

Aus der Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie mit
Schwerpunkt Laparoskopische Tumorchirurgie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Einfluss der histologischen Aufarbeitung auf die
Lymphknotenzahl als onkologischer Parameter im Rahmen
der laparoskopischen Lymphonodektomie bei Patientinnen
mit gynäkologischen Tumoren**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jekaterina Vasiljeva
aus Riga, Lettland

Datum der Promotion: 14.02.2014

Meinen Eltern gewidmet

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
BMI	Body-Mass-Index
CT	Computertomographie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HE	Hämatoxylin-Eosin
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie
Mean	arithmetischer Mittelwert
n.s.	nicht signifikant
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
OS	Overall survival (Gesamtüberlebensdauer)
SD	Standarddeviation
vs.	versus (gegen)

INHALTSVERZEICHNIS

1. Zusammenfassung.....	9
2. Einleitung.....	11
2.1. Lymphonodektomien bei gynäkologischen Tumoren	11
2.2. Lymphonodektomien in der Geschichte	12
2.3. Gleichwertigkeit der offenen und laparoskopischen Lymphonodektomie.....	13
2.4. Nomenklatur der Lymphonodektomien	14
2.5. Radikalitätskriterien der LNE.....	16
2.6. Histologische Aufarbeitung der Lymphknoten.....	17
3. Ziel der vorliegenden Arbeit.....	18
4. Patienten und Methoden	19
4.1. Patientencharakteristika.....	19
4.2. Operationsmethodik	19
4.3. Histologische Aufarbeitung.....	23
4.4. Statistische Methodik	25
5. Ergebnisse	28
5.1. Datenerfassung.....	28
5.2. Charakteristika der Lymphonodektomien	28
5.3. Charakteristika der Patientinnen	30
5.4. Auswertung der entfernten Lymphknotenzahl.....	32
6. Diskussion	52
7. Schlussfolgerungen.....	59
8. Literaturverzeichnis	60
9. Anhang.....	68
Eidesstattliche Versicherung.....	68
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	69
Hinweise auf Veröffentlichungen.....	70
Danksagung.....	71
Lebenslauf	72

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Platzierung der Arbeitstrokare: grüner Trokar – 10 mm, blauer Trokar – 5 mm	20
Abbildung 2:	Intraoperativer Situs im kleinen Becken nach laparoskopisch pelviner LNE beidseits in Kombination mit einer radikalen Hysterektomie bei einer Patientin mit einem frühinvasiven Zervixkarzinom	21
Abbildung 3:	Regionen der laparoskopischen LNE entsprechend des klinikinternen operativen Vorgehens: rot – infrarenale paraaortale LNE; schwarz – inframesenterische, linksseitige paraaortale LNE; grün – rechtsseitige prä-und paracavale LNE; violett – pelvine LNE; gelb – parametrane LNE; blau – Cisterna chyli	23
Abbildung 4:	Mikroskopisches Bild einer Lymphknotenmetastase durch ein Plattenepithelkarzinom nach pelviner LNE bei einer Patientin mit Zervixkarzinom in der Schnellschnittuntersuchung (20x Vergrößerung, HE-Färbung)	24
Abbildung 5:	Mikroskopisches Bild eines Lymphknotens mit Plattenepithelkarzinominfiltraten nach pelviner LNE bei einer Patientin mit Zervixkarzinom in der Paraffinschnittuntersuchung (20x Vergrößerung, HE-Färbung)	25
Abbildung 6:	Erklärung eines Boxplots	27
Abbildung 7:	Altersverteilung der Patientinnen mit Zervixkarzinom (n=474)	31
Abbildung 8:	Altersverteilung der Patientinnen mit anderen gynäkologischen Malignomen (nicht Zervixkarzinom) (n=158)	32

Abbildung 9:	Die Zahl der entfernten Lymphknoten in Abhängigkeit vom Alter. Unterteilung nach Standort. Korrelationskoeffizient Spearman`s rho=-0,066 (p=0,098, n=632)	33
Abbildung 10:	Die Zahl der entfernten Lymphknoten in Abhängigkeit vom BMI. Unterteilung nach Standort. Korrelationskoeffizient Spearman`s rho=-0,106 (p=0,008, n=632)	34
Abbildung 11:	Die Zahl der entfernten Lymphknoten je nach Tumorart (n=632)	35
Abbildung 12:	Die Zahl der entfernten Lymphknoten je nach FIGO Stadium des Tumors (n=632)	36
Abbildung 13:	Zahl der entfernten Lymphknoten im pelvinen Bereich beidseits nach Operateur aufgeschlüsselt	38
Abbildung 14:	Zahl der entfernten Lymphknoten von jedem Operateur im paraaortalen Bereich insgesamt	39
Abbildung 15:	Vergleich der gesamten Lymphknotenanzahl pro Fall je nach Standort (Campus I n=360; Campus II n=272)	41
Abbildung 16:	Vergleich der pelvinen Lymphknotenanzahl pro Fall je nach Standort (Campus I: n=348; Campus II: n=269)	42
Abbildung 17:	Vergleich der paraaortalen Lymphknotenanzahl pro Fall je nach Standort (Campus I: n=192; Campus II: n=173)	43
Abbildung 18:	Vergleich der pelvinen + paraaortalen Lymphknotenanzahl pro Fall je nach Standort (Campus I: n=180; Campus II: n=170)	45
Abbildung 19:	Vergleich der pelvinen Lymphknotenanzahl zwischen Pathologen am Campus I (n=348). Mit roter Ellipse markiert sind die Pathologen, die die onkologischen Standards bei mindestens der Hälfte der Patientinnen nicht erreicht haben	47

Abbildung 20: Vergleich der pelvinen Lymphknotenzahl zwischen Pathologen am Campus II (n=269). Mit roter Ellipse markiert sind Pathologen, die den onkologischen Standard bei mindestens der Hälfte der Patientinnen nicht erreicht haben	47
Abbildung 21: Vergleich der paraaortaler Lymphknotenzahl zwischen Pathologen am Campus I (n=192). Mit blauer Ellipse markiert sind Pathologen, die den onkologischen Standard bei mindestens der Hälfte der Patientinnen nicht erreicht haben	48
Abbildung 22: Vergleich der paraaortaler Lymphknotenzahl zwischen Pathologen am Campus II (n=173). Mit blauer Ellipse markiert sind Pathologen, die den onkologischen Standard bei mindestens der Hälfte der Patientinnen nicht erreicht haben	48
Abbildung 23: Vergleich der pelvinen Lymphknotenanzahl zwischen erfahrenen Pathologen am Campus I	50
Abbildung 24: Vergleich der paraaortalen Lymphknotenanzahl zwischen erfahrenen Pathologen am Campus I	50
Abbildung 25: Vergleich der pelvinen Lymphknotenanzahl zwischen erfahrenen Pathologen am Campus II	51
Abbildung 26: Vergleich der paraaortalen Lymphknotenanzahl zwischen erfahrenen Pathologen am Campus II	51

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: LNE - Aufteilung nach Patientinnen	29
Tabelle 2: LNE - Aufteilung nach Regionen	29
Tabelle 3: LNE - Aufteilung nach Campus, an dem die LNE stattfand	29
Tabelle 4: Altersverteilung der Patientinnen an beiden Campi (Jahre)	30
Tabelle 5: Vergleich des BMI (kg/m ²) der Patientinnen an beiden Campi	30
Tabelle 6: Aufteilung der LNE nach Operateur und Region der LNE	37
Tabelle 7: Aufteilung der LNE nach Operateur und Campus	37
Tabelle 8: Lymphknotenzahl pelvin beidseits in Korrelation zum Operateur	37
Tabelle 9: Lymphknotenzahl paraaortal insgesamt in Korrelation zum Operateur	39
Tabelle 10: Lymphknotenzahl parametran in Korrelation zum Operateur	40
Tabelle 11: Vergleich der Lymphknotenanzahl in der Schnellschnittuntersuchung und in der endgültigen Histologie, unterteilt nach Campi	44
Tabelle 12: Zahl der an der Auswertung der LNE beteiligten Pathologen an beiden Campi	46

1. Zusammenfassung

Eine Lymphonodektomie ist essentieller Teil des operativen Stagings und der chirurgischen Therapie bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen. Die Anzahl der im Rahmen dieser LNE entfernten Lymphknoten wird als Surrogatmarker zur Qualitätsbewertung genutzt, obwohl diese Zahl von mehreren Faktoren abhängig sein kann: von den anatomischen Gegebenheiten der Patientin, von der Erfahrung und Geschicklichkeit des Operateurs und von der Genauigkeit der sich anschließenden pathologischen Untersuchung. Der Einfluss der pathologischen Auswertung wurde bis heute kaum evaluiert. Diese Studie wertet retrospektiv 700 laparoskopische transperitoneale LNE bei Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen aus, die an der Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie mit Schwerpunkt laparoskopische Tumorchirurgie der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurden. Dabei wurden alle LNE, die an zwei Standorten der Charité (Campus I und Campus II) innerhalb von 65 Monaten erfolgten, in die Analyse eingeschlossen. Jeder dieser Campi verfügte zum Analysezeitpunkt über ein separat arbeitendes Institut für pathologische Anatomie. Alle Operationen wurden von drei erfahrenen Operateuren nach einer einheitlichen en-bloc-Technik durchgeführt, wobei die Operateure organisationsbedingt an beiden Standorten der Klinik tätig waren. Die histologische Auswertung führten die Pathologen an den jeweiligen Standorten, an denen die Patientinnen aufgenommen worden waren, durch. Die Zuordnung der Operationspräparate (entnommene Lymphknoten) zu einem Pathologen erfolgte per Zufall und die Pathologen haben zwischen beiden Standorte nicht gewechselt. Dadurch konnte in der vorliegenden Arbeit der Einflussfaktor der Lymphknotenaufarbeitung im jeweiligen Institut für Pathologie untersucht werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der entfernten Lymphknoten signifikant abhängig von der histologischen Aufarbeitung ist. Bei gleichen Voraussetzungen wie Alter und BMI der Patientin, gleichwertigen operativen Erfahrungen und Standardisierung der Operationstechnik, spielt der Pathologe eine entscheidende Rolle für die endgültige Lymphknoten-Anzahl. Dabei finden erfahrene Pathologen signifikant mehr Lymphknoten als weniger erfahrene Pathologen.

ABSTRACT

Lymph node number as benchmark in gynaecologic oncologic operations depends on patient's anatomy, surgeon's skill and pathologist's accuracy. The influence of the examining pathologist is barely evaluated. Therefore, a retrospective analysis of lymph node numbers after 700 standardised laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies (LAE) in correlation to the examining pathologists between 10/2004 and 2/2010 was done. Three surgeons from the same department performed all operations at two campi of Charité University Medicine Berlin, where 2 separate pathology institutions are in place. The appropriation of the removed lymph node specimen to any of 62 involved pathologists was randomly chosen. Mean number of lymph node was equal for all 3 surgeons. Lymph node specimens were analyzed in pathology institute of campus I and II in 416 and 284 cases, respectively. Mean number of lymph nodes following complete pelvic and paraaortic lymphadenectomy was 36 at campus II and 30 at campus I ($p < 0,0001$). There was also a significant difference for pelvic (19.9 vs. 17.7; $p < 0,0001$) and paraaortic lymph node counts (16.2 vs. 14.1; $p < 0,01$) between both pathology institutes. At campus II 22.6% of lymph node counts do not meet oncologic standard for pelvic and 16.7% not for paraaortic lymph nodes. Moreover, at campus I 35.5% and 20.8% of pathologists undercut oncologic limit of pelvic and paraaortic lymph nodes, respectively. In Conclusion number of removed lymph nodes is not an absolute parameter for surgical radicality. Interdisciplinary cooperation with pathologists is mandatory to meet oncologic standards.

2. Einleitung

2.1. Lymphonodektomien bei gynäkologischen Tumoren

Die Durchführung einer pelvinen ± paraaortalen LNE ist derzeit integraler Bestandteil des operativen Staging bzw. der operativen Therapie fast aller gynäkologischen Tumorerkrankungen. Dies ist entsprechend auch in den deutschen Leitlinien¹ verankert, wobei die Ausdehnung und die Radikalität der LNE nicht festgelegt ist. Die Kenntnis des Lymphknotenbefalls eines gynäkologischen Malignoms hat aber nicht nur eine prognostische Aussage, es kann auch von einem therapeutischen Effekt einer ausgedehnten LNE ausgegangen werden (Todo 2010; Craguhn 2005; Marnitz 2005). Darüber hinaus kann in Kenntnis des Lymphknotenbefalls die adjuvante Therapie entsprechend adjustiert werden (Klemm 2005). Demgegenüber steht die Tatsache, dass die LNE als Teil der onkologischen Operation zu einer nicht unerheblichen Langzeitmorbidität für die Patientinnen führen kann (Achouri 2013). Die Lymphabflussgebiete der inneren Genitale sind anatomisch definiert, entsprechend des klinischen Befundes kann aber individuell (Tumorstadium und Tumorlokalisation) eine Adaptation der LNE erfolgen.

Beim Endometriumkarzinom in den FIGO-Stadien IB und II setzt die operative Stadieneinteilung eine Exploration des Abdomens sowie eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie voraus. Obwohl 2 randomisierte Studien keinen Überlebensvorteil bei Patientinnen fanden, bei denen eine Beckenlymphknotenentfernung durchgeführt wurde (Kitchener 2009, Benedetti-Panici 2008), konnte in anderen Studien ein signifikanter Benefit demonstriert werden (Todo 2010). Falls ein Lymphknotenbefall histologisch nachgewiesen wird, ändert sich das Stadium des Endometriumkarzinoms. Bei Metastasen in Becken und/oder in paraaortalen LK ändert sich das Stadium des Endometriumkarzinoms auf FIGO IIIC1 oder IIIC2.

Beim Zervixkarzinom des Stadiums FIGO IA1 L1 schreibt die deutsche Leitlinie eine pelvine LNE vor. In den Stadien FIGO IA2 und IB1 ist ebenso eine systematische pelvine LNE indiziert. Ab FIGO-Stadium IB2 bis IIB sollte die LNE initial paraaortal kaudal der A.

¹ <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien/II-liste/deutsche-gesellschaft-fuer-gynaekologie-und-geburtshilfe-dggg.html>

mesenterica inferior erfolgen und bei Lymphknotenbefall in diesem Bereich zu einer kompletten paraaortalen LNE bis zum Nierenstiel erweitert werden. Intraoperative Befunde - auch der Status der LK - ändert die Klassifikation des Karzinoms nach FIGO nicht, obwohl der Lymphknotenbefall der wichtigste prognostische Faktor dieses Karzinoms ist. Obgleich die Daten der größten Studie zu diesem Thema noch ausstehen (AGO Uterus 11 Studie), sprechen retrospektive Daten auch bei dieser Entität für einen signifikanten Überlebensvorteil (Gold 2008).

Wird beim Vulvakarzinom ein Lymphknotenbefall der inguinofemorale Region festgestellt, wird die Indikation zur Erweiterung der LNE nach pelvin gestellt (Klemm 2005).

Beim Ovarialkarzinom FIGO I – IIA sehen die Leitlinien als Standardoperation die beidseitige pelvine LNE und paraaortale LNE bis in Höhe der Vv. renales vor. Ob die laparoskopische LNE anstatt der LNE per laparotomiam in wenig fortgeschrittenen Stadien des Karzinoms möglich ist, ist noch nicht abschließend geklärt. Die systematische pelvine und paraaortale LNE wird in den fortgeschrittenen Stadien des Ovarialkarzinoms (FIGO IIB – IV) bei kompletter Tumorresektion empfohlen, allerdings nur per Laparotomie.

2.2. Lymphonodektomien in der Geschichte

Ernst Wertheim etablierte 1898 die radikale abdominale Operationsmethode zur Behandlung eines Zervixkarzinoms (heutzutage ab Stadium IA2 nach der FIGO-Klassifikation). Später wurde diese von Joe Vincent Meigs weiterentwickelt. Bei der zurzeit als Wertheim-Meigs-Operation bezeichneten Methode ist die offen durchzuführende LNE im kleinen Becken beidseits im Verlauf der A. und V. iliaca communis, Aa. und Vv. iliaca externa und interna ein obligater Bestandteil.

Die ersten endoskopischen Entnahmen von Lymphknoten aus dem Retroperitoneum wurden von Gefäßchirurgen und Urologen durchgeführt. Beschreibungen des endoskopischen Verfahrens mit Entnahme der Lymphknoten im paraaortalen und pelvinen Bereich fanden sich seit Ende der 1960er/Anfang 1970er Jahre (Bartel 1969; Hald 1980; Scheussler 1991). Die retroperitoneale interiliakale Lymphonodektomie in der Gynäkologie wurde von Dargent im Jahre 1987 etabliert (Dargent 1987), hierbei wurde

CO₂-Gas zur Entfaltung des retroperitonealen Raums benutzt, aber der Zugang wurde über das Cavum Retzii bzw. suprasymphysär gewählt.

Seit Ende der 1980er Jahre ist die Laparoskopie Bestandteil des klinischen Alltags bei gynäkologischen Operationen. So beschrieben Reich et al. die ersten laparoskopischen Hysterektomien (Reich 1989). Von Reich wurde auch die erste laparoskopisch pelvine LNE im Jahr 1990 veröffentlicht (Reich 1990). Querleu begann mit der laparoskopischen pelvinen LNE für das Staging eines Zervixkarzinoms (Querleu 1991). Ein Jahr später führte Nezhat zum ersten Mal die paraaortale LNE per laparoscopiam durch (Nezhat 1992; Kreienberg 2011).

Seit Anfang der 1990er Jahre haben mehrere Arbeitsgruppen verschiedene endoskopische Techniken für die Entnahme von LK im pelvinen und paraaortalen Bereich erarbeitet. Es bestanden Unterschiede zwischen verschiedenen Techniken bzw. Schulen: im Zugangsweg (retro-, extra- oder transperitoneal), in der Position der Operateure während der Durchführung des Eingriffes, in der Koagulationstechnik, in der Ausdehnung der LNE und vor allem auch in der Indikationsstellung (Schneider 1997). Bis heute sind international verschiedene Konzept und Techniken etabliert.

2.3. Gleichwertigkeit der offenen und laparoskopischen Lymphonodektomie

Nach Einführung der laparoskopischen LNE in die gynäkologische Onkologie war es zunächst wichtig, die Gleichwertigkeit der endoskopischen Verfahren im Vergleich zu den konventionellen Verfahren per Laparotomie zu prüfen.

Durch mehrere Studien konnte gezeigt werden, dass eine standardisierte laparoskopische LNE nicht nur sicher durchführbar ist (Lanvin 1997, Köhler 2004, Querleu 2006), sondern auch onkologisch adäquat ist und weitere Vorteile haben kann. So ist die intraoperative Morbidität nach minimal invasiver LNE minimiert, wie mehrere Studien zeigen konnten (Childers 1993; Dottino 1999; Herd 1992; Possover 1998; Scribner 2001; Su 1995; Vergote 2002; Vidaurreta 1999). Ferner ist nach laparoskopischer LNE der Krankenhausaufenthalt kürzer (Childers 1993) und es wird eine schnellere postoperative Rekonvaleszenz beobachtet (Papadia 2004).

Postoperative Komplikationen treten nach der laparoskopischen LNE seltener auf. Zum Beispiel sind gastrointestinale Komplikationen nach einer offenen paraaortalen LNE in

bis zu 20% der Fälle beschrieben, aber so gut wie niemals nach einem laparoskopischen Verfahren (Fagotti 2007).

In einer anderen Untersuchung wurde unmittelbar nach einer vollständigen laparoskopischer LNE laparotomiert oder die Videodokumentation der erfolgten laparoskopischer LNE von Experten re-evaluiert und überprüft, ob in der operierten Region durch eine offen-chirurgische Operation mehr Lymphknoten hätten entfernt werden können (Schlaerth 2002). Es zeigte sich nur in wenigen Fällen Residualgewebe in der operierten Region, welches nicht immer Lymphknoten enthielt. Bei keiner Patientin wurden in den zusätzlich per Laparotomie entfernten LK nach zuvor durchgeführter laparoskopischer LNE ein Tumorbefall gefunden (Chu 1997; Schlaerth 2002).

Die Einführung einer roboter-assistierten Technik der LNE scheint ein neuer Schritt in Richtung Weiterentwicklung der endoskopischen Verfahren zu sein (Kimmig 2013). Es wurde gezeigt, dass kein Unterschied in der Anzahl der entfernten LK im Vergleich zu offenen Verfahren besteht (Cardenas-Goicoechea 2013). Es findet sich kein Nachteil bezüglich der Überlebensraten nach roboter-assistierten Operationen bei Gebärmutter-Malignomen (Brudie 2013). Die Komplikationsrate, insbesondere die Verletzungen von Harnblase und Ureter, ist niedriger im Vergleich zu offenen Verfahren (Cardenas-Goicoechea 2013; Kimmig 2013). Diese monozentrischen Daten müssen jedoch zunächst durch multizentrische, am besten randomisierte Studien bestätigt werden. Zudem stellen die sehr hohen Kosten der roboter-assistierten LNE nach wie vor ein Problem für die weitere Verbreitung dieser minimal-invasiven Technik dar (Reynisson 2013).

