

Aus dem der Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für Onkologische
Chirurgie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Frühzeitige Erkennung eines Lymphödems
nach pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie

Ergebnisse einer schriftlichen Befragung an Patientinnen
mit Zervix- und Endometriumkarzinom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Valentina Auletta

aus Neapel

Datum der Promotion: 17.09.2021

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	9
Tabelleverzeichnis	10

Zusammenfassung	15
-----------------	----

Abstract	16
----------	----

1. Prolog	17
-----------	----

2. Einleitung	18
---------------	----

2.1. Lymphödem	18
- Definition	18
- Pathophysiologie	18
- Ätiologie	19
- Epidemiologie	21
- Klinische Stadieneinteilung	21
- Klinische und instrumentelle Diagnostik	22
- Behandlung	26
- Physiotherapie	26
- Pharmakologische Behandlung	28
- Chirurgische Therapie	30

2.2. Zervixkarzinom	32
- Chirurgische Therapie und Radiotherapie	33
2.3. Endometriumkarzinom	39
- Chirurgische Therapie und Radiotherapie	40
2.4. Lymphsystem des weiblichen Beckens	42
2.5. Lymphadenektomie in der gynäkologischen Onkologie	43
- Lymphadenektomietypen	43
2.6. Inzidenz des sekundären Lymphödems nach chirurgischer Behandlung von Endometrium- und Zervixkarzinomen	45
2.7. Ziel der Studie	46
3. Materialien und Methoden	47
<hr/>	
- Fragebogen	47
- Übersetzungsverfahren und transkulturelle Bearbeitung	50
- Einschlusskriterien	50
- Stichprobe	51
- Datenerhebung	51
- Statistische Analyse	52
4. Ergebnisse	53
<hr/>	
- Patientinnenkollektiv	53
- Allgemeine Angaben	54

- Tumorcharakteristika	57
4.1. Zervixkarzinom	58
4.2. Endometriumkarzinom	61
4.3 Art und Verlauf der Tumorthherapie	63
4.4 Häufigkeit des Auftretens posttherapeutischer Lymphödeme	65
4.5 Verlauf der Patientinnen bis 01/2019	66
4.6 Risikofaktoren für die Entstehung eines Lymphödems	68
- Alter	68
- BMI	68
- Lokalisation und Anzahl der entnommenen Lymphknoten	69
- Radiochemotherapie	71
- Histologie	72
- Stadien nach FIGO	73
4.7 Auswertung des Fragebogens	74
- Ergebnisse der Fragen	74
- Summenscore des Fragebogens mit 13 Items	76
- Summenscore des Fragebogens mit 17 Items	77
- Explorative Datenanalyse	79

- Analysen der Reliabilität für die 13 vorgeschlagene Items	81
- Analysen der Reliabilität für die 17 vorgeschlagene Items	82
4.8. Analyse der Spezifität und Sensitivität für die Skala 13 mit cut-off 4	83
a. BMI < 30 Skala 13 mit cut-off 4	84
b. BMI > 30 Skala 13 mit cut-off 4	85
4.9. Analyse der Spezifität und Sensitivität für die Skala 17 mit cut-off 4	86
4.10. Analyse der Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 13 Items und einem cut-off Wert nach ROC-Kurve	87
4.11. Analyse der Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 13 Items bei Patientinnen mit BMI < 30 Kg/m ² nach ROC-Kurve	90
4.12. Analyse der Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 13 Items bei Patientinnen mit BMI > 30 Kg/m ² nach ROC-Kurve	92
4.13. Analyse der Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 17 Items und einem cut-off Wert nach ROC-Kurve.	94
4.14. Multivariate logistische Regression für die Gruppe der Patientinnen mit Lymphödem.	97
5. Diskussion	101
<hr/>	
- Vergleich der Spezifität und Sensitivität zwischen englischem und deutschem Fragebogen.	102
- Einfluss des cut-off Wertes auf Spezifität und Sensitivität	102

- Spezifität und Sensitivität mit vier zusätzlichen Fragen	103
- Vergleich der Spezifität und Sensitivität zwischen normgewichtigen und adipösen Patientinnen	103
- Risikofaktoren	104
- Risikofaktor: Anzahl der entnommenen Lymphknoten	104
- Risikofaktor: BMI	105
- Risikofaktor: Arterieller Hypertonus und Veneninsuffizienz	105
- Risikofaktor: Radiotherapie	105
- Risikofaktor: Alter	106
- Multifaktorielle Betrachtung	106
- Limitation der Studie	106
- Schlussfolgerungen	107
6. Anhang	108
<hr/>	
7. Literaturverzeichnis	112
<hr/>	
8. Eidesstattliche Versicherung	118
<hr/>	
9. Lebenslauf	119
<hr/>	
10. Danksagung	123

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
BMI	Body Mass Index
DNA	Deoxyribonucleic acid
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FIGO	The International Federation of Gynaecology and Obstetrics
HE	Hysterektomie
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
hMLH1	human mutL homolog 1
hMSH2	human mutL homolog 2
HPV	Human papillomavirus
HRT	Hormonersatztherapie
KI	Konfidenzintervall
KPE	Komplexe Physikalische Entstauungstherapie
LASH	Laparoskopisch assistierte suprazervikale Hysterektomie
LAVH	Laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie
LEL	Lymphödems der unteren Extremitäten
LNE	Lymphadenektomie
OR	Odds Ratio

PAP	Papanicolaou-Test
ROC	Receiver operating characteristic
SD	Standardabweichung
SPSS	Superior Performing Software System
TLH	Totale laparoskopische Hysterektomie
TMMR	Totale mesometriale Resektion nach Höckel
VEGF-C	Vascular Endothelial Growth Factor C
VEGF-D	Vascular Endothelial Growth Factor D
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie
WHO	World Health Organisation

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Fragebogen	48
Abbildung 2: Teilnehmer an der Studie	52
Abbildung 3: Verlauf der Patientinnen bis 01/2019	67
Abbildung 4: cut-off von 20 entnommenen Lymphknoten	70
Abbildung 5: Summenscore des Fragebogens mit 13 Items: Istogramm	Anhang
Abbildung 6: Summenscore des Fragebogens mit 17 Items: Istogramm	Anhang
Abbildung 7: Summenscore bei dem Fragebogen mit 13 Items	79
Abbildung 8: Summenscore bei dem Fragebogen mit 17 Items	80
Abbildung 9: ROC-Kurve für den cut-off Wert des Fragebogens mit 13 Items	87
Abbildung 10: ROC-Kurve für den cut-off Wert des Fragebogens mit 17 Items	94

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Verteilung des Lymphödemes bezüglich der Ätiologie	20
Tabelle 2: Klinische Diagnostik des Lymphödems	25
Tabelle 3: Hysterektomie Klassifikation nach Querleu und Morrow	35
Tabelle 4: Lymphogene Metastasierung nach FIGO-Stadium	36
Tabelle 5: Einschlusskriterien	50
Tabelle 6: Verteilung des Alters	54
Tabelle 7: Verteilung des BMI-Wertes	55
Tabelle 8: Aufteilung nach BMI-Wert	55
Tabelle 9: Verteilung der Nebendiagnose	56
Tabelle 10 Verteilung nach Histologie	57
Tabelle 11: Verteilung der Zervixkarzinomerkrankungen nach Stadien	58
Tabelle 12: Verteilung der Zervixkarzinomerkrankungen nach Nodalstatus	59
Tabelle 13: Verteilung der Zervixkarzinomerkrankungen nach Fernmetastasierung	59
Tabelle 14: Verteilung der Zervixkarzinomerkrankungen nach Differenzierungsgrad	60
Tabelle 15: Verteilung der Endometriumkarzinomerkrankungen nach Stadieneinteilung	61
Tabelle 16: Verteilung der Endometriumkarzinomerkrankungen nach Nodalstatus	62

Tabelle 17: Verteilung der Endometriumkarzinomerkrankungen nach Fernmetastasierung	62
Tabelle 18: Verteilung der Endometriumkarzinomerkrankungen nach Differenzierungsgrad	62
Tabelle 19: Operativer Zugang	63
Tabelle 20: Einteilung der Hysterektomie	63
Tabelle 21: Einteilung des Patientinnenkollektivs nach Lymphadenektomie	64
Tabelle 22: Einteilung der adjuvanten Therapie	64
Tabelle 23: Verteilung der Patientinnen mit Lymphödem nach Alter	65
Tabelle 24: Verteilung der Patientinnen mit Lymphödem nach BMI	66
Tabelle 25: Verlauf der Patientinnen bis 01/2019	67
Tabelle 26: Verteilung der Patientinnen mit Lymphödem nach Alter mit Fisher´s exact Test	68
Tabelle 27: Verteilung der Patientinnen mit Lymphödem nach BMI mit Fisher´s exact Test	69
Tabelle 28: Häufigkeit des Entstehens eines Lymphödem nach alleiniger pelviner LNE und nach kombinierter pelviner und paraaortaler LNE	69
Tabelle 29: Verteilung der Patientinnen mit Lymphödem und ohne Lymphödem nach durchschnittlicher Nummer von entfernten Lymphknoten	70
Tabelle 30: Verteilung der Patientinnen mit Lymphödem und ohne Lymphödem nach cut-off Nummer von entfernten Lymphknoten	71
Tabelle 31: Verteilung der Patientinnen mit Lymphödem und ohne Lymphödem	72

nach adjuvanten Radiochemotherapie

Tabelle 32: Verteilung der Patientinnen mit Lymphödem und ohne Lymphödem nach Histologie	72
Tabelle 33: Verteilung der Patientinnen mit Lymphödem und ohne Lymphödem nach FIGO Stadien	73
Tabelle 34: Mittelwert der Fragen, Standardabweichung	74
Tabelle 35: Verteilung der Patientinnen nach cut-off-Wert für den Fragebogen mit 13 Items	76
Tabelle 36: Mittelwert des gesamten Patientinnenkollektiv mit 13 Items	77
Tabelle 37: Verteilung der Patientinnen nach cut-off-Wert für den Fragebogen mit 17 Items	77
Tabelle 38: Mittelwert des gesamten Patientinnenkollektiv mit 17 Items	78
Tabelle 39: Cronbach α - Test bei dem Fragebogen mit 13 Items	81
Tabelle 40: Cronbachs α - Test bei den eigenen 13 Items	Siehe Anhang
Tabelle 41: Cronbach α - Test bei dem Fragebogen mit 17 Items	82
Tabelle 42: Cronbachs α - Test bei den eigenen 17 Items	Siehe Anhang
Tabelle 43: Kreuztabelle für die Berechnung der Spezifität und Sensitivität im gesamten Patientinnenkollektiv für den Fragebogen mit 13 Items	83
Tabelle 44: Kreuztabelle für die Berechnung der Spezifität und Sensitivität im Patientinnenkollektiv mit BMI < 30 Kg/m ² für den Fragebogen mit 13 Items	84
Tabelle 45: Kreuztabelle für die Berechnung der Spezifität und Sensitivität im Patientinnenkollektiv mit BMI > 30 Kg/m ² für den Fragebogen mit 13 Items	85

Tabelle 46: Kreuztabelle für die Berechnung der Spezifität und Sensitivität im gesamten Patientinnenkollektiv für den Fragebogen mit 17 Items	86
Tabelle 47: ROC-Kurve für den Fragebogen mit 13 Items	88
Tabelle 48: Verteilung des gesamten Patientinnenkollektiv nach cut-off-Wert 9 und 18 für den Fragebogen mit 13 Items	88
Tabelle 49: Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 13 Items für ein cut-off von 9 und 18	89
Tabelle 50: Verteilung des Patientinnenkollektivs mit BMI < 30 Kg/m ² nach cut-off-Wert 9 und 14 für den Fragebogen mit 13 Items	90
Tabelle 51: Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 13 Items für ein cut-off von 9 und 14 in der Gruppe BMI < 30 Kg/m ²	91
Tabelle 52: Verteilung des Patientinnenkollektiv mit BMI > 30 Kg/m ² nach cut-off Wert 11 und 18 für den Fragebogen mit 13 Items	92
Tabelle 53: Sensitivität und Spezifität für den Fragebogen mit 13 Items für ein cut-off von 11 und 18 in der Gruppe mit BMI > 30 Kg/m ²	93
Tabelle 54: ROC-Kurve für den Fragebogen mit 17 Items	95
Tabelle 55: Verteilung des gesamten Patientinnenkollektiv nach cut-off wert 14 und 19 für den Fragebogen mit 17 Items	96
Tabelle 56: Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 17 Items für ein cut-off von 14 und 19	96
Tabelle 57: Multivariate Logistisches Regressionsmodell unter Einschluss der relevanten Prädiktor Variablen	97
Tabelle 58: Verteilung des Patientinnenkollektivs unter Berücksichtigung des BMI und cut-off Wertes	99

Tabelle 59: Logistisches Regressionsmodell unter Einschluss
der relevanten Prädiktor Variable

99

ZUSAMENFASSUNG

Das Entstehen von Lymphödemen ist eine häufige Komplikation der chirurgischen Krebsbehandlung. Der Zweck dieser Studie war die Entwicklung und Validierung eines Screening-Fragebogens, der helfen soll die Früherkennung eines Lymphödems der unteren Extremitäten (LEL) nach Lymphadenektomie bei Zervix- oder Endometriumkarzinoms zu verbessern.

Der verwendeten Fragebogen orientierte sich dabei an einer an der amerikanischen Mayo-Klinik entwickelten Vorlage. Der Fragebogen enthält 13 Fragen + 4 zusätzlichen Fragen zu den Zeichen eines Lymphödems, die nach dem Manifestationsgrad des Lymphödemes von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (stark ausgeprägt) bewertet werden können. Der Fragebogen wurde an 200 Patientinnen verschickt, die sich in den Jahren zwischen 2007 bis 2014 nach Diagnose eines Zervix- oder Endometriumkarzinoms an der Charité eine Lymphadenektomie unterziehen mussten.

Insgesamt 128 Patienten beendeten die Studie. Unter diesen Patientinnen litten 64 unter einem postoperativen Lymphödem während bei den anderen 64 Patientinnen kein Lymphödem diagnostiziert worden war. Ungefähr 50% der Frauen in jeder Gruppe wiesen einen BMI > 30 kg / m² auf. Bei Verwendung eines cut-off Wertes von 4 erreichte der Fragebogen eine Spezifität von 0,56 bei einer Sensitivität von 0,92 (Spezifizität: 0,42 und Sensitivität: 0,93 bei adipösen Patientinnen). Die Verwendung von 4 zusätzlichen Fragen verbesserte die Sensitivität und Spezifität des Fragebogens nicht signifikant.

Der niedrige Bereich des cut-off Wertes zeigt, dass bereits milde und frühe Symptome einen hohen Vorhersagewert für das Vorhandensein oder das Risiko der Entwicklung eines Lymphödems der unteren Extremitäten haben. Ein Fragebogen kann zu einem einfachen und preiswerten Instrument das Screening eines Lymphödemes werden. Die Aushändigung eines Fragebogens bei Beendigung der chirurgisch-stationären Behandlung gynäkologisch-onkologischer Patientinnen kann dazu beitragen sie frühzeitig für Symptome eines Lymphödems zu sensibilisieren und sie auf diese Weise rechtzeitig einer angemessenen Behandlung zuzuführen.

ABSTRACT

Introduction

Lymphedema is a frequent complication of surgical cancer treatment. The purpose of this study was to develop and validate a screening questionnaire in order to provide a valid instrument for early diagnosis of lower-extremity lymphedema (LEL) after surgery for cervical or endometrial cancer.

Material and Methods

The employed questionnaire was translated from a parent version developed at the Mayo clinic in the USA. The questionnaire contains 13 items + 4 additional questions related to the signs of lymphedema, which can be rated according to the degree of manifestation from 0 (absent) to 4 (pronounced). The maximum achievable score is 68. The questionnaire was forwarded to 200 patients who received lymphadenectomy after diagnosis of cervical or endometrial cancer at the Charité University between 2007 and 2014.

