

Aus der Klinik für Gynäkologie und gynäkologischer Onkologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Komplikationen nach laparoskopischer Lymphonodektomie bei
gynäkologischen Malignomen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christina Luise Epding

aus Braunschweig

Datum der Promotion: 25.11.2022

Meiner Familie gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	5
1.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
1.2	TABELLENVERZEICHNIS	6
2	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
3	ZUSAMMENFASSUNG	10
3.1	DEUTSCHE VERSION	10
3.2	ENGLISCHE VERSION	11
4	EINLEITUNG	13
4.1	DIE LYMPHONODEKTOMIE IN DER THERAPIE VON GYNÄKOLOGISCHEN MALIGNOMEN	13
4.2	DIE LAPAROSKOPISCHE LYMPHONODEKTOMIE IM VERGLEICH ZUR OFFENEN OPERATIONSTECHNIK	15
4.3	VERSCHIEDENE FORMEN DER RADIKALITÄT EINER LYMPHONODEKTOMIE	17
4.4	KOMPLIKATIONEN DER LAPAROSKOPISCHEN LYMPHONODEKTOMIE	18
4.5	ANSÄTZE ZUR VERMINDERUNG VON KOMPLIKATIONEN	20
4.6	HINTERGRUND DER ARBEIT	20
4.7	ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	21
5	MATERIAL UND METHODEN	22
5.1	DATENERHEBUNG UND STUDIENDESIGN	22
5.2	DAS PATIENTINNENKOLLEKTIV	22
5.3	OPERATIONSMETHODIK DER LAPAROSKOPISCHEN, PELVINEN UND PARAAORTALEN LYMPHONODEKTOMIE	22
5.4	ERHOBENE PARAMETER	24
5.5	CLAVIEN-DINDO-KLASSIFIKATION	26
5.6	STATISTISCHE AUSWERTUNG	28
6	ERGEBNISSE	28
6.1	PATIENTINNENMERKMALE	29
6.1.1	ALTERSVERTEILUNG	29
6.1.2	BMI	29
6.1.3	REPRODUKTIONSANAMNESE	30
6.1.4	VOROPERATIONEN UND –BESTRAHLUNGEN	30
6.2	ERKRANKUNGSCHARAKTERISTIKA	32
6.2.1	TUMORENTITÄTEN	32

6.2.2	TUMORSTADIUM	34
6.2.3	HISTOLOGISCHES GRADING	37
6.3	OPERATIONSCHARAKTERISTIKA	38
6.3.1	OPERATIONSART	38
6.3.2	WEITERE DURCHGEFÜHRTE OPERATIVE MAßNAHMEN	40
6.3.3	KONVERTIERUNGSRATE	40
6.3.4	UHRZEIT DER OPERATIONEN	40
6.3.5	OPERATIONSDAUER	41
6.3.6	ANZAHL DER ENTFERNTEN LYMPHKNOTEN	43
6.3.7	DRAINAGENEINLAGE UND GEFÖRDERTE SEKRETMENGE	44
6.4	KOMPLIKATIONSCHARAKTERISTIKA	46
6.4.1	INTRAOPERATIVE KOMPLIKATIONEN	46
6.4.2	FRÜHE POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN	50
6.4.2.1	DESKRIPTIONEN DER FRÜHEN, POSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN	50
6.4.2.2	TESTUNGEN VON ASSOZIATIONEN DER FRÜHPSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN	56
6.4.2.2.1	ASSOZIATIONEN ALLER FRÜHPSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN	56
6.4.2.2.2	ASSOZIATIONEN NIEDRIGGRADIGER, FRÜHPSTOPERATIVER KOMPLIKATIONEN	63
6.4.2.2.3	AUSWERTUNG HOCHGRADIGER, FRÜHPSTOPERATIVER KOMPLIKATIONEN	68
6.4.3	DESKRIPTION DER SPÄTEN POSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN	68
6.5	FOLLOW-UP	81
7	DISKUSSION	82
7.1	CHARAKTERISTIKA DES PATIENTINNENKOLLEKTIVS	82
7.2	VORKOMMEN VON KOMPLIKATIONEN	85
7.2.1	VERGLEICH DER INTRAOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN	85
7.2.2	VERGLEICH DER FRÜHPSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN	86
7.2.3	VERGLEICH DER SPÄTPOSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN	90
7.2.4	MÖGLICHKEITEN ZUR VERBESSERUNG	94
7.2.5	STUDIENDESIGN UND VERGLEICHBARKEIT MIT ANDEREN STUDIEN/ LIMITIERUNGEN	98
8	ZUSAMMENFASSUNG	99
9	LITERATURVERZEICHNIS	101
10	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	107
11	ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	108
12	LEBENS LAUF	109
13	DANKSAGUNG	110

1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

1.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Darstellung der Altersverteilung des Gesamtkollektivs zum Operationszeitpunkt	29
Abbildung 2:	Verteilung der übergeordneten Tumorentitäten des Studienkollektivs	32
Abbildung 3:	Verteilung des Patientinnenalters bei den Zervix- und Endometriummalignomen in Form eines Boxplots; Gruppengrößen: Zervixkarzinome: 94 Patientinnen, Endometriummalignome: 35 Patientinnen	34
Abbildung 4:	Verteilung des Operationsbeginns in den gebildeten Uhrzeitgruppierungen	41
Abbildung 5:	Operationsdauer in Beziehung zur übergeordneten Operationsart; Gruppengrößen: pelvine LNE: 25 Fälle, pelvine LNE + Kolpektomie/Trachelektomie/Vulvektomie: 10 Fälle, pelvine + paraaortale LNE: 77 Fälle, pelvine LNE + Hysterektomie: 10 Fälle, pelvine + paraaortale LNE + Hysterektomie: 22 Fälle	42
Abbildung 6:	Verteilung der maximalen Drainageneinlagedauer	45
Abbildung 7:	Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Anzahl von frühpostoperativen Komplikationen	51
Abbildung 8:	Boxplot zur Verteilung des postoperativen Tages der Entlassung in den Gruppen mit und ohne Lymphorrhoe; Gruppengröße „Lymphorrhoe-Ja“: 43 Patientinnen; Gruppengröße „Lymphorrhoe-Nein“: 101 Patientinnen	66
Abbildung 9:	Übersicht über die Lymphozelen und Lymphödeme in der spätpostoperativen Phase bei den Frauen ohne eine adjuvante Behandlung	69
Abbildung 10:	Übersicht über die Harn- und Kontinenzorgankomplikationen in der spätpostoperativen Phase der Frauen ohne adjuvante Behandlung	70
Abbildung 11:	Übersicht der neurologischen Komplikationen in der spätpostoperativen Phase der Frauen ohne adjuvante Behandlung	71
Abbildung 12:	Übersicht der sonstigen Komplikationen in der spätpostoperativen Phase der Frauen ohne adjuvante Behandlung	72

Abbildung 13:	Darstellung der spätpostoperativen Komplikationsanzahl der 34 Patientinnen ohne Chemo-, Brachy-, Radio- oder Radiochemotherapie	73
Abbildung 14:	Übersicht über die Therapieformen der 62 adjuvant behandelten Patientinnen	74
Abbildung 15:	Übersicht über die Lymphozelen und Lymphödeme in der spätpostoperativen Phase der Frauen mit einer adjuvanten Behandlung	75
Abbildung 16:	Darstellung der spätpostoperativen Komplikationsanzahlen der 62 Patientinnen mit Chemo-, Brachy-, Radio- oder Radiochemotherapie	78
Abbildung 17:	Übersicht über die Follow-Up-Dauer	81

1.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die erhobenen, allgemeinen Parameter der Datensammlung	25
Tabelle 2:	Übersicht über die erhobenen Komplikationsarten	26
Tabelle 3:	Übersicht über die Clavien-Dindo-Klassifikation	27
Tabelle 4:	Übersicht über die Verteilung des BMIs der Patientinnen nach Klassifikation der WHO	30
Tabelle 5:	Übersicht über die Art einer einzelnen Voroperation im Gebiet des chirurgischen Eingriffes	31
Tabelle 6:	Übersicht über die Verteilung des Patientinnenalters in den Gruppen der übergeordneten Tumorentitäten	33
Tabelle 7:	Übersicht über die Verteilung der Fälle der Zervixkarzinome, der Endometriummalignome und der Ovarialtumore in den FIGO-Stadien	36
Tabelle 8:	Übersicht über die Verteilung des histologischen Gradings in den übergeordneten Tumorgruppen	38
Tabelle 9:	Darstellung der Anzahl von Operationen in den übergeordneten Gruppierungen der operativen Maßnahmen	39
Tabelle 10:	Übersicht über die Operationsdauer in den Gruppierungen der übergeordneten Operationsarten	42
Tabelle 11:	Übersicht über die Anzahl der entfernten pelvinalen Lymphknoten	43
Tabelle 12:	Übersicht über die Anzahl der entfernten paraaortalen Lymphknoten	44

Tabelle 13:	Übersicht über die verschiedenen intraoperativen Komplikationsarten und ihrer Häufigkeit	46
Tabelle 14:	Übersicht über die Anzahl der intraoperativen Komplikationen in den gebildeten, gruppierten Altersklassen	47
Tabelle 15:	Übersicht über die Anzahl der intraoperativen Komplikationen in den Gruppen der WHO-BMI-Klassifikation	48
Tabelle 16:	Übersicht über die Verteilung der Anzahl der intraoperativen Komplikationen in den Gruppen der übergeordneten Operationsarten	49
Tabelle 17:	Übersicht über die Anzahl der intraoperativen Komplikationen in den gebildeten Gruppen der Uhrzeit des Operationsbeginns	50
Tabelle 18:	Übersicht über die Anzahl der frühpostoperativen Komplikationen in den Gruppen der Clavien-Dindo-Klassifikation	52
Tabelle 19:	Übersicht über die Arten und Häufigkeiten der niedriggradigen, frühpostoperativen Komplikationen	54
Tabelle 20:	Übersicht über die Arten und Anzahlen der "sonstigen", frühpostoperativen Komplikationen	55
Tabelle 21:	Übersicht über die Anzahl der frühpostoperativen Komplikationen in den gruppierten Altersklassen	57
Tabelle 22:	Übersicht über die Anzahl der frühpostoperativen Komplikationen in den Gruppen der WHO-BMI-Klassifikation	58
Tabelle 23:	Übersicht über die Häufigkeiten der frühpostoperativen Komplikationen je nach Anzahl an Voroperationen im Operationsgebiet	59
Tabelle 24:	Übersicht über die Häufigkeiten der frühpostoperativen Komplikationen in den Gruppen der übergeordneten Tumorarten	60
Tabelle 25:	Übersicht über die Häufigkeiten der frühpostoperativen Komplikationen in den Gruppen der übergeordneten Operationsmaßnahmen	61
Tabelle 26:	Übersicht über die Häufigkeiten der frühpostoperativen Komplikationen je nach Anzahl der intraoperativ eingebrachten Drainagen	62
Tabelle 27	Übersicht über die Häufigkeit von frühpostoperativen Komplikationen der Patientinnen mit einer Sentinel-Lymphonodektomie	63

Tabelle 28:	Übersicht über die Häufigkeit einer Lymphorrhoe je nach Anzahl der intraoperativ eingebrachten Drainagen	64
Tabelle 29:	Übersicht über die Häufigkeit einer Lymphorrhoe in den Gruppen der übergeordneten Operationsmaßnahmen	65
Tabelle 30:	Übersicht über die Häufigkeit von Lymphorrhoeen der Patientinnen mit einer Sentinel-Lymphonodektomie	67
Tabelle 31:	Übersicht über die Komplikationen, die am ehesten direkte Folgen der adjuvanten Therapie waren	76
Tabelle 32:	Übersicht über die Häufigkeiten von Harntrakt- und Kontinenzorgankomplikationen in der spätoperativen Phase bei den adjuvant behandelten Frauen	77
Tabelle 33:	Vergleichsübersicht über die Arten und Häufigkeiten der spätpostoperativen Komplikationen zwischen den adjuvant und nicht-adjuvant behandelten Patientinnen	79
Tabelle 34:	Vergleichsübersicht über die Häufigkeiten der spätpostoperativen Komplikationen je nach Schweregrad der Clavien-Dindo-Klassifikation bei den adjuvant und nicht-adjuvant behandelten Patientinnen	80

2 Abkürzungsverzeichnis

LNE	Lymphonodektomie
Pat.	Patientin/ Patientinnen
BMI	Body-Mass-Index
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
WHO	World Health Organization
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
3D-/ 2D-Laparoskopie	Drei-/zweidimensionale Laparoskopie
US-FDA	United States Food and Drug Administration
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
CT	Computertomographie
PET-CT	Kombination aus Positronenemissionstomographie und Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
A.	Arterie
V.	Vene
N.	Nerv
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
G-AEP-Kriterien	German appropriate evaluation protocol = Grundlage für die Beurteilung der Notwendigkeit stationärer Behandlungen

3 Zusammenfassung

3.1 Deutsche Version

EINLEITUNG Als essentieller Bestandteil der Behandlung sowie der Diagnostik von verschiedenen gynäkologischen Malignomen bestand das Ziel der vorliegenden Arbeit darin, die Komplikationen und deren mögliche Risikofaktoren einer laparoskopischen Lymphonodektomie der pelvinen bzw. eventuell zusätzlichen paraaortalen Region zu evaluieren. Anders als in vielen Veröffentlichungen zu der Thematik sollten nicht nur schwerwiegende sondern auch geringgradige Komplikationen untersucht werden, da diese eine Belastung sowie eine Reduktion der Lebensqualität für die Patientinnen bedeuten können.

METHODIK In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb die retrospektiven Daten von 144 Frauen ausgewertet, die sich zwischen 2011 und 2015 einer laparoskopischen pelvinen und falls notwendig auch einer zusätzlichen paraaortalen Lymphonodektomie aufgrund von gynäkologischen Malignomen im frauenheilkundlichen Zentrum für minimalinvasive Tumorchirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte unterzogen hatten, ausgewertet. Es erfolgte eine Dokumentation und Untersuchung der intra-, früh- und spätpostoperativen Komplikationen jeglichen Schweregrades. Weiterhin wurde versucht, Faktoren zu identifizieren, die eine höhere Auftretenswahrscheinlichkeit von verschiedenen unerwünschten Ereignissen bedingen könnten. Die postoperativ aufgetretenen Komplikationen wurden zudem in die internationale Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt.

ERGEBNISSE Nach der Auswertung der erhobenen Daten zeigte sich, dass wenig schwerwiegende jedoch eine nicht zu verachtende Anzahl von niedriggradigen postoperativen Komplikationen aufgetreten war. In der frühpostoperativen Phase waren die häufigsten Problematiken Lymphorrhoen, Anämien und neurologische Komplikationen. Es wurden signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse im frühpostoperativen Verlauf nach einem größeren Umfang der chirurgischen Eingriffe und bei den Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im Vergleich zu den Patientinnen mit einem Zervixkarzinom ersichtlich. Die Frauen mit einer Lymphorrhoe wiesen einen signifikant längeren stationären Aufenthalt auf, wobei sich das Auftreten der Komplikationsart nach der Einlage von mehreren Drainagen und ebenfalls nach einem größeren Ausmaß der Operationen bei mehr Frauen darstellte. Die intraoperativen Ereignisse erwiesen sich insgesamt als selten und traten am häufigsten in Form von Darm- sowie Gefäßverletzungen auf. Der BMI präsentierte sich bei den betroffenen Frauen im Vergleich als niedriger. Im spätpostoperativen Verlauf zeigte sich vor allem ein Unterschied nach erfolgter oder

nicht erfolgter adjuvanter Behandlung. Die adjuvant therapierten Patientinnen entwickelten häufiger Lymphödeme sowie Harntraktproblematiken. Bestimmte Komplikationsarten wie eine Strahlenkolitis traten alleinig nach adjuvanter Therapie auf.

SCHLUSSFOLGERUNGEN Insgesamt ist die laparoskopische Lymphonodektomie in der Behandlung von gynäkologischen Malignomen mit wenigen schwerwiegenden Komplikationen verbunden und unabhängig von patientinneneigenen Merkmalen sicher durchführbar. Von leichteren Problematiken sind jedoch viele der behandelten Frauen betroffen, die die Lebensqualität und die Rekonvaleszenz in der direkten postoperativen Phase nachteilig beeinflussen können. Abschließend sind die aufgezeigten Komplikationen der laparoskopischen Lymphonodektomie aufgrund bisher in den meisten Fällen fehlender, weniger invasiven Alternativen mit vergleichbarer Sicherheit oder gleichwertigem Therapie-Outcome, in Kauf zu nehmen.

3.2 Englische Version

BACKGROUND As an essential part of the treatment and diagnosis of various gynecological malignancies, the aim of the present work was to evaluate the complications and their possible risk factors of a laparoscopic lymphadenectomy of the pelvic or possibly additional para-aortic region. In contrast to many publications on the subject, not only serious but also minor complications should be examined, as these can cause stress and a reduction in the quality of life for the patients.

METHODS In the present work, retrospective data of 144 women who had undergone laparoscopic pelvic and, if necessary, additional para-aortic lymphonodectomy due to gynecological malignancies in the gynecological center for minimally invasive tumor surgery at the Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte were therefore evaluated. The intra, early and late postoperative complications of any severity were documented and examined. Furthermore, attempts were made to identify factors that could result in a higher probability of occurrence of various adverse events. The complications that occurred after surgery were also classified according to the international Clavien-Dindo classification.

RESULTS After analysing the collected data, it was shown that few serious but a not negligible number of low-grade postoperative complications had occurred. In the early postoperative period, the most common problems were lymphorrhoea, anemia and neurological complications. There were significantly more undesirable events in the early postoperative course after a larger extent of surgical interventions and in patients with endometrial cancer compared to patients with cervical

cancer. The women with lymphorrhea had a significantly longer inpatient stay. The type of complication appeared in more women after the insertion of several drains and also after a greater extent of the operation. The intraoperative events turned out to be rare and occurred most frequently in the form of intestinal and vascular injuries. In comparison, the BMI was lower in the women affected. In the late postoperative course, there was mainly a difference after receiving or not receiving adjuvant treatment. The patients with an adjuvant therapy developed lymphedema and urinary tract problems more frequently. Certain types of complications, such as radiation colitis, only occurred after adjuvant therapy.

CONCLUSION Overall, laparoscopic lymphadenectomy in the treatment of gynecological malignancies is associated with few serious complications and can be carried out safely regardless of the patient's own characteristics but depending on the surgeon's experience. However, many of the women treated are affected by lighter problems, which can reduce quality of life and convalescence in the postoperative phase. In conclusion, the complications of laparoscopic lymphonodectomy shown are to be accepted due to the lack of less invasive alternatives with comparable safety or equivalent therapy outcome in most cases. Radiochemotherapy may be an alternative to surgery of any kind.

4 Einleitung

4.1 Die Lymphonodektomie in der Therapie von gynäkologischen Malignomen

Bei fast allen gynäkologischen Tumorentitäten kommt der Lymphonodektomie eine große Bedeutung für die genaue Stadieneinteilung und der daraus folgenden Therapieplanung zu. Weiterhin hat sie zum Beispiel bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom eine wichtige Rolle in der onkologischen Therapie inne.

Bereits seit 1898 ist sie Bestandteil der von Ernst Wertheim entwickelten operativen Therapie der Frauen mit einem Zervixkarzinom, die von Joe Vincent Meigs optimiert wurde und noch zum heutigen Zeitpunkt als Hysterektomie nach Wertheim-Meigs bezeichnet wird (1). Zunächst via Laparotomie durchgeführt, begannen Gefäßchirurgen und Urologen ab dem Ende der 1960er Jahre, Lymphknoten mittels endoskopischer Instrumente zu entnehmen (2-4).

Bis Mitte der 80er Jahre wurde die minimalinvasive Chirurgie in der Gynäkologie vor allem von diagnostischen Prozeduren und kleineren Operationen wie Tubensterilisationen dominiert, die dann im Verlauf der Zeit auf größere Eingriffe ausgeweitet worden ist (5). Die ersten frauenheilkundlichen, laparoskopischen, pelvinen Lymphonodektomien sind von Dargent und Salvat im Jahr 1989 sowie 1991 von Querleu et al. beschrieben worden (6, 7). Nachdem im Jahr 1993 Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom inklusive der Entfernung von paraaortalen Lymphknoten gesammelt worden waren (8), wurde die Nutzung der Technik auf weitere Malignomentitäten, wie der des Endometriumkarzinoms, ausgeweitet. Seitdem sind verschiedene Operationsmethoden entwickelt worden, die sich beispielsweise hinsichtlich eines trans- oder retroperitonealen Zugangswegs unterscheiden (9).

Großes Interesse kam in der medizinischen Fachwelt nach Zulassung des vierarmigen DaVinci-Roboters durch die US FDA auf (10). Seither sind zur Evaluation dieser Weiterentwicklung der konventionellen Laparoskopie auch im Bereich der operativen, onkologischen Gynäkologie Studien durchgeführt worden, die allerdings aktuell nur eindeutige Vorteile des Verfahrens hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen gegenüber der Laparotomie nachweisen konnten (11, 12).

Bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom wird die systematische, pelvine Lymphonodektomie (entlang sämtlicher Beckengefäße: medial und lateral der Arteria iliaca externa und interna, um die Arteria iliaca communis sowie im Bereich der Arteria und Vena obturatoria bis zum Beckenboden) ab dem FIGO-Stadium IA1 mit zwei zusätzlichen Risikofaktoren empfohlen, die, bei im Schnellschnitt positiven pelvinen Lymphknoten, um die Entnahme aus der paraaortalen

Region erweitert wird. Sollten sich die inframesenterialen Lymphknoten (kaudal der Arteria mesenterica inferior) als betroffen erweisen, so wird eine Ausdehnung der Lymphonodektomie mit Entfernung der oberen infrarenalen, paraaortalen Lymphknoten vorgesehen (13). Auch in höheren FIGO-Stadien, ist die Entnahme der makroskopisch befallenen Lymphknoten sowohl pelvin als auch paraaortal vor einer Radiochemotherapie entsprechend der AWMF-Leitlinie aus dem Jahr 2014 durchzuführen. Anders als für die Frauen mit einem Endometriumkarzinom konnte bisher kein eindeutiger Überlebensvorteil für die Zervixkarzinompatientinnen nach vorgenommener Lymphonodektomie nachgewiesen werden (14), allerdings spielt sie eine tragende Rolle als operatives Staging für die weitere Therapieplanung.

Bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom wird nach der deutschen Leitlinie aus dem Jahr 2018 die Empfehlung ausgesprochen, dass die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bei Typ-I-, G3-Tumoren im Stadium pT1a sowie im Stadium pT1b mit einem Grading von G1-2 erfolgen kann. In den Stadien pT1b G3 sowie pT2-4, M0, G1-3 sollte sie bei potentiell Erreichen der makroskopischen Tumorfreiheit durchgeführt werden. Bei Frauen mit einem Typ-II-Endometriumkarzinom ist sie in allen Stadien empfohlen, sollte eine Entfernung jeglichen sichtbaren Tumorgewebes möglich erscheinen. Anders als bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom (13) ändert sich das FIGO-Stadium für die Frauen mit einem Endometriumkarzinom bei Lymphknotenmetastasen (pelvin: IIC1 bzw. paraaortal: IIC2) (15). Bei einem mittleren oder hohen Risiko für ein Rezidiv zeigte sich bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom ein Überlebensvorteil durch die systematische Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten (16). Die laparoskopische Lymphonodektomie wird für die Tumorentität des Endometriumkarzinoms in Bezug auf die onkologische Sicherheit als gleichwertig zur Laparotomie erachtet (17, 18).

In der Leitlinie, für die an einem Vulvakarzinom erkrankten Frauen, ist festgehalten, dass eine pelvine Lymphonodektomie, bei Nachweis von vergrößerten Lymphknoten im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes zur Verringerung der Tumormasse oder bei inguinalen Lymphknotenmetastasen und einem erhöhten Risiko für die Betroffenheit der pelvinen Lymphknoten, durchgeführt werden kann. Der Zugangsweg kann extraperitoneal oder ebenfalls laparoskopisch gewählt werden (19).

Bei den Patientinnen mit malignen Ovarialtumoren wird für die laparoskopische Lymphonodektomie außer in Studien oder bei Zufallsbefunden aufgrund unzureichender

Datenlage bezüglich der Gleichwertigkeit zu einem Zugang per laparotomiam auch in frühen Stadien aktuell keine Empfehlung zur Anwendung ausgesprochen (20).

4.2 Die laparoskopische Lymphonodektomie im Vergleich zur offenen Operationstechnik

Verschiedene Studien sind seit der Entwicklung der minimalinvasiven Lymphonodektomie publiziert worden, die sich mit dem Vergleich des therapeutischen Ergebnisses als auch den Komplikationsraten beschäftigen. In mehreren Veröffentlichungen ist der Vorteil des minimalinvasiven Zugangsweges hinsichtlich des intraoperativen Blutverlustes, der Länge des stationären Aufenthaltes, den postoperativen Infektionsraten und anderen moderaten bis schweren Komplikationen beschrieben worden (17, 21, 22). Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass mithilfe der laparoskopischen Lymphonodektomie die Anzahl der entfernten Lymphknoten in einem gleichwertigen Umfang erzielt werden kann (22, 23). Schlaerth et al. laparotomierten zur Evaluation direkt nach der laparoskopisch durchgeführten Lymphonodektomie und konnten nur in wenigen Fällen verbliebene Lymphknoten auffinden, die in keinem Fall Tumorgewebe enthielten. Die Autoren urteilten, dass sie das minimalinvasive Vorgehen als umsetzbar und sicher erachteten (24).

Entscheidende Parameter, die in der onkologischen Behandlung der Patientinnen mit Malignomerkrankungen eine Rolle spielen, sind die Überlebensrate und die Rezidivfreiheit. Für die Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom konnte in der großen, randomisierten Studie der US-amerikanischen Gynecologic Oncology Group (LAP2-Trial) neben der Untersuchung der Komplikationen gezeigt werden, dass sich die Rezidivquote nach drei Jahren in den Laparoskopie- und Laparotomie-Gruppen mit 11,4% bzw. 10,2% als sehr ähnlich erwies. Die 5-Jahres-Überlebensrate war für beide Behandlungsmethoden mit jeweils etwa 89,8% annähernd identisch (17, 18). In einer Cochrane-Metaanalyse sind weitere Veröffentlichungen in die Beurteilung der Gleichwertigkeit der Laparoskopie im Vergleich zur konventionellen Laparotomie in der Therapie von Endometriumkarzinom-Patientinnen eingegangen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass beide Operationsmethoden in einem frühen Erkrankungsstadium keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens aufweisen (25).

In der Metaanalyse von Wang et al., in der zwölf retrospektive Studien eingeschlossen sind, wurde schlussgefolgert, dass das onkologische Behandlungsergebnis und die 5-Jahres-Überlebensrate für die Frauen mit einem Zervixkarzinom nach laparoskopischer radikaler Hysterektomie mit pelviner Lymphonodektomie, in einem frühen Stadium als gleichwertig zur

offenen Operation zu erachten seien (26). Nach der Veröffentlichung der prospektiven, randomisierten LACC-Studie im Jahr 2018 ist allerdings eine Diskussion in der Fachwelt aufgekommen, ob dies tatsächlich zutrefte. In der Arbeit aus Amerika wurden 632 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom verschiedener histologischer Typen in den Stadien von 1A1 bis IB1 eingeschlossen und erhielten in 33 verschiedenen Zentren entweder eine radikale Hysterektomie via minimalinvasivem Zugang oder per Laparotomie. Entsprechend der Therapierichtlinien ist bei den Patientinnen ebenfalls eine pelvine Lyphonodektomie durchgeführt worden. Die Lymphknotenentfernung war damit nicht das primäre Untersuchungsziel, laut den Autoren lag die Anzahl der entnommenen Lymphknoten jedoch in beiden Studienarmen mit durchschnittlich 21 im Laparotomie-, bzw. 20 im Laparoskopie-Arm in einem ähnlichen Umfang und erwies sich als nicht signifikant unterschiedlich. Es zeigte sich nach viereinhalb Jahren für die Laparoskopie-Kohorte eine Überlebensrate von 86,0%, die damit um etwa 10% niedriger lag als in der Gruppe mit einer offen durchgeführten Operation. Die Autoren brachen die Studie aus diesem Grund vorzeitig ab und schlussfolgerten, dass die minimalinvasive Behandlung der Laparotomie im Fall von Zervixkarzinompatientinnen unterlegen sei (27, 28). Kritisch zu betrachten ist eventuell, dass laut Stellungnahme der AGO nur 20% der Frauen in Nordamerika und die verbleibenden 80% in Südamerika, Indien, China, Australien, Italien sowie Bulgarien behandelt wurden. Ebenfalls wird in dem Artikel aufgezeigt, dass die Rezidivquote für die Patientinnen, bei denen die Hysterektomie per Laparotomie durchgeführt worden war, mit 2% deutlich unter der Rate von etwa 10% aus retrospektiven Studien gelegen hätte. Die deutschen Verfasser einer offiziellen Stellungnahme empfehlen derzeit, ein offenes Gespräch mit den Patientinnen zu suchen und gemeinsam eine Entscheidung zu fällen, wie die Behandlung ausgeführt werden soll (29).

Auch für die Roboter-assistierte Operationsmethode, als Form der Weiterentwicklung der Laparoskopie, sind Veröffentlichungen vorzufinden, die vergleichbare Ergebnisse mit denen der konventionellen minimalinvasiven Technik darlegen. Brudie et al. konnten in der Behandlung von Endometriumkarzinompatientinnen keine Unterlegenheit bezüglich der Überlebensraten nachweisen (30). Das Fazit der Autoren eines großen Review-Artikels aus dem Jahr 2017 lautete, dass die Roboter-assistierten Operationen gleichwertig gute onkologische Ergebnisse unter Verminderung von Komplikationen im Vergleich zur Laparotomie und partiell auch zur Laparoskopie in den bis dahin publizierten Studien zur Behandlung von Endometrium- als auch Zervixkarzinompatientinnen aufweisen. Eine kritische Anmerkung bezieht sich auf den Fakt, dass es sich zumeist um retrospektive Studien handele (11).

In den deutschen Leitlinien der DGGG wird die Laparoskopie bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in kleinen Tumorstadien nach Ausschluss von Kontraindikationen als Standardverfahren bezeichnet (15) und bei der Therapie von Frauen mit einem Zervixkarzinom solle die Wahl der Operationsmethode durch den Operateur und die Patientin getroffen werden, womit Laparotomie und Laparoskopie als gleichwertig zu bewerten sind (13). Nach Veröffentlichung der LACC-Studie sind für an einem Zervixkarzinom erkrankte Patientinnen weitere, möglichst prospektive Studien sowie die genaue Analyse der amerikanischen Daten notwendig, um ein finales Urteil zu treffen.

4.3 Verschiedene Formen der Radikalität einer Lymphonodektomie

Je nachdem, in welchem Umfang und mit welchem Ziel die Lymphonodektomie erfolgt, haben sich verschiedene Begriffsdefinitionen durchgesetzt, die beispielhaft in der Version der Leitlinie für Patientinnen mit einem Zervixkarzinoms von 2014 aufgezeigt werden und allesamt auch per minimalinvasiver Operationstechnik durchgeführt werden können (13).

Die wohl am häufigsten vorkommende Form stellt die radikale oder systematische Lymphonodektomie dar. Sie wird vor dem Hintergrund der Therapie bzw. Diagnostik mit dem Ziel durchgeführt, alle Lymphknoten sowie das umliegende Fettgewebe entlang der Gefäße eines Lymphabflussgebietes zu entfernen. Ihr kommt sowohl diagnostische als auch therapeutische Bedeutung zu.

Eine Sentinel-Lymphonodektomie gibt es analog zu der Chirurgie von Frauen, die an einem Mamma-Karzinom erkrankt sind, auch bei den Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen, mit der eine genügende diagnostische bzw. onkologische Sicherheit trotz maximaler Schonung des Gewebes erreicht werden soll. Die Wächter-(Sentinel-)Lymphknoten werden zunächst mithilfe eines Tracers markiert, detektiert und anschließend entfernt. Als Tracer stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, z.B. Patentblau V, radioaktive Stoffe oder fluoreszierende Mittel wie Indocyaningrün.

Bei einem Lymphknoten-Sampling oder der selektiven Lymphonodektomie werden fernab der Leitlinientherapie Lymphknoten entnommen, die suspekt erscheinen oder wenn trotz einer deutlichen Einschränkung des Ausmaßes der Lymphonodektomie eine repräsentative Anzahl von Lymphknoten entfernt werden soll.

Eine weitere Form der Lymphonodektomie ist das Lymphknotendebulking. Es kommt in fortgeschrittenen Stadien mit dem Ziel der Tumorreduktion meist vor einer Radiochemotherapie zum Einsatz und bezeichnet die Entfernung von makroskopisch befallenen Lymphknoten.

4.4 Komplikationen der laparoskopischen Lymphonodektomie

Auch wenn im Zusammenhang mit der laparoskopischen Entfernung von Lymphknoten im Vergleich zur offenen Operationstechnik durchschnittlich weniger Komplikationen verzeichnet werden, treten nichtsdestotrotz in einem nicht zu vernachlässigenden Anteil der Fälle unerwünschte Ereignisse auf. Intraoperativ kommt es in einem kleinen Prozentsatz vor allem zu Verletzungen von Gefäßen, der Ureteren und des Darmes. Ein Teil der minimalinvasiven Eingriffe muss zudem sekundär zu einer ungeplanten Laparotomie verändert werden (23, 31). Letzteres wird laut einiger Autoren aufgrund neben minimalinvasiv unkontrollierbaren Blutungen, Verletzungen des Darmes oder von Nerven unter anderem auch durch zu ausgeprägte Adhäsionen und einer unzureichenden Übersicht des Operationsgebietes notwendig (31, 32).