Die Entscheidung, ob eine LNE endoskopisch oder konventionell durchgeführt wird, ist den behandelnden Gynäkologen bzw. Operateuren laut Leitlinien immer noch selber überlassen (Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).

2.4. Nomenklatur der Lymphonodektomien

Obwohl die Lymphabflusswege des inneren und äußeren Genitale seit mehr als 100 Jahren untersucht wurden und bekannt sind, existiert bis heute keine einheitliche Nomenklatur. Bei einer pelvinen LNE sollen die LK medial und lateral der Arteria/Vena iliaca externa und der Arteria/Vena iliaca communis sowie im Bereich der Arteria und

Vena obturatoria bis zum Beckenboden entfernt werden. Die paraaortale LNE erfolgt im Anschluss an die pelvine LNE, beginnend von den iliacal communen Gefäßen entlang der V. cava inferior und Aorta abdominalis bis zur A. mesenterica inferior oder ausgedehnt bis zur Vena renalis sinistra. Dennoch fehlt die Einheitlichkeit und damit Vergleichbarkeit in der Bezeichnung der verschiedenen pelvinen und paraaortalen Lymphknotengruppen zwischen verschiedenen Publikationen (Panici 1992).

In unserer Klinik werden die paraaortalen Lymphknotengruppen wie folgt aufgeteilt: präcaval, paracaval, interaortocaval, präaortal, paraaortal infrarenal, paraaortal inframesenterisch. In der pelvinen Region können die Lymphknoten in die folgenden Gruppen aufgeteilt werden: präsakral, iliacal commun, iliacal extern, iliacal intern und die Lymphknoten der Fossa obturatoria (Schneider 1997). Als parametranen LK sind in unserem Department die LK aus der Fossa lumbosacralis und um die Äste der Arteriae und Venae iliacae internae definiert. Eine weitere von Höckel entwickelte und 1998 beschriebene Methode der sogenannten totalen mesometrialen Resektion (TMMR) teilt die LK-Bahnen nach ihrem embryologischen Ursprung ein (Höckel 2005).

Die im Jahr 2008 von Querleu und Morrow vorgeschlagene Nomenklatur der LNE findet mehr und mehr Anwendung in der Praxis, weil sie anatomische und klinische Aspekte miteinander vereint. Die Autoren schlagen vor, nur internationale anatomische Nomenklaturen zu benutzen. Je nach Position des Operateurs am Operationstisch oder je nach Position des Monitors können sehr verbreitete Begriffe wie „anterior“ versus „posterior“ oder „internal“ versus „external“ zu Unstimmigkeiten führen. Querleu und Morrow schlagen vor, diese durch folgende Begriffe zu ersetzen: „ventral“ versus „dorsal“, „caudal“ versus „cranial“ und „medial“ versus „lateral“. Als Orientierung sollen nur anatomisch stabile Strukturen wie Arterien verwendet werden. Daher wird die pelvine und paraaortale LNE in ihrer Klassifikation bei gynäkologischen Malignomen in vier Level unterteilt: Level 1 – LNE der externen und internen Iliakalgefäße, Level 2 – LNE der communen Iliakalgefäße (einschließlich präsakrale), Level 3 – LNE der paraaortal inframesenterischen Region, Level 4 – LNE der paraaortal infrarenalen Region (Querleu und Morrow 2008).

2.5. Radikalitätskriterien der LNE

Auch die Radikalität einer LNE ist international nicht definiert und es werden unterschiedliche Begriffe verwendet. Die Radikalität einer LNE kann wie folgt eingeteilt werden:

- Sentinel-LNE: nach entsprechender Markierung wird nur der (die) Wächterlymphknoten entfernt
- Sampling-LNE: eingeschränkt radikale LNE. Es werden nur palpatorisch suspekter, vergrößerte Lymphknoten (bei einer offener Operation) oder subjektiv als vergrößert eingeschätzte Lymphknoten (während endoskopischer Operation) entfernt. Dieses Konzept der LNE birgt das Risiko in sich, dass tumorbefallene LK, die nicht vergrößert sind, nicht entfernt werden. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass nicht alle befallenen LK tatsächlich vergrößert sind. Daher ist diese Methode der LNE eher als kritisch anzusehen (Giede 2013). Um dies zu vermeiden, werden in den Leitlinien zumeist Mindestangaben für die zu entfernenden LK formuliert.
- Debulking-LNE: als Teil der systematischen LNE werden vor allem makroskopisch tumorbefallene LK entfernt
- Radikale oder komplette oder systematische LNE. Diese Form der LNE bedeutet, dass sämtliche LK sowie das umgebende Fettgewebe und die zugehörigen Lymphgefäße der anatomischen Zielregion entfernt werden. Es wird eine en-bloc-Resektion favorisiert, aber nicht gefordert.

Das einzige, durch Leitlinien geforderte Radikalitätskriterium, bezieht sich auf die Lymphknotenzahl. Mindestens 15 pelvine und 10 paraaortale Lymphknoten sollten entfernt werden (Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Die letztendlich im Befund des pathologischen Institutes angegebene Zahl der entfernten Lymphknoten ist jedoch von 3 verschiedenen Faktoren abhängig. Neben den anatomischen Gegebenheiten der Patientin, ist die Zahl der entfernten LK maßgeblich

durch die operative Radikalität des Operateurs und die Genauigkeit der anschließenden pathologischen Untersuchung bedingt.

2.6. Histologische Aufarbeitung der Lymphknoten

Intraoperativ entfernte LK können sofort im Schnellschnitt untersucht werden, und/oder nur in der postoperativen Routineuntersuchung. Diese Entscheidung liegt beim Operateur, der eine Schnellschnittuntersuchung nur dann anstreben wird, wenn sich von deren Ergebnis eine Änderung des operativen Vorgehens ableitet. Die Zervixkarzinom-Leitlinie sieht vor, dass eine Schnellschnittuntersuchung der klinisch auffälligen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten stattfinden sollte.

Bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom wird eine routinemäßige Schnellschnittuntersuchung der pelvinen Lymphknoten in den Leitlinien nicht empfohlen. Diese Methode wird als nicht ausreichend zuverlässig angesehen. Zusätzlich wird bei Fällen mit „low risk“ Karzinomen die komplette pelvine und paraaortale Lymphonodektomie fakultativ oder gar nicht empfohlen.

Bei anderen Malignomen kann eine Schnellschnittuntersuchung bei individueller Fragestellung von Nutzen sein.

Durch die endgültige histologische Aufarbeitung der entfernten Lymphknoten müssen die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Anzahl histologisch untersuchter Lymphknoten,
- Anzahl befallener Lymphknoten,
- Lokalisation der befallenen Lymphknoten,
- größter Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase,
- Kapseldurchbruch eines/mehrerer Lymphknotens
- Nachweis einer lymphangischen Karzinose

Molekularbiologische Ansätze, wie z.B. ein HPV-Nachweis in Lymphknoten, werden von den Leitlinien als experimentell angesehen und sind nur innerhalb von Studien gerechtfertigt.

3. Ziel der vorliegenden Arbeit

Eine LNE wird gemäß den Leitlinien bei gynäkologischen Malignomen gefordert. Die Anzahl der entfernten LK wird als Surrogatmarker für die Vollständigkeit und Qualität einer LNE angesehen. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, nach einer standardisierten laparoskopisch transperitonealen en-bloc LNE bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren eine systematische Analyse der Einflussfaktoren auf die Anzahl der entfernten Lymphknoten durchzuführen. Da alle LNE durch 3 in dieser Technik sehr versierte Operateure in gleicher Weise durchgeführt wurden, kommt der histologischen Aufarbeitung der entnommenen Gewebeproben hierbei besondere Bedeutung zu.

4. Patienten und Methoden

4.1. Patientencharakteristika

Zwischen Oktober 2004 und Februar 2010 (65 Monate) wurden an der Klinik für Gynäkologie mit Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie, Charité Universitätsmedizin in Berlin bei Frauen mit histologisch gesicherten Genitalkarzinomen aller FIGO-Stadien 700 laparoskopisch transperitoneale LNE in standardisierter Technik durchgeführt. Bei 68 Patientinnen wurde nur eine Sentinel-LNE oder ein Lymphknoten-Sampling durchgeführt. Diese Patientinnen wurden von der Analyse ausgeschlossen. In die Auswertung wurden 632 radikale (komplette) LNE eingeschlossen. Alle Patientendaten wurden aus den Krankenakten des Archivs der Charité Universitätsmedizin retrospektiv gesammelt. Die Daten wurden an zwei Standorten der Charité – Campus Charité Mitte und Campus Benjamin Franklin erhoben. Von allen Patientinnen wurden Gewicht und Größe erfasst, um den Body-Mass-Index (BMI) zu berechnen. Der Body-Mass-Index ist der Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm und dem Quadrat der Körpergröße in Quadratmetern. Weiterhin wurden die Tumorentität und das Tumorstadium, der histologische Subtyp, der Operateur und der untersuchende Pathologe evaluiert.

4.2. Operationsmethodik

Vor Beginn der Laparoskopie erfolgte unter Allgemeinanästhesie eine rektovaginale Tastuntersuchung bei allen Frauen. Alle Patientinnen erhielten eine perioperative Antibiotikaprophylaxe mit 1,5 g Cefuroxim und 500 mg Metronidazol (ausgenommen Fälle, in denen eine Allergie bekannt war) und eine perioperative Thromboseprophylaxe durch ein niedermolekulares Heparin. Die Hautdesinfektion erfolgte dreimalig mit Braunoderm® (im Fall einer bekannten Allergie mit Octenisept®). Zum Schutz vor einer intraoperativen Auskühlung durch die intraabdominale CO₂-insufflation und intraabdominale Spülungen wurde eine Teilkörpererwärmung mittels „warm touch“ (WarmTouch®, Covidien plc, Dublin, Irland) angewendet.

Die Patientenlagerung erfolgt in Rückenlage und Kopftieflage (tiefe Trendelenburg – Lage) mit adduzierten Beinen. Nach Hautinzision in der unteren Nabelgrube wurde die Veress-Nadel eingeführt und das Pneumoperitoneum angelegt. Der High-Flow-Thermoflator (KARL STORZ GMBH, Tuttlingen, Deutschland) wurde während der

endoskopischen Operationen auf einen maximalen intraabdominalen Druck von 15 mm Hg eingestellt. Nach Einführen des 10 mm Trokars und der Optik am Nabel erfolgte eine Inspektion des gesamten Abdomens. Anschließend wurden drei 5 mm Trokare im Unterbauch und ein 10 mm Trokar subkostal links (Palmer-Punkt) eingebracht.

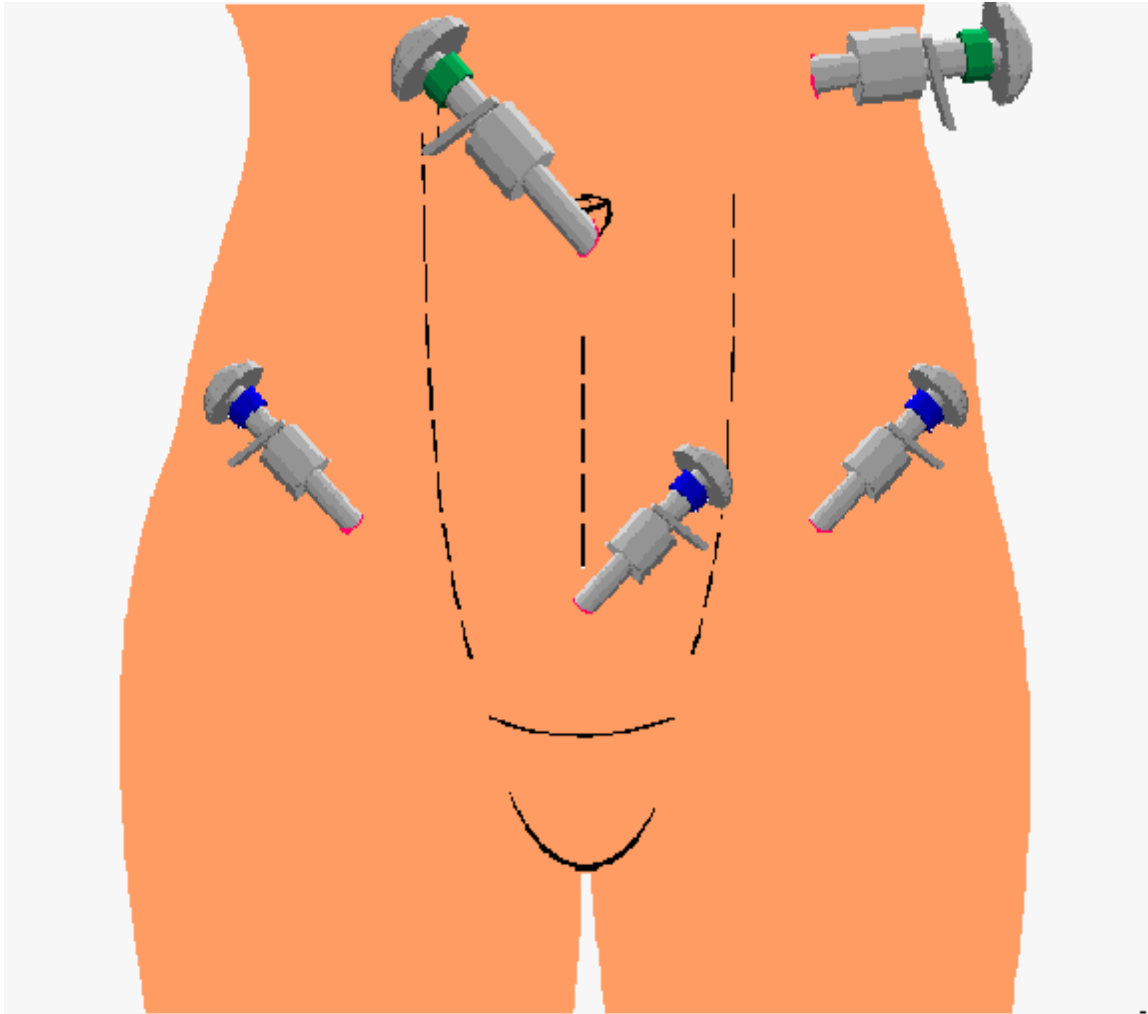


Abbildung 1: Platzierung der Arbeitstrokare: grüner Trokar – 10 mm, blauer Trokar – 5 mm

Für das endoskopische Präparieren wurden eine bipolare gebogene Koagulationszange, eine Präparierschere nach Metzenbaum, zwei atraumatische Faszangen, eine Löffelzange sowie ein 5 mm Saug-Spülrohr mit Saug-Spülpumpe benötigt. Nach der

Inspektion wurde bei allen Patientinnen eine (Spül-)Zytologie aus dem Douglas entnommen und makroskopisch suspekta Areale biopsiert.

Für eine systematische pelvine LNE erfolgte die Eröffnung des Peritoneums zwischen Ligamentum rotundum und Ligamentum infundibulopelvicum. Zunächst wurden alle relevanten anatomischen Strukturen, wie die A. iliaca communis, V. und A. iliaca externa, A. iliaca interna, das Ligamentum umbilicale laterale und der Ureter identifiziert. Dabei wurden die pararektale und paravesikale Grube eröffnet. Anschließend erfolgte eine en-bloc-Entfernung der iliacal communen, iliacal externen und obturatoren LK. Die entnommenen LK wurden separat seitengetreunt in jeweils einem Endobag geborgen und getrennt zur histologischen Untersuchung gesandt (Abbildung 2).



Abbildung 2: Intraoperativer Situs im kleinen Becken nach laparoskopisch pelviner LNE beidseits in Kombination mit einer radikalen Hysterektomie bei einer Patientin mit einem frühinvasiven Zervixkarzinom

Falls eine paraaortale Lymphonodektomie indiziert war, wurde mit der rechtsseitigen paraaortalen Region begonnen. Der Dünndarm und das Omentum majus wurden im oberen Abdomen platziert. Das Peritoneum wurde entlang der rechten A. iliaca communis bis zum Treitz'schen Band gespalten. Es erfolgte nun die Identifizierung und Lateralisierung des rechten Ureters. Die Lymphknoten wurden nun unter präventiver

bipolarer Koagulation von der Vorder- und Seitenwand der Vena Cava präpariert und schließlich das gesamte Lymphknotenpaket von der Überkreuzung des rechten Ureters mit den Iliakalgefäßen bis zur Einmündung der Vena ovarica dextra in die Vena cava en-bloc reseziert und mit einem Bergebeutel geborgen.

Für die Durchführung der linksseitigen inframesenterischen paraaortalen LNE wurde die Optik um 130-140° gedreht und die Aortenbifurkation eingestellt. Das Mesosigmoid und der darin liegende Plexus hypogastricus superior wurden zuvor angehoben sowie die A. mesenterica inferior identifiziert. Ebenso wie auf der rechten Seite erfolgte die Identifizierung und Lateralisierung des linken Ureters. Es wurde eine en-bloc-Resektion der präsakralen Lymphknoten zusammen mit den linken prä- und paraaortalen LK bis in Höhe der A. mesenterica inferior ausgeführt. Das Lymphknotenpaket wurde mittels Endobag mit einer Löffelzange durch den 10 mm Trokar links subcostal geborgen.

Wurden im Schnellschnitt tumorbefallene inframesenterische paraaortale Lymphknoten beschrieben bzw. war von vornherein eine infrarenale LNE indiziert, wurde die paraaortale LNE bis zur Überkreuzung der V. renalis sinistra über die Aorta (Abbildung 3) erweitert.

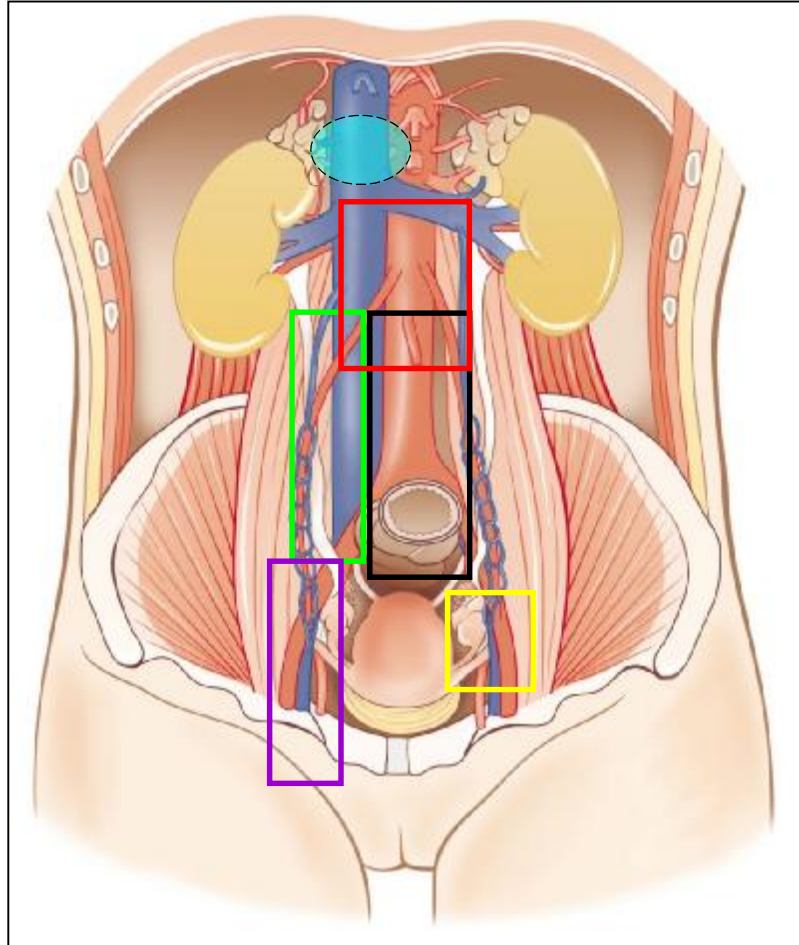


Abbildung 3: Regionen der laparoskopischen LNE entsprechend des klinikinternen operativen Vorgehens: rot – infra-renal paraaortale LNE; schwarz – inframesenterische, linksseitige paraaortale LNE; grün – rechtsseitige prä- und paracavale LNE; violett – pelvine LNE; gelb – paramediane LNE; blau – Cisterna chyli

4.3. Histologische Aufarbeitung

Alle entfernten Lymphknoten wurden in identischer Weise nach einem standardisierten Protokoll pathologisch aufgearbeitet. Die Lymphknoten wurden zunächst durch den Pathologen von dem sie umgebenden Fettgewebe freipräpariert. Große Lymphknoten wurden geteilt. Bei Schnellschnittuntersuchungen wurde der Lymphknoten auf ein Thissue-Tek® Medium aufgebracht und in flüssigem Stickstoff gefroren. Anschließend wurden in den Kryostaten die repräsentativen Schnitte angefertigt und auf einen Objektträger gebracht, der anschließend HE gefärbt wurde. Der so gefärbte Lymphknoten wurde pathologisch auf Tumorerkrankungen untersucht (Abbildung 4). Es folgte die Schnellschnittdiagnose, welche telefonisch übermittelt wurde.