Results

A total of 128 patients completed the study. Among these patients 64 were with LEL and 64 without LEL. Approximately 50% of women in each group had a body mass index (BMI) > 30 kg/m². When using a cutoff value of 4 the questionnaire score reached a specificity of 0,52 and sensitivity of 0,92 (specificity of 0,42 and sensitivity of 0,93 in obese patients) for the presence of LEL. Using 4 additional Questions did not improve the sensitivity and specificity of the questionnaire.

Discussion

The low range of the cut off score demonstrates that already mild and early symptoms have a high predictive value for the presence or the risk of developing lower extremity lymphedema. A questionnaire is a simple and cheap instrument and providing patients at discharge from hospital with a questionnaire might help to sensitize them for early symptoms of LEL and might allow to initiate adequate treatment before symptoms aggravate.

1. PROLOG

« Pflegen Sie. Wenn Sie nicht pflegen können, lindern Sie. Wenn Sie nicht lindern können, dann trösten Sie. » [Augusto Murri – 1841-1932]

Das Lymphödem ist ein pathologischer Zustand, der durch sicht- und tastbare Flüssigkeitseinlagerungen im Extrazellular- und Interstitialraum gekennzeichnet ist. Diese Erkrankung wird durch eine Dysfunktionalität der Lymphgefäße aufgrund eines angeborenen (primäres Lymphödem) oder erworbenen Schadens (Operation, Trauma, Entzündung, Tumor) verursacht (2,3). Das Leiden kann sowohl die psychosoziale Situation wie auch die wirtschaftliche Existenz des Patienten beeinträchtigen. Aus diesen Gründen hat die rechtzeitige Erkennung und frühzeitige Behandlung eines beginnenden Lymphödems wichtigen Einfluss auf den weiteren Verlauf der Erkrankung und die Gesamtsituation des Patienten.

Etwa 30 % der Patientinnen, die sich wegen einer gynäkologisch-onkologischen Erkrankung einer Lymphadenektomie unterziehen müssen, entwickeln ein Lymphödem. Risikofaktoren für das Auftreten eines sekundären Lymphödems infolge einer chirurgischen Therapie sind die Anzahl der entfernten Lymphknoten, die Kombination von Strahlentherapie und Lymphadenektomie, Adipositas und Bluthochdruck.

Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten eines sekundären Lymphödems nach chirurgischer Therapie beträgt 6 bis 12 Monate, jedoch kann es noch bis zu 10 Jahren nach der Operation auftreten. Durch die langsame Progredienz wird das Leiden häufig nicht rechtzeitig erkannt, so dass Diagnose und Therapie erst begonnen werden, wenn die Erkrankung sich bereits in einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium befindet.

Es gibt zahlreiche Studien zur Bewertung der Diagnosegenauigkeit von selbst entwickelten Fragebögen zur Frühdiagnose eines sekundären Lymphödems der oberen Extremitäten, während die Literatur über die sekundäre Prävention eines Lymphödems der unteren Extremitäten unzureichend ist.

Vor diesem Hintergrund war es das Ziel unserer Studie, den Nutzen und die Diagnosegenauigkeit eines in der amerikanischen Mayo Clinic entwickelten schon validierten, Fragebogens (1) auf seine Anwendbarkeit zur frühzeitigen Erkennung von Lymphödememen der unteren Extremitäten hin zu untersuchen.

2.1. Lymphödem

- Definition

Das Lymphödem ist eine chronische Erkrankung des Interstitiums und Ausdruck eines Ungleichgewichtes der Flüssigkeitshomöostase des Lymphgefäßsystems. 1983 beschrieb Földi eine solche Pathologie als proteinreiches Ödem, das durch lymphatische Stase, in einem Bereich oder in mehreren Bereichen, verursacht ist. Das Vorhandensein von Proteinen und Immunzellen in der Extrazellmatrix führt zum Auftreten einer chronischen, Entzündung, die diese Matrix verändert und umwandelt (2). Das Lymphödem ist klinisch durch Schwellung gekennzeichnet.

- Pathophysiologie

Die Aufgaben des lymphatischen Systems umfassen die Bildung und den Transport von Lymphe sowie die Bereitstellung der spezifischen Immunantwort. Das Lymphsystem spielt daher eine aktive Rolle bei der Einstellung der Gewebehdratation und der körpereigenen Abwehr (2,3). Unter physiologischen Bedingungen kann die Lymphe, die durch Absorption der

Gewebeblässigkeit gebildet wird, nur durch das Lymphsystem resorbiert werden, da sie, wegen ihrer sterischen Eigenschaften, über die Gefäße nicht resorbiert werden kann. Normalerweise umfasst das Lymphdrainagevolumen zwei bis vier Liter pro Tag. Die Compliance kann durch die Öffnung der parietalen Intrazellklappen (Sicherheitsventilsteuerung) auf das Zehnfache erhöht werden. Das System dräniert Flüssigkeiten und Eiweißstoffe aktiv durch das Lymphangion. Ein Lymphangion wurde als die funktionelle Einheit des Lymphgefäßes beschrieben, die zwischen zwei halbmondförmigen Klappen liegt (4).

Die Lymphangionen ziehen sich, abhängig von der Menge der einlaufenden Lymphe, mit einer Frequenz von 4-6 Mal pro Sekunde spontan zusammen, und schieben die Lymphe ins nachstehende Lymphangion. Der dabei entstehende systolische Druck erreicht 5-10 mmHg und fällt in der Diastole auf 0 mmHg ab. Eine Behinderung des Flusses führt zu häufigeren Kontraktionen und der Druck kann dabei auf bis zu 80 mmHg ansteigen. Ist die physiologische Belastungsgrenze erreicht bzw. überschritten, wird der Lymphtransport unterbrochen. Beim Fortschreiten dieses Zustands erhöht sich die Menge an Interstitialflüssigkeit und das umliegende

Gewebe und die Extrazellmatrix – bestehend aus Kollagen, Hyaluronsäure und Glykosaminoglykanen werden im Sinne eines chronischen Adaptationsprozesses umgebaut (4,5).

Je nach der Proteinkonzentration unterscheidet man proteinreiche (Konzentration > 1 g/l: Stase-Ödem, mechanische Lymphinsuffizienz) und proteinarme Ödeme (Konzentration < 1 g/l kardionephropatische Lymphödem). Ein proteinreiches Lymphödem imponiert klinisch deutlich härter und dicker im Vergleich zu einem proteinarmen. Fortlaufende mechanische Schäden wie

Verengung oder Narbenbildung im Lymphbereich können die Tragfähigkeit weiter vermindern. Auch verschiedene Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und andere rheumatische Erkrankungen sind Faktoren, die zur Verschlechterung des Lymphödems führen können (2,3). Erscheinungen in Verbindung mit einer Verschlimmerung dieser Erkrankung sind Hyperkeratose, Warzenbildung, tropische Störungen bis zu Geschwürbildungen oder Proliferation. Sehr selten können neoplastischen Veränderungen beobachtet werden (2,3).

- Ätiologie

Nach der Ätiologie werden Lymphödeme als primär oder sekundär eingestuft. Die vererbaren Formen sind auf Hypoplasie oder auf Nichtanlage der Lymphgefäße zurückzuführen. Das primäre Lymphödem wird in 3 Kategorien aufgliedert (4,5,6):

1. Angeborenes genetisch bedingtes, sporadisches oder familiäres, erbliches und nicht erbliches Lymphödem, wovon zurzeit nur einige Formen durch einen Test bestimmt werden können. In weniger als 10% der Fälle gibt es einen frühzeitigen Beginn vor dem 35. Lebensjahr an, während sich 65-80% der Fälle später manifestieren
2. Angeborenes konstitutionelles Lymphödem verbunden mit einer veränderten embryonalen/fötalen Entwicklung. Es kann durch keinen genauen Test bestimmt werden.
3. Idiopathisches Lymphödem: Dieses Ödem betrifft nur Frauen - meist perimenopausal- und tritt immer symmetrisch auf.

Charakteristisch ist, dass bei praktisch fehlender Sichtbarkeit des Ödems die Patientinnen über eine generalisierte Spannungssymptomatik klagen.

Das sekundäre Lymphödem entwickelt sich in Folge eines bekannten, auslösenden Ereignisses, wie z. B. einer Infektion, Radiotherapie oder einer chirurgischen Therapie (9,12,14). Eine Verletzung des Lymphsystems ist verantwortlich für ungefähr 97% der Fälle bei Erwachsenen und in ca. 3% bei Kindern (7,8). Die Latenz zwischen der Operation und klinischen Symptomatik ist sehr unterschiedlich. Man unterscheidet ein frühzeitiges Auftreten (9, 10, 11) Monate nach einer Operation von einem späten Auftreten bis zu 10 Jahre nach einer Operation. Die Ödemlokalisierung ist ebenso unterschiedlich. Die Unterschiede in der Latenzzeit und die divergierenden topographischen Lokalisationen des Ödems könnten auf venös-lymphatische Anastomosen oder auf alternative Lymphwege zurückzuführen sein, welche die übermäßige Flüssigkeit weit von den betroffenen Gebieten drainieren können. Außerdem werden postoperative Komplikationen, Dysmetabolismus, arterielles Hypertonus, Immobilität und Gelenkblockierungen und eine mögliche venöse Insuffizienz der unteren Extremität als Einflussfaktoren diskutiert (8, 14) (Tab.1).

Tab. 1. Verteilung des Lymphödemes bezüglich der Ätiologie.

Primäres Lymphödem	Sekundäres Lymphödem
Aplasie/Atresie	Lymphadenektomie
Hypoplasie	Radiotherapie
Lymphknotenagenesie	Tumoren
Idiopatisches Lymphödem	Venenentfernung
	Traumen
	Infektionen
	chronische Veneninsuffizienz

- Epidemiologie

Die tatsächliche Rate der Lymphödeme ist unbekannt, wird aber wahrscheinlich unterschätzt, da Patienten mit latenter oder leichter Erkrankung möglicherweise keine Behandlung in Anspruch nehmen (15,16).

Die offiziellen Daten der WHO (Weltgesundheitsorganisation) von 1994 zählen 140 bis 250 Millionen Lymphödeme weltweit, davon 65 primäre Lymphödeme, 45 Millionen durch parasitäre Infektionen verursacht, etwa 20 Millionen sekundäre post-chirurgische Lymphödeme, die restlichen 10 Millionen sind posttraumatische, aus funktioneller Überlastung des Lymphkreislaufs (13) entstanden. Nach jüngsten letzten Daten ist die Inzidenz des primären Lymphödems bei Geburt (geschätzt) etwa 1: 6.000. Frauen sind erheblich häufiger betroffen als Männer mit einem Mann-Frau-Verhältnis von 1: 4,5 bis 1: 6,1 (15,16).

In den Industrieländern liegt die Inzidenz des sekundären Lymphödems bei 0,13 - 2%. Die häufigste Ursache des sekundären Lymphödems ist die neoplastische Erkrankung und ihre Behandlung. Das Gesamtrisiko eines Lymphödems nach onkologischer Behandlung liegt bei 15 % (14). Die Lymphödeminzidenz 12-24 Monate nach axillärer Lymphadenektomie bei Mammakarzinom beträgt 19,9%; nach Sentinel-Lymphknotenentfernung bei 5,6% (17). Bei gynäkologischen Tumoren wird die Lymphödeminzidenz der unteren Extremitäten nach Lymphadenektomie auf 30 - 40% geschätzt; in Kombination mit einer Strahlentherapie erhöht sich der Prozentsatz auf bis zu 60 % an der unteren Extremität, und bis zu 50 % an der oberen Extremität (9,13).

- Klinische Stadieneinteilung

Das Lymphödem wird klinisch in folgende drei Phasen unterteilt (18,19,20):

- Stadium 0 (latente Phase) Kein klinisch evidentes Lymphödem. In diesem Stadium kann jedoch die anatomische und strukturelle Beschädigung des Lymphsystems durch eine Lymphszintigraphie frühzeitig festgestellt werden.

- Stadium I (spontan reversibel): In dieser Phase ist das Ödem weich, positives Dellenzeichen und reversibel. Es lässt bei Nachtruhe oder Schräglage nach.

- Stadium II (nicht spontan reversibel): Nicht reversibles Ödem mit sekundären Gewebeveränderungen; Erysipel Erscheinungen und perilymphangiosklerotische Erscheinungen, häufig schwer beeinträchtigten Lebensqualität verbunden.

- Stadium III: Dieses wird auch als Elephantiasis bezeichnet. In diesem Stadium ist die Schwellung prominenter als im Stadium II. Das Ödem hat eine raue Konsistenz mit invasiver Fibrosklerose und Proliferation des Fettgewebes und ebenfalls mit einer schwer beeinträchtigten Lebensqualität verbunden.

- Klinische und instrumentelle Diagnostik

Die Grunddiagnose des Lymphödems beruht hauptsächlich auf der Klinik, also auf Anamnese, Inspektion und Palpation der betroffenen Körperregion, sowie auf dem Seitenvergleich (2,17,18).

Bei der Anamnese wird die Patientin über das Vorhandensein von Lymphödemem bzw. vaskulären Erkrankungen in der Familie und über etwaige Voroperationen (Gefäßchirurgie, onkologische Chirurgie, orthopädische Chirurgie usw.), über andere Nebenerkrankungen (metabolische und hormonale Störungen, Nierenstörungen, Leberstörungen, Herzstörungen usw.), Hautverletzungen, Gefäßerkrankungen, Entzündungsprozesse wie Erysipel, Wandererythem, Zecken und andere Insektenstiche, sowie über Aufenthalte im Ausland (einschließlich der Tropenaufenthalte) befragt. Bei Krebserkrankungen in der Eigenanamnese sind die Erstdiagnose, das Tumorstadium, die Histologie, sowie die Behandlung und der spezifische Krankheitsverlauf wichtig. In der symptombezogenen Anamnese werden der zeitliche Verlauf des Ödems, die Symptome (Schwellung, Körpereinschränkungen im Alltagsleben, Schmerz) und das Vorhandensein von Entzündungskomorbiditäten eingeschätzt. Die zweite Phase der klinischen Diagnose umfasst die

Inspektion und Palpation.

Bei der Inspektion sind folgende Aspekte zu evaluieren:

- die Maße der entsprechenden Extremität im Vergleich zur Gegenseite
- die Farbe
- Vorhandensein einer Gewebesklerose
- die Venenbeteiligung
- ein erhöhtes Ödem in Schräglage
- der Hauthydratationszustand

Bei der Palpation sind folgende Charakteristika von Bedeutung:

- die Konsistenz
- der vorhandene Schmerz
- die Muskelatrophie
- die Hauttemperatur
- das Fovea-Zeichen: Es bezieht sich auf die Bildung einer Vertiefung (fovea, lateinisch für Grube) nach einer Akupressur. Es ist ein Zeichen von ödematösem Gewebe mit Ödemen, die in letzter Zeit aufgetreten sind.
- das Stemmer-Zeichen: Unfähigkeit, bei Lymphödemen eine Hautfalte zwischen zwei Fingern zu heben.

Neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung können chemische Laborparameter wie Nieren-, Entzündungs- und Schilddrüsenparameter einerseits zur Differenzialdiagnose des Lymphödems und andererseits zum Ausschluss von lymphödem-erschwerender Komorbidität benutzt werden. Die instrumentellen, diagnostischen Methoden sind nicht nur zum Ausschluss der lymphostatischen Genese der Pathologie, sondern auch zur Identifizierung der Ursache (Hindernis oder Rückfluss), zur Bewertung der Erkrankungsausbreitung, zur stärkeren oder weniger starken Beschädigung des tiefen Lymphkreislaufs im Vergleich mit dem oberflächlichen nützlich. Unter diesen Methoden sind die Echographie, der Echo-Color-Doppler und die Lymphszintigraphie zu erwähnen. Die Sonographie ermöglicht, die Änderungen des kutanen und subkutanen Gewebes, darunter den Grad des Interstitialflüssigkeitsgehaltes und der Fibrosierung zu bewerten. Die Echo-Color-Doppler-Sonographie ermöglicht eine ausführlichere Beurteilung einer Beteiligung des Venen- oder Arterienkreislaufs (Verstopfung nach tiefer Venenthrombose, oberflächlicher Venenthrombose usw.). Zur Bewertung der anatomischen Integrität des oberflächlichen und tiefen Lymphsystems ist die Lymphszintigraphie immer noch der Goldstandard für die Diagnose der sekundären und primären Lymphödeme (Tab.2).

Tab. 2. Klinische Diagnostik des Lymphödems.

Anamnese	Inspektion	Palpation
- Persönliche Anamnese	- Einseitiges	- Konsistenz
- Familiäre Anamnese	oder	weich, angeschwollen,
- Onkologische Pathologien	beidseitiges	elastisch, hart, fibrotisch
- Chirurgische Eingriffe	- Symmetrisches	- Fovea-Zeichen
- Unfälle	oder	anwesend, nicht
- Vaskuläre Pathologien	asymmetrisches	anwesend,
- Aufenthalt im Ausland	Ödem	transitorisch,
- Immobilisation	- Lokalisation des	dauerhaft
- Orthopädische Pathologien	Ödems (distal,	- Hauttemperatur
- Neurologische Pathologien	proximal, generalisiert)	normal, erhöht, verringert
- Vegetative Pathologien	- Krampfadern	
- Pharmakologische	- Herz-Kreislauf-Apparat	- Stemmer-
	Eu-, Dys-, Ortho-,	Zeichen
	Tachypnoe,	positiv,
	Zyanose usw.	negativ
	Hüllenapparat	
Spezifische Anamnese	Erythem,	- Lymphknoten
- Ödembeginn	Erythrodermie,	vergrößert, weich,
- Entartung	Erysipel,	angeschwollen,
(langsam oder schnell)	Hyperkeratose usw.	elastisch usw.,
- Trigger-		Festigkeit an dem
Faktor: Hitze,		Gewebe, Schmerz
Orthostase		bei Abtastung

- Behandlung

Der wichtigste Faktor für eine erfolgreiche Lymphödembehandlung ist die frühzeitige Diagnose. Bei einem manifesten Lymphödem muss die Behandlung frühzeitig begonnen und dauerhaft fortgeführt werden.

Ziele der Behandlung sind vor allem eine Verlangsamung der Progredienz, eine Unterbrechung der Umfangszunahme der Extremität, eine Vermeidung des Auftretens von Komplikationen und schließlich das Vorbeugen einer weiteren Funktionseinschränkung.

Die Behandlung des peripheren Lymphödems wird in physische Rehabilitation, pharmakologische Behandlung und in die chirurgischen Interventionen aufgliedert (18, 19, 20, 22).

- Physiotherapie

Die Standardtherapie der Lymphödeme ist die ‘Komplexe Physikalische Entstauungstherapie‘ (KPE). Die konservative Therapie macht von einem integrierten therapeutischen Ansatz Gebrauch, der in zwei Phasen aufgliedert wird:

- Erste Phase: Ziel ist die Reduktion der Symptome, die auf der abschwellenden komplexen Behandlung (Hautpflege, manuelle Lymphdrainage, mehrschichtige Verbände, abschwellende Gymnastik) beruht.

- Zweite Phase: Ziel ist die Erhaltung der in der ersten Phase erlangten Ergebnisse. Aufgrund der physiotherapeutischen Behandlung erwirbt der Patient eine Selfcare-Autonomie einschließlich der Normen für Lebenshygiene zum präventiven und therapeutischen Zweck, der Ausbildung zur Selbstdrainage, zur Selbstmobilisierung, zum selbständigen Verbandswechsel und zur täglichen Benutzung der Kompressionskleidung.

Der Grund für die Notwendigkeit einer physikalisch abschwellenden Behandlung ist, dass das Lymphödem durch ein frühzeitiges Austreten der plasmatischen Proteinkomponente in die Gewebträume gekennzeichnet wird. Diese Komponente führt zu einer Anregung der Fibroblasten, die zur Erzeugung der Kollagenfasern mit folgender Gewebssklerose angeregt werden. Man muss daher die durch die Veränderungen der Gewebskonsistenz verursachte Irreversibilitätszeit des Ödems verkürzen. Die manuelle Lymphdrainage ist die Behandlung der ersten Wahl bei Lymphödem (20, 21, 22, 23). Durch manuelle Techniken wird der Lymphfluss beschleunigt, der Interstitialdruck und die Kontraktilität des Lymphangions erhöht sowie Nebenwege durch die Öffnung der lymph-lymphatischen und lymph-venösen Anastomosen entwickelt. Diese Maßnahmen werden auf einer großen Oberfläche durchgeführt, durch einen leichten Druck („optimalen Drainage- druck “), den der Therapeut für mindestens eine Sekunde zunehmend und abnehmend dauerhaft und harmonisch beibehält. Die « Griffe » erfolgen zirkular und durch die Ausdehnung, die Verlängerung und die Querstreckung der Lymphgefäße wird die Kontraktion der umfassenden, glatten Muskulatur angeregt. So entsteht ein „Pumpeffekt“, der den Lymphtransport fördert. Die Lymphgefäße haben zahlreiche Ventile, die die Flussrichtung festlegen. Die von Physiotherapeuten durchgeführte Rotationsbewegung muss den Druck entsprechend der Ventilrichtung und dann der Flussrichtung richten. Die Wirkung der Lymphdrainage besteht nicht nur in der Resorption der Ödem Flüssigkeit, sondern auch in der Förderung des Wachstums neuer Lymphgefäße mit alternativen Abflusswegen, sodass die Verbindung mit anderen eventuell unterbrochenen bzw. durch Traumen verletzten Gefäße ermöglicht wird.

Kontraindikationen der manuellen Lymphdrainage sind:

- frische Thrombose: 4 - 6 Wochen warten wegen der Gefahr einer Lungenembolie
- akute Infektionen
- lokoregionäre Rezidive und weitere Neoplasien mangels spezifischer antitumoraler Therapie
- schwere Herzinsuffizienz: Nach Beginn der Behandlung mit Digitalis und Diuretika kann die Lymphdrainage durchgeführt werden
- akute Kontaktekzeme: Gefahr einer Ausbreitung

Weitere Komponente der KPE ist die Kompressionstherapie. Das Verbandsmaterial ist integraler Bestandteil der manuellen Behandlung. In der Tat wurde nachgewiesen, dass in den der manuellen Lymphdrainage unterzogenen Bereichen eine höhere Bereitschaft zur Kontraktion verbleibt. Neuen Studien zufolge verbleibt diese erhöhte Kontraktilität dank der nachfolgenden Elastokompression für viele Stunden. Der Verband wird durch Überlagerung von Bändern angebracht, die einen hohen kompressiven Druck während der Muskelarbeit und einen niedrigen kompressiven Druck im Ruhezustand gewährleisten. Zur Verminderung des Kompressionsdrucks auf Höhe der Knochenballen werden Unterverbände wie Latex oder Baumwolle verwandt. Der Verband wird bei guter Verträglichkeit nach 5 Stunden entfernt. Nachfolgend wird ein elastisches Stützgewebe benutzt, um die aus der manuellen Therapie resultierenden Ergebnisse zeitlich beständig zu halten. Zur Potenzierung der Muskelatrophik, der Muskelfunktionsfähigkeit und zum Ausgleich der Haltungsveränderungen ist die Bewegungstherapie wesentlich. Die Bewegungsübungen werden bis zu 30 Min. während des Tragens eines Kompressionsverbands und/oder dem elastischen Stützgewebe durchgeführt. Die isotonischen Übungen haben folgende Ziele:

- Biodynamische Aktivierung der Muskelkomponente
- Durchführung von Bewegungen, die Gelenke betreffend
- Durchführung von Bewegungen in abfallender Position
(überhaupt bei unterer Extremität)

Die pressorische mechanische Therapie war jahrelang die am weitesten verbreitete und häufigste Methode zur Ödemtherapie bei Nichtvorhandensein einer Lymphangitis, tiefer Venenthrombose und Herzinsuffizienz. Jedoch fehlen standardisierte Protokolle, welche die Anwendungszeiten, den optimalen Druck, die Art und die Dauer der Behandlung festlegen (24, 25, 26, 27,28).

- Pharmakologische Behandlung

Unter den verwendeten Arzneimitteln sind Benzopyrone wie Cumarin und weitere Derivate (alfa-b) sowie Bioflavonoide und Derivate (gamma-b: Diosmin, Rutin, Hesperidin, Quercitin usw.) zu nennen. Die Cumarine wirken über eine Steigerung des Kapillartonus, eine Erhöhung der Makrophagenaktivität und deren proteolytische Aktivität, die Hemmung der Prostaglandinen- und Leukotrienensynthese, die Verminderung der Kapillardurchlässigkeit für Proteine.

Außerdem vermindern Cumarine bedeutsam den Abbau von Catecholaminen, insbesondere des Adrenalins, auf Gefäßebene. Dadurch wird die Kontraktilität verbessert.

Die Auswirkungen sind:

- Resorption der Interstitialflüssigkeit
- graduelle Rückbildung der Fibrose durch die makrophagische Proteolyse
- Reduktion des chronischen Entzündungsreizes mit folgender Verminderung der Inzidenz der akuten Episoden und geringer Neigung zur Ödemfibrosierung

Die natürlichen, mit Dosierungen von 8 mg/die für 60 Tage zu verabreichenden Cumarine haben eine therapeutische Wirksamkeit in der Verbesserung der subjektiven Symptomatik, der Funktionserholung der lymphödematösen Extremitäten, in einer Verminderung des Ödem Konsistenz, in einer potenzierten Reduktion des Überschussvolumens, die nach physischer und/oder mikrochirurgischer Behandlung erhalten wird, ohne toxische Auswirkungen auf die Leber zu verursachen, gezeigt (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37).

Die Wirkung der gamma-b-Derivate beinhaltet die Reduktion der Endotheliums Durchlässigkeit für die Proteinmakromoleküle, die Steigerung des Venentonus und die Verminderung der Kapillarfiltration.

Dafür sind die Auswirkungen wie folgt:

- Stabilisierende Wirkung auf das Interstitialbindeglied und auf die Kapillarwand
- Hemmung der Prostaglandine und Leukotrienebiosynthese

Andere Arzneimittel werden vor Allem zur Behandlung von Komplikationen eines persistierenden Lymphödems angewendet. Antibiotika werden in der akuten Phase (Behandlung von beta-hämolisierenden Streptokokken), bei Therapie der Dermato-Lymphangio-Adenitis, und zur Prophylaxe von akuten Lymphangitiden angewandt (38). In der pharmakologischen Therapie des Lymphödems werden auch Eparinoide wie Sulodexid eingesetzt. Dieses Arzneimittel hemmt die Haftfähigkeit der Thrombozyten und die Aktivierung des fibrinolytischen Kreislauf- und Wandsystems. Es führt außerdem zu einer Anregung der Fibrinolyse, wirkt antithrombotisch auf arterieller und venöser Seite sowie antiödematös. Die Auswirkungen sind daher eine Normalisierung der Viskosität, eine Normalisierung der Lipidwerte, eine Optimierung der Mikrozirkulation, bei Förderung des Blutflusses, eine Modulation der Permeabilität (39). Diuretika werden gewöhnlich in geringer Dosierung und bei kurzen Behandlungszeiten eingesetzt, insbesondere bei Lymphödemem verbunden mit Phlebödem oder anderen Pathologien wie Kardiopathien, Nephropathien, Aszites, Pathologien der Milchgefäße, usw. Da die interstitielle Proteinkomponente des Ödems nicht beeinflusst, wirken sie nicht ätiologisch, sondern ausschließlich symptomatisch. Zur Behandlung von Pilzinfektionen wird hauptsächlich Fluconazol eingesetzt. Der Einsatz von lymphödem-spezifischen Faktoren für das Wachstum von Endothelgewebe (VEGF-C und VEGF-D) ist noch in Entwicklung; abschließende Ergebnisse stehen noch aus. Schlechte Ernährungsgewohnheiten können zum Ausmaß und der Konsistenz des Lymphödems beitragen. Es ist daher zur Reduktion des Ödems wichtig, allen Patienten eine kalorienarme, fettarme Ernährung mit ausgeglichenem Gehalt an Glukose und Proteinen und hohem Anteil von natürlichen Fetten, faserreicher Kost, den Vitamine A und E, Zink, Magnesium sowie Selen zu empfehlen. Die pharmakologische Behandlung kann die Ergebnisse der anderen Behandlungen ergänzen und verbessern, aber die Wirksamkeit der meisten benutzten Arzneimittel ist noch nicht ausreichend genug belegt. Da es keine ausreichenden Daten in der Literatur gibt, ist eine tatsächliche Wirksamkeit auf das Lymphödem nicht bestätigt (39).

- Chirurgische Therapie

Die chirurgische Behandlung zielt vor allem auf die möglichst wirksame und dauerhafte Rückgewinnung der Drainagefunktion des Lymphkreislaufs und auf die teilweise aber klinisch bedeutende Wiederherstellung des Lymphflusses an der Stelle, bei denen eine mechanische Belastung diagnostiziert wurde.

Mikrochirurgische Eingriffe im lymphatischen System, insbesondere die Herstellung von lymphatisch venösen direkten multiplen Anastomosen stellen diesbezüglich die beste Lösung dar, abweichend von den Hinweisen und den möglichen, alternativen, mikrochirurgischen, technischen Lösungen (40, 41).

In den Fällen, in denen mit der lymphostatischen Pathologie eine venöse Pathologie (venöser Hochdruck an Krampfadern, oberflächliche und/oder tiefe akute Thrombophlebitiden) verbunden ist, bei der ein lymphatisch-venöser derivativer Eingriff kontraindiziert ist, wurden Methoden zur rekonstruktiven Mikrochirurgie entwickelt. So können befriedigende langfristige Ergebnisse durch segmentäre Autotransplantationen von Lymphkolektoren, deren Anwendung nur für die Behandlung eines Lymphödems mit einseitiger Lokalisation möglich ist, oder durch die Einschaltung von autologen Venentransplantationen bzw. durch Eingriffe von lymphatisch-venöser lymphatischen Plastik zur gleichzeitigen Behandlung auch eines Lymphödems mit beidseitiger Lokalisation, erreicht werden. Bei programmierter Kontrolle nach 1, 3, 6 und 12 Monate sowie einmal pro Jahr für die ersten 5 Jahre nach dem Eingriff, sind die Ergebnisse der lymphatischen Mikrochirurgie positiv bei mehr als 80% Patienten, wobei die Erfolgsrate bei frühzeitig operierten Patienten, die sich im Stadium II oder III befinden, deutlich höher ist.

Bei Patienten, in denen die Erkrankung in einem sehr späten Stadium (Elephantiasis) ist, können chirurgische Reduktionseingriffe, symptomatische Komplementäreingriffe, sowie zuweilen die Entfernung der überreichlichen, fetten, fibrosklerotischen Gewebeblasen durch Liposuktionstechniken durchgeführt werden.

Die chirurgische Therapie des Lymphödems sollte nicht als eine reine Alternative, sondern als ihre nützliche Ergänzung zur konservativen Behandlung werden (42, 43).