Innerhalb der ersten Tage und Wochen nach der laparoskopischen Lymphonodektomie werden unterschiedliche Arten von Komplikationen verzeichnet. Hierbei sind einerseits, schwerwiegende Ereignisse wie Schlaganfälle, anderweitig lokalisierte Thrombosen, Inzisionshernien, Ileus, Abszesse sowie Hämatoperitonei, die bei manchen Patientinnen einer erneuten Operation als Therapie bedürfen und andererseits Komplikationen mit einem geringeren Schweregrad zu nennen (23, 31-35). Zu der letztgenannten Gruppe zählen postoperative Anämien, eine vermehrte Lymphflüssigkeitsabsonderung, Sensibilitätsstörungen oder andere neurologische Ausfallserscheinungen und leichtere Infektionen wie Blasenentzündungen (23, 32, 34-38). Die vermehrte Lymphflüssigkeitsabsonderung an der Hautoberfläche bzw. in die intraoperativ eingebrachten Drainagen nach Verletzung von Lymphgefäßen wird auch als Lymphorrhoe bezeichnet und birgt potenzielle Gefahren von Infektionen, Hautschädigungen oder auch lebensbedrohlichen Elektrolytverschiebungen bei sehr großen Absonderungsmengen. Die Definition dieser Problematik ist nicht einheitlich und wird in unterschiedlichen Studien verschieden ausgelegt (39, 40). Komplikation, die teils sowohl zu einem frühen und als auch teils zu einem späten Zeitpunkt nach der Operation entsteht, ist die Entwicklung eines Lymphödemes der unteren Extremitäten. Das Vorkommen wird laut einiger Arbeitsgruppen unter anderem durch die adjuvante Behandlung, insbesondere Radiotherapien, negativ beeinflusst (41-46).

Eine weitere Form von spätpostoperativen Problematiken ist die Ausbildung von Lymphozelen, die sich asymptomatisch als Zufallsbefund in der Bildgebung oder auch in Begleitung von Symptomen zeigen können. In einigen Fällen ist eine operative Sanierung notwendig (23, 35, 36, 46-48).

Vor allem vermehrt im Zusammenhang mit den adjuvanten Therapieregimen in Form von Radio- und bzw. oder Chemotherapie treten nach der laparoskopischen Lymphonodektomie im Verlauf Komplikationen auf, die sowohl den Magen-Darm- als auch den Harntrakt betreffen können. Verschiedene Arbeitsgruppen beschreiben das Auftreten von Zystitiden, urogenitalen Fisteln, Ureter- sowie Urethrastenosen, verschiedene Formen von Harninkontinenzen, Darmobstruktionen und Fälle von chronischer Diarrhoe. In einem kleineren Umfang wird diese Art von Problematiken allerdings auch für die Frauen mit einer alleinigen operativen Therapie beschrieben (49-52). Das Ausmaß der Betroffenheit kann von vorübergehenden, leichten Beschwerden bis hin zu einer deutlichen, dauerhaften Einschränkung der Lebensqualität reichen.

In der bereits weiter oben zitierten Studie von Frumovitz et al. zeigte sich bei den Zervixkarzinompatientinnen, die eine laparoskopische Lymphonodektomie und eine radikale Hysterektomie erhielten, im Vergleich zur offenen Technik ein durchschnittlich um über 200ml geringerer Blutverlust, eine um 4% niedrigere Erythrozytenkonzentrat-Transfusionsrate, eine um drei Tage kürzere Hospitalisierungsdauer und um über ein Drittel seltener auftretende postoperative Infektion (21). Walker et al. sahen in ihrem Kollektiv von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom für die Gruppe, die eine Hysterektomie und pelvine sowie paraaortale Lymphonodektomie per Laparoskopie erhielt, ebenfalls eine durchschnittlich signifikant kürzere Hospitalisierungszeit im Verhältnis zu der Laparotomie-Gruppe. Die Anzahl an moderaten bis schweren postoperativen Komplikationen stellte sich nach den minimalinvasiven Eingriffen um 7% geringer dar. Die intraoperativen Schwierigkeiten wiesen für beide Operationstechniken keine Unterschiede auf (17).

Insgesamt stellen sich in der identifizierten Literatur intraoperative Komplikationen nach der laparoskopischen Lymphonodektomie im einstelligen Prozentbereich bis hin zu einem knappen Drittel dar (22, 32, 35, 37, 38, 53). Die Rate an allen postoperativen Problematiken wird von verschiedenen Arbeitsgruppen mit Werten von 2% bis über 50% angegeben. Eine detaillierte Beschreibung erfolgt im Vergleich nach Auswertung der Daten des in dieser Arbeit betrachteten Patientinnenkollektivs im Diskussionsteil. Insgesamt ist bereits an diesem Punkt augenscheinlich, dass die Entwicklung der laparoskopischen Lymphknotenentfernung für Patientinnen mit einer

gynäkologischen Malignomerkrankung im Hinblick auf die postoperativen Komplikationen als Errungenschaft und Weiterentwicklung der Medizin betrachtet werden kann.

4.5 Ansätze zur Verminderung von Komplikationen

Neben der allgemeinen Weiterentwicklung der Operationstechnik in Bezug auf den chirurgischen Zugangsweg konzentrieren sich immer mehr Forschungsarbeiten darauf, wie mit anderen Ansätzen das Outcome der Patientinnen verbessert werden kann. Es existieren beispielsweise Studien, die den Nutzen der intraoperativen Drainageeinlage evaluieren sollen (54-61). Keiner der Autoren beschreibt einen Vorteil, der für das Einlegen spräche. Tendenziell zeigten sich häufiger Komplikationen wie symptomatische Lymphzysten sowie Lymphödeme und eine längere postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer nach dem Einbringen von Drainagen (54, 56). In einigen Arbeiten wiesen die Kollektive keine signifikanten Unterschiede auf (55, 57-61).

Da die alleinige Entnahme der zuvor markierten Sentinel-Lymphknoten gegenüber einer radikalen Lymphonodektomie für die Patientinnen eine reduzierte Morbidität und eine subjektiv höhere Lebensqualität nach der Operation bedeutet, ist sie auch bei den gynäkologischen Malignomen ein Forschungsfeld (62, 63). Die Leitlinien für die Patientinnen mit einem Zervix- oder Endometriumkarzinom sprechen sich allerdings aktuell aufgrund noch nicht ausreichender Studienlage vor allem hinsichtlich der gleichwertigen Sicherheit bisher noch für keinen standardmäßigen Einsatz in der Behandlung aus (13, 15).

4.6 Hintergrund der Arbeit

Die laparoskopische Lymphonodektomie wird seit etwa 30 Jahren in der Behandlung von gynäkologischen Malignom-Patientinnen eingesetzt und besitzt einen großen Stellenwert. Entsprechend der Bedeutung sind bereits einige Studien zu der Thematik publiziert worden, allerdings existieren nicht viele Arbeiten, die sich auf die Auswertung von Komplikationen fokussieren. Noch weniger dieser Veröffentlichungen stellen alle niedriggradigen Problematiken oder eine Klassifizierung der Komplikationen dar. Ebenfalls finden sich selten Angaben zu spätpostoperativen Komplikationen vor.

Die verfügbare Literatur weist unter anderem aus den oben genannten Gründen teils erheblich unterschiedliche Ergebnisse auf. Da auch leichtgradige unerwünschte Ereignisse oder zu einem späten Zeitpunkt auftretende Komplikationen nach dem operativen Eingriff eine Belastung für die

Patientinnen bedeuten, sollten diese mithilfe der vorliegenden Arbeit evaluiert werden. Konkret zu nennen wären hierbei beispielhaft das Vorliegen einer postoperativen Anämie, einer vermehrten Absonderung von Lymphflüssigkeit, die zu einer längeren Drainageneinlagedauer führt oder das Vorkommen von Lymphödemem.

Die Arbeit zeigt sich insofern different von den meisten anderen Veröffentlichungen und präsentiert die Ergebnisse getrennt für den Zeitraum innerhalb der ersten sechs postoperativen Wochen sowie für die anschließende Zeitspanne. In der spätpostoperativen Phase wurde zudem unterschieden, ob die Patientinnen keine oder eine adjuvante Therapie erhielten, um die Komplikationen besser zuordnen zu können. Mit den vorliegenden Daten sollte die Wirklichkeit der postoperativen Problematiken abgebildet werden. Eine genauere Kenntnis von sämtlichen, unerwünschten Ereignissen, nicht nur der eher seltenen schweren Komplikationen, mag unter anderem dabei helfen, Patientinnen im Vorfeld besser aufklären zu können und neue Forschungsansätze zu evaluieren, die eine weitere Verbesserung des Patientinnen-Outcomes möglich machen könnten.

4.7 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

In dem gynäkologischen Zentrum für minimalinvasive Tumorchirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte werden jährlich viele Patientinnen behandelt, bei denen aufgrund ihrer Malignomerkrankung eine pelvine und gegebenenfalls auch paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt wird. Da sich wie zuvor geschildert trotz vorbestehenden Publikationen unerforschte Themenfelder in diesem relevanten Gebiet identifizieren ließen, stellt das Ziel der vorliegenden, retrospektiven Arbeit die Evaluation sämtlicher Komplikationen und die Einschätzung ihrer Schweregrade nach der laparoskopischen Entfernung von Lymphknoten bei gynäkologischen, bösartigen Tumorerkrankungen dar.

Die Darstellung der intra-, früh- und spätpostoperativen Problematiken soll allgemein und gruppiert nach verschiedenen Faktoren erfolgen. Zudem soll bei ausreichender Fallzahl eine Testung von möglichen Assoziationen durchgeführt werden, die Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen bedingen könnten.

Als Hypothese wird vorab angenommen, dass die laparoskopische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie mit wenigen hochgradigen Komplikationen einhergeht, aber nichtsdestotrotz ein nicht zu unterschätzendes Morbiditätsrisiko für die Patientinnen birgt. Weiterhin wird sekundär

angenommen, dass adjuvante Therapieregime das Auftreten von spätpostoperativen Komplikationen erhöhen oder sogar bedingen.

5 Material und Methoden

5.1 Datenerhebung und Studiendesign

Die zur Anfertigung der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten sind retrospektiv sowohl aus dem Informationsverwaltungssystem „SAP“ als auch den Papierakten der jeweiligen Patientin erhoben worden. Die Dokumentation erfolgte mithilfe der Programme „Microsoft Excel“ und „IBM SPSS®“ in Form von einer Tabelle sowie einer Patientenmatrix, die zur anschließenden Auswertung genutzt worden ist. Eine Anonymisierung ist für die SPSS-Matrix mit den erhobenen Parametern erfolgt.

5.2 Das Patientinnenkollektiv

Die retrospektive Datenuntersuchung von 144 Patientinnen, die zwischen dem 31.01.2011 und dem 16.12.2015 im gynäkologischen Zentrum für minimalinvasive Tumorchirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte behandelt worden, bildet den Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit. Eingeschlossen sind unterschiedliche Entitäten von Tumoren, die im Genitalbereich auftraten und jedwedes Tumorstadium aufweisen durften. Alle Frauen erhielten eine pelvine, bzw. darüber hinaus je nach rechtfertigender Indikation eine paraaortale Lymphonodenektomie, die entweder herkömmlich laparoskopisch oder mit dem DaVinci-Robotersystem durchgeführt wurde. Zusätzliche operative Maßnahmen wie eine radikale Hysterektomie, Adnektomie, Omentektomie, Ovariopexie, Appendektomie sowie Lösung von Darmadhäsionen waren zulässig und wurden dokumentiert.

5.3 Operationsmethodik der laparoskopischen, pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie

An dieser Stelle wird die Operationstechnik der laparoskopischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie beschrieben, die in dem gynäkologischen Zentrum für minimalinvasive Tumorchirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte genutzt wurde.

Zunächst erfolgt perioperativ sowohl eine Thrombose- als auch eine Antibiotikaprophylaxe mit üblicherweise niedermolekularem Heparin und 1,5g Cefuroxim in Kombination mit 500mg Metronidazol. Die Patientin wird auf einer „WarmTouch®“-Matratze in Rücken- und Kopftiefposition (tiefe Trendelenburglage) gelagert. Die Arme sind hierbei dicht neben dem Körper und zum Schutz vor einem Wegrutschen wird ein Schulterpolster in den Nacken gelegt oder ein Brustgurt angebracht. Die rektovaginale Untersuchung, ein Abtasten des Abdomens und der inguinalen Region sowie das Einlegen eines transurethralen Blasenkatheters werden in bereits wirkender Allgemeinanästhesie vorgenommen. Die Hautdesinfektion des gesamten Abdomens von Xiphoid bis zur Symphyse erfolgt dreimalig mit Braunoderm® (bzw. bei Unverträglichkeit mit Octenisept®).

Nach dem sterilen Abdecken beginnt der Operateur mit einer längs subumbilikalen Inzision und führt in diese eine funktionsgeprüfte Vereskanüle ein. Mithilfe der Semm'schen Wasserprobe wird die intraperitoneale Lage überprüft und anschließend durch Insufflation von etwa 3l CO₂ bis zu einem intraabdominellen Druck von 12mmHg ein Pneumoperitoneum angelegt. Die Vereskanüle wird entfernt und stattdessen mit einem 10mm-Optiktrokar mitsamt Optik eingegangen. Nun werden drei 5mm-Arbeitstrokare unter Diaphonoskopie jeweils zwei Zentimeter medial und kranial der Spinae iliacae anteriores superiores rechts und links sowie suprasymphysär eingesetzt. Ein weiterer 10mm-Trokar wird etwa zwei Querfinger subkostal im linken Oberbauch platziert. Nach erfolgter Inspektion des gesamten Situs wird eine (Spül-)Zytologie aus dem Douglas-Raum entnommen.

Die pelvinen Lymphknoten werden en bloc im Endobag aus dem Bereich der A. iliaca externa, interna, communis sowie der Fossa obturatoria und Fossa lumbosacralis entnommen. Dabei erfolgt eine ständige Beachtung der beidseitigen Ureteren und die Freilegung sowie Schonung der A. uterina bis zum Hauptstamm (A. iliaca interna). Die Nerven obturatorius und genitofemoralis werden ebenfalls freigelegt.

Ist zusätzlich eine paraaortale Lymphonodektomie indiziert, so wird rechtsseitig begonnen. Zunächst wird das Peritoneum entlang der A. iliaca communis bis zum Treitz'schen Band gespalten und anschließend der rechte Ureter identifiziert sowie lateralisiert. Die Entnahme der Lymphknoten erfolgt rechts bis zum Abgang der Ovaricagefäße (von der V. cava und von der Aorta).

Für die linksseitige paraaortale Lymphonodektomie werden der Plexus hypogastricus superior sowie der N. hypogastricus freigelegt und der linke Ureter lateralisiert. Die en bloc Resektion der

Lymphknoten wird links bis zum Abgang der A. mesenterica inferior in die Aorta vorgenommen. Ist in der histologischen Schnellschnittuntersuchung eine inframesenterische Lymphknotenmetastasierung diagnostiziert worden, erfolgt eine Erweiterung bis zur Überkreuzung der V. renalis sinistra mit der Aorta. Darüber hinaus gibt es allerdings auch die Möglichkeit der Skip-Metastasen, die den kontinuierlich aufsteigenden Weg der nächsten Lymphknotenstationen überspringen können.

Auch bei der paraaortalen Lymphonodektomie werden alle Lymphknoten mithilfe von Endobags durch die Trokare geborgen.

In den meisten Fällen wird nun sowohl pelvin als auch paraaortal jeweils eine Robinsondrainage (ohne Sog) eingelegt. Sind alle operativen Maßnahmen abgeschlossen, werden die Arbeitstrokare herausgezogen, das Pneumoperitoneum abgelassen und als letztes der Optiktrokar entfernt.

Das Wundgebiet wird desinfiziert und ein steriler Verband mit aufliegendem Druckverband angelegt.

Bereits Mitte der 90er Jahre wählten Possover et al. eine ähnliche Operationsmethodik, die in ihrer Veröffentlichung von 1998 beschrieben wird (38). Im Verlauf nutzen und verbesserten zahlreiche Studiengruppen die Technik weiter (64-67).

5.4 Erhobene Parameter

Für die Analyse der dargelegten Ziele der vorliegenden Arbeit sind unterschiedliche Parameter des Patientinnenkollektivs erhoben worden. Diese beinhalteten allgemein sowohl patientinneneigene Merkmale wie das Alter, den BMI oder den Paritätsstatus, aber auch tumorspezifische Daten wie die Tumorart, das FIGO-Stadium oder das histologische Grading. Weiterhin erfolgte die Dokumentation von Details der durchgeführten Operationen, beispielhaft Operationsart, -dauer, -uhrzeit und Operateur*in. Die FIGO-Einteilung erfolgte anhand der aktuell jeweils gültigen AWMF-Leitlinie der unterschiedlichen Tumorentitäten (13, 15, 19, 20). Bei den Frauen mit einem Endometriumkarzinom ist zunächst die Leitlinie aus dem Jahr 2010 verwendet und nachträglich eine Korrektur der Daten aufgrund der veränderten FIGO-Klassifikation, die sich in der Leitlinie von 2018 wiederfindet, vorgenommen worden (15, 68). Die Anzahl der entfernten Lymphknoten wird im Ergebnisteil vor allem gruppiert dargestellt. Für die pelvine Region wird in den Leitlinien für die Patientinnen mit einem Zervixkarzinom aus dem Jahr 2014 und der nicht mehr gültigen Version für die Endometriumkarzinompatientinnen aus dem Jahr 2010 ein Richtwert von mindestens 15 Lymphknoten, die sich im Resektat befinden sollten, genannt. Die

Gruppierung erfolgte daher einerseits in weniger als 15 und andererseits in 15 oder mehr Lymphknoten. Für die paraaortale Lymphonodektomie wird in den gleichen Leitlinien die Entnahme von mindestens acht bzw. 10 Lymphknoten empfohlen (13, 68). In der vorliegenden Arbeit wurde paraaortal eine Einteilung in weniger als zehn und in zehn oder mehr Lymphknoten vorgenommen. Eine Übersicht über die erhobenen, allgemeinen Daten wird in der Tabelle 1 dargestellt.

Die erhobenen allgemeinen Parameter der Datensammlung	
Kategorie	Parameter
Patientinneneigene Merkmale	Lebensalter
	BMI
	Paritätsstatus (Gravida, Para)
	Voroperationen im Bereich des Operationsgebietes
	Vorbestrahlungen im Bereich des Operationsgebietes
Tumorspezifische Daten	Tumorart
	FIGO-Stadium/ Parameter der TNM-Klassifikation
	Histologisches Grading
Operationsspezifische Daten	Übergeordnete Operationsarten
	Weitere Operationsmaßnahmen
	Konvertierungen
	Uhrzeit des Operationsbeginnes
	Operationsdauer
	Erst-Operateur
	Anzahl der entfernten Lymphknoten
Parameter der Drainagen	Anzahl
	Geförderte Sekretmenge
	Verweildauer

Tabelle 1: Übersicht über die erhobenen, allgemeinen Parameter der Datensammlung

Um die Evaluation der Komplikationen vornehmen zu können, sind zudem sämtliche Problematiken in der intra- und postoperativen Phase, die in den verfügbaren Unterlagen der Patientinnen dokumentiert waren, festgehalten worden. Abschließend ist eine Einteilung in die

Schweregrade der Clavien-Dindo-Klassifikation (69) erfolgt, deren Details im nächsten Gliederungspunkt vorgestellt werden.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt, welche Komplikationsarten in der Datenerhebung berücksichtigt und dokumentiert wurden.

Die erhobenen Komplikationsarten	
Kategorie	Komplikationsart
Intraoperative Komplikationen	Gefäßverletzungen
	Harntraktsverletzungen
	Darmverletzungen
	Anästhesiekomplikationen (Anaphylaxie)
Frühpostoperative Komplikationen	Blutungsereignisse/ Niedriger, postoperativer Hb-Wert
	Thrombotische Ereignisse
	Lymphödeme
	Lymphorrhoe/ Details der geflossenen Sekretmenge der Drainagen
	Neurologische Komplikationen
	Re-Operationen
	Inzisionshernien/ Vorfall von Gewebe nach Drainagenentfernung
	Abszess/ Wundheilungsstörungen
	Sepsis
	Sonstige Komplikationsarten
	Spätpostoperative Komplikationen
Lymphozelen	
Harn- und Kontinenzorganproblematiken	
Neurologische Komplikationen	
Komplikationen der adjuvanten Behandlungen	
Sonstige Komplikationsarten	

Tabelle 2: Übersicht über die erhobenen Komplikationsarten

5.5 Clavien-Dindo-Klassifikation

Um die aufgetretenen früh- und spätpostoperativen Komplikationen graduieren zu können, erfolgte die Einordnung in die Kategorien der aktuellen Version der international anerkannten

Clavien-Dindo-Klassifikation aus dem Jahr 2004. Entwickelt im Jahr 1992, werden Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf je nach notwendiger Behandlung bzw. Organdysfunktion in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt. Das Ziel der Entwickler war unter anderem, dass in Studien auch leichtgradige Komplikationen untersucht werden sollten. Da in den Graden I-II der Klassifikation nur Physiotherapie, Medikamente, eine spezifische Ernährung sowie Transfusionen als Behandlungsmaßnahmen zulässig sind, wurden diese als geringgradige Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf in unserer Kohorte definiert. In den Graden III bis IVb finden sich unter anderem Komplikationen, die einer intensivmedizinischen Therapie bedurften oder durch die es zu einem Organversagen kam. Der letzte bzw. fünfte Grad soll bei Versterben einer Patientin oder eines Patienten vergeben werden (69). In der nachfolgenden Tabelle 3 werden die Details der einzelnen Schweregrade der Clavien-Dindo-Klassifikation dargestellt.

Die Clavien-Dindo-Klassifikation (69)	
Grad	Definition
I	Jedwede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, chirurgischen, endoskopischen Therapie oder radiologischen Intervention. Erlaubte Behandlungsmaßnahmen dürfen enthalten: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Weiterhin zählen Wundinfektionen, die am Patientenbett behandelt werden können in diese Kategorie.
II	Der Bedarf an Medikamenten, die nicht in die unter Grad I aufgelistet werden. Zudem sind Bluttransfusionen und die vollständig parenterale Ernährung zugehörig.
III	Benötigte chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention.
a	Intervention ohne Allgemeinanästhesie
b	Intervention in Allgemeinanästhesie
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult oder Subarachnoidalblutung jedoch exklusive TIA), die einer intensivmedizinischen Behandlung bedurften.
a	Dysfunktion eines einzelnen Organes (inklusive Dialyse)
b	Dysfunktion mehrerer Organe
V	Tod des Patienten/ der Patientin

Tabelle 3: Übersicht über die Clavien-Dindo-Klassifikation

5.6 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Programm „IBM SPSS Statistics Version 25“ auf einem Windows-Computer verwendet.

Hauptsächlich wurden deskriptive Methoden genutzt, da eine ausreichende Stichprobengröße oftmals nicht erreicht wurde. Handelte es sich um kategoriale und nominale Daten, so erfolgte die Darstellung unter Angabe von Häufigkeiten und Prozentwerten. Bei metrischen oder ordinalen Messgrößen wurden der Median, der Interquartilsbereich zwischen der 25% -und 75%-Perzentile, Mittelwert, Minimum und Maximum zur Beschreibung verwendet. Für die Testung von Unterschieden zwischen zwei unabhängigen Gruppen bei nicht normalverteilten, metrischen Messgrößen kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung.

Bei den Kreuztabellen wurden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zur Prüfung der nominalen und der Mantel–Haenszel-Test für die ordinalen Messgrößen durchgeführt. Auf die Verwendung des exakten Fisher-Tests bei kleineren Anzahlen von Beobachtungen wurde nach den Empfehlungen der statistischen Beratung verzichtet.

In allen Fällen erfolgten eine zweiseitige Testung mit einem festgelegten Signifikanzniveau von 0,05 und die Darstellung des errechneten p-Wertes. Eine Interpretation sollte explorativ betrachtet werden.

Um die Ergebnisse der deskriptiven Statistik zu veranschaulichen, sind zudem verschiedene Tabellen, Diagramme sowie Boxplots erstellt worden, die im Ergebnisteil präsentiert werden.

6 Ergebnisse

Für die Auswertung der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 144 Patientinnen berücksichtigt, bei denen zwischen dem 31.01.2011 und dem 28.05.2015 aufgrund verschiedener gynäkologischer Tumorerkrankungen eine pelvine und gegebenenfalls eine zusätzliche paraaortale laparoskopische Lymphonodektomie sowie weitere operative Maßnahmen durchgeführt worden. Die Behandlung erfolgte durch fünf Operateur*innen im gynäkologischen Zentrum für minimalinvasive Tumorchirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte.

6.1 Patientinnenmerkmale

6.1.1 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs zum Operationszeitpunkt betrug 48,47 Jahre (Median 48,0 Jahre, [Interquartilsbereich: 34 Jahre bis 59 Jahre]). Gruppert man die Patientinnen in Altersklassen von jeweils zehn Jahren, so fällt auf, dass 40 der behandelten Frauen (27,8% des Gesamtkollektivs) zwischen 31 und 40 Jahren alt waren. Die zweitgrößte Gruppe stellte mit 30 Fällen (20,8% des Gesamtkollektivs) die Altersklasse von 51 bis 60 Lebensjahren dar. Die jüngste der Patientinnen war während der Operation 26- und die älteste 81-jährig. Abbildung 1 veranschaulicht die Altersverteilung der Patientinnen in Form eines Balkendiagrammes.

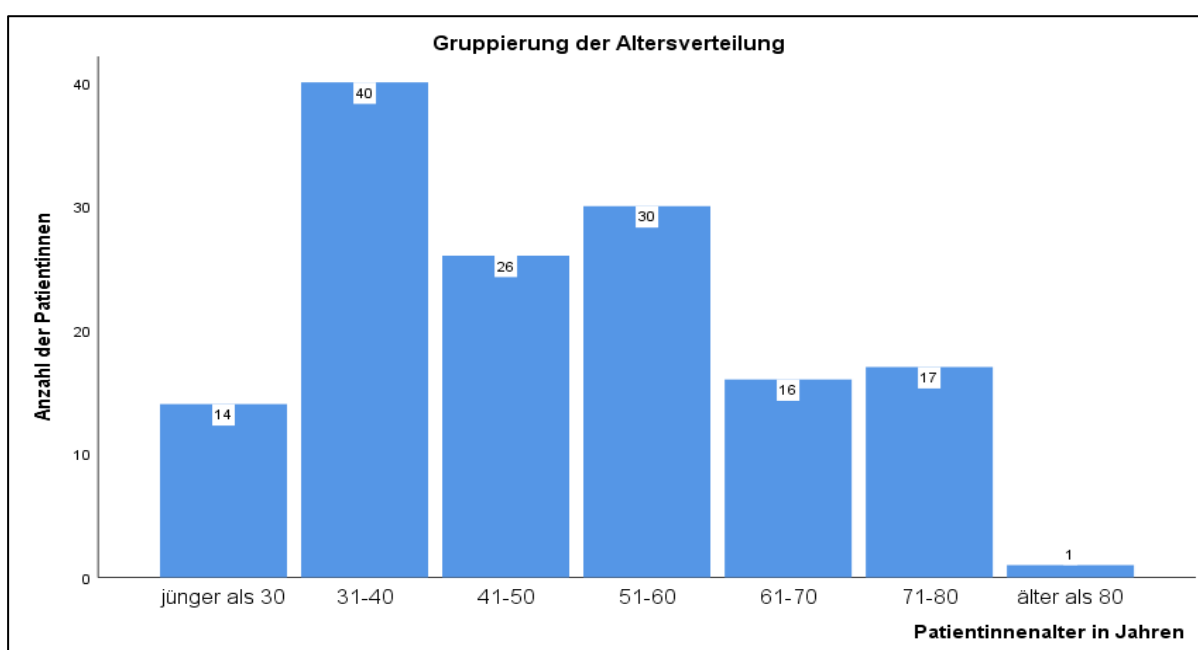


Abbildung 1: Darstellung der Altersverteilung des Gesamtkollektivs zum Operationszeitpunkt

6.1.2 BMI

Der BMI konnte für 143 (99,3% des Gesamtkollektivs) der therapierten Frauen ermittelt werden. Durchschnittlich lag dieser bei 25,93 kg/m² (Median 23,9 kg/m², [Interquartilsbereich: 21,6 kg/m² bis 29,8 kg/m²]). Graduiert nach den Gewichtsklassen der WHO waren 78 Patientinnen (54,2% des Gesamtkollektivs) normalgewichtig und 35 Frauen (24,3% des Gesamtkollektivs) zeigten eine Form der Adipositas, wobei diese in sechs Fällen (4,2% des Gesamtkollektivs) der des dritten

Grades entsprach. Die nachfolgende Tabelle 4 präsentiert die BMI-Verteilung nach Klassifikation der WHO.

BMI-Verteilung nach Klassifikation der WHO			
		Anzahl der Pat.	Prozent ^a
BMI-Klassen	Untergewicht	6	4,2
	Normalgewicht	78	54,2
	Präadipositas	24	16,7
	Adipositas Grad I	19	13,2
	Adipositas Grad II	10	6,9
	Adipositas Grad III	6	4,2
	Gesamt	143	99,3
Fehlend	System	1	0,7
Gesamt		144	100,0
a. Prozentualer Anteil aller 144 Patientinnen			

Tabelle 4: Übersicht über die Verteilung des BMIs der Patientinnen nach Klassifikation der WHO

6.1.3 Reproduktionsanamnese

Die behandelten Frauen wiesen im Median eine Schwangerschaftszahl von zwei auf.

Von allen Patientinnen waren 37 Frauen (25,7% des Gesamtkollektivs) vor dem Operationszeitpunkt noch nie, 60 Frauen (41,6% des Gesamtkollektivs) ein- bis zweimal und 47 Frauen (32,6%) drei- bis sechsmal schwanger gewesen. Sieben der Patientinnen (4,2% des Gesamtkollektivs) waren während der Lymphonodektomie zwischen der 12 SSW bis 22 SSW gravid.

Der Median der Anzahl der Geburten pro Frau lag bei einer. Vor der operativen Therapie hatten 49 Frauen (34% des Gesamtkollektivs) noch nie, 78 Frauen (54,2% des Gesamtkollektivs) ein- bis zweimal und 17 Frauen (11,8% des Gesamtkollektivs) drei- oder fünfmal geboren.

6.1.4 Voroperationen und –bestrahlungen

Über die Hälfte der 144 Patientinnen (58,3% des Gesamtkollektivs) war zum Zeitpunkt der chirurgischen Behandlung nicht im Bereich der unteren beiden Abdomenquadranten, des kleinen Beckens oder der Leiste voroperiert gewesen. In der Anamnese wiesen 39 Frauen (27,1% des

Gesamtkollektivs) eine und 21 Frauen (14,6% des Gesamtkollektivs) zwei bis vier Operationen in den oben genannten anatomischen Arealen auf. Betrachtet man die Gruppe mit einer einzelnen vorausgegangen chirurgischen Therapie genauer, so zeigt sich bei 13 Frauen (33,3% des Gesamtkollektivs) eine Appendektomie, bei acht Frauen (20,5% des Gesamtkollektivs) eine zuvor stattgehabte Hysterektomie cum Adnexe und am dritthäufigsten in fünf Fällen (12,8% des Gesamtkollektivs) eine Sectio caesarea. In Tabelle 5 sind alle Fälle mit einer einzelnen Voroperation und deren -art dargestellt.

Art einer einzelnen Voroperation			
		Anzahlen	Prozent ^a
	Appendektomie	13	33,3
	Hysterektomie cum Adnexe	8	20,5
	Sectio caesarea	5	12,8
	Hysterektomie	3	7,7
	Adnektomie	3	7,7
	Myomenukleation per Laparotomie	2	5,1
	Kolonkarzinom - Operation	1	2,6
	Nabelhernien - Operation	1	2,6
	Leistenhernien - Operation	1	2,6
	Sterilisation	1	2,6
	Extrauterin gravidität per Pfannenstielschnitt entfernt	1	2,6
	Gesamt	39	100,0
a. Prozentualer Anteil der 39 voroperierten Patientinnen			

Tabelle 5: Übersicht über die Art einer einzelnen Voroperation im Gebiet des chirurgischen Eingriffes

In fünf Fällen des Gesamtkollektivs (3,5%), war eine Radiatio im Bereich des Operationsgebietes aufgrund anderer Malignome in der Vorgeschichte zu eruieren.

6.2 Erkrankungscharakteristika

6.2.1 Tumorentitäten

Teilt man die Tumorerkrankungen des Kollektivs in übergeordnete Entitäten ein, so stellten die Patientinnen mit einem Zervixkarzinome mit 94 Fällen (65,3% des Gesamtkollektivs) die größte Gruppe dar. Am zweithäufigsten führten Endometrium malignome mit 35 Fällen (24,3% des Gesamtkollektivs) zu einer LNE. Frauen mit Ovarialtumoren (6 Fälle) und anderen Malignomen (9 Fälle) machten gemeinsam 10,5% des Gesamtkollektivs aus. In letztere Gruppe fielen vier Fälle (2,8% des Gesamtkollektivs) von Patientinnen mit Vaginalkarzinomen, drei Fälle (2,1% des Gesamtkollektivs) von malignen Melanomen der Vaginalschleimhaut sowie je ein Fall (je 0,7% des Gesamtkollektivs) eines Plattenepithelkarzinoms der Vulva und eines serösen Adenokarzinoms der Tuba uterina. Die Häufigkeiten der übergeordneten Tumorentitäten sind in Abbildung 2 als Kreisdiagramm veranschaulicht.

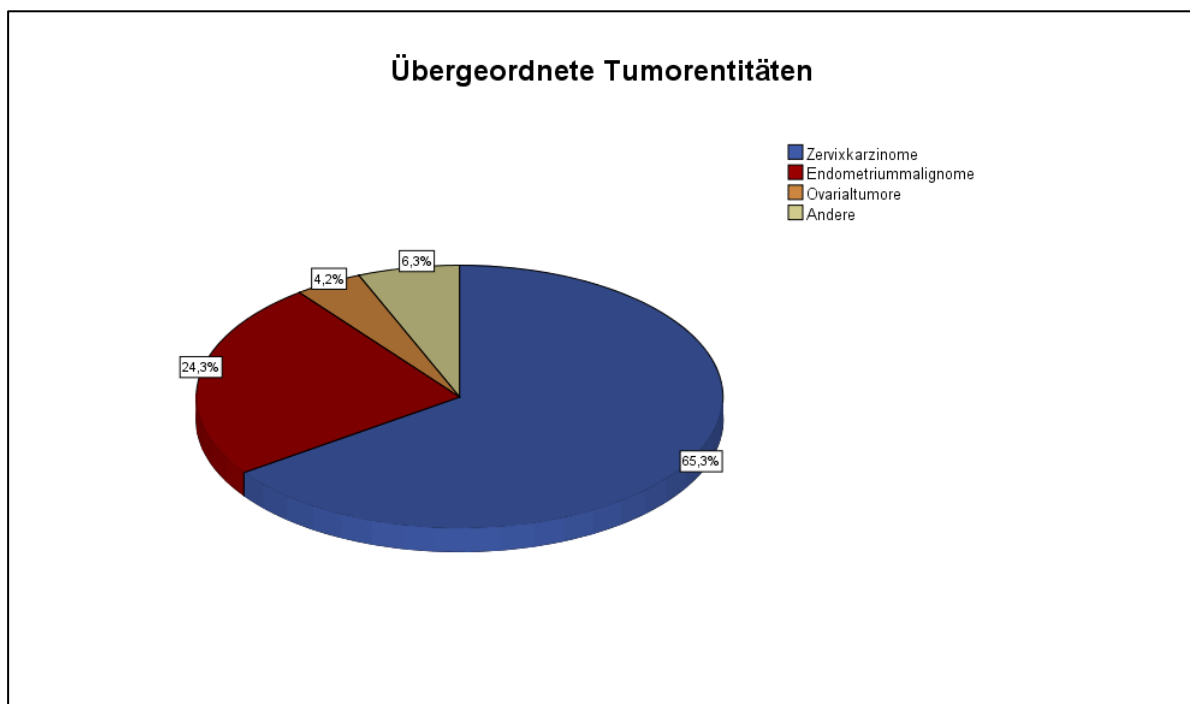


Abbildung 2: Verteilung der übergeordneten Tumorentitäten des Studienkollektivs

Betrachtet man das Alter in Beziehung zu den einzelnen übergeordneten Tumorentitäten, so fällt eine inhomogene Verteilung auf. Das arithmetische Mittel des Alters lag in der Gruppe der Frauen mit einem Zervixkarzinom bei 42,9 Jahren (Median 40 Jahre; [Interquartilsbereich: 30 Jahre bis 50 Jahre]) und mit einem Endometrium malignom bei 59,1 Jahren (Median 57 Jahre;

[Interquartilsbereich: 46 Jahre bis 68 Jahre]). Die sechs Patientinnen (4,2% des Gesamtkollektivs) mit einem Ovarialtumor waren durchschnittlich 46,8 Jahre (Median 50 Jahre, [Interquartilsbereich: 41,5 Jahre bis 58,5 Jahre]) und die neun Frauen (6,25% des Gesamtkollektivs) der übergeordneten Tumorgruppe „Andere“ 66,9 Jahre (Median 72, [Interquartilsbereich: 65,5 Jahre bis 78,5 Jahre]) alt. Ein Lebensalter von weniger als 51 Jahren hatten 66 Frauen (70,2% des Gesamtkollektivs) mit einem Zervixkarzinom und mit einem Endometriumalignom 10 Frauen (28,6% des Gesamtkollektivs). Die eingeschlossenen Patientinnen des Gesamtkollektivs der Gruppe eines Ovarialtumors waren in drei Fällen (50% des Gesamtkollektivs) und in der eines „anderen“ Tumors in einem Fall (11,1% des Gesamtkollektivs) jünger als 51 Jahre alt. Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die Verteilung des Patientinnenalters in den Gruppen der übergeordneten Tumorentitäten.

Verteilung des Patientinnenalters in den Gruppen der übergeordneten Tumorentitäten								
			Übergeordnete Tumorentitäten				Gesamtzahl	Prozent ^a
			Zervix- karzinome	Endometrium- malignome	Ovarial- tumore	Andere		
Altersgruppen in Lebensjahren	jünger als 30	Anzahl der Pat.	14	0	0	0	14	9,7
	31-40	Anzahl der Pat.	34	3	2	1	40	27,8
	41-50	Anzahl der Pat.	18	7	1	0	26	18,1
	51-60	Anzahl der Pat.	18	9	3	0	30	20,8
	61-70	Anzahl der Pat.	7	6	0	3	16	11,1
	71-80	Anzahl der Pat.	3	9	0	5	17	11,8
	älter als 80	Anzahl der Pat.	0	1	0	0	1	0,7
Gesamt		Anzahl der Pat.	94	35	6	9	144	100

a. Prozentualer Anteil der jeweiligen Gesamtzahl der Pat. in den verschiedenen Altersklassen an allen 144 Patientinnen

Tabelle 6: Übersicht über die Verteilung des Patientinnenalters in den Gruppen der übergeordneten Tumorentitäten

Entsprechend dem Vorkommen in der Allgemeinbevölkerung zeigte sich bei der Testung eines Altersunterschiedes zwischen den Patientinnen mit einem Zervixkarzinom und einem Endometriumalignom ein signifikanter Altersunterschied. Der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben wies einen p-Wert $<0,001$ auf. Die Frauen mit einem Endometriumalignom waren demnach durchschnittlich älter als die Patientinnen mit einem Zervixkarzinom.

Die Abbildung 3 stellt mithilfe eines Boxplots die Verteilung des Patientinnenalters in den beiden Gruppen dar.

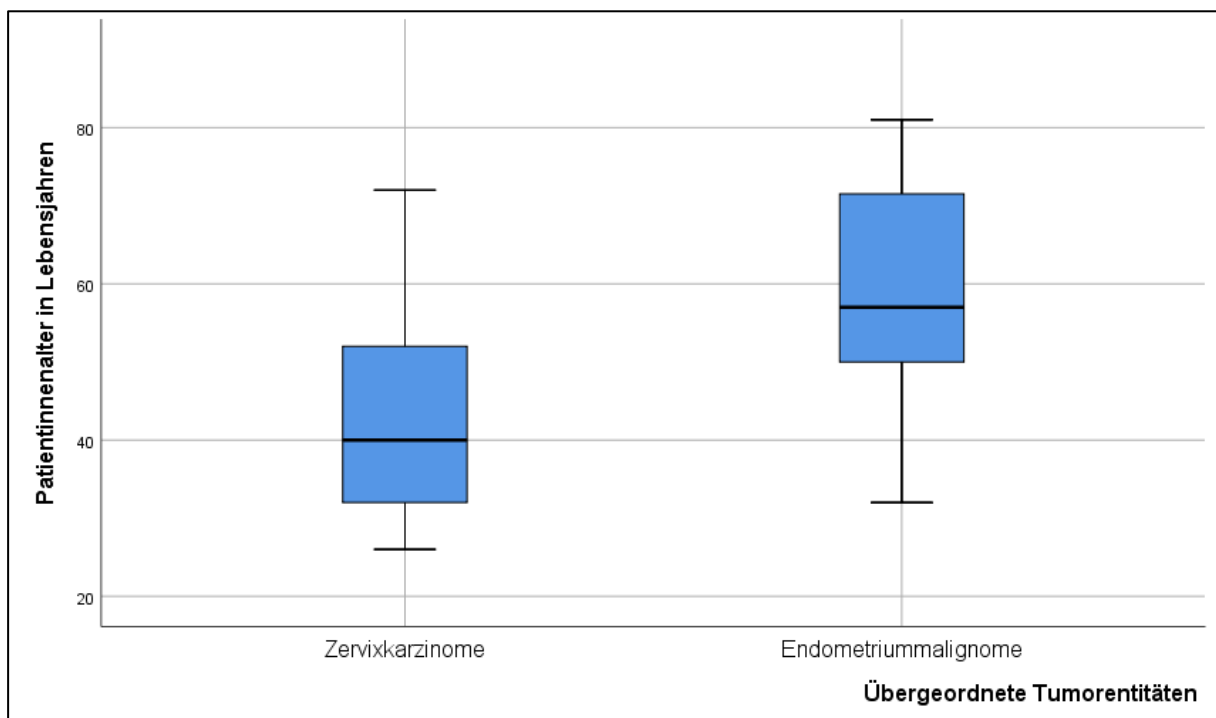


Abbildung 3: Verteilung des Patientinnenalters bei den Zervix- und Endometriumalignomen in Form eines Boxplots; Gruppengrößen: Zervixkarzinome: 94 Patientinnen, Endometriumalignome: 35 Patientinnen

6.2.2 Tumorstadium

Das FIGO- Stadium wurde für 141 der 144 Tumorerkrankungen (97,9% des Gesamtkollektivs) erhoben. Die drei fehlenden Fälle (2,1% des Gesamtkollektivs) waren die der malignen Melanome, für die keine FIGO-Klassifikation existiert.

Die Zervixkarzinome wiesen in 44 Fällen (44,7% der Zervixkarzinome) ein FIGO-Stadium zwischen Ia bis Ib2, in 33 Fällen (35,1% der Zervixkarzinome) eines zwischen II bis IIb, in sechs

Fällen (6,4% der Zervixkarzinome) eines zwischen FIGO IIIa bis IIIb und eines zwischen IVa bis IVb in sieben Fällen (7,4% der Zervixkarzinome) auf. Bei einer Patientin (1,1% der Zervixkarzinome) wurde aufgrund einer ausgeprägten Endometriosis extragenitalis nur unter Vorbehalt das Stadium Ib1 durch die Pathologen vergeben. Diese wurde nicht in die obige Zählung miteingerechnet. In einem weiteren Fall (1,1% der Zervixkarzinome) war ein Zervixkarzinom bereits vor einigen Jahren kurativ behandelt und die LNE zum Ausschluss eines Tumorrezidivs der Lymphknoten durchgeführt worden. Er erhielt die Beschreibung „kein Tumor“ zum Operationszeitpunkt.

Die Zuordnung in die Gruppe eines Carcinoma in situ wurde zweimal (2,1% der Zervixkarzinome) vorgenommen, wobei die externen, präoperativen Befunde jeweils ein invasives Karzinom geschildert hatten.

In der Gruppe der Endometriumalignome befanden sich 15 Fälle (42,9% der Endometriumalignome) in einem frühen (FIGO-Klasse Ia) und die restlichen 20 Fälle (57,1% der Endometriumalignome) in einem Stadium von Ib bis IIIc2.

Eine Übersicht über die FIGO-Stadien der drei häufigsten Tumorentitäten wird in der Tabelle 7 gegeben.

<p align="center">FIGO-Klassifikation</p> <p align="center">der Zervixkarzinome, der Endometriumalignome und der Ovarialtumore</p>						
		Anzahl der Zervixkarzinome	Anzahl der Endometriumalignome	Anzahl der Ovarialtumore	Gesamtzahl	Prozent ^a
Gruppen der FIGO- Klassifikation	Carcinoma in situ	2	0	0	2	1,4
	Ia	4	15	4	23	15,9
	Ia1	16	0	0	16	11,1
	Ia2	3	0	0	3	2,1
	Ib	1	7	1	9	6,3
	Ib1	17	0	0	17	11,8
	Ib2	3	0	0	3	2,1
	Ic	0	0	1	1	0,7
	II	1	6	0	7	4,9
	IIa	6	0	0	6	4,2
	IIb	26	0	0	26	18,1
	IIIa	1	0	0	1	0,7
	IIIb	5	0	0	5	3,5
	IIIc	0	2	0	2	1,4
	IIIc1	0	2	0	2	1,4
	IIIc2	0	3	0	3	2,1
	IVa	2	0	0	2	2,1
	IVb	5	0	0	5	3,5
	Unklar (wahrscheinlich IB1)	1	0	0	1	0,7
	kein Tumor	1	0	0	1	0,7
Gesamt		94	35	6	135	65,3
a. Prozentualer Anteil aller 144 Patientinnen						

Tabelle 7: Übersicht über die Verteilung der Fälle der Zervixkarzinome, der Endometriumalignome und der Ovarialtumore in den FIGO-Stadien

Die vier Erkrankungen (2,8% des Gesamtkollektivs) von Vaginalkarzinomen wiesen in der Klassifizierung nach FIGO einen Fall (25% der Vaginalkarzinome) im Stadium Ib, zwei Fälle (50% der Vaginalkarzinome) im Stadium II und einen Fall (25% der Vaginalkarzinome) im

Stadium III auf. Das seröse Adenokarzinom der Tuba uterina entsprach dem Stadium IIa und das Plattenepithelkarzinom der Vulva dem Stadium IIIc.

6.2.3 Histologisches Grading

Die meisten Zervixkarzinome wurden mit 57 Fällen (60,6% der Zervixkarzinome) als mäßig (G2) und am zweithäufigsten mit 19 Fällen (20,2% der Zervixkarzinome) als schlecht (G3) differenziert eingeschätzt. Bei drei Tumoren dieser Gruppe (3,2% der Zervixkarzinome) war eine genaue Zuordnung nicht möglich (ein Fall G1-2, zwei Fälle G2-3) und bei fünf weiteren (5,3% der Zervixkarzinome) lag keine Dokumentation in den zur Verfügung stehenden Unterlagen vor. In vier Fällen (4,3% der Zervixkarzinome) handelte es sich histologisch um eine CIN 3- Läsion, wobei zwei Präparate eine Mikroinvasion beinhielten. Bei der Patientin mit dem Ausschluss eines Tumorrezidivs eines Zervixkarzinoms fanden sich entsprechend keine malignen Zellen.

Die Endometrium malignome wiesen in 14 Fällen (40% der Endometrium malignome) eine gute und in elf Fällen (31,4% der Endometrium malignome) eine mäßige histologische Differenzierung auf. In zehn Fällen waren die Endometriumkarzinome undifferenziert. Die Tabelle 8 zeigt die histologischen Gradierungen der übergeordneten Tumorgruppen.

Histologisches Grading der übergeordneten Tumorgruppen							
		Übergeordnete Tumorgruppen				Gesamt	Prozent ^a
		Anzahl der Zervix- karzinome	Anzahl der Endometrium- malignome	Anzahl der Ovarial- tumore	Anzahl der „anderen Tumore“		
Grading	G1	4	14	3	1	22	15,3
	G2	57	11	1	2	71	49,3
	G3	19	10	2	4	35	24,3
	G1-2	1	0	0	0	1	0,7
	G2-G3	2	0	0	0	2	2,1
	CIN 3 mit Mikroinvasion	2	0	0	0	2	2,1
	CIN 3, extern als G2 beschrieben	1	0	0	0	1	0,7
	CIN 3	1	0	0	0	1	0,7
	keine Tumorzellen	1	0	0	0	1	0,7
	nicht bekannt	6	0	0	2	8	5,6
Gesamt		94	35	6	9	144	100
a. Prozentualer Anteil aller 144 Patientinnen							

Tabelle 8: Übersicht über die Verteilung des histologischen Gradings in den übergeordneten Tumorgruppen

6.3 Operationscharakteristika

6.3.1 Operationsart

Die chirurgische Behandlung der in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen 144 Patientinnen erfolgte nach der zum Zeitpunkt der Operation gültigen Leitlinie der jeweiligen Tumorart.

Um eine Vergleichbarkeit in Bezug auf die Zielsetzung dieser Arbeit zu ermöglichen, die Komplikationen nach einer laparoskopischen LNE bei gynäkologischen Malignomen auszuwerten, sind die operativen Maßnahmen zur Behandlung der unterschiedlichen Tumorerkrankungen in die nachfolgend dargestellten, übergeordneten Gruppen eingeteilt worden. Eine alleinige laparoskopische pelvine LNE erfolgte in 25 Fällen (17,4% des Gesamtkollektivs). In zehn Fällen (6,9% des Gesamtkollektivs) war sie mit einer zusätzlichen Kolp-, Trachel- oder Vulvektomie durchgeführt worden.

Bei 77 Patientinnen (53,5% des Gesamtkollektivs) war eine alleinige pelvine und paraaortale LNE der Hauptbestandteil des operativen Eingriffs.

Eine Hysterektomie wurde bei 32 Frauen (22,2% des Gesamtkollektivs), zumeist als vaginal assistierte Form (30 Fälle, 20,8% des Gesamtkollektivs), vollzogen, wobei zehn von ihnen (6,9% des Gesamtkollektivs) zusätzlich nur eine pelvine und 22 (15,3% des Gesamtkollektivs) sowohl eine pelvine als auch paraaortale LNE erhielten. In 26 Fällen (18,1% des Gesamtkollektivs) handelte es sich um eine radikale Hysterektomie, die bei zwei Frauen total laparoskopisch (1,4% des Gesamtkollektivs) durchgeführt worden war.

Bei makroskopischer Auffälligkeit wurden bei fünf Patientinnen (3,5% des Gesamtkollektivs) zusätzlich die vergrößerten Lymphknoten aus weiteren Regionen (z.B. parametran) entfernt.

Von allen Operationen wurden 22 (15,3% des Gesamtkollektivs) mit Nutzung des DaVinci-Roboters vorgenommen und in elf Fällen (7,6% des Gesamtkollektivs) erfolgte nach Markierung die ausschließliche Entnahme der Sentinel-Lymphknoten. In dem Fall des Tumorausschlusses (0,7% des Gesamtkollektivs) war lediglich ein pelvines Lymphknoten-Sampling durchgeführt worden.

Die Tabelle 9 präsentiert die für die Vergleichbarkeit gebildeten, übergeordneten Gruppen der operativen Maßnahmen.

Übergeordnete Gruppierungen der operativen Maßnahmen			
		Anzahl der Operationen	Prozent ^a
	pelvine LNE	25	17,4
	pelvine LNE+ Kolpektomie/Trachelektomie/ Vulvektomie	10	6,9
	pelvine+ paraaortale LNE	77	53,5
	pelvine LNE+ Hysterektomie	10	6,9
	pelvine+ paraaortale LNE+ Hysterektomie	22	15,3
	Gesamt	144	100,0
	a. Prozentualer Anteil aller 144 Patientinnen		

Tabelle 9: Darstellung der Anzahl von Operationen in den übergeordneten Gruppierungen der operativen Maßnahmen

6.3.2 Weitere durchgeführte operative Maßnahmen

Neben den unter 6.3.1 aufgeführten Maßnahmen sind entsprechend der leitliniengerechten Behandlung oder bei Notwendigkeit weitere chirurgische Prozeduren vorgenommen worden.

Die Adnektomie war in 31 Fällen (21,5% des Gesamtkollektivs) Bestandteil der operativen Behandlung. In zwölf Fällen (8,3% des Gesamtkollektivs) wurde eine Ovariopexie durchgeführt, in neun Fällen (6,3% des Gesamtkollektivs) eine Oment- und in sechs Fällen (4,2% des Gesamtkollektivs) eine Appendektomie.

Die häufigste zusätzlich durchgeführte operative Maßnahme stellte die Adhäsioolyse des Darmes in 67 Fällen (46,5% des Gesamtkollektivs) dar, wobei sie in 45 Fällen (31,3% des Gesamtkollektivs) die alleinige ergänzende chirurgische Prozedur zu denen der festgelegten übergeordneten Maßnahmen war.

Bei 34 Patientinnen (23,6% des Gesamtkollektivs) waren keine weiteren Prozeduren zusätzlich zu denen unter 6.3.1. beschriebenen notwendig gewesen.

6.3.3 Konvertierungsrate

Eine ungeplante Konvertierung musste nur in einem einzelnen Fall (0,7% des Gesamtkollektivs) vorgenommen werden. Es handelte sich um eine pelvine und paraaortale LNE mit darüberhinausgehender Ovariopexie mit dem DaVinci-System, die aufgrund einer ausgedehnten paraaortalen Tumorplatte zu einer konventionellen Laparoskopie verändert wurde.

6.3.4 Uhrzeit der Operationen

Betrachtet man die Uhrzeit des jeweiligen Operationsbeginns, dann zeigt sich, dass bei 71 Fällen (49,3% des Gesamtkollektivs) zwischen acht und neun Uhr der erste Schnitt gesetzt wurde. Die stündlichen Häufigkeiten der Eingriffe von 9 Uhr bis 14 Uhr lagen zwischen 6,9% und 11,8% aller chirurgischen Eingriffe (zehn bis 17 Fälle). Sieben Operationen (4,9% des Gesamtkollektivs) sind nach 14 Uhr begonnen worden. Eine Übersicht der Verteilung der Uhrzeit des Operationsbeginns ist in Abbildung 4 als Balkendiagramm dargestellt.

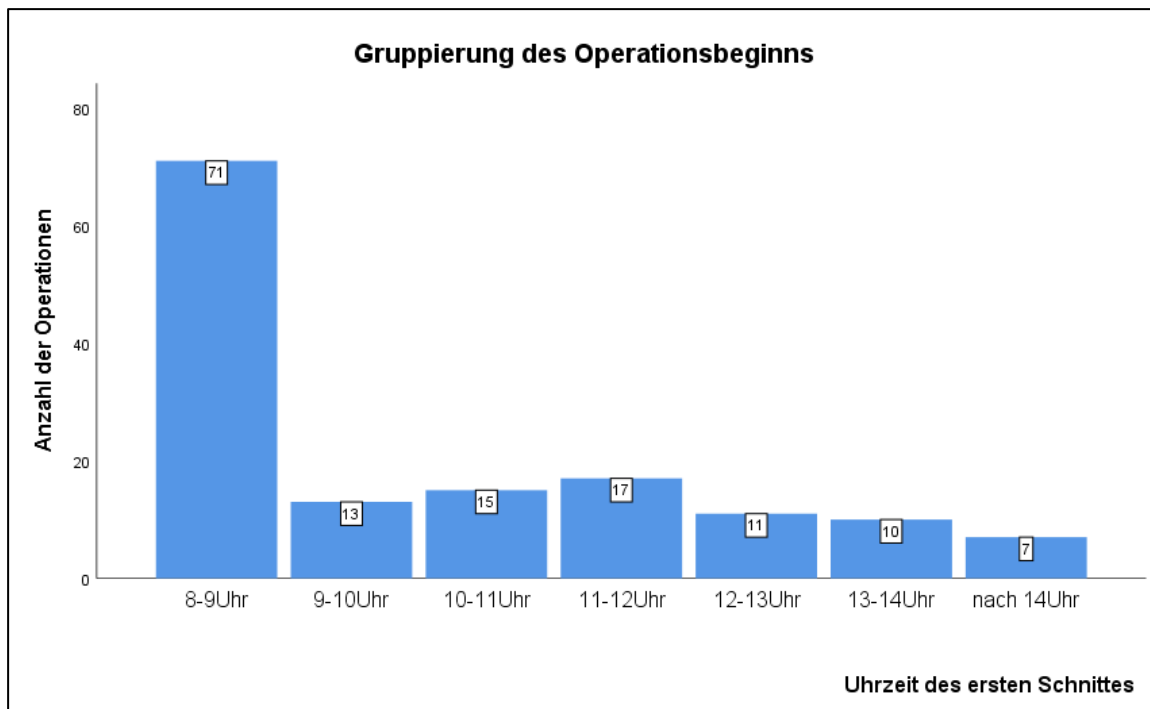


Abbildung 4: Verteilung des Operationsbeginns in den gebildeten Uhrzeitgruppierungen

6.3.5 Operationsdauer

Die Operationsdauer wurde vom Zeitpunkt des ersten Schnittes bis zum Ende der Naht definiert. In den festgelegten Gruppen der übergeordneten Operationsart zeigte die alleinige pelvine LNE einen Mittelwert von 126,7min [Interquartilsbereich: 76,5min - 153,5min], die pelvine LNE mit zusätzlicher Kolp-, Trachel- oder Vulvektomie einen von 258,3min [Interquartilsbereich: 221min-306min] und die pelvine LNE mit gleichzeitiger Hysterektomie einen von 253,9min [Interquartilsbereich: 150,5min - 213,5min]. Die Operationen der übergeordneten Kategorie „pelvine und paraaortale LNE“ dauerten durchschnittlich 213,7min [Interquartilsbereich: 164 min-246min] und die der „pelvinen und paraaortalen LNE mit einer zusätzlichen Hysterektomie“ 261,2min [Interquartilsbereich: 203min - 286min]. Eine Übersicht über die statistischen Größen der Operationsdauer, sind der nachfolgenden Tabelle 10 zu entnehmen. Darüber hinaus veranschaulicht die Abbildung 5 als Boxplot die Zeitspannen der Operationsdauer in den Gruppen der übergeordneten Operationsmaßnahmen.

Operationsdauer in den Gruppierungen der übergeordneten Operationsarten			
	Übergeordnete Operationsart	Statistische Größen	
		Mittelwert	Median
Operationszeit in Minuten	pelvine LNE	126,7	115 (Min. 71, Max. 258)
	pelvine LNE + Kolpektomie/Trachelek- tomie/ Vulvektomie	258,3	263,5 (Min. 150, Max. 367)
	pelvine+ paraaortale LNE	213,7	205 (Min. 89, Max. 435)
	pelvine LNE+ Hysterektomie	253,9	232 (Min. 140, Max. 465)
	pelvine+ paraaortale LNE + Hysterektomie	261,2	244,5 (Min. 154, Max. 415)

Tabelle 10: Übersicht über die Operationsdauer in den Gruppierungen der übergeordneten Operationsarten

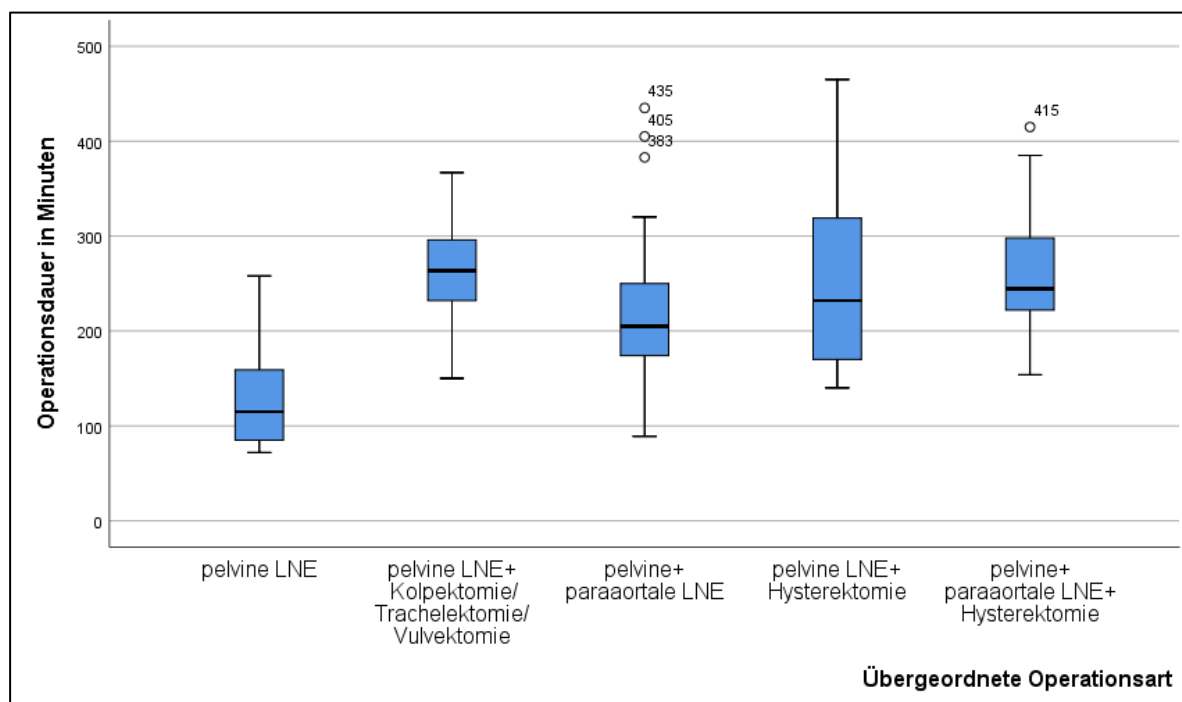


Abbildung 5: Operationsdauer in Beziehung zur übergeordneten Operationsart; Gruppengrößen: pelvine LNE: 25 Fälle, pelvine LNE + Kolpektomie/Trachelektomie/Vulvektomie: 10 Fälle, pelvine + paraaortale LNE: 77 Fälle, pelvine LNE + Hysterektomie: 10 Fälle, pelvine + paraaortale LNE + Hysterektomie: 22 Fälle

6.3.6 Anzahl der entfernten Lymphknoten

Der Median der pelvin entnommenen Lymphknoten zeigte sich bei einer Anzahl von 18 Lymphknoten ([Interquartilsbereich: 13 Lymphknoten bis 23 Lymphknoten], Mittelwert 18,6 Lymphknoten) und der der paraaortalen Region bei 13 Lymphknoten ([Interquartilsbereich: 8,5 Lymphknoten bis 17,5 Lymphknoten], Mittelwert 15,0 Lymphknoten). In 96 Fällen wurden bei der pelvinen Lymphonodektomie 15 bis 48 Lymphknoten entfernt. Bei 47 Frauen (32,6% des Gesamtkollektivs) sind durch die Histologen zwischen zwei und 14 Lymphknoten für das pelvine Resektat beschrieben worden. Hiervon wurden in elf Fällen (7,6 % des Gesamtkollektivs) alleinig die nach Sentinel-Methode markierten Lymphknoten entfernt. Weiterhin ist der Fall (0,7% aller Patientinnen) des reinen Samplings in diesen 47 Resektaten enthalten. Bei einer Frau (0,7% aller Patientinnen) konnten die Pathologen keine Angaben machen, da es sich um ein großes Lymphknotenkonglomerat handelte.

Für die paraaortalen Präparate ergab sich, dass in 76 Fällen (76,8% der paraaortalen Lymphonodektomien) zwischen zehn bis 39 Lymphknoten reseziert worden waren. In 23 Fällen (23,2% der paraaortalen Lymphonodektomien) identifizierten die Histologen zwischen zwei bis neun Lymphknoten. Tabelle 11 und Tabelle 12 geben einen Überblick über die Anzahl der entfernten Lymphknoten, die in Gruppen zusammengefasst wurden.

Lymphknotenanzahl pelvin			
		Anzahl der Pat.	Prozent ^a
Anzahl der entfernten Lymphknoten	2-14	47	32,6
	15-48	96	66,7
	unklar	1	0,7
Gesamt		144	100,0
a. Prozentualer Anteil aller 144 Patientinnen			

Tabelle 11: Übersicht über die Anzahl der entfernten pelvinen Lymphknoten

Lymphknotenanzahl paraaortal				
		Anzahl der Pat.	Prozent ^a	Prozent ^b
Anzahl der entfernten Lymphknoten	2-9	23	16,0	23,2
	10-39	76	52,8	76,8
	Keine paraaortale LNE	45	31,25	/
Gesamt		144	100	/
a. Prozentualer Anteil aller 144 Patientinnen				
b. Prozentualer Anteil aller 99 paraaortalen Lymphonodektomien				

Tabelle 12: Übersicht über die Anzahl der entfernten paraaortalen Lymphknoten

Der Median aller entfernten Lymphknoten lag bei 27 Lymphknoten (Mittelwert 29,16 Lymphknoten), die 25ste Perzentile bei 20 Lymphknoten und die 75ste Perzentile bei 37 Lymphknoten. Mindestens waren insgesamt zwei und maximal 76 Lymphknoten nach Untersuchung der Operationspräparate durch die Pathologen beschrieben worden.

6.3.7 Drainageneinlage und geförderte Sekretmenge

Die Anzahl der intraoperativ eingebrachten Drainagen war für 143 der behandelten Frauen (99,3% des Gesamtkollektivs) dokumentiert worden. In 83 Fällen (57,6% des Gesamtkollektivs) waren zwei Drainagen und in 46 Fällen (31,9% des Gesamtkollektivs) nur eine verwendet worden. Gänzlich auf eine Einlage verzichtete man bei elf der Patientinnen (7,6% des Gesamtkollektivs). Lediglich drei Fälle (2,1% des Gesamtkollektivs) mit mehr als zwei Drainagen sind dokumentiert gewesen.

Die geförderte Gesamtsekretmenge konnte für 110 der Frauen (76,4% des Gesamtkollektivs) berechnet werden. Der Medianwert betrug 1155ml ([Interquartilsbereich: 555ml bis 2630ml], Mittelwert: 1888ml). Der Wert von 2630ml stellte die festgelegte Grenze für die Dokumentation einer vermehrten Lymphmengen-Absonderung („Lymphorrhoe“) bei den Komplikationen dar.

Die durchschnittlich am längsten andauernde Einlage der Drainagen, errechnet aus den Maximalwerten in Tagen bei mehreren Drainagen, ergab einen statistischen Mittelwert von 6,6 Tagen (Median 6 Tage, [Interquartilsbereich: 4 Tage bis 8 Tage]). Das Minimum lag bei zwei und das Maximum bei 17 dokumentierten Tagen. Mit mindestens einer noch einliegenden Drainage

sind 15 Frauen (10,4% des Gesamtkollektivs) entlassen worden, weshalb diese Fälle bei fehlenden Daten nicht mit in die Berechnung einfließen. Bei sieben weiteren Patientinnen (4,9% des Gesamtkollektivs) war darüber hinaus entweder keine Dokumentation erfolgt oder die Information zum Zeitpunkt der Datensammlung aufgrund nicht zugänglicher Patientenakte nicht verfügbar. Berücksichtigt man zudem, dass bei elf Fällen (7,6% des Gesamtkollektivs) intraoperativ keine Drainageeinlage durchgeführt wurde, so ergibt sich die Berechnung der Werte aus 111 Fällen (76,4% des Gesamtkollektivs). Zur Veranschaulichung zeigt die Abbildung 6 die Verteilung der maximalen Einlagedauer der Drainagen.

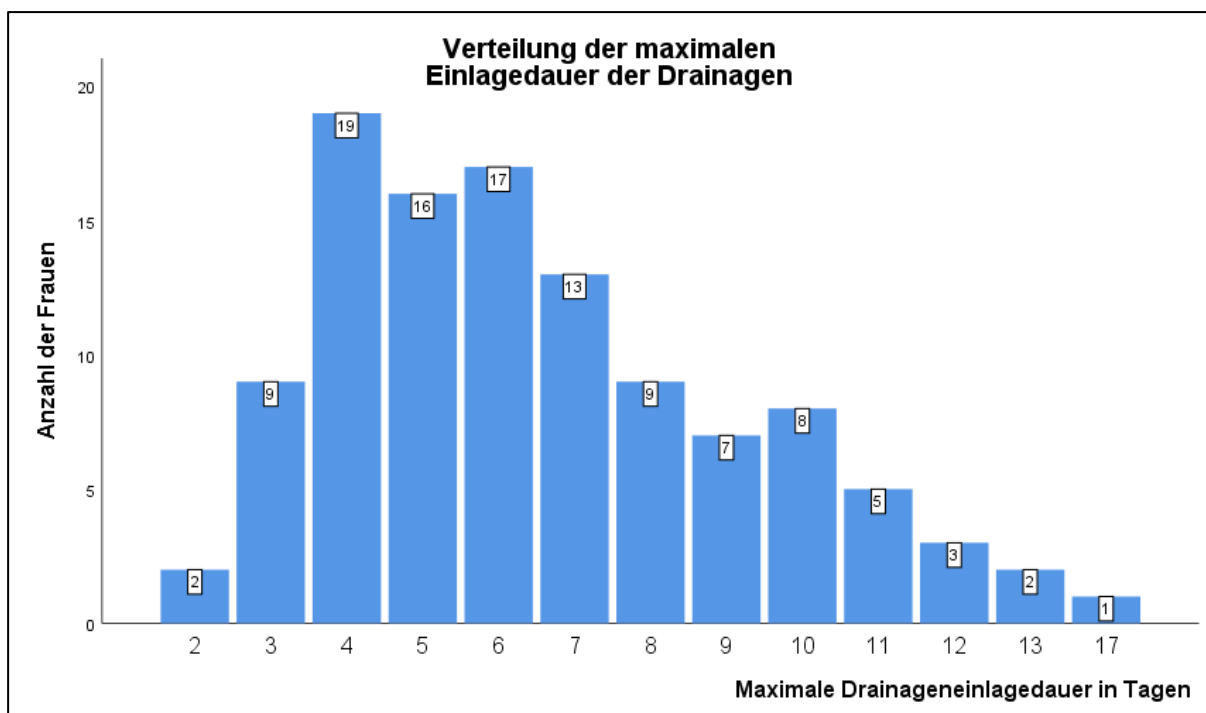


Abbildung 6: Verteilung der maximalen Drainageeinlagedauer

Die dokumentierten Mengen in den Drainagenbehältern am Tag der jeweiligen Entfernung variierten zwischen null und maximal 450ml (gemessen in einem Zeitintervall von 24 Stunden) wobei sie nur in 17 Fällen (9,9% der Fälle bei 171 Drainage, deren Dokumentation vollständig war) gleich oder mehr als 100ml enthielten.

6.4 Komplikationscharakteristika

6.4.1 Intraoperative Komplikationen

Intraoperative Komplikationen traten bei zehn Operationen (6,9% des Gesamtkollektivs) auf. Mit vier Fällen (2,8% des Gesamtkollektivs) war eine Verletzung des Dünndarms die häufigste dokumentierte Form. Jeweils einmal (je 0,7% des Gesamtkollektivs) kam es zu einer Verletzung des Dickdarms, eines Ureters, der Blase, der Arteria uterina oder der Vena iliaca interna. Bei einer Patientin (0,7% des Gesamtkollektivs) kam es intraoperativ am ehesten anästhesiebedingt zu einer oralen und laryngealen Schwellung, die eine Nachbeatmung und eine Behandlung auf der Intensivstation nötig machte. Die Tabelle 13 stellt die Arten und Häufigkeiten der intraoperativen Komplikationen dar.

Arten der intraoperativen Komplikationen			
		Anzahl der Fälle	Prozent ^a
Komplikationsart	Keine	134	93,1
	Ureterverletzung	1	0,7
	Dickdarmverletzung	1	0,7
	Orale und laryngeale Schwellung	1	0,7
	Blasenläsion	1	0,7
	Dünndarmverletzung	4	2,8
	Verletzung der A. uterina	1	0,7
	Verletzung der V. iliaca interna	1	0,7
	Gesamt	144	100,0

a. Prozentualer Anteil aller 144 Patientinnen

Tabelle 13: Übersicht über die verschiedenen intraoperativen Komplikationsarten und ihrer Häufigkeit

Betrachtet man das Auftreten von intraoperativen Komplikationen in den verschiedenen Altersklassen, so zeigt sich, dass mit fünf Fällen (50% aller intraoperativen Komplikationen) die meisten bei den 51-60-jährigen Frauen vorkamen. Die relative Häufigkeit in dieser Gruppe (bei insgesamt 30 Frauen) lag damit bei 16,7%. Die restlichen fünf Fälle (50% aller intraoperativen

Komplikationen) traten bei Patientinnen mit einem Alter von bis zu 50 Jahren auf. Die Tabelle 14 stellt die Anzahl der intraoperativen Komplikationen in den verschiedenen Altersgruppen dar.

Intraoperative Komplikationen in Beziehung zu den gruppierten Altersklassen					
		Intraoperative Komplikationen		Gesamtzahl	Prozent ^a
		Anzahl der Fälle: Nein	Anzahl der Fälle: Ja		
Altersklassen in Lebensjahren	jünger als 30	13	1	14	7,1
	31-40	38	2	40	5,0
	41-50	24	2	26	7,7
	51-60	25	5	30	16,7
	61-70	16	0	16	0
	71-80	17	0	17	0
	älter als 80	1	0	1	0
Gesamt		134	10	144	/
a. Prozentualer Anteil der Frauen mit intraoperativen Komplikationen in der jeweiligen Altersklasse Mantel-Haenszel-Test: $p = 0,611$					

Tabelle 14: Übersicht über die Anzahl der intraoperativen Komplikationen in den gebildeten, gruppierten Altersklassen

Der Mantel-Haenszel-Test zeigte mit einem p-Wert von 0,611 keinen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen und dem Auftreten von intraoperativen Komplikationen. Der Median zeigte sich bei sowohl bei den Patientinnen mit [Interquartilsbereich: 39 Jahre bis 57 Jahre] als auch ohne einer intraoperativen Komplikation [Interquartilsbereich: 34 Jahre bis 62 Jahre] bei 48 Jahren.

Betrachtet man den BMI der Frauen in Beziehung zu den intraoperativen Komplikationen, traten mit acht Fällen (80% aller intraoperativen Komplikationen) die meisten bei den normalgewichtigen Patientinnen auf. Die relative Häufigkeit in der Gruppe „Normalgewicht“ (78 Frauen, 54,2% des Gesamtkollektivs) zeigte damit einen Wert von 10,3%. In den anderen BMI-Kategorien kamen keine oder nur eine intraoperative Komplikation (0%-10% aller intraoperativen Komplikationen) vor, was prozentualen Gruppenhäufigkeiten von 0% bis 16,7% entsprach. In der

Tabelle 15 ist die Anzahl der intraoperativen Ereignisse der Frauen je nach deren Zugehörigkeit in die verschiedenen gebildeten BMI-Gruppen dargestellt.

Verteilung der intraoperativen Komplikationen in den Gruppen der WHO-BMI-Klassifikation					
		Intraoperative Komplikationen		Gesamtzahl	Prozent ^a
		Anzahl der Fälle: Nein	Anzahl der Fälle: Ja		
Gruppen der WHO-BMI-Klassifikation	Untergewicht	5	1	6	16,7
	Normalgewicht	70	8	78	10,3
	Prä-Adipositas	23	1	24	4,2
	Adipositas Grad I	19	0	19	0
	Adipositas Grad II	10	0	10	0
	Adipositas Grad III	6	0	6	0
Gesamt		133	10	143	/
a. Prozentualer Anteil der Frauen mit intraoperativen Komplikationen in der jeweiligen BMI-Klasse Mantel-Haenszel-Test: $p = 0,037$					

Tabelle 15: Übersicht über die Anzahl der intraoperativen Komplikationen in den Gruppen der WHO-BMI-Klassifikation

Die Testung mittels Mantel-Haenszel-Tests wies einen signifikanten Unterschied für das Auftreten von intraoperativen Komplikationen zwischen den BMI-Gruppen auf. In unserem Kollektiv zeigten sich damit eher bei Frauen mit einem niedrigeren BMI intraoperative Problematiken.

Der mediane BMI bei den Frauen mit einer intraoperativen Komplikation betrug $22,0 \text{ kg/m}^2$ [Interquartilsbereich: $20,1 \text{ kg/m}^2$ bis $23,9 \text{ kg/m}^2$] und bei den Patientinnen ohne intraoperative Ereignisse $24,2 \text{ kg/m}^2$ [Interquartilsbereich: $20,0 \text{ kg/m}^2$ bis $28,5 \text{ kg/m}^2$].

Unter Betrachtung der jeweiligen übergeordneten Operationsart sind mit sieben Fällen (70% der intraoperativen Komplikationen) die häufigsten intraoperativen Komplikationen in der Gruppe der pelvinen und paraaortalen LNE vorgekommen. Die relative Häufigkeit betrug damit in dieser (bei 77 Fällen bzw. 53,5% des Gesamtkollektivs) 9,1%. Bei den verbleibenden Fällen kamen keine bis zwei intraoperative Komplikationen vor, was relativen Häufigkeiten von 0% bis 20% je nach

Gruppe der übergeordneten Operationsmaßnahmen entsprach. Die detaillierte Verteilung von intraoperativen Ereignissen je nach übergeordneter Operationsart ist in der Tabelle 16 dargestellt.

Intraoperative Komplikationen					
in Beziehung zu den übergeordneten Operationsarten					
		Intraoperative Komplikationen		Gesamtzahl	Prozent ^a
		Anzahl der Fälle: Nein	Anzahl der Fälle: Ja		
Übergeordnete Operationsarten	pelvine LNE	25	0	25	0
	pelvine LNE + Kolpektomie/Trachelektomie/Vulvektomie	9	1	10	10,0
	pelvine+ paraaortale LNE	70	7	77	9,1
	pelvine LNE+ Hysterektomie	8	2	10	20,0
	pelvine+ paraaortale LNE+ Hysterektomie	22	0	22	0
Gesamt		134	10	144	/
a. Prozentualer Anteil der Frauen mit intraoperativen Komplikationen in der jeweiligen Gruppe der übergeordneten Operationsart Chi-Quadrat-Test nach Pearson= 0,145					

Tabelle 16: Übersicht über die Verteilung der Anzahl der intraoperativen Komplikationen in den Gruppen der übergeordneten Operationsarten

Für die Gruppen der übergeordneten Operationsarten ließ sich nach Testung mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die intraoperativen Komplikationen darstellen. Der p-Wert betrug 0,145.

Mit sechs Fällen (60% aller intraoperativen Komplikationen) kamen die meisten Komplikationen bei einem Operationsbeginn zwischen acht und neun Uhr vor. In dieser Uhrzeitgruppierung waren damit 8,5% aller Operationen komplikationsbehaftet. Mit einer jeweiligen kleinen Fallzahl von ein bis zwei Fällen (10-20% aller intraoperativen Komplikationen) traten in den anderen Gruppen

bei 0% bis 15,4% der Operationen intraoperative Ereignisse auf. Die Tabelle 17 präsentiert die intraoperativen Komplikationen in Beziehung zur Uhrzeit des Operationsbeginns.

Intraoperative Komplikationen in Beziehung zur Uhrzeit des Operationsbeginns					
		Intraoperative Komplikationen		Gesamtzahl	Prozent ^a
		Anzahl der Fälle: Nein	Anzahl der Fälle: Ja		
Uhrzeit des Operationsbeginns	8-9 Uhr	65	6	71	8,5
	9-10 Uhr	11	2	13	15,4
	10-11 Uhr	15	0	15	0
	11-12 Uhr	17	0	17	0
	12-13 Uhr	11	0	11	0
	13-14 Uhr	9	1	10	10
	nach 14 Uhr	6	1	7	14,3
Gesamt		134	10	144	/
<p>a. Prozentualer Anteil der Frauen mit intraoperativen Komplikationen in der jeweiligen Gruppe des Operationsbeginns</p> <p>Mantel-Haenszel-Test: $p = 0,615$</p>					

Tabelle 17: Übersicht über die Anzahl der intraoperativen Komplikationen in den gebildeten Gruppen der Uhrzeit des Operationsbeginns

Der Mantel-Haenszel-Test stellte mit einem p-Wert von 0,615 keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Beginn der Operationen dar.

6.4.2 Frühe postoperative Komplikationen

6.4.2.1 Deskriptionen der frühen, postoperativen Komplikationen

Die Dokumentation für den gesamten Zeitraum von sechs postoperativen Wochen ist bei 96 Patientinnen (66,7% des Gesamtkollektivs) verfügbar gewesen. Bei den 44 Patientinnen (30,6% des Gesamtkollektivs), bei denen keine Follow-Up-Informationen vorlagen, konnten nur die Ereignisse des stationären Aufenthalts betrachtet werden. In vier weiteren Fällen (2,8% des Gesamtkollektivs) war der Nachbeobachtungszeitraum auf einen Monat begrenzt.

Insgesamt traten bei 83 Frauen (57,6% des Gesamtkollektivs) frühpostoperative Komplikationen auf. Wie auch aus der nachfolgenden Abbildung 7 ersichtlich, wurde mit 46 Fällen (31,9% des Gesamtkollektivs) am häufigsten nur eine einzelne Komplikation dokumentiert. In absteigender Reihenfolge sind nachfolgend mit 25 Fällen (17,4% aller Frauen) zwei frühpostoperative Komplikationen, in neun Fällen (6,3% aller Frauen) drei frühpostoperative Komplikationen und in drei Fällen (2,1% aller Frauen) fünf frühpostoperative Komplikationen beobachtet worden.

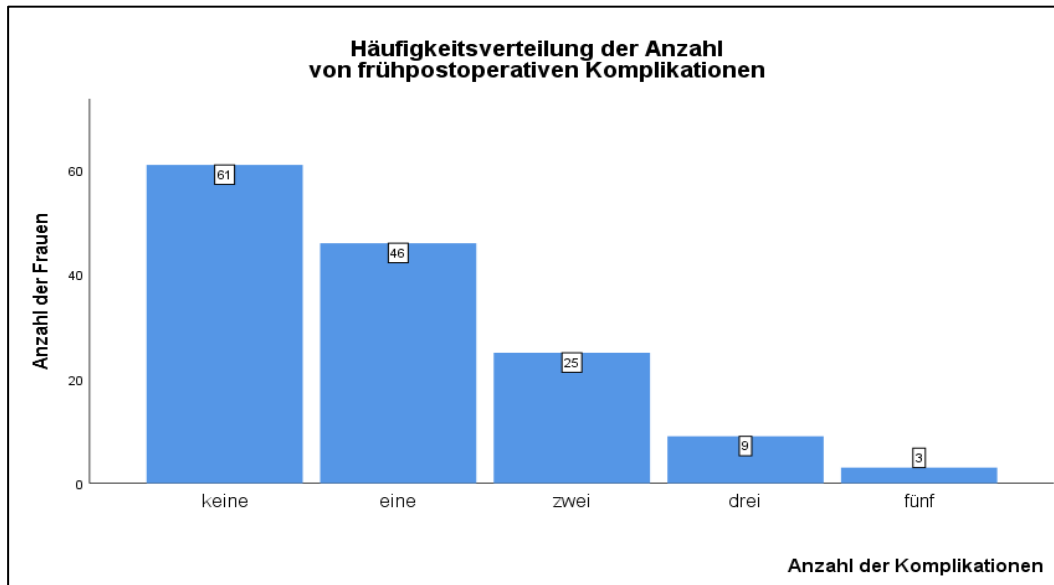


Abbildung 7: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Anzahl von frühpostoperativen Komplikationen

Insgesamt wurden 138 frühpostoperative Ereignisse dokumentiert. Wie unter Gliederungspunkt 5.4 erwähnt, erfolgte die Einteilung der Komplikationen in die Schweregrade nach Clavien und Dindo.

Mit einer Anzahl von 108 Ereignissen (78,3% aller frühpostoperativen Komplikationen) waren sie am häufigsten dem ersten Grad zuzuordnen, gefolgt von 22 Ereignissen (15,9% aller frühpostoperativen Ereignisse), die dem zweiten Grad entsprachen. Die nachfolgende Tabelle 18 zeigt die Übersicht der Häufigkeiten der unterschiedlichen Schweregrade.

Verteilung der frühpostoperativen Komplikationen in der Clavien-Dindo-Klassifikation			
		Anzahl der Ereignisse	Prozent ^b
Häufigkeiten der Schweregrade ^a	Grad I	108	78,3%
	Grad II	22	15,9%
	Grad IIIb	6	4,3%
	Grad IVa	1	0,7%
	Grad IVb	1	0,7%
Gesamt		138	100,0%
a. Gruppen nach Clavien-Dindo-Klassifikation			
b. Prozentualer Anteil an allen 138 frühpostoperativen Komplikationen			

Tabelle 18: Übersicht über die Anzahl der frühpostoperativen Komplikationen in den Gruppen der Clavien-Dindo-Klassifikation

Die 130 niedriggradigen Komplikationen (94,2% aller frühpostoperativen Komplikationen) traten bei 83 Frauen (57,6% des Gesamtkollektivs) auf. Bei sieben dieser Frauen (4,9% des Gesamtkollektivs) kam es zudem zu hochgradigen Komplikationen (sechsmal Grad IIIb, 4,3% aller frühpostoperativen Komplikationen und jeweils einmal Grad IVa sowie Grad IVb, jeweils 0,7% aller frühpostoperativen Komplikationen).

Die häufigste Form einer geringgradigen Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf stellte die Lymphorrhoe mit einer Anzahl von 43 Ereignissen (31,2% aller frühpostoperativen Komplikationen) dar. Sie wurde dokumentiert, wenn die Drainagen insgesamt mehr als die unter 6.3.7 beschriebene Sekretmenge von 2630ml förderten oder die Patientin mit einer Drainage in die ambulante Weiterbehandlung entlassen worden war.

Die zweithäufigste leichtgradige Komplikation im frühen postoperativen Verlauf war mit 34 Fällen (24,6% aller frühpostoperativen Komplikationen) eine Anämie mit einem laborchemischen Hämoglobinwert von weniger als 11,9 g/dl. In 27 Fällen (19,6% aller frühpostoperativen Komplikationen) blieb diese ohne therapeutische Konsequenz und entsprach damit dem ersten Grad der Clavien-Dindo-Klassifikation. Bei fünf Anämiefällen (3,6% aller frühpostoperativen Komplikationen) war eine Therapie mittels intravenöser Eisensubstitution und bei zwei weiteren Fällen (1,4% aller frühpostoperativen Komplikationen) eine Erythrozytenkonzentrattransfusion von Nöten. Dies erfüllte jeweils die Kriterien des zweiten Grades der Schwere einer Komplikation.

Der kleinste gemessene Hämoglobinwert betrug 6,8 g/dl und der maximale Wert bei vorliegender Anämie 11,9 g/dl. Der Mittelwert errechnete sich als 10,4 g/dl und der Median als 10,7 g/dl.

Die nachfolgend größte Gruppe war die der neurologischen postoperativen Problematiken mit einer Anzahl von 21 Ereignissen (15,2% aller frühpostoperativen Ereignisse). Diese waren in 16 Fällen (11,6% aller frühpostoperativen Komplikationen) im Bereich der unteren Extremitäten lokalisiert und zeigten sich als Parästhesien, Schmerzen, die durch einen neurologischen Spezialisten abgeklärt wurden oder eine vorübergehend eingeschränkte Schwächung der Muskelkraft. In drei Fällen (2,2% aller frühpostoperativen Komplikationen) beklagten Patientinnen neurologische Beschwerden im Bereich der oberen Extremitäten und in zwei weiteren Fällen (1,4% aller frühpostoperativen Komplikationen) waren postoperativ Blasenentleerungsstörungen aufgetreten. Eine analgetische und/ oder physiotherapeutische Therapie war bei allen neurologischen Problematiken ausreichend, weshalb sie nach Clavien und Dindo dem ersten Grad zugeordnet werden konnten.

Probleme bei der postoperativen Wundheilung stellten vier der 130 dokumentierten Vorfälle an geringgradigen Komplikationen (2,9% aller frühpostoperativen Komplikationen) dar. Bei einem Teil dieser Frauen ist eine antibiotische Therapie oder eine Spülung der Wunden zur Behandlung nötig gewesen.

Vier thrombotische Ereignisse (2,9% aller frühpostoperativen Komplikationen) erfüllten mit einer Antikoagulantientherapie ebenfalls die Kriterien des zweiten Grades der Klassifikation nach Clavien und Dindo. In zwei Fällen (1,4% aller frühpostoperativen Komplikationen) trat eine Phlebothrombose eines Beines auf und in jeweils einem Fall (je 0,7% aller frühpostoperativen Komplikationen) lag eine Lungenarterienembolie bzw. eine Thrombose der Vena ovarica vor.

Die Komplikation eines frühpostoperativen Lymphödems ist dreimal (2,2% aller frühpostoperativen Komplikationen) für die Kategorie der niedriggradigen Ereignisse dokumentiert worden, wobei sie in zwei Fällen (1,4% aller frühpostoperativen Komplikationen) in beiden Beinen und in einem Fall (0,7% aller frühpostoperativen Komplikationen) in nur einem Bein diagnostiziert worden war.

In einem Fall (0,7% aller frühpostoperativen Komplikationen) entwickelte eine Patientin bei vorbestehendem Harnstau und dauerhaft einliegender Doppel-J-Harnleiterschleife aufgrund eines bereits fortgeschrittenen Zervixkarzinoms im postoperativen Verlauf eine Urosepsis, die antibiotisch ohne intensivmedizinische Überwachung therapiert werden konnte. Das Ereignis wurde dem zweiten Schweregrad der Clavien-Dindo-Klassifikation zugewiesen.

Der Vorfall von etwa 1,5cm Gewebes nach dem Entfernen einer Drainage war bei einer Patientin (0,7% aller frühpostoperativen Komplikationen) durch eine Reposition und der Abdeckung mittels Wundverschlussstreifen behandelbar. Aus diesem Grund erfolgte die Einstufung dieser Komplikation ebenfalls als geringgradig.

Die Tabelle 19 zeigt die Häufigkeiten der verschiedenen niedriggradigen, frühpostoperativen Komplikationen und jeweils deren prozentualen Anteil an allen 138 frühpostoperativen Komplikationen.

Häufigkeiten der niedriggradigen, frühpostoperativen Komplikationen			
		Anzahl der Fälle	Prozent ^a
Niedriggradige Komplikations- arten	Lymphorrhoe	43	31,2
	Anämie	34	24,6
	Neurologische Komplikationen	21	15,2
	„Sonstige Komplikationen“	19	13,8
	Wundheilungsstörungen	4	2,9
	Thrombosen	4	2,9
	Lymphödeme	3	2,2
	Gewebsvorfall nach Drainagenzug	1	0,7
	Urosepsis	1	0,7
Gesamtzahl		130	94,2
a. Prozentualer Anteil an allen 138 frühpostoperativen Komplikationen			

Tabelle 19: Übersicht über die Arten und Häufigkeiten der niedriggradigen, frühpostoperativen Komplikationen

Die „sonstigen Komplikation“ waren am häufigsten mit drei Fällen (2,2% aller frühpostoperativen Komplikationen) eine Blasenentzündung, die eine antibiotische Behandlung nötig machte und dem zweiten Schweregrad einer postoperativen Komplikation (nach Clavien-Dindo-Klassifikation) entsprach. Die anderen Ereignisse sind maximal zweimal (maximal anteilig 1,4% aller frühpostoperativen Komplikationen) aufgetreten und der nachfolgenden Tabelle 20 zu entnehmen.

Übersicht der „sonstigen Komplikationen“ im frühpostoperativen Verlauf			
		Anzahl der Fälle	Prozent ^a
Komplikationsart	Postoperativer Harnwegsinfekt	3	2,2
	Schmerzen im linken Bein	2	1,4
	Kreatinin-Anstieg über 0,9 mg/dl	1	0,7
	Belastungsinkontinenz	1	0,7
	Sektorielle Keratitis punctata superficialis	1	0,7
	Akuter Schub einer bekannten Collitis Ulcerosa	1	0,7
	Subfebrile Körpertemperatur ohne klaren Fokus	1	0,7
	Verdacht auf ein Arzneimittelexanthem	1	0,7
	Wiederaufnahme wegen Dyspnoe und erhöhten Infektparametern	1	0,7
	Leichte Schmerzen im Unterbauch	1	0,7
	CRP-Anstieg ohne klaren Fokus	1	0,7
	Spontan sistierende Episode eines Vorhofflimmerns	1	0,7
	Nicht-Lymphödem der Beine und des Bauches	1	0,7
	Gesamt	16	11,6
	a. Prozentualer Anteil an den 138 frühpostoperativen Komplikationen		

Tabelle 20: Übersicht über die Arten und Anzahlen der "sonstigen", frühpostoperativen Komplikationen

Die acht schwerwiegenden Ereignisse (5,8% aller frühpostoperativen Komplikationen) innerhalb der ersten sechs Wochen nach der jeweiligen Operation sind bei acht Patientinnen (5,6% des Gesamtkollektivs) aufgetreten.

In vier Fällen (2,9% aller frühpostoperativen Komplikationen) kam es nach dem Herausziehen einer Drainage zu einem Prolaps des Omentum majus oder von Darmanteilen, die operativ reponiert werden mussten. Mit jeweils einem Fall (0,7% aller frühpostoperativen Komplikationen) verursachte ein Scheidenstumpfabszess bzw. eine vollständig nach intraabdominal verrutschte Drainage eine erneute chirurgische Behandlung. Diese sechs Re-Operationen (4,3% aller frühpostoperativen Komplikationen) sind allesamt dem Schweregrad IIIb nach Clavien und Dindo zugeordnet worden.

Die beiden anderen hochgradigen Komplikationen (1,4% aller frühpostoperativen Komplikationen) bedurften einer intensivmedizinischen Behandlung und waren lebensbedrohlich, weshalb sie die Kriterien des Grades IVa bzw. IVb erfüllten. Eine der Patientinnen (0,7% des Gesamtkollektivs) entwickelte nach einem Wundverhalt eine Endokarditis, die eine Sepsis, einen Kreatinin-Anstieg von über 0,9 mg/dl sowie einen Infarkt der Arteria cerebri media nach sich zog. Diese Patientin hatte zum Operationszeitpunkt ein Lebensalter von 75 Jahren und eine vorbekannte Faktor-V-Leiden-Mutation.

Die andere 43-jährige Patientin (0,7% des Gesamtkollektivs) entwickelte einen thromboembolischen Infarkt der Arteria cerebri media während der sechswöchigen frühpostoperativen Phase.

6.4.2.2 Testungen von Assoziationen der frühpostoperativen Komplikationen

6.4.2.2.1 Assoziationen aller frühpostoperativen Komplikationen

Mit einer Anzahl von 20 Frauen (13,9% des Gesamtkollektivs) waren die meisten Patientinnen mit frühpostoperativen Komplikationen in einem Alter zwischen 31 und 40 Lebensjahren, was einer relativen Häufigkeit von 50% in dieser Altersgruppe entsprach.

In der Altersspanne vom 71-80 Lebensjahr waren 14 Frauen (9,7% des Gesamtkollektivs) von wenigstens einer frühpostoperativen Komplikation betroffen, was einem prozentualen Anteil von 82,4% in dieser Klassifizierung bedeutete.

Die weiteren Details des Auftretens von frühpostoperativen Komplikationen in Beziehung zu den gebildeten Altersgruppen sind in der Tabelle 21 dargestellt.

Frühpostoperative Komplikationen in Beziehung zu den gruppierten Altersklassen					
		Frühpostoperative Komplikationen		Gesamtzahl	Prozent ^a
		Anzahl der Fälle: Nein	Anzahl der Fälle: Ja		
Altersklassen in Lebensjahren	jünger als 30	8	6	14	42,9
	31-40	20	20	40	50,0
	41-50	8	18	26	69,2
	51-60	14	16	30	53,3
	61-70	8	8	16	50,0
	71-80	3	14	17	82,4
	älter als 80	0	1	1	100
Gesamt		61	83	144	/
a. Prozentualer Anteil der Frauen mit frühpostoperativen Komplikationen in der jeweiligen Altersklasse Mantel-Haenszel-Test: p= 0,053					

Tabelle 21: Übersicht über die Anzahl der frühpostoperativen Komplikationen in den gruppierten Altersklassen

Der statistische Median des Alters der Frauen ohne frühpostoperative Ereignisse zeigte sich bei 45 Jahren [Interquartilsbereich: 32,5 Jahre bis 57,5 Jahre] und der, der Frauen mit einem Ereignis bei 50 Jahren [Interquartilsbereich: 35 Jahre bis 65 Jahre]. Der Mantel-Haenszel-Test erwies sich mit einem p-Wert von 0,053 als knapp nicht signifikant. Insgesamt zeigten sich die Frauen mit frühpostoperativen Komplikationen tendenziell als etwas älter.

In der Gruppe, der als normalgewichtig geltenden Frauen, hatten 41 Patientinnen (28,5% des Gesamtkollektivs) mindestens eine frühpostoperative Komplikation erlitten, was eine relative Häufigkeit von 52,6% für diese BMI-Klasse errechnen ließ.

Bei 16 Frauen (11,1% des Gesamtkollektivs) mit einer Adipositas des ersten Grades traten frühpostoperative Komplikationen auf, welches eine Gruppenhäufigkeit von 84,2% bedeutete. Die Tabelle 22 zeigt die Fälle von frühpostoperativen Komplikationen in den einzelnen BMI-Klassen der WHO.

Frühpostoperative Komplikationen					
in Beziehung zu den Gruppen der WHO-BMI-Klassifikation					
		Frühpostoperative Komplikationen		Gesamt	Prozent ^a
		Anzahl der Fälle: Nein	Anzahl der Fälle: Ja		
Gruppen der WHO-BMI-Klassifikation	Untergewicht	3	3	6	50
	Normalgewicht	37	41	78	52,6
	Prä-Adipositas	12	12	24	50
	Adipositas Grad I	3	16	19	84,2
	Adipositas Grad II	3	7	10	70
	Adipositas Grad III	3	3	6	50
	Unbekannt	0	1	1	100
Gesamt		61	83	144	/
a. Prozentualer Anteil der Frauen mit frühpostoperativen Komplikationen in der jeweiligen BMI-Klasse Mantel-Haenszel-Test: p= 0,126					

Tabelle 22: Übersicht über die Anzahl der frühpostoperativen Komplikationen in den Gruppen der WHO-BMI-Klassifikation

Der mediane BMI lag bei den Frauen ohne frühpostoperative Komplikation mit 22,7 kg/m² [Interquartilsbereich: 19,3 kg/m² bis 26,1 kg/m²] etwas niedriger als bei denen mit Komplikationen, die einen medianen BMI von 24,5 kg/m² [Interquartilsbereich: 19,75 kg/m² bis 29,25 kg/m²] aufwiesen. Die Testung mittels Mantel-Haenszel-Tests ergab einen p-Wert von 0,126, weshalb sich das Auftreten von frühpostoperativen Komplikationen zwischen den BMI-Gruppen nicht signifikant unterschied.

Frühpostoperative Komplikationen entwickelten 46 Frauen (31,9% des Gesamtkollektivs), die sich im Bereich des Operationsgebiets keinem vorherigen chirurgischen Eingriff unterzogen hatten, welches einer relativen Häufigkeit von 54,8% in dieser Gruppe entsprach.

Alle vier Frauen und damit 100% in dieser Gruppierung (2,8% des Gesamtkollektivs), die bereits viermal voroperiert gewesen waren, waren von frühpostoperativen Komplikationen betroffen.

Die Tabelle 23 stellt die vollständige Übersicht der frühpostoperativen Komplikationen in Beziehung zu der Anzahl an vorherigen chirurgischen Eingriffen im Bereich des Operationsgebietes dar.

Frühpostoperative Komplikationen					
in Beziehung zu der Anzahl an Voroperationen					
		Frühpostoperative Komplikationen		Gesamtzahl	Prozent ^a
		Anzahl der Fälle: Nein	Anzahl der Fälle: Ja		
Anzahl der Voroperationen	keine	38	46	84	54,8
	1	16	23	39	59,0
	2	2	5	7	71,4
	3	5	5	10	50,0
	4	0	4	4	100
Gesamt		61	83	144	/
<p>a. Prozentualer Anteil der Frauen mit frühpostoperativen Komplikationen in der jeweiligen Gruppe der unterschiedlichen Anzahl an Voroperationen</p> <p>Mantel-Haenszel-Test: $p=0,258$</p>					

Tabelle 23: Übersicht über die Häufigkeiten der frühpostoperativen Komplikationen je nach Anzahl an Voroperationen im Operationsgebiet

Für den Zusammenhang der Anzahl an Voroperationen im Bereich der unteren beiden Abdomenquadranten, des kleinen Beckens oder der Leistenregion und dem Auftreten von frühen postoperativen Komplikationen ließ sich keine statistisch signifikante Assoziation zeigen. Aufgrund der teils geringen Gruppengrößen, wären allerdings Untersuchungen mit größeren Fallzahlen interessant. Der p-Wert des Mantel–Haenszel-Tests betrug 0,258.

In der übergeordneten Tumorgruppe der Zervixkarzinome erlitten 44 Frauen (30,6% des Gesamtkollektivs) frühpostoperative Komplikationen, welches eine relative Häufigkeit von 46,8% bedeutete.

Von den Patientinnen mit einem Endometriummalignom waren 30 Frauen (20,8% des Gesamtkollektivs) von mindestens einer frühpostoperativen Komplikation betroffen. Dies ergab eine Gruppenhäufigkeit von 85,7% an frühpostoperativen Ereignissen.

Das Auftreten von frühpostoperativen Komplikationen in Beziehung zu den übergeordneten Tumorgruppen ist in der Tabelle 24 dargestellt.

Frühpostoperative Komplikationen in Beziehung zu den übergeordneten Tumorgruppen					
		Frühpostoperative Komplikationen		Gesamtzahl	Prozent ^a
		Anzahl der Fälle: Nein	Anzahl der Fälle: Ja		
Übergeordnete Tumorgruppen	Zervixkarzinome	50	44	94	46,8
	Endometriummalignome	5	30	35	85,7
	Ovarialtumore	2	4	6	66,7
	Andere	4	5	9	55,6
Gesamt		61	83	144	/
a. Prozentualer Anteil der Frauen mit frühpostoperativen Komplikationen in der jeweiligen übergeordneten Tumorgruppe					
Chi-Quadrat-Test nach Pearson: p= 0,001					

Tabelle 24: Übersicht über die Häufigkeiten der frühpostoperativen Komplikationen in den Gruppen der übergeordneten Tumorarten

Mithilfe der deskriptiven Statistik zeigte sich bereits, dass sich die Häufigkeit von frühpostoperativen Komplikationen in den Gruppen der übergeordneten Tumorgruppen unterscheidet. Diese Assoziation konnte nach Testung durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson als signifikant angenommen werden. Der p-Wert lag bei 0,001. Patientinnen mit einem Endometriummalignom, scheinen ein höheres Risiko für die Entwicklung von unerwünschten Problematiken innerhalb der ersten Wochen nach dem operativen Eingriff aufzuweisen.

In der Gruppe mit einer alleinigen pelvinen LNE als übergeordnete Operationsart betrug das Vorkommen von frühpostoperativen Komplikationen, bei einer Anzahl von acht betroffenen Patientinnen (5,6% des Gesamtkollektivs), 32,0%.

Bei den Frauen mit einer pelvinen und paraaortalen LNE waren in 42 Fällen (29,2% des Gesamtkollektivs) frühpostoperative Komplikationen aufgetreten, was 54,5% entsprach.

Wurde neben einer pelvinen und paraaortalen LNE zudem eine Hysterektomie vorgenommen, so lag die Häufigkeit der frühen postoperativen Komplikationen mit einer Anzahl von 20 Frauen (13,9% des Gesamtkollektivs) bei 90,9%. Die Tabelle 25 zeigt das Auftreten von frühpostoperativen Ereignissen in den Gruppen der übergeordneten Operationsmaßnahmen.

Frühpostoperative Komplikationen					
in Beziehung zu den übergeordneten Operationsmaßnahmen					
		Frühpostoperative Komplikationen		Gesamtzahl	Prozent ^a
		Anzahl der Fälle: Nein	Anzahl der Fälle: Ja		
Übergeordnete Operationsmaßnahmen	pelvine LNE	17	8	25	32,0
	pelvine LNE+	3	7	10	70
	Kolpektomie/ Trachelektomie/ Vulvektomie				
	pelvine+ paraaortale LNE	35	42	77	54,5
	pelvine LNE+ Hysterektomie	4	6	10	60
	pelvine+ paraaortale LNE+ Hysterektomie	2	20	22	90,9
Gesamt		61	83	144	/
a. Prozentualer Anteil der Frauen mit frühpostoperativen Komplikationen in der jeweiligen Gruppe der übergeordneten Operationsmaßnahmen					
Chi-Quadrat-Test nach Pearson: p= 0,001					

Tabelle 25: Übersicht über die Häufigkeiten der frühpostoperativen Komplikationen in den Gruppen der übergeordneten Operationsmaßnahmen

Der Unterschied von frühpostoperativen Komplikationen in den einzelnen Gruppen der übergeordneten Operationsmaßnahmen stellte sich nach Durchführung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson mit einem p-Wert von 0,001 signifikant dar. Eine Assoziation mit dem Ausmaß des chirurgischen Eingriffes scheint demnach annehmbar für postoperative Ereignisse.

Waren intraoperativ zwei Drainagen in den Situs eingebracht worden, so zeigten sich im frühen, postoperativen Verlauf bei 52 Patientinnen (36,1% des Gesamtkollektivs) Komplikationen. Der prozentuale Anteil lag damit in dieser Gruppierung bei 62,7%.

Die Frauen, die nur eine Drainage eingelegt bekommen hatten, entwickelten in 26 Fällen bzw. 56,5% (18,1% des Gesamtkollektivs) unerwünschte, frühpostoperative Ereignisse. Von den elf Frauen ohne Drainage wiesen nur drei Patientinnen (27,3% in der Gruppierung, 2,1% des Gesamtkollektivs) frühpostoperative Komplikationen auf.

In der nachfolgenden Tabelle 26 sind die frühpostoperativen Komplikationen in Beziehung zu der Anzahl der intraoperativ eingebrachten Drainagen dargestellt.

Frühpostoperative Komplikationen in Beziehung zu der Anzahl der Drainagen					
		Frühpostoperative Komplikationen		Gesamtzahl	Prozent ^a
		Anzahl der Fälle: Nein	Anzahl der Fälle: Ja		
Anzahl der Drainagen	0	8	3	11	27,3
	1	20	26	46	56,5
	2	31	52	83	62,7
	3-4	2	1	3	33,3
	Unbekannt	0	1	1	100
Gesamt		61	83	144	/
<p>a. Prozentualer Anteil der Frauen mit frühpostoperativen Komplikationen in der jeweiligen Gruppe der unterschiedlichen Anzahl von Drainagen</p> <p>Mantel-Haenszel-Test: $p = 0,113$</p>					

Tabelle 26: Übersicht über die Häufigkeiten der frühpostoperativen Komplikationen je nach Anzahl der intraoperativ eingebrachten Drainagen

Betrachtet man die Verteilung von frühen, postoperativen Komplikationen in den oben dargestellten Gruppierungen der unterschiedlichen Anzahl von intraoperativ eingebrachten Drainagen, so zeigt die deskriptive Statistik, dass die Patientinnen ohne Drainagen prozentual seltener betroffen waren. Die Testung mithilfe des Mantel–Haenszel-Tests errechnete für diese Assoziation einen p-Wert von 0,113, die sich damit nicht als signifikant erwies.

Von den elf Frauen, die eine Sentinel-Lymphonodektomie erhielten, entwickelten sechs Patientinnen (4,2% des Gesamtkollektivs) frühpostoperative Komplikationen, welches einer relativen Häufigkeit von 54,5% entsprach. Tabelle 27 gibt einen Überblick über die Häufigkeit von frühpostoperativen Komplikationen der Patientinnen, die mit und ohne einer Sentinel-Lymphonodektomie therapiert wurden.

Frühpostoperative Komplikationen in Beziehung zu den Sentinel-Lymphonodektomien					
		Frühpostoperative Komplikationen		Gesamtzahl	Prozent ^a
		Anzahl der Fälle: Nein	Anzahl der Fälle: Ja		
Sentinel-Lymphonodektomie	Ja	5	6	11	54,5
	Nein	55	77	132	58,3
Gesamt		60	83	143*	/
a. Prozentualer Anteil der Frauen mit frühpostoperativen Komplikationen in den Gruppen mit und ohne einer Sentinel-Lymphonodektomie * Ausschluss der Patientin mit einem Lymphknoten-Sampling Chi-Quadrat-Test nach Pearson: $p = 0,807$					

Tabelle 27 Übersicht über die Häufigkeit von frühpostoperativen Komplikationen der Patientinnen mit einer Sentinel-Lymphonodektomie

Wie nach der deskriptiven Statistik anzunehmen, zeigte der Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit einem p-Wert von 0,807 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Frauen mit und ohne einer Sentinel-Lymphonodektomie in Bezug auf alle frühpostoperativen Komplikationen.

6.4.2.2.2 Assoziationen niedriggradiger, frühpostoperativer Komplikationen

In diesem Teil der vorliegenden Arbeit werden die untersuchten Assoziationen von verschiedenen Faktoren mit den drei häufigsten niedriggradigen frühpostoperativen Komplikationen geschildert. Wie unter 6.4.2.1 dargestellt, trat eine vermehrte Absonderung von Lymphflüssigkeit über die eingelegten Drainagen bei 43 Frauen (29,9% des Gesamtkollektivs) auf.

Bei den Frauen mit einer einzelnen Drainage entwickelten neun Patientinnen (6,25% des Gesamtkollektivs) und bei denen mit zwei Drainagen 32 Patientinnen (22,2% des Gesamtkollektivs) eine Lymphorrhoe.

Das Auftreten einer Lymphorrhoe in den Gruppen der unterschiedlichen Anzahl an eingelegten Drainagen ist in der Tabelle 28 präsentiert.

Auftreten einer Lymphorrhoe in Beziehung zu der Anzahl der Drainagen					
		Auftreten einer Lymphorrhoe		Gesamtzahl	Prozent ^a
		Anzahl der Fälle: Nein	Anzahl der Fälle: Ja		
Anzahl aller Drainagen	0	11	0	11	/
	1	37	9	46	19,6
	2	51	32	83	38,6
	3-4	2	1	3	33,3
	Unbekannt	0	1	1	100
Gesamt		101	43	144	/
<p>a. Prozentualer Anteil der Frauen mit einer Lymphorrhoe in der jeweiligen Gruppe der unterschiedlichen Anzahl von Drainagen</p> <p>Mantel-Haenszel-Test: p = 0,020</p>					

Tabelle 28: Übersicht über die Häufigkeit einer Lymphorrhoe je nach Anzahl der intraoperativ eingebrachten Drainagen

Unter Ausschluss der Patientinnen, die keine Drainage bekommen hatten und damit keine messbare Lymphorrhoe entwickeln konnten, zeigte der Mantel–Haenszel-Test für das Vorkommen mit einem p-Wert von 0,020 einen signifikanten Unterschied zwischen den in der obigen Tabelle dargestellten Gruppen. Die Einlage von mehreren Drainagen, scheint damit eine vermehrte Lymphabsonderung zu begünstigen.

In der Gruppe der pelvinen LNE als übergeordnete Operationsart war bei einer Frau bzw. 4% (0,7% des Gesamtkollektivs) eine Lymphorrhoe dokumentiert worden.

Von den Patientinnen, bei denen eine pelvine sowie eine paraaortale LNE durchgeführt worden war, entwickelten 24 Frauen (16,7% des Gesamtkollektivs) eine Lymphorrhoe. Dies bedeutete

eine relative Häufigkeit von 31,2% für die übergeordnete Operationsmaßnahme „pelvine und paraaortale LNE“.

War als übergeordnete Operationsart neben einer pelvinen sowie paraaortalen LNE zudem noch eine Hysterektomie vorgenommen worden, so waren 12 Frauen bzw. 54,5% (8,3% des Gesamtkollektivs) von einer Lymphorrhoe betroffen.

In der Tabelle 29 erfolgt die Darstellung des Auftretens einer Lymphorrhoe in den Gruppen der übergeordneten Operationsmaßnahmen.

Auftreten einer Lymphorrhoe in Beziehung zu den übergeordneten Operationsmaßnahmen					
		Auftreten einer Lymphorrhoe		Gesamtzahl	Prozent ^a
		Anzahl der Fälle: Nein	Anzahl der Fälle: Ja		
Übergeordnete Operations- maßnahmen	pelvine LNE	24	1	25	4,0
	pelvine LNE+ Kolpektomie/ Trachelektomie/ Vulvektomie	7	3	10	30,0
	pelvine+ paraaortale LNE	53	24	77	31,2
	pelvine LNE+ Hysterektomie	7	3	10	30,0
	pelvine+ paraaortale LNE+ Hysterektomie	10	12	22	54,5
Gesamt		101	43	144	/
<p>a. Prozentualer Anteil der Frauen mit einer Lymphorrhoe in der jeweiligen Gruppe der übergeordneten Operationsmaßnahmen</p> <p>Chi-Quadrat-Test nach Pearson: $p= 0,006$</p>					

Tabelle 29: Übersicht über die Häufigkeit einer Lymphorrhoe in den Gruppen der übergeordneten Operationsmaßnahmen

Unter Betrachtung der deskriptiven Statistik zeigt sich das Auftreten einer Lymphorrhoe bei den Operationen mit größerem Umfang häufiger. Die Unterschiede zwischen den Gruppen der übergeordneten Operationsmaßnahmen wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson getestet und erwiesen sich bei einem p-Wert von 0,006 als signifikant.

Betrachtet man die Dauer des postoperativen stationären Aufenthalts der Frauen in den Gruppen mit und ohne einer Lymphorrhoe, so liegt der Median in ersterer Gruppe mit neun Tagen ([Interquartilsbereich 7 Tage bis 11 Tage], Mittelwert 9,7 Tage) im Vergleich zu dem der zweiten Gruppe mit sechs Tagen ([Interquartilsbereich 4,5 Tagen bis 7,5 Tagen], Mittelwert 6,1 Tage) höher. Die Abbildung 8 präsentiert als Boxplot die Verteilung des postoperativen Entlassungstages in den beiden zuvor beschriebenen Gruppen.

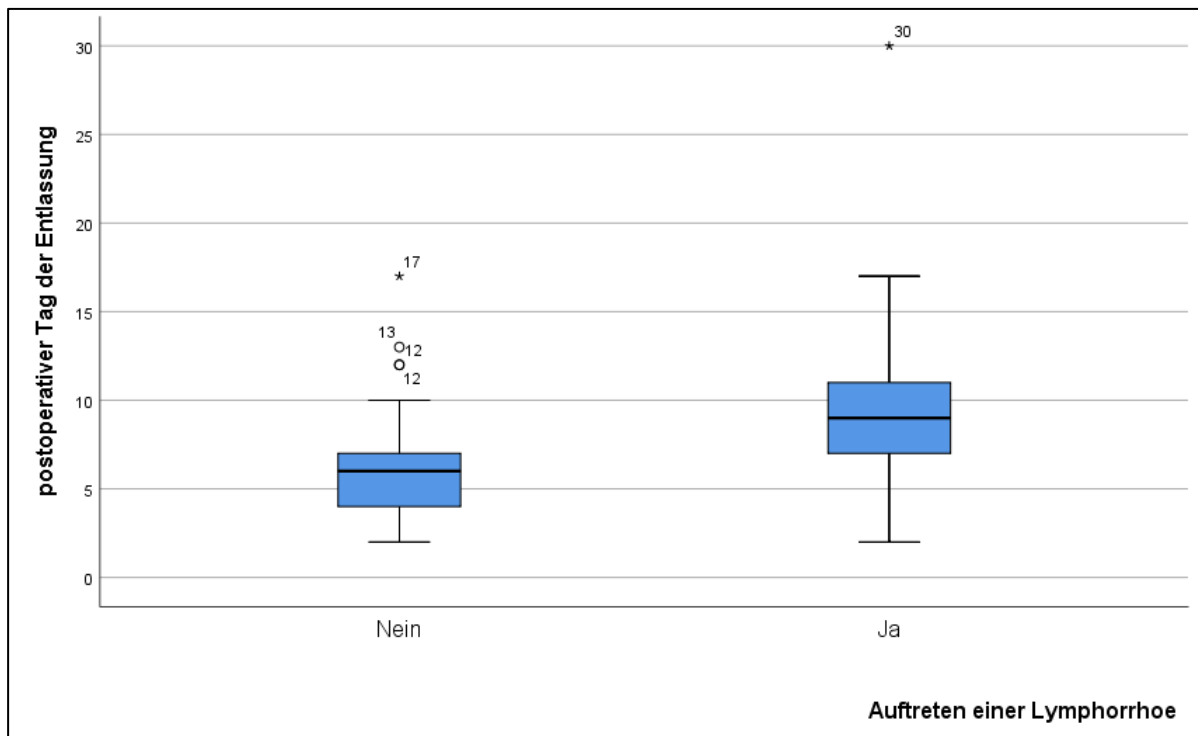


Abbildung 8: Boxplot zur Verteilung des postoperativen Tages der Entlassung in den Gruppen mit und ohne Lymphorrhoe; Gruppengröße „Lymphorrhoe-Ja“: 43 Patientinnen; Gruppengröße „Lymphorrhoe-Nein“: 101 Patientinnen

Die Testung mittels Mann-Whitney-U-Test ergab einen p-Wert von $<0,001$, wodurch sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des postoperativen Entlassungstages zwischen den Gruppen mit einer und ohne einer Lymphorrhoe bestätigte.

Eine der elf Frauen (0,7% aller Patientinnen) mit einer Sentinel-Lymphonodektomie entwickelte eine Lymphorrhoe, welches in der deskriptiven Statistik im Vergleich zu den systematischen Lymphonodektomien eine um etwa 20% geringere relative Häufigkeit bedeutete. Die Tabelle 30

gibt einen Überblick über das Auftreten einer Lymphorrhoe bei den Patientinnen, die eine Sentinel-Lymphonodektomie erhielten.

Auftreten einer Lymphorrhoe in Beziehung zu den Sentinel-Lymphonodektomien					
		Frühpostoperative Komplikationen		Gesamtzahl	Prozent ^a
		Anzahl der Fälle: Nein	Anzahl der Fälle: Ja		
Sentinel-Lymphonodektomie	Ja	10	1	11	9,1
	Nein	90	42	132	31,8
Gesamt		60	83	143*	/
a. Prozentualer Anteil der Frauen mit einer Lymphorrhoe in den Gruppen mit und ohne einer Sentinel-Lymphonodektomie * Ausschluss der Patientin mit einem Lymphknoten-Sampling Chi-Quadrat-Test nach Pearson: $p = 0,114$					

Tabelle 30: Übersicht über die Häufigkeit von Lymphorrhoeen der Patientinnen mit einer Sentinel-Lymphonodektomie

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wies trotz des Trends in der deskriptiven Statistik mit einem p-Wert von 0,114 keinen signifikanten Unterschied zwischen den Frauen, die eine Sentinel- anstelle einer systematischen Lymphonodektomie erhalten hatten, nach.

Das Auftreten einer Lymphorrhoe ist knapp nicht signifikant unterschiedlich in Bezug auf die Anzahl aller entfernten Lymphknoten. Der Median für die Gruppe ohne vermehrte Lymphflüssigkeit-Absonderung lag bei einer entnommenen Lymphknotenanzahl von 25 Lymphknoten [Interquartilsbereich 15,5 Lymphknoten bis 34,5 Lymphknoten] und in der mit Lymphorrhoe bei 32 Lymphknoten [Interquartilsbereich 23,5 Lymphknoten bis 40,5 Lymphknoten]. Der Mann-Whitney-U-Test ergab einen p-Wert von 0,052. Es lässt sich vermuten, dass eine höhere Anzahl an entfernten Lymphknoten dennoch die Absonderung von Lymphflüssigkeit begünstigen könnte.

Die Testung einer Assoziation zwischen dem BMI der Patientinnen und einer Lymphorrhoe wies keine signifikanten Unterschiede nach.

Für das Vorkommen eines postoperativ verminderten laborchemischen Hämoglobinwertes konnten keine Gruppenfaktoren gebildet werden, die ein signifikant differentes Auftreten dieser Komplikation aufwiesen. Es erfolgte die Untersuchung von Assoziationen mit dem BMI, dem FIGO-Stadium, der übergeordneten Operationsart, der Anzahl aller entfernten Lymphknoten sowie der Operationsdauer. Auf eine Darstellung der deskriptiven Statistik wird aufgrund des Umfangs der Arbeit an dieser Stelle verzichtet.

Bei den Frauen mit neurologischen Ereignissen im frühpostoperativen Verlauf konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich verschiedener Merkmale ausfindig gemacht werden. Die Überprüfung einer Assoziation des Vorkommens von neurologischen Komplikationen wurde mit dem Alter, dem BMI, der übergeordneten Operationsart, der Anzahl der vorher durchgeführten chirurgischen Eingriffe im Operationsgebiet sowie dem FIGO-Stadium vorgenommen. Ebenfalls wird an dieser Stelle auf die Deskription weiterer Details verzichtet.

6.4.2.2.3 Auswertung hochgradiger, frühpostoperativer Komplikationen

Sechs der acht hochgradigen, frühpostoperativen Komplikation (4,2% des Gesamtkollektivs; 75% aller Frauen mit hochgradigen, frühpostoperativen Komplikationen) waren Re-Operationen, die zumeist nach einer Drainagenentfernung notwendig wurden. In Anbetracht der geringen Gruppengröße ist auf die Untersuchung von weiteren Faktoren, die mit einer häufigeren Auftretenswahrscheinlichkeit assoziiert sein könnten, verzichtet worden, da valide Ergebnisse nicht zu erwarten waren. Am Ende von Gliederungspunkt 6.4.2.1 sind die einen erneuten chirurgischen Eingriff verursachenden Komplikationen und Merkmale der zwei anderen Patientinnen mit hochgradigen, frühpostoperativen Ereignissen beschrieben.

6.4.3 Deskription der späten postoperativen Komplikationen

Die Daten für eine Nachbeobachtungsdauer von mehr als sechs Wochen standen von 96 Patientinnen des Gesamtkollektivs (66,7% des Gesamtkollektivs) zur Verfügung und konnten damit in die Auswertung der späten postoperativen Komplikationen eingehen.

Von ihnen erhielten 34 Frauen (23,6% des Gesamtkollektivs) keine und die verbleibenden 62 Frauen (43,1% des Gesamtkollektivs) eine Chemo-, Brachy-, Radio- oder Radiochemotherapie.

In der Gruppe der Frauen, die in der Follow-Up-Phase keine anschließende Chemo-, Radio-, Brachy- oder Radiochemotherapie bekamen, blieben 17 Patientinnen (11,8% des Gesamtkollektivs) komplikationsfrei.

Probleme durch die Entwicklung eines Lymphödems oder einer Lymphozele traten in zehn Fällen (6,9% des Gesamtkollektivs) auf. Das nachstehende Tortendiagramm (Abbildung 9) zeigt die Häufigkeiten eines Lymphödems oder einer Lymphozele in der spätpostoperativen Phase bei den Patientinnen ohne eine adjuvante Therapie.

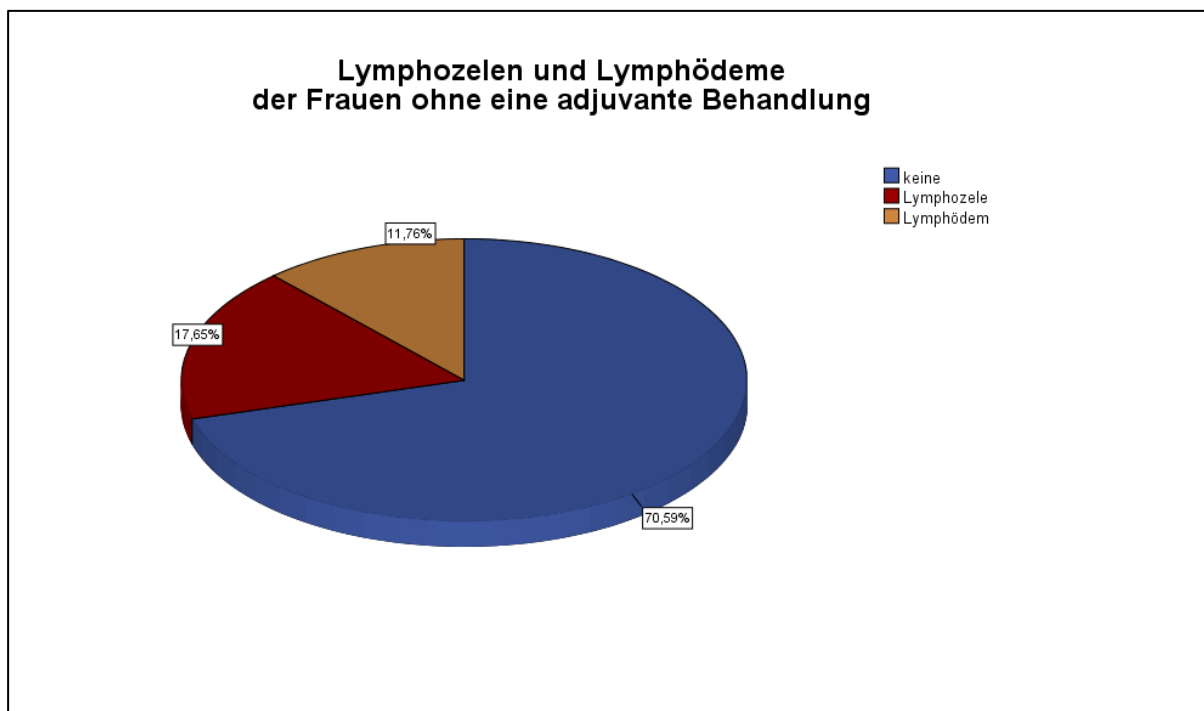


Abbildung 9: Übersicht über die Lymphozelen und Lymphödeme in der spätpostoperativen Phase bei den Frauen ohne eine adjuvante Behandlung

Harn- oder Kontinenzorgan- Komplikationen traten in vier Fällen (2,8% des Gesamtkollektivs) auf, die in Abbildung 10 nachfolgend dargestellt sind. Bei drei Patientinnen (2,1% des Gesamtkollektivs) kam es zur Ausbildung einer Zystozele, wobei jeweils in einem Fall (je 0,7% des Gesamtkollektivs) zusätzlich eine chronische Blasenentzündung bzw. eine Rektozele dokumentiert worden war.

Der vierte Fall (0,7% des Gesamtkollektivs) war eine neu aufgetretene Pollakisurie, die im späten postoperativen Verlauf von einer Patientin beklagt wurde.

Harn- und Kontinenzorgankomplikationen der Frauen ohne adjuvante Behandlung

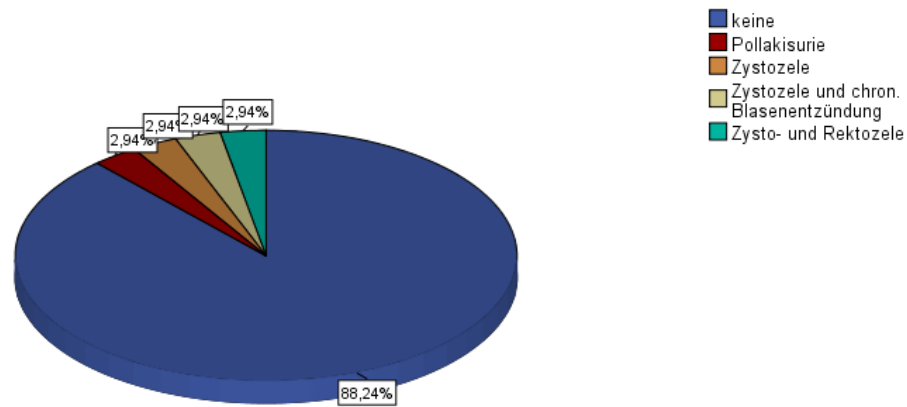


Abbildung 10: Übersicht über die Harn- und Kontinenzorgankomplikationen in der spätpostoperativen Phase der Frauen ohne adjuvante Behandlung

Neurologische Komplikationen kamen bei drei Frauen (2,1% des Gesamtkollektivs) der Gruppe ohne adjuvante Chemo-, Brachy-, Radio- oder Radiochemotherapie im späten postoperativen Verlauf vor. Jeweils einmal (je 0,7% des Gesamtkollektivs) traten Sensibilitätsstörungen in den Beinen, Hypästhesien im Bereich der Beine und des Bauches sowie chronische Unterbauch- und Beinschmerzen auf. Das nachfolgende Tortendiagramm (Abbildung 11) stellt diese Ereignisse als Übersicht dar.

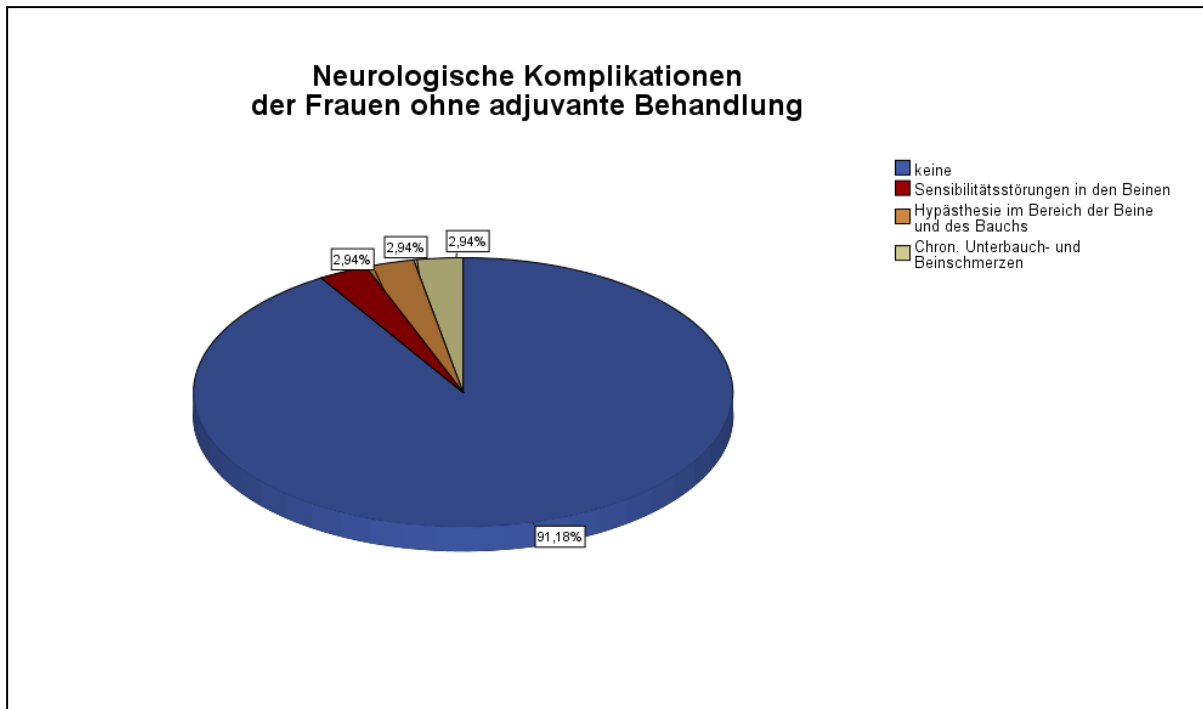


Abbildung 11: Übersicht der neurologischen Komplikationen in der spätpostoperativen Phase der Frauen ohne adjuvante Behandlung

„Sonstige Komplikationen“ waren ebenfalls bei drei der 34 Patientinnen (2,1% des Gesamtkollektivs) ohne adjuvante Behandlung vorgekommen. In zwei Fällen (1,4% des Gesamtkollektivs) war eine Form der Zervixkanalstenose beschrieben worden, die im ersten Fall (0,7% des Gesamtkollektivs) von einer Hämatometra und im zweiten Fall (0,7% aller Patientinnen) von einer Dyspareunie begleitet wurde. Die dritte Patientin (0,7% des Gesamtkollektivs) klagte über chronische Unterbauchschmerzen, die mit dem Verdacht auf Darmadhäsionen erklärt worden waren. In Abbildung 12 erfolgt eine Übersicht der Fälle dieser geschilderten Komplikationen.

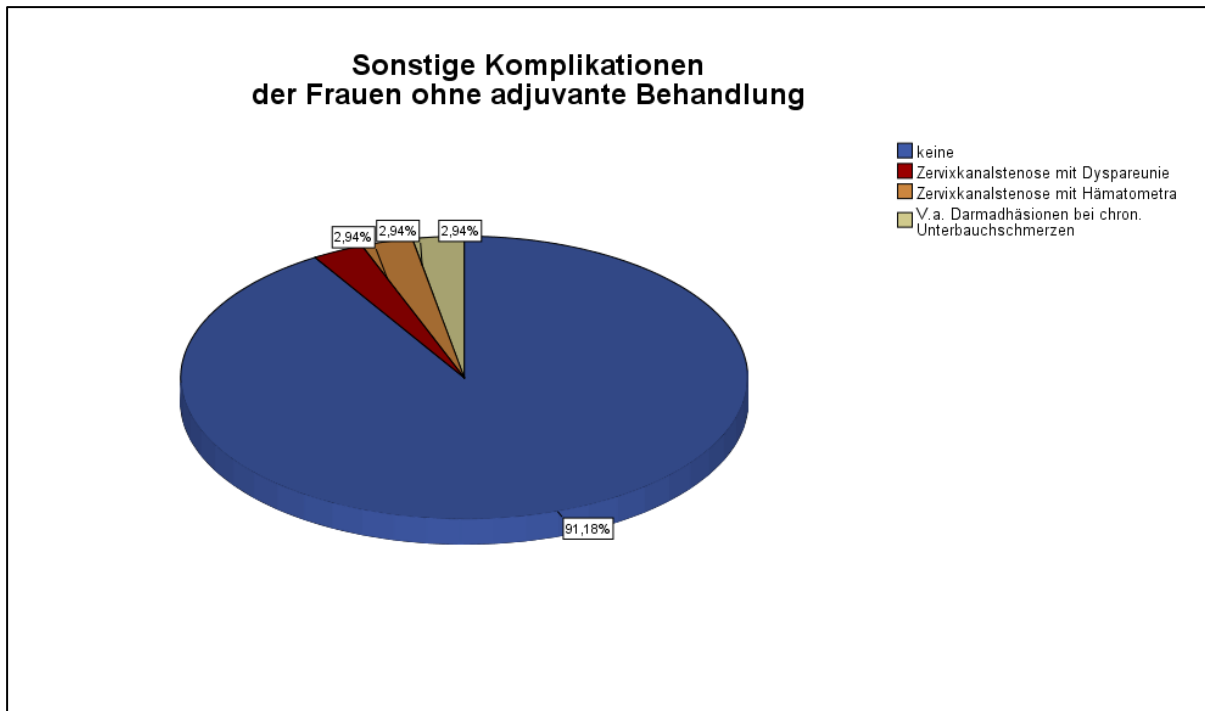


Abbildung 12: Übersicht der sonstigen Komplikationen in der spätpostoperativen Phase der Frauen ohne adjuvante Behandlung

Bei Betrachtung der Komplikationsanzahl pro Patientin in der Gruppe ohne ein adjuvantes Behandlungsregime, trat ein spätpostoperatives Ereignis bei 14 Frauen (9,7% des Gesamtkollektivs), zwei Ereignisse bei zwei Frauen (1,4% des Gesamtkollektivs) und drei Ereignisse bei einer Frau (0,7% des Gesamtkollektivs) auf. Abbildung 13 präsentiert eine Übersicht über die Komplikationsanzahl dieser 34 Patientinnen (23,6% des Gesamtkollektivs). Bei der Patientin (0,7% des Gesamtkollektivs) mit der Zystozele und der zusätzlichen chronischen Blasenentzündung (vgl. Abbildung 10) sind beide Komplikationen jeweils als ein Ereignis in die Zählung eingegangen.

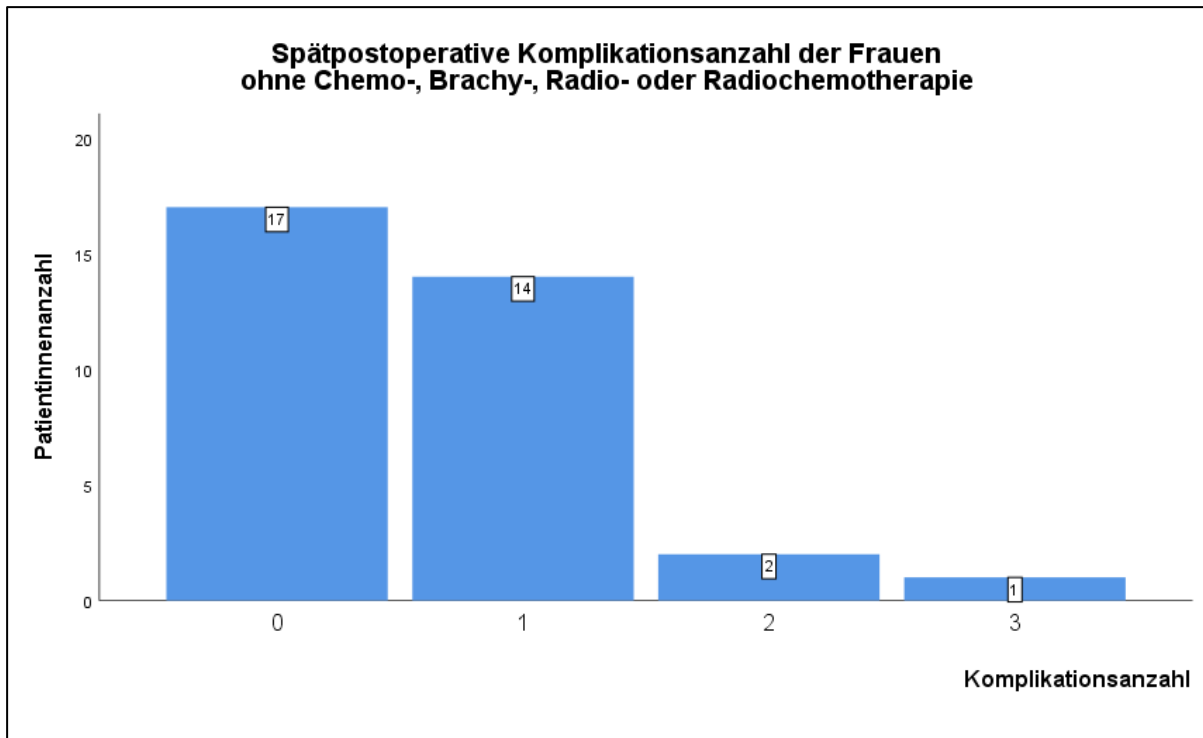


Abbildung 13: Darstellung der spätpostoperativen Komplikationsanzahl der 34 Patientinnen ohne Chemo-, Brachy-, Radio- oder Radiochemotherapie

Wie zu Beginn des Kapitels erwähnt, enthielt die Gruppe mit einer adjuvanten Therapie 62 Frauen (43,1% des Gesamtkollektivs).

Die Radiochemotherapie war mit 50 Fällen (34,7% des Gesamtkollektivs) die am häufigsten vorkommende Behandlungsart. Eine Chemo- oder Brachytherapie erfolgte in jeweils 5 Fällen (je 3,5% des Gesamtkollektivs) und eine alleinige perkutane Radiatio in zwei Fällen (1,4% des Gesamtkollektivs). Abbildung 14 veranschaulicht die Häufigkeiten der einzelnen Therapieformen.

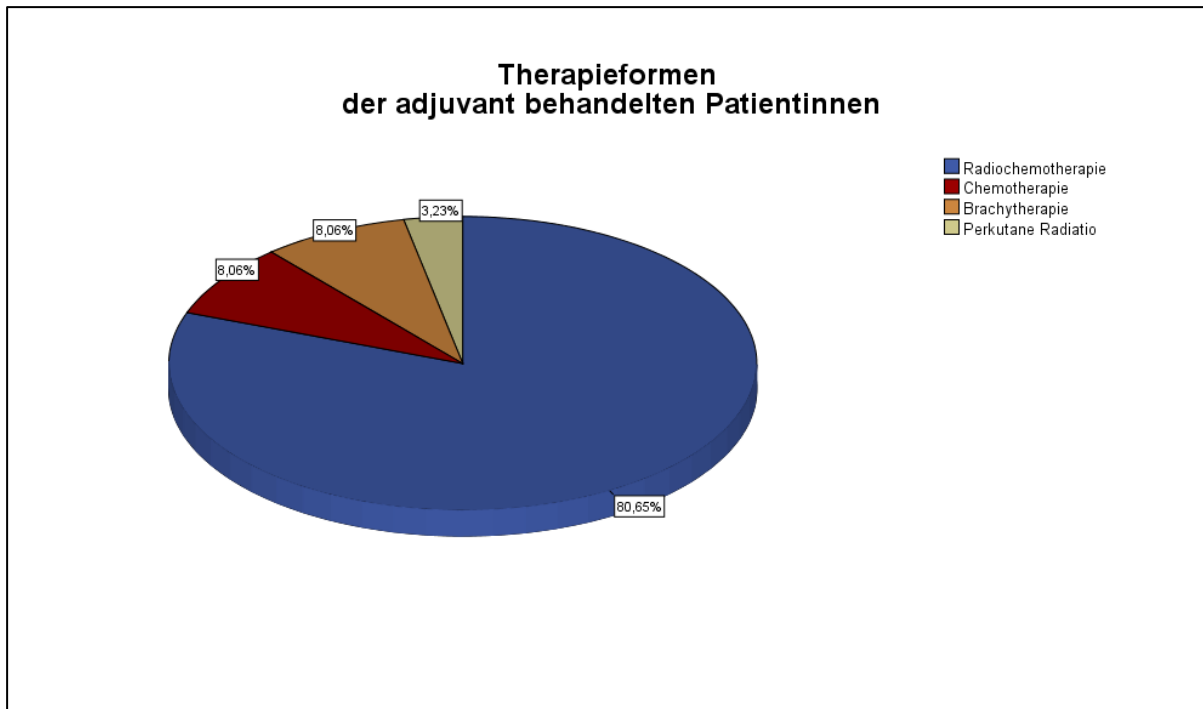


Abbildung 14: Übersicht über die Therapieformen der 62 adjuvant behandelten Patientinnen

Lymphozelen oder Lymphödeme traten bei 29 Patientinnen (20,1% des Gesamtkollektivs) der adjuvant behandelten Frauen als spätpostoperative Komplikation auf. Alleinige Lymphödeme wurden in 21 Fällen (14,6% des Gesamtkollektivs) und in fünf Fällen (3,5% des Gesamtkollektivs) alleinige Lymphozelen dokumentiert. Ein gleichzeitiges Auftreten beider Problematiken ist bei drei Frauen (2,1% des Gesamtkollektivs) beschrieben worden. Ein Überblick über die Auftrittshäufigkeiten von Lymphödemem und Lymphozelen in der spätpostoperativen Phase bei den adjuvant behandelten Patientinnen wird in Abbildung 15 gegeben.

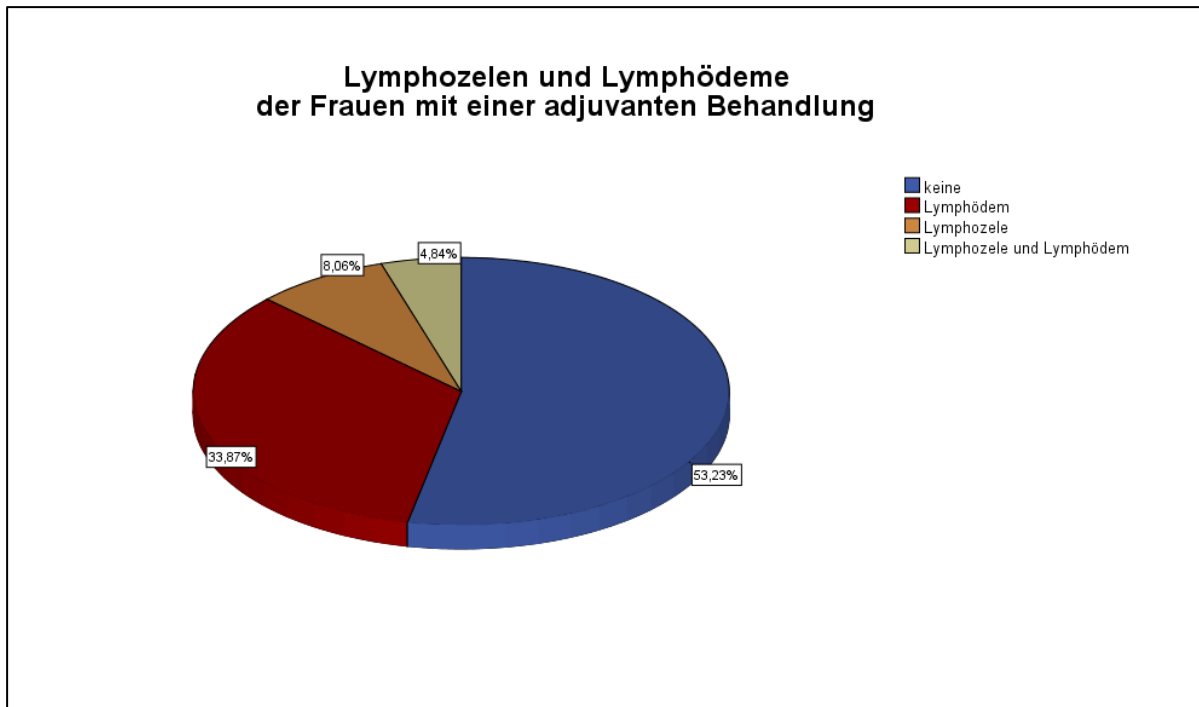


Abbildung 15: Übersicht über die Lymphozelen und Lymphödeme in der spätpostoperativen Phase der Frauen mit einer adjuvanten Behandlung

Spätpostoperative Komplikationen in der Kategorie, der am ehesten direkten Folgen der Radio-, Chemo-, Brachy- oder Radiochemotherapie, sind bei 22 Frauen (15,3% des Gesamtkollektivs) beschrieben worden.

Mit jeweils acht Fällen (je 5,6% des Gesamtkollektivs) hatten dabei Gewebefisteln und vaginale Problematiken wie Synechien, Stenosen, Schmerzen oder Atrophien den größten Anteil. Ebenfalls häufig waren mit sechs Fällen (4,2% des Gesamtkollektivs) Darmproblematiken infolge des adjuvanten Therapieregimes. Die nachfolgende Tabelle 31 zeigt eine genaue Auflistung der Komplikationen, die am ehesten direkt auf die adjuvanten Behandlungen zurückzuführen waren.

Radio-, Chemo-, Brachy- oder Radiochemotherapiefolgen			
		Anzahl der Pat.	Prozent ^a
Komplikationsart	Keine	40	64,5
	Rektovaginale Fistel	5	8,1
	Rektovaginale Fistel u. Darmadhäsionen	1	1,6
	Vesicovaginale Fistel	1	1,6
	Rektosigmoide Fistel	1	1,6
	Vaginale Synechien	3	4,8
	Vaginalstenose	2	3,2
	Vaginale Synechien u. chron. Diarrhoe	1	1,6
	Strahlenzystitis u. atrophierte Scheide	1	1,6
	Schmerzen im Bereich der Harnröhre u. der Scheide	1	1,6
	Chronische Magen-u. Darmbeschwerden	1	1,6
	Darmulzera	1	1,6
	Radionekrosen mit notwendiger Darmresektion	1	1,6
	Sigmastenose u. chron. Diarrhoe	1	1,6
	Strahlenkolitis	1	1,6
	Zervixkanalstenose	1	1,6
Gesamt	62	100,0	
a. Prozentualer Anteil an allen 62 adjuvant behandelten Frauen			

Tabelle 31: Übersicht über die Komplikationen, die am ehesten direkte Folgen der adjuvanten Therapie waren

In der Gruppe der Frauen mit einer adjuvanten Behandlung entwickelten sich in 24 Fällen (16,7% des Gesamtkollektivs) spätpostoperative Komplikationen, die den Harntrakt oder das Kontinenzorgan betrafen. Am häufigsten traten hierbei eine Pollakisurie in acht Fällen (5,6% des Gesamtkollektivs), eine Form eines Harnstaus in sechs Fällen (4,2% des Gesamtkollektivs) und eine Harninkontinenz in fünf Fällen (3,5% des Gesamtkollektivs) auf. In einem Fall (0,7% des Gesamtkollektivs) der Harninkontinenz lag zudem eine gleichzeitige Stuhlinkontinenz vor. Eine chronische Blasenentzündung wurde in drei Fällen (2,1% des Gesamtkollektivs) dokumentiert. Die weiteren Ereignisse sind der nachfolgende Tabelle 32 zu entnehmen, die eine Auflistung aller Harntrakt- oder Kontinenzorgankomplikationen der adjuvant behandelten Patientinnen in der späten postoperativen Phase darstellt.

Harntrakt- oder Kontinenzorgankomplikationen in der spätpostoperativen Phase bei den Patientinnen mit einer adjuvanten Therapie			
		Anzahl der Pat.	Prozent ^a
Komplikations- art	keine	38	61,3
	Pollakisurie	8	12,9
	Harninkontinenz	4	6,5
	Harn- und Stuhlinkontinenz	1	1,6
	Harnstau	4	6,5
	Harnstau und Makrohämaturie	1	1,6
	Infizierte Harnstauungsniere	1	1,6
	Chronische Blasenentzündung	3	4,8
	Miktionsbeschwerden, nicht näher bezeichnet	1	1,6
	Urosepsis	1	1,6
	Gesamt	62	100,0
	a. Prozentualer Anteil an allen 62 adjuvant behandelten Frauen		

Tabelle 32: Übersicht über die Häufigkeiten von Harntrakt- und Kontinenzorgankomplikationen in der spätoperativen Phase bei den adjuvant behandelten Frauen

Bei der Gruppe der Patientinnen mit einer adjuvanten Therapie entwickelten 23 Frauen (16,0% aller Patientinnen) eine einzelne spätpostoperative Komplikation. Von zwei Ereignissen waren nach mehr als sechs Wochen nach dem chirurgischen Eingriff 21 Frauen (14,6% aller Patientinnen) betroffen. Drei oder vier spätpostoperative Ereignisse traten in fünf Fällen (3,5% aller Patientinnen) auf. In der Abbildung 16 ist dargestellt, welche Anzahlen an spätpostoperativen Komplikationen bei den adjuvant behandelten Frauen vorkamen. Insgesamt sind 83 unerwünschte Ereignisse bei den Patientinnen mit einer Chemo-, Brachy-, Radio- oder Radiochemotherapie dokumentiert worden. Die drei Fälle mit sowohl einer Lymphozele als auch einem Lymphödem sind ebenso wie die der rektovaginalen Fistel mit zusätzlichen Darmadhäsionen und der vaginalen Synechien mit gleichzeitiger chronischer Diarrhoe doppelt in die Zählung eingegangen. Das gilt auch für die Problematiken der Strahlenzystitis mit zusätzlich atrophierter Scheide, der Sigmastenose mit ebenfalls vorliegender chronischer Diarrhoe sowie dem Fall des Harnstaus mit

darüber hinaus aufgetretener Makrohämaturie (vgl. Abbildung 16 sowie Tabelle 31 und Tabelle 32).

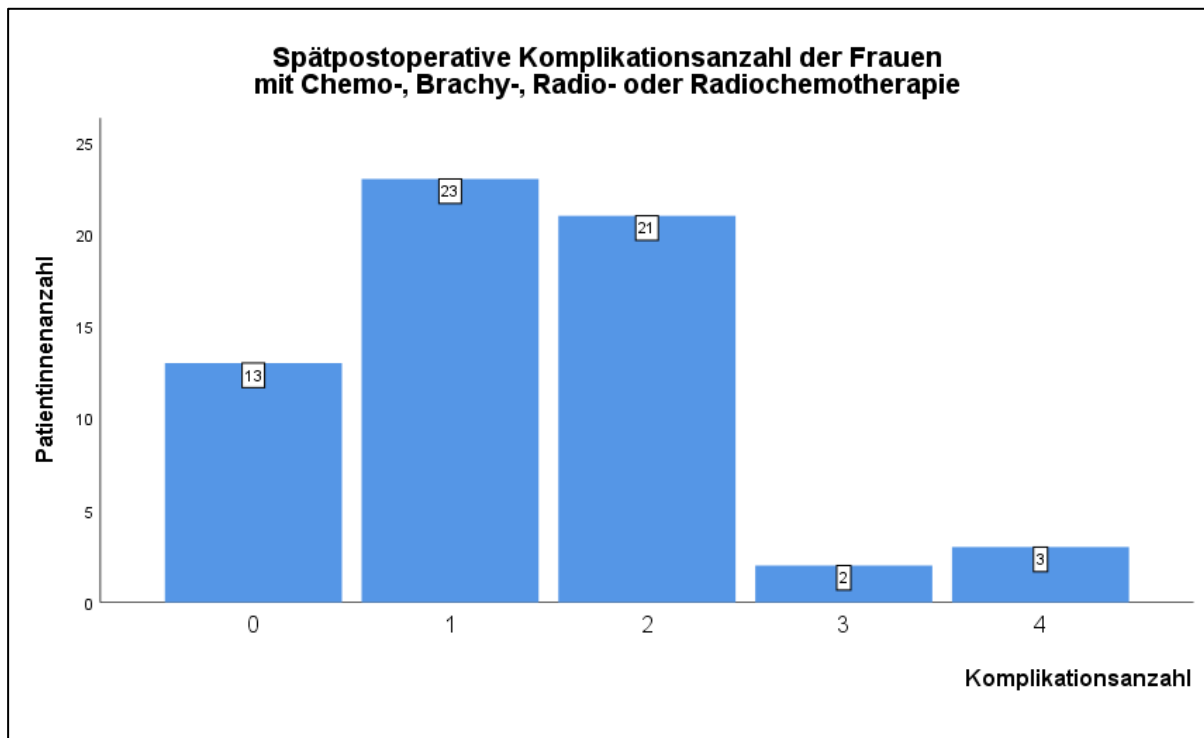


Abbildung 16: Darstellung der spätpostoperativen Komplikationsanzahlen der 62 Patientinnen mit Chemo-, Brachy-, Radio- oder Radiochemotherapie

Die Gegenüberstellung der verschiedenen Komplikationsarten bei den Frauen ohne und mit einer adjuvanten Behandlung zeigt, dass die letztere Gruppe in fast 30% der Fälle mehr spätpostoperative Ereignisse aufwies. Lymphödeme traten relativ betrachtet nach einer Radiatio, Chemo-, Brachy- oder Radiochemotherapie um 26,9% häufiger auf. Lymphozelen hingegen wurden bei den Patientinnen mit einer alleinigen chirurgischen Behandlung anteilig bei 5% mehr der Frauen dokumentiert. In 12,2% mehr Fällen kamen „weitere Harn- und Kontinenzproblematiken“ nach einer adjuvanten Therapie vor. Die Gruppe „Sonstige Komplikationen“, die in diesem Abschnitt der Arbeit alle Komplikationen umfasst, die in den beiden Gruppen nicht direkt vergleichbar erschienen, traten bei den Frauen mit einer adjuvanten Behandlung um 31,5% häufiger auf. Sie wurden in letzterer Gruppe vor allem durch die am ehesten direkten Strahlen- und Chemotherapiefolgen gebildet. In der Tabelle 33 ist die vergleichende Gegenüberstellung der spätpostoperativen Komplikationen der Patientinnen ohne und mit einer adjuvanten Behandlung präsentiert.

Gegenüberstellung der spätpostoperativen Komplikationen der Patientinnen ohne und mit einer adjuvanten Behandlung						
		Keine adjuvante Behandlung		Adjuvante Behandlung		Gesamt
		Anzahl der Pat.	Prozent ^a	Anzahl der Pat.	Prozent ^b	
Kompli- kationsarten	Keine	17	50,0	13	21,0	30
	Lymphozele	6	17,6	8	12,9	14
	Lymphödem	4	11,8	24	38,7	28
	Pollakisurie	1	2,9	8	12,9	9
	Chronische Blasentzündung	1	2,9	3	4,8	4
	Weitere Harn-/ Kontinenzorgan- komplikationen	3	8,8	13	21,0	16
	Zervixkanalstenose	2	5,9	1	1,6	3
	Darmadhäsionen	1	2,9	1	1,6	2
	Sonstige Komplikationen	3	8,8	25	40,3	28
Gesamtanzahl der spätpostoperativen Komplikationen		21	/	83	/	/
Gesamtanzahl der Frauen mit spätpostoperativen Komplikationen		17	50,0	49	79,0	66
a. Prozentualer Anteil der Patientinnen ohne adjuvante Behandlung						
b. Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einer adjuvanten Behandlung						

Tabelle 33: Vergleichsübersicht über die Arten und Häufigkeiten der spätpostoperativen Komplikationen zwischen den adjuvant und nicht-adjuvant behandelten Patientinnen

Wie die früh- sind auch alle spätpostoperativen Komplikationen den Schweregraden der Clavien-Dindo-Klassifikation zugeteilt worden.

Mit einer Anzahl von 13 Ereignissen (59,1% der 21 Komplikationen) trat bei den Frauen mit einer ausschließlich chirurgischen Therapie am häufigsten der erste Grad, gefolgt von fünf Ereignissen (27,3% der 21 Komplikationen) des Grades IIIb nach Clavien und Dindo auf.

Bei den Patientinnen mit einer adjuvanten Behandlung kam ebenfalls der erste Schweregrad nach Clavien-Dindo-Klassifikation mit 55 Ereignissen (66,3% der 83 Komplikationen) am häufigsten

vor. Nachfolgend zählte die Kategorie des Grades IIIb mit einer Anzahl von 17 Komplikationen (20,5% der 83 Komplikationen) die größte Fallzahl.

Die Verteilung aller 104 spätpostoperativen Problematiken in den beiden Gruppe ohne und mit einer adjuvanten Behandlung ist in der nachfolgenden Tabelle 34 dargestellt.

Gegenüberstellung der Schweregrade der spätpostoperativen Komplikationen der Patientinnen ohne und mit einer adjuvanten Therapie						
		Keine adjuvante Behandlung		Adjuvante Behandlung		Gesamtzahl
		Anzahl der Ereignisse	Prozent ^b	Anzahl der Ereignisse	Prozent ^c	
Gruppen der Schweregrade ^a	Grad I	13	61,9	55	66,3	68
	Grad II	1	4,8	8	9,6	9
	Grad IIIa	2	9,5	1	1,2	3
	Grad IIIb	5	23,6	17	20,5	22
	Grad IVb	0	0	1	1,2	1
	Grad V	0	0	1	1,2	1
Gesamt		21	100	83	100,0	104
a. nach Clavien-Dindo-Klassifikation						
b. Prozentualer Anteil an allen spätpostoperativen Komplikationen der Frauen ohne adjuvante Therapie						
c. Prozentualer Anteil an allen spätpostoperativen Komplikationen der Frauen mit einer adjuvanten Therapie						

Tabelle 34: Vergleichsübersicht über die Häufigkeiten der spätpostoperativen Komplikationen je nach Schweregrad der Clavien-Dindo-Klassifikation bei den adjuvant und nicht-adjuvant behandelten Patientinnen

Die sieben schwerwiegenden Komplikationen (33,3% der 21 Komplikationen), Grad IIIa bis V nach Clavien-Dindo-Klassifikation, setzten sich bei den Patientinnen ohne adjuvante Behandlung aus drei Lymphozelenfensterungen, einer laparoskopischen Sanierung eines Lymphozelenabszess, zwei Dilatationen bei Zervixkanalstenose und einer chirurgischen Therapie einer postoperativ neu aufgetretenen Rekto- und Zystozele zusammen.

Bei den Patientinnen, die postoperativ eine Radio-, Brachy-, Chemo- oder Radiochemotherapie erhielten, waren 27 hochgradige Ereignisse (26,0% der 104 Komplikationen) aufgetreten. Hierbei handelte es sich um acht operative Behandlungen von Fistelbildungen, vier Lymphozelenfensterungen, vier Einlagen von Doppel-J-Schienen aufgrund eines Harnstaus, einer Dilatation einer Zervixkanalstenose, einem Fall von strahlungsbedingten Darmnekrosen, die einer

Resektion bedurften und einem Todesfall, der allerdings dem Fortschreiten der Malignomerkrankung zuzuschreiben war.

6.5 Follow-Up

Für 100 Frauen (69,4% aller Patientinnen) des Gesamtkollektivs lagen Daten über die Zeit nach der Krankenhausentlassung vor, die anderen Patientinnen wurden postoperativ extern weiter betreut. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer („Follow-Up“) betrug zwischen einem und 66 Monaten, wobei sie im Mittel bei 21,24 Monaten (Median 17,5 Monate) lag. Der Tod der einen Patientin (vgl. Tabelle 34) aufgrund der Grunderkrankungsprogression war neun Monate und neun Tage nach der Operation eingetreten. Diese ging damit für die weitere Nachbeobachtung verloren. Für 35 Patientinnen (24,3% aller Patientinnen) waren die Unterlagen für den Zeitraum von einem bis zehn Monate nach dem chirurgischen Eingriff und für 23 Frauen (16,0% aller Patientinnen) für eine Spanne zwischen elf und 20 Monaten verfügbar. In drei Fällen (2,1% aller Patientinnen) konnte der Verlauf zwischen 51 und 66 Monaten nachvollzogen werden.

Die Übersicht der „Follow-Up-Dauer“ für alle Patientinnen, ist in Gruppierungen der Abbildung 17 zu entnehmen.

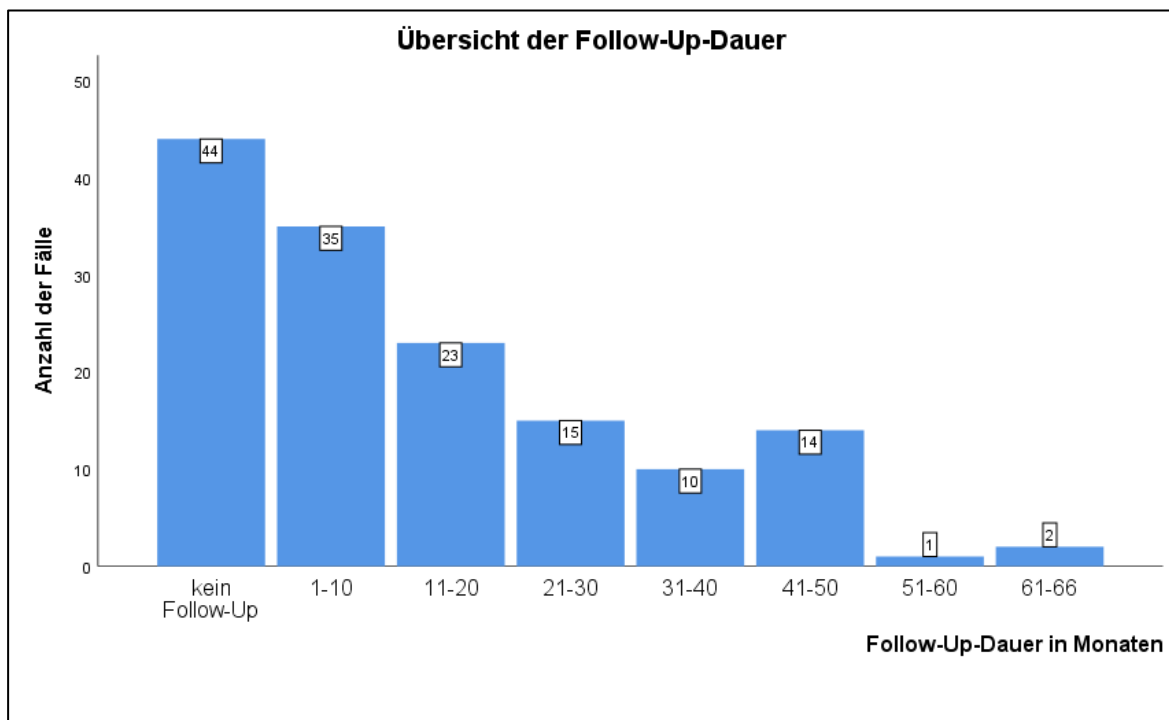


Abbildung 17: Übersicht über die Follow-Up-Dauer

7 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die retrospektiven Daten von 144 Patientinnen ausgewertet, die sich in den Jahren von 2011 bis 2015 einer laparoskopischen pelvinen und gegebenenfalls einer zusätzlichen paraaortalen Lymphonodektomie aufgrund von gynäkologischen Malignomen im frauenheilkundlichen Zentrum für minimalinvasive Tumorchirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte unterzogen hatten. Im nachfolgenden Kapitel werden die gewählten Ziele sowie Hypothesen unter Einbeziehung der statistischen Ergebnisse und im Vergleich mit anderen veröffentlichten Studien zu der Thematik beantwortet und diskutiert. Verschiedene Charakteristika des Kollektivs und die intra-, früh- sowie spätpostoperativen Komplikationen und deren potentielle Risikofaktoren sollen erörtert werden. Weiterhin werden, basierend auf existenter Literatur, Methoden vorgestellt, wie eine weitere Verbesserung für die Patientinnen eventuell möglich wäre und abschließend die Limitationen der Studie aufgezeigt.

7.1 Charakteristika des Patientinnenkollektivs

Die Analyse der Patientinnencharakteristika ergab, dass die meisten Frauen ein Alter zwischen dem 30ten und 60ten Lebensjahr zum Zeitpunkt der Operation aufwiesen. Vergleicht man dies mit den Angaben des durchschnittlichen Erkrankungsalters für die beiden häufigsten übergeordneten Tumorentitäten des Kollektivs von 53 Jahren für die Zervixkarzinome und von 69 Jahren für die Endometriumalignome, dann ist dieses Merkmal in etwa repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung (13, 15).

Bezüglich des BMIs zeigt sich laut einer Veröffentlichung vom Robert Koch-Institut eine Rate von Prä- oder manifester Adipositas bei 46,7% der deutschen Frauen (70), welche damit nur um etwa 5% höher lag als die unseres Kollektivs.

Eine Vergleichbarkeit der Operationsdauer gestaltete sich erschwert, da für die Auswertung der vorliegenden Arbeit bei allen Operationen nur die Daten für die Zeiten zwischen der ersten Inzision und dem Nahtende vorlagen. Die einzelnen Prozeduren, bzw. die Dauer der pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie, sind aus diesem Grund nicht separat zu analysieren. Altgassen et al. werteten retrospektiv die Videobände von 99 Operationen aus und definierten die mittlere Dauer von Eröffnung des Retroperitonealraumes bis zur Entfernung aller Lymphknoten. Mit

diesem Vorgehen ergaben sich durchschnittlich 69,7min für die pelvine und 73,2min für die paraaortale Lymphonodektomie am Ende ihres Studienzeitraumes (37). Querleu et al. beschreiben hingegen für die Durchführung von transperitonealen, laparoskopischen Lymphknotendissektionen eine durchschnittliche Dauer von 118min für die pelvine und eine von 163min für die paraaortale Region (34). Die übergeordnete Operationsart der alleinigen pelvinen Lymphonodektomie benötigte damit in unserem Kollektiv einen vergleichbaren Zeitumfang. Lim et al. untersuchten in ihrer Studie aus dem Jahr 2011 unter anderem die Lernkurve eines Operateurs über die Dauer der durchgeführten Roboter-assistierte Hysterektomien mit einer Lymphonodektomie im Vergleich zu total laparoskopischen Hysterektomien mit Lymphknotenentfernung bei einer Frauenkohorte mit Endometriumkarzinomen. Für erstere chirurgische Prozedur stellte sich eine durchschnittliche Zeitspanne von 147.2 ± 48.2 min und für letztere eine von 186.8 ± 59.8 min dar. Weitere operative Maßnahmen wurden nicht aufgeführt (71). Bei unseren Patientinnen sind hingegen zusätzliche Prozeduren wie beispielhaft Adhäsioylysen des Darmes oder aufgrund der Erkrankung notwendige Oment- oder Appendektomien vorgenommen worden. Eine ähnliche Dauer scheint daher für die reine Hysterektomie und Lymphonodektomie annehmbar.

Neben der eigentlichen Operationsdauer ist in unserer Kohorte zudem der mögliche Einfluss der Uhrzeit des ersten Schnittes betrachtet worden. Es zeigte sich retrospektiv, dass die meisten Fälle an erster Stelle des Operationsplanes platziert worden waren. Dies mag der Tatsache geschuldet sein, dass es sich bei der laparoskopischen Lymphonodektomie um eine komplizierte chirurgische Prozedur handelt, die eine volle Konzentrationsfähigkeit der Operateure erfordert. Es stellte sich nach Auswertung der deskriptiven Daten in unserem Kollektiv jedoch keine Assoziation von intraoperativen Komplikationen mit der Uhrzeit des Beginns heraus. In der Studie von Slaughter et al., die den Einfluss des Operationsbeginns von minimalinvasiven Lymphonodektomien bei 380 Endometriumkarzinom-Patientinnen vor oder nach 12Uhr mittags untersuchten, zeigten sich ebenfalls für die beiden Gruppen im Hinblick auf die intra- sowie postoperativen Schwierigkeiten, die Konvertierungsrate, den Blutverlust und die Anzahl der entfernten Lymphknoten keine signifikanten Unterschiede. Lediglich der stationäre Aufenthalt sei bei den Patientinnen, die erst ab dem Nachmittag operiert worden waren, durchschnittlich um zwei Tage länger gewesen (72). Für die 422 Ovarialkarzinom-Patientinnen von Taner et al. stellte sich heraus, dass die „Operationsstartzeit“ keine Auswirkung auf die Erreichung eines Resttumorgewebes von ≤ 1 cm aufwies, jedoch eine vollständige Resektion in einem hohen Tumorstadium bei einem Beginn vor

11Uhr vormittags im Vergleich zu einem späteren Zeitpunkt häufiger gelang (73). Es bleibt demnach zu diskutieren, ob ein regelhafter, frühzeitiger Schnittbeginn im Hinblick auf das operative Ergebnis anzustreben sei.

In der vorliegenden Arbeit sind sowohl radikale, systematische Lymphonodektomien als auch einige Fälle, bei denen nur die durch Sentinel-Methode markierten Lymphknoten entfernt wurden oder ein Sampling erfolgte, eingeschlossen. Im Rahmen der multizentrischen MRC ASTEC Studie wurden Frauen mit einem Endometriumkarzinom behandelt und prospektiv in zwei Gruppen randomisiert. Bei der Hälfte der Patientinnen wurden neben einer Hysterektomie eine beidseitige Salpingo-Oophorektomie sowie eine peritoneale Lavage und eine Palpation der paraaortalen Lymphknoten durchgeführt. In der zweiten Gruppe erfolgte laut methodischer Beschreibung zusätzlich zu den zuvor erwähnten Prozeduren eine systematische Lymphonodektomie der obturatorischen und iliakalen Lymphknoten, wobei eine Ausführung als Sampling zulässig war, sollte eine Entfernung aufgrund der Anästhesie oder eine Adipositas nicht möglich sein. Im Mittel wurden in der Lymphonodektomie-Kohorte 12 Lymphknoten entfernt, wobei in 60% der Fällen eine Anzahl von 15 Lymphknoten und in 35% der Fällen eine von 10 Lymphknoten nicht erreicht worden war. Bei 8% der Frauen, bei denen eine Lymphonodektomie erfolgen sollte, wurden aufgrund von Problematiken wie einer ausgeprägten Adipositas oder Anästhesie-Komplikationen keine Lymphknoten entnommen. Die Autoren merkten im Diskussionsteil an, dass kein Standardprotokoll für das genaue Ausmaß der Lymphknotenentfernung vorgelegen hätte (74). Todo et al. berichteten, dass in der SEPAL Studie im Rahmen der Behandlung von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom nach einer systematischen Lymphonodektomie pelvin durchschnittlich 59 Lymphknoten und paraaortal 23 Lymphknoten in den histologischen Präparaten gezählt worden waren (16). Die Werte differieren also je nach Literatur, was aufgrund unterschiedlicher Faktoren wie der histologischen Aufarbeitung, der Erfahrung der Operateure, uneinheitlicher Entnahmetechniken und auch patienteneigenen Faktoren wie dem BMI der Fall sein mag (75-80). Die am ehesten als Richtwert zu betrachtenden, geforderten Lymphknotenanzahlen für die systematische Lymphonodektomie bei Zervixkarzinomen von der DGGG von 15 Lymphknoten für die pelvine und acht Lymphknoten für die paraaortale Region (13) sind in unserem Kollektiv bei dem Großteil der Patientinnen erreicht worden. In der Leitlinie aus dem Jahr 2018 für die Endometriumkarzinome wird im Gegensatz zu der vorherigen Version von Dezember 2010 keine konkrete Angabe zu der zu entfernenden Lymphknotenanzahl bei der systematischen Lymphonodektomie gemacht. In der veralteten Leitlinie lag diese bei ebenfalls 15

Lymphknoten für die pelvine und bei zehn Lymphknoten für die paraaortale Region (68). Diese Veränderung bestätigt, dass es sich bei der Lymphknotenanzahl nur um einen „surrogate marker“ handelt.

Ähnlich wie in einigen der identifizierten Studien (22, 23, 31, 32, 34, 35, 47) sind sämtliche FIGO-Stadien im Kollektiv vertreten gewesen und es erfolgte kein Ausschluss fortgeschrittener Tumorerkrankungen.

Insgesamt wird nach dem Vergleich mit den oben genannten Studien von keinen bewussten Selektionsbias für das in dieser Arbeit betrachtete Studienkollektiv ausgegangen.

7.2 Vorkommen von Komplikationen

7.2.1 Vergleich der intraoperativen Komplikationen

Die Angaben zur Häufigkeit von intraoperativen Komplikationen und Konvertierungsraten werden in der untersuchten Literatur in einer großen Spannbreite angegeben.

Benito et al. berichteten über eine intraoperative Komplikationsrate von 1,9% und einer Konvertierungshäufigkeit von einer Laparoskopie zu einer Laparotomie von 2,8% bei den 358 behandelten Patientinnen. Am häufigsten sei es in dieser Studie zur Verletzung von Gefäßen gekommen, die einer offenen Versorgung bedurften (31). In der Veröffentlichung von Querleu et al. aus dem Jahr 2006 waren intraoperative Komplikationen in 2,0% der Fällen, vorwiegend wie in dem in der hiesigen Arbeit untersuchten Kollektiv in Form von Gefäß- und Darmverletzungen, aufgetreten. Die Konvertierungsrate von einer Laparoskopie zu einem offenen chirurgischen Eingriff belief sich auf 1,5% (34). Andere Studien aus den Jahren von 1998 bis 2015, die die Komplikationen von einer laparoskopischen pelvinen und/ oder paraaortalen Lyphonodektomie mit gegebenenfalls weiteren chirurgischen Maßnahmen beschrieben, beinhalteten Angaben über eine Häufigkeit von intraoperativen Ereignissen von 1,75% bis 29,3% und von Konvertierungen von 0-29,0% (32, 33, 35-38, 46, 53, 81-83).

Ein immer wieder kontrovers diskutiertes Thema ist der Zusammenhang zwischen einer Adipositas mit dem Auftreten von mehr intraoperativen Schwierigkeiten und einem daraus resultierenden häufiger notwendigen Operationsmoduswechsel. In der Studie von Scribner et al. wurde in 23,6% der Fällen aufgrund eines hohen BMIs eine Konvertierung von einer laparoskopischen Operation zu einer Laparotomie durchgeführt (33). Trotz eines

durchschnittlichen BMIs von 36,2kg/m² der behandelten Frauen, wurde bei Helm et al. hingegen kein Fall einer Konvertierung von Laparoskopie zu einer Laparotomie beschrieben (82). In der vorliegenden Arbeit hatte eine Adipositas ebenfalls keinen Einfluss auf das Vorkommen von intraoperativen Problematiken und der BMI erwies sich bei den Frauen mit Ereignissen als niedriger. Hier sieht man die deutlichen Vorteile der minimalinvasiven Techniken, die auch bei Menschen mit Adipositas gut durchführbar sind.

Anders als in der Studie von Pena-Fernandez et al. zeigte sich im gegebenen Kollektiv unter Betrachtung der deskriptiven Daten keine Assoziation hinsichtlich des Ausmaßes des chirurgischen Eingriffs und den intraoperativen Ereignissen. In ihrer Veröffentlichung lag die Komplikationsrate während den Operationen bei einer laparoskopischen, pelvinen Lymphonodektomie bei 6,7% und bei noch größeren Eingriffen mit einer inkludierten paraaortalen Lymphonodektomie bei 29,3% (35).

Die Rate und die Arten an intraoperativen Problematiken dieser Arbeit lagen damit im Bereich der verglichenen Literatur. Ein einziger ungeplanter Moduswechsel von der Roboter-assistierte Laparoskopie hin zu einer regulären Laparoskopie aufgrund von einer ausgedehnten Tumorplatte, scheint demnach zu bestätigen, dass eine laparoskopische Lymphonodektomie bei ausreichender Erfahrung der Operateure bei beinahe jeder Patientin durchführbar ist.

7.2.2 Vergleich der frühpostoperativen Komplikationen

Anders als in den meisten Studien sind in der vorliegenden Arbeit sehr detailliert jegliche Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf aller Schweregrade dokumentiert sowie ausgewertet worden. Zudem erfolgte eine Aufteilung in früh- und spätpostoperative Komplikationen, um eine Untersuchung des Einflusses von adjuvanten Therapieregimen zu ermöglichen. Für das betrachtete Kollektiv ergab sich bei dieser Herangehensweise eine Abweichung von einem komplikationslosen, frühpostoperativen Verlauf bei etwas mehr als 50% der Frauen. Bei der Anfertigung der Arbeit erschien es interessant, auch das Auftreten von Lymphorrhoeen, einer postoperativen Anämie, Parästhesien sowie Schmerzen einzuschließen, da diese eine Belastung für die Patientinnen darstellen und zu einem verminderten Wohlbefinden oder Allgemeinzustand führen können. Die für den Vergleich herangezogenen Studien stellten sehr unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die postoperative Komplikationsrate dar. Die Angaben variierten zwischen 2% und 63,8% (22, 23, 31, 34, 35, 37, 38, 41, 46-48, 53, 83, 84),

was am ehesten darauf zurückzuführen ist, dass zumeist nur schwerwiegende Problematiken aufgezeigt werden und der Fokus in aller Regel nicht auf der Untersuchung von Komplikationen lag. Nur Hinten et al. sowie Benito et al. führten eine gesonderte Dokumentation für früh- und spätpostoperative Ereignisse durch und beschrieben eine Häufigkeit von frühpostoperativen Ereignissen von 57,3% bzw. 3,3% (31, 47).

Eine vermehrte Absonderung von Lymphflüssigkeit wurde bei knapp einem Drittel aller Frauen des gegebenen Kollektivs protokolliert, welches in etwa mit den Angaben von Ghezzi et al., die ein Auftreten bei 25% ihrer Patientinnen beschrieben, übereinstimmte (36). Da in der Literaturrecherche keine Angaben zu der genauen Definition einer Lymphorrhoe zu finden war, wurde eine selbstgewählte Dokumentationsgrenze festgelegt (vgl. Gliederungspunkt 6.3.7). In der durchgeführten Datenanalyse zeigte sich, dass die Frauen mit einer Lymphorrhoe durchschnittlich einen länger andauernden stationären Aufenthalt hatten als die Patientinnen ohne dieses Ereignis. Dieser Zusammenhang ist in keiner der zum Vergleich identifizierten Studien bisher untersucht worden. Bei der Testung verschiedener Faktoren in Beziehung mit dem Auftreten einer vermehrten Absonderung von Lymphflüssigkeit stellten sich signifikante Assoziationen hinsichtlich der intraoperativ eingebrachten Drainagenanzahl und der übergeordneten Operationsart dar. Das Signifikanzniveau wurde für die Anzahl der entfernten Lymphknoten nicht ganz erreicht. Es ergeben sich die Vermutungen, dass bei der Einlage von mehreren Drainagen mehr Lymphflüssigkeit abgesondert wird und auch ein größeres Ausmaß des chirurgischen Eingriffes einen Einfluss auf die Entwicklung einer Lymphorrhoe ausübt. Eine Assoziation bezüglich des Auftretens scheint für eine große Anzahl an entnommenen Lymphknoten möglich.

Als zweithäufigste Form einer Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf trat in dem untersuchten Kollektiv eine Anämie auf. Die Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats benötigten lediglich zwei Frauen. In wenigen weiteren Fällen erfolgte eine intravenöse Eisensubstitution. Altgassen et al. nannten eine Transfusionsrate von 11,1%, stellten jedoch die intra- und postoperativen Fälle und auch das Vorkommen einer Anämie nicht gesondert dar (37). Signifikante Assoziationen konnten bezüglich eines postoperativ verminderten Hämoglobinwertes für keinen der untersuchten Faktoren ermittelt werden.

Biglia et al. schlossen in ihrer Studie Patientinnen ein, bei denen Lymphonodektomien aufgrund verschiedener gynäkologischer Malignome sowohl per Laparoskopie als auch per Laparotomie durchgeführt worden waren und erhoben drei Monate postoperativ mithilfe eines Fragebogens

unter anderem Informationen über das Auftreten von neurologischen Komplikationen. Die Rate an selbigen belief sich in ihrem Gesamtkollektiv auf 40,1%. Eine differenzierte Angabe für die Frauen, die eine laparoskopische Lymphonodektomie erhalten hatten, findet sich leider nicht vor (41). Die Angaben in weiteren Studien, die sich nicht auf die Auswertung von neurologischen Komplikationen konzentrierten, lagen nur bei Werten zwischen 0,2% bis 2,6% (23, 34, 37, 38). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich die Häufigkeit von neurologischen Problematiken innerhalb der ersten sechs postoperativen Wochen damit größer als in den meisten genannten Studien. Eine signifikante Zusammenhangsassoziatio n mit den untersuchten Merkmalen stellte sich auch hier nicht dar.

Ein Vergleich der „sonstigen“ aufgetretenen frühpostoperativen Komplikationen ist mit der identifizierten Literatur kaum möglich. Nur Pena-Fernandez et al. bildeten eine Kategorie ab, die eine Häufigkeit von „sonstigen“ Komplikationen bei 8,9% der Patientinnen darlegt. Es ist allerdings nicht aufgezeigt, um welche Problematiken es sich handelte (35). Intuitiv ist davon auszugehen, dass einige der Ereignisse unseres Kollektivs wie Blasenentzündungen oder Zeichen einer unspezifischen Entzündung regelhaft bei einigen Frauen postoperativ auftreten. Pena-Fernandez et al. machten Angaben von 4% und Abu-Rustum et al. von 3,5% für postoperative Infektionen, wobei in zuletzt genannter Studie drei von vier Fällen dem Harntrakt zugeordnet worden waren (32, 35). Querleu et al. berichteten über drei Fieberfälle bei ihren 1000 eingeschlossenen Frauen (34).

Bei einzelnen, der in dieser Arbeit eingeschlossenen Patientinnen, traten unterschiedliche Formen von Wundheilungsstörungen auf, die in einem Fall eines Scheidenstumpfabszesses zu einer Re-Operation führte und bei einer anderen Patientin schwerwiegende Folgen hatte. In der Studie von Hinten et al. gab es Problematiken bei der Wundheilung in 47,4% der Fälle, wobei es sich um eine Studie mit ausschließlich Vulvakarzinom-Patientinnen handelte und keine differenzierte Darstellung der Problematiken ersichtlich ist (47). Es ist jedoch annehmbar, dass die Verletzungen im Bereich der Vulva durch die Bakterienbesiedlung schlechter abheilen, wodurch sich das häufige Auftreten erklären ließe. Querleu et al. stellten nur die Angaben hinsichtlich „tiefer Abszesse“ dar, die mit einer Häufigkeit von 0,2% bei ihren 1000 Patientinnen auftraten (34).

Die Komplikation eines Gewebspan prolaps nach dem Herausziehen von den intraoperativ eingebrachten Drainagen wurde in keiner der Vergleichsstudien beschrieben. In der gegebenen Kohorte zeigte sich diese Komplikation bei fünf Frauen, wobei vier von ihnen aufgrund dessen

eine Re-Operation benötigten. In einigen anderen Studien wurde das Auftreten von Inzisionshernien an den Trokareinstichstellen mit einer Häufigkeit von 0,2% bis 5,9% (22, 31, 34, 35) beschrieben. Die betroffene Frau in der Studie von Scribner et al. verstarb an dieser Komplikation nach der Entwicklung einer Darmnekrose (22).

In der zum Vergleich herangezogenen Literatur sind in einigen Kollektiven ebenfalls teils schwere thromboembolische Ereignisse bei 0,3% bis 5% der Patientinnen aufgetreten (22, 23, 32, 34, 35). Die Ergebnisse der vorliegenden Auswertung stellten sich damit in einem sehr ähnlichen Bereich dar, wobei nur zwei Patientinnen eine Thrombose in Form eines Hirninfarktes erlitten. Das Vorkommen scheint damit ein Punkt zu sein, über den, vor dem chirurgischen Eingriff trotz eingeleiteter, perioperativer Prophylaxe, gut aufgeklärt werden sollte und sich leider nicht ganz vermeidbar zeigt.

Von der Arbeitsgruppe von Biglia et al., die sich unter anderem auf die Auswertung von Lymphödemen fokussiert hatte, war ein Auftreten von Lymphödemen innerhalb der ersten drei postoperativen Monate bei 38,8% ihrer Patientinnen vermerkt worden (41). Ein direkter Vergleich mit dieser Studie ist aufgrund des anders gewählten Zeitpunktes für die Bezeichnung „frühpostoperativ“ sowie der Tatsache, dass nur 38,2% ihrer Lymphonodektomien per Laparoskopie (41) durchgeführt worden waren, erschwert. Die weiteren beschriebenen Fälle von Lymphödemen der anderen Arbeiten werden in dem Diskussionsteil der spätpostoperativen Komplikationen verglichen, da sich Lymphödeme in unserer Frauenkohorte zumeist in diesem Zeitraum entwickelten.

Weitere Arten von postoperativen Problematiken, die tendenziell eher innerhalb der ersten sechs Wochen nach dem chirurgischen Eingriff auftraten und von den Autoren der identifizierten Literatur genannt wurden, waren Fälle von chylöser Aszites (23, 53), Hämatoperitonei (35), paralytischer Ileus sowie Darmobstruktionen (22, 31, 34, 35, 46). Diese sind für die untersuchten Frauen dieser Arbeit nicht dokumentiert worden.

Der Vergleich der Schweregrade der frühpostoperativen Komplikationen ist bisher nach ausführlicher Datenrecherche lediglich mit drei Veröffentlichungen möglich. Nur in der Arbeit von Barrie et al. ist ebenfalls die Clavien-Dindo-Klassifikation zur Einschätzung der Ereignisse angewandt worden. Die Autoren berichteten über eine Häufigkeit von 21,9% an niedriggradigen und von 11,6% an schwerwiegenden postoperativen Problematiken innerhalb der ersten 30 Tage nach den chirurgischen Eingriffen (83). In der Studie von Chi et al. (84) sowie Abu-Rustum et al.

(32) wurde die „Memorial Sloan Kettering Cancer Center Surgical Secondary Events Grading“-Klassifikation als Bewertungsmaßstab angelegt. Diese wurde als Modifikation der Clavien-Dindo-Klassifikation im Jahr 2001 entwickelt und besitzt dementsprechend Parallelen. Es werden ebenfalls fünf Schweregrade gruppiert und die Komplikationen innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage betrachtet (85). Bei Abu-Rustum et al. zeigten sich bei 6,1% der Patientinnen niedriggradige und in einem Fall (0,9%) schwerwiegende Komplikationen entsprechend der gewählten Klassierung (32). Im Studienkollektiv von Chi et al. sind laut der Autoren bei 2,5% der Patientinnen der Operationskategorie der laparoskopischen Lymphonodektomien gering- und schwergradige Komplikationen entsprechend der „Memorial Sloan Kettering Cancer Center Surgical Secondary Events Grading“-Klassifikation aufgetreten (84). Das gegebene Kollektiv wies eine deutlich höhere Rate an geringgradigen Ereignissen auf. Ein Erklärungsansatz ist, dass eine niedrigschwelligere Dokumentation von Komplikationen vorgenommen bzw. die Definition einer Komplikation anders gewählt wurde. Die schwerwiegenden Problematiken betrafen, verglichen mit der Referenzliteratur, einen ähnlichen Anteil an Patientinnen.

7.2.3 Vergleich der spätpostoperativen Komplikationen

Die Komplikationen, die nach den ersten sechs postoperativen Wochen auftraten, wurden separat für die Frauen, die keine und die eine adjuvante Therapie erhielten, ausgewertet.

Als häufigste Form der späten Ereignisse trat in der vorliegenden Arbeit die Entwicklung eines Lymphödemes auf, das für die Patientinnen eine deutliche verminderte Lebensqualität bedeuten kann. Betroffene Frauen berichteten in Publikationen als Folge über Schmerzen, eine eingeschränkte Mobilität und psychische Auswirkungen, die sich auf ihre Sexualität sowie ihr Körperempfinden auswirkten (86-88). In der bereits erwähnten Studie von Biglia et al. bestand bei 36,2% der Patientinnen nach dem Zeitraum von mehr als drei Monaten postoperativ ein Lymphödem. Die Autoren beschreiben, dass in allen Fällen ein Auftreten bereits innerhalb der ersten zwölf Wochen nach dem operativen Eingriff beobachtet worden war. Das Fortbestehen für den vollständigen Follow-Up-Zeitraum von mindestens zwei Jahren lag bei 92,3% der betroffenen Frauen. Weiterhin zeigte sich in diesem Kollektiv ein signifikant häufigeres Vorkommen im Zusammenhang mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten und einer adjuvanten Radiotherapie (41). Letztere Aussage lässt sich unter Betrachtung der deskriptiven Daten unserer Kollektivs ebenfalls annehmen. In der Studie von Abu-Rustum et al. erhielten 670 der insgesamt 1289

Endometriumkarzinom-Patientinnen neben einer Hysterektomie auch eine Lymphonodektomie von denen 2,4% ein symptomatisches Lymphödem in den unteren Extremitäten entwickelte. Insgesamt ist nur ein Viertel aller Operationen vollständig laparoskopisch durchgeführt worden, wobei in dieser Gruppierung die Auftretshäufigkeit bei 2,3% lag. Die Autoren sahen einen Zusammenhang zwischen einer Anzahl von mehr als zehn entnommenen Lymphknoten und dem Auftreten von Lymphödemen. Der mediane Diagnosezeitpunkt zeigte sich in diesem Studienkollektiv bei 5,3 Monaten postoperativ (42). Beesley et al. fokussierten sich auf die Auswertung der Häufigkeit, der Risikofaktoren und außerdem dem Einfluss von Lymphödemen auf die Lebensqualität. Ihre Patientinnen erhielten aufgrund von Endometriumkarzinomen unterschiedliche Behandlungen, wobei diese in 55% der Fälle eine Lymphonodektomie beinhaltete. In dieser Studie lag die Rate an Lymphödemen bei insgesamt 13%, wobei das Risiko der Entwicklung stark variierte. Den größten Einfluss zeigte laut den Autoren die Anzahl der entfernten Lymphknoten. Weitere prädiktive Faktoren seien ein fortgeschrittenes Tumorstadium, die adjuvante Behandlung in Form einer Radio- oder Brachy- als auch einer Chemotherapie, ein seröses oder klarzelliges Endometriumkarzinom und eine regelmäßige NSAID-Einnahme vor Diagnose der Malignomkrankung. In der Gruppe von Frauen, bei denen mindestens 15 Lymphknoten entfernt worden waren, fand sich eine Häufigkeit von Lymphödemen zwischen 30% bis 62%, je nach Einberechnung von zusätzlichen Risikofaktoren, vor. Eine Differenzierung zwischen der pelvinen und paraaortalen Lymphknotenanzahl wird nicht dargestellt. Protektiv erwies sich in dieser Kohorte ein hoher BMI von über 40kg/m² sowie ein Alter von weniger als 50 Jahren (43). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2010 von Todo et al. legte teils ähnliche Ergebnisse dar. Alle Patientinnen dieses Kollektivs erhielten neben einer Hysterektomie und einer bilateralen Adnektomie eine Lymphonodektomie für die Behandlung von Endometriumkarzinomen. Die Entfernung der Lymphknoten wurde in den ersten Studienjahren nur in der pelvinen Region durchgeführt und in den letzten drei Studienjahren zusätzlich im paraaortalen Bereich. Die Rate an Lymphödemen zeigte sich für die beiden unterschiedlichen Ausmaße der Lymphonodektomie bei 34,8% für erstere und bei 45,6% für letztere Gruppe. Insgesamt wurde das Vorkommen eines Lymphödems in 37,8% der Fälle beobachtet. Hier stellten sich als prädiktive Faktoren ebenfalls die adjuvante Radiotherapie und eine hohe Anzahl an entnommenen Lymphknoten (> 31 Lymphknoten) dar. Zudem wurde interessanterweise beschrieben, dass die Entfernung der Lymphknoten im Bereich der A. circumflexa ilium profunda bis hin zur distalen A. iliaca externa, worauf in einigen Fällen am Ende der Datenerhebung verzichtet worden war, ebenfalls eine höhere

Auftrittswahrscheinlichkeit erahnen ließ. Die Autoren schlussfolgerten, dass letzteres Vorgehen und die Vermeidung einer Radiatio, falls aus therapeutischer Sicht möglich, sinnvolle Maßnahmen zur Reduktion der Entstehung von Lymphödemen seien (44). In weiteren Arbeiten differierten die Angaben der Häufigkeit zwischen 1,3% bis 31,43% (34, 38, 45, 46, 48), was auf der fehlenden exakten Definition, einem unterschiedlichen Beobachtungszeitraum und auch dem anders gewähltem Forschungsfokus beruhen mag. Die Datenauswertung der vorliegenden Arbeit lieferte damit vergleichbare Ergebnisse. Auch wenn kein Hauptaugenmerk auf die Untersuchung von Risikofaktoren für die Entstehung von Lymphödemen gelegt wurde, zeigte sich, dass die Frauen mit einer adjuvanten Behandlung mit einer Betroffenheit von etwa einem Drittel ein prozentual deutlich häufigeres Auftreten aufwiesen, welches den Beobachtungen anderer Forschungen entsprach.

Die thematisch nahestehendste Form einer spätpostoperativen Problematik war die der Lymphozelen, die sich bei einigen der Patientinnen formierten und teils einen weiteren operativen Eingriff notwendig machten. In einer urologischen Studie fand sich auch hier eine größere Auftrittswahrscheinlichkeit mit steigender entfernter pelvinen (entlang der Vena iliaca externa, distal begrenzt durch den Femoralkanal und die Vena circumflexa ilium profunda, proximal bis einschließlich der Bifurkation der Vena iliaca communis; innerhalb der Fossa obturatoria und entlang der Arteria iliaca interna) Lymphknotenanzahl. Zudem beschrieben die Autoren, dass die Entfernung der Lymphknoten entlang der Vena iliaca externa im Vergleich zur Entfernung im Bereich der Obturatorregion ein höheres Vorkommen nach sich zog (89). Die Rate an Lymphzysten bzw. Lymphozelen wird nach einer laparoskopischen Lymphonodektomie im Rahmen der Therapie von gynäkologischen Malignomen in verschiedenen Arbeiten in einem Bereich von 0,5% bis 34,5% angegeben (23, 35, 36, 46-48), wobei es sich in den meisten Fällen nur um die Zählung der symptomatischen Fälle handelte, die einer weiteren Behandlung bedurften. In der Studie von Achouri et al. mit der höchsten Anzahl von 34,5% an symptomatischen Lymphzysten waren die Lymphonodektomien sowohl per Laparoskopie als auch per Laparotomie durchgeführt worden. Es stellte sich laut den Autoren kein signifikant unterschiedliches Vorkommen hinsichtlich des operativen Zuganges und ebenfalls nicht hinsichtlich des BMIs, der Lymphknotenanzahl sowie einer zur pelvinen zusätzlich durchgeführten paraaortalen Lymphonodektomie dar. Betrachtet man die absoluten Häufigkeiten von Lymphzysten in den Gruppen der laparoskopischen und per Laparotomie durchgeführten Operationen drängt sich doch der Anhalt für einen Unterschied auf. Nach den minimalinvasiven Eingriffen entwickelten elf von

31 Frauen eine Lymphzyste, wohingegen nach dem konventionell erfolgten Zugangsweg mit 20 der 31 Fällen fast doppelt so viele Patientinnen betroffen waren. Tendenzen für ein häufigeres Auftreten wird von den Autoren für jüngere Frauen und nach der Einlage einer Drainage beschrieben. Interessant ist in dieser Studie außerdem, dass eine adjuvante Radiotherapie niedrigere Raten an Lymphozelen nach sich zog (48). Ghezzi et al. versuchten ebenfalls, Faktoren zu identifizieren, die ein Auftreten von Lymphozelen beeinflussen könnten. Bei ihren Patientinnen zeigte sich im Gegensatz zur zuvor vorgestellten Studie, dass die Rate nach einer offenen Operation höher lag als nach minimalinvasivem Zugangsweg. Die Anzahl der entfernten Lymphknoten, schien auch hier keinen Einfluss auf die Entwicklung zu haben (36). Insgesamt lag die Rate an Lymphozelen, symptomatisch und asymptomatisch, ohne spezifisches Screening mit etwa einem Sechstel für die Patientinnen ohne und mit einem Siebtel für die mit adjuvanter Therapie in der vorliegenden Arbeit in einem ähnlichen Umfang wie in der Vergleichsliteratur.

Die Harn- und Kontinenzorganproblematiken, die in der spätpostoperativen Phase dokumentiert wurden, fanden sich deutlich häufiger und teilweise ausschließlich bei den adjuvant behandelten Patientinnen vor. Gellrich et al. veröffentlichen die Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung von urologischen Komplikationen nach dem Einsatz einer kurativen Radiotherapie, alleinig oder in Kombination mit einer vorausgegangen, radikalen Hysterektomie, bei 543 gynäkologischen Patientinnen. Sie beschrieben, dass schwere Strahlenschäden oftmals erst nach einem langen Zeitraum, bei ihnen durchschnittlich 19,4 Jahre nach der eigentlichen Behandlung, aufgetreten seien. Weiterhin stellten sie fest, dass sich eine leichte Strahlenzystitis vorübergehend bei beinahe allen Frauen nachweisen lasse. Neben letzterer Problematik fanden sich die meisten Ereignisse in Form von Ureterstenosen, chronischen Zystitiden, fibrotischen Blasengewebsveränderungen, verschiedenen Inkontinenzbeschwerden, Fistelentstehungen, vesikoureteralen Refluxen und Urethralstenosen vor (49). Die Studie von Likic et al. beschäftigt sich hingegen mit der Entwicklung von urologischen Fisteln nach der Durchführung einer kaudalen periaortalen sowie bilateralen, pelvinen Lymphknotenentfernung und zusätzlicher radikaler Hysterektomie. In dem 536 Patientinnen umfassenden Kollektiv waren etwa 2,5% der Frauen postoperativ von dieser Komplikationsart betroffen (50). In der Arbeit von Ralph et al. wurde bei 320 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom eine abdominelle Hysterektomie, eine Parametriumresektion sowie eine vollständige pelvine Lymphonodektomie durchgeführt. Bei 145 der Frauen wurde zudem eine adjuvante Radiotherapie angeschlossen. In beiden Gruppen lag die Rate von urogenitalen Fisteln bei etwas mehr als 4%, wobei sich diese in dem Kollektiv nach einer Strahlentherapie in weniger

Fällen selbstständig abheilend zeigten (51). Hosaka et al. explorierten in ihrer Arbeit neben dem Therapieerfolg die unterschiedlichen Problematiken, die aus einer adjuvanten Chemo- im Vergleich zu einer adjuvanten Radiotherapie nach einer Hysterektomie mit gleichzeitiger Lymphonodektomie zur Behandlung von Zervixkarzinomen in den FIGO-Stadien von Ib1 bis Ib2 resultierten. Die Häufigkeiten von Lymphödemen lagen bei 28,6% in der Strahlen- vs. 14,3% in der Chemotherapiegruppe, die der Harntraktsproblematiken bei 38,1% vs. 7,1% und die der Darmobstruktionen bei 31,0% vs. 3,6% (52). Die Ergebnisse veranschaulichen, dass diese Arten von Komplikationen eher der Strahlen- als der Chemotherapie geschuldet scheinen. Eine Untersuchung differenziert für die einzelnen Behandlungsschemata wurde in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt. Von den eingeschlossenen Patientinnen mit adjuvanter Behandlung wiesen mehr als zwei Drittel zumindest zeitweise Beschwerden im Urogenitaltrakt auf und etwa gleich häufig zeigten sich Schäden, die der Radio- und bzw. oder der Chemotherapie zugeschrieben werden konnten. Von den Frauen mit einer rein chirurgischen Behandlung entwickelten etwa ein Zehntel Harn- und Kontinenzorganproblematiken. Auch das Auftreten von Fisteln stellte sich ohne adjuvante Therapie deutlich seltener dar.

Ein Vergleich der Schweregrade der Komplikationen ist für den spätpostoperativen Zeitraum nicht möglich, da sich keine der identifizierten Arbeiten mit der Thematik befasst.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Arten und Häufigkeiten der spätpostoperativen Ereignisse des gegebenen Patientinnenkollektivs denen verschiedener Studien ähnelten. Weiterhin stellten sich gewisse Tendenzen in der deskriptiven Auswertung dar, wie dem vermehrten Auftreten von Lymphödemen nach adjuvanter Therapie, die sich durch die Ergebnisse unterschiedlicher Veröffentlichungen untermauern ließen.

7.2.4 Möglichkeiten zur Verbesserung

Nachdem sich in unserem Kollektiv die Tendenz zwischen der Drainagenanzahl und der Entwicklung einer Lymphorrhoe sowie eines durchschnittlich signifikant längeren Krankenhausaufenthalts gezeigt hatte, sind einige Studien zu dieser Thematik evaluiert worden. Bei den Patientinnen von Lopes et al. wurde eine Hysterektomie sowie eine pelvine Lymphonodektomie per Laparotomie durchgeführt und entweder wurden intraoperativ Sogdrainagen in den Situs eingebracht oder vollständig hierauf verzichtet. In der Drainagenkohorte stellte sich ein um durchschnittlich vier Tage längerer stationärer Aufenthalt

und in, relativ betrachtet, 21% der Fällen häufiger postoperative Komplikationen dar. Die Formierung von symptomatischen Lymphzysten wurde um 16% und das Auftreten von Beinödeme um 8% öfter in dieser Gruppe beobachtet. Bei den Frauen ohne eine Drainageeinlage sahen die Autoren um 18% signifikant häufiger freie Flüssigkeit im Abdomen, welche diesen allerdings keine Beschwerden bereitete (54). Ähnliche Erfahrungen schilderten Bafna et al. in ihrer Studie. Auch in diesem Kollektiv lag die Länge des stationären Aufenthaltes und die Komplikationsrate bei der Patientinnengruppe mit einer eingebrachten Sogdrainage höher als in der ohne einer Drainage (56). In den anderen ausfindig gemachten Arbeiten stellten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit oder ohne einer Drainageeinlage dar (55, 57-61). In zwei Kohorten zeigte sich nichtsdestotrotz eine Tendenz, dass symptomatische Lymphzysten und Fieber häufiger nach Verwendung einer Drainage vorkamen (60, 61). Es lässt sich also diskutieren, ob ein Verzicht eine Verbesserung im postoperativen Outcome bedeuten würde, welches zusammenfassend mit der Meinung eines Cochrane-Reviews zu der Thematik übereinstimmend ist (90). Es bleibt zum derzeitigen Zeitpunkt allerdings zu klären, ob in der Folge andere Arten von Komplikationen auftraten. In unserem Kollektiv wurde bei beinahe allen Operationen eine Drainage eingelegt. Im Gegensatz zum Vorgehen in den in diesem Absatz vorgestellten Studien handelte es sich jedoch um passive Robinsondrainagen ohne Sog. Eine vollständige Vergleichbarkeit ist daher nicht gegeben. Intraoperativ eingebrachte Drainagen sind gegebenenfalls auch als ein vorsorglicher Sicherheitsfaktor für den Fall von Nachblutungen oder starker chylöser Lymphabsonderung zu betrachten, auf den die Operateure trotz aktueller Studienlage als langjährigen Standard nicht verzichten möchten. Ein weiterer zu diskutierender Aspekt ist, dass im Rahmen der G-AEP-Kriterien mit „dem Einsatz von Drainagenschläuchen mit kontinuierlicher Funktionskontrolle die Notwendigkeit einer intensiven postoperativen Betreuung gegeben ist“. Eine Drainageeinlage kann daher im Rahmen der Begründung und Vergütung einer stationären Krankenhausbehandlung eine Rolle spielen (91).

Bei einigen unserer Patientinnen erfolgte die alleinige Entnahme der markierten Sentinel-Lymphknoten. Dieses Vorgehen hat für die Frauen laut Studienlage Vorteile in Bezug auf die Operationszeit, den intraoperativen Blutverlust als auch auf die Rate an intra- sowie postoperativen Komplikationen und ist ein Ansatz sowohl eine „Über- als auch eine Untertherapie“ zu vermeiden (63). In einer im Jahr 2017 veröffentlichten Arbeit (Senticol-2-Studie) untersuchten die Autoren die Morbidität, die Lebensqualität und das 3-Jahres-Follow-Up nach einer vollständigen pelvinen im Vergleich zu einer Sentinel-Lymphonodektomie bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom

im FIGO-Stadium IA- IIA1. Bei allen 206 Patientinnen wurde zunächst eine Entnahme der Sentinel-Lymphknoten durchgeführt und anschließend erfolgte bei Negativität des Schnellschnitts eine Randomisierung in zwei Gruppen. In der ersten Gruppe wurden keine weiteren Lymphknoten entnommen, in der zweiten wurde anschließend eine systematische pelvine Lymphonodektomie durchgeführt. Bei den Frauen, bei denen lediglich die Sentinel-Lymphknoten entfernt worden waren, zeigte sich eine um 20% niedrigere durch die Operation verursachte Morbidität. Ebenfalls stellten sich geringere Raten an hochgradigen Komplikationen und Lymphödemen für diese Patientinnen dar. Der Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität (SF-36-Fragebogen) wies bei den Frauen mit einer systematischen Lymphonodektomie durchschnittlich weniger Punkte auf. Dieses Resultat entsprach einer höheren krankheitsbedingten Belastung im Vergleich zu der Sentinel-Gruppe. Die endgültigen Ergebnisse nach der dreijährigen Follow-Up-Dauer waren zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des beschriebenen Artikels noch ausstehend, allerdings zogen die Autoren vorab das Fazit, dass bei Negativität der Sentinel-Lymphknoten in den untersuchten Tumorstadien auf eine systematische pelvine Lymphonodektomie verzichtet werden sollte (62).

Die Anwendung des Sentinel-Verfahrens ist dennoch im Rahmen der Behandlung von gynäkologischen Malignomen kontrovers diskutiert. Für die Zervixkarzinome wird eine eingeschränkte Empfehlung zur Anwendung ausgesprochen. So gilt es laut den Experten nicht als Standardmethode und besitzt nur eine hinreichende Aussagekraft, wenn präoperativ eine Szintigraphie durchgeführt worden ist, intraoperativ beidseitig markierte Lymphknoten zur Darstellung kommen, der Primärtumor weniger als 2cm Größe misst und eine Entfernung aller mit der Bildgebung nachgewiesenen Sentinel-Lymphknoten erfolgt (13). In einer Meta-Analyse zeigte sich im Vergleich mit alleinigen bildgebenden Verfahren ein diagnostischer Vorteil bei der Entfernung von Sentinel-Lymphknoten. Die Sensitivität der Sentinel-Lymphonodektomie für Metastasen lag bei 91,4%, für das PET-CT hingegen nur bei 74,7% und für die MRT sowie die normale CT bei jeweils etwas mehr als 55%. Die Spezifität erwies sich mit 100% im Verhältnis zu 92,3% bis 97,6% ebenfalls als etwas überlegen. Für junge Patientinnen mit Kinderwunsch, einem frühen Tumorstadium und keinen weiteren Risikofaktoren sehen die Autoren in der Methode eine sinnvolle Alternative zur systematischen Lymphonodektomie, mit der im Gegensatz zu reinen bildgebenden Verfahren auch Mikrometastasen detektiert werden können (92).

In der aktuellen Version der Leitlinie der DGGG für Endometriumkarzinome wird beschrieben, dass bisher keine ausreichende Evidenz für die Sicherheit im Hinblick auf die Rezidivhäufigkeit und das krankheitsspezifische sowie Gesamtüberleben gegeben ist, um eine Empfehlung

außerhalb von Studien auszusprechen (15). Ein wichtiger Aspekt ist für ein gutes Ergebnis die optimale Technik des Einbringens der/ des Tracer/s. Abu-Rustum et al. beschreiben beispielsweise, dass allein für die Endometriumkarzinome drei verschiedene Ansätze bestünden (63). Die Injektion könne subserosal, zervikal als auch in das Endometrium via Hysteroskopie erfolgen. Die Arbeitsgruppe selbst präferiert eine alleinige Injektion, oberflächlich und tief, in die Zervixregion, da der Lymphabfluss vorwiegend über die Parametrien stattfindet, der Gebärmutterhals gut erreichbar sei und zum Beispiel anatomische Gegebenheiten wie Myome anders als bei einer subserosalen Injektion keinen Einfluss ausüben. Zwei weitere Gründe für das gewählte Vorgehen seien, dass bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im Regelfall die Anatomie nicht durch eine Konisation oder große Tumore verändert und in frühen Stadien zumeist nicht die Subserosa des Uterus durch das Karzinom durchbrochen wurde (63). In der Metaanalyse von Cormier et al. untersuchten die Autoren die derzeitige Studienlage hinsichtlich der Sicherheit der Sentinel-Lymphonodektomie bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom. Sie stellten fest, dass die Raten der Detektion von Lymphknoten höher lagen, wenn eine Kombination von blauem Farbstoff mit einem radioaktiven Tracer erfolgte. Zudem wurden paraaortal mehr Lymphknoten identifiziert, wenn eine Injektion in den Korpus des Uterus durchgeführt wurde. Hierbei lag die Detektion von paraaortalen Sentinel-Lymphknoten bei 39%. Bei einem Einbringen der Tracer in die Zervix zeigte sich die paraaortale Detektion hingegen bei einer Häufigkeit von 2% und bei einer tieferen zervikalen (3-4cm) Injektion bei einer von 17%. Insgesamt berichteten sie über eine Gesamtdetektionsrate von Sentinel-Lymphknoten über 80% in Kollektiven mit mehr als 100 Fällen, über eine Sensitivität von 95% und einer falsch-negativ Rate von 5% (neun Fälle bei einer Gesamtzahl von 1572 Patientinnen) (93).

In dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv zeigte sich hinsichtlich der Anzahl aller frühpostoperativen Komplikationen kein Unterschied für die Patientinnen, die eine Sentinel-anstelle einer systematischen Lymphonodektomie erhalten hatten. Unter Betrachtung der deskriptiven Statistik könnte man für das Vorkommen einer Lymphorrhoe Vorteile annehmen, die jedoch durch größere Fallzahlen belegt werden müssten.

Für diesen Gliederungspunkt lässt sich zusammenfassen, dass einige Ansätze existieren, mit denen verschiedene Problematiken in Zusammenhang mit einer pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie weiter reduziert werden könnten. Der Verzicht auf eine Sogdrainageeinlage und die alleinige Entnahme der Sentinel-Lymphknoten weisen eine Tendenz für ein verbessertes Patientinnen-Outcome auf. Nichtsdestotrotz erscheint die Durchführung weiterer Studien zu

diesen Thematiken notwendig, um deren Nutzen und Sicherheit wissenschaftlich eindeutig zu belegen.

7.2.5 Studiendesign und Vergleichbarkeit mit anderen Studien/ Limitierungen

Bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit fiel auf, dass sich die Ergebnisse von verschiedenen Veröffentlichungen gerade im Hinblick auf das Vorkommen von niedriggradigen postoperativen Ereignissen teils deutlich unterscheiden. Wie zuvor bereits erwähnt, ist eine Herausforderung, dass oftmals nur hochgradige Komplikationen ausgewertet werden. Strong et al. analysierten die Verwendung ihrer Komplikationsklassifikation und beschrieben dieses Phänomen in einer Veröffentlichung (85). Sie stellten in ihren Nachforschungen, bei denen sie die Anwendung ihrer entwickelten Memorial Sloan Classification bei knapp 1500 Operationen überprüften, fest, dass die Komplikationen entsprechend Schweregrad III-IV der Memorial Sloan-Classification akkurater aufgezeichnet wurden als die der Kategorie I-II. In 97% der Fällen der fehlenden Dokumentation handelte es sich um niedriggradige Ereignisse (85). Die Anwendung genormter Skalen ist eine Verbesserung für die Vergleichbarkeit, welches als qualitativ positiver Punkt der vorliegenden Arbeit gewertet werden kann, basiert jedoch teils auf einer subjektiven Einschätzung und wurde bisher nur in wenigen anderen Veröffentlichungen eingesetzt. Eine Grenze festzulegen, welcher Verlauf postoperativ als „normal“ einzuschätzen ist und welches Ereignis bereits als Komplikation gilt, ist ein zu diskutierender Punkt. Ebenfalls sind die Definitionen von Komplikationen wie einem Lymphödem, einer Lymphorrhoe oder von neurologischen Problematiken nicht normiert. In der spätpostoperativen Phase war zudem manchmal nicht eindeutig zuzuordnen, ob es sich um eine Komplikation als Folge der Therapie, der Grunderkrankung oder eines hohen Lebensalters handelte.

Für zukünftige Studien, die sich mit den Komplikationen einer Behandlung beschäftigen, stellt sich als zusätzlicher Aspekt die „Qualitätssicherung mit Routinedaten“ hinderlich dar, die auf immer mehr Operationsfelder ausgeweitet werden soll. Sie wurde im Jahr 2002 mit dem Hintergrund, die Behandlungsqualität von Kliniken durch den Vergleich von Komplikationen sowie unerwünschten Folgeereignissen nach Eingriffen transparent darzulegen, eingeführt (94). Entwickelt um Patienten sowie zuweisende Ärzte bei der Wahl der richtigen Klinik zu unterstützen, könnte es medizinisches Personal durch Sorge vor Konsequenzen dazu verleiten, die Dokumentation von Komplikationen zu unterlassen und so die Forschung beeinträchtigen.

In der vorliegenden Arbeit lässt sich als Kritikpunkt die in der Datensammlung nicht vorgenommene Dokumentation von Faktoren wie der Medikation oder der ASA-Klassifikation der Patientinnen aufzeigen. Insgesamt wird von einer weitestgehend vollständigen Erhebung der verfügbaren Daten nach dem Literaturvergleich ausgegangen. Es zeigten sich interessante untersuchte Aspekte, die bisher nicht in anderen Veröffentlichungen in dieser Form vorzufinden waren und die insbesondere im Hinblick auf die Lebensqualität und die Rekonvaleszenz in der direkten postoperativen Phase eine Rolle spielen.

8 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Komplikationen einer laparoskopischen Lymphonodektomie der pelvinen bzw. eventuell zusätzlichen paraaortalen Region untersucht. Es stellte sich heraus, dass unabhängig von patientinneneigenen Faktoren wie dem BMI, dem Lebensalter und dem Status an Voroperationen die Lymphonodektomie ein Eingriff ist, der sich im Regelfall gut durchführen lässt und nur eine geringe Rate an intraoperativen Komplikationen aufweist. Teilweise zeigen sich in der Literatur deutlich mehr Schwierigkeiten bei adipösen Patientinnen, was sich in dem gegebenen Kollektiv nicht bestätigen ließ. Die Ereignisse, die während der Operationszeit selbst vorkamen, beruhten größtenteils auf Verletzungen von anatomischen Strukturen und konnten minimalinvasiv beherrscht werden.

Innerhalb der ersten sechs postoperativen Wochen stellte sich eine nicht zu vernachlässigende Anzahl von niedriggradigen Problematiken dar. Diese senken die Lebensqualität und vermindern die Geschwindigkeit der Rekonvaleszenz.

Es bleibt jedoch zu diskutieren, ob man die erhobenen Befunde wirklich als Komplikationen bezeichnen sollte. Sie finden zwar Erwähnungen in den Komplikationsklassifikationen, könnten aber auch Variationen im Rahmen des Normalen bedeuten. Sie sind zum Teil leichte Abweichungen vom optimalen Heilungsverlauf, die das Wohlbefinden der Patientinnen beeinträchtigen und einen längeren Krankenhausaufenthalt nach sich ziehen können. Schwerwiegende Komplikationen traten nur bei einem kleinen Prozentsatz der Frauen auf und waren neben einigen thromboembolischen Ereignissen sowie schweren Infektionen vor allem Re-Operationen. Letztere wurden in dieser Kohorte am häufigsten aufgrund von Gewebsvorfällen nach dem Entfernen der am Ende der Operation eingebrachten Robinsondrainagen notwendig. Der

Nutzen der Drainageeinlage ist nach der Auswertung der erhobenen Daten als auch nach der Betrachtung von Ergebnissen anderer Forschungsarbeiten infrage zu stellen, da sie sich tendenziell eher mit dem Vorkommen von mehr Komplikationen in Verbindung bringen lässt. Es konnten darüber hinaus weitere Merkmale wie die übergeordnete Operationsart und die Tumorart identifiziert werden, nach deren Gruppierung sich signifikante Unterschiede im frühpostoperativen Verlauf zeigten.

Für die spätpostoperative Phase zeigte sich im untersuchten Kollektiv als auch in anderen Veröffentlichungen, dass einige der Komplikationsformen, wie Problematiken des Gastrointestinaltrakts, primär durch adjuvante Therapieregime verursacht werden oder die Auftretenswahrscheinlichkeit wie bei den Lymphödemen durch diese erhöht wird. Die Studienlage wies außerdem unterschiedliche Ergebnisse im Hinblick auf verschiedene Faktoren auf, die mit dem Vorkommen von Lymphödemen und Lymphozelen in Verbindung gebracht werden konnten.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die laparoskopische Lymphonodektomie für die Behandlung und das Staging verschiedener gynäkologischer Malignomerkrankungen ein essentieller Bestandteil ist, auf den in vielen Fällen nicht verzichtet werden kann. Der therapeutische Nutzen übertrifft die auftretenden Komplikationen. Nichtsdestotrotz erleiden viele Patientinnen zumindest geringgradige postoperative Problematiken. Eine Durchführung sollte deshalb nicht leichtfertig erfolgen und die Frauen, die sie benötigen, sollten gut über potentielle Risiken aufgeklärt werden.

Trotz einer Anwendung der Operationstechnik seit mehreren Jahrzehnten sind nach wie vor weitere Studien nötig, um Komplikationshäufigkeiten sowie deren Risikofaktoren mit größeren Fallzahlen zu validieren und um Strategien zur Optimierung entwickeln zu können.

9 Literaturverzeichnis

1. Swailes AL, Gockley A, Phaeton R, Kesterson JP. The Wertheim hysterectomy: Development, modifications, and impact in the present day. *Gynecol Oncol.* 2017;145(1):3-8.
2. Hald T, Rasmussen F. Extraperitoneal pelviscopy: a new aid in staging of lower urinary tract tumors. A preliminary report. *J Urol.* 1980;124(2):245-8.
3. Bartel M. Retroperitoneoscopy. An endoscopic method for inspection and bioptic examination of the retroperitoneal space 1969. 377-83 p.
4. Schuessler WW, Vancaillie TG, Reich H, Griffith DP. Transperitoneal endosurgical lymphadenectomy in patients with localized prostate cancer. *J Urol.* 1991;145(5):988-91.
5. Aydeniz B, SB, Kurek R., Schiebeler A., Riedinger K., Tepper-Wessels K., Messrogli H., Bastert G., Wallwiener D. Die operative Laparoskopie: Weiterentwicklung und Komplikationsraten. *Geburtsh Frauenheilk* 2002; 62: 269 ± 273 Georg Thieme Verlag Stuttgart & New York & ISSN 0016-5751. 2002.
6. Nezhat C, Nezhat F, Teng NN, Edraki B, Nezhat CH, Burrell MO, Benigno BB, Ramirez CE. The role of laparoscopy in the management of gynecologic malignancy. *Semin Surg Oncol.* 1994;10(6):431-9.
7. Querleu D, Leblanc E, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(2):579-81.
8. Nezhat CR, Nezhat FR, Burrell MO, Ramirez CE, Welander C, Carrodeguas J, Nezhat CH. Laparoscopic radical hysterectomy and laparoscopically assisted vaginal radical hysterectomy with pelvic and paraaortic node dissection. *J Gynecol Surg.* 1993;9(2):105-20.
9. Kusunoki S, Huang KG, Magno A, Lee CL. Laparoscopic technique of para-aortic lymph node dissection: A comparison of the different approaches to trans- versus extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2017;6(2):51-7.
10. Kim YT, Kim SW, Jung YW. Robotic surgery in gynecologic field. *Yonsei Med J.* 2008;49(6):886-90.
11. Zanagnolo V, Garbi A, Achilarré MT, Minig L. Robot-assisted Surgery in Gynecologic Cancers. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2017;24(3):379-96.
12. Gala RB, Margulies R, Steinberg A, Murphy M, Lukban J, Jeppson P, Aschkenazi S, Olivera C, South M, Lowenstein L, Schaffer J, Balk EM, Sung V, Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review G. Systematic review of robotic surgery in gynecology: robotic techniques compared with laparoscopy and laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(3):353-61.
13. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. 032/033OL A-R; Version 1.0- September 2014.
14. Gonzalez-Benitez C, Salas P, Grabowski JP, Hernandez A, De Santiago J, Zapardiel I. Lack of Survival Benefit of Para-Aortic Lymphadenectomy in Advanced Cervical Cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2019:1-5.
15. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom (Langversion). 032/034-OL A-R; Version 1.0 – April 2018.
16. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *The Lancet.* 2010;375(9721):1165-72.
17. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, Spiegel G, Barakat R, Pearl ML, Sharma SK. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5331-6.
18. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, Barakat R, Pearl ML, Sharma SK. Recurrence and Survival After Random Assignment to Laparoscopy Versus Laparotomy for Comprehensive Surgical Staging of Uterine Cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(7):695-700.
19. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen SK2-Leitlinie. 015/059 A-R; Version 1.2- August 2015.

20. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren (Langversion). 032/035OL A-R; Version 2.1- November 2017.
21. Frumovitz M, dos Reis R, Sun CC, Milam MR, Bevers MW, Brown J, Slomovitz BM, Ramirez PT. Comparison of total laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for patients with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2007;110(1):96-102.
22. Scribner DR, Walker JL, Johnson GA, McMeekin SD, Gold MA, Mannel RS. Laparoscopic Pelvic and Paraaortic Lymph Node Dissection: Analysis of the First 100 Cases. *Gynecologic Oncology*. 2001;82(3):498-503.
23. Kohler C, Klemm P, Schau A, Possover M, Krause N, Tozzi R, Schneider A. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. *Gynecol Oncol*. 2004;95(1):52-61.
24. Schlaerth JB, Spirtos NM, Carson LF, Boike G, Adamec T, Stonebraker B. Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy followed by immediate laparotomy in women with cervical cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2002;85(1):81-8.
25. Galaal K, Donkers H, Bryant A, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD006655.
26. Wang YZ, Deng L, Xu HC, Zhang Y, Liang ZQ. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:928.
27. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, Gebiski V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1895-904.
28. Ramirez PT, Pareja M, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Robledo KP, Gebiski V, Coleman RL, Obermair A. Phase III Randomized Trial of Laparoscopic or Robotic Radical Hysterectomy vs. Abdominal Radical Hysterectomy in Patients with Early-Stage Cervical Cancer: LACC Trial. SGO Presentation March 2018.
29. Hillemanns P B, Holthaus B, Lampe B, Runnebaum I, Ulrich U, Wallwiener M, Fehm T, Tempfer C. Stellungnahme zur LACC-Studie bei frühem Zervixkarzinom der Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). August 2018.
30. Brudie LA, Backes FJ, Ahmad S, Zhu X, Finkler NJ, Bigsby G, Cohn DE, O'Malley D, Fowler JM, Holloway RW. Analysis of disease recurrence and survival for women with uterine malignancies undergoing robotic surgery. *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):309-15.
31. Benito V, Romeu S, Esparza M, Carballo S, Arencibia O, Medina N, Lubrano A. Safety and Feasibility Analysis of Laparoscopic Lymphadenectomy in Pelvic Gynecologic Malignancies: A Prospective Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(9):1704-10.
32. Abu-Rustum NR, Chi DS, Sonoda Y, DiClemente MJ, Bekker G, Gemignani M, Poyner E, Brown C, Barakat RR. Transperitoneal laparoscopic pelvic and para-aortic lymph node dissection using the argon-beam coagulator and monopolar instruments: an 8-year study and description of technique. *Gynecologic Oncology*. 2003;89(3):504-13.
33. Scribner DR, Jr., Walker JL, Johnson GA, McMeekin DS, Gold MA, Mannel RS. Laparoscopic pelvic and paraaortic lymph node dissection in the obese. *Gynecol Oncol*. 2002;84(3):426-30.
34. Querleu D, Leblanc E, Cartron G, Narducci F, Ferron G, Martel P. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1000 gynecologic cancer patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(5):1287-92.
35. Pena-Fernandez M, Solar-Vilarino I, Rodriguez-Alvarez MX, Zapardiel I, Estevez F, Gayoso-Diz P. Assessment of morbidity in gynaecologic oncology laparoscopy and identification of possible risk factors. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:606.

36. Ghezzi F, Uccella S, Cromi A, Bogani G, Robba C, Serati M, Bolis P. Lymphoceles, Lymphorrhea, and Lymphedema after Laparoscopic and Open Endometrial Cancer Staging. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;19(1):259-67.
37. Altgassen C, Possover M, Krause N, Plaul K, Michels W, Schneider A. Establishing a new technique of laparoscopic pelvic and para-aortic lymphadenectomy. *Obstet Gynecol*. 2000;95(3):348-52.
38. Possover M, Krause N, Plaul K, Kuhne-Heid R, Schneider A. Laparoscopic para-aortic and pelvic lymphadenectomy: experience with 150 patients and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 1998;71(1):19-28.
39. Habermehl D, Habl G, Eckstein HH, Meisner F, Combs SE. [Radiotherapeutic management of lymphatic fistulas : An effective but disregarded therapy option]. *Chirurg*. 2017;88(4):311-6.
40. Lv S WQ, Zhao W, Han L, Wang Q, Batchu N, Ulain Q, Zou J, Sun C, Du J, Song Q, Li Q. . A review of the postoperative lymphatic leakage. . *Oncotarget* 2017 Apr 20;8(40):69062-69075
41. Biglia N, Librino A, Ottino MC, Panuccio E, Daniele A, Chahin A. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(3):521-5.
42. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, Chi DS, Barakat RR. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):714-8.
43. Beesley VL, Rowlands IJ, Hayes SC, Janda M, O'Rourke P, Marquart L, Quinn MA, Spurdle AB, Obermair A, Brand A, Oehler MK, Leung Y, McQuire L, Webb PM, Australian National Endometrial Cancer Study G. Incidence, risk factors and estimates of a woman's risk of developing secondary lower limb lymphedema and lymphedema-specific supportive care needs in women treated for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):87-93.
44. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, Aoyagi Y, Ohba Y, Okamoto K, Kato H. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2010;119(1):60-4.
45. Nakamura K, Kitahara Y, Satoh T, Takei Y, Takano M, Nagao S, Sekiguchi I, Suzuki M. Analysis of the effect of adjuvant radiotherapy on outcomes and complications after radical hysterectomy in FIGO stage IB1 cervical cancer patients with intermediate risk factors (GOTIC Study). *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):173.
46. Yan X, Li G, Shang H, Wang G, Han Y, Lin T, Zheng F. Twelve-year experience with laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;120(3):362-7.
47. Hinten F, van den Einden LC, Hendriks JC, van der Zee AG, Bulten J, Massuger LF, van de Nieuwenhof HP, de Hullu JA. Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1279-87.
48. Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Nos C, Lecuru F. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(1):81-6.
49. Gellrich J, Hakenberg OW, Oehlschlager S, Wirth MP. Manifestation, latency and management of late urological complications after curative radiotherapy for cervical carcinoma. *Onkologie*. 2003;26(4):334-40.
50. Likic IS, Kadija S, Ladjevic NG, Stefanovic A, Jeremic K, Petkovic S, Dzamic Z. Analysis of urologic complications after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):644 e1-3.
51. Ralph G, Tamussino K, Lichtenegger W. Urological complications after radical hysterectomy with or without radiotherapy for cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 1990;248(2):61-5.
52. Hosaka M, Watari H, Takeda M, Moriwaki M, Hara Y, Todo Y, Ebina Y, Sakuragi N. Treatment of cervical cancer with adjuvant chemotherapy versus adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2008;34(4):552-6.

53. Bae JW, Lee JH, Choi JS, Son CE, Jeon SW, Hong JH, Eom JM, Joo KJ. Laparoscopic lymphadenectomy for gynecologic malignancies: evaluation of the surgical approach and outcomes over a seven-year experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(3):823-9.
54. Lopes AD, Hall JR, Monaghan JM. Drainage following radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: dogma or need? *Obstet Gynecol*. 1995;86(6):960-3.
55. Jensen JK, Lucci JA, 3rd, DiSaia PJ, Manetta A, Berman ML. To drain or not to drain: a retrospective study of closed-suction drainage following radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 1993;51(1):46-9.
56. Bafna UD, Umadevi K, Savitha M. Closed suction drainage versus no drainage following pelvic lymphadenectomy for gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11(2):143-6.
57. Patsner B. Closed-suction drainage versus no drainage following radical abdominal hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1995;57(2):232-4.
58. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G, D'Andrea G, di Palumbo VS, Conte M, Scambia G, Mancuso S. A randomized study comparing retroperitoneal drainage with no drainage after lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 1997;65(3):478-82.
59. Franchi M, Trimpos JB, Zanaboni F, v d Velden J, Reed N, Coens C, Teodorovic I, Vergote I. Randomised trial of drains versus no drains following radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group (EORTC-GCG) study in 234 patients. *Eur J Cancer*. 2007;43(8):1265-8.
60. Morice P, Lassau N, Pautier P, Haie-Meder C, Lhomme C, Castaigne D. Retroperitoneal drainage after complete Para-aortic lymphadenectomy for gynecologic cancer: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2001;97(2):243-7.
61. Srisomboon J, Phongnarisorn C, Suprasert P, Cheewakriangkrai C, Siriaree S, Charoenkwan K. A prospective randomized study comparing retroperitoneal drainage with no drainage and no peritonization following radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for invasive cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2002;28(3):149-53.
62. Konecny GE, Oza AM, Tinker AV, Coleman RL, O'Malley DM, Maloney L, Wride K, Rolfe L, McNeish I, Swisher EM. Abstracts Presented for the 48th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology. *Gynecologic Oncology*. 2017;145.
63. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(2):288-97.
64. Lécuru F, Taurelle, R. Transperitoneal laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic malignancies (I). *Surg Endosc* 12, 1–6 1998.
65. Dottino PR TD, Beddoe A, Golden AL, Cohen CJ. Laparoscopic lymphadenectomy for gynecologic malignancies. . *Gynecol Oncol* 1999 Jun;73(3):383-8 doi: 101006/gyno19995376 PMID: 10366464.
66. Eltabbakh GH, M I Shamonki, J M Moody, and L L Garafano. . "Laparoscopy as the Primary Modality for the Treatment of Women with Endometrial Carcinoma." *Cancer* , 2001, Vol91(2), p378-387.
67. Angeles MA, Martinez-Gomez C, Migliorelli F, Voglimacci M, Figurelli J, Motton S, Tanguy Le Gac Y, Ferron G, Martinez A. Novel Surgical Strategies in the Treatment of Gynecological Malignancies. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(12):73.
68. Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms, Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). AWMF Leitlinien-Register: Nr. 032/034; Version von 2010.
69. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
70. Anja Schienkiewitz GBMM, Ronny Kuhnert, Cornelia Lange. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*. 2017 2 (2).
71. Lim PC, Kang E, Park DH. A comparative detail analysis of the learning curve and surgical outcome for robotic hysterectomy with lymphadenectomy versus laparoscopic hysterectomy with

- lymphadenectomy in treatment of endometrial cancer: a case-matched controlled study of the first one hundred twenty two patients. *Gynecol Oncol.* 2011;120(3):413-8.
72. Slaughter KN, Frumovitz M, Schmeler KM, Nick AM, Fleming ND, dos Reis R, Munsell MF, Westin SN, Soliman PT, Ramirez PT. Minimally invasive surgery for endometrial cancer: does operative start time impact surgical and oncologic outcomes? *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):248-52.
 73. Tanner EJ, Long KC, Zhou Q, Brightwell RM, Gardner GJ, Abu-Rustum NR, Leitao MM, Sonoda Y, Barakat RR, Iasonos A, Chi DS. Impact of operative start time on surgical outcomes in patients undergoing primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology.* 2012;126(1):58-63.
 74. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *The Lancet.* 2009;373(9658):125-36.
 75. Thompson RH, Carver BS, Bosl GJ, Bajorin D, Motzer R, Feldman D, Reuter VE, Sheinfeld J. Body mass index is associated with higher lymph node counts during retroperitoneal lymph node dissection. *Urology.* 2012;79(2):361-4.
 76. Benedetti-Panici P, Greggi S, Maneschi F, Scambia G, Amoroso M, Rabitti C, Mancuso S. Anatomical and pathological study of retroperitoneal nodes in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1993;51(2):150-4.
 77. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cutillo G, D'Andrea G, Rabitti C, Coronetta F, Capelli A, Mancuso S. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 1996;62(1):19-24.
 78. Bochner BH, Herr HW, Reuter VE. Impact of separate versus en bloc pelvic lymph node dissection on the number of lymph nodes retrieved in cystectomy specimens. *J Urol.* 2001;166(6):2295-6.
 79. Marnitz S, Köhler C, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecologic Oncology.* 2006;103(1):35-44.
 80. Stein JP, Penson DF, Cai J, Miranda G, Skinner EC, Dunn MA, Groshen S, Lieskovsky G, Skinner DG. Radical cystectomy with extended lymphadenectomy: evaluating separate package versus en bloc submission for node positive bladder cancer. *J Urol.* 2007;177(3):876-81; discussion 81-2.
 81. Yang L, Cai J, Dong W, Shen Y, Xiong Z, Wang H, Min J, Li G, Wang Z. Laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy can be routinely used for treatment of early-stage cervical cancer: a single-institute experience with 404 patients. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(2):199-204.
 82. Helm CW, Arumugam C, Gordinier ME, Metzinger DS, Pan J, Rai SN. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: increasing body mass index does not impact postoperative complications. *J Gynecol Oncol.* 2011;22(3):168-76.
 83. Barrie A, Freeman AH, Lyon L, Garcia C, Conell C, Abbott LH, Littell RD, Powell CB. Classification of Postoperative Complications in Robotic-assisted Compared With Laparoscopic Hysterectomy for Endometrial Cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(7):1181-8.
 84. Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Awtrey C, Hummer A, Venkatraman ES, Franklin CC, Hamilton F, Gemignani ML, Barakat RR. Ten-year experience with laparoscopy on a gynecologic oncology service: Analysis of risk factors for complications and conversion to laparotomy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2004;191(4):1138-45.
 85. Strong VE, Selby LV, Sovel M, Disa JJ, Hoskins W, Dematteo R, Scardino P, Jaques DP. Development and assessment of Memorial Sloan Kettering Cancer Center's Surgical Secondary Events grading system. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(4):1061-7.
 86. Beesley V, Janda M, Eakin E, Obermair A, Battistutta D. Lymphedema after gynecological cancer treatment : prevalence, correlates, and supportive care needs. *Cancer.* 2007;109(12):2607-14.
 87. Ryan M, Stainton MC, Jaconelli C, Watts S, MacKenzie P, Mansberg T. The experience of lower limb lymphedema for women after treatment for gynecologic cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2003;30(3):417-23.

88. Rowlands IJ, Beesley VL, Janda M, Hayes SC, Obermair A, Quinn MA, Brand A, Leung Y, McQuire L, Webb PM, Australian National Endometrial Cancer Study G. Quality of life of women with lower limb swelling or lymphedema 3-5 years following endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):314-8.
89. Capitanio U, Pellucchi F, Gallina A, Briganti A, Suardi N, Salonia A, Abdollah F, Di Trapani E, Jeldres C, Cestari A, Karakiewicz PI, Montorsi F. How can we predict lymphorrhoea and clinically significant lymphocoeles after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy? Clinical implications. *BJU Int.* 2011;107(7):1095-101.
90. Charoenkwan K, Kietpeerakool C. Retroperitoneal drainage versus no drainage after pelvic lymphadenectomy for the prevention of lymphocyst formation in patients with gynaecological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(6):CD007387.
91. Katalog der G-AEP-Kriterien. Vertragsdatum: 06.04.2004, Inkrafttreten: 01.01.2005: https://www.kbv.de/media/sp/AOP-Vertrag_Anlage_2_G-AEP-Kriterien.pdf.
92. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2008;178(7):855-62.
93. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecologic Oncology.* 2015;138(2):478-85.
94. Heller G. Qualitätssicherung mit Routinedaten – Aktueller Stand und Weiterentwicklung. January 2010.

10 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Christina Luise Epding, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Komplikationen nach laparoskopischer Lymphonodektomie bei gynäkologischen Malignomen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst

Datum Unterschrift

11 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Frau Christina Luise Epping hatte an den folgenden Publikationen Anteil:

Publikation: Vasiljeva, Jekaterina & Epping, C & Mangler, Mandy & Lanowska, M. (2019). EP762 Analysis of complications during and after laparoscopic lymphadenectomy by gynecologic malignancies. International Journal of Gynecologic Cancer. 29. A424.2-A424. 10.1136/ijgc-2019-ESGO.813.

- Datenerfassung und statistische Berechnungen
- Mitentwicklung der aufgestellten Hypothesen und Schlussfolgerungen

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

12 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13 Danksagung

Zunächst möchte ich ein großes Dankeschön an meine Betreuerin, Frau Dr. med. Jekaterina Vasiljeva, aussprechen, die mir das Thema bereitgestellt und mir zu allen Phasen der Anfertigung meiner Dissertation mit einem außergewöhnlichen Engagement zur Seite stand. Ich habe sie als großartige Mentorin aber auch als Menschen sehr zu schätzen gelernt. Sie wird mir immer ein Vorbild sein.

Weiterhin gilt mein Dank Frau PD Dr. med. Mandy Mangler, die meine formale Erstbetreuung übernommen hat und mit ihrem Einsatz einen großen Beitrag für die Forschung leistet. In den von ihr organisierten Doktorand*innentreffen an der Berliner Charité konnte ich viel lernen und habe jederzeit Unterstützung erfahren.

Ebenfalls möchte ich mich gerne bei Frau Dr. Sophie Piper aus dem Statistikinstitut der Charité für die Hilfestellung und Korrektur bei der statistischen Auswertung bedanken.

An letzter Stelle seien meine Familie und meine Freunde genannt, auf die ich mich immer verlassen konnte und kann. Sie haben mir mit Zuspruch, Motivations- und Korrekturarbeit zur Seite gestanden, ohne die ich diese Arbeit vermutlich nie beendet hätte. Ich danke Euch!