or formyxan or misostol or mitoxanthrone or mitoxantrona or mitoxgen or mitozantrone or mitroxantrone or mitroxone or neotalem or norexan or novanthron or novantron or novantrone or now 85 34 or now 8534 or now8534 or nsc 279836 or nsc 301739 or nsc 301739d or nsc279836 or nsc301739 or nsc301739d or oncotron or onkotrone or 65271-80-9 or 70476-82-3).ti,ab,ot,hw,rn. (18381)
- 31 (Bleomycetin or pingyangmycin or 11116-32-8 or 11116-31-7 or boanmycin or 37293-17-7 or 9060-10-0).ti,ab,ot,hw,rn. (736)
- 32 taxane derivative/ or paclitaxel derivative/ or paclitaxel/ or docetaxel/ or (taxane or taxanes).ti,ab,ot,hw,rn. (80918)
- 33 (paclitaxel or "abi 007" or abi007 or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or onxol or paclitaxel or paxcel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan or 33069-62-4).ti,ab,ot,hw,rn. (63524)
- 34 (docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or texot or 114977-28-5).ti,ab,ot,hw,rn. (30404)
- 35 Navelbine/ or (navelbine or eunades or navelbin or vinbine or vinelbine or vinorelbine or 71486-22-1).ti,ab,ot,hw,rn. (12425)
- 36 or/10-35 (711401)
- 37 exp radiotherapy/ or (Radiotherap\$ or irradiat\$ or radiotreatment\$ or radio-treatment\$).ti,ab,ot,hw. (541728)
- 38 ((Radio or radiation or roentgen or rontgen) adj3 (treatment\$ or therap\$)).ti,ab,ot,hw. (89067)
- 39 (bioradiant adj3 therap\$).ti,ab,ot,hw. (0)
- 40 or/37-39 (562098)
- 41 36 and 40 (146317)
- 42 9 or 41 (152966)
- 43 3 and 8 and 42 (4285)
- 44 animal/ (1821361)
- 45 animal experiment/ (1677284)
- 46 (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,ot,hw. (5650705)
- 47 or/44-46 (5650705)
- 48 exp human/ (14339342)
- 49 human experiment/ (310709)
- 50 or/48-49 (14340778)
- 51 47 not (47 and 50) (4527981)
- 52 43 not 51 (4272)

53 remove duplicates from 52 (4177)

54 **limit 53 to embase (3697)**

**Medline (OvidSP):1946-2013/03/wk4**

**Searched 4.4.13**

1 ((cervix\$ or cervical or cervices or endocervix or ectocervix) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or oncolog\$ or malignan\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or metasta\$ or metastas\$ or sarcoma\$ or adenom\$ or lesion\$ or squamous or SCC or SqCC or rhabdomyosarcoma\$ or neuroendocrine or neuro-endocrine)).ti,ab,ot,hw. (77807)

2 Uterine Cervical Neoplasms/ (55859)

3 or/1-2 (77807)

4 exp Specialties, Surgical/ (148880)

5 (Surg\$ or operat\$ or Colpohysterectom\$ or Colpo-hysterectom\$ or hysterocolpectom\$ or hystero-colpectom\$ or panhysterectom\$ or pan-hysterectom\$ or supervaginal amputat\$ or hysterectom\$).ti,ab,ot,hw. (1784797)

6 ((Uterus or uterine or cervi\$ or womb\$) adj3 (amputat\$ or extirpat\$ or remov\$ or excis\$)).ti,ab,ot,hw. (2345)

7 (LAVH or TLH or RRH or ARH or LRH or LAVRH or TMMR or LEER).ti,ab. (1762)

8 or/4-7 (1849142)

9 exp Chemoradiotherapy/ or (chemoradio\$ or chemoradia\$ or radiochemo\$ or chemoradio\$ or chemo-radia\$ or radio-chemo\$).ti,ab,ot,hw. (16191)

10 exp Drug Therapy/ or exp Antineoplastic Agents/ or (chemotherap\$ or chemotherap\$).ti,ab,ot,hw. (1698560)

11 Cisplatin/ or (Cisplatin or cisplatinum or Platin or Adblplatin or biocisplatinum or biocisplatinum or blastolem or briplatin or cisplatine or cis platinum or cis-platinum or cisplatino or cisplatyl or citoplatino or cytoplatin or cytosplat or diamine dichloroplatinum or diaminodichloroplatinum or diamminedichloroplatinum or dichlorodiammineplatinum or docistin).ti,ab,ot,hw,rn. (53183)

12 (Elvecis or kemoplat or lederplatin or mpi 5010 or mpi5010 or neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or platimine or platinex or Platinil or platinol or platinoxan or platiran or platistil or platistin or Platosin or randa or romcis or sicatem or "spi 077" or tecnoplatin or 15663-27-1 or 26035-31-4 or 96081-74-2).ti,ab,ot,hw,rn. (38167)

13 (platinum adj2 (diaminodichloride or diamino dichloride or diaminedichloride or diamminedichloride or dichlorodiamine)).ti,ab. (107)

14 (CDDP or cis ddp).ti,ab. (6156)

15 exp Fluorouracil/ or (Fluorouracil or 5-fluorouracil or 5-FU or accusite or actino-hermal or adrucil or carac or effluderm or efudex or efudix or efurix or f6627 or fivoflu or fluoro uracil or Fluoroblastin or fluoroplex or fluoruracil or fluouracil or fluoxan or fluracedyl or fluracil or fluracilium or fluril or fluoro uracil or fluoroblastin or ifacil or nsc 18913 or nsc 19893 or nsc18913 or nsc19893 or oncofu or ro 2 9757 or ro 2-9757 or ro2 9757 or ro2-9757 or uflahex or utoral or verrumal or 51-21-8).ti,ab,ot,hw,rn. (43404)

16 exp Mitomycins/ or (Ameticine or ametycin or ametycine or datisan or metomit or mitocin c or mitocyn c or mitocyna or mitomicina-c or mitomycin C or mitomycine or mitosol or mitozytrex or mixandex or mutamycin or mytocine or mytomycin c or mytomycin c or mytozytrex or nsc 26980 or nsc26980 or vetio or 1404-00-8 or 50-07-7 or 74349-48-7).ti,ab,ot,hw,rn. (17883)

- 17 mmc.ti,ab. (5979)
- 18 Carboplatin/ or (Carboplatin or Paraplatin or blastocarb or boplatex or carboplat or carboplatino or carbosin or carbotec or carplan or cycloplatin or erbakar or ercar or ifacap or jm 8 or kemocarb or nsc 241240 or nsc241240 or oncocarbin or paraplatin or paraplatin-aq or paraplatine or 41575-94-4).ti,ab,ot,hw,rn. (11327)
- 19 CBDCA.ti,ab. (711)
- 20 (gemcitabine or Gemzar or difluorodeoxycytidine or gemcite or ly 188011 or ly188011 or 103882-84-4 or 95058-81-4).ti,ab,ot,hw,rn. (8648)
- 21 Ifosfamide/ or (Ifosfamide or Ifex or asta 2 4942 or asta 24942 or asta 4942 or asta z 4942 or asta z4942 or asta24942 or asta4942 or cuantil or cyfos or farmamide or holoxan or ifex mesnex or ifo-cell or ifolem or ifomide or ifosfamid or ifoxan or ipamide or iphosphamide or iphox or isocyclophosphamide or isoendoxan or isofosfamide or isophosphamide or mitoxana or mjf 9325 or mjf9325 or naxamide or nsc 109724 or nsc109724 or tronoxal or z 4942 or z4942 or 3778-73-2).ti,ab,ot,hw,rn. (5582)
- 22 exp Anthracyclines/ or (anthracyclin\$ or Aclacinomycin or aclarubicin or adriamycinone or aklavinone or aldorubicin or amrubicin or annamycin or barminomycin or berubicin or carubicin or cinerubin A or cinerubin B or daunomycinone or daunorubicinol or decilorubicin or detorubicin or ditrisarubicin B or doxorubicinol or epirubicinol or epsilon rhodomycinone or esorubicin or galarubicin or idarubicin or idarubicinol or ladirubicin or leurubicin or nemorubicin or oxaunomycin or pirarubicin or pyrromycinone or rhodomycin A or rodorubicin or ruboxyl or sabarubicin or valrubicin or viriplanin A or zoptarelin doxorubicin or zorubicin).ti,ab,ot,hw,rn. (55399)
- 23 exp Daunorubicin/ or (daunorubicin or cerubidin or cerubidine or dannomycin or daunamycin or daunarubicin or dauno rubidomycin or daunobin or daunoblastin or daunoblastina or daunoblastine or daunomycin or daunomycine or daunorrubicina or daunorubicine or daunorubidomycin or daunorubimycin or daunoxome or daurorubicin or duanomycin or duanorubicin or fi 6339 or fi6339 or maxidauno or "ndc 0082 4155" or ndc 0082-4155 or "ndc 00824155" or ndc0082 4155 or ndc0082-4155 or ndc00824155 or nsc 82 151 or nsc 82151 or nsc82151 or rp 13057 or rp13057 or rubidiomycin or rubidomycin or rubidomycine or rubilem or trixilem or 12707-28-7 or 20830-81-3 or 23541-50-6).ti,ab,ot,hw,rn. (49403)
- 24 exp Doxorubicin/ or (Doxorubicin or adriablastin or adriablastina or adriablastine or adriacin or adriamicina or adriamicine or Adriamycin or adriamycina or Adriblastin or adriblastina or adriblastine or adrim or adrimedac or adrubicin or amminac or caelix or caelyx or carcinocin or doxorubicin or dox sl or doxil or doxolem or doxor lyo or doxorubicine or doxorubin or evacet or farmiblastina or fi 106 or fi106 or ifadox or lipodox or myocet or nsc 123127 or nsc123127 or rastocin or resmycin or rp 25253 or rp25253 or rubex or rubidox or sarcodoxome or tlc d 99 or 23214-92-8 or 25316-40-9).ti,ab,ot,hw,rn. (51435)
- 25 Epirubicin/ or (epirubicin or binarin or ellence or epi-cell or epiadriamycin or epidoxo or epidoxorubicin or epidx or epifil or epilem or farmorubicin or farmorubicina or farmorubicine or imi 28 or imi28 or nsc 256942 or nsc256942 or pharmorubicin or pharmorubicine or pharmorubucin rd or pidorubicin or 56390-09-1 or 56420-45-2).ti,ab,ot,hw,rn. (5384)
- 26 exp Bleomycin/ or (Bleomycin or bileco or bl 19125 or bl19125 or blanoxan or blenamax or blenoxane or bleo or bleocin or bleocina or bleocris or bleolem or bleomicina or bleomycine or bleomycins or bleomycinum or blexit or blocamicina or bloicin-s or nsc 125066 or nsc125066 or 11056-06-7 or 9041-93-4).ti,ab,ot,hw,rn. (15658)

- 27 Idarubicin/ or (idarubicin or damycin or idamycin or idaralem or imi 30 or imi30 or nsc 256439 or nsc256439 or zavedos or 57852-57-0 or 58957-92-9).ti,ab,ot,hw,rn. (1816)
- 28 Mitoxantrone/ or (mitoxantrone or cl 232315 or cl232315 or dhad or Dhaq or domitrone or elsep or formyxan or misostol or mitoxanthrone or mitoxantrona or mitoxgen or mitozantrone or mitroxantrone or mitroxone or neotalem or norexan or novanthron or novantron or novantrone or now 85 34 or now 8534 or now8534 or nsc 279836 or nsc 301739 or nsc 301739d or nsc279836 or nsc301739 or nsc301739d or oncotron or onkotrone or 65271-80-9 or 70476-82-3).ti,ab,ot,hw,rn. (5149)
- 29 (Bleomycetin or pingyangmycin or 11116-32-8 or 11116-31-7 or boanmycin or 37293-17-7 or 9060-10-0).ti,ab,ot,hw,rn. (264)
- 30 exp Taxoids/ or (taxane or taxanes).ti,ab,ot,hw,rn. (25080)
- 31 (paclitaxel or "abi 007" or abi007 or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or onxol or paclitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan or 33069-62-4).ti,ab,ot,hw,rn. (23811)
- 32 (docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or texot or 114977-28-5).ti,ab,ot,hw,rn. (8240)
- 33 (navelbine or eunades or navelbin or vinbine or vinelbine or vinorelbine or 71486-22-1).ti,ab,ot,hw,rn. (2996)
- 34 or/10-33 (1713935)
- 35 exp Radiotherapy/ or (Radiotherap\$ or irradiat\$ or radiotreatment\$ or radio-treatment\$).ti,ab,ot,hw. (310877)
- 36 ((Radio or radiation or roentgen or rontgen) adj3 (treatment\$ or therap\$)).ti,ab,ot,hw. (57965)
- 37 (bioradiant adj3 therap\$).ti,ab,ot,hw. (0)
- 38 or/35-37 (334060)
- 39 34 and 38 (95050)
- 40 9 or 39 (100702)
- 41 3 and 8 and 40 (1941)
- 42 animals/ not (animals/ and humans/) (3707168)
- 43 41 not 42 (1938)
- 44 remove duplicates from 43 (1918)**

**Medline In-Process & Other Non-Indexed Citation (OvidSP): up to 2013/04/03**

**Medline Daily Update (OvidSP): up to 2013/04/03**

**Searched 4.4.13**

- 1 ((cervix\$ or cervical or cervices or endocervix or ectocervix) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or oncolog\$ or malignan\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or metastas\$ or metastas\$ or sarcoma\$ or adenom\$ or lesion\$ or squamous or SCC or SqCC or rhabdomyosarcoma\$ or neuroendocrine or neuro-endocrine)).ti,ab,ot,hw. (2921)
- 2 Uterine Cervical Neoplasms/ (20)
- 3 or/1-2 (2921)
- 4 exp Specialties, Surgical/ (66)



- 5 (Surg\$ or operat\$ or Colpohysterectom\$ or Colpo-hysterectom\$ or hysterocolpectom\$ or hysterocolpectom\$ or panhysterectom\$ or pan-hysterectom\$ or supervaginal amputat\$ or hysterectom\$).ti,ab,ot,hw. (112943)
- 6 ((Uterus or uterine or cervi\$ or womb\$) adj3 (amputat\$ or extirpat\$ or remov\$ or excis\$)).ti,ab,ot,hw. (149)
- 7 (LAVH or TLH or RRH or ARH or LRH or LAVRH or TMMR or LEER).ti,ab. (124)
- 8 or/4-7 (113152)
- 9 exp Chemoradiotherapy/ or (chemoradio\$ or chemoradia\$ or radiochemo\$ or chemo-radio\$ or chemo-radia\$ or radio-chemo\$).ti,ab,ot,hw. (1332)
- 10 exp Drug Therapy/ or exp Antineoplastic Agents/ or (chemotherap\$ or chemotherap\$).ti,ab,ot,hw. (14109)
- 11 Cisplatin/ or (Cisplatin or cisplatinum or Platin or Adblplatin or biocisplatinum or biocysplatinum or blastolem or briplatin or cisplatine or cis platinum or cis-platinum or cisplatinio or cisplatyl or citoplatino or cytoplatin or cytosplat or diamine dichloroplatinum or diaminodichloroplatinum or diamminedichloroplatinum or dichlorodiammineplatinum or docistin).ti,ab,ot,hw,rn. (2184)
- 12 (Elvecis or kemoplat or lederplatin or mpi 5010 or mpi5010 or neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or platimine or platinex or Platinil or platinol or platinoxan or platiran or platistil or platistin or Platosin or randa or romcis or sicatem or "spi 077" or tecnoplatin or 15663-27-1 or 26035-31-4 or 96081-74-2).ti,ab,ot,hw,rn. (20)
- 13 (platinum adj2 (diaminodichloride or diamino dichloride or diaminedichloride or diamminedichloride or dichlorodiamine)).ti,ab. (0)
- 14 (CDDP or cis ddp).ti,ab. (213)
- 15 exp Fluorouracil/ or (Fluorouracil or 5-fluorouracil or 5-FU or accusite or actino-hermal or adrucil or carac or effluderm or efudex or efudix or efurix or f6627 or fivoflu or fluoro uracil or Fluoroblastin or fluoroplex or fluoruracil or fluouracil or fluoxan or fluracedyl or fluracil or fluracilium or fluril or fluoro uracil or fluroblastin or ifacil or nsc 18913 or nsc 19893 or nsc18913 or nsc19893 or oncofu or ro 2 9757 or ro 2-9757 or ro2 9757 or ro2-9757 or uflahex or utoral or verrumal or 51-21-8).ti,ab,ot,hw,rn. (1278)
- 16 exp Mitomycins/ or (Ameticine or ametycin or ametycine or datisan or metomit or mitocin c or mitocyn c or mitocyna or mitomicina-c or mitomycin C or mitomycine or mitosol or mitozytrex or mixandex or mutamycin or mytocine or mytomicin c or mytomycin c or mytozytrex or nsc 26980 or nsc26980 or vetio or 1404-00-8 or 50-07-7 or 74349-48-7).ti,ab,ot,hw,rn. (354)
- 17 mmc.ti,ab. (324)
- 18 Carboplatin/ or (Carboplatin or Paraplatin or blastocarb or boplatex or carboplat or carboplatino or carbosin or carbotec or carplan or cycloplatin or erbakar or ercar or ifacap or jm 8 or kemocarb or nsc 241240 or nsc241240 or oncocarbin or paraplatin or paraplatin-aq or paraplatine or 41575-94-4).ti,ab,ot,hw,rn. (526)
- 19 CBDCA.ti,ab. (19)
- 20 (gemcitabine or Gemzar or difluorodeoxycytidine or gemcite or ly 188011 or ly188011 or 103882-84-4 or 95058-81-4).ti,ab,ot,hw,rn. (677)
- 21 Ifosfamide/ or (Ifosfamide or Ifex or asta 2 4942 or asta 24942 or asta 4942 or asta z 4942 or asta z4942 or asta24942 or asta4942 or cuantil or cyfos or farmamide or holoxan or ifex mesnex or ifo-cell or ifolem or ifomide or ifosfamid or ifoxan or ipamide or iphosphamide or iphox or isocyclophosphamide or isoendoxan or isofosfamide or

isophosphamide or mitoxana or mjf 9325 or mjf9325 or naxamide or nsc 109724 or nsc109724 or tronoxal or z 4942 or z4942 or 3778-73-2).ti,ab,ot,hw,rn. (168)

22 exp Anthracyclines/ or (anthracyclin\$ or Aclacinomycin or aclarubicin or adriamycinone or aklavinone or aldoxorubicin or amrubicin or annamycin or barminomycin or berubicin or carubicin or cinerubin A or cinerubin B or daunomycinone or daunorubicinol or decilorubicin or detorubicin or ditrisarubicin B or doxorubicinol or epirubicinol or epsilon rhodomycinone or esorubicin or galarubicin or idarubicin or idarubicinol or ladirubicin or leurubicin or nemorubicin or oxaunomycin or pirarubicin or pyrromycinone or rhodomycin A or rodorubicin or ruboxyl or sabarubicin or valrubicin or viriplanin A or zoptarelin doxorubicin or zorubicin).ti,ab,ot,hw,rn. (468)

23 exp Daunorubicin/ or (daunorubicin or cerubidin or cerubidine or dannomycin or daunamycin or daunarubicin or dauno rubidomycin or daunobin or daunoblastin or daunoblastina or daunoblastine or daunomycin or daunomycine or daunorrubicina or daunorubicine or daunorubidomycin or daunorubimycin or daunoxome or daurorubicin or duanomycin or duanorubicin or fi 6339 or fi6339 or maxidauno or "ndc 0082 4155" or ndc 0082-4155 or "ndc 00824155" or ndc0082 4155 or ndc0082-4155 or ndc00824155 or nsc 82 151 or nsc 82151 or nsc82151 or rp 13057 or rp13057 or rubidiomycin or rubidomycin or rubidomycine or rubilem or trixilem or 12707-28-7 or 20830-81-3 or 23541-50-6).ti,ab,ot,hw,rn. (140)

24 exp Doxorubicin/ or (Doxorubicin or adriablastin or adriablastina or adriablastine or adriacin or adriamicina or adriamicine or Adriamycin or adriamycina or Adriblastin or adriblastina or adriblastine or adrim or adrimedac or adrubicin or amminac or caelix or caelyx or carcinocin or doxorubicin or dox sl or doxil or doxolem or doxor lyo or doxorubicine or doxorubin or evacet or farmiblastina or fi 106 or fi106 or ifadox or lipodox or myocet or nsc 123127 or nsc123127 or rastocin or resmycin or rp 25253 or rp25253 or rubex or rubidox or sarcodoxome or tlc d 99 or 23214-92-8 or 25316-40-9).ti,ab,ot,hw,rn. (1525)

25 Epirubicin/ or (epirubicin or binarin or ellence or epi-cell or epiadriamycin or epidoxo or epidoxorubicin or epidx or epifil or epilem or farmorubicin or farmorubicina or farmorubicine or imi 28 or imi28 or nsc 256942 or nsc256942 or pharmorubicin or pharmorubicine or pharmorubucin rd or pidorubicin or 56390-09-1 or 56420-45-2).ti,ab,ot,hw,rn. (195)

26 exp Bleomycin/ or (Bleomycin or bileco or bl 19125 or bl19125 or blanoxan or blenamax or blenoxane or bleo or bleocin or bleocina or bleocris or bleolem or bleomicina or bleomycine or bleomycins or bleomycinum or blexit or blocamicina or bloicin-s or nsc 125066 or nsc125066 or 11056-06-7 or 9041-93-4).ti,ab,ot,hw,rn. (307)

27 Idarubicin/ or (idarubicin or damycin or idamycin or idaralem or imi 30 or imi30 or nsc 256439 or nsc256439 or zavedos or 57852-57-0 or 58957-92-9).ti,ab,ot,hw,rn. (46)

28 Mitoxantrone/ or (mitoxantrone or cl 232315 or cl232315 or dhad or Dhaq or domitrone or elsep or formyxan or misostol or mitoxanthrone or mitoxantrona or mitoxgen or mitozantrone or mitroxantrone or mitroxone or neotalem or norexan or novantron or novantron or novantrone or now 85 34 or now 8534 or now8534 or nsc 279836 or nsc 301739 or nsc 301739d or nsc279836 or nsc301739 or nsc301739d or oncotron or onkotrone or 65271-80-9 or 70476-82-3).ti,ab,ot,hw,rn. (146)

29 (Bleomycetin or pingyangmycin or 11116-32-8 or 11116-31-7 or boanmycin or 37293-17-7 or 9060-10-0).ti,ab,ot,hw,rn. (27)

30 exp Taxoids/ or (taxane or taxanes).ti,ab,ot,hw,rn. (378)

31 (paclitaxel or "abi 007" or abi007 or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol

- or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or onxol or paclitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan or 33069-62-4).ti,ab,ot,hw,rn. (1237)
- 32 (docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or texot or 114977-28-5).ti,ab,ot,hw,rn. (644)
- 33 (navelbine or eunades or navelbin or vinbine or vinelbine or vinorelbine or 71486-22-1).ti,ab,ot,hw,rn. (150)
- 34 or/10-33 (18201)
- 35 exp Radiotherapy/ or (Radiotherap\$ or irradiat\$ or radiotreatment\$ or radio-treatment\$).ti,ab,ot,hw. (16434)
- 36 ((Radio or radiation or roentgen or rontgen) adj3 (treatment\$ or therap\$)).ti,ab,ot,hw. (2849)
- 37 (bioradiant adj3 therap\$).ti,ab,ot,hw. (0)
- 38 or/35-37 (18282)
- 39 34 and 38 (2977)
- 40 9 or 39 (3828)
- 41 3 and 8 and 40 (87)
- 42 animals/ not (animals/ and humans/) (1211)
- 43 41 not 42 (87)
- 44 remove duplicates from 43 (87)**

**Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (Cochrane Library Issue 3:2013) (Wiley)**  
**Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Cochrane Library Issue 3:2013) (Wiley)**

**Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (Cochrane Library Issue 1:2013) (Wiley)**  
**Searched 4.4.13**

- #1 (cervix\* or cervical or cervices or endocervix or ectocervix) near/5 (cancer\* or neoplas\* or oncolog\* or malignan\* or tumour\* or tumor\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\* or metasta\* or meta-sta\* or sarcoma\* or adenom\* or lesion\* or squamous or SCC or SqCC or rhabdomyosarcoma\* or neuroendocrine or neuro-endocrine)  
 2884
- #2 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] this term only 1491
- #3 #1 or #2 2884
- #4 MeSH descriptor: [Specialties, Surgical] explode all trees 1445
- #5 (Surg\* or operat\* or Colpohysterectom\* or Colpo-hysterectom\* or hysterocolpectom\* or hysterocolpectom\* or panhysterectom\* or pan-hysterectom\* or supervaginal amputat\* or hysterectom\*) 124783
- #6 (Uterus or uterine or cervi\* or womb\*) near/3 (amputat\* or extirpat\* or remov\* or excis\*) 179
- #7 (LAVH or TLH or RRH or ARH or LRH or LAVRH or TMMR or LEER):ti,ab 88
- #8 #4 or #5 or #6 or #7 125134
- #9 MeSH descriptor: [Chemoradiotherapy] explode all trees 44
- #10 (chemoradio\* or chemoradia\* or radiochemo\* or chemo-radio\* or chemo-radia\* or radio-chemo\*) 1710
- #11 #9 or #10 1710
- #12 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees 108118

- #13 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees 8900
- #14 (chemotherap\* or chemo-therap\*) 31981
- #15 MeSH descriptor: [Cisplatin] this term only 3063
- #16 (Cisplatin or cisplatinum or Platin or Aiplatin or biocisplatinum or biocysplatinum or blastolem or briplatin or cisplatine or cis platinum or cis-platinum or cisplatinio or cisplatyl or citoplatino or cytoplatin or cytosplat or diamine dichloroplatinum or diaminodichloroplatinum or diamminedichloroplatinum or dichlorodiammineplatinum or docistin) 6630
- #17 (Elvecis or kemoplat or lederplatin or mpi 5010 or mpi5010 or neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or platimine or platinex or Platinil or platinol or platinoxan or platiran or platistil or platistin or Platosin or randa or romcis or sicatem or "spi 077" or tecnoplatin or 15663-27-1 or 26035-31-4 or 96081-74-2) 42
- #18 (platinum near/2 (diaminodichloride or diamino dichloride or diaminedichloride or diamminedichloride or dichlorodiamine)):ti,ab 5
- #19 (CDDP or cis ddp):ti,ab 560
- #20 MeSH descriptor: [Fluorouracil] explode all trees 3578
- #21 (Fluorouracil or 5-fluorouracil or 5-FU or accusite or actino-hermal or adrucil or carac or effluderm or efudex or efudix or efurix or f6627 or fivoflu or fluoro uracil or Fluoroblastin or fluoroplex or fluoruracil or fluouracil or fluoxan or fluracedyl or fluracil or fluracilium or fluril or fluoro uracil or fluroblastin or ifacil or nsc 18913 or nsc 19893 or nsc18913 or nsc19893 or oncofu or ro 2 9757 or ro 2-9757 or ro2 9757 or ro2-9757 or uflahex or utoral or verrumal or 51-21-8) 6522
- #22 MeSH descriptor: [Mitomycins] explode all trees 995
- #23 (Ameticine or ametycin or ametycine or datisan or metomit or mitocin c or mitocyn c or mitocyna or mitomicina-c or mitomycin C or mitomycine or mitosol or mitozytrex or mixandex or mutamycin or mytocine or mytomycin c or mytomycin c or mytozytrex or nsc 26980 or nsc26980 or vetio or 1404-00-8 or 50-07-7 or 74349-48-7) 1595
- #24 mmc:ti,ab 653
- #25 MeSH descriptor: [Carboplatin] explode all trees 885
- #26 (Carboplatin or Paraplatin or blastocarb or boplatex or carboplat or carboplatino or carbosin or carbotec or carplan or cycloplatin or erbakar or ercar or ifacap or jm 8 or kemocarb or nsc 241240 or nsc241240 or oncocarbin or paraplatin or paraplatin-aq or paraplatine or 41575-94-4) 9923
- #27 CBDCA:ti,ab 99
- #28 (gemcitabine or Gemzar or difluorodeoxycytidine or gemcite or ly 188011 or ly188011 or 103882-84-4 or 95058-81-4) 1297
- #29 MeSH descriptor: [Ifosfamide] this term only 385
- #30 (Ifosfamide or Ifex or asta 2 4942 or asta 24942 or asta 4942 or asta z 4942 or asta z4942 or asta24942 or asta4942 or cuantil or cyfos or farmamide or holoxan or ifex mesnex or ifo-cell or ifolem or ifomide or ifosfamid or ifoxan or ipamide or iphosphamide or iphox or isocyclophosphamide or isoendoxan or isofosfamide or isophosphamide or mitoxana or mjf 9325 or mjf9325 or naxamide or nsc 109724 or nsc109724 or tronoxal or z 4942 or z4942 or 3778-73-2) 895
- #31 MeSH descriptor: [Anthracyclines] explode all trees 3793
- #32 (anthracyclin\* or Aclacinomycin or aclarubicin or adriamycinone or aklavinone or aldoxorubicin or amrubicin or annamycin or barminomycin or berubicin or carubicin or cinerubin A or cinerubin B or daunomycinone or daunorubicinol or decilorubicin or

detorubicin or ditrisarubicin B or doxorubicinol or epirubicinol or epsilon rhodomycinone or esorubicin or galarubicin or idarubicin or idarubicinol or ladirubicin or leurubicin or nemorubicin or oxaunomycin or pirarubicin or pyrromycinone or rhodomycin A or rodorubicin or ruboxyl or sabarubicin or valrubicin or viriplanin A or zoptarelin doxorubicin or zorubicin) 1374

#33 MeSH descriptor: [Daunorubicin] explode all trees 3670

#34 (daunorubicin or cerubidin or cerubidine or dannomycin or daunamycin or daunarubicin or dauno rubidomycin or daunobin or daunoblastin or daunoblastina or daunoblastine or daunomycin or daunomycine or daunorrubicina or daunorubicine or daunorubidomycin or daunorubimycin or daunoxome or daurorubicin or duanomycin or duanorubicin or fi 6339 or fi6339 or maxidauno or "ndc 0082 4155" or ndc 0082-4155 or "ndc 00824155" or ndc0082 4155 or ndc0082-4155 or ndc00824155 or nsc 82 151 or nsc 82151 or nsc82151 or rp 13057 or rp13057 or rubidiomycin or rubidomycin or rubidomycine or rubilem or trixilem or 12707-28-7 or 20830-81-3 or 23541-50-6) 772

#35 MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees 3198

#36 (Doxorubicin or adriablastin or adriablastina or adriablastine or adriacin or adriamicina or adriamicine or Adriamycin or adriamicina or Adriblastin or adriblastina or adriblastine or adrim or adrimedac or adrubicin or amminac or caelix or caelyx or carcinocin or doxorubicin or dox sl or doxil or doxolem or doxor lyo or doxorubicine or doxorubin or evacet or farmiblastina or fi 106 or fi106 or ifadox or lipodox or myocet or nsc 123127 or nsc123127 or rastocin or resmycin or rp 25253 or rp25253 or rubex or rubidox or sarcodoxome or tlc d 99 or 23214-92-8 or 25316-40-9) 5203

#37 MeSH descriptor: [Epirubicin] this term only 730

#38 (epirubicin or binarin or ellence or epi-cell or epiadriamycin or epidoxo or epidoxorubicin or epidx or epifil or epilem or farmorubicin or farmorubicina or farmorubicine or imi 28 or imi28 or nsc 256942 or nsc256942 or pharmorubicin or pharmorubicine or pharmorubucin rd or pidorubicin or 56390-09-1 or 56420-45-2) 1745

#39 MeSH descriptor: [Bleomycin] explode all trees 712

#40 (Bleomycin or bileco or bl 19125 or bl19125 or blanoxan or blenamax or blenoxane or bleo or bleocin or bleocina or bleocris or bleolem or bleomicina or bleomycine or bleomycins or bleomycinum or blexit or blocamicina or bloicin-s or nsc 125066 or nsc125066 or 11056-06-7 or 9041-93-4) 1226

#41 MeSH descriptor: [Idarubicin] this term only 135

#42 (idarubicin or damycin or idamycin or idaralem or imi 30 or imi30 or nsc 256439 or nsc256439 or zavedos or 57852-57-0 or 58957-92-9) 347

#43 MeSH descriptor: [Mitoxantrone] this term only 361

#44 (mitoxantrone or cl 232315 or cl232315 or dhad or Dhaq or domitrone or elsep or formyxan or misostol or mitoxanthrone or mitoxantrona or mitoxgen or mitozantrone or mitroxantrone or mitroxone or neotalem or norexan or novanthron or novantron or novantrone or now 85 34 or now 8534 or now8534 or nsc 279836 or nsc 301739 or nsc 301739d or nsc279836 or nsc301739 or nsc301739d or oncotron or onkotrone or 65271-80-9 or 70476-82-3) 2412

#45 (Bleomycetin or pingyangmycin or 11116-32-8 or 11116-31-7 or boanmycin or 37293-17-7 or 9060-10-0) 17

#46 MeSH descriptor: [Taxoids] explode all trees 1799

#47 (taxane or taxanes) 495

#48 (paclitaxel or "abi 007" or abi007 or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol

or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or onxol or paclitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan or 33069-62-4) 2741

#49 (docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or texot or 114977-28-5) 1572

#50 (navelbine or eunades or navelbin or vinbine or vinelbine or vinorelbine or 71486-22-1) 763

#51 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 140395

#52 MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees 4549

#53 (Radiotherap\* or irradiat\* or radiotreatment\* or radio-treatment\*) 15246

#54 (Radio or radiation or roentgen or rontgen) near/3 (treatment\* or therap\*) 4527

#55 (bioradiant near/3 therap\*) 0

#56 #52 or #53 or #54 or #55 16750

#57 #51 and #56 7884

#58 #11 or #57 8533

#59 #3 and #8 and #58 221

**CDSR search retrieved 95 references.**

**CENTRAL search retrieved 106 references.**

**DARE search retrieved 11 references.**

## Appendix 2 Suchstrategie für Literatursuche 2

### Search 2: Cervical Cancer + LN surgery + (radiotherapy or radiochemotherapy)

Embase (OvidSP):1974-2013/04/04 (wk13)

Searched 5.4.13

- 1 ((cervix\$ or cervical or cervices or endocervix or ectocervix) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or oncolog\$ or malignan\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or metasta\$ or metastas\$ or sarcoma\$ or adenom\$ or lesion\$ or squamous or SCC or SqCC or rhabdomyosarcoma\$ or neuroendocrine or neuro-endocrine)).ti,ab,ot,hw. (104484)
- 2 exp uterine cervix cancer/ (56912)
- 3 or/1-2 (104484)
- 4 exp lymph node dissection/ (21346)
- 5 (lymph\$ node\$ adj3 (dissect\$ or excis\$ or extirpat\$ or resect\$ or remov\$ or surg\$ or operat\$)).ti,ab,ot,hw. (32259)
- 6 (lymphadenectom\$ or lymphoadenectom\$).ti,ab,ot,hw. (28760)
- 7 or/4-6 (53450)
- 8 exp Chemoradiotherapy/ or (chemoradio\$ or chemoradia\$ or radiochemo\$ or chemoradio\$ or chemo-radia\$ or radio-chemo\$).ti,ab,ot,hw. (27838)
- 9 exp chemotherapy/ or (chemotherap\$ or chemo-therap\$).ti,ab,ot,hw. (520216)
- 10 Cisplatin/ or cisplatin derivative/ (115728)
- 11 (Cisplatin or cisplatinum or Platin or Aiplatin or biocisplatinum or biocysplatinum or blastolem or briplatin or cisplatine or cis platinum or cis-platinum or cisplatinio or cisplatyl or citoplatinio or cytoplamin or cytosplat or diamine dichloroplatinum or diaminodichloroplatinum or diamminedichloroplatinum or dichlorodiammineplatinum or docistin).ti,ab,ot,hw,rn. (123547)
- 12 (Elvecis or kemoplat or lederplatin or mpi 5010 or mpi5010 or neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or platimine or platinex or Platiniol or platinol or platinoxan or platiran or platistil or platistin or Platosin or randa or romcis or sicatem or "spi 077" or tecnoplatin or 15663-27-1 or 26035-31-4 or 96081-74-2).ti,ab,ot,hw,rn. (109865)
- 13 (platinum adj2 (diaminodichloride or diamino dichloride or diaminedichloride or diamminedichloride or dichlorodiamine)).ti,ab. (162)
- 14 (CDDP or cis ddp).ti,ab. (7666)
- 15 Fluorouracil/ or (Fluorouracil or 5-fluorouracil or 5-FU or accusite or actino-hermal or adrucil or carac or effluderm or efudex or efudix or efurix or f6627 or fivoflu or fluoro uracil or Fluoroblastin or fluoroplex or fluoruracil or fluouracil or fluoxan or fluracedyl or fluracil or fluracilium or fluril or fluoro uracil or fluroblastin or ifacil or nsc 18913 or nsc 19893 or nsc18913 or nsc19893 or oncofu or ro 2 9757 or ro 2-9757 or ro2 9757 or ro2-9757 or uflahex or utoral or verrumal or 51-21-8).ti,ab,ot,hw,rn. (103480)
- 16 Mitomycin/ or mitomycin derivative/ (13208)
- 17 (Ametine or ametycin or ametycine or datisan or metomit or mitocin c or mitocyn c or mitocyna or mitomicina-c or mitomycin C or mitomycine or mitosol or mitozytrex or mixandex or mutamycin or mytocine or mytomycin c or mytomycin c or mytozytrex or nsc 26980 or nsc26980 or vetio or 1404-00-8 or 50-07-7 or 74349-48-7).ti,ab,ot,hw,rn. (39591)
- 18 mmc.ti,ab. (7576)

- 19 Carboplatin/ or (Carboplatin or Paraplatin or blastocarb or boplatex or carboplat or carboplatino or carbosin or carbotec or carplan or cycloplatin or erbakar or ercar or ifacap or jm 8 or kemocarb or nsc 241240 or nsc241240 or oncocarbin or paraplatin or paraplatin-aq or paraplatine or 41575-94-4).ti,ab,ot,hw,rn. (41230)
- 20 CBDCA.ti,ab. (919)
- 21 Gemcitabine/ or (gemcitabine or Gemzar or difluorodeoxycytidine or gemcite or ly 188011 or ly188011 or 103882-84-4 or 95058-81-4).ti,ab,ot,hw,rn. (29369)
- 22 Ifosfamide/ or (Ifosfamide or Ifex or asta 2 4942 or asta 24942 or asta 4942 or asta z 4942 or asta z4942 or asta24942 or asta4942 or cuantil or cyfos or farmamide or holoxan or ifex mesnex or ifo-cell or ifolem or ifomide or ifosfamid or ifoxan or ipamide or iphosphamide or iphox or isocyclophosphamide or isoendoxan or isofosfamide or isophosphamide or mitoxana or mjf 9325 or mjf9325 or naxamide or nsc 109724 or nsc109724 or tronoxal or z 4942 or z4942 or 3778-73-2).ti,ab,ot,hw,rn. (22268)
- 23 exp anthracycline antibiotic agent/ or (anthracyclin\$ or Aclacinomycin or aclarubicin or adriamycinone or aklavinone or aldoxorubicin or amrubicin or annamycin or barminomycin or berubicin or carubicin or cinerubin A or cinerubin B or daunomycinone or daunorubicinol or decilorubicin or detorubicin or ditrisarubicin B or doxorubicinol or epirubicinol or epsilon rhodomycinone or esorubicin or galarubicin or idarubicin or idarubicinol or ladirubicin or leurubicin or nemorubicin or oxaunomycin or pirarubicin or pyrromycinone or rhodomycin A or rodorubicin or ruboxyl or sabarubicin or valrubicin or viriplanin A or zoptarelin doxorubicin or zorubicin).ti,ab,ot,hw,rn. (169185)
- 24 Daunorubicin/ or daunorubicin derivative/ or (daunorubicin or cerubidin or cerubidine or dannomycin or daunamycin or daunarubicin or dauno rubidomycin or daunobin or daunoblastin or daunoblastina or daunoblastine or daunomycin or daunomycine or daunorrubicina or daunorubicine or daunorubidomycin or daunorubimycin or daunoxome or daurorubicin or duanomycin or duanorubicin or fi 6339 or fi6339 or maxidauno or "ndc 0082 4155" or ndc 0082-4155 or "ndc 00824155" or ndc0082 4155 or ndc0082-4155 or ndc00824155 or nsc 82 151 or nsc 82151 or nsc82151 or rp 13057 or rp13057 or rubidiomycin or rubidomycin or rubidomycine or rubilem or trixilem or 12707-28-7 or 20830-81-3 or 23541-50-6).ti,ab,ot,hw,rn. (24397)
- 25 Doxorubicin/ or doxorubicin derivative/ or (Doxorubicin or adriablastin or adriablastina or adriablastine or adriacin or adriamicina or adriamicine or Adriamycin or adriamycina or Adriblastin or adriblastina or adriblastine or adrim or adrimedac or adrubicin or amminac or caelix or caelyx or carcinocin or doxorubicin or dox sl or doxil or doxolem or doxor lyo or doxorubicine or doxorubin or evacet or farmiblastina or fi 106 or fi106 or ifadox or lipodox or myocet or nsc 123127 or nsc123127 or rastocin or resmycin or rp 25253 or rp25253 or rubex or rubidox or sarcodoxome or tlc d 99 or 23214-92-8 or 25316-40-9).ti,ab,ot,hw,rn. (132827)
- 26 Epirubicin/ or (epirubicin or binarin or ellence or epi-cell or epiadriamycin or epidoxo or epidoxorubicin or epidx or epifil or epilem or farmorubicin or farmorubicina or farmorubicine or imi 28 or imi28 or nsc256942 or nsc 256942 or pharmorubicin or pharmorubicine or pharmorubucin rd or pidorubicin or 56390-09-1 or 56420-45-2).ti,ab,ot,hw,rn. (20503)
- 27 exp Bleomycin/ or (Bleomycin or bileco or bl 19125 or bl19125 or blanoxan or blenamax or blenoxane or bleo or bleocin or bleocina or bleocris or bleolem or bleomicina or bleomycine or bleomycins or bleomycinum or blexit or blocamicina or bloicin-s or nsc 125066 or nsc125066 or 11056-06-7 or 9041-93-4).ti,ab,ot,hw,rn. (41455)



- 28 Idarubicin/ or idarubicin derivative/ or (idarubicin or damycin or idamycin or idaralem or imi 30 or imi30 or nsc 256439 or nsc256439 or zavedos or 57852-57-0 or 58957-92-9).ti,ab,ot,hw,rn. (7310)
- 29 Mitoxantrone/ or (mitoxantrone or cl 232315 or cl232315 or dhad or Dhaq or domitrone or elsep or formyxan or misostol or mitoxanthrone or mitoxantrona or mitoxgen or mitozantrone or mitroxantrone or mitroxone or neotalem or norexan or novantron or novantron or novantrone or now 85 34 or now 8534 or now8534 or nsc 279836 or nsc 301739 or nsc 301739d or nsc279836 or nsc301739 or nsc301739d or oncotron or onkotrone or 65271-80-9 or 70476-82-3).ti,ab,ot,hw,rn. (18381)
- 30 (Bleomycetin or pingyangmycin or 11116-32-8 or 11116-31-7 or boanmycin or 37293-17-7 or 9060-10-0).ti,ab,ot,hw,rn. (736)
- 31 taxane derivative/ or paclitaxel derivative/ or paclitaxel/ or docetaxel/ or (taxane or taxanes).ti,ab,ot,hw,rn. (80918)
- 32 (paclitaxel or "abi 007" or abi007 or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or onxol or paclitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan or 33069-62-4).ti,ab,ot,hw,rn. (63524)
- 33 (docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or texot or 114977-28-5).ti,ab,ot,hw,rn. (30404)
- 34 Navelbine/ or (navelbine or eunades or navelbin or vinbine or vinelbine or vinorelbine or 71486-22-1).ti,ab,ot,hw,rn. (12425)
- 35 or/9-34 (711401)
- 36 exp radiotherapy/ or (Radiotherap\$ or irradiat\$ or radiotreatment\$ or radio-treatment\$).ti,ab,ot,hw. (541728)
- 37 ((Radio or radiation or roentgen or rontgen) adj3 (treatment\$ or therap\$)).ti,ab,ot,hw. (89067)
- 38 (bioradiant adj3 therap\$).ti,ab,ot,hw. (0)
- 39 or/36-38 (562098)
- 40 35 and 39 (146317)
- 41 8 or 39 or 40 (566502)
- 42 3 and 7 and 41 (1984)
- 43 animal/ (1821361)
- 44 animal experiment/ (1677284)
- 45 (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,ot,hw. (5650705)
- 46 or/43-45 (5650705)
- 47 exp human/ (14339342)
- 48 human experiment/ (310709)
- 49 or/47-48 (14340778)
- 50 46 not (46 and 49) (4527981)
- 51 42 not 50 (1977)
- 52 remove duplicates from 51 (1938)
- 53 limit 52 to embase (1626)**

**Medline (OvidSP):1946-2013/03/wk4**

### Searched 5.4.13

- 1 ((cervix\$ or cervical or cervices or endocervix or ectocervix) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or oncolog\$ or malignan\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or metasta\$ or metastas\$ or sarcoma\$ or adenom\$ or lesion\$ or squamous or SCC or SqCC or rhabdomyosarcoma\$ or neuroendocrine or neuro-endocrine)).ti,ab,ot,hw. (77807)
- 2 Uterine Cervical Neoplasms/ (55859)
- 3 or/1-2 (77807)
- 4 exp Lymph Node Excision/ (33052)
- 5 (lymph\$ node\$ adj3 (dissect\$ or excis\$ or extirpat\$ or resect\$ or remov\$ or surg\$ or operat\$)).ti,ab,ot,hw. (32035)
- 6 (lymphadenectom\$ or lymphoadenectom\$).ti,ab,ot,hw. (10559)
- 7 or/4-6 (44055)
- 8 exp Chemoradiotherapy/ or (chemoradio\$ or chemoradia\$ or radiochemo\$ or chemoradio\$ or chemo-radia\$ or radio-chemo\$).ti,ab,ot,hw. (16191)
- 9 exp Drug Therapy/ or exp Antineoplastic Agents/ or (chemotherap\$ or chemotherap\$).ti,ab,ot,hw. (1698560)
- 10 Cisplatin/ or (Cisplatin or cisplatinum or Platin or Abiplatin or biocisplatinum or biocysplatinum or blastolem or briplatin or cisplatine or cis platinum or cis-platinum or cisplatinio or cisplatyl or citoplatino or cytoplatin or cytosplat or diamine dichloroplatinum or diaminodichloroplatinum or diamminedichloroplatinum or dichlorodiammineplatinum or docistin).ti,ab,ot,hw,rn. (53183)
- 11 (Elvecis or kemoplat or lederplatin or mpi 5010 or mpi5010 or neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or platimine or platinex or Platinil or platinol or platinoxan or platiran or platistil or platistin or Platosin or randa or romcis or sicatem or "spi 077" or tecnoplatin or 15663-27-1 or 26035-31-4 or 96081-74-2).ti,ab,ot,hw,rn. (38167)
- 12 (platinum adj2 (diaminodichloride or diamino dichloride or diaminedichloride or diamminedichloride or dichlorodiamine)).ti,ab. (107)
- 13 (CDDP or cis ddp).ti,ab. (6156)
- 14 exp Fluorouracil/ or (Fluorouracil or 5-fluorouracil or 5-FU or accusite or actino-hermal or adrucil or carac or effluderm or efudex or efudix or efurix or f6627 or fivoflu or fluoro uracil or Fluoroblastin or fluoroplex or fluoruracil or fluouracil or fluoxan or fluracedyl or fluracil or fluracilium or fluril or fluoro uracil or fluroblastin or ifacil or nsc 18913 or nsc 19893 or nsc18913 or nsc19893 or oncofu or ro 2 9757 or ro 2-9757 or ro2 9757 or ro2-9757 or uflahex or utoral or verrumal or 51-21-8).ti,ab,ot,hw,rn. (43404)
- 15 exp Mitomycins/ or (Ameticine or ametycin or ametycine or datisan or metomit or mitocin c or mitocyn c or mitocyna or mitomicina-c or mitomycin C or mitomycine or mitosol or mitozytrex or mixandex or mutamycin or mytocine or mytomycin c or mytomycin c or mytozytrex or nsc 26980 or nsc26980 or vetio or 1404-00-8 or 50-07-7 or 74349-48-7).ti,ab,ot,hw,rn. (17883)
- 16 mmc.ti,ab. (5979)
- 17 Carboplatin/ or (Carboplatin or Paraplatin or blastocarb or boplatex or carboplat or carboplatino or carbosin or carbotec or carplan or cycloplatin or erbakar or ercar or ifacap or jm 8 or kemocarb or nsc 241240 or nsc241240 or oncocarbin or paraplatin or paraplatin-aq or paraplatine or 41575-94-4).ti,ab,ot,hw,rn. (11327)
- 18 CBDCA.ti,ab. (711)

- 19 (gemcitabine or Gemzar or difluorodeoxycytidine or gemcite or ly 188011 or ly188011 or 103882-84-4 or 95058-81-4).ti,ab,ot,hw,rn. (8648)
- 20 Ifosfamide/ or (Ifosfamide or Ifex or asta 2 4942 or asta 24942 or asta 4942 or asta z 4942 or asta z4942 or asta24942 or asta4942 or cuantil or cyfos or farmamide or holoxan or ifex mesnex or ifo-cell or ifolem or ifomide or ifosfamid or ifoxan or ipamide or iphosphamide or iphox or isocyclophosphamide or isoendoxan or isofosfamide or isophosphamide or mitoxana or mjf 9325 or mjf9325 or naxamide or nsc 109724 or nsc109724 or tronoxal or z 4942 or z4942 or 3778-73-2).ti,ab,ot,hw,rn. (5582)
- 21 exp Anthracyclines/ or (anthracyclin\$ or Aclacinomycin or aclarubicin or adriamycinone or aklavinone or aldoxorubicin or amrubicin or annamycin or barminomycin or berubicin or carubicin or cinerubin A or cinerubin B or daunomycinone or daunorubicinol or decilorubicin or detorubicin or ditrisarubicin B or doxorubicinol or epirubicinol or epsilon rhodomycinone or esorubicin or galarubicin or idarubicin or idarubicinol or ladirubicin or leurubicin or nemorubicin or oxaunomycin or pirarubicin or pyrromycinone or rhodomycin A or rodorubicin or ruboxyl or sabarubicin or valrubicin or viriplanin A or zoptarelin doxorubicin or zorubicin).ti,ab,ot,hw,rn. (55399)
- 22 exp Daunorubicin/ or (daunorubicin or cerubidin or cerubidine or dannomycin or daunamycin or daunarubicin or dauno rubidomycin or daunobin or daunoblastin or daunoblastina or daunoblastine or daunomycin or daunomycine or daunorrubicina or daunorubicine or daunorubidomycin or daunorubimycin or daunoxome or daurorubicin or duanomycin or duanorubicin or fi 6339 or fi6339 or maxidauno or "ndc 0082 4155" or ndc 0082-4155 or "ndc 00824155" or ndc0082 4155 or ndc0082-4155 or ndc00824155 or nsc 82 151 or nsc 82151 or nsc82151 or rp 13057 or rp13057 or rubidiomycin or rubidomycin or rubidomycine or rubilem or trixilem or 12707-28-7 or 20830-81-3 or 23541-50-6).ti,ab,ot,hw,rn. (49403)
- 23 exp Doxorubicin/ or (Doxorubicin or adriablastin or adriablastina or adriablastine or adriacin or adriamicina or adriamicine or Adriamycin or adriamycina or Adriblastin or adriblastina or adriblastine or adrim or adrimedac or adrubicin or amminac or caelix or caelyx or carcinocin or doxorubicin or dox sl or doxil or doxolem or doxor lyo or doxorubicine or doxorubin or evacet or farmiblastina or fi 106 or fi106 or ifadox or lipodox or myocet or nsc 123127 or nsc123127 or rastocin or resmycin or rp 25253 or rp25253 or rubex or rubidox or sarcodoxome or tlc d 99 or 23214-92-8 or 25316-40-9).ti,ab,ot,hw,rn. (51435)
- 24 Epirubicin/ or (epirubicin or binarin or ellence or epi-cell or epiadriamycin or epidoxo or epidoxorubicin or epidx or epifil or epilem or farmorubicin or farmorubicina or farmorubicine or imi 28 or imi28 or nsc 256942 or nsc256942 or pharmorubicin or pharmorubicine or pharmorubucin rd or pidorubicin or 56390-09-1 or 56420-45-2).ti,ab,ot,hw,rn. (5384)
- 25 exp Bleomycin/ or (Bleomycin or bileco or bl 19125 or bl19125 or blanoxan or blenamax or blenoxane or bleo or bleocin or bleocina or bleocris or bleolem or bleomicina or bleomycine or bleomycins or bleomycinum or blexit or blocamicina or bloicin-s or nsc 125066 or nsc125066 or 11056-06-7 or 9041-93-4).ti,ab,ot,hw,rn. (15658)
- 26 Idarubicin/ or (idarubicin or damycin or idamycin or idaralem or imi 30 or imi30 or nsc 256439 or nsc256439 or zavedos or 57852-57-0 or 58957-92-9).ti,ab,ot,hw,rn. (1816)
- 27 Mitoxantrone/ or (mitoxantrone or cl 232315 or cl232315 or dhad or Dhaq or domitronone or elsep or formyxan or misostol or mitoxanthrone or mitoxantrona or mitoxgen or mitozantrone or mitroxantrone or mitroxone or neotalem or norexan or novanthron or novantron or novantrone or now 85 34 or now 8534 or now8534 or nsc 279836 or nsc

- 301739 or nsc 301739d or nsc279836 or nsc301739 or nsc301739d or oncotron or onkotrone or 65271-80-9 or 70476-82-3).ti,ab,ot,hw,rn. (5149)
- 28 (Bleomycetin or pingyangmycin or 11116-32-8 or 11116-31-7 or boanmycin or 37293-17-7 or 9060-10-0).ti,ab,ot,hw,rn. (264)
- 29 exp Taxoids/ or (taxane or taxanes).ti,ab,ot,hw,rn. (25080)
- 30 (paclitaxel or "abi 007" or abi007 or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or onxol or paclitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan or 33069-62-4).ti,ab,ot,hw,rn. (23811)
- 31 (docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or textot or 114977-28-5).ti,ab,ot,hw,rn. (8240)
- 32 (navelbine or eunades or navelbin or vinbine or vinelbine or vinorelbine or 71486-22-1).ti,ab,ot,hw,rn. (2996)
- 33 or/9-32 (1713935)
- 34 exp Radiotherapy/ or (Radiotherap\$ or irradiat\$ or radiotreatment\$ or radio-treatment\$).ti,ab,ot,hw. (310877)
- 35 ((Radio or radiation or roentgen or rontgen) adj3 (treatment\$ or therap\$)).ti,ab,ot,hw. (57965)
- 36 (bioradiant adj3 therap\$).ti,ab,ot,hw. (0)
- 37 or/34-36 (334060)
- 38 33 and 37 (95050)
- 39 8 or 37 or 38 (338323)
- 40 3 and 7 and 39 (1310)
- 41 animals/ not (animals/ and humans/) (3707168)
- 42 40 not 41 (1307)
- 43 remove duplicates from 42 (1291)**

**Medline In-Process & Other Non-Indexed Citation (OvidSP): up to 2013/04/04**

**Medline Daily Update (OvidSP): up to 2013/04/04**

**Searched 5.4.13**

- 1 ((cervix\$ or cervical or cervices or endocervix or ectocervix) adj5 (cancer\$ or neoplas\$ or oncolog\$ or malignan\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or metastas\$ or metastas\$ or sarcoma\$ or adenom\$ or lesion\$ or squamous or SCC or SqCC or rhabdomyosarcoma\$ or neuroendocrine or neuro-endocrine)).ti,ab,ot,hw. (2951)
- 2 Uterine Cervical Neoplasms/ (26)
- 3 or/1-2 (2951)
- 4 exp Lymph Node Excision/ (44)
- 5 (lymph\$ node\$ adj3 (dissect\$ or excis\$ or extirpat\$ or resect\$ or remov\$ or surg\$ or operat\$)).ti,ab,ot,hw. (1056)
- 6 (lymphadenectom\$ or lymphoadenectom\$).ti,ab,ot,hw. (545)
- 7 or/4-6 (1477)
- 8 exp Chemoradiotherapy/ or (chemoradio\$ or chemoradia\$ or radiochemo\$ or chemoradio\$ or chemo-radia\$ or radio-chemo\$).ti,ab,ot,hw. (1350)
- 9 exp Drug Therapy/ or exp Antineoplastic Agents/ or (chemotherap\$ or chemotherap\$).ti,ab,ot,hw. (14529)

- 10 Cisplatin/ or (Cisplatin or cisplatinum or Platin or Abiplatin or biocisplatinum or biocysplatinum or blastolem or briplatin or cisplatine or cis platinum or cis-platinum or cisplatinio or cisplatyl or citoplatino or cytoplatin or cytosplat or diamine dichloroplatinum or diaminodichloroplatinum or diamminedichloroplatinum or dichlorodiammineplatinum or docistin).ti,ab,ot,hw,rn. (2220)
- 11 (Elvecis or kemoplat or lederplatin or mpi 5010 or mpi5010 or neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or platimine or platinex or Platinil or platinol or platinoxan or platiran or platistil or platistin or Platosin or randa or romcis or sicatem or "spi 077" or tecnoplatin or 15663-27-1 or 26035-31-4 or 96081-74-2).ti,ab,ot,hw,rn. (33)
- 12 (platinum adj2 (diaminodichloride or diamino dichloride or diaminedichloride or diamminedichloride or dichlorodiamine)).ti,ab. (0)
- 13 (CDDP or cis ddp).ti,ab. (213)
- 14 exp Fluorouracil/ or (Fluorouracil or 5-fluorouracil or 5-FU or accusite or actino-hermal or adrucil or carac or effluderm or efudex or efudix or efurix or f6627 or fivoflu or fluoro uracil or Fluoroblastin or fluoroplex or fluoruracil or fluouracil or fluoxan or fluracedyl or fluracil or fluracilium or fluril or fluoro uracil or fluroblastin or ifacil or nsc 18913 or nsc 19893 or nsc18913 or nsc19893 or oncofu or ro 2 9757 or ro 2-9757 or ro2 9757 or ro2-9757 or uflahex or utorial or verrumal or 51-21-8).ti,ab,ot,hw,rn. (1308)
- 15 exp Mitomycins/ or (Ameticine or ametycin or ametycine or datisan or metomit or mitocin c or mitocyn c or mitocyna or mitomicina-c or mitomycin C or mitomycine or mitosol or mitozytrex or mixandex or mutamycin or mytocine or mytomicin c or mytomycin c or mytozytrex or nsc 26980 or nsc26980 or vetio or 1404-00-8 or 50-07-7 or 74349-48-7).ti,ab,ot,hw,rn. (359)
- 16 mmc.ti,ab. (325)
- 17 Carboplatin/ or (Carboplatin or Paraplatin or blastocarb or boplatex or carboplat or carboplatino or carbosin or carbotec or carplan or cycloplatin or erbakar or ercar or ifacap or jm 8 or kemocarb or nsc 241240 or nsc241240 or oncocarbin or paraplatin or paraplatin-aq or paraplatine or 41575-94-4).ti,ab,ot,hw,rn. (532)
- 18 CBDCA.ti,ab. (19)
- 19 (gemcitabine or Gemzar or difluorodeoxycytidine or gemcite or ly 188011 or ly188011 or 103882-84-4 or 95058-81-4).ti,ab,ot,hw,rn. (688)
- 20 Ifosfamide/ or (Ifosfamide or Ifex or asta 2 4942 or asta 24942 or asta 4942 or asta z 4942 or asta z4942 or asta24942 or asta4942 or cuantil or cyfos or farmamide or holoxan or ifex mesnex or ifo-cell or ifolem or ifomide or ifosfamid or ifoxan or ipamide or iphosphamide or iphox or isocyclophosphamide or isoendoxan or isofosfamide or isophosphamide or mitoxana or mjf 9325 or mjf9325 or naxamide or nsc 109724 or nsc109724 or tronoxal or z 4942 or z4942 or 3778-73-2).ti,ab,ot,hw,rn. (172)
- 21 exp Anthracyclines/ or (anthracyclin\$ or Aclacinomycin or aclarubicin or adriamycinone or aklavinone or aldoxorubicin or amrubicin or annamycin or barminomycin or berubicin or carubicin or cinerubin A or cinerubin B or daunomycinone or daunorubicinol or decilorubicin or detorubicin or ditrisarubicin B or doxorubicinol or epirubicinol or epsilon rhodomycinone or esorubicin or galarubicin or idarubicin or idarubicinol or ladirubicin or leurubicin or nemorubicin or oxaunomycin or pirarubicin or pyrromycinone or rhodomycin A or rodorubicin or ruboxyl or sabarubicin or valrubicin or viriplanin A or zoptarelin doxorubicin or zorubicin).ti,ab,ot,hw,rn. (491)
- 22 exp Daunorubicin/ or (daunorubicin or cerubidin or cerubidine or dannomycin or daunamycin or daunarubicin or dauno rubidomycin or daunobin or daunoblastin or

- daunoblastina or daunoblastine or daunomycin or daunomycine or daunorrubicina or daunorubicine or daunorubidomycin or daunorubimycin or daunoxome or daurorubicin or duanomycin or duanorubicin or fi 6339 or fi6339 or maxidauno or "ndc 0082 4155" or ndc 0082-4155 or "ndc 00824155" or ndc0082 4155 or ndc0082-4155 or ndc00824155 or nsc 82 151 or nsc 82151 or nsc82151 or rp 13057 or rp13057 or rubidiomycin or rubidomycin or rubidomycine or rubilem or trixilem or 12707-28-7 or 20830-81-3 or 23541-50-6).ti,ab,ot,hw,rn. (157)
- 23 exp Doxorubicin/ or (Doxorubicin or adriablastin or adriablastina or adriablastine or adriacin or adriamicina or adriamicine or Adriamycin or adriamycina or Adriblastin or adriblastina or adriblastine or adrim or adrimedac or adrubicin or amminac or caelix or caelyx or carcinocin or doxorubicin or dox sl or doxil or doxolem or doxor lyo or doxorubicine or doxorubin or evacet or farmiblastina or fi 106 or fi106 or ifadox or lipodox or myocet or nsc 123127 or nsc123127 or rastocin or resmycin or rp 25253 or rp25253 or rubex or rubidox or sarcodoxome or tlc d 99 or 23214-92-8 or 25316-40-9).ti,ab,ot,hw,rn. (1549)
- 24 Epirubicin/ or (epirubicin or binarin or ellence or epi-cell or epiadriamycin or epidoxo or epidoxorubicin or epidx or epifil or epilem or farmorubicin or farmorubicina or farmorubicine or imi 28 or imi28 or nsc 256942 or nsc256942 or pharmorubicin or pharmorubicine or pharmorubucin rd or pidorubicin or 56390-09-1 or 56420-45-2).ti,ab,ot,hw,rn. (195)
- 25 exp Bleomycin/ or (Bleomycin or bileco or bl 19125 or bl19125 or blanoxan or blenamax or blenoxane or bleo or bleocin or bleocina or bleocris or bleolem or bleomicina or bleomycine or bleomycins or bleomycinum or blexit or blocamicina or bloicin-s or nsc 125066 or nsc125066 or 11056-06-7 or 9041-93-4).ti,ab,ot,hw,rn. (311)
- 26 Idarubicin/ or (idarubicin or damycin or idamycin or idaralem or imi 30 or imi30 or nsc 256439 or nsc256439 or zavedos or 57852-57-0 or 58957-92-9).ti,ab,ot,hw,rn. (46)
- 27 Mitoxantrone/ or (mitoxantrone or cl 232315 or cl232315 or dhad or Dhaq or domitron or elsep or formyxan or misostol or mitoxanthrone or mitoxantrona or mitoxgen or mitozantrone or mitroxantrone or mitroxone or neotalem or norexan or novanthron or novantron or novantrone or now 85 34 or now 8534 or now8534 or nsc 279836 or nsc 301739 or nsc 301739d or nsc279836 or nsc301739 or nsc301739d or oncotron or onkotrone or 65271-80-9 or 70476-82-3).ti,ab,ot,hw,rn. (147)
- 28 (Bleomycetin or pingyangmycin or 11116-32-8 or 11116-31-7 or boanmycin or 37293-17-7 or 9060-10-0).ti,ab,ot,hw,rn. (27)
- 29 exp Taxoids/ or (taxane or taxanes).ti,ab,ot,hw,rn. (399)
- 30 (paclitaxel or "abi 007" or abi007 or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or onxol or paclitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan or 33069-62-4).ti,ab,ot,hw,rn. (1248)
- 31 (docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or texot or 114977-28-5).ti,ab,ot,hw,rn. (658)
- 32 (navelbine or eunades or navelbin or vinbine or vinelbine or vinorelbine or 71486-22-1).ti,ab,ot,hw,rn. (151)
- 33 or/9-32 (18644)
- 34 exp Radiotherapy/ or (Radiotherap\$ or irradiat\$ or radiotreatment\$ or radio-treatment\$).ti,ab,ot,hw. (16525)

- 35 ((Radio or radiation or roentgen or rontgen) adj3 (treatment\$ or therap\$)).ti,ab,ot,hw.  
(2877)
- 36 (bioradiant adj3 therap\$).ti,ab,ot,hw. (0)
- 37 or/34-36 (18385)
- 38 33 and 37 (3021)
- 39 8 or 37 or 38 (19049)
- 40 3 and 7 and 39 (28)
- 41 animals/ not (animals/ and humans/) (1626)
- 42 40 not 41 (28)
- 43 remove duplicates from 42 (27)**

**Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (Cochrane Library Issue 3:2013) (Wiley)**

**Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Cochrane Library Issue 3:2013) (Wiley)**

**Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (Cochrane Library Issue 1:2013) (Wiley)**  
**Searched 9.4.13**

- #1 (cervix\* or cervical or cervices or endocervix or ectocervix) near/5 (cancer\* or neoplas\* or oncolog\* or malignan\* or tumour\* or tumor\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\* or metasta\* or meta-sta\* or sarcoma\* or adenom\* or lesion\* or squamous or SCC or SqCC or rhabdomyosarcoma\* or neuroendocrine or neuro-endocrine)  
2884
- #2 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] this term only 1491
- #3 #1 or #2 2884
- #4 MeSH descriptor: [Lymph Node Excision] explode all trees 988
- #5 (lymph\* node\* near/3 (dissect\* or excis\* or extirpat\* or resect\* or remov\* or surg\* or operat\*)) 1355
- #6 (lymphadenectom\* or lymphoadenectom\*) 548
- #7 #4 or #5 or #6 1707
- #8 MeSH descriptor: [Chemoradiotherapy] explode all trees 44
- #9 (chemoradio\* or chemoradia\* or radiochemo\* or chemo-radio\* or chemo-radia\* or radio-chemo\*) 1710
- #10 #8 or #9 1710
- #11 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees 108118
- #12 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees 8900
- #13 (chemotherap\* or chemo-therap\*) 31981
- #14 MeSH descriptor: [Cisplatin] this term only 3063
- #15 (Cisplatin or cisplatinum or Platin or Aiplatin or biocisplatinum or biocysplatinum or blastolem or briplatin or cisplatine or cis platinum or cis-platinum or cisplatino or cisplatyl or citoplatino or cytoplatin or cytosplat or diamine dichloroplatinum or diaminodichloroplatinum or diamminedichloroplatinum or dichlorodiammineplatinum or docistin) 6630
- #16 (Elvecis or kemoplat or lederplatin or mpi 5010 or mpi5010 or neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or platimine or platinex or Platinil or platinol or platinoxan or platiran or platistil or platistin or Platosin or randa or romcis or sicatem or "spi 077" or tecnoplatin or 15663-27-1 or 26035-31-4 or 96081-74-2) 42

- #17 (platinum near/2 (diaminodichloride or diamino dichloride or diaminedichloride or diamminedichloride or dichlorodiamine)):ti,ab 5
- #18 (CDDP or cis ddp):ti,ab 560
- #19 MeSH descriptor: [Fluorouracil] explode all trees 3578
- #20 (Fluorouracil or 5-fluorouracil or 5-FU or accu-site or actino-hermal or adrucil or carac or effluderm or efudex or efudix or efurix or f6627 or fivoflu or fluoro uracil or Fluoroblastin or fluoroplex or fluoruracil or fluouracil or fluoxan or fluracedyl or fluracil or fluracilium or fluril or fluoro uracil or fluroblastin or ifacil or nsc 18913 or nsc 19893 or nsc18913 or nsc19893 or oncofu or ro 2 9757 or ro 2-9757 or ro2 9757 or ro2-9757 or uflahex or utoral or verrumal or 51-21-8) 6522
- #21 MeSH descriptor: [Mitomycins] explode all trees 995
- #22 (Ameticine or ametycin or ametycine or datisan or metomit or mitocin c or mitocyn c or mitocyna or mitomicina-c or mitomycin C or mitomycine or mitosol or mitozytrex or mixandex or mutamycin or mytocine or mytomycin c or mytomycin c or mytozytrex or nsc 26980 or nsc26980 or vetio or 1404-00-8 or 50-07-7 or 74349-48-7) 1595
- #23 mmc:ti,ab 653
- #24 MeSH descriptor: [Carboplatin] explode all trees 885
- #25 (Carboplatin or Paraplatin or blastocarb or boplatex or carboplat or carboplatino or carbosin or carbotec or carplan or cycloplatin or erbakar or ercar or ifacap or jm 8 or kemocarb or nsc 241240 or nsc241240 or oncocarbin or paraplatin or paraplatin-aq or paraplatine or 41575-94-4) 9923
- #26 CBDCA:ti,ab 99
- #27 (gemcitabine or Gemzar or difluorodeoxycytidine or gemcite or ly 188011 or ly188011 or 103882-84-4 or 95058-81-4) 1297
- #28 MeSH descriptor: [Ifosfamide] this term only 385
- #29 (Ifosfamide or Ifex or asta 2 4942 or asta 24942 or asta 4942 or asta z 4942 or asta z4942 or asta24942 or asta4942 or cuantil or cyfos or farmamide or holoxan or ifex mesnex or ifo-cell or ifolem or ifomide or ifosfamid or ifoxan or ipamide or iphosphamide or iphox or isocyclophosphamide or isoendoxan or isofosfamide or isophosphamide or mitoxana or mjf 9325 or mjf9325 or naxamide or nsc 109724 or nsc109724 or tronoxal or z 4942 or z4942 or 3778-73-2) 895
- #30 MeSH descriptor: [Anthracyclines] explode all trees 3793
- #31 (anthracyclin\* or Aclacinomycin or aclarubicin or adriamycinone or aklavinone or aldoxorubicin or amrubicin or annamycin or barminomycin or berubicin or carubicin or cinerubin A or cinerubin B or daunomycinone or daunorubicinol or decilorubicin or detorubicin or ditrisarubicin B or doxorubicinol or epirubicinol or epsilon rhodomycinone or esorubicin or galarubicin or idarubicin or idarubicinol or ladirubicin or leurubicin or nemorubicin or oxaunomycin or pirarubicin or pyrromycinone or rhodomycin A or rodorubicin or ruboxyl or sabarubicin or valrubicin or viriplanin A or zoptarelin doxorubicin or zorubicin) 1374
- #32 MeSH descriptor: [Daunorubicin] explode all trees 3670
- #33 (daunorubicin or cerubidin or cerubidine or dannomycin or daunamycin or daunarubicin or dauno rubidomycin or daunobin or daunoblastin or daunoblastina or daunoblastine or daunomycin or daunomycine or daunorrubicina or daunorubicine or daunorubidomycin or daunorubimycin or daunoxome or daurorubicin or duanomycin or duanorubicin or fi 6339 or fi6339 or maxidauno or "ndc 0082 4155" or ndc 0082-4155 or "ndc 00824155" or ndc0082 4155 or ndc0082-4155 or ndc00824155 or nsc 82 151 or nsc



- 82151 or nsc82151 or rp 13057 or rp13057 or rubidiomycin or rubidomycin or rubidomycine or rubilem or trixilem or 12707-28-7 or 20830-81-3 or 23541-50-6) 772
- #34 MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees 3198
- #35 (Doxorubicin or adriablastin or adriablastina or adriablastine or adriacin or adriamicina or adriamicine or Adriamycin or adriamicina or Adriblastin or adriblastina or adriblastine or adrim or adrimedac or adrubicin or amminac or caelix or caelyx or carcinocin or doxorubicin or dox sl or doxil or doxolem or doxor lyo or doxorubicine or doxorubin or evacet or farmiblastina or fi 106 or fi106 or ifadox or lipodox or myocet or nsc 123127 or nsc123127 or rastocin or resmycin or rp 25253 or rp25253 or rubex or rubidox or sarcodoxome or tlc d 99 or 23214-92-8 or 25316-40-9) 5203
- #36 MeSH descriptor: [Epirubicin] this term only 730
- #37 (epirubicin or binarin or ellence or epi-cell or epiadriamycin or epidoxo or epidoxorubicin or epidx or epifil or epilem or farmorubicin or farmorubicina or farmorubicine or imi 28 or imi28 or nsc 256942 or nsc256942 or pharmorubicin or pharmorubicine or pharmorubucin rd or pidorubicin or 56390-09-1 or 56420-45-2) 1745
- #38 MeSH descriptor: [Bleomycin] explode all trees 712
- #39 (Bleomycin or bileco or bl 19125 or bl19125 or blanoxan or blenamax or blenoxane or bleo or bleocin or bleocina or bleocris or bleolem or bleomicina or bleomycine or bleomycins or bleomycinum or blexit or blocamicina or bloicin-s or nsc 125066 or nsc125066 or 11056-06-7 or 9041-93-4) 1226
- #40 MeSH descriptor: [Idarubicin] this term only 135
- #41 (idarubicin or damycin or idamycin or idaralem or imi 30 or imi30 or nsc 256439 or nsc256439 or zavedos or 57852-57-0 or 58957-92-9) 347
- #42 MeSH descriptor: [Mitoxantrone] this term only 361
- #43 (mitoxantrone or cl 232315 or cl232315 or dhad or Dhaq or domitrone or elsep or formyxan or misostol or mitoxanthrone or mitoxantrona or mitoxgen or mitozantrone or mitroxantrone or mitroxone or neotalem or norexan or novanthron or novantron or novantrone or now 85 34 or now 8534 or now8534 or nsc 279836 or nsc 301739 or nsc 301739d or nsc279836 or nsc301739 or nsc301739d or oncotron or onkotrone or 65271-80-9 or 70476-82-3) 2412
- #44 (Bleomycetin or pingyangmycin or 11116-32-8 or 11116-31-7 or boanmycin or 37293-17-7 or 9060-10-0) 17
- #45 MeSH descriptor: [Taxoids] explode all trees 1799
- #46 (taxane or taxanes) 495
- #47 (paclitaxel or "abi 007" or abi007 or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or onxol or paclitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan or 33069-62-4) 2741
- #48 (docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or texot or 114977-28-5) 1572
- #49 (navelbine or eunades or navelbin or vinbine or vinelbine or vinorelbine or 71486-22-1) 763
- #50 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 140395

#51 MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees 4549  
#52 (Radiotherap\* or irradiat\* or radiotreatment\* or radio-treatment\*) 15246  
#53 (Radio or radiation or roentgen or rontgen) near/3 (treatment\* or therap\*) 4527  
#54 (bioradiant near/3 therap\*) 0  
#55 #51 or #52 or #53 or #54 16750  
#56 #50 and #55 7884  
#57 #10 or #55 or #56 17220  
#58 #3 and #7 and #57 89

**CDSR search retrieved 33 references.**

**CENTRAL search retrieved 50 references.**

**DARE search retrieved 2 references.**

Appendix 3 PICO Fragen

Themenkomplex	Schlüsselfragen	Population (so nicht anders spezifiziert: (microinvasives Karzinom, AdenoCa + PLE+Zwischenformen)	Intervention	Comparison	Referenzstandard	Outcome	Studiendesign
<b>Systematischer Review 1</b>							
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	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT</li> <li>• Non-RCT</li> <li>• Beobachtungsstudien</li> <li>• SR</li> </ul>

<p>5 „ radikale Hysterektomie bei Lymphknotenbefall“</p>	<p>VIII. 3</p>	<p>Sollte bei parametranen bzw. pelvin befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden?</p>	<p>Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms N1 pelvin und/oder parametran bei operablem Primärbefund.</p> <p>Keine Subgruppenanalyse für pelvin vs. Parametran N1</p>	<p>RCHT + radikale HE</p>	<p>RCHT</p>	<p>-</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT</li> <li>• Non-RCT</li> <li>• Beobachtungsstudien</li> <li>• SR</li> </ul>
--	--------------------	---	--	---------------------------	-------------	----------	---	---

	VIII. 4	Sollte bei paraaortal befallenen Lymphknoten auf die radikale Hysterektomie verzichtet werden? (Ausmaß, anatomische Struktur, infra/supramesenterial)	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms M1 <b>paraaortal</b> bei operablem Primärbefund.  Subgruppenanalysen:  • Infra vs. Supramesenterialer LK-Befall • LK-Durchmesser <2cm vs. ≥ 2cm • Separat analysieren für singuläre Micrometastase	RCHT + radikale HE	RCHT	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT</li> <li>• Non-RCT</li> <li>• Beobachtungsstudien</li> <li>• SR</li> </ul>
--	------------	---	--	--------------------	------	---	--	---

<p>2 sekundäre Hysterektomie</p>	<p>IX.5</p>	<p>Ist eine perkutane Radiochemotherapie mit bzw. ohne Brachytherapie, mit anschließender sekundärer Hysterektomie einer perkutanen Radiochemotherapie mit Brachytherapie onkologisch gleichwertig?</p>	<p>Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium <math>\geq</math> IIB</p>	<p>Radiochemotherapie ohne Brachytherapie, mit anschließender sekundärer Hysterektomie</p> <p>Für RCHT + Brachytherapie + HE: s. Frage VIII.11</p>	<p>Radiochemotherapie mit Brachytherapie</p>	<p>-</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT</li> <li>• Non-RCT</li> <li>• Beobachtungsstudien</li> <li>• SR</li> </ul>
----------------------------------	-------------	---	--	--	--	----------	---	---

	VIII. 10	Hat die sekundäre HE nach prim RCHT einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium $\geq$ IIB	<p>Optionen Therapie 1* :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCHT mit Brachytherapie</li> <li>• RCHT ohne Brachytherapie</li> <li>• Gemischte Population: RCHT mit/ohne Brachytherapie</li> </ul> <p>Subgruppenanalysen: RCHT + Brachy vs. RCHT ohne Brachy vs. gemischt</p>	<p>Therapie 2 wie Therapie 1*, aber + sekundäre HE</p> <p>Subgruppenanalysen: RCHT + Brachy + HE vs. RCHT ohne Brachy + HE vs. gemischt + HE</p>	-	<p>Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität Insbesondere: Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT</li> <li>• Non-RCT</li> <li>• Beobachtungsstudien</li> <li>• SR</li> </ul>
	VIII. 11	Sollte die sek. HE als radikale oder als einfache Hysterektomie durchgeführt werden?	<p>Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium <math>\geq</math> IIB + RCHT</p> <p>Mit oder ohne Brachytherapie wird nicht separat untersucht.</p>	Einfache Hysterektomie	Radikale Hysterektomie	-	<p>Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT</li> <li>• Non-RCT</li> <li>• Beobachtungsstudien</li> <li>• SR</li> </ul>

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+ <b>paraaortal</b> (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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT</li> <li>• Non-RCT</li> <li>• Beobachtungsstudien</li> <li>• SR</li> </ul>
<b>Systematischer Review 2</b>								
1.4. Therapeutische LNE vor RCHT	XI.1	Ist die systematische pelvine bzw. paraaortale LNE vor primärer Radiochemotherapie (z.B. bei pN1) sinnvoll? Nur Debulking?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium > Ia1 mit N1 (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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT</li> <li>• Non-RCT</li> <li>• Beobachtungsstudien</li> <li>• SR</li> </ul>



3 Lymphknotenmetastasen	IX.2 a	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 <b>pelvin</b>	LNE, unabhängig von der lokalen Primärtumorthera pie	RX d. LK + LNE, unabhängig von der lokalen Primärtumorthera pie	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität Insbesondere: Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT</li> <li>• Non-RCT</li> <li>• Beobachtungsstudien</li> <li>• SR</li> </ul>
	IX.2 b	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 <b>pelvin</b>	LNE, unabhängig von der lokalen Primärtumorthera pie	RCHT d. LK + LNE, unabhängig von der lokalen Primärtumorthera pie	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität Insbesondere: Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT</li> <li>• Non-RCT</li> <li>• Beobachtungsstudien</li> <li>• SR</li> </ul>

	IX.3 a	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 <b>paraaortal</b> (incl. singulärer Mikrometastase paraaortal) Subgruppenanalysen:  Macrometastase paraaortal vs. Mikrometastase paraaortal	LNE, unabhängig von der lokalen Primärtumorthera- pie  In Erwägung ziehen: Subgruppenanalysen je nach lokaler Primärtumorthera- pie	RX d. LK + LNE, unabhängig von der lokalen Primärtumorthera- pie  In Erwägung ziehen: Subgruppenanalysen je nach lokaler Primärtumorthera- pie	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität Insbesondere: Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>● RCT</li> <li>● Non-RCT</li> <li>● Beobachtungsstudien</li> <li>● SR</li> </ul>
	IX.3 b	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 <b>paraaortal</b> (incl. singulärer Mikrometastase paraaortal) Subgruppenanalysen:  Macrometastase paraaortal vs. Mikrometastase paraaortal	LNE, unabhängig von der lokalen Primärtumorthera- pie  In Erwägung ziehen: Subgruppenanalysen je nach lokaler Primärtumorthera- pie	RCHT d. LK + LNE, unabhängig von der lokalen Primärtumorthera- pie  In Erwägung ziehen: Subgruppenanalysen je nach lokaler Primärtumorthera- pie	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität Insbesondere: Lokalrezidivrate, DFS, MFS, OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>● RCT</li> <li>● Non-RCT</li> <li>● Beobachtungsstudien</li> <li>● SR</li> </ul>

8 neoadjuvante Chemotherapie	X.4 b	Wie sind positive Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch sowie für die weitere Therapie zu bewerten?	Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms Stadium $\geq$ IA1 nach neoadjuvanter CHT	Optionen Therapie 1* :  <ul style="list-style-type: none"> <li>• LNE</li> <li>• LNE + RCHT</li> <li>• RCHT</li> </ul> Subgruppen je nach Testresultaten für operativen LK-Status	Therapie 2*	-	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT</li> <li>• Non-RCT</li> <li>• Beobachtungsstudien</li> <li>• SR</li> </ul>
Legende: Non-RCT: Nicht randomisierte kontrollierte Studie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SR: Systematischer Review								

## Appendix 4 Stadieneinteilung Zervixkarzinom

## Staging cervical cancer (TNM and International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO])

Primary tumor (T)		
TNM categories	FIGO stages	Definition
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
Tis*		Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)
T1	I	Cervical carcinoma confined to uterus (extension to corpus should be disregarded)
T1a*	IA	Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy. Stromal invasion with a maximum depth of 5.0 mm measured from the base of the epithelium and a horizontal spread of 7.0 mm or less. Vascular space involvement, venous or lymphatic, does not affect classification.
T1a1	IA1	Measured stromal invasion 3.0 mm or less in depth and 7.0 mm or less in horizontal spread
T1a2	IA2	Measured stromal invasion more than 3.0 mm and not more than 5.0 mm in depth with a horizontal spread 7.0 mm or less
T1b	IB	Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than T1a/IA2
T1b1	IB1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension
T1b2	IB2	Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension
T2	II	Cervical carcinoma invades beyond uterus but not to pelvic wall or to lower third of vagina
T2a	IIA	Tumor without parametrial invasion or involvement of the lower one-third of the vagina <sup>[1,2]</sup>
T2a1	IIA1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension with involvement of less than the upper two-thirds of the vagina
T2a2	IIA2	Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension with involvement of less than the upper two-thirds of the vagina
T2b	IIB	Tumor with parametrial invasion
T3	III	Tumor extends to pelvic wall and/or involves lower third of vagina, and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney
T3a	IIIA	Tumor involves lower third of vagina, no extension to pelvic wall
T3b	IIIB	Tumor extends to pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney
T4	IVA	Tumor invades mucosa of bladder or rectum, and/or extends beyond true pelvis (bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4)
Regional lymph nodes (N)		
TNM categories	FIGO stages	Definition
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis

N1		Regional lymph node metastasis	
Distant metastasis (M)			
TNM categories	FIGO stages	Definition	
M0		No distant metastasis	
M1	IVB	Distant metastasis (including peritoneal spread, involvement of supraclavicular, mediastinal, or paraaortic lymph nodes, lung, liver, or bone)	
Anatomic stage/prognostic groups			
Stage 0*	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IA1	T1a1	N0	M0
Stage IA2	T1a2	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
Stage IB1	T1b1	N0	M0
Stage IB2	T1b2	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIA	T2a	N0	M0
Stage IIA1	T2a1	N0	M0
Stage IIA2	T2a2	N0	M0
Stage IIB	T2b	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
Stage IIIA	T3a	N0	M0
Stage IIIB	T3b	Any N	M0
	T1-3	N1	M0
Stage IVA	T4	Any N	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

Note: cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification.

\* FIGO no longer includes Stage 0 (Tis).

• All macroscopically visible lesions-even with superficial invasion-are T1b/IB.

Quelle: <http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC/79282&topicKey=ONC%2F3244&source=preview&rank=undefined>

## Appendix 5 Ausschlussgründe Literatursuche 1

Studien ID	Referenz	Ausschlussgrund
<b>Baalbergen 2006</b>	Baalbergen A, Ansink A, Stalpers LJA, Veenstra Y. Primary surgery versus primary radiation therapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. Cochrane Database Syst Rev. 2006;4.	Mehrfachpublikation
<b>Baalbergen 2010</b>	Baalbergen A, Veenstra Y, Stalpers LL, Ansink AC. Primary surgery versus primary radiation therapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. Cochrane Database Syst Rev. 2010(1):CD006248.	Mehrfachpublikation
<b>Baalbergen 2013</b>	Baalbergen A, Veenstra Y, Stalpers L. Primary surgery versus primary radiotherapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD006248.	Keine verwertbaren Daten
<b>Chen 2011</b>	Chen YL, Ho CM, Chen CA, Chiang YC, Huang CY, Hsieh CY, et al. Impact of various treatment modalities on the outcome of stage IB1-IIA cervical adenocarcinoma. Int J Gynaecol Obstet. 2011;112(2):135-9.	Studiendesign
<b>Colombo 2012</b>	Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C. Cervical cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23(SUPPL. 7):vii27-vii32.	Studiendesign
<b>Davidovic-Grigoraki 2011</b>	Davidovic-Grigoraki M, Nincic D, Novakovic P, Curcic A, Mandic A. Research upon quality of life of patients with cervical cancer treated by two different therapy modalities. Conference: 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO 2011 Milan Italy International Journal of Gynecological Cancer. 2011;21 (12 SUPPL. 3):S1285.	Prüfintervention
<b>deSouza 2004</b>	deSouza NM, Soutter WP, Rustin G, Mahon MM, Jones B, Dina R, et al. Use of neoadjuvant chemotherapy prior to radical hysterectomy in cervical cancer: monitoring tumour shrinkage and molecular profile on magnetic resonance and assessment of 3-year outcome. Br J Cancer. 2004;90(12):2326-31.	Keine verwertbaren Daten
<b>Einstein 2011</b>	Einstein M, Hollenberg J, Hartenbach E, Chappell R, Kushner D, Evans A, et al. Stage IB2 cervical cancer: A decision analysis comparing quality-adjusted survival associated with chemoradiation versus radical surgery with tailored adjuvant chemoradiation. Conference: 42nd Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists	Studiendesign

Orlando, FL United States Gynecologic Oncology. 2011;120:pp S28-S9.

<b>Ferrandina 2003</b>	Ferrandina G, Ranelletti FO, Legge F, Lauriola L, Poerio A, Zannoni GF, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in locally advanced cervical cancer patients undergoing chemoradiation plus surgery. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2003;55(1):21-7.	Keine verwertbaren Daten
<b>Ferrero 2009</b>	Ferrero VT, Martinez FJA, Macia RC. Evaluation of toxicity of surgery and/or chemoirradiation treatment of uterine cervix cancer. Clinical and Translational Oncology. 2009;11(2):109-13.	Studiendesign
<b>Gaffney 2012</b>	Gaffney DK. Optimal therapy for IB2 and IIA2 cervical cancer: Surgery or chemoradiotherapy? Journal of Gynecologic Oncology. 2012;23(4):207-9.	Studiendesign
<b>Goncalves 2010</b>	Goncalves WJ. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: Individual patient data meta-analysis. Sao Paulo Medical Journal. 2010;128(3):177-8.	Studiendesign
<b>Green 2004</b>	Green JA. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer: A meta-analysis [4]. Clin Oncol. 2004;16(1):82.	Studiendesign
<b>Greer 2010</b>	Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Chan J, et al. Cervical cancer: Clinical practice guidelines in oncology. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2010;8(12):1388-416.	Studiendesign
<b>Houvenaeghel 2006</b>	Houvenaeghel G, Buttarelli M, de Troyer J, Carcopino X, Lelievre L, Tallet A, et al. [Surgical resection after chemotherapy for advanced cervical carcinoma]. Cancer Radiother. 2006;10(6-7):471-6. Place de la chirurgie apres chimioradiotherapie des cancers du col localement evolues.	Studiendesign
<b>Jewell 2007</b>	Jewell EL, Kulasingam S, Myers ER, Alvarez Secord A, Havrilesky LJ. Primary surgery versus chemoradiation in the treatment of IB2 cervical carcinoma: a cost effectiveness analysis. Gynecol Oncol. 2007;107(3):532-40.	Studiendesign
<b>Kirwan 2003</b>	Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. Radiother Oncol. 2003;68(3):217-26.	Vergleichsintervention
<b>Laurentius</b>	Laurentius T, Altendorf-Hofmann A, Camara O, Runnebaum IB, Wendt TG. Impact of age on morbidity and	Studiendesign

<b>2011</b>	outcome of concurrent radiochemotherapy in high-risk FIGO stage I to IVA carcinoma of the uterine cervix following laparoscopic surgery. J Cancer Res Clin Oncol. 2011;137(3):481-8.	
<b>Lindegaard 2011</b>	Lindegaard JC, Hale-Meder C, Brunaud C, Van Ilmbergen E, Kirisits C, Tanderup K, et al. Cervix cancer: Image guided adaptive brachytherapy in the setting of definitive radio-chemotherapy-status of current multi-centre studies. Conference: ESTRO Anniversary - GEC-ESTRO - EIOF - 11th Biennial London United Kingdom Radiotherapy and Oncology. 2011;99 pp S226-S7.	Studiendesign
<b>Litvinova 2012</b>	Litvinova T, Kosenko I, Matylevich O, Furmanchuk L, Kostevich G. Radiotherapy and multimodality treatment for patients with locally advanced uterine cervix cancer. Conference: World Congress of Brachytherapy, WCB 2012 Barcelona Spain Radiotherapy and Oncology. 2012;103 pp S112.	Prüfintervention
<b>Lukka 2002</b>	Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis. Clin Oncol. 2002;14(3):203-12.	Prüfintervention
<b>Lukka 2002</b>	Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer: a meta-analysis (Structured abstract). Clin Oncol [Internet]. 2002; 14(3):[203-12 pp.]. Available from: <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12002001624/frame.html">http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12002001624/frame.html</a> .	Duplikat
<b>Marnitz 2012</b>	Marnitz S, Kohler C. Innovative interdisciplinary concepts in radiooncology: Therapy of local advanced cervical cancer. [German]. Onkologe. 2012;18(1):47-55.	Studiendesign
<b>Martin-Hirsch 2011</b>	Martin-Hirsch PL, Wood NJ. Cervical cancer. 2011.	Prüfintervention
<b>Moreno Caballero 2012</b>	Moreno Caballero C, Henriquez Cooper H, Chuang L, Cardenas Goicoechea S, Price F, Creasman W, et al., editors. Extrafascial hysterectomy as adjuvant therapy after pelvic radiation and concurrent chemotherapy for locally advanced cervical carcinoma in low-resource settings. Gynecologic Oncology Conference: 43rd Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology Austin, TX United States Conference Start: 20120324 Conference End: 20120327 Conference Publication: (varpagings) 125 (pp S27), 2012 Date of Publication: March 2012; 2012.	Vergleichsintervention



<b>Morice 2011</b>	Morice P, Rey A, Rouanet P, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC, et al. Results of the gyneco 02 study, a FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy versus no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy in IB2/II stage cervical cancer. Conference: 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress Stockholm Sweden European Journal of Cancer. 2011;47 S527.	Mehrfachpublikation
<b>Morice 2011</b>	Morice P, Rey A, Rouanet P, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC, et al. Results of a Phase III FNCLCC trial comparing hysterectomy versus no hysterectomy after chemoradiation therapy in IB2/II stage cervical cancer. Conference: 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO 2011 Milan Italy International Journal of Gynecological Cancer. 2011;21 (12 SUPPL. 3):S203.	Mehrfachpublikation
<b>Morice 2012</b>	Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC, et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. Oncologist. 2012;17(1):64-71.	Population
<b>Morice 2012</b>	Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC, et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with No hysterectomy in patients with a (Clinical and Radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. Oncologist. 2012;17(1):64-71.	Duplikat
<b>Mustea 2011</b>	Mustea A, Belau A, Sehouli J, Drzewiecki K, Eichbaum MHR, Bartz K, et al., editors. Response rate and toxicity of primary concomitant radio-chemotherapy in locally advanced cervical cancer: Results of an open prospective, multicenter phase II study of the NOGGO. Journal of Clinical Oncology Conference: ASCO Annual Meeting 2011 Chicago, IL United States Conference Start: 20110603 Conference End: 20110607 Conference Publication: (varpagings) 29 (15 SUPPL 1) , 2011 Date of Publication: 20 May 2011; 2011. abstract only.	Keine verwertbaren Daten
<b>Oaknin 2012</b>	Oaknin A, Diaz De Corcuera I, Rodriguez-Freixinos V, Rivera F, Del Campo JM. SEOM guidelines for cervical cancer. Clinical and Translational Oncology. 2012;14(7):516-9.	Studiendesign

<b>Qu 2012</b>	Qu P, Wei Y. Preoperative chemo-brachytherapy for local advanced cervical cancer. Conference: 20th FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics Rome Italy International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2012;119 S621.	Studiendesign
<b>Resbeut 1994</b>	Resbeut M, Cowen D, Viens P, Noirclerc M, Perez T, Gouvernet J, et al. Concomitant chemoradiation prior to surgery in the treatment of advanced cervical carcinoma. Gynecol Oncol. 1994;54(1):68-75.	Keine verwertbaren Daten
<b>Rocconi 2005</b>	Rocconi RP, Estes JM, Leath ICA, Kilgore LC, Huh WK, Straughn Jr JM. Management strategies for stage IB2 cervical cancer: A cost-effectiveness analysis. Gynecol Oncol. 2005;97(2):387-94.	Studiendesign
<b>Rocconi 2005</b>	Rocconi RP, Estes JM, Leath CA, 3rd, Kilgore LC, Huh WK, Straughn JM, Jr. Management strategies for stage IB2 cervical cancer: a cost-effectiveness analysis. Gynecol Oncol. 2005;97(2):387-94.	Duplikat
<b>Rogers 2012</b>	Rogers L, Siu SSN, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD007583.	Vergleichsintervention
<b>Rose 2012</b>	Rose PG. Are the differences in treatment outcome for adenocarcinoma of the cervix different enough to change the treatment paradigm? Gynecol Oncol. 2012;125(2):285-6.	Studiendesign
<b>Ruiz Sautua 2011</b>	Ruiz Sautua R, Goiri C, Martinez Gallardo L, Bernal Arahall T, Avila Calle M, Goyeneche Lasaga L, editors. Lymph node metastasis in cervical cancer according to histological type. International Journal of Gynecological Cancer Conference: 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO 2011 Milan Italy Conference Start: 20110911 Conference End: 20110914 Conference Publication: (varpagings) 21 (12 SUPPL 3) (pp S323), 2011 Date of Publication: October 2011; 2011.	Zielgrößen
<b>Schneider 2004</b>	Schneider A, Kohler C, Klemm P, Hertel H, Durst M, Kaufmann AM. New aspects in the treatment of cervical cancer. [German]. Gynakologe. 2004;37(10):886-92.	Studiendesign
<b>Suprasert 2005</b>	Suprasert P, Srisomboon J, Charoenkwan K, Siriaungul S, Khunamornpong S, Siriaree S, et al. Outcomes of abandoned radical hysterectomy in patients with stages IB-IIA cervical cancer found to have positive nodes during the operation. International Journal of Gynecological Cancer. 2005;15(3):498-502.	Studiendesign

<b>Thomas 2013</b>	Thomas GM. Concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced cervical cancer: The new standard of care. <i>Seminars in Radiation Oncology</i> . 2000;10(1):44-50.	Studiendesign
<b>Vale 2012</b>	Vale C TJ, Stewart LA, Brady M, Dinshaw K, Jakobsen A, Parmar MK, Thomas G, Trimble T, Alberts DS, Chen H, Cikaric S, Eifel PJ, Garipagaoglu M, Keys H, Kantardzic N, Lal P, Lanciano R, Leborgne F, Lorvidhaya V, Onishi H, Pearcey RG, Pras E, Roberts K, Rose PG, Thomas G, Whitney CW. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials (Structured abstract). <i>J Clin Oncol</i> [Internet]. 2008; 26(35):[5802-12 pp.]. Available from: <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12009102986/frame.html">http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12009102986/frame.html</a> .	Prüfintervention
<b>Wen 2012</b>	Wen H, Wu X, Li Z, Wang H, Zang R, Sun M, et al. A prospective randomized controlled study on multiple neoadjuvant treatments for patients with stage IB2 to IIA cervical cancer. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> . 2012;22(2):296-302.	Vergleichsintervention
<b>Yamakawa 2012</b>	Yamakawa H, Matsui T, Konno R, editors. Pilot study of concurrent chemoradiotherapy for advanced cervical cancer. <i>Annals of Oncology Conference: 34th Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO) Stockholm Sweden Conference Start: 20080912 Conference End: 20080916 Conference Publication: (varpagings) 19 (S8) (pp viii214), 2008 Date of Publication: September 2008; 2008.</i>	Vergleichsintervention
<b>Ziebarth 2008</b>	Ziebarth A, Durst J, Subramaniam A, Nguyen N, Smith H, Killian E, et al. Completed versus aborted radical hysterectomy for node-positive stage I cervical cancer. Conference: 42nd Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists Orlando, FL United States Gynecologic Oncology. 2011;120 S106.	Studiendesign

#### Appendix 6 Ausschlussgründe Literatursuche 2

Studien ID	Referenz	Ausschlussgrund
<b>Alfieri 2011</b>	Alfieri J, Jobling TW, Narayan K, Bernshaw DM, Kondalsamy-Chennakesavan S. Does the staging of cervical cancer patients, treated with chemoradiation, by lymphadenectomy, CT, MRI, or PET have a survival impact?	Keine verwertbaren Daten

	17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO 2011 Milan Italy International Journal of Gynecological Cancer. 2011;21 (12 SUPPL. 3):S131.	
<b>Behdash 2006</b>	Behdash N, Nazari Z, Ayatollahi H, Modarres M, Ghaemmaghani F, Mousavi A. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery compared to radical surgery alone in bulky stage IB-IIA cervical cancer. Eur J Surg Oncol. 2006;32(10):1226-30.	Studiendesign
<b>Benedetti Panici 2007</b>	Benedetti Panici P, Bellati F, Mancini N, Pernice M, Plotti F, Di Donato V, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by FIGO stage IVA cervical cancer. Ann Surg Oncol. 2007;14(9):2643-8.	Vergleichsintervention
<b>Bolis 1996</b>	Bolis G, Villa A, Guarnerio P, Acerboni S, Parazzini F. Regarding a series of IB bulky cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy (NACT) and radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. Gynecol Oncol. 1996;61(1):156-8.	Studiendesign
<b>Cho 2009</b>	Cho YH, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Comparative study of neoadjuvant chemotherapy before radical hysterectomy and radical surgery alone in stage IB2-IIA bulky cervical cancer. Journal of Gynecologic Oncology. 2009;20(1):22-7.	Studiendesign
<b>Davidovic-Grigoraki 2011</b>	Davidovic-Grigoraki M, Nincic D, Novakovic P, Curcic A, Mandic A, editors. Research upon quality of life of patients with cervical cancer treated by two different therapy modalities. International Journal of Gynecological Cancer Conference: 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO 2011 Milan Italy Conference Start: 20110911 Conference End: 20110914 Conference Publication: (varpagings) 21 (12 SUPPL 3) (pp S1285), 2011 Date of Publication: October 2011; 2011. saved.	Keine verwertbaren Daten
<b>Duenas-Gonzales 2004</b>	Duenas-Gonzales A, Lopez-Graniel C, Gonzales-Enciso A, Cetina L, Rivera L, Mariscal I, et al. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: Neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. Women's Oncology Review. 2004;4(2):99-100.	Prüfintervention
<b>Gouy 2012</b>	Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Rey A, Martinez A, et al., editors. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer (LACC) and negative positron emission	Vergleichsintervention

	tomography with computerized tomography (PET-CT) in the para-aortic area undergoing laparoscopic para-aortic (PA) lymphadenectomy before chemoradiation therapy. Journal of Clinical Oncology Conference: 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States Conference Start: 20120601 Conference End: 20120605 Conference Publication: (varpagings) 30 (15 SUPPL 1) , 2012 Date of Publication: 20 May 2012; 2012. saved.	
<b>Hwang 2010</b>	Hwang Y, Jung S, Kim S, editors. Cisplatin and etoposide as neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIB-IIIIB cervical cancer: A phase II study. Gynecologic Oncology Conference: 41st Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists, SGO San Francisco, CA United States Conference Start: 20100314 Conference End: 20100317 Conference Publication: (varpagings) 116 (3 SUPPL 1) (pp S37), 2010 Date of Publication: March 2010; 2010. saved.	Keine verwertbaren Daten
<b>Marana 2009</b>	Marana HRC, De Andrade JM, Dos Reis FJC, Tiezzi DG, Zola FE, Clagnan WS, et al. Impact of surgical staging in locally advanced cervical cancer and subsequent chemotherapy. J Surg Oncol. 2009;100(6):505-10.	Vergleichsintervention
<b>Modarress 2005</b>	Modarress M, Maghami FQ, Golnavaz M, Behtash N, Mousavi A, Khalili GR. Comparative study of chemoradiation and neoadjuvant chemotherapy effects before radical hysterectomy in stage IB-IIB bulky cervical cancer and with tumor diameter greater than 4 cm. International Journal of Gynecological Cancer. 2005;15(3):483-8.	Vergleichsintervention
<b>Monk 2005</b>	Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters IWA, Liu PY, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: A clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. Gynecol Oncol. 2005;96(3):721-8.	Mehrfachpublikation
<b>Novak 2011</b>	Novak Z, Tarnai L, Ungar L, editors. Surgical treatment of lymph node metastases in stage IB cervical cancer. Laterally extended parametrectomy: 5 years follow-up. International Journal of Gynecological Cancer Conference: 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO 2011 Milan Italy Conference Start: 20110911 Conference End: 20110914 Conference Publication: (varpagings) 21 (12 SUPPL 3) (pp S100), 2011 Date of Publication: October 2011; 2011. saved.	Keine verwertbaren Daten

<b>Pellegrino 2009</b>	Pellegrino A, Vizza E, Fruscio R, Villa A, Corrado G, Villa M, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in patients with Ib1 stage cervical cancer: Analysis of surgical and oncological outcome. Eur J Surg Oncol. 2009;35(1):98-103.	Keine verwertbaren Daten
<b>Peters 2000</b>	Peters IWA, Liu PY, Barrett IRJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol. 2000;18(8):1606-13.	Vergleichsintervention
<b>Presti 2011</b>	Presti M, Federico F, Scarabelli C, editors. Paclitaxel, ifosfamide and cisplatin (TIP) as neo-adjuvant chemotherapy for locally advanced cervical squamous cell carcinoma. International Journal of Gynecological Cancer Conference: 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO 2011 Milan Italy Conference Start: 20110911 Conference End: 20110914 Conference Publication: (varpagings) 21 (12 SUPPL 3) (pp S225), 2011 Date of Publication: October 2011; 2011. saved.	Keine verwertbaren Daten
<b>Richard 2008</b>	Richard SD, Krivak TC, Castleberry A, Beriwal S, Kelley IJL, Edwards RP, et al. Survival for stage IB cervical cancer with positive lymph node involvement: a comparison of completed vs. abandoned radical hysterectomy. Gynecol Oncol. 2008;109(1):43-8.	Vergleichsintervention
<b>Robova 2009</b>	Robova H, Pluta M, Kacirek J, Halaska M, Skapa P, Rob L, editors. High-dose neoadjuvant chemotherapy in stage IB bulky cervical cancer. Gynecologic Oncology Conference: 40th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists San Antonio, TX United States Conference Start: 20090205 Conference End: 20090208 Conference Publication: (varpagings) 112 (2 SUPPL 1) (pp S46), 2009 Date of Publication: February 2009; 2009. not saved, conference abstract, no abstract found.	Vergleichsintervention
<b>Rogers 2012</b>	Rogers L, Siu SSN, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev2012.	Keine verwertbaren Daten
<b>Ruiz Sautua 2011</b>	Ruiz Sautua R, Bernal Arahall T, Goiri C, Lizartza Ormaetxea O, Martinez Gallardo L, Avila Calle ML, editors. Bilateral pelvic lymphadenectomy with intraoperative biopsy in cervical carcinoma. International Journal of Gynecological Cancer Conference: 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO 2011 Milan Italy Conference Start: 20110911 Conference End: 20110914 Conference	Population

Publication: (varpagings) 21 (12 SUPPL 3) (pp S171), 2011 Date of Publication: October 2011; 2011. saved.

<b>Sedlis 1999</b>	Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. 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. <i>Gynecol Oncol.</i> 1999;73(2):177-83.	Population
<b>Suprasert 2005</b>	Suprasert P, Srisomboon J, Charoenkwan K, Siriaungul S, Khunamornpong S, Siriaree S, et al. Outcomes of abandoned radical hysterectomy in patients with stages IB-IIA cervical cancer found to have positive nodes during the operation. <i>International Journal of Gynecological Cancer.</i> 2005;15(3):498-502.	Studiendesign
<b>Tokunaga 2013</b>	Tokunaga H, Nagase S, Yoshinaga K, Tanaka S, Nagai T, Kurosawa H, et al. Small cell carcinoma of the uterine cervix: Clinical outcome of concurrent chemoradiotherapy with a multidrug regimen. <i>Tohoku J Exp Med.</i> 2013;229(1):75-81.	Prüfintervention
<b>Ungar 2011</b>	Ungar L, Palfalvi L, Tarnai L, Horanyi D, Novak Z. Surgical treatment of lymph node metastases in stage IB cervical cancer. the laterally extended parametrectomy (LEP) procedure: Experience with a 5 year follow-up. <i>Gynecol Oncol.</i> 2011;123(2):337-41.	Keine verwertbaren Daten
<b>Vitobello 2011</b>	Vitobello D, Siesto G, Fattizzi N, Ieda NP, Bulletti C, editors. Robotic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma after neo-adjuvant chemotherapy. <i>International Journal of Gynecological Cancer Conference: 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO 2011 Milan Italy Conference Start: 20110911 Conference End: 20110914 Conference Publication: (varpagings) 21 (12 SUPPL 3) (pp S243), 2011 Date of Publication: October 2011; 2011. saved.</i>	Vergleichsintervention
<b>Yamakawa 2000</b>	Yamakawa Y, Fujimura M, Hidaka T, Hori S, Saito S. Neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy in patients with stage IB2-IIIb cervical cancer. <i>Gynecol Oncol.</i> 2000;77(2):264-70.	Vergleichsintervention

Appendix 7: Übersicht über Ergebnisse aller Endpunkte der Studie Lahousen 1999

Studie	Endpunkt	Zeitpunkt (Jahre)	Intervention: Chemotherapie		Intervention: Radiotherapie		Vergleich: Beobachtung		Effekt	Kommentare
			n, Ereignisse	n total, Patientinnen	n, Ereignisse	n total, Patientinnen	n, Ereignisse	n total, Patientinnen		
Lahousen 1999 <sup>a</sup>	5-Jahresgesamtüberleben	5	n.b. (86% Überlebenswahrscheinlichkeit) <sup>c</sup>	28	n.b. (80% Überlebenswahrscheinlichkeit) <sup>c</sup>	24	n.b. (81% Überlebenswahrscheinlichkeit) <sup>c</sup>	24	Unterschied nicht signifikant (p=0.9530) <sup>d</sup>	
	5-Jahresgesamtüberleben <sup>b</sup> (Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung)	5	n.b. (79% Überlebenswahrscheinlichkeit) <sup>c</sup>	19	n.b. (64% Überlebenswahrscheinlichkeit) <sup>c</sup>	14	n.b. (80% Überlebenswahrscheinlichkeit) <sup>c</sup>	6	Unterschied nicht signifikant (p=0.990) <sup>d</sup>	
	Krankheitsfreiheit	5	18	28	19	24	14	24	n.b.	
	Rezidiv	5	8	28	4	24	6	24	Unterschied nicht signifikant	
	Krebsbedingte Todesfälle	5	4	28	4	24	4	24	Unterschied nicht signifikant	
	Krebsbedingte Todesfälle <sup>b</sup> (Patientinnen mit Lymphknoten)	5	4	19	4	14	1	6	n.b.	



	nbeteiligung)									
	<b>Nebenwirkungen</b>	5	n.b. (4%)* n.b. (n.b.)**	n.b.	n.b. (3%)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	*Thrombozytopenie, Leukopenie **reversible partiale Alopecia, Nausea
<p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet beziehen sich die beschriebenen Charakteristika auf die gesamte Studienpopulation.                  b: Bezieht sich auf die separate Analyse, die für PICO-Frage IX.2a relevant ist, d.h. Patientinnen mit positiven Lymphknoten und Radiotherapie oder keiner weiteren Therapie nach Lymphadenektomie unabhängig von der lokalen Primärtumorthherapie.                  c: Berechnet mit actuarial life-table.                  d: statistischer Vergleich mit Log-rank Test.</p>										
<p>Legende: n.b.: nicht berichtet</p>										