2.2. Zervixkarzinom

Mit einer Inzidenz von etwa 4500 Neuerkrankungen gehört das Zervixkarzinom aktuell zu den eher selteneren Tumorerkrankungen in Deutschland und rangiert mit auf Platz 12 der häufigsten Karzinome bei Frauen (44, 45, 46, 47). Maßgeblich für die Reduktion der Inzidenz war die Einführung systematischer Screening-Methoden (Pap-Test) im Jahre 1971, die zu einer Reduktion des invasiven Zervixkarzinoms um etwa 70% geführt hat. Der zytologische Abstrich ermöglicht die Diagnose und die frühzeitige Behandlung bereits in einem präinvasiven Stadium.

Leider ist diese Pathologie in den Entwicklungsländern, ohne Zugang zu Screenings- und Präventionsprogrammen für das Zervixkarzinom, die 2. häufigste unter den Neoplasien der Frau (17,8 alle 100.000 Frauen). Die Sterblichkeit liegt bei 9,8 pro 100.000 Frauen (45).

Die Altersverteilung zeigt einen Höchststand zwischen 40 und 59 Jahre. Das derzeitige durchschnittliche Alter von 53 Jahre bei der ersten Diagnose des Zervixkarzinoms ist in den letzten 25 Jahre um 15 Jahre gesunken. Das durchschnittliche Alter für das Auftreten der präinvasiven Vorstufen ist 34 Jahre. Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom sind die häufigsten histologischen Typen (48).

Eine Infektion mit onkogenen HPV-Typen gilt, wegen des Vorhandenseins der Virus-DNA in ca. 99,7% der Krebszellen, als Ursache des Zervixkarzinoms und der präneoplastischen Veränderungen (46, 48, 49). In einer Metaanalyse von ca. 100 Studien wurde eine enge Korrelation zwischen dem Vorhandensein von HPV-16 Virus DNA und der Diagnose von Krebsvorstufen und invasiven Zervixkarzinomen gefunden. Neben HPV-16 werden auch die Serotypen 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 und 56 zur Gruppe der sog. Hochrisikoviren mit onkogenem Potential gezählt (50, 51).

Zusätzlich zur Virusinfektion gibt es, aber viele andere exogene und endogene Faktoren, die den Verlauf der Infektion sowie das Progressionsrisiko zur Neoplasie bedingen; hierunter zählen:

- Rauchen
- Immunosuppression (HIV, Arzneimittel)

- Frühzeitiger Beginn der sexuellen Aktivität (vor dem 14. Lebensjahr)
- Anzahl von sexuellen Partnern (> 4 in 10 Jahre)
Andere Infektionen (wie Geschlechtsherpes, Chlamydien, Gonokokken)
- Unzureichende Intimpflege
- Langfristige Benutzung von oralen Verhütungsmittel (> 5 Jahre)
Weitere Faktoren wie genetische (somatische) Änderungen können die Tumorgenese bedingen.

- Chirurgische Therapie und Radiotherapie:

Das primäre Zervixkarzinom wird stadiengerecht durch verschiedene Therapiemodalitäten behandelt. Diese umfassen je nach Stadium die primäre Chirurgie, die primäre Radiotherapie und Chemotherapie (kombinierte Radiochemotherapie). Die Behandlung ist durch die aktuell gültige interdisziplinäre S3-Leitlinie deutschlandweit standardisiert und verfügbar (48).

In Bezug auf operative Verfahren, stehen mehrere Techniken zur Verfügung, die verschiedenen Prinzipien (Nerve-Sparing, Kompartiment-resektion, Fertilitätserhaltend, Radikalität) entsprechend. Das klassische operative Vorgehen ist die radikale Hysterektomie. Nach der Piver-Klassifikation gibt es 5 verschiedene Hysterektomie Typen, die sich nach ihrem Radikalitätsgrad unterscheiden (54):

Klasse 1: Extrafasziale Hysterektomie mit minimaler Entfernung der Parametrien und des apikalen Teils der Vagina.

Klasse 2: Es erfolgt eine Resektion von etwa der Hälfte des parametranen Gewebes und des apikalen Teils von etwa circa 1-2 cm. Die Lymphadenektomie ist relativ indiziert.

Klasse 3: Radikale Hysterektomie. Es erfolgt die vollständige Entfernung der Parametrien mit Resektion der Beckenwand, die Entfernung von 30-50% des apikalen Scheidenteils, eine

vollständige Mobilisation der Blase, des Rektums und der Harnleiter, eine Entfernung des uterosakralen Ligaments und eine Ablation der A. uterina an ihrer ursprünglichen Stelle von der inneren Arteria uterina. Dieser Schritt kann eine direkte oder indirekte Verletzung (wodurch die Durchblutung unterbrochen wird) sowohl an den Harnleitern als auch an der Blase verursachen. Diese Technik verursacht häufig Komplikationen sowohl am sympathischen (z.B. Plexus hypogastricus inferior) als auch parasymphatischen autonomen Nervensystem (z.B. pelvine Nn. splanchnici) und kann daher zu bleibenden Miktions- und Defäkationsproblemen führen. Das Piver Stadium 3 sieht auch die vollständige pelvine Lymphadenektomie vor.

Klasse 4: Erweiterte radikale Hysterektomie

- Zusätzlich zu Klasse 3 Maßnahmen eine vollständige Freilegung der Harnleiter
- Dissektion der A. vesicalis superior
- Entfernung der oberen drei-Viertel der Scheide.

Klasse 5: Exenteratio pelvica mit vollständiger Entfernung von Blase und Rektum. In aktuelleren Studien wird bei verschiedenen Autoren die Klassifikation nach Querleu und Morrow präferiert (72) (Tab. 3).

Tab.3. Hysterektomie Klassifikation nach Querleu und Morrow.

Klasse	Paracervix oder laterales Parametrium	ventrales Parametrium	dorsales Parametrium
A	Auf halbem Weg zwischen Gebärmutterhals und Harnleiter (medial zum Harnleiter- Harnleiter identifiziert, aber nicht mobilisiert)	Minimale Exzision	Minimale Exzision
B1	Am Harnleiter (Harnleiter vom Gebärmutterhals und vom seitlichen Parametrium mobilisiert)	Partielle Exzision des Vesicouterinligaments	Teilresektion des Rektouterin-Rektovaginal Ligamentes und Uterosacral Peritoneal Falte
B2	Identisch mit B1 plus para- zervikal Lymphadenektomie ohne Resektion von Gefäß- / Nervenstrukturen	Partielle Exzision des Vesicouterinligaments	Teilresektion des Rektouterin-Rektovaginal Ligamentes und Uterosacral Peritoneal Falte
C1	Aus der Ebene des iliakalen Gefäßen quer (der kaudale Teil wird nicht reseziert)	Exzision des Vesicouterin Ligament an der Blase. Der proximale Teil des Vesicovaginal Ligament	Am Rektum (hypogastrische Nerve wird nicht reseziert)
C2	Auf der Ebene des medialen iliakalen Gefäßen (einschließlich der kaudaler Teil)	An der Blase (Blasennerven werden reseziert)	Am Os Sacrum (hypogastrische Nerve wird geopfert)
D	An der Beckenwand, einschließlich Resektion der inneren Beckenkammergefäße und / oder Komponenten der Beckenseitenwand	An der Blase (Blasennerven werden reseziert)	Am Os Sacrum (hypogastrische Nerve wird geopfert)

Eine Modifikation der radikalen Hysterektomie ist die totale mesometriale Resektion nach Höckel (TMMR). Eine Technik, die die Embryonal- und Fetalentwicklung und die daraus resultierende lokale Tumorausbreitung berücksichtigt. Dieses operative Verfahren ist nicht standardisierte, da nur unizentrische Daten publiziert wurden. Das Verfahren beinhaltet die Entfernung des Uterus bis oberen Teil der Vagina mit dem Mesometrium, die Resektion des rektovaginalen Bindegewebes bis zum Plexus hypogastricus und eine erweiterte pelvine und paraaortale Lymphadenektomie unter Schutz des Plexus hypogastricus superior.

Bei Kinderwunsch der Patientin, Tumorausbreitung bis Stadium IIA1 < 2 cm, Sicherheitsabstand < 0,5 cm, kein Lymphknotenbefall ist eine Resektion von zwei Dritteln der Zervix unter Mitnahme der Parametrien mit Uteruserhalt vertretbar (abdominelle ggf. vaginale radikale Trachelektomie nach Dargent) (48).

Die Lymphdrainage des Zervixkarzinoms verläuft entlang der parametranen, kardinalen und uterosakralen Ligamente von regionären (parametranen, parazervikalen, hypogastrischen, iliakalen, sakralen und präsakralen) Lymphknoten zu paraaortalen Lymphknoten und supraklavikulären Lymphknoten. Die lymphogene Ausbreitung ist häufig diskontinuierlich (Tab. 4).

In der Regel ist die lokale Ausdehnung des Tumors (FIGO-Stadium) mit dem Risiko für lymphogenen Metastasen positiv korreliert, allerdings kann auch bereits bei seltenen histologischen Typen wie neuroendokrinen Karzinomen bei frühen Stadien eine Metastasierung auftreten (51, 52).

Tab. 4. Lymphogene Metastasierung nach FIGO-Stadium.

FIGO – Stadium	Beckenmetastasen in %	Paraaortale Metastasen in %
IB	19	5,3
IIA	28	17,4
IIB	32	21
III	51	31

Pulmonale, hepatische und ossäre Metastasen sind dabei neben paraaortalen oder mediastinalen Lymphknotenstationen Prädilektionsstellen für eine Fernmetastasierung. Zu beachten ist dabei, dass gemäß der aktuell gültigen FIGO Klassifikation eine paraaortale Lymphknotenmetastase als Fernmetastase eingestuft wird anders als z.B. beim Endometriumkarzinom.

Die alleinige Sentinellymphonodektomie ist laut der deutschen S3-Leitlinie bislang kein Standardverfahren. Ihre Anwendung setzt eine beidseitige Lymphknotenmarkierung mittels Lymphszintigraphie, eine adäquate intraoperative beidseitige Darstellung der Lymphknoten und einem Primärtumor mit einer Größe unter 2 cm voraus. Bei der systemische pelvinen Lymphadenektomie werden alle Lymphknoten und das Fettgewebes entlang der pelvinen Gefäße entfernt. Diese umfassen alle Lymphknoten entlang der medialen und lateralen Anteile der A. iliaca communis, der A. iliaca externa, der A. iliaca interna sowie die präsakralen Lymphknoten. Bei vergrößerten makroskopischen pelvinen Lymphknoten wird die Entfernung der paraaortalen Lymphknoten bis zum Abgang der linken V. renalis fortgesetzt. Ab Stadium IB2 erfolgt die Entfernung der unterhalb der Arteria mesenterica inferior gelegenen Lymphknoten. Bei Befall der inframesenterialen Lymphknoten erfolgt die Entfernung der oberen infrarenalen paraaortalen Lymphknoten (51).

Es gibt zwei verschiedene Arten von Radiotherapie für das Zervixkarzinom:

- Externe Anwendung (perkutane Radiotherapie, auch Teletherapie genannt)
- Interne Anwendung, auch Brachytherapie – Afterloading

Die Radiotherapie kann in allen Stadien mit einem Heilungsprozentsatz von 70% (Stadium I) bis 18% (Stadium IV) durchgeführt werden. Die Radiotherapie kann eine wirksame Alternative zur Chirurgie ab dem Stadium IB sein (55, 56). Bei Stadium III und bei alten Patientinnen mit einem hohen Operationsrisiko wird die Radiotherapie bevorzugt (57). Einigen Autoren zufolge kann eine neoadjuvante Radiochemotherapie bei etwaigen Lymphknotenmetastasen diskutiert werden (57). Die Indikationen für eine adjuvante

Radiochemotherapie umfassen histologisch gesicherte pelvine Lymphknotenmetastasen (pN1), eine chirurgische Tumorresektion nicht im Gesunden (R1) oder mehr als 3 zusätzliche Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Stroma Invasion > 66%, Tumorgröße > 4 cm sowie Grading G3, falls 2 weitere Risikofaktoren vorliegen), sowie histologisch gesicherte paraaortale Lymphknotenmetastasen (hier dann Erweiterung des Strahlengebietes). Im Falle einer simultanen Chemotherapie wird meist Cisplatin eingesetzt. Es werden meist 5 Gaben von je 40 mg/m² KOF verabreicht (48). Eine alleinige Chemotherapie sollte beim Vorliegen von Fernmetastasen durchgeführt werden (z.B. Peritonealkarzinose, Ovarialmetastasen, in anderen Organen wie der Lunge). Dabei wird gemäß einer auf dem ASCO 2013 vorgestellten und mittlerweile publizierten Studie eine Kombination aus Cisplatin/Paclitaxel sowie dem Angiogenesehemmer Bevacizumab (dann als Erhaltungstherapie) gegeben (73). Damit ist die primär metastasierte, persistierende oder rezidierte Situation die einzige, in den zielgerichteten Therapien eingesetzt werden. Zusätzlich existieren einige weitere Chemotherapieregime, welche sich vor allem durch unterschiedliche Toxizitäts- und Nebenwirkungsprofile unterscheiden und jeweils individuell mit der Patientin diskutiert werden müssen.

2.3. Endometriumkarzinom

Das Endometriumkarzinom ist die siebthäufigste Neoplasie des weiblichen Geschlechtstraktes, mit etwa 11000 Neuerkrankungen in Deutschland (weltweit etwa 120.000 Fälle pro Jahr). Das Durchschnittsalter für die Erstdiagnose liegt zwischen 65 und 75 Jahren. Danach kommt es zu einem Abfall der Inzidenz. Die Entwicklung des Endometriumkarzinoms vor dem 40. Lebensjahr ist selten (etwa 2,5% der Frauen). Die meisten Frauen mit Endometriumkarzinom (80%) sind schon in der Menopause (58, 59).

Bei den meisten Endometriumtumoren gibt es eine Östrogen-abhängige Pathogenese: Jede Frau, die einen endogenen oder exogenen Hyperöstrogenismus bei Fehlen eines geeigneten Gestagenchutzes ausgesetzt ist, ist von dieser Neoplasie bedroht. Die Risikofaktoren können wie folgt unterteilt werden:

- Endogene Faktoren: gynäkologische Faktoren (frühzeitige Menarche und späte Menopause, Nullparität, Nichtovulation, polyzystisches Ovarial-Syndrom); konstitutionelle Faktoren (Adipositas, Diabetes, arterieller Hypertonus); genetische und familiäre Faktoren (Vorliegen von Mamma-Ca, Ovarial-Ca, Colon- Ca); Genmutationen hMLH1, hMSH2, die das Lynch II-Syndrom verursachen; Östrogen-produzierende Ovarialtumoren
- Exogene Faktoren: Diäten mit hohem Fettgehalt, HRT (Hormonersatztherapie), Tamoxifen

Schutzfaktoren sind die Multiparität, der Gebrauch von kombinierten Kontrazeptiva, eine ständige körperliche Aktivität und das Normalgewicht (60, 61). Die meisten dieser Risikofaktoren ergeben sich aus der sogenannten « Östrogendominanz ». Die Östrogene fördern die Endometriumproliferation und beeinträchtigen die von Progesteron induzierte

Zelldifferenzierung. Dies erhöht das Risiko von DNA-Replikationsfehlern und daher von somatischen Mutationen, die das Krebsauftreten verursachen.

Histologisch lassen sich zwei Endometriumkarzinomtypen unterscheiden. In etwa 85% der Fälle handelt es sich um Adenokarzinome der Gebärmutter Schleimhaut (Endometrium). Bei diesen sog. endometrioiden Karzinomen handelt es sich um hochdifferenzierte Tumoren, die häufig als Folge eines Hyperöstrogenismus bei fehlendem Gestagenschutz auftreten. Zum zweiten selteneren histologischen Typ (sog. intraepitheliales Endometriumkarzinom) gehören klarzellige, seröse oder auch Plattenepithelkarzinome. Karzinome dieses Typs sind aggressiver treten häufig ohne östrogenische Anregung auf und ihnen geht keine Endometriumhyperplasie voraus.