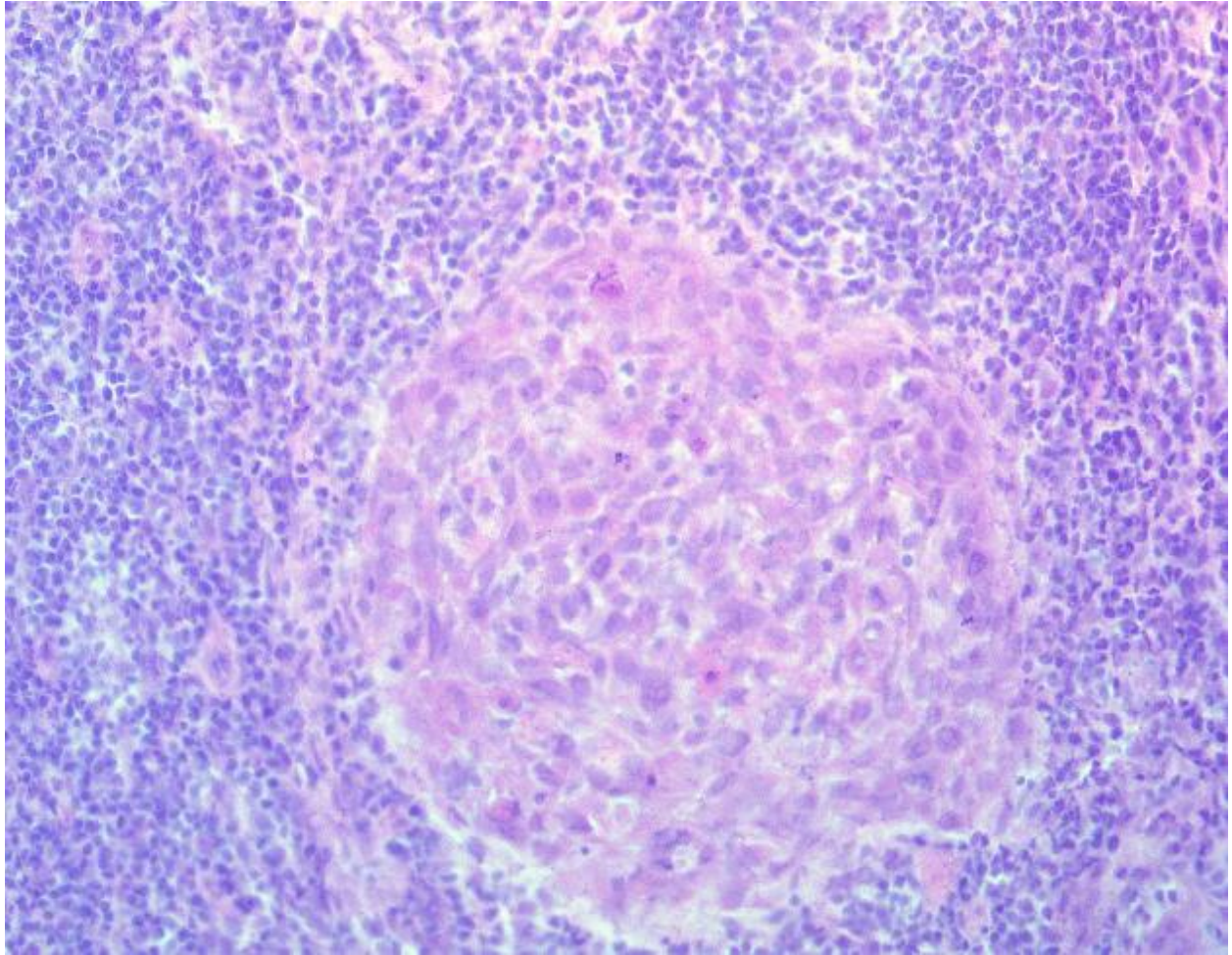


Abbildung 4: Mikroskopisches Bild einer Lymphknotenmetastase durch ein Plattenepithelkarzinom nach pelviner LNE bei einer Patientin mit Zervixkarzinom in der Schnellschnittuntersuchung (20x Vergrößerung, HE-Färbung)

Der Lymphknoten wurde anschließend in 4% Formalin fixiert und am nächsten Tag nochmals geschnitten und mittels Standardprozedur am Paraffinschnitt HE gefärbt (siehe Abbildung 5). Die Anzahl der entfernten Lymphknoten wurde addiert und in einem abschließenden Bericht dokumentiert. Bei Durchführung der Datenerfassung wurden die histologischen Einzelberichte (je nach OP-Region) angesehen und die Zusammenzählung wiederholt. Routinemäßig waren keine immunhistochemischen Untersuchungen vorgesehen.

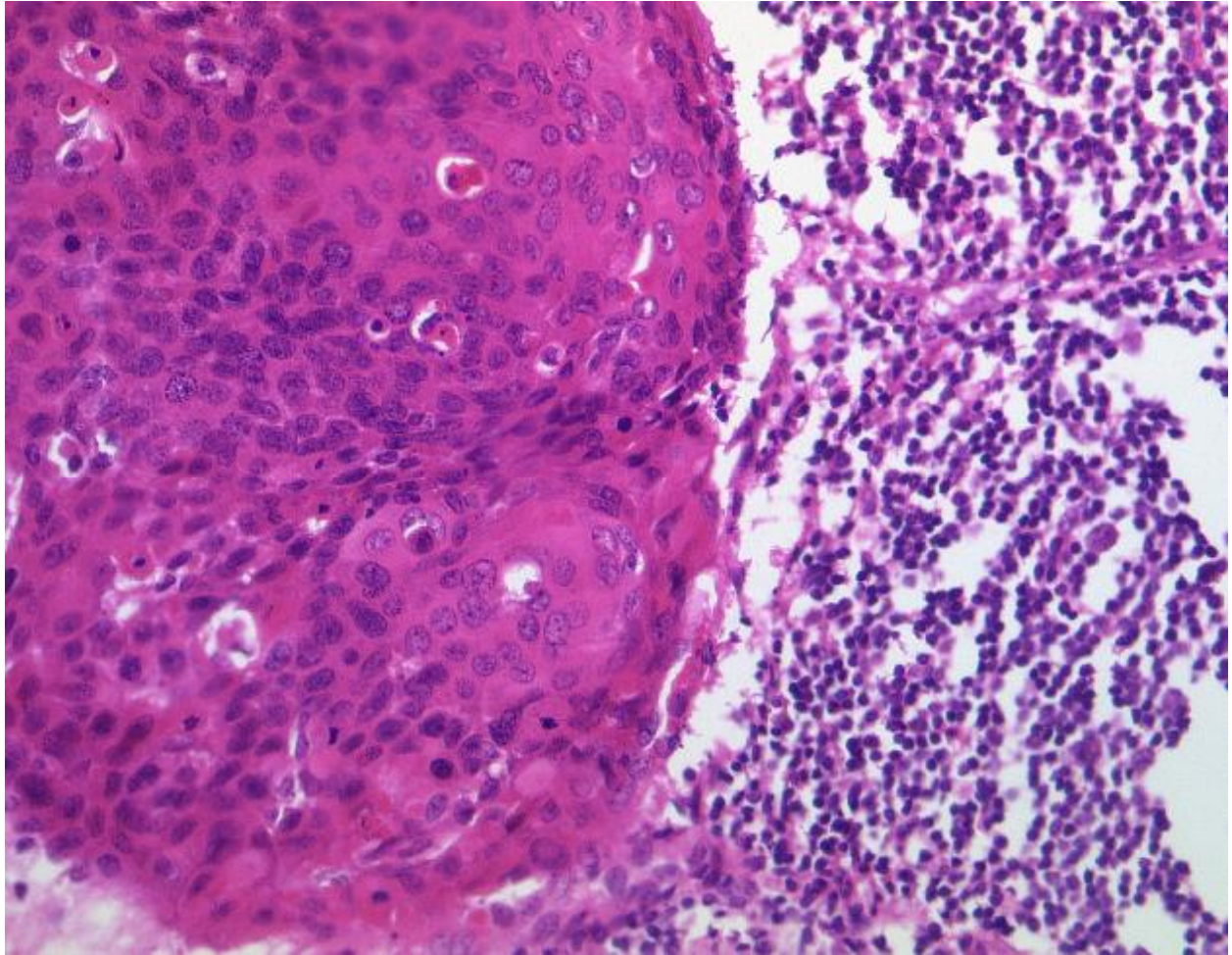


Abbildung 5: Mikroskopisches Bild eines Lymphknotens mit Plattenepithelkarzinominfiltraten nach pelviner LNE bei einer Patientin mit Zervixkarzinom in der Paraffinschnittuntersuchung (20x Vergrößerung, HE-Färbung)

4.4. Statistische Methodik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Anwendung des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 19.0. Die Ergebnisse werden in Absolut- und Prozentzahlen angegeben. In der deskriptiven Statistik wurden Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung sowie Median, erstes und drittes Quartil berechnet. Die Ergebnisse wurden graphisch als Boxplots dargestellt. Die Mediane der untersuchten Parameter wurden als dick gedruckte Balken innerhalb der ausgefüllten Fläche dargestellt. Der Median teilt die Stichprobe in zwei Teile: die Hälfte der Messwerte liegen darunter und die Hälfte darüber. Die untere Grenze der ausgefüllten Fläche (1. Quartil) bezeichnet, dass 25% der Datenwerte kleiner oder gleich diesem Kennwert sind. Die obere Grenze der ausgefüllten Fläche (3. Quartil)

bezeichnet, dass 75% der Datenwerte kleiner oder gleich diesem Kennwert sind. Die Ausdehnung der Boxen entspricht dem Interquartilbereich, in dem sich die mittleren 50% der Werte befinden. Die von den Boxen ausgehenden Linien enden mit einem Querstrich ober- und unterhalb der Boxen (Whiskers) und die Kreise kennzeichnen Werte, die deutlich größer oder kleiner als die übrigen Werte sind (Ausreißer). Die Werte, die sehr weit von den übrigen Werten abweichen (Extremwerte) sind mit Sternchen gekennzeichnet (Abbildung 6).

Es erfolgte darüber hinaus eine Prüfung auf Normalverteilung. Bei Abweichung von der Normalverteilung wurde zum Testen von Gruppenunterschieden bei quantitativen Größen der Mann-Whitney-Test bzw. bei mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Ein Mittelwertvergleich wurde für die zu vergleichenden, annähernd normal verteilten Parameter mittels t-Test durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Es erfolgte keine Adjustierung für multiple Tests.

* Extremwert

o Ausreißer

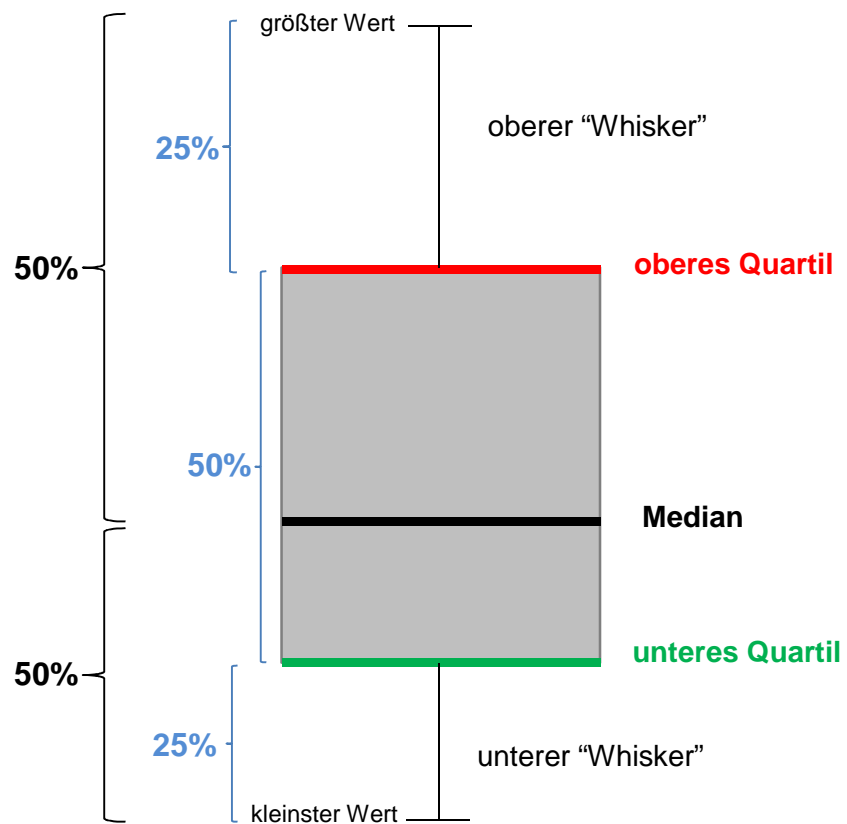


Abbildung 6: Erklärung eines Boxplots

5. Ergebnisse

5.1. Datenerfassung

Zwischen Oktober 2004 und Februar 2010 wurden bei 700 Frauen mit histologisch gesichertem Genitalkarzinom laparoskopische Lymphonodektomien (LNE) durchgeführt. Die Klinik für Gynäkologie der Charité Universitätsmedizin Berlin mit Schwerpunkt endoskopische Tumor Chirurgie umfasst die Standorte Charité Campus Benjamin Franklin und Campus Mitte. Aus dem Standort Benjamin Franklin (Campus I) wurden 416 Fälle (59,4%) und aus dem Standort Charité Campus Mitte (Campus II) 284 Fälle (40,6%) analysiert. Von den 700 Patientinnen im Studienzeitraum wurden 68 Fälle von der Analyse ausgeschlossen, weil bei diesen Patientinnen nur eine Sampling-LNE oder nur eine Sentinel-LNE erfolgte. Somit wurden insgesamt 632 Fälle analysiert, davon 360 Fälle aus dem Campus I und 272 Fälle aus dem Campus II. Alle Operationen wurden von drei erfahrenen Operateuren standardisiert durchgeführt. Die Operateure haben abwechselnd an beiden Standorten gearbeitet. Die histologische Aufarbeitung der Lymphknoten erfolgte demgegenüber in zwei separaten Instituten für Pathologie an jeweils einem universitären Standort. Die Präparate wurden per Zufall einem der dort tätigen Pathologen zugeteilt. Die Pathologen haben zwischen den Standorten nicht gewechselt.

5.2. Charakteristika der Lymphonodektomien

Die LNE erfolgte in verschiedenen anatomischen Regionen (pelvin, paraaortal, parametran). Die Regionen wurden häufig unterschiedlich miteinander kombiniert, je nachdem, wie es die Leitlinien zur operativen Therapie der einzelnen Tumorentitäten fordern. In 350 Fällen wurden eine pelvine und paraaortale LNE (mit oder ohne parametranen LNE) durchgeführt. Die Aufteilung der LNE nach Patientinnen, nach Regionen und nach Standort der Operation fassen die Tabellen 1, 2 und 3 zusammen. Zusätzlich zur radikalen LNE wurde in 297 Fällen (47%) eine Sentinel-Lymphknoten-Markierung durchgeführt und diese LK gesondert eingeschickt.

Tabelle 1: LNE - Aufteilung nach Patientinnen

LNE	n
Pelvine und paraaortale LNE	258
Pelvine, paraaortale und parametranne LNE	92
Pelvine und parametranne LNE	117
Nur pelvine LNE	150
Nur paraaortale LNE	14
Paraaortale und parametranne LNE	1

Tabelle 2: LNE - Aufteilung nach Regionen

LNE	Fall-Zahl
Paraaortale LNE	365
Pelvine LNE	617
Parametranne LNE	210

Tabelle 3: LNE - Aufteilung nach Campus, an dem die LNE stattfand

	Campus I	Campus II
Alle LNE-Kombinationen (n=632)	n=360	n=272
Paraaortale LNE (n=365)	n=192	n=173
Pelvine LNE (n=617)	n=348	n=269

Bei 425 Patientinnen wurden die pelvinen LK zur Schnellschnittuntersuchung gesandt, davon in 18 Fällen nur einseitig (rechts oder links). Die Lymphknoten aus der paraaortalen Region wurden in 46 Fällen im Schnellschnitt untersucht. Zusätzlich zum durchgeführten Schnellschnitt folgte in jedem Fall eine weitere routinemäßige Aufarbeitung der Lymphknoten.

5.3. Charakteristika der Patientinnen

In der analysierten Patientengruppe betrug das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation 45.7 Jahre (SD:14.6). Dabei lag das minimale Alter bei 15 Jahren und das maximale Alter bei 89 Jahren. Es gab keinen Unterschied in der Altersverteilung der Patientinnen an beiden Campi ($p=0.55$, t-Test).

Tabelle 4: Altersverteilung der Patientinnen an beiden Campi (Jahre)

	Campus I n=360	Campus II n=272
Mittelwert	45.7	45.7
SD	14.3	15.0
p	n.s.	

Der mittlere BMI betrug 24.9 ± 5.89 (Minimalwert des BMI 16.3, Maximalwert 72.4) mit einem mittleren Gewicht von 68.7 ± 16.9 kg (Minimalgewicht 40 kg, Maximalgewicht 190 kg) und mittlerer Größe von 166 ± 7 cm (Minimalgröße 129 cm, Maximalgröße 187 cm). Die Verteilung bezüglich BMI war statistisch nicht signifikant unterschiedlich an beiden Standorten ($p=0.71$, t-Test).

Tabelle 5: Vergleich des BMI (kg/m^2) der Patientinnen an beiden Campi

	Campus I n=360	Campus II n=272
Mittelwert	24.9	25.0
SD	6,0	5,7
p	n.s.	

Indikationen zur laparoskopischen LNE waren bei 474 Patientinnen (75%) ein histologisch gesichertes Zervixkarzinom, bei 94 Patientinnen (14.9%) ein Endometriumkarzinom, bei 26 Patientinnen (4.1%) ein Ovarialkarzinom, bei 20 Patientinnen (3.2%) ein Vulvakarzinom, bei 10 Patientinnen (1.6%) ein Vaginalkarzinom, bei 7 Patientinnen (1.1%) ein Uterussarkom und in einem Fall ein Tubenkarzinom.

Die Patientinnen wurden überwiegend im Tumorstadium I nach FIGO operiert (461 Patientinnen), weniger im Tumorstadium FIGO II (n=120), im FIGO Stadium III (n=28) und im FIGO Stadium IV (n=23).

Es zeigte sich ein Unterschied in der Altersverteilung bei Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Zervixkarzinom im Vergleich zu Patientinnen mit anderen gynäkologischen Malignomen. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen mit einem Zervixkarzinom betrug 41.6 Jahre (SD: 12.5), bei anderen gynäkologischen Malignomen 57.9 Jahre (SD: 13.7) (Abbildungen 7 und 8).

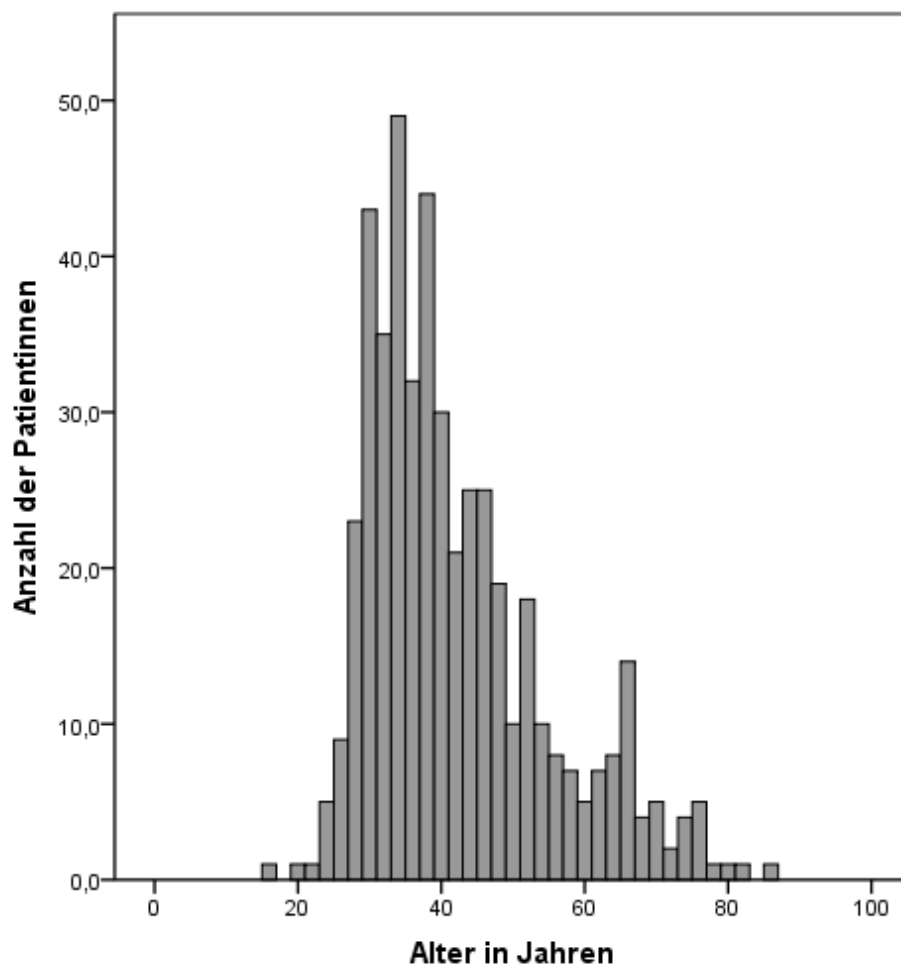


Abbildung 7: Altersverteilung der Patientinnen mit Zervixkarzinom (n=474)

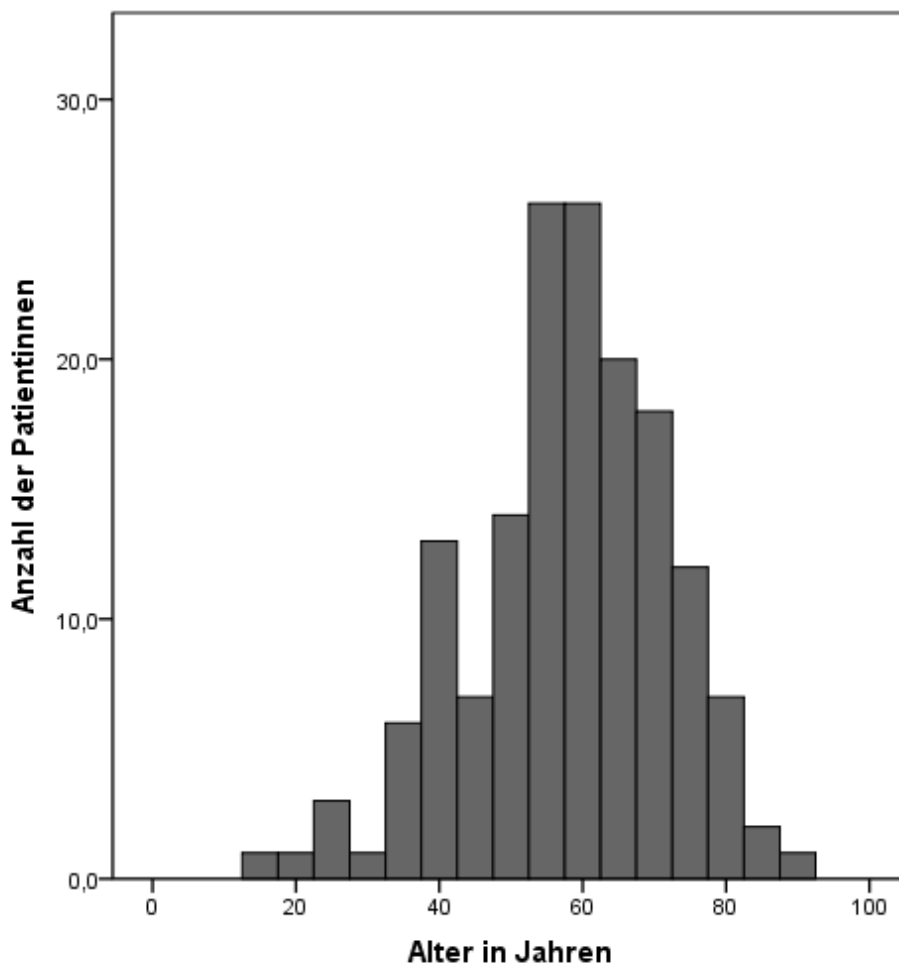


Abbildung 8: Altersverteilung der Patientinnen mit anderen gynäkologischen Malignomen (nicht Zervixkarzinom) (n=158)

5.4. Auswertung der entfernten Lymphknotenzahl

5.4.1. Lymphknotenzahl-Auswertung nach Patientinnen

Bei jeder Patientin wurden im Durchschnitt 29.4 (SD: 13.7) LK entfernt. Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Zahl der entfernten LK und dem Alter, dem Gewicht bzw. BMI der Patientinnen (Spearman's rank Korrelationskoeffizienten sind in Abbildungen 9 und 10 dargestellt). Es zeigte sich nur eine sehr geringfügige Tendenz: je älter die Patientinnen und je höher der BMI, desto kleiner die Anzahl der entfernten LK (Abbildung 9 und Abbildung 10).

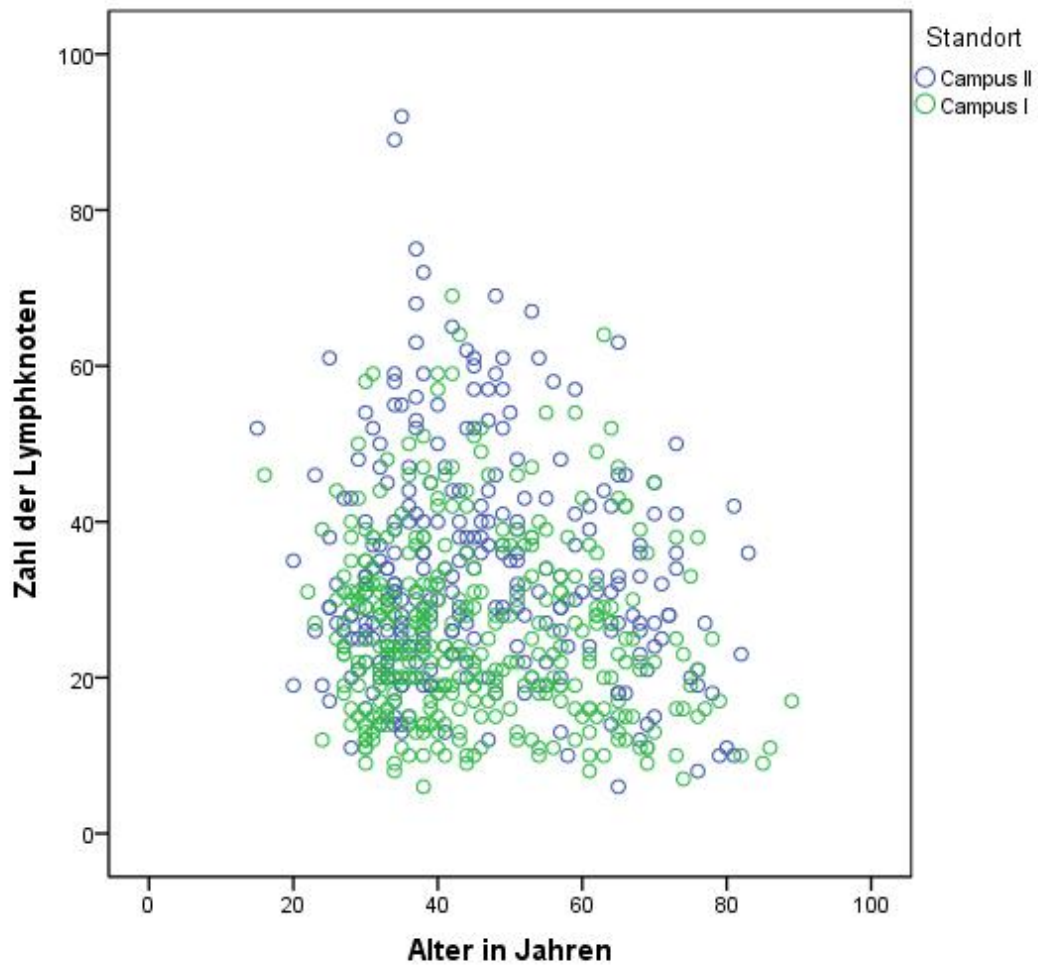


Abbildung 9: Die Zahl der entfernten Lymphknoten in Abhängigkeit vom Alter. Unterteilung nach Standort. Korrelationskoeffizient Spearman`s rho=-0,066 (p=0,098, n=632)

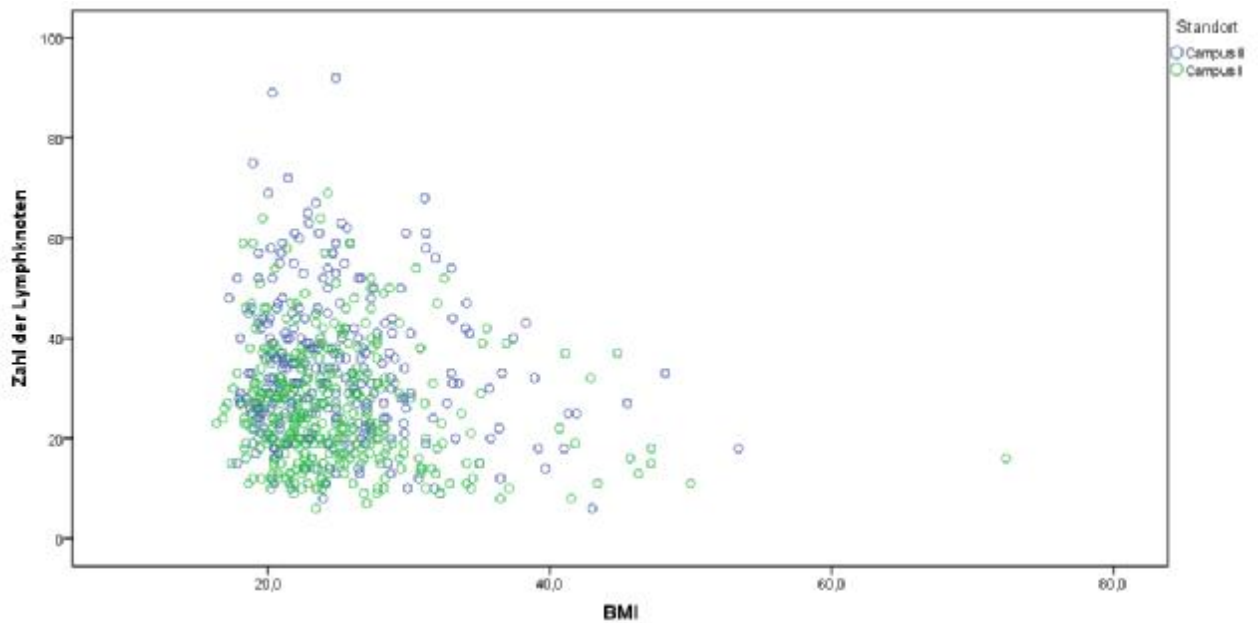


Abbildung 10: Die Zahl der entfernten Lymphknoten in Abhängigkeit vom BMI. Unterteilung nach Standort. Korrelationskoeffizient Spearman`s rho=-0,106 ($p=0,008$, $n=632$)

Die Anzahl der entfernten LK war bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom höher als bei Patientinnen mit anderen Tumorarten ($p=0.01$, Kruskal-Wallis Test) (Abbildung 11). Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der entfernten LK und dem FIGO-Stadium des Tumors ($p=0.14$, Kruskal-Wallis Test) (Abbildung 12).

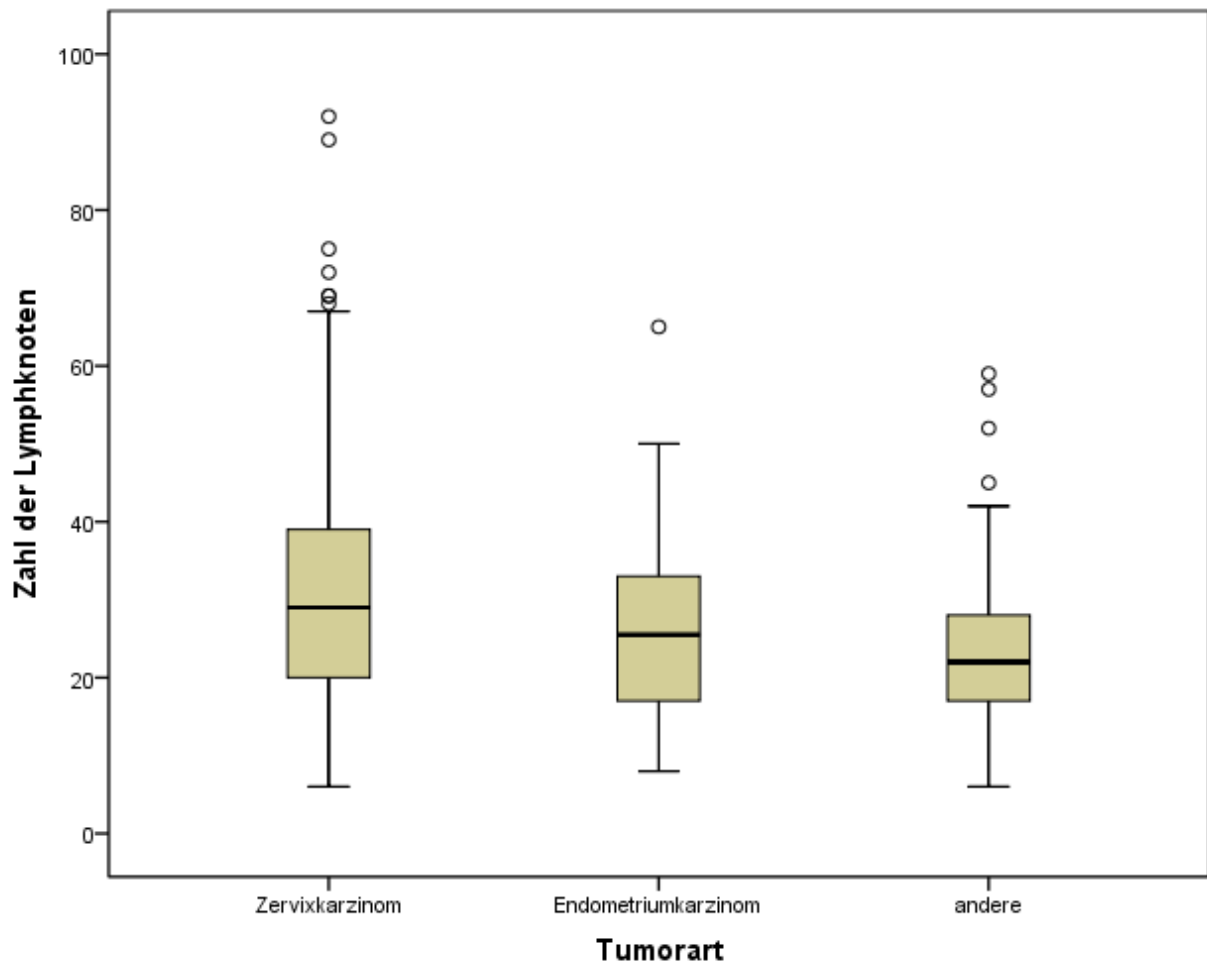


Abbildung 11: Die Zahl der entfernten Lymphknoten je nach Tumorart (n=632)

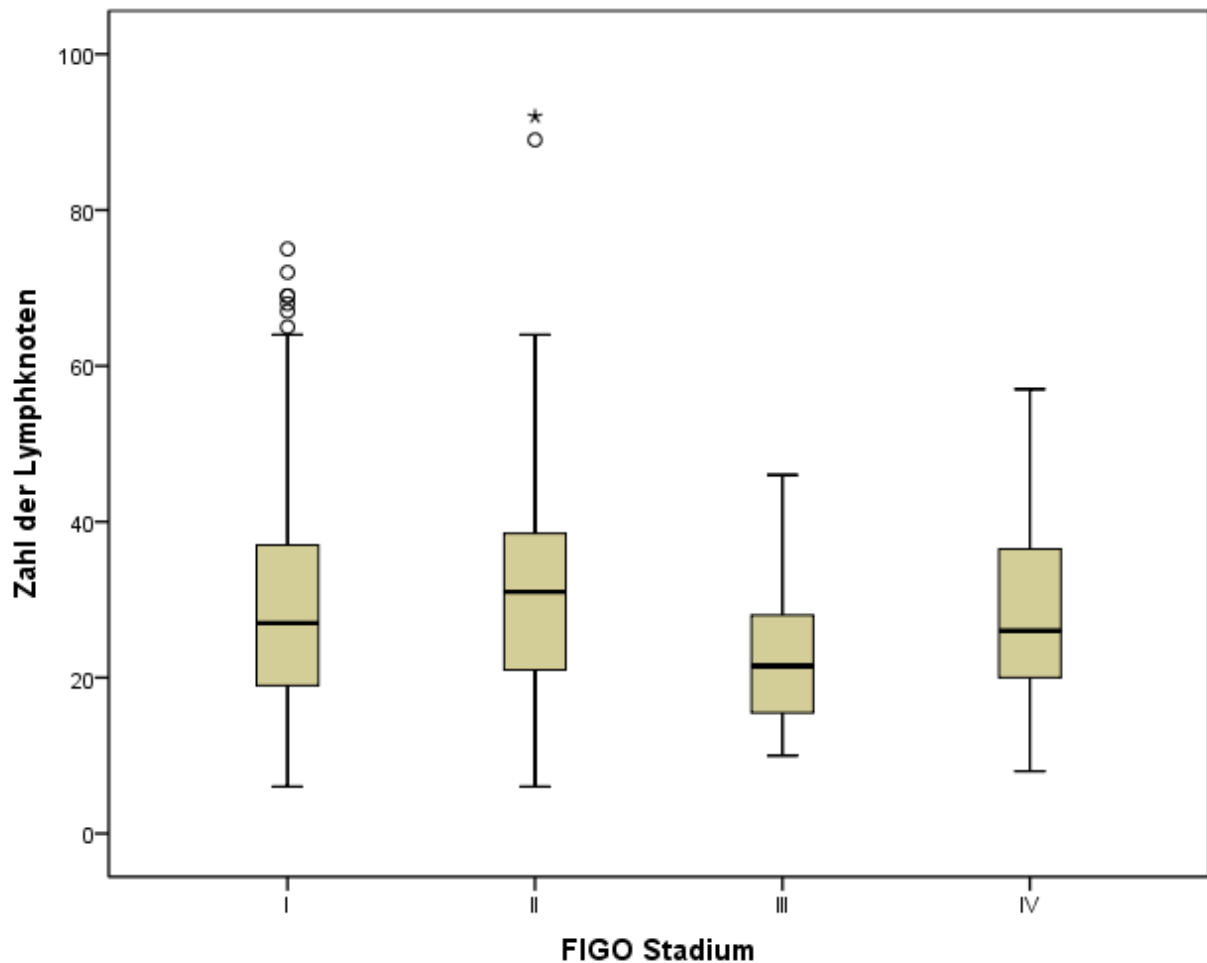


Abbildung 12: Die Zahl der entfernten Lymphknoten je nach FIGO Stadium des Tumors (n=632)

5.4.2. *Lymphknotenzahl-Auswertung nach Operateur*

Alle laparoskopischen LNE wurden von drei erfahrenen Operateuren standardisiert durchgeführt. Alle Operateure beherrschen die gleiche Operationstechnik. Bei jeder Operation wurde eine komplette bzw. radikale LNE durchgeführt. Im Analysezeitraum befanden sich zwei weitere Kolleginnen in der gynäko-onkologischen Ausbildung. Alle von ihnen durchgeführten LNE wurden jedoch von den drei erfahrenen Operateuren supervidiert, beziehungsweise komplettiert, so dass sich die weitere Auswertung nur auf drei Operateure bezieht, die anonymisiert als Operateur 1, 2 und 3 bezeichnet werden. Die durchgeführten LNE der Operateure sind in den Tabellen 6 und 7 nach Region und nach Standort aufgeschlüsselt und zusammengefasst.

Tabelle 6: Aufteilung der LNE nach Operateur und Region der LNE

	Pelvine LNE n=617	Paraaortale LNE n=365	Parametrane LNE n=210
Operateur 1	320 Fälle	198 Fälle	160 Fälle
Operateur 2	176 Fälle	117 Fälle	37 Fälle
Operateur 3	121 Fall	50 Fälle	13 Fälle

Tabelle 7: Aufteilung der LNE nach Operateur und Campus

	Campus I	Campus II
Operateur 1	141 Fälle	537 Fälle
Operateur 2	290 Fälle	40 Fälle
Operateur 3	181 Fall	3 Fälle

Die Anzahl der entfernten Lymphknoten im pelvinen Bereich nach Operateur ist aufgeschlüsselt in der Tabelle 8 und in Abbildung 13 dargestellt.

Tabelle 8: Lymphknotenzahl pelvin beidseits in Korrelation zum Operateur

	Operateur 1 n=320	Operateur 2 n=176	Operateur 3 n=121
Mittelwert	19.5 LK	16.9 LK	19.2 LK
Standarddeviation	±7.4 LK	±8.2 LK	±8.9 LK
Minimum	4 LK	5 LK	4 LK
Maximum	48 LK	48 LK	44 LK
p	n.s.		

Die mittlere Anzahl der entfernten Lymphknoten lag bei jedem Operateur im pelvinen Bereich bei mehr als 15 Lymphknoten. Es zeigte sich kein statistisch relevanter Unterschied in der Lymphknotenzahl zwischen den Operateuren ($p=0.78$, Kruskal-Wallis Test).

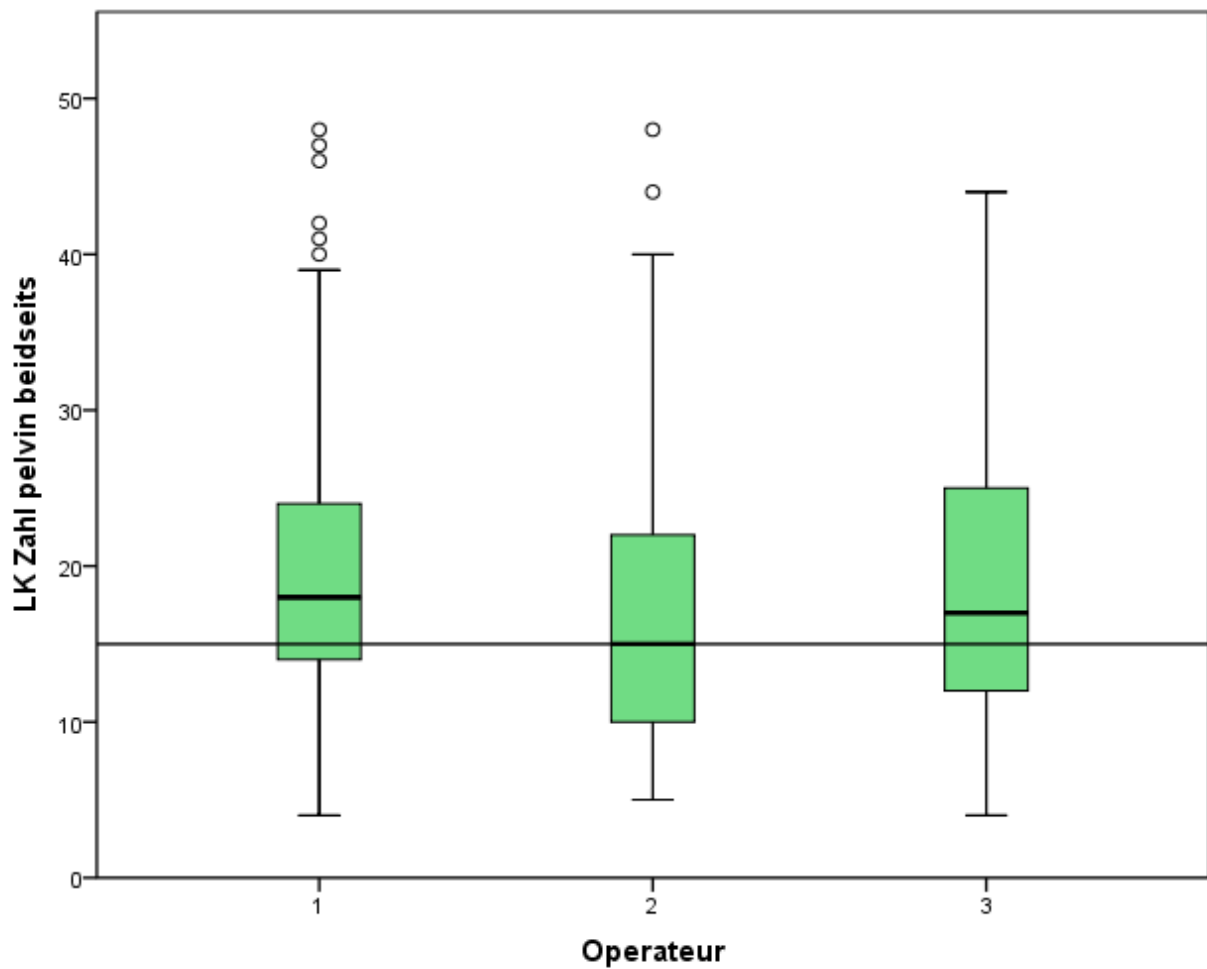


Abbildung 13: Zahl der entfernten Lymphknoten im pelvinen Bereich beidseits nach Operateur aufgeschlüsselt

Die Anzahl der entfernten Lymphknoten im paraaortalen Bereich durch die drei Operateure ist in der Tabelle 9 und in Abbildung 14 dargestellt. Im Durchschnitt wurden von jedem Operateur im paraaortalen Bereich mehr als 10 Lymphknoten entfernt.

Tabelle 9: Lymphknotenzahl paraaortal insgesamt in Korrelation zum Operateur

	Operateur 1 n=198	Operateur 2 n=117	Operateur 3 n=50
Mittelwert	16.2 LK	14.5 LK	12.2 LK
Standarddeviation	±7.8 LK	±7.7 LK	±8.4 LK
Minimum	1 LK	1 LK	1 LK
Maximum	54 LK	37 LK	47 LK
p	n.s.		

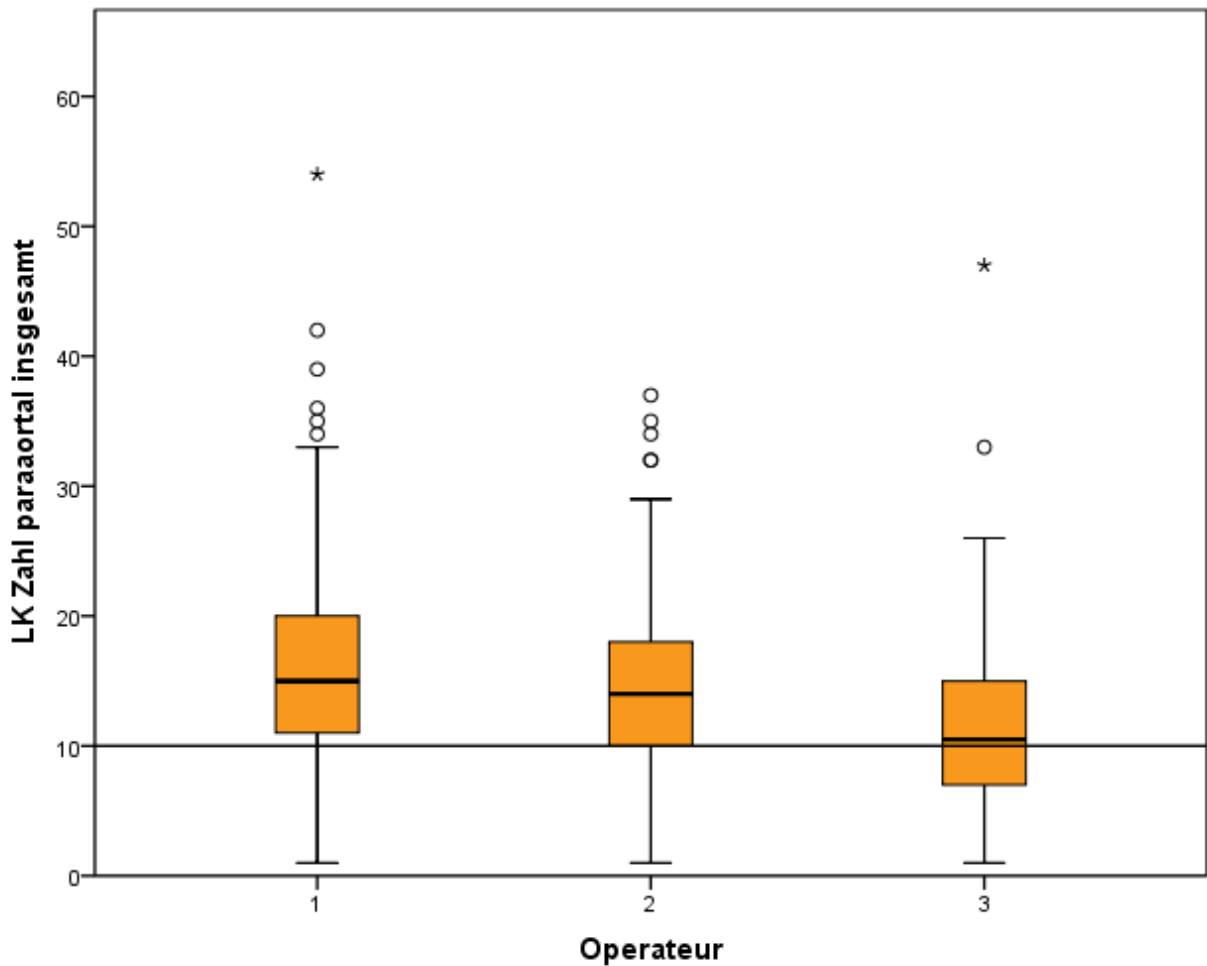


Abbildung 14: Zahl der entfernten Lymphknoten von jedem Operateur im paraaortalen Bereich insgesamt

Die Zahl der entfernten Lymphknoten im parametranen Bereich betrug im Durchschnitt 7.36 ± 4.95 Lymphknoten (Tabelle 10).

Tabelle 10: Lymphknotenzahl parametran in Korrelation zum Operateur

	Operateur 1 n=160	Operateur 2 n=37	Operateur 3 n=13
Mittelwert	7.46 LK	7.89 LK	4.5 LK
Standarddeviation	± 4.3 LK	± 6.4 LK	± 6.7 LK

5.4.3. *Lymphknotenzahl-Auswertung nach Standort*

Da die Operateure an beiden Standorten operiert haben, die histologische Auswertung der Präparate jedoch an zwei verschiedenen und separat im jeweiligen Campus funktionierenden Instituten für Pathologie erfolgte, bestand die Möglichkeit, die Arbeitsweise der Institute für Pathologie an beiden Standorten zu vergleichen.

Am Campus I wurden im Durchschnitt 26.1 (SD: 11.9) LK pro Patientin entfernt, am Campus II – 33.9 (SD: 14.6) LK, was einen hoch signifikanten Unterschied darstellt ($p < 0,0001$, t-Test) (Abbildung 15).

Ein weiterer signifikanter Unterschied fand sich zwischen Campus I und Campus II bei separater Betrachtung der Lymphknotenanzahl pelvin und paraaortal. So betrug der Mittelwert der entfernten LK pelvin beidseits am Campus I 17.7 (SD: 8.1) LK im Gegensatz zu Campus II 19.9 (SD: 7.8) LK ($p < 0,0001$, t-Test) (Abbildung 16). Der Mittelwert der gewonnenen LK im paraaortalen Bereich lag am Campus I bei 14.2 (SD: 7.7) und am Campus II bei 16.2 (SD: 8.2) ($p = 0,015$, t-Test) (Abbildung 17). Dies verdeutlicht jedoch auch, dass in den meisten Fällen der onkologische Standard von mindestens 15 LK pelvin und mindestens 10 LK paraaortal erreicht wurde. Die Zahl der entfernten LK im parametranen Bereich betrug im Durchschnitt 6.9 (SD: 5.7) LK am Campus I und 7.6 (SD: 4.5) LK am Campus II und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Campi ($p > 0,05$, t-Test) (Campus I: n=72, Campus II: n=138).

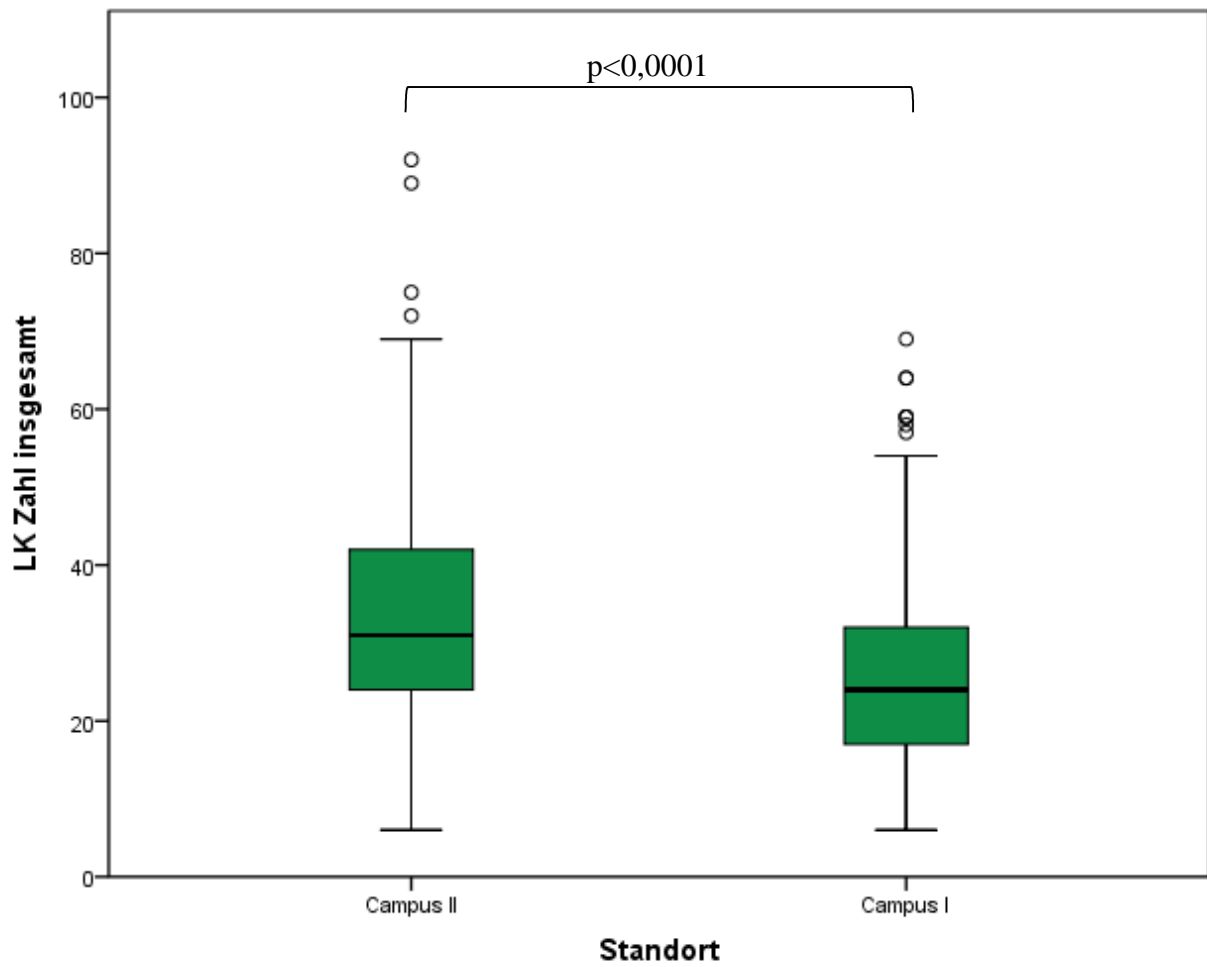


Abbildung 15: Vergleich der gesamten Lymphknotenanzahl pro Fall je nach Standort (Campus I n=360; Campus II n=272)

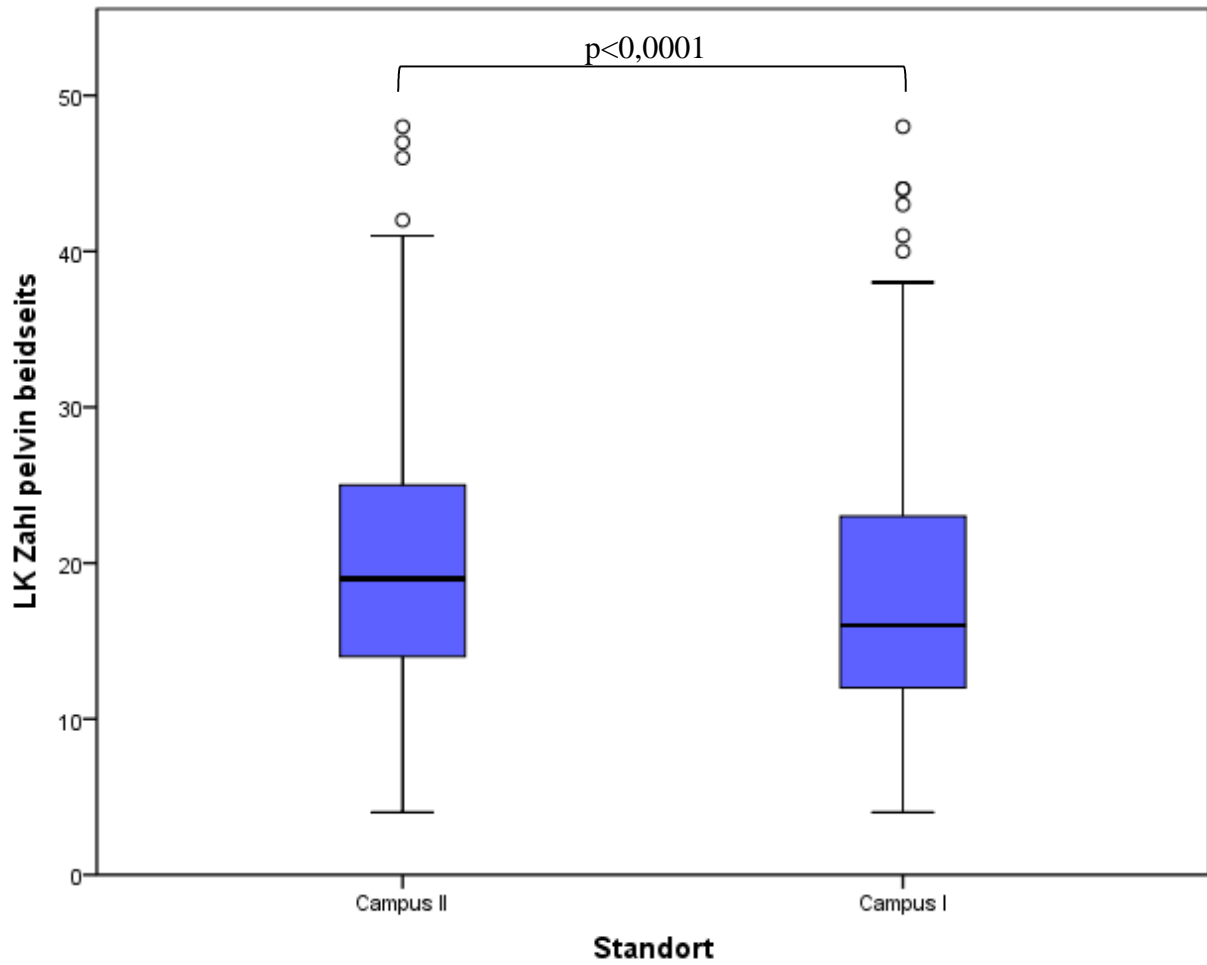


Abbildung 16: Vergleich der pelvinen Lymphknotenanzahl pro Fall je nach Standort (Campus I: n=348; Campus II: n=269)

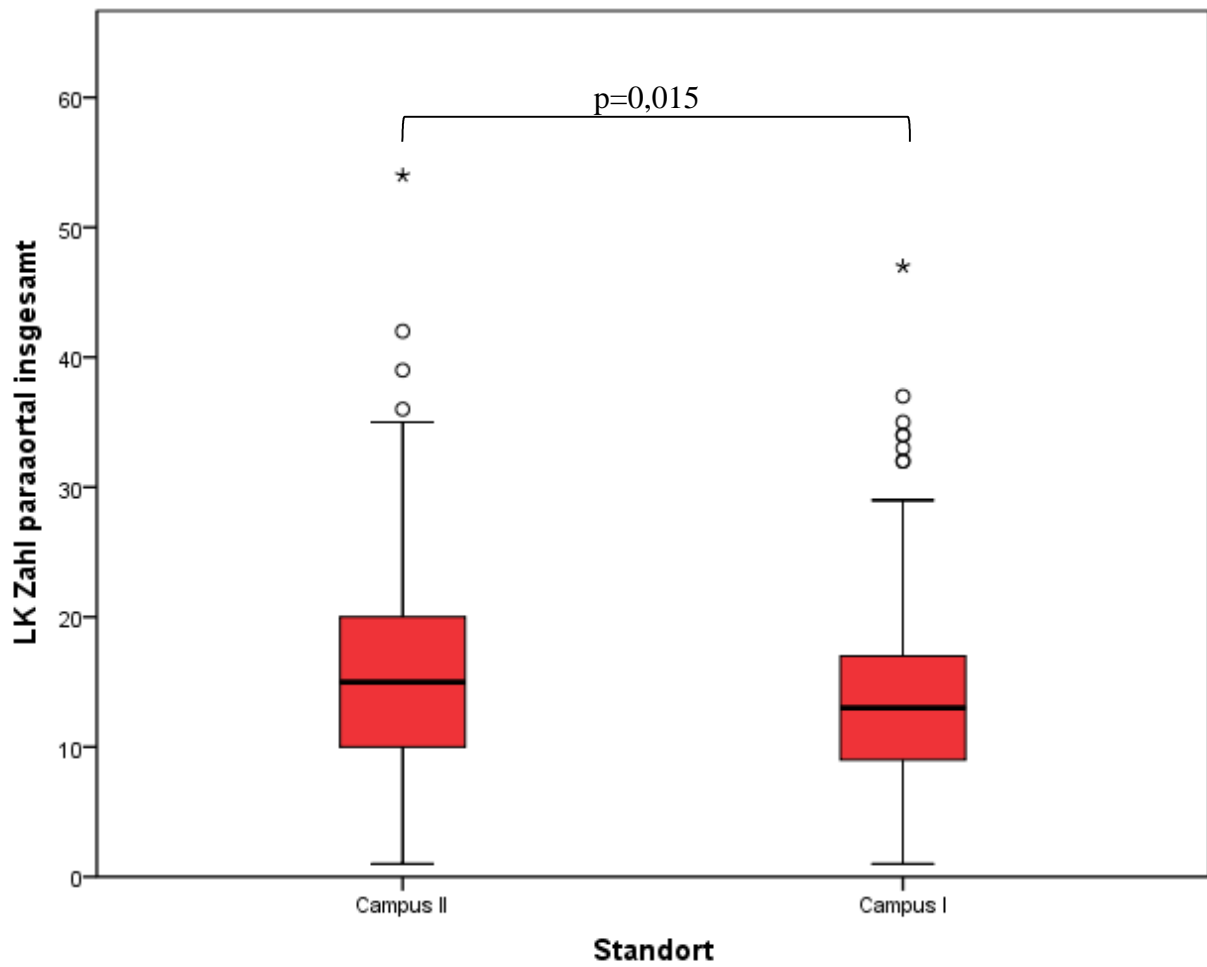


Abbildung 17: Vergleich der paraaortalen Lymphknotenanzahl pro Fall je nach Standort (Campus I: n=192; Campus II: n=173)

Wurden intraoperativ die entnommenen LK zum Schnellschnitt eingesandt, fanden sich im Durchschnitt 14.6 (SD: 8.3) LK pelvin beidseits und 10.8 (SD: 8.4) LK paraaortal beidseits. Die endgültige routinemäßige Lymphknotenuntersuchung ergab anschließend in der pelvinen Region im Durchschnitt 18.7 (SD: 8.0) LK und in der paraaortalen Region 12.5 (SD: 7.1) LK. Parametrane Lymphknoten wurden zumeist nicht zur Schnellschnittuntersuchung gesandt. Tabelle 11 fasst die Unterschiede in den Lymphknotenzahlen zwischen Schnellschnittuntersuchung und der endgültigen histologischen Untersuchung zwischen beiden Standorten zusammen.

Tabelle 11: Vergleich der Lymphknotenanzahl in der Schnellschnittuntersuchung und in der endgültigen Histologie, unterteilt nach Campi

	Campus I		Campus II	
	LK Zahl	SD	LK Zahl	SD
Pelvine LK beidseits im Schnellschnitt (n= 407)	11.7	±7.7	17.7	±7.9
Pelvine LK beidseits in endgültiger Histologie (n=617)	17.7	±8.1	19.9	±7.8
Paraaortale LK beidseits im Schnellschnitt (n=46)	11.6	±8.9	8.3	±6.1
Paraaortale LK beidseits in endgültiger Histologie (n=365)	14.2	±7.7	16.2	±8.2

Entsprechend der Indikation wurden eine pelvine und paraaortale LNE häufig gemeinsam bei einer Patientin durchgeführt. Die Zahl der dabei gewonnenen LK beider Regionen am Campus I betrug 30.5 (SD: 11.6) und am Campus II 35.9 (SD: 12.9), was ebenfalls einen signifikanten Unterschied ergab ($p < 0,0001$) (Abbildung 18).

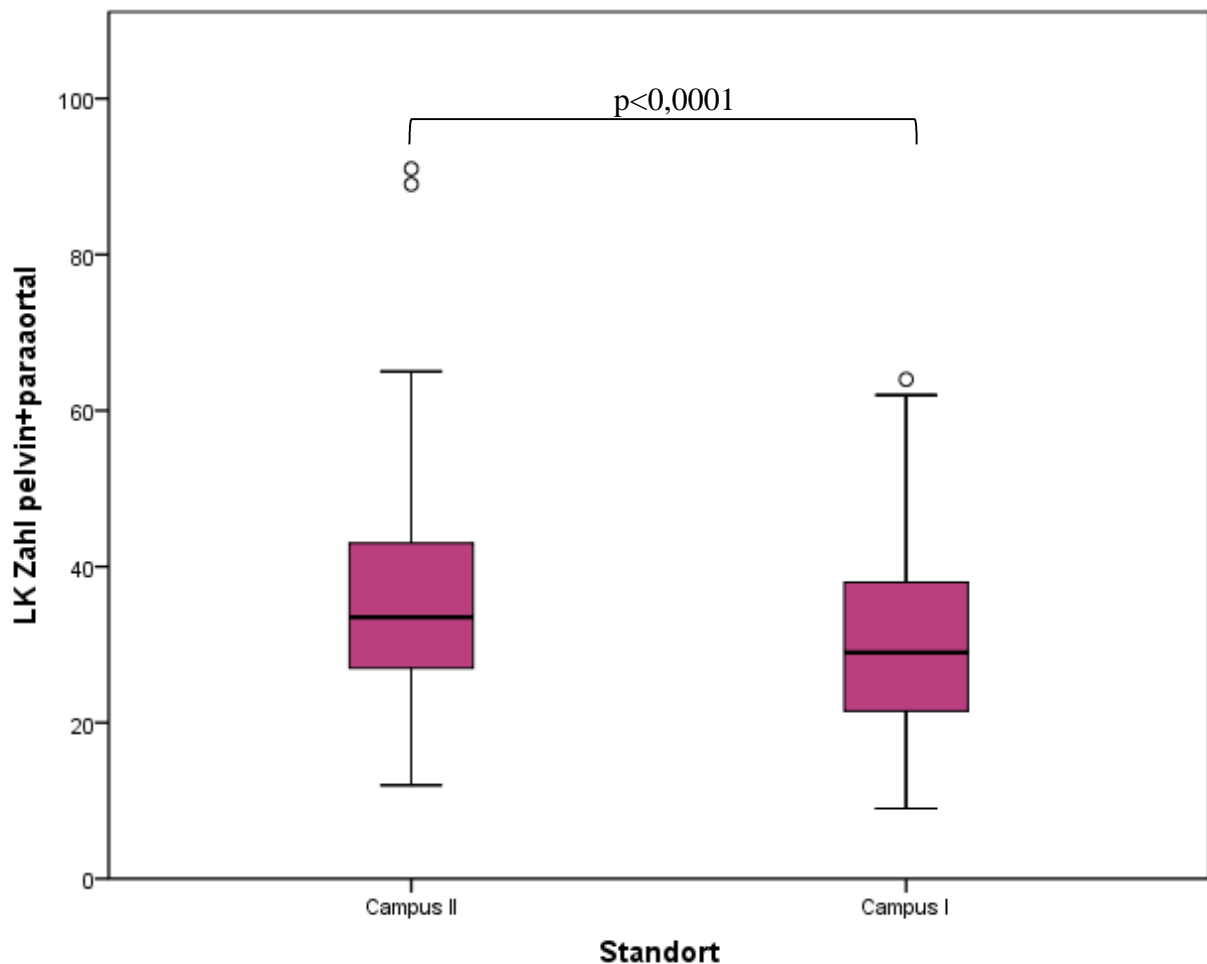


Abbildung 18: Vergleich der pelvinen + paraaortalen Lymphknotenzahl pro Fall je nach Standort (Campus I: n=180; Campus II: n=170)

5.4.4. *Lymphknotenzahl-Auswertung nach untersuchendem Pathologen*

Diese Analyse war nur durch die spezifische Struktur innerhalb der Charité Universitätsmedizin mit zwei verschiedenen Instituten für Pathologie mit separaten Teams möglich. Zudem gab es an keinem Campus einen speziellen Gynäkopathologen, so dass die Zuordnung von Operationspräparaten per Zufall an die jeweiligen Ärzte erfolgte.

An beiden Standorten waren insgesamt 62 Pathologen an der Auswertung der Präparate von pelvinen LK beteiligt und 52 Pathologen an der Untersuchung der LK aus dem paraaortalen Bereich. Die Gleichwertigkeit der Aufteilung der Pathologen an beiden Standorten ist in Tabelle 12 gezeigt.

Tabelle 12: Zahl der an der Auswertung der LNE beteiligten Pathologen an beiden Campi

	Campus I	Campus II
Auswertung pelviner LNE	31 Pathologen	31 Pathologen
Auswertung paraaortalen LNE	24 Pathologen	28 Pathologen

Abbildung 19 stellt die Lymphknotenzahlen nach pelviner LNE beidseits nach endgültiger histologischer Aufarbeitung dar, die von Pathologen am Campus I beschrieben wurde. Aus der Abbildung 19 ist eindeutig ersichtlich, dass bei 11 von 31 Pathologen (mit roter Ellipse markiert) der Median der Lymphknotenanzahl ≤ 15 Lymphknoten im pelvinen Bereich liegt. Damit erreichten am Campus I 35.5% der Pathologen bei jeweils mindestens der Hälfte der Patientinnen nicht den in den Leitlinien geforderten Standard.

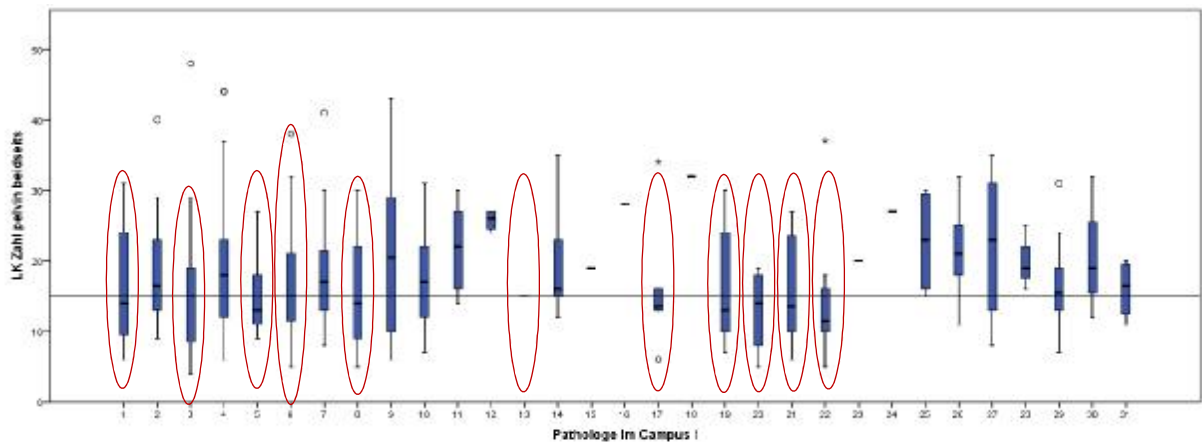


Abbildung 19: Vergleich der pelvinen Lymphknotenzahl zwischen Pathologen am Campus I (n=348). Mit roter Ellipse markiert sind die Pathologen, die die onkologischen Standards bei mindestens der Hälfte der Patientinnen nicht erreicht haben

Eine ähnliche Tendenz findet man am Campus II (Abbildung 20), wo 7 von 31 Pathologen (mit roter Ellipse gekennzeichnet) in mindestens der Hälfte der Fälle den Standard im pelvinen Bereich nicht erreicht haben und in 22.6% der Fälle ≤ 15 LK detektiert haben.

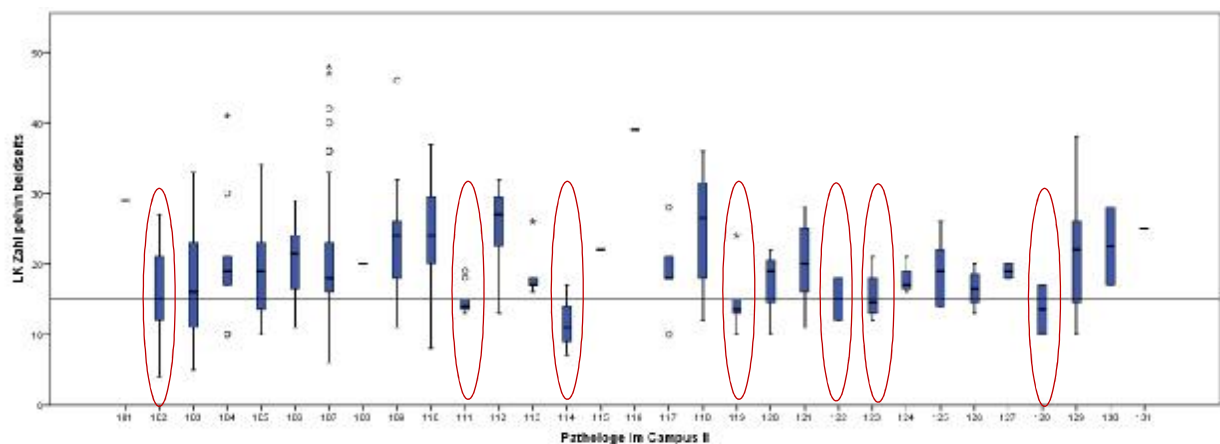


Abbildung 20: Vergleich der pelvinen Lymphknotenzahl zwischen Pathologen am Campus II (n=269). Mit roter Ellipse markiert sind Pathologen, die den onkologischen Standard bei mindestens der Hälfte der Patientinnen nicht erreicht haben

In die Auswertung der Lymphknoten aus der paraaortalen Region waren weniger Pathologen an beiden Standorten involviert. Am Campus I waren es 5 von 24 Ärzten (Abbildung 21, mit blauer Ellipse gekennzeichnet), die mindestens in der Hälfte der Präparate ≤ 10 Lymphknoten gezählt haben. Am Campus II haben 4 von 28 Pathologen

(Abbildung 22, mit blauer Ellipse gekennzeichnet) mindestens bei der Hälfte der Patientinnen ≤ 10 Lymphknoten paraaortal dokumentiert.

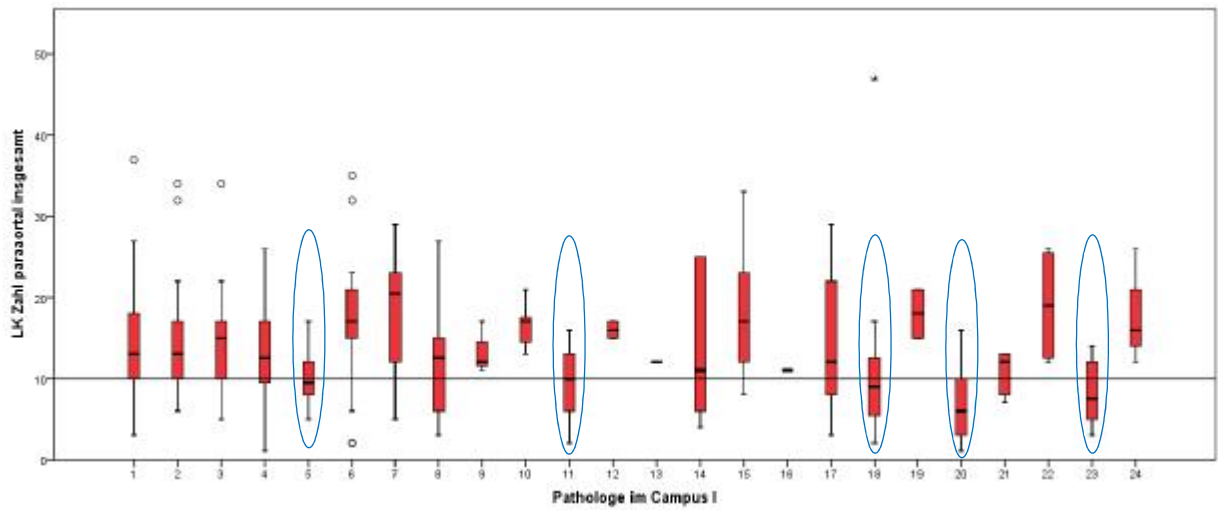


Abbildung 21: Vergleich der paraaortaler Lymphknotenzahl zwischen Pathologen am Campus I (n=192). Mit blauer Ellipse markiert sind Pathologen, die den onkologischen Standard bei mindestens der Hälfte der Patientinnen nicht erreicht haben

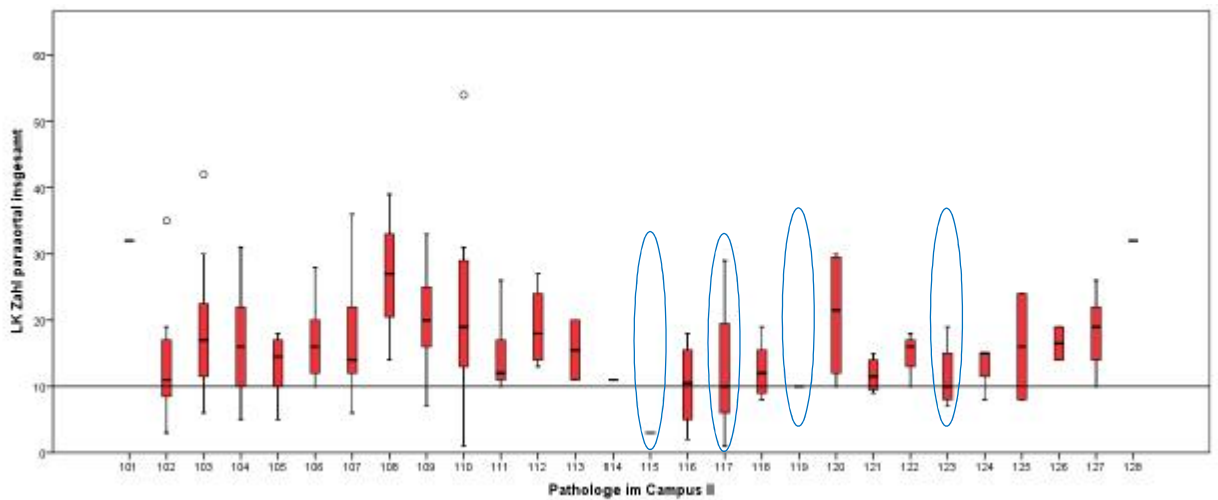


Abbildung 22: Vergleich der paraaortaler Lymphknotenzahl zwischen Pathologen am Campus II (n=173). Mit blauer Ellipse markiert sind Pathologen, die den onkologischen Standard bei mindestens der Hälfte der Patientinnen nicht erreicht haben

5.4.5. Lymphknotenzahl-Auswertung nach Erfahrungen der Pathologen

Wie bereits ausgeführt, erfolgte die Zuordnung der laparoskopisch entnommenen LK zufällig zu einem Pathologen zur histologischen Untersuchung, bei einem intraoperativen Schnellschnitt zu dem diensthabenden Kollegen in der Schnellschnittbefundung. Zudem gab es auch keine speziell für die Gynäkologie ausgebildeten Pathologen. Empirisch nahmen wir an, dass ein Pathologe nach der Bearbeitung von mindestens 10 Fällen der Lymphknoten-Auswertung als erfahrener Pathologe betrachtet werden kann. Die pelvinen LNE-Präparate wurden in 75.4% der Fälle (465 von 617 pelvinen LNE) nach dieser Sichtweise von erfahrenen Pathologen an beiden Standorten ausgewertet: am Campus I waren es fünfzehn Ärzte und am Campus II acht. Die Auswertung von paraaortalen Lymphknoten haben in 60.5% der Fälle (221 von 365 paraaortalen Lymphonodektomien) erfahrene Pathologen vorgenommen: am Campus I neun und am Campus II sieben Pathologen.

Evaluiert man das Erreichen des onkologischen Standards in Korrelation zur Erfahrung der Pathologen, so stellt sich folgender Sachverhalt dar: je erfahrener der Pathologe, desto höher die LK-Detektionsrate, was jedoch nicht für alle ärztlichen Kollegen zutrifft. Am Campus II waren alle erfahrenen Ärzte in der Lage, bei der Untersuchung des entfernten paraaortalen Gewebes immer mehr als 10 LK zu dokumentieren (Abbildung 26). Im Gegensatz dazu lag bei 22% der erfahrenen Pathologen (2 von 9 Pathologen) am Campus I in mehr als der Hälfte der Fälle die paraaortale Lymphknotenzahl ≤ 10 LK (Abbildung 24). Die erfahrenen Pathologen am Campus II waren ebenso besser in der Auswertung der pelvinen LK, so dass nur 12.5% (1 von 8 Pathologen) ≤ 15 LK gezählt haben (Abbildung 25). Im Gegensatz dazu haben 41% der Pathologen am Campus I (7 von 15 Pathologen) in mindestens der Hälfte der Fälle den onkologisch vorgeschriebenen Standard nicht erreicht, und weniger als 15 LK pelvin beschrieben (Abbildung 23).

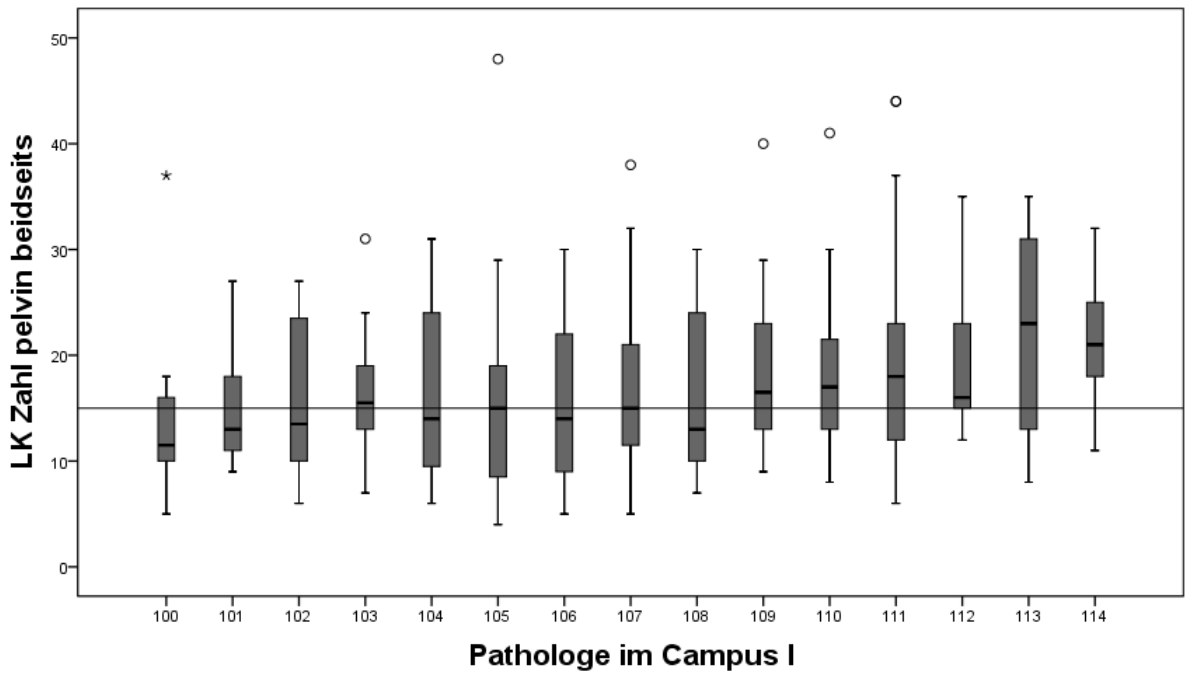


Abbildung 23: Vergleich der pelvinen Lymphknotenanzahl zwischen erfahrenen Pathologen am Campus I

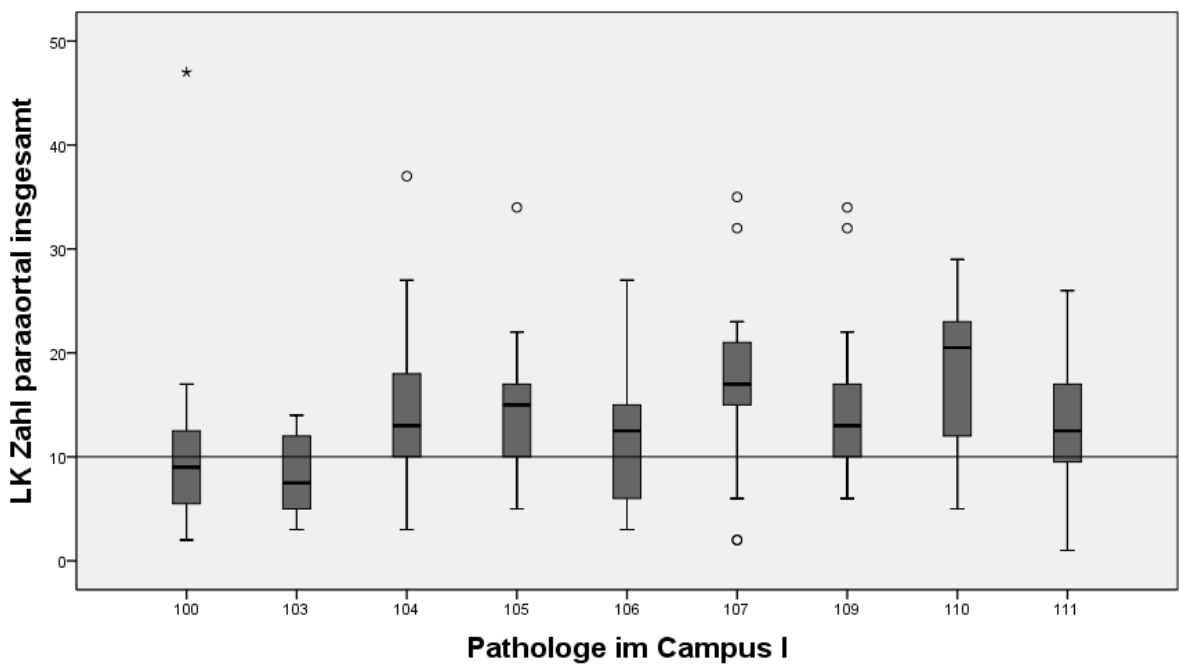


Abbildung 24: Vergleich der paraaortalen Lymphknotenanzahl zwischen erfahrenen Pathologen am Campus I

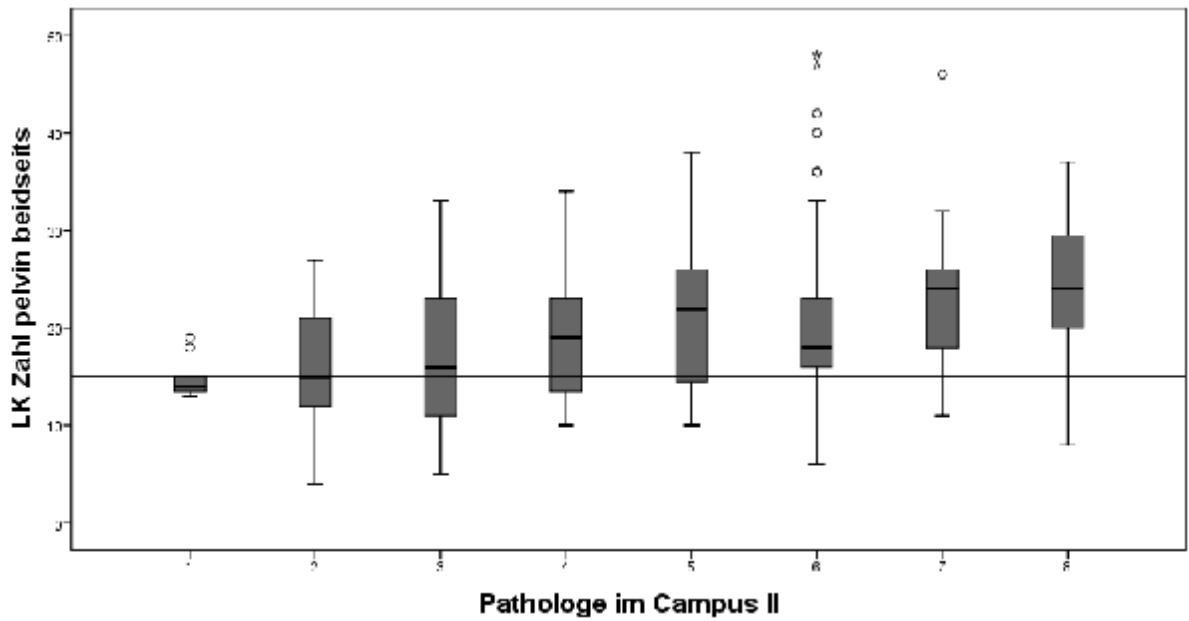


Abbildung 25: Vergleich der pelvinen Lymphknotenanzahl zwischen erfahrenen Pathologen am Campus II

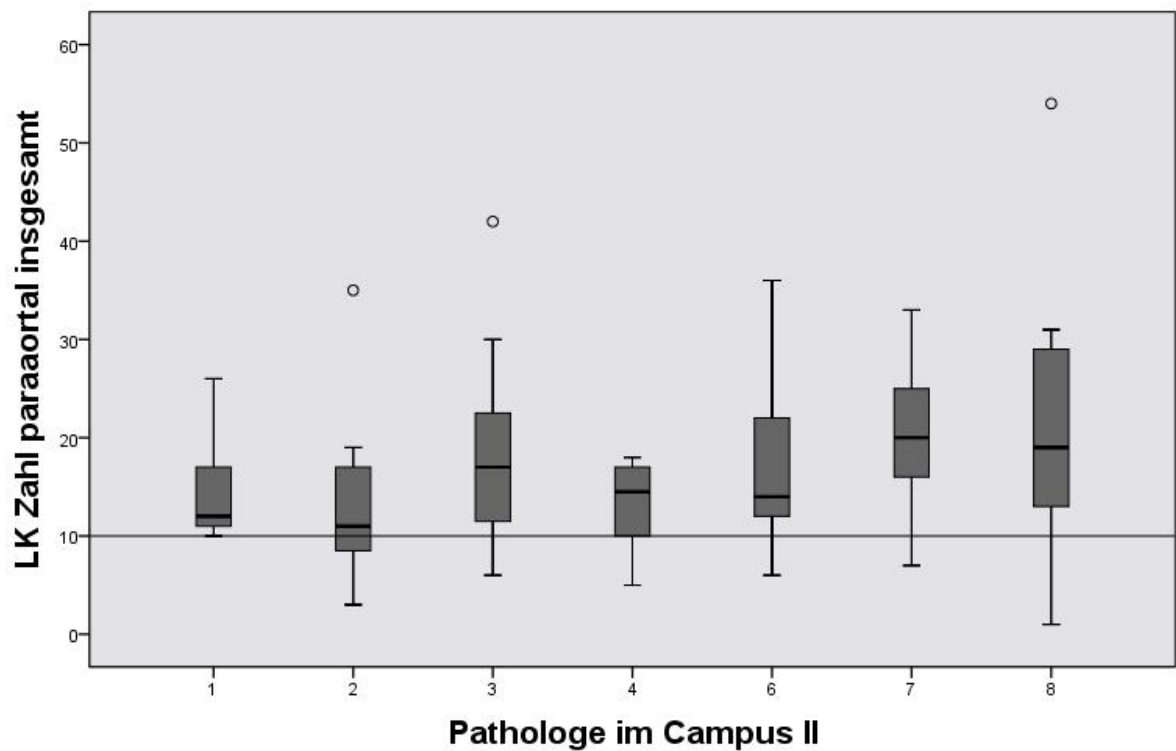


Abbildung 26: Vergleich der paraaortalen Lymphknotenanzahl zwischen erfahrenen Pathologen am Campus II

6. Diskussion

Eine Evaluation des Lymphknoten-Status gehört zum Standard bei der Behandlung von Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen. Eine leitliniengerechte Therapie sieht die Entnahme von pelvinen ± paraaortalen LK vor.

Die Exstirpation ist notwendig, da die bildgebenden Verfahren keine 100%ige Sensitivität und Spezifität in der Detektion von LK-Metastasen erreichen. Die Sensitivität der PET-CT-Untersuchung ist zwar höher als die der konventionelle CT-Untersuchung, um präoperativ befallene Lymphknoten bei Uterusmalignomen zu detektieren (Horowitz 2004; Nayot 2008; Kitajima 2009), jedoch nach wie vor nicht ausreichend, wie für das fortgeschrittene Zervixkarzinom nachgewiesen (Ramirez 2011; Le Blanc 2013).

Daher bleibt die histologische Aufarbeitung der exstirpierten LK der Goldstandard in der onkologischen Primärtherapie. Der Zugangsweg zur Lymphknotenentnahme bleibt dem Operateur und/oder dem Wunsch der Patientin überlassen. Als Hauptqualitätskriterium zählt bis heute die Zahl der gewonnenen LK, obwohl diese maßgeblich von 3 Faktoren beeinflusst wird: den anatomischen Gegebenheiten bei der Patientin, der Erfahrung des Operateurs und der histologischen Aufarbeitung durch den untersuchenden Pathologen. In den Leitlinien der DGGG wird eine Mindestanzahl von 15 LK pelvin und 10 LK paraaortal gefordert, um den onkologischen Standard zu erfüllen, wobei dies sicher eine Kompromissangabe darstellt. Solange jedoch nicht eine Bild- und/oder Videodokumentation der LNE-Areale am Ende der Operation als Qualitätskriterium anerkannt ist, bleibt die im pathologischen Befund dokumentierte Lymphknotenanzahl ein wichtiges Kriterium für die Operationsqualität des gynäkologischen Onkologen. Bisher wurden in der Literatur die Faktoren, die die LK-Anzahl nach gyn.-onkologischen Eingriffen beeinflussen, kaum evaluiert. Aufgrund der organisatorischen Gegebenheiten an der Charité Universitätsmedizin war es das Ziel unserer Studie, multiple Faktoren, die die Anzahl der Lymphknoten nach transperitonealer laparoskopischer LNE bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen beeinflussen könnten, systematisch zu evaluieren.

Das invasive Zervixkarzinom tritt überwiegend bei Frauen im mittleren Lebensalter auf. Es zeigen sich zwei Gipfel in der Altersverteilung. Die Diagnose wird zumeist zwischen

dem 35. und 54. Lebensjahr gestellt sowie im Alter ab 65 Jahren² (Canavan 2000; Petignat 2007). Endometriumkarzinome und Ovarialkarzinome treten typischerweise im perimenopausalen Alter auf (Cramer 2012). In unserer Studie war die Altersverteilung der Patientinnen vergleichbar mit den Daten der Allgemeinpopulation. Das untersuchte Kollektiv kann damit als repräsentativ eingestuft werden.

Es ist anzunehmen, dass es anatomische Unterschiede bei Patientinnen gibt, die zu einer unterschiedlichen Zahl von Lymphknoten bei der jeweiligen Patientin führt. Diese Behauptung wurde jedoch nie gezielt evaluiert und kann nicht mit Studien unterlegt werden. Aus einer Untersuchung an Kadavern ist bekannt, dass in der Beckenregion bei sehr extensiver Lymphonodektomie zwischen 10 und 53 LK gefunden werden können. Dabei ist anzumerken, dass diese Zahlen stabil und unabhängig von Geschlecht oder Alter waren (Davies 2013).

In einigen Studien wurden die identischen Lymphknoten-Präparate zu verschiedenen Pathologen geschickt. Es kam zu unterschiedlichen Angaben der LK-Anzahl. Die Anzahl der resezierten LK bei en-bloc-Entfernungen wurde jedoch bisher nicht evaluiert (Benedetti-Panici 1993 und 1996; Marnitz 2006). Urologische Studien zeigen, dass bei der en-bloc-Entfernung mehr LK exstirpiert werden als bei der Entnahme in verschiedenen Fraktionen (Bochner, 2001; Stein, 2007). Andere Kollegen plädieren für eine Entnahme der LK in separaten Teilen, um den untersuchenden Pathologen indirekt zu einer größeren Genauigkeit zu veranlassen. In unserer Studie wurde das entfernte LK-Gewebe immer en-bloc entfernt, um eine Zerstörung oder Ruptur von Lymphknoten zu vermeiden. In einer japanischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei der offenen chirurgischen LNE in einem Kollektiv von 260 Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Endometriumkarzinom oder Ovarialkarzinom bei der Einsendung der LK für die histologische Untersuchung in sechs Fraktionen 17 – 92 LK pelvin (in Mittel 45 LK) und 6 – 69 LK paraaortal (in Mittel 25 LK) gefunden wurden. Die gleiche Studie hat auch Einflussfaktoren auf die Anzahl der LK untersucht und kam zu dem Schluss, dass bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom der BMI ein unabhängiger Faktor ist, der die Anzahl der Lymphknoten erhöht (Hareyama 2012). Ähnliche Tendenzen konnten

² 2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und DGGG

interessanterweise Kollegen bei einer retrospektiven Analyse von 255 Patienten mit urologischen Malignomen finden. Je höher der BMI war, desto mehr LK wurden detektiert (Thompson 2012). Die These, dass man bei Patientinnen mit höherem BMI mehr LK findet kann, konnte in unserer Studie nicht untermauert werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in unserer Klinik die laparoskopische LNE auch bei sehr adipösen Patientinnen (bis BMI 72.4) durchgeführt wurde, so dass hier keine Bias gegenüber den offen-chirurgischen Zugangswegen bestanden. Es fand sich eine statistisch nicht signifikante Tendenz, dass bei höherem Alter der Patientinnen und höherem BMI weniger LK detektiert werden. In unserer Analyse wurden aber mehr LK bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom entfernt. Dies ergibt sich aber eher aus der zusätzlichen parametranen LNE bei diesen Patientinnen.

Die LNE bei gynäkologischen Karzinomen könnte auch eine therapeutische Bedeutung haben, wie Überlebensdaten nach extensiver LNE bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom zeigen konnten. In einer japanischen Studie konnte ein verbessertes OS bei Patientinnen mit Endometriumkarzinomen aus der mittleren und hohen Risiko-Gruppe beobachtet werden, wenn zusätzlich zu der pelvinen LNE eine paraaortale LNE durchgeführt wurde (Todo 2010). Bei Frauen mit Endometriumkarzinomen der low risk Gruppe hatte die paraaortale LNE keinen Benefit im OS. Die Entnahme der paraaortalen LK verbesserte das Überleben auch unabhängig von der adjuvanten Therapie (Todo 2013). In einer Studie von Huang et al. an 961 Patientinnen wurde retrospektiv der Einfluss der entfernten LK-Anzahl in der Paraaortalregion analysiert. Dabei zeigte sich, dass die Fünf-Jahres-Überlebensrate mit der Anzahl der entfernten LK signifikant steigt. In Fällen, bei denen unter 10 LK paraaortal entfernt wurden, lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 34.4%; bei 11-20 LK lag die Rate bei 62.4%; bei mehr als 20 entfernten LK stieg die Rate auf 79.6% (Huang, 2013).

Eine adäquate Anzahl entfernter LK ist zudem ein Kriterium für oder gegen eine adjuvante Therapieempfehlung. Eine weiterführende Therapie, z.B. eine Radiatio, wird von manchen Autoren empfohlen, wenn die LK-Anzahl paraaortal unter 10 tumorfreien LK liegt (May 2013).

Vor kurzem wurden auch die ersten Daten von 120 Frauen mit einem Zervixkarzinom zur LK-Anzahl und deren Einfluss auf die Überlebensrate publiziert. Die Autoren führen aus, dass die entfernte LK-Anzahl ein unabhängiger Einflussfaktor auf die Überlebensrate der Patientinnen ist, die ausschließlich eine radikale Hysterektomie erhalten haben (Chen 2013). Zur Prognose-Abschätzung bei den Patientinnen mit nodal metastasiertem Zervixkarzinom wird von Chen et al. empfohlen, eine Ratio aus positiven LK und der Gesamtzahl der entfernten LK zu berechnen (Chen 2013). Daten von prospektiv randomisierten Studien zum Thema der Lymphknotenzahl auf die Prognose existieren jedoch für keine gynäkologische Tumorentität.

Weiterer Einflussfaktor auf die LK-Menge sind die Fähigkeiten und Erfahrungen des Operateurs. Zunächst ist anzunehmen, dass ein erfahrener Operateur mehr Lymphknoten entfernt (Dottino 1999). Laparoskopische LNE wurden von Querleu und seinen Mitarbeitern im Jahr 1991 beschrieben (Querleu 1991). Seitdem fand die laparoskopische Technik Einzug in die verschiedenen gyn.-onkologische Zentren weltweit. Studien zeigten, dass die Lernkurve nach 20 – 50 durchgeführten LNE abflacht, egal ob ein transperitonealer, retroperitonealer oder Roboter-assistierter Zugang gewählt wird (Altgassen 2000; Dowdy 2008; Seamon 2009). In einer kleineren Beobachtung konnte gezeigt werden, dass bereits nach neun selbstständig durchgeführten Operationen die Operationszeit, der Blutverlust und die Komplikationsrate signifikant sinken und auch die Anzahl der entfernten Lymphknoten statistisch signifikant ansteigt (Tahmasbi Rad 2013). Eine der Stärken dieser Analyse ist, dass die pelvinen und/oder paraaortalen LNE insgesamt nur von drei erfahrenen Operateuren durchgeführt wurden. Jeder der Operateure hatte zuvor mindestens 100 derartiger Operationen durchgeführt, bevor die Fälle in die Auswertung eingeschlossen wurden (Köhler 2004). Außerdem operierten alle drei Operateure nach einer identischen, standardisierten Technik. Die anatomischen Nomenklaturen waren einheitlich. Man kann demnach von einer gleichwertigen Operation bei den jeweiligen Operateuren ausgehen, was sich an annähernd gleichen Ergebnissen der Operateure in der pelvinen als auch in der paraaortalen Region zeigt. Der in den Deutschen Leitlinien geforderte onkologische Standard wurde von allen Operateuren erfüllt.

Der onkologische Standard zur Durchführung einer LNE im Rahmen gyn-onkologischer Eingriffe ist international nicht einheitlich. Es existiert eine Vielfalt von Klassifikationen. In verschiedenen Ländern wird die geforderte Anzahl der Lymphknoten anders oder gar nicht definiert. Es fehlt ein standardisierter internationaler Konsensus. In Tschechien werden onkologisch mindestens 20 Lymphknoten in der pelvinen Region und 10 Lymphknoten in der paraaortalen Region gefordert (Rob 2004). Die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie in Deutschland begrenzen diese Anzahl auf 15 Lymphknoten pelvin und 10 Lymphknoten paraaortal. In Frankreich wird die Anzahl der geforderten Lymphknoten gar nicht in einer Leitlinien definiert. Aus Mitteilungen der Kollegen aus Frankreich ist bekannt, dass ein Erreichen von mindestens 20 Lymphknoten pelvin und 15 Lymphknoten paraaortal gefordert wird (D. Querleu, persönliche Kommunikation). Die niedrigste Anzahl der Lymphknoten wird in den USA gefordert. Dort sollten die Onkologen bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinomen mindestens acht pelvine Lymphknoten (jeweils vier von jeder Seite) und ein bis zwei Lymphknoten aus der paraaortalen Region entfernen (Abu-Rustum 2008).

Dementsprechend werden in der Literatur sehr verschiedene Termini für das Ausmaß der Radikalität einer LNE verwendet. Man unterscheidet grundsätzlich eine komplette oder radikale bzw. systematische LNE von einem LK-Sampling. In unserer Studie wurden die Sampling- und reinen Sentinellymphknoten-LNE nicht in die Analyse eingeschlossen. Auch die zu entnehmende Zahl der LK bei kompletter oder radikaler LNE ist nicht einheitlich in Studien beschrieben. Bei einem Endometriumkarzinom gelten nach Cragun 11 LK und nach Lutman 12 LK in der pelvinen Region als eine adäquate Anzahl sowie mindestens drei paraaortale LK (Cragun 2005; Lutman 2005). In zwei später publizierten randomisierten Studien über die Wertigkeit einer pelviner LNE bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom wurden in der ASTEC Studie im Mittel 12 LK (Kitchener 2009) und von Benedetti-Panici 30 LK pelvin beschrieben (Benedetti Panici 2009). In der japanischen SEPAL Studie wurden Mittelwerte von 59 pelvinen LK und 23 paraaortalen LK erreicht (Todo 2010). Ähnliche Differenzen in der Lymphknotenanzahl wurden auch bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom beobachtet. In den operablen Stadien wurde die Entnahme von 12 bis 25 pelvinen LK beschrieben (Hertel 2003; Marnitz 2005; Gil-Moreno 2005; Puntambekar 2007; Boggess 2008; Maggioni 2009). In den

fortgeschrittenen Stadien variierte der Mittelwert der entfernten paraaortalen LK zwischen 5 und 15 und wurde im Sinne einer Staginguntersuchung betrachtet (Vidaurreta 1997; Leblanc 2005; Persson 2009). Schlaerth hat ein interessantes Studienprotokoll zum Unterschied zwischen laparoskopischer und offener Lymphonodektomie konzipiert. Den Patientinnen wurden laparoskopisch und offen LK entfernt und die entnommene Anzahl von LK auf Gleichwertigkeit der Methoden verglichen. Der Mittelwert von 12.1 LK in der paraaortalen Region und der Mittelwert von 32.1 LK in der pelvinen Region mit der laparoskopischen Operationstechnik sind mit der per Laparotomie entfernten LK-Anzahl vergleichbar (Schlaerth 2002).

Querleu und Morrow haben eine neue Nomenklatur der LNE vorgeschlagen, die anatomische und klinische Aspekte miteinander vereint (Querleu und Morrow 2008). Diese Klassifikation kommt der von uns durchgeführten Technik der laparoskopischen LNE am nächsten. Die neue Klassifikation hilft bei der Vereinheitlichung und Standardisierung der LNE in der gynäkologischen Onkologie und lässt so einen Vergleich zwischen Operateuren und verschiedenen gyn-onkologischen Zentren zu.

Einen sehr wesentlichen Faktor der Lymphknotenzahl stellt die pathologische Aufarbeitung des entnommenen Lymphknoten-Fettgewebes durch den Pathologen dar. Die von vielen Operateuren angenommene Korrelation zwischen Anzahl der LK und untersuchendem Pathologen wurde bisher kaum evaluiert. In unserer Studie konnten wir zwei separate Institute für Pathologie an zwei Campi der Charite vergleichen. Das entnommene LK-Gewebe von drei Operateuren wurde durch Mitarbeiter zweier verschiedener pathologischer Institute unabhängig voneinander bearbeitet. Beide Institute hatten zusätzlich zu den allgemeinen Standards auch ihre internen Standards. Dass es sich um eine retrospektive Evaluation der Fälle handelt, hatte den Vorteil, dass die Pathologen ohne Einfluss arbeiteten. Alle LK-Präparate wurden zufällig auf verschiedene Pathologen verteilt, was ebenfalls einen Bias ausschließt. 41% der Pathologen in unserer Studie erreichten den in Deutschland angenommenen onkologischen Standard für die Lymphknoten-Anzahl nicht. Diese hohe Rate zeigt an, dass in der adäquaten pathologischen Untersuchung ein enormes Potential der onkologischen Aussage liegt und eine Standardisierung hier dringend erforderlich ist. Eine Verbesserung in der histologischen Aufarbeitung der Lymphknoten ist unserer

Meinung nach dann zu erwarten, wenn für die gynäkologische Pathologie eine Spezialisierung der jeweiligen Pathologen vorgesehen wird, da Kollegen und Kolleginnen, die mehr als 10 Lymphknotenuntersuchungen durchgeführt hatten, signifikant mehr LK dokumentiert haben. Zusätzlich wäre es sinnvoll, für die Bearbeitung eines Schnellschnittes und für die endgültige Bearbeitung des entfernten Gewebes den gleichen Pathologen einzuteilen. Obwohl aus organisatorischen Gründen schwieriger umzusetzen, würde dies doch zu einer erheblichen Verbesserung der Prozessqualität führen.

Der Operateur sollte eine Rückmeldung über eine niedrige Anzahl der LK kritisch bewerten, falls eine radikale LNE erfolgt ist. Foto- oder Videodokumentation könnte zur chirurgischen Akkuratess-Prüfung dienen (Altgassen 2000). Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten zur Qualität der LNE legen die dringende Forderung nach einer engen Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen und Pathologen nahe. Diese Kommunikation könnte durch die intraoperative Bilddokumentation unterstützt werden.

Die Limitierung unserer Studie liegt in der retrospektiven Auswertung der Daten und der Heterogenität der gynäkologischen Malignome, die ausgewertet wurden. Demgegenüber wurde durch die retrospektive Analyse ein Bias in der Auswertung vermieden, da sowohl die durchgeführten Operationen als auch die histologische Aufarbeitung im klinischen Alltag ohne Studiencharakter erfolgten, so dass man von einer alltäglichen, unbeeinflussten Situation ausgehen kann. Zudem erlaubt die Größe des Untersuchungskollektives valide Aussagen.

Zusammenfassend ist dies die umfassendste Evaluierung von verschiedenen Einflussfaktoren, insbesondere der pathologischen Aufarbeitung des entnommenen Gewebes, auf die Lymphknotenzahl als onkologisches Qualitätskriterium bei Patientinnen nach laparoskopischer LNE.

7. Schlussfolgerungen

- Die Anzahl der entfernten Lymphknoten wird als Qualitätsmarker gynäkologisch-onkologischer Operationen benutzt, aber stellt kein stabiles und zuverlässiges Kriterium dar.
- Verschiedene Faktoren beeinflussen die dokumentierte Zahl entnommener Lymphknoten, wie Tumorentität, BMI, operative Technik, Erfahrung des Operateurs, anatomische Gegebenheiten und die pathologische Aufarbeitung. Bei vergleichbaren Voraussetzungen kommt dem untersuchenden Pathologen eine entscheidende Rolle für die endgültige Lymphknoten-Anzahl zu.
- Erfahrene Pathologen finden signifikant mehr Lymphknoten als weniger erfahrene Pathologen. Daher wäre die Untersuchung entnommener Lymphknoten durch ein oder mehrere Pathologen mit der Spezialisierung für gynäkologische Onkologie hilfreich.
- Die Kommunikation zwischen Operateur und Pathologen muss verbessert werden, um eine hohe onkologische Qualität erreichen zu können.
- Als Benchmark für die Radikalität einer pelvinen ± paraaortalen LNE sollte zukünftig eine Bild- und/oder Videodokumentation der Operationen dienen. Die Anzahl der entfernten Lymphknoten allein kann immer nur als Surrogat-Marker benutzt werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Abu-Rustum N, Iasonos A, Zhou Q, et al. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:457.e1–e6.
2. Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Nos C, Lecuru F. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *EJSO* 2013;39:81-86.
3. Altgassen C, Possover M, Krause N, Plaul K, Michels W, Schneider A. Establishing a new technique of laparoscopic plevic and paraaortic lymphadenectomy. *Obstet Gynecol* 2000;95:348–352.
4. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study. *Lancet* 2009;373:125–136.
5. Bartel M. Die Retroperitoneoskopie. Eine endoskopische Methode zur Inspektion und bioptischen Untersuchung des retroperitonealen Raumes. *Zentralbl Chir.* 1969;94(12):377-83.
6. Benedetti-Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy versus no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707–1716.
7. Benedetti-Panici P, Greggi S, Maneschi F, et al. Anatomical and pathological study of retroperitoneal nodes in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:150–154.
8. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systemic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1996;62:19–24.
9. Bochner BH, Herr HW, Reuter VE. Impact of separate versus en bloc pelvic node dissection on the number of lymph nodes retrieved in cystectomy specimens. *J Urol.* 2001;166:2295-2296.
10. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, et al. A case control study of robotic-assisted type III radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection compared with open radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:357.e1–e7.

11. Brudie LA, Backes FJ, Ahmad S, et al. Analysis of disease recurrence and survival for women with uterine malignancies undergoing robotic surgery. *Gynecol Oncol*. 2013;128:309-15.
12. Canavan TP, Doshi NR. Cervical cancer. *Am Fam Physician*. 2000;61(5):1369-76.
13. Cardenas-Goicoechea J, Soto E, Chuang L, Gretz H, Randall TC. Integration of robotics into two established programs of minimally invasive surgery for endometrial cancer appears to decrease surgical complications. *J Gynecol Oncol*. 2013;24:21-8.
14. Chen Y, Zhang L, Tian J, Fu X, Ren X, Hao Q. Significance of the absolute number and ratio of metastatic lymph nodes in predicting postoperative survival for the International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IA2 to IIA cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(1):157-63.
15. Chen Y, Zhang L, Tian J, Ren X, Hao Q. Combining the negative lymph nodes count with the ratio of positive and removed lymph nodes can better predict the postoperative survival in cervical cancer patients. *Cancer Cell Int*. 2013;13(1):6.
16. Childers JM, Hatch KD, Tran AN, Surwit EA. Laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol*. 1993;82(5):741-7.
17. Childers JM, Surwit EA. Current status of operative laparoscopy in gynecologic oncology. *Oncology (Willston Park)*. 1993;7(11):47-51.
18. Chu KK, Chang SD, Chan FT, Soon YK. Laparoscopic surgical staging in cervical cancer—preliminary experience among Chinese. *Gynecol Oncol* 1997;64:49–53.
19. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3668–3675.
20. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(1):1-12.
21. Dargent D. A new future for Schauta's operation through pre-surgical retroperitoneal pelviscopy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1987;8:292-6.
22. Davies JD, Simons CM, Ruhotina N, Barocas DA, Clark PE, Morgan TM. Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. *Urology*. 2013;81(2):358-63.

23. Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Stand 01.01.2008 (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-034.html>).
24. Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Stand 01.06.2008 (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-059.html>).
25. Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Stand 01.01.2008 (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-033.html>).
26. Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Stand 01.05.2007 (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-035.html>).
27. Dottino PR, Tobias DH, Beddoe A, Golden AL, Cohen CJ. Laparoscopic lymphadenectomy for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 1999;73(3):383-8.
28. Dowdy SC, Aletti G, Cliby WA, Podratz KC, Mariani A. Extra-peritoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy – a prospective cohort study of 293 patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:418–424.
29. Fagotti A, Fanfani F, Ercoli A, Giordano MA, Sallustio G, Scambia G. Postoperative ileus after para-aortic lymphadenectomy: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;104(1):46-51.
30. Giede C, Le T, Power P; SOGC-GOC-SCC Policy and Practice Guideline Committee. The role of surgery in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(4):370-1.
31. Gil-Moreno A, Puig O, Perez-Benavente MA, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy (type II-III) with pelvic lymphadenectomy in early invasive cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:113–120.
32. Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG and Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before

- chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma. *Cancer* 2008;112:1954-1963.
33. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, Bentivegna E, Pautier P, Deandreis D, Querleu D, Haie-Meder C, Leblanc E. Prospective Multicenter Study Evaluating the Survival of Patients with Locally Advanced Cervical Cancer Undergoing Laparoscopic Para-Aortic Lymphadenectomy before Chemoradiotherapy in the Era of Positron Emission Tomography Imaging. *J Clin Oncol* 2013;31:3026-3033.
 34. Hald T, Rasmussen F. Extraperitoneal pelviscopy: a new aid in staging of lower urinary tract tumors. *J Urol.* 1980;124(2):245-8.
 35. Hareyama H, Ito K, Watanabe S, et al. Factors influencing the number of pelvic and para-aortic lymph nodes removed in surgical treatment of endometrial and ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(9):1577-84.
 36. Herd J, Fowler JM, Shenson D, Lacy S, Montz FJ. Laparoscopic para-aortic lymph node sampling: development of a technique. *Gynecol Oncol.* 1994;44(3):271-6.
 37. Hertel H, Köhler C, Michels W, Possover M, Tozzi R, Schneider A. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:505–511.
 38. Höckel M. New concepts for surgical therapy of cervical carcinoma. *Pathologe.* 2005;26(4):276-82.
 39. Horowitz NS, Dehdashti F, Herzog TJ, et al. Prospective evaluation of FDG-PET for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;95(3):546-51.
 40. Huang CY, Ho CM, Chen YL, You SL, Chen CA, Cheng WF. Impact of lymphadenectomy in uterine endometrioid carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(4):350-7.
 41. Kaufmann M (ed): Deutsche Krebsgesellschaft. Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. München, Zuckschwerdt Verlag, 2006.
 42. Klemm P, Marnitz S, Köhler C, Braig U, Schneider A. Modification of radiotherapy due to laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients with vulvar cancer and positive groin nodes. *Gynecol Oncol* 2005;99:101-105.

43. Kimmig R, Iannaccone A, Buderath P, Aktas B, Wimberger P, Heubner M. Definition of compartment based radical surgery in uterine cancer-part I: therapeutic pelvic and paraortic lymphadenectomy by Michael höckel translated to robotic surgery. *Obstet Gynecol*. 2013 Mar 25, Epub ahead of print.
44. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Sugimura K. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *Eur Radiol*. 2009;19(6):1529-36.
45. Köhler C, Klemm P, Schau A, et al. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic lymphadenectomies. *Gynecol Oncol* 2004;95:52–61.
46. Kreienberg R, Ludwig H. 125 Jahre Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer, 2011:152.
47. Lanvin D, Elhage A, Henry B, Leblanc E, Querleu D, Delobelle-Deroide A. Accuracy and safety of laparoscopic lymphadenectomy: an experimental prospective randomized study. *Gynecol Oncol*. 1997;67(1):83-7.
48. Leblanc E, Narducci F, Chevalier A, Taieb S, Castelain B, Querleu D. Pretherapeutic laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinomas: technique and results. *Gynecol Oncol* 2005;99:S157–S158.
49. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol* 2006;102:92–97.
50. Maggioni A, Minig L, Zanagnolo V, et al. Robotic approach for cervical cancer: comparison with laparotomy. A case control study. *Gynecol Oncol* 2009;115:60–64.
51. Marnitz S, Köhler C, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A. German Association of Gynecologic Oncologists (AGO): Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:35–44.
52. Marnitz S, Köhler C, Roth C, Füller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2005;99:536–544.

53. May T, Shoni M, Vitonis AF, Quick CM, Growdon WB, Muto MG. The role of para-aortic lymphadenectomy in the surgical staging of women with intermediate and high-risk endometrial adenocarcinomas. *Int J Surg Oncol*. 2013;Epub 2013 Feb 27.
54. Nayot D, Kwon JS, Carey MS, Driedger A. Does preoperative positron emission tomography with computed tomography predict nodal status in endometrial cancer? A pilot study. *Curr Oncol*. 2008;15(3):123-5.
55. Nezhat CR, Burrell MO, Nezhat FR, Benigno BB, Welander CE. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(3):864-5.
56. Panici PB, Scambia G, Baiocchi G, Matonti G, Capelli A, Mancuso S. Anatomical study of para-aortic and pelvic lymph nodes in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol*. 1992;79(4):498-502.
57. Papadia A, Remorgida V, Salom EM, Ragni N. Laparoscopic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in gynecologic oncology. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004;11(3):297-306.
58. Persson J, Reynisson P, Borgfeldt C, Kannisto P, Lindahl B, Bossmar T. Robotic assisted laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy with short and long term morbidity data. *Gynecol Oncol* 2009;113:185–190.
59. Petignat P, Roy M. Diagnosis and management of cervical cancer. *BMJ*. 2007;335:765-8.
60. Possover M, Krause N, Drahonovsky J, Schneider A. Left-sided suprarenal retrocrural para-aortic lymphadenectomy in advanced cervical cancer by laparoscopy. *Gynecol Oncol*. 1998;71(2):219-22.
61. Possover M, Krause N, Plaul K, Kühne-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.
62. Puntambekar SP, Palep R, Puntambekar SS, et al. Laparoscopic total radical hysterectomy by the PUNE technique: our experience of 248 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:682-9.
63. Querleu D, Leblanc E, Castelein B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:579–581.

64. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297–303.
65. Querleu D, Leblanc E, Catron 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;195:1287-1292.
66. Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, Euscher ED, Munsell MF, Coleman RL, Soliman PT, Schmeler KM, Frumovitz M, Ramondetta LM. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. *Cancer* 2011;117(9):1928-34.
67. Reich H, McGlynn F, Wilkie W. Laparoscopic management of stage I ovarian cancer. A case report. *J Reprod Med.* 1990;35(6):601-4.
68. Reich H. New techniques in advanced laparoscopic surgery. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1989;3(3):655-81.
69. Reynisson P, Persson J. Hospital costs for robot-assisted laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2013 Apr 17, epub ahead of print.
70. Rob L, Svoboda B, Robova H, et al. Guidelines for malignant gynecologic tumors – primary complex therapy in operable stages of malignant tumors of uterus cervix. *Ceska Gynekol* 2004;69:376–383.
71. Scheussler WW, Vancaillie TG, Reich H, Griffith DP. Transperitoneal endosurgical lymphadenectomy in patients with localized prostate cancer. *J Urol.* 1991;145(5):988-91.
72. 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;85:81–88.
73. Schneider A, Possover M, Kühne-Heid R, Krause N. Laparoskopische paraaortale und pelvine Lymphonodektomie. *Gynäkologe.* 1997;30:483-99.
74. Scribner DR Jr, Walker JL, Johnson GA, McMeekin SD, Gold MA, Mannel RS. Laparoscopic pelvic and paraaortic lymph node dissection: analysis of the first 100 cases. *Gynecol Oncol.* 2001;82(3):498-503.

75. Seamon LG, Fowler JM, Richardson DL, et al. A detailed analysis of the learning curve: robotic hysterectomy and pelvic-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:162–7.
76. Stein JP, Penson DF, Cai J, et al. Radical cystectomy with extended lymphadenectomy: evaluating separate package versus en bloc submission for node positive bladder cancer. *J Urol.* 2007;177:876-882.
77. Su TH, Wang KG, Yang YC, Hong BK, Huang SH. Laparoscopic para-aortic lymph node sampling in the staging of invasive cervical carcinoma: including a comparative study of 21 laparotomy cases. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;49(3):311-8.
78. Thompson RH, Carver BS, Bosl GJ, et al. Body mass index is associated with higher lymph node counts during retroperitoneal lymph node dissection. *Urology.* 2012;79:361-4.
79. Todo Y, Kato H, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:1165–1172.
80. Todo Y, Sakuragi N. Methodological considerations in the analysis of the therapeutic significance of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013;52(1):8-13.
81. Vergote I, Amant F, Berteloot P, Van Gramberen M. Laparoscopic lower para-aortic staging lymphadenectomy in stage IB2, II, and III cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12(1):22-6.
82. Vidaurretta J, Bermúdez A, di Oaola G, Sardi J. Laparoscopic staging in locally advanced cervical carcinoma: a new possible philosophy? *Gynecol Oncol* 1999;75(3):366–371.

9. Anhang

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Jekaterina Vasiljeva, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Der Einfluss der histologischen Aufarbeitung auf die Lymphknotenzahl als onkologischer Parameter im Rahmen der laparoskopischen Lymphonodektomie bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren*“ 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 Vorträge anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultate (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum: 01.10.2013

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Frau Jekaterina Vasiljeva hatte an den folgenden Publikationen Anteil:

Publikation:

Lanowska M, **Vasiljeva J**, Chiantera V, Marnitz S, Schneider A, Rudolph B, Köhler C. Implication of the examining pathologist to meet the oncologic standard of lymph node count after laparoscopic lymphadenectomy. *Oncology*. 2010;79(3-4):161-7

Die in dieser Promotion dargestellten wissenschaftlichen Ergebnisse waren die Grundlage für o.g. Publikation. Frau Vasiljeva hat eigenständig die komplette Datenerfassung und –auswertung vorgenommen und damit den wesentlichen Anteil an der Veröffentlichung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Hinweise auf Veröffentlichungen

Die Daten aus dieser Arbeit wurden bei folgenden Kongressen und Konferenzen vorgestellt:

- § 13th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (ISGC 2010), Prag, Tschechische Republik, 23-26 Oktober 2010 - Poster Presentation
- § The 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2011), Milan, Italien, 11-14 September 2011 - Oral Poster Presentation
- § 4th Joint Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)/Latvian Association of Gynecologists and Obstetricians Eurovision Conference, Riga, Lettland, 13-15 Oktober 2011 - Oral Poster Presentation

Danksagung

Ich möchte mich hiermit ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. med. Christhardt Köhler, stellvertretendem Klinikdirektor der Klinik für Gynäkologie der Charité Campus Mitte, für den Vorschlag des Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen bedanken. Ich danke ihm herzlich für seine Unterstützung während der Entstehung der Dissertation und für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Besonderer Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. med. Achim Schneider, MPH, Direktor der Frauenklinik der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte und Benjamin Franklin, für die wissenschaftliche Förderung und die Aufnahme in sein Team.

Darüber hinaus bedanke ich mich auch bei meinen – wenn auch hier nicht namentlich genannten – Kollegen der Frauenklinik der Charité Campus Mitte: jeder von ihnen hat mich auf seine eigene Art und Weise sehr unterstützt.

Frau Dr. phil. Ulrike Grittner danke ich für ihre freundliche und fundierte Beratung bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Nicht zuletzt gilt mein herzlicher Dank meiner Familie und Freunden, die mich während der gesamten Zeit der Promotion verständnisvoll und geduldig unterstützt und bestärkt haben.

Lebenslauf

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