Die Endometriumhyperplasien werden aufgrund der Endometriumstruktur als einfach und komplex klassifiziert, während sie aufgrund der vorhandenen oder nichtvorhandenen zellulären Atypien als Hyperplasien ohne Atypien und Hyperplasien mit Atypien klassifiziert werden. Das Progressionsrisiko zu einer neoplastischen Erkrankung bei komplexer Hyperplasie mit Atypien ist 30 % gegen 3 % ohne Atypien. Das Risiko für einfache Hyperplasie mit Atypien ist 8% (60).

Die Lymphausbreitung des Endometriumkarzinoms erfolgt über die pelvinen und/oder die paraaortalen Lymphknoten. Die Lymphknotenbeteiligung hängt wesentlich von der histologischen Tumorart, dem Umfang der Invasion des Tumors in das Myometrium, dem Grad der histologischen Differenzierung und der Lokalisation des primären Tumors ab. Bei weiterer Tumorprogression kam es zur hämatogener Metastasierung in Abstand auf Lungen-, Leber- und Skelettebene kommen. Bei lokaler Tumorausbreitung des vorzugsweise die Eierstöcke und die oberen und unteren Drittel der vorderen Scheidenwand betroffen.

Das Endometriumkarzinom ist gewöhnlich frühzeitig symptomatisch. Bei 90 % der Frauen ist eine postmenopausale Blutung vorhanden. In der Postmenopause findet man bei 60 % der Blutungen ein Karzinom. Die frühzeitige Symptomatik hat zur Folge, dass über 70 % in früheren Stadien erkannt werden.

- Chirurgische Therapie und Radiotherapie

Die chirurgische Therapie ist die Therapie der Wahl für das Endometriumkarzinom für die Stadien FIGO Stadium I bis III, da sie ein richtiges anatomisch-pathologisches Staging und

die Erkennung der Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko und daher die Planung einer etwaigen post- chirurgischen Therapie ermöglicht. Die vaginale Hysterektomie wird auf bestimmte Situationen (z. B. Adipositas per magna) beschränkt, da peritoneale Metastasen bis 6 % im FIGO I-Stadium auftreten könnten und von vaginal nicht beurteilbar sind (61, 62).

Die beidseitige Adnexektomie ist Teil der Standardtherapie des Endometriumkarzinoms, da es bei 5% der Frauen zu ovarialen Metastasen im FIGO I-Stadium kommt. Bei höherem Risiko für peritoneale und lymphogene Metastasierung, wird bei serös-papillärer Histologie die Omentektomie und Lymphadenektomie zur chirurgischen Standardtherapie hinzugefügt. Die Myometriuminfiltration, der histologische Typ, der Differenzierungsgrad, die Adnex- und Zervixbeteiligung sind Prognosefaktoren, die ein Lymphknotenmetastasenrisiko beeinflussen (61). In Bezug auf die gegenwärtigen Leitlinien, ist eine systematische Lymphadenektomie (pelvin und infrarenal paraaortal) in den folgenden Stadien indiziert:

- FIGO Ia G2 und G3 Stadium
- FIGO Ib G1, G2, G3 Stadium
- FIGO II Stadium
- FIGO III Stadium (wenn operabel)
- Serös-papilläre Subtypen und klarzellig
- Bei nachgewiesener Lymphgefäßinvasion (L1)

Eine paraaortale Lymphadenektomie wird bei vergrößerten Lymphknoten oder bei Nachweis pelviner Lymphknotenmetastasen durchgeführt; in diesem Fall schwankt das Risiko von paraaortalen Metastasen von 38 bis 66 % (63). Der therapeutische Nutzen der Lymphknotenadenektomie ist umstritten. Einigen Autoren zufolge gibt es eine bessere Überlebenschance um den Preis höherer Morbidität und höheren postoperativen Komplikationen (67). Die Radiotherapie in Verbindung mit Chemotherapie ist nur bei den

wenigen Patientinnen geeignet, die wegen schwerer begleitenden Pathologien oder wegen lokal fortgeschrittener Erkrankung (positiv klinisch Parameter, Ausbreitung an dem unteren Scheidendrittel, Ausbreitung an Blase oder an Rektum) nicht operabel sind. Die adjuvante postoperative Radiotherapie nach Chirurgie ist bei Tumoren geeignet, die die innere Hälfte des Myometrium invadieren und mit nachteiligem Differenzierungsgrad oder histologischem Typ, und bei IB-Stadium-Tumoren mit Vorhandensein von Becken- und Scheidenrezidiven (61).

2.4. Lymphsystem des weiblichen Beckens

Der weibliche Geschlechtsapparat betrifft eine hohe Anzahl von Lymphknotenstationen, die nahe des Darmes oder entlang des Verlaufs der großen Gefäße lokalisiert sind und sich vom Ober- schenkeldreieck bis zur Baucharterie erstrecken. Die Lymphdrainage der äußeren Geschlechtsorgane, des Perineums und des unteren Scheidenanteils erfolgt durch ein Gefäßnetz, das in den oberflächlichen Leistenlymphknoten, die sich auf der Oberfläche der Faszie in dem subkutanen Gewebe (Lymphknotenketten der Vena saphena magna, der arteria circumflexa ilium superficialis und der Arteria pudenda externa superficialis) befinden, und in den tiefen Lymphknoten (Lymphknoten der Oberschenkelgefäße) liegt. Der obere Scheidenteil wird über dieselben Lymphknotengruppen drainiert wie die Zervix uteri. Auf Beckenebene sind nahe an den Gefäßstrukturen die Lymphknoten lokalisiert, die die Lymphe aus den Beckenorganen und der Leistengegend dränieren: Externe iliakale und hypogastrische Lymphknoten sind mit den Lymphgefäßen aus dem pelvinen Abflussgebiet, aus den äußeren Geschlechtsorganen, aus dem Uterus, aus Tuben, Ovar, Scheide, Blase, Rektum verbunden sind, von denen wiederum efferente Lymphgefäße weg- führen, die vor allem in Richtung der häufigen iliakalen und paraaortalen Stationen dränieren. Im Uterus sind weiterhin drei Geflechte auf Endometrium- Myoendometrium- und Adventivebene zu finden, die zu den wichtigsten Satellitenkollektorgefäßen der Gebärmutterarterien und der Gebärmuttervenen führen. Aus dem Isthmus der Gebärmutter kommen die Hauptlymphgefäße, die in die hypogastrischen, externen, iliakalen, periaortalen, sakralen und die Leistenlymphknoten dränieren, während einige aus dem Endometrium kommende Kollektoren die ovarialen und Eileiterlymphgefäße, die in das Fimbrientrichter-Becken- Ligament bis zu den periartortalen Lymphknoten laufen, begleiten.

2.5. Lymphadenektomie in der gynäkologischen Onkologie

Nach den deutschen Richtlinien ist die paraaortale und pelvine Lymphadenektomie (LNE) derzeit ein integraler Bestandteil des chirurgischen Stagings und der operativen Therapie für die meisten gynäkologischen Tumoren. Die Kenntnis der Lymphknotenbeteiligung der gynäkologischen Neoplasie hat nicht nur eine prognostische, sondern auch eine therapeutische Wichtigkeit. Andererseits ist die Bestimmung der Ausdehnung und der Radikalität der LNE strittig in Anbetracht der erheblichen langfristigen Morbidität für die Patientinnen (65, 66).

Das einzige von den Richtlinien erforderliche Radikalitätskriterium betrifft die Lymphknotenanzahl. Die Entfernung von mindestens 15 pelvine Lymphknoten und 10 paraaortalen Lymphknoten wird empfohlen.

- Lymphonodektomietypen

Obwohl die Lymphdrainage der inneren und äußeren Geschlechtsorgane seit mehr als 100 Jahren studiert und bekannt ist, besteht noch immer keine gemeinsame Nomenklatur in Bezug auf die Lymphadenektomie. Die von Querleu und Morrow 2008 vorgeschlagene Nomenklatur ist die in der Praxis am häufigsten benutzte Nomenklatur, da sie anatomische und klinische Aspekte verbindet. Nur anatomisch stabile Strukturen wie die Arterien werden als Grundlage benutzt. Die pelvine- und paraaortale- Lymphadenektomie in ihrer Klassifizierung in gynäkologischen Neoplasien wird daher in vier Stufen unterteilt:

- Stufe 1 - LNE der äußeren iliakalen Gefäße
- Stufe 2 - LNE der inneren iliakalen Gefäße (einschließlich präsakraler LNE)
- Stufe 3 - LNE der inframesenterischen paraaortalen Gegend
- Stufe 4 - LNE der infrarenalen para-aortalen Gegend

Nach ihrer Radikalität wird LNE wie folgt klassifiziert:

- Sentinel-LNE: nach der zutreffenden Markierung werden nur die Sentinel-Lymphknoten entfernt
- Sampling-LNE: die vergrößerten Lymphknoten werden nur entfernt
- Debulking-LNE: die vergrößerten Lymphknoten werden hauptsächlich entfernt
- Radikale LNE: werden die Lymphknoten sowie das umliegende Fettgewebe und die entsprechenden Lymphgefäße der anatomischen Zielgegend entfernt.

2.6. Inzidenz des sekundären Lymphödems nach chirurgischer Behandlung für Endometrium- und Zervixkarzinom

Wie in der Literatur berichtet, beträgt die Inzidenz des Lymphödems der unteren Extremitäten nach Chirurgie für gynäkologische Neoplasien bis 40% und bei Patientinnen mit Zervixkarzinom wurden Werte von 3,6% bis 30,2% (70, 71) berichtet. Der sekundären Lymphanektomie des Endometriumkarzinoms unterzogene Patientinnen entwickeln ein Ödem an unteren Extremitäten von 1,2 bis 37,8% der Fälle (71).

Das Lymphödemrisiko ist mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten verbunden. Einige Autoren haben gezeigt, dass die insbesondere die Entfernung von mehr als 25 Lymphknoten, sowie die Radiotherapie und die Entfernung der tiefen iliakalen Lymphknoten das Risiko von Lymphödem an den unteren Extremitäten erhöht (71).

2.7. Ziel der Studie

Das Team der Mayo Clinic von Kathleen Yost (1) hat im Jahr 2012 einen Fragebogen zum Screening des sekundären Lymphödems der unteren Extremitäten (LEL) entwickelt und validiert. Als Vorlage zur Entwicklung des Fragebogens diente dem Team der Mayo Clinic ein Fragebogen der ursprünglich für die frühzeitige Diagnose von Lymphödeme der oberen Extremität (nach chirurgischer Therapie des Mammakarzinoms) entwickelt worden war.

Das Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war die Bewertung der diagnostischen Genauigkeit einer deutschen Übersetzung des Fragebogens bei deutsch-muttersprachigen, normgewichtigen Patientinnen sowie mit BMI (Body Mass Index) $> 30 \text{ Kg/m}^2$, die sich einer pelvinen und/oder paraaortalen Lymphadenektomie aufgrund eines Zervix- oder Endometriumkarzinoms unterziehen mussten.

- Fragestellung der Arbeit

- Erstes Ziel unserer Arbeit war es daher zu überprüfen, inwieweit auch in unserer Untersuchung ein Cut-off-Wert von 4 (wie bei der amerikanischen Fragebogen der Mayo Clinic) die Existenz eines Lymphödems mit einer Sensitivität und einer Spezifität von $> 80\%$ erfasst und ob ein Unterschied zwischen dem normgewichtigen und dem adipösem Patientinnenkollektiv (BMI $> 30 \text{ Kg/m}^2$) entsteht.

- Zweites Ziel war es zu untersuchen inwieweit vier zusätzliche Fragen zu Einflussfaktoren und pathophysiologischen Verhalten des Ödems, die Genauigkeit des Fragebogens verbessern konnten.

- Ferner wurde untersucht ob ein höher Cut-off-Wert die Sensitivität sowie die Spezifität steigern kann.

- Zusätzlich wurde die Gewichtung von Risikofaktoren mithilfe retrospektiver statistischer Analysen verifiziert.

- Fragebogen

Der an die deutschsprachigen Patientinnen gerichtete Self-Report-Fragebogen besteht aus insgesamt 13 Fragen (Items), die sämtliche subjektiven Symptome, insbesondere Schwellung, Schmerz, Unbehagen, Versteifung, Spannung und Fühllosigkeit betreffen. Es wurden 4 zusätzlichen Fragen (Items) addiert, die sich auf objektiven Zeichen, die als Folge von Lymphödemen der unteren Extremitäten auftreten können, beziehen. Die Antworten werden mittels Likert-Skala erfasst. Je nach Ausprägungsgrad ergibt sich eine Punktzahl von 0 (abwesend) bis 4 (stark ausgeprägt). Durch die Summation der einzelnen Punktzahl für jedes Item wird eine Gesamtpunktzahl ermittelt. Zusätzlich die letzte Frage erfasst, inwieweit bereits die Diagnose eines Lymphödemes durch medizinisches Personal gestellt wurde (Abb.1).

Anweisungen: Bitte kreuzen Sie das entsprechende Kästchen an.

Die folgenden Aussagen betreffen Empfindungen, die Sie möglicherweise auf einer oder beiden Seiten Ihres Unterkörpers haben.

Bitte kreuzen Sie für jede Aussage das Kästchen an, das am besten beschreibt, wie sich Ihr Unterkörper in den vergangenen 4 Wochen durchschnittlich angefühlt hat. Wenn Sie eine dieser Empfindungen auf beiden Seiten Ihres Unterkörpers haben, beschreiben Sie die Körperseite, die am meisten betroffen zu sein scheint.

Überhaupt nicht Ein wenig Etwas Ziemlich Sehr

Die Haut an meinem Bein fühlt sich angespannt an	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Die Haut über meinem Knöchel fühlt sich angespannt an	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Mein Bein fühlt sich schwer an	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Ich habe Schmerzen oder ein unangenehmes Gefühl in meinem Bein	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Mein Bein ist merklich schlanker, wenn ich morgens aufstehe	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Mein Fuß ist geschwollen	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Der Bereich um meinen Knöchel ist geschwollen	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Mein Unterschenkel (einschließlich des Knies) ist geschwollen	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Mein Oberschenkel ist geschwollen	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Mein Gesäß ist geschwollen	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Meine Hüfte (seitlich, unterhalb der Taille) ist geschwollen	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Der Bereich unterhalb meines Nabels ist geschwollen	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Mein Genitalbereich ist geschwollen	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

	Überhaupt nicht	Ein wenig	Etwas	Ziemlich	Sehr
Wenn ich 15 Sekunden lang mit dem Finger auf die Oberseite meines Fußes drücke, bleibt eine Delle (Vertiefung oder Mulde) in der Haut zurück	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Wenn ich 15 Sekunden lang mit dem Finger auf meine Wade drücke, bleibt eine Delle (Vertiefung oder Mulde) in der Haut zurück	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Wenn ich 15 Sekunden lang mit dem Finger auf meinen Oberschenkel drücke, bleibt eine Delle (Vertiefung oder Mulde) in der Haut zurück	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Mein Bein schwillt an, wenn ich längere Zeit stehe	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

Ein Lymphödem ist eine Schwellung, die in jedem Körperbereich eines Menschen auftreten kann. Die Schwellung tritt auf, wenn Lymphflüssigkeit nicht richtig abfließen kann, weil das Lymphsystem blockiert oder geschädigt ist.

Der Unterkörper umfasst alle Bereiche unterhalb des Nabels. Hat ein Arzt, eine Pflege- oder sonstige medizinische Fachkraft Ihnen jemals gesagt, dass Sie ein Lymphödem im Unterkörper haben?

- Ja
- Nein
- Vielleicht

Abb. 1 Fragebogen.

- Übersetzungsverfahren und transkulturelle Bearbeitung

Die Entwicklung der deutschen Fragebogenfassung erfolgte mittels der FACIT Methode (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). In einer ersten Phase wurde die Originalfassung von zwei englischen Übersetzern mit guten Deutschkenntnissen ermittelt. Die Übersetzer arbeiteten und erstellten separat zwei verschiedene Fragebogenfassungen. Anschließend wurden die beiden Varianten durch einen Deutschmuttersprachler mit sehr guten englischen Sprachkompetenzen verglichen. Nach Diskussion der Unterschiede, wurde im Konsensus eine gemeinsame Fassung formuliert. Diese Fassung wurde von einem dritten Übersetzer (Back Translation) (ein Englisch-muttersprachler mit sehr guten deutschen Sprachkenntnissen) ins Englisch zurückübersetzt. Diese Übersetzung wurde hinsichtlich der sprachlich kulturellen Erfassbarkeit und Verständlichkeit jedes einzelnen Punktes überprüft. Die deutsche Fassung der o.g. englischen Fassung wurde einer Gruppe von drei zweisprachigen Reviewern zur erneuten Korrektur vorgelegt. Anschließend wurde die Fragebogenfassung vom Übersetzungskordinator der FACIT-Arbeitsgruppe einer finalen Grammatik- und Sprachüberprüfung (Finalization Process) unterzogen.

- Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patientinnen mit Zervix- und Endometriumkarzinom eingeschlossen die mindestens 18 Jahre alt waren, nicht an einem vorbestehenden Lymphödem litten und sich im Rahmen der chirurgischen Therapie der Karzinomerkrankung einer pelvinen e/o paraaortalen Lymphadenektomie unterziehen mussten (Tab. 5).

Tab. 5. Einschlusskriterien.

Alter	Letzte ärztliche Untersuchung	Eingriff	Primäres oder sekundäres Lymphödem
> 18J	< 2 – 3 Monate ab Anfang der Studie	LNE (pelvine-paraaortal, parametral) bei Zervix - oder Endometrium	Kein

- Stichprobe

Zwischen Januar 2007 und Dezember 2014 (84 Monate) wurden 200 Lymphadenektomien per Laparoskopie und Laparotomie bei Frauen mit Zervix- und Endometriumkarzinom in der Klinik für Gynäkologie des Campus Benjamin Franklin, des Campus Mitte und des Campus Virchow Klinikum der Charité, Universität für Medizin Berlin durchgeführt.

- Datenerhebung

Zur Identifikation geeigneter Patientinnen wurden Akten von Zeitraum Januar 2007 bis Dezember 2014 gesichtet und auf die Einschlusskriterien überprüft.

Von allen Patientinnen wurden Daten über Gewicht und Größe zur Berechnung des Body Mass Index (BMI) registriert. Der Body Mass Index ist der Quotient des Körpergewichtes in Kilogramm und der Körperoberfläche in Quadratmetern. Die Tumorgöße, das Tumorstadium und der histologische Subtyp wurden ebenfalls erfasst. Ein bestehendes Lymphödem wurde von dem Allgemeinarzt der Patientinnen diagnostiziert und von denselben in der letzten Fragebogenantwort mitgeteilt.

Am 05.03.2014 wurde die Genehmigung der Ethikkommission zur Durchführung der Untersuchung erteilt. Die Personendaten der Patientinnen wurden nach dem Gronsfeld-Chiffreschlüssel anonymisiert und digital erfasst. Die Rekrutierung erfolgte postalisch mittels Zusendung des Fragebogens und der Einwilligungserklärung. Insgesamt wurden 200 Patientinnen kontaktiert. Davon waren vier Frauen verstorben, bei 38 Patientinnen erfolgte kein Einverständnis, 30 Frauen waren unbekannt verzogen. 132 Datensätze standen zur Auswertung zur Verfügung, davon waren vier nicht vollständig ausgefüllt, sodass insgesamt 128 Datensätze in die Auswertung einfließen (Abb.2). Im Januar 2019 wurden die Patientin erneut telefonisch kontaktiert, um Informationen über den Verlauf des Lymphödemes zu erhalten.

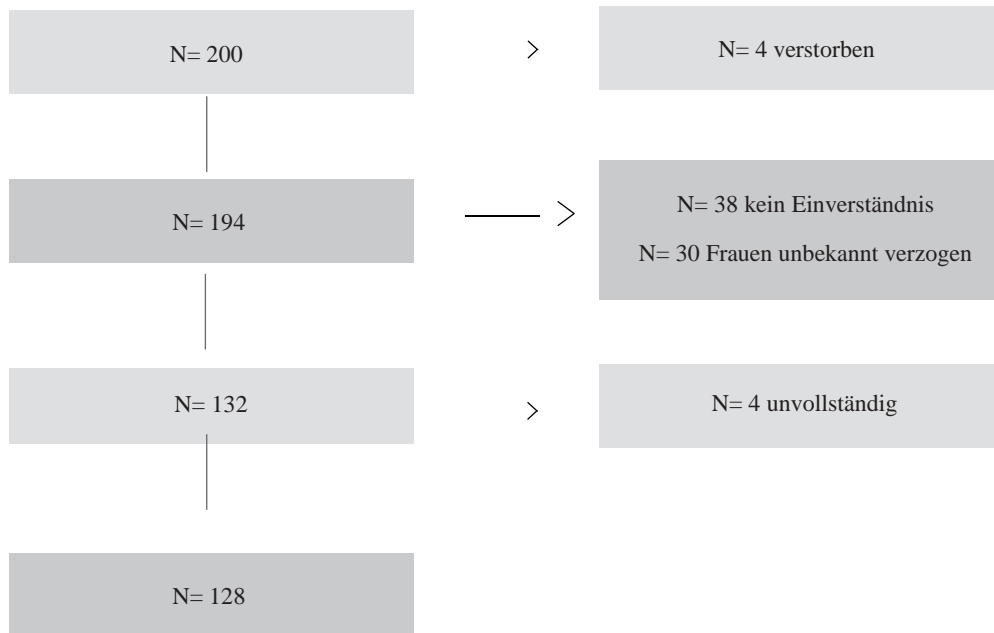


Abb. 2 Teilnehmer an der Studie

- Statistische Analyse

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine monozentrische, Observation-Studie. Die Datenerhebung, die Erstellung von Tabellen und Diagrammen sowie die statistische Auswertung in dieser Arbeit wurden durch das Softwareprogramm SPSS 20.0 für Windows durchgeführt. Alle erhobenen Daten wurden als voneinander unabhängig betrachtet. Zur Analyse der Daten wurde eine deskriptive Statistik benutzt. Diese schließt die folgenden, statistischen Werte ein: Mittlere, mediane, Standardabweichung. Die als Prozentsatz berechneten Frequenzen wurden auf die erste Dezimalstelle gerundet. Die Zuverlässigkeit des Fragebogens, bzw. seine Fähigkeit zur Wiedergabe gleicher Ergebnisse für ein und dieselbe Situation wurde über den Cronbachs Alpha-Koeffizienten berechnet. Der ausgewählte Testvorgang wurde durch die folgenden Kriterien durchgeführt: Anzahl der Vergleichs- gruppen, Verteilungsform, Varianzhomogenität, Skalenvariablen. Die Überprüfung des statistisch bedeutenden Unterschieds der Mediane der zwei Gruppen LEL + und LEL – für den 13-Punkte- Fragebogen und nachfolgend für den 17-Punkte-Fragebogen erfolgte mittels Mann-Whitney-U- Test. Die prädiktive Gültigkeit des Fragebogens, bzw. die Spezifität und die Sensitivität der erhobenen Daten sowie der Zusammenhang zwischen verschiedenen Faktoren und Entstehung des Lymphödemes wurden durch Anwendung des Chi-Quadrat-Tests, Fisher´s exact test, der ROC- Kurve und des Logistik-Modells überprüft. Die statistische Signifikanz wurde auf $p < 0.05$ und $p < 0.001$ festgesetzt.

- Patientinnenkollektiv

Im nachfolgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Datenerhebung zu Frühsymptomen von Lymphödemen in Abhängigkeit von der zur Anwendung gebrachten Operationsmethode dargestellt. Das Patientinnenkollektiv dieser Studie bestand aus Frauen, die sich im Zeitraum von 2007 bis 2014 in der gynäkologischen Abteilung der Charité (Campus Benjamin Franklin, Virchow Klinikum und Campus Mitte) aufgrund eines Endometrium- oder Zervixkarzinoms einer pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie unterziehen mussten. Die Erhebung der Daten erfolgte mit Hilfe eines Fragebogens mit insgesamt 17 Fragen. (Siehe Abb. (1): Fragebogen).

Bevor mit der eigentlichen Auswertung der empirischen Ergebnisse und der daraus resultierenden Schlussfolgerungen begonnen wird, sollte zunächst die allgemeine Vorgehensweise bei der Datenanalyse näher beschrieben werden. Nach der Datenerhebung wurden die zugrundeliegenden Daten in SPSS Statistics (Version 20.0) übertragen, strukturiert und ausgewertet. Dabei lagen die Daten in diversen Skalen vor.

In die Untersuchung sollten initial 200 Patientinnen eingeschlossen werden, allerdings gelang es nur bei 128 Frauen vollständig auswertbare Fragebögen zu erhalten.

Im folgenden Abschnitt wurden unsere Ergebnisse unterteilt in eine deskriptive Analyse und eine Zusammenhangsanalyse. Im Rahmen der deskriptiven Analyse wurde zunächst unser gesamtes Patientinnenkollektiv bezüglich folgender Kriterien beschrieben:

- Allgemeine Angaben: Alter, BMI und Nebendiagnosen
- Tumorcharakteristika: Histologie, Tumorstadium, Nodalstatus und Differenzierungsgrad
- Therapie: operative Therapie und Radiochemotherapie

- Allgemeine Angaben:

Der Altersdurchschnitt der Patientinnen bei Studieneinschluss betrug $58,2 \pm 13,1$ Jahre. Die jüngste Patientin war 28 und die älteste 87 Jahre alt. Zur Veranschaulichung der Altersstruktur der Gesamtstichprobe wurde eine Aufteilung in einzelne Altersgruppen vorgenommen. (Tab. 6).

Tab. 6. Verteilung des Alters in Jahren.

	Mittelwert	N	Standard- abweichung	Median	Min.	Max.
Alter	58,2	128	13,1	56,2	28	87

Von allen 128 Patientinnen lagen Angaben zu Körpergröße und Gewicht zum Zeitpunkt der Befragung vor, so dass wir daraus den BMI errechnen konnten. Die genannten Parameter wurden in Zentimeter und Kilogramm dokumentiert. Daraus wurde der BMI-Wert in kg/m^2 berechnet. Die Angaben der Körpergröße und des Gewichtes zum Studienzeitpunkt ergab folgende BMI Werte: Im Mittelwert hatten unsere Studienteilnehmerinnen einen BMI von $27 \text{ kg}/\text{m}^2$, bei 66 Patientinnen (51,6 %) lag der BMI unter $30 \text{ kg}/\text{m}^2$, 62 Patientinnen (48,4 %) zeigten einen BMI von $>30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (Tab. 7, Tab. 8).

Tab.7. Verteilung des BMI-Wertes.

	Mittelwert	N	Standard-abweichung	Median	Min.	Max.
BMI	27,8	128	5,3	25,2	17,1	50

Tab.8. Aufteilung nach BMI-Wert.

	N	%
< 30 normal	68	53,1
>= 30	60	46,9
Gesamt	128	100

Folgende Begleiterkrankungen wurden in unserem Patientinnenkollektiv registriert: 8 (6,2%) Patientinnen gaben einen arteriellen Hypertonus an. Bei einer (0,8%) Patientin lag eine Herzinsuffizienz vor, bei zwei (1,6%) Patientinnen wurde ein Lymphozele diagnostiziert, bei vier Patientinnen (3,1%) lag eine Beinvenenthrombose. Gerinnungsstörungen wurden ebenfalls von einer Patientin angegeben. Bei einer Patientin (0,8%) wurde ein Ovarialkarzinom diagnostiziert, bei einer Patientin (0,8%) ein Mammakarzinom und bei einer (0,8%) Patientin ein VIN III. Die restlichen Patientinnen (N = 102, 79,7%) hatten keine relevanten Nebendiagnosen (Tab.9).

Tab.9. Verteilung der Nebendiagnosen.

Nebendiagnose	N	%
Art. Hypertonus	8	6,2
Beinvenenthrombose	4	3,1
Lymphozele	2	1,6
Gerinnungsstörungen	1	0,8
Ovarialkarzinom	1	0,8
Mammakarzinom	1	0,8
VIN III	1	0,8
Restless-Legs-Syndrom	1	0,8
Herzinsuffizienz	1	0,8
keine Nebendiagnose	102	79,7
nicht eindeutig zuzuordnen	6	4,6

- Tumorcharakteristika

Neben den allgemeinen Daten konnten auch bei 128 Patientinnen histologische Daten erhoben und dokumentiert werden. Bei 47 Frauen lag ein Endometriumkarzinom (Typ: Endometrioides Adenokarzinom) und bei 74 Frauen ein Zervixkarzinom vor (42 Plattenepithelkarzinome, 31 Adenokarzinome sowie ein neuroendokrines Karzinom). (Tab.10).

Tab.10. Verteilung nach Histologie.

	N	%
Endometriumkarzinom - Endometrioides Adenokarzinom	47	36,8
Gesamt	128	100
Zervixkarzinom - Adenokarzinom	30	23,4
Zervixkarzinom - neuroendokrines Karzinom	1	0,8
Zervixkarzinom - Plattenepithel	43	33,6
ohne Dokumentation der Histologie	7	5,4

4.1. Zervixkarzinom

In dem hier untersuchten Kollektiv waren die Tumorstadien wie folgt verteilt. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um Patientinnen im Tumorstadium IB1 (Tumor auf Zervix beschränkt und kleiner als 4 cm). Ein geringerer Anteil verteilte sich auf die Stadien IA1 und IA2. Innerhalb des Kollektivs der Patientinnen im Stadium I lagen in 9,8 % der Fälle keine Angaben über das genaue Tumorstadium vor, so dass diese Fälle zu gleichen Anteilen auf die Stadien IA und IB verteilt wurden. Nur in vier Fällen lag ein Stadium IIB (Parametrienbefall) vor. Detaillierte Angaben zu FIGO Stadium, Nodalstatus und Fernmetastasierung finden sich in Tabelle 11,12 und 13 zusammengefasst.

Tab.11. Verteilung der Zervixkarzinomerkrankungen nach Stadien.

	N	%
IA	4	5,4
IA1	2	2,6
IA2	7	9,4
IB	5	7,2
IB1	45	60,8
IB2	2	2,6
IIA	1	1,3
IIA2	1	1,3
IIB	4	5,4
nicht eindeutig zuzuordnen	3	4

Tab. 12. Verteilung der Zervixkarzinomerkrankungen nach Nodalstatus.

	N	%
N0	66	89,2
N1	5	6,8
nicht eindeutig zuzuordnen	3	4

Tab. 13. Verteilung der Zervixkarzinomerkrankungen nach Fernmetastasierung.

	N	%
Mx	2	2,7
M0	68	92
M1	1	1,3
nicht eindeutig zuzuordnen	3	4

Die Auswertung der Differenzierungsgrade zeigte folgenden Verteilung: In der Auswertung fand sich bei 25,7 % aller Patienten ein gut differenziertes Karzinom (G1). Bei 36,5 % zeigte sich ein G2 und bei 33,8 % der Patienten ein G3-Karzinom. Bei 4 % der Patientinnen war der Differenzierungsgrad unbekannt (Tabelle 14).

Tab. 14. Verteilung der Zervixkarzinomerkrankungen nach Differenzierungsgrad.

	N	%
G1	19	25,7
G2	27	36,5
G3	25	33,8
nicht eindeutig zuzuordnen	3	4

4.2. Endometriumkarzinom

Innerhalb der Kohorte von Endometriumkarzinompatientinnen zeigte sich folgende Verteilung: 13 Frauen entfielen (27,6 %) auf ein Stadium IA nach FIGO und 15 (32 %) auf ein Stadium IB. Bei 8 Frauen (17 %) war die Ausprägung des Stadium I nicht näher spezifiziert. Bei drei Patientinnen (6,4 %) wurde Stadium II diagnostiziert, bei einer Patientin (2,1 %) IIIA, bei einer Patientin (2,1 %) IIIB und bei einer Patientin (2,1 %) IIIC (Tab. 15). Bei 5 (10,7 %) Patientinnen war das Stadium unbekannt. Klinisch und pathologisch waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 41 Karzinome (87,2 %) nodalnegativ und drei (6,4 %) nodalpositiv und bei drei (6,4 %) war der Nodalstatus unbekannt (Tab. 16). Detaillierte Angaben zur Fernmetastasierung und Gradingstatus finden sich in Tabelle 17 und 18 zusammengefasst.

Tab. 15. Verteilung der Endometriumkarzinomerkrankungen nach Stadieneinteilung.

	N	%
I	8	17
IA	13	27,6
IB	15	32
II	3	6,4
IIIA	1	2,1
IIIB	1	2,1
IIIC	1	2,1
nicht eindeutig zuzuordnen	5	10,7

Tab. 16. Verteilung der Endometriumkarzinomerkrankungen nach Nodalstatus.

	N	%
N0	41	87,2
N1	3	6,4
nicht eindeutig zuzuordnen	3	6,4

Tab. 17. Verteilung der Endometriumkarzinomerkrankungen nach Fernmetastasierung.

	N	%
M0	44	93,6
M1	1	2,1
nicht eindeutig zuzuordnen	2	4,2

Tab. 18. Verteilung der Endometriumkarzinomerkrankungen nach Differenzierungsgrad.

	N	%
G1	22	46,8
G2	13	27,7
G3	5	10,6
nicht eindeutig zuzuordnen	7	14,9

4.3. Art und Verlauf der Tumorthherapie

In unserem Patientinnenkollektiv von 128 Frauen wurde im Rahmen der chirurgischen Tumorthherapie bei 84 Frauen (65,6%) eine Hysterektomie cum Adnexe und bei 38 Frauen (23,2%) eine Hysterektomie (HE) ohne Adnexe durchgeführt. Bei 3 Patientinnen (10,2%) wurde eine abdominelle Hysterektomie durchgeführt. Bei insgesamt 77 Patientinnen (60,2 %) wurde eine minimalinvasive Hysterektomie im Sinne einer totalen laparoskopischen Hysterektomie (TLH), einer laparoskopisch assistierte suprazervikalen Hysterektomie (LASH) und laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH) durchgeführt. Bei 35 Patientinnen (27,2 %) wurde eine radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs und bei drei Patientinnen (2,4%) eine Trachelektomie durchgeführt (Tab. 19, Tab.20).

Tab. 19. Operativer Zugang

	N	%
Hysterektomie mit Adnexektomie	84	65,6
Hysterektomie ohne Adnexektomie	41	32
keine	3	2,4

Tab. 20. Einteilung der Hysterektomie.

	N	%
Abdominelle Hysterektomie	13	10,2
Laparoskopische Verfahren (TLH/LASH/LAVH)	77	60,2
Radikale Hysterektomie (Wertheim-Meigs)	35	27,2
Trachelektomie	3	2,4

Zum Staging des Lymphknotenstatus erfolgte die Lymphadenektomie (LNE) in verschiedenen anatomischen Regionen (pelvin und paraaortal). Die Regionen wurden häufig unterschiedlich miteinander kombiniert, je nachdem, wie es die Leitlinien zur operativen Therapie der einzelnen Tumorentitäten fordern. In 52 Fällen (40,6 %) wurde eine pelvine LNE durchgeführt und bei 76 Frauen (59,4 %) eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie (Tab. 21).

Tab. 21. Einteilung des Patientinnenkollektivs nach Lymphadenektomie.

	N	%
Pelvine Lymphadenektomie	52	40,6
Pelvine und paraaortale Lymphadenektomie	76	59,4

Zusätzlich zur Lymphadenektomie erhielten die Patientinnen des Kollektivs in 8 Fällen (6,3 %) eine Brachytherapie und in 30 Fällen (23,4 %) eine Radiochemotherapie (Tab. 22).

Tab. 22. Einteilung der adjuvanten Therapie.

	N	%
Brachytherapie	8	6,3
Radiochemotherapie	30	23,4
keine	84	65,6
nicht eindeutig zuzuordnen	6	4,7

4.4. Häufigkeit des Auftretens posttherapeutischer Lymphödeme

Zum Zeitpunkt der Befragung war bei genau 50% der Patientinnen (64 von 128 Frauen) postoperativ ein Lymphödem entstanden. Bei 6 Patientinnen (9,3 %) beschränkte sich das Ödem auf ein Bein, während bei 54 Patientinnen (84,3 %) ein Lymphödem an beiden unteren Extremitäten aufgetreten war. Bei 4 Patientinnen (6,2 %) war zusätzlich zu den beidseitigen Beinödemen ein Ödem der Labien nachweisbar. Bei einer Patientin (1,6 %) waren leider keine genauen topischen Angaben beschrieben. Die Latenzzeit zwischen der Lymphonodektomie und dem Auftreten des Lymphödems konnte leider nicht genau ermittelt werden. Im Durchschnitt waren die vom Lymphödem betroffenen Patientinnen 54,4 (\pm 12) Jahre alt. (Tab.23).

Tab. 23. Verteilung der Patientinnen mit Lymphödem nach Alter. LEL: Lymphödem unteren Extremitäten.

	Mittelwert des Alters	N
Pat. ohne Lymphöden (LEL Group -)	62,3	64
Pat. mit Lymphödem (LEL Group +)	54,4	64

35 Patientinnen mit Lymphödem (51,5 %) hatten einen BMI von $< 30 \text{ kg/m}^2$. 29 Patientinnen (48,3 %) mit Lymphödem hatten einen BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ (Tab.24).

Tab. 24. Verteilung der Patientinnen mit Lymphödem nach BMI.

	< 30 kg/m ²	> = 30 k/m ²
Pat. ohne Lymphödem (LEL Group -)	N = 31	N = 33
	48,5 %	51,7 %
Pat. mit Lymphödem (LEL Group +)	N = 35	N = 29
	51,5 %	48,3 %

4.5. Verlauf der Patientinnen bis 01/2019

Es fand eine weitere Befragung der Patientinnen statt, um auch den weiteren Verlauf evaluieren zu können. Insgesamt war es bei 84 Patientinnen (65,6%) möglich, eine erneute telefonische Befragung durchzuführen. Bei 34 Patientinnen (26,6%) konnte keine Telefonnummer ermittelt werden. Zehn (7,8%) Patientinnen lehnten die telefonische Befragung ab. In der Gruppe der telefonisch evaluierten Frauen war zum Zeitpunkt der ersten Befragung (im Jahre 2015) bei 33 Frauen ein Lymphödem nachweisbar. Bei 6 Frauen dieser Gruppe (18%) hatte sich das Lymphödem verschlechtert. Bei den übrigen 27 Frauen war die Ausprägung des Ödems gleichgeblieben. Eine Verbesserung des Lymphabflusses war bei keiner Patientin aufgetreten. In der Gruppe der Frauen, bei denen zum Zeitpunkt der ersten Befragung (im Jahr 2015) kein Ödem diagnostiziert worden war, hatte sich in 5 Fällen (9,8%) im Zeitraum von 4 Jahren ein Lymphödem gebildet (Tab. 25). (Abb.3)

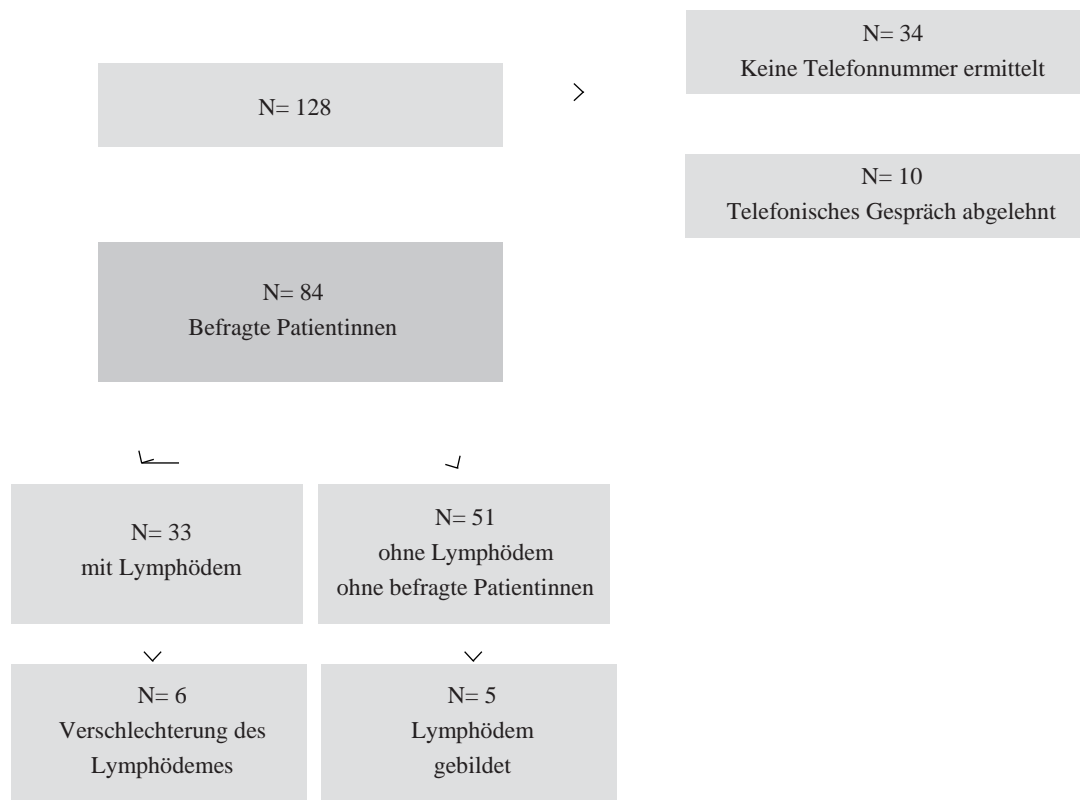


Abb.3 Verlauf der Patientinnen bis 01/2019

Tab. 25. Verlauf der Patientinnen bis 01/2019.

	gleich	schlechter
Pat. ohne Lymphödem (LEL Group -)	N = 46	N = 5
	90,2 %	9,8 %
Pat. mit Lymphödem (LEL Group +)	N = 27	N = 6
	82 %	18 %

4.6. Risikofaktoren für die Entstehung eines Lymphödems:

Einfluss von BMI, Alter, Anzahl der entnommenen Lymphknoten, Histologie, Radikalität der operativen Therapie, Stadien nach FIGO und adjuvanten Therapie.

- Alter

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und dem Risiko einer Lymphödementstehung zu untersuchen, wurde mittels ROC-Kurve ein cut-off von 50 Jahre definiert. Daraufhin wurden aus dem gesamten Patientinnenkollektiv (n=128) zwei Gruppen gebildet: Patientinnen mit Lymphödem jünger und älter als 50 Jahre. Wie in Tabelle 26 zusammengefasst, waren 64,7 % der Patientinnen mit Lymphödem jünger als 50 Jahre alt, allerdings waren 32,2 % der Patientinnen mit Lymphödem älter als 50 Jahre alt. Dieser Unterschied wurde nach dem Fisher´s exact Test als statistisch signifikant eingeschätzt.

Tab. 26. Einteilung der Patientinnen mit Lymphödem nach Alter. $p < 0.001$ (Fisher´s exact Test).

	LEL Group +	LEL Group -
< 50 Jahre	64.7 %	35.3 %
> 50 Jahre	32.2 %	67.8 %

- BMI – Body-Mass-Index

35 (51,5 %) Patientinnen mit Lymphödem hatten einen BMI von $< 30 \text{ kg/m}^2$, 29 (48,3%) Patientinnen mit Lymphödem hatten einen BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Mit dem Fisher´s exact Test wurde der Zusammenhang zwischen LEL-Gruppen und BMI untersucht. Der p-Wert lag bei 0.86 und damit $> 0,05$ und daher nicht signifikant. Es besteht also kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Auftreten eines Lymphödems (Tab. 27).

Tab. 27. Verteilung der Patientinnen mit Lymphödem nach BMI < 30 kg/m² und > 30 Kg/m².
p=0.860 (Fisher´s exact Test).

	LEL Group +	LEL Group -
< 30 kg/m ²	51.5 %	48.5 %
≥ 30 kg/m ²	48.3 %	51.7 %

- Lokalisation und Anzahl der entnommenen Lymphknoten

In der Gruppe von 76 Patientinnen, die eine kombinierte pelvine und paraaortale LNE (Lymphadenektomie) erhalten haben, war bei 39 Patientinnen (51,3%) ein Lymphödem aufgetreten. In der Gruppe von Patientinnen, bei denen nur eine pelvine LNE durchgeführt wurde, lag die Häufigkeit des Lymphödemes der unteren Extremitäten bei 25 Patientinnen (48,1%). Es wurde nach dem Fisher´s exact Test keine statistische Signifikanz gefunden. (Tab. 28).

Tab. 28. Häufigkeit des Entstehens eines Lymphödems nach alleiniger pelviner LNE und nach kombinierter pelviner und paraaortaler LNE. LNE: Lymphadenektomie. p=0,857 (Fisher´s exact Test).

	LNE pelvine und paraaortale %	LNE pelvine %
LEL Group -	48,7	51,9
LEL Group +	51,3	48,1

Es wurde zusätzlich untersucht, inwieweit die Anzahl der entnommenen Lymphknoten mit dem Risiko der Entstehung eines Lymphödems korreliert. Bei jeder Patientin mit Lymphödem wurden im Durchschnitt 30,1 (SD 16,7) Lymphknoten entfernt. Bei jeder Patientin ohne Lymphödemen wurden im Durchschnitt 21,2 (SD 14,9) Lymphknoten entfernt (Tab.29).

Tab. 29. Verteilung der Patientinnen mit und ohne Lymphödemen nach durchschnittlicher Nummer von entfernten Lymphknoten.

LNE Group	Mittelwert
LEL -	N der entfernten Lymphknoten = 21,2
LEL +	N der entfernten Lymphknoten = 30,1

Mittels der ROC-Kurve wurde ein cut-off von 20 Lymphknoten genommen um die Anzahl der entnommenen Lymphknoten als mögliches Risikofaktor für die Entstehung des Lymphödems identifiziert (Abb. 4).

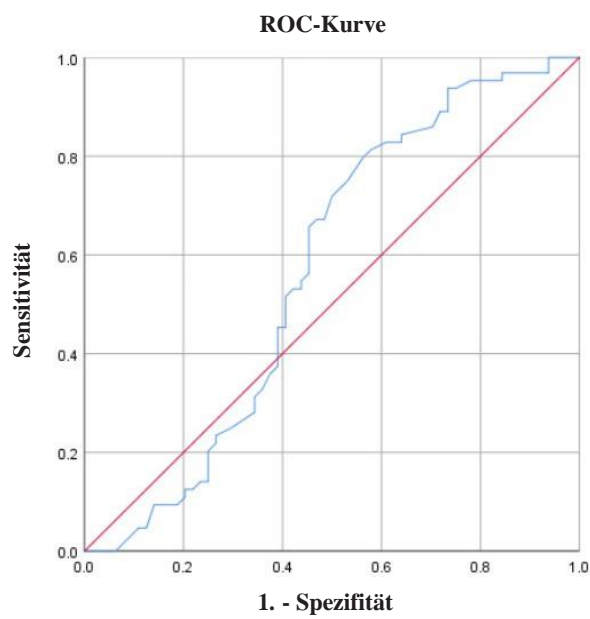


Abb.4 cut-off von 20 entnommenen Lymphknoten.

In der Gruppe von Patientinnen mit Lymphödem, 52 (58,4%) hatten mehr als 20 Lymphknoten entfernt bekommen. In der Gruppe von Patientinnen ohne Lymphödem 37 (41,6%), hatten mehr als 20 Lymphknoten entfernt bekommen. Zur Berechnung der Signifikanz der ermittelten Ergebnisse wurde ein Fisher's exact Test angewandt. Der ermittelte p-Wert lag bei 0,007 und war damit $< 0,05$ und dementsprechend signifikant. Es bestand also zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Anzahl der entnommenen Lymphknoten und das Risiko der Lymphödementstehung. (Tab. 30).

Tab. 30. Verteilung der Patientinnen mit Lymphödem und ohne Lymphödem nach cut-off Nummer von entfernten Lymphknoten. $p=0.007$ (Fisher's exact Test).

cut-off der Anzahl von entfernten Lymphknoten	LEL Group +	LEL Group -	Total
weniger als 20	N = 12	N = 27	N = 39
	30.8 %	69.2 %	100.0 %
mehr als 20	N = 52	N = 37	N = 89
	58.4 %	41.6 %	100.0 %

- Radiochemotherapie

Im nächsten Schritt der Untersuchung wurde der Einfluss der adjuvanten Radiochemotherapie auf das Ödementstehungsrisiko untersucht. Entsprechende Angaben konnten für 122 Frauen erhoben und dokumentiert werden. Bei 38 (31,2%) von 122 Patientinnen wurde zusätzlich zur operativen Therapie eine Radiochemotherapie durchgeführt. Von dieser Gruppe entwickelten 27 Patientinnen (71,1%) ein Lymphödem der unteren Extremitäten, bei 11 Patientinnen (28,9%) entstand kein Lymphödem. Zur Berechnung der Signifikanz der ermittelten Ergebnisse wurde ein Fisher's exact Test angewandt. Der ermittelte p-Wert lag bei 0,002 und war damit $< 0,05$ und dementsprechend signifikant. Es bestand also zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied. Deshalb wurde eine Radio- bzw. kombinierten Radiochemotherapie als Risikofaktor für die Entstehung des Lymphödems eingestuft. (Tab. 31).

Tab.31: Verteilung der Patientinnen mit Lymphödem und ohne Lymphödem nach adjuvanten Radiochemotherapie. $p=0.002$ (Fisher's exact Test).

Radiochemotherapie	LEL Group +	LEL Group -	Total
ja	N = 27	N = 11	N = 38
	71,1 %	28,9 %	100.0 %
Nein	N = 33	N = 51	N = 84
	39,3 %	60,7 %	100.0 %

- Histologie

In der Gruppe von Endometriumkarzinompatientinnen wurde bei 21 Frauen (44,7%) ein Lymphödem diagnostiziert, während in der Gruppe des Zervixkarzinoms bei 39 Patientinnen (52,7%) ein postoperatives Lymphödem aufgetreten war. Es wurde nach dem Fisher's exact Test keine statistische Signifikanz gefunden (Tab. 32). Damit ergibt sich in unserer Untersuchung kein Anhalt für die Annahme, dass spezifische Karzinomentitäten ein höheres Lymphödemrisiko transportieren.

Tab.32. Verteilung der Patientinnen mit Lymphödem und ohne Lymphödem nach Histologie. $p=0.457$ (Fisher's exact Test).

	LEL Group +	LEL Group -	Total
Endometriumkarzinom	n = 21	n = 26	n = 47
	44,7 %	55,3 %	100.0 %
Zervixkarzinom	n = 39	n = 35	n = 74
	52,7 %	47,3 %	100.0 %

- Stadien nach FIGO

Es wurde eine Unterteilung der Patientinnen mit und ohne Lymphödem nach FIGO-Stadien für Endometriumkarzinom und Zervixkarzinom durchgeführt. Bei 50 Patientinnen (47,6%) mit Lymphödem wurde entweder ein Endometriumkarzinom oder ein Zervixkarzinom in Stadium I nach FIGO diagnostiziert. Bei 6 Patientinnen (66,7%) lag eine Krebserkrankung im Stadium II nach FIGO vor und bei 2 Patientinnen (66,7%) im Stadium III. Es wurde nach dem Chi² test kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen von Patientinnen mit und ohne Lymphödem gefunden. (Tab. 33).

Tab. 33 Verteilung der Patientinnen mit Lymphödem und ohne Lymphödem nach FIGO Stadien. (p=0.458 Chi² test).

	LEL Group +	LEL Group -	Total
Stadium I	N= 50	N= 33	N= 105
	47,6%	52,4%	100.0 %
Stadium II	N= 6	N= 3	N= 9
	66,7%	33,3%	100.0 %
Stadium III	N= 2	N= 1	N= 3
	66,7%	33,3%	100.0 %

4.7 Auswertung des Fragebogens

- Ergebnisse der Fragen

Insgesamt haben 128 Patienten den Fragebogen vollständig ausgefüllt. Jede der 17 Fragen (13 Items plus 4 zusätzlichen Items) konnte auf der Basis der Ausprägung der Symptome auf einer Skala von 0 bis 4 gewichtet werden. 0 entspricht der völligen Abwesenheit des Symptoms und 4 seiner stärksten Ausprägung (0= völlig abwesend, 1 = schwach ausgeprägt, 2 = mäßig ausgeprägt, 3 = stark ausgeprägt, 4 = sehr stark ausgeprägt). Aus der Auswertung der Items der 128 vollständigen Fragebögen ergaben sich folgende Mittelwerte (Tab. 34).

Tab.34. Mittelwert der Fragen, Standardabweichung.

Fragen	Mittelwert	Standardabweichung
Bein angespannt	1,3	1,392
Hautknöchel angespannt	1,33	1,431
Bein fühlt sich schwer an	1,58	1,472
Schmerzen und unangenehmes Gefühl in Bein	1,44	1,422
Bein morgens merklich schlanker?	1,53	1,412
Fuß geschwollen	1,37	1,441
Knöchelbereich geschwollen	1,6	1,426
Unterschenkel geschwollen	1,16	1,4

Oberschenkel geschwollen	1,2	1,453
Gesäß geschwollen	0,48	0,903
Hüfte geschwollen	0,6	1,082
Unterbauch geschwollen	0,7	1,195
Genitalbereich geschwollen	0,75	1,213
Eindruckbares Fußrückenödem	0,95	1,238
Eindruckbare Wadenödeme	0,87	1,211
Oberschenkel-ödeme	0,83	1,123
Bein schwillt nach dem Aufstehen an	1,84	1,536

- Summenscore des Fragebogens mit 13 Items

Um möglicherweise einen prädiktiven Score aus Items des oben genannten Fragebogens zu ermitteln, wurde zunächst einer Summenscore aus 13 Items gebildet. Hierbei wurden Patientinnen nach cut-off Wert von ≤ 4 bzw. > 4 in zwei Gruppen aufgeteilt (Tab.35).

Tab.35. Verteilung der Patientinnen nach cut-off-Wert für den Fragebogen mit 13 Items.

	N	%
≤ 4	40	31,3
Gültig $>$	88	68,7
	128	100

128 Patientinnen des gesamten Kollektiv haben mit der maximalen Punktzahl von 50 und der minimalen Punktzahl von 0 den Fragebogen mit 13 Items geantwortet. Die durchschnittliche Punktzahl beträgt 15,3. (Tab.36 und Abb.5 siehe Anhang).

Tab.36. Mittelwert des gesamten Patientinnenkollektiv mit 13 Items.

Summe 13		
N	Gültig	128
	Fehlend	0
Mittelwert		15,3
Median		13
Standardabweichung		13,2
Minimum		0
Maximum		50

- Summenscore des Fragebogens mit 17 Items

Bei einer zweiten Analyse wurden 17 Items des Fragebogens verwendet und analog zum o.g. Vorgehen erneut im Rahmen eines Summenscores evaluiert (Cut-off ≤ 4 bzw. ≥ 5 in zwei Gruppen) (Tabelle 37).

Tab.37. Verteilung der Patientinnen nach cut-off-Wert für den Fragebogen mit 17 Items.

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	≤ 4	36	28,12
	≥ 5	92	71,88
Gesamt		128	100

128 Patientinnen des gesamten Kollektiv haben mit der maximalen Punktzahl von 66 und der minimalen Punktzahl von 0 den Fragebogen mit 17 Items geantwortet. Die durchschnittliche Punktzahl beträgt 19,38 (Tab.38 und Abb.6 siehe Anhang).

Tab.38. Mittelwert des gesamten Patientinnenkollektiv mit 17 Items.

Summe 17		
N	Gültig	128
	Fehlend	0
Mittelwert		19,38
Median		15
Standardabweichung		17,15
Minimum		0
Maximum		66

- Explorative Datenanalyse

Das Patientinnenkollektiv wurde in zwei Gruppen verteilt. LEL +: Patientinnen mit Lymphödem LEL -: Patientinnen ohne Lymphödem. Die Nullhypothese lautete: es gibt keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Summenscores. Die Patientinnen mit Lymphödem sowie die Patientinnen ohne Lymphödem haben den Fragebogen mit der gleichen Punktzahl beantwortet.

Der maximal erreichbaren Summenscore bei einem Fragebogen mit 13 Items liegt bei 50. In der Gruppe der Patientinnen ohne Lymphödem lag der Mittelwert des Summenscores bei 4,0 und in der Gruppe der Patientinnen mit Lymphödem bei 22,0. Der Mann-Whitney-U-Test auf Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Gruppen erbrachte ein statistisch hochsignifikantes Ergebnis: LEL positive Patientinnen wiesen eine deutlich höhere Summenscore für den Fragebogen mit 13 Items auf (Abb.7).

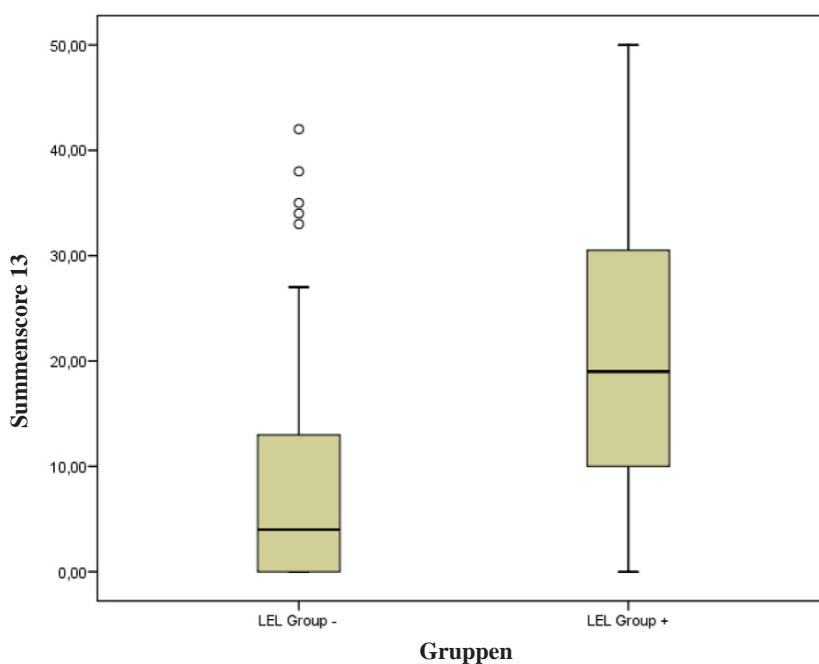


Abb.7 Summenscore bei dem Fragebogen mit 13 Items. $p < 0,001$ (Mann-Whitney U-Test).

Diese Auswertung wurde ebenso für die Skala mit 17 Items durchgeführt. Der maximal erreichbaren Summenscore bei einem Fragebogen mit 17 Items liegt bei 66. In der Gruppe der Patientinnen ohne Lymphödem lag der Mittelwert des Summenscores bei 5,0 und in der Gruppe der Patientinnen mit Lymphödem bei 27,8. Auch hier zeigte sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen den beiden Summenscores den beiden Gruppen (Abb. 8).

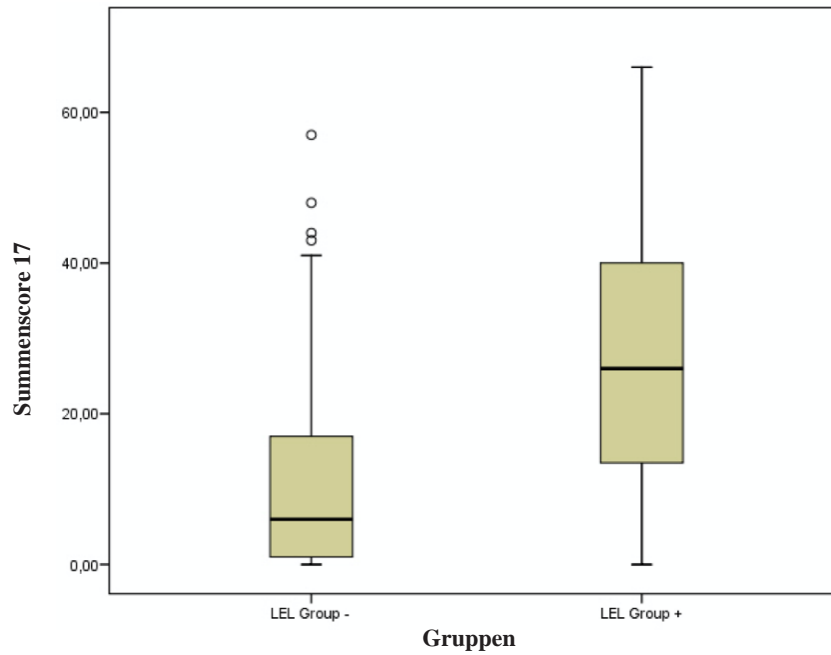


Abb.8 Summenscore bei dem Fragebogen mit 17 Items. $p < 0,001$ (Mann-Whitney U-Test).

- Analysen der Reliabilität für die 13 vorgeschlagenen Items

Die Reliabilität stellt die Zuverlässigkeit, die Genauigkeit und die Replizierbarkeit mit der der Fragebogen ein Lymphödem entdecken kann dar. Die Bestimmung der Reliabilität (innere Konsistenz) der 13 Items erfolgt mittels des Cronbachs α Verfahrens. (Tab. 39 und Tab. 40 siehe Anhang).

Tab.39. Cronbachs α - Test bei dem Fragebogen mit 13 Items.

Reliabilitätsstatistiken	
Cronbachs Alpha	Anzahl der Items
0,944	13

Bei der Analyse nach Cronbach liegen die Werte für die Reliabilität zwischen 0 und 1. Der Wert von $\alpha = 0.944$ zeigt eine sehr hohe Messgenauigkeit und damit die Reliabilität für die 13 Items an.

- Analysen der Reliabilität für die 17 vorgeschlagenen Items

In einer zweiten Analyse werden die Reliabilität (innere Konsistenz) und die Messgenauigkeit für die 17 vorgeschlagenen Items auch untersucht (Tab.41 und Tab.42 siehe Anhang).

Tab.41 Cronbachs α - Test bei dem Fragebogen mit 17 Items.

Reliabilitätsstatistiken	
Cronbachs Alpha	Anzahl der Items
0,959	17

Der Wert von $\alpha = 0.959$ zeigt ebenfalls eine sehr hohe Reliabilität für die 17 Items an.

4.8 Analyse der Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 13 Items mit cut-off Wert von 4

Die Berechnungen ergaben eine diagnostische Spezifität von $36/64=56,2\%$ sowie eine diagnostische Sensitivität von $59/64=92,2\%$ im gesamten Patientenkollektiv für den Fragebogen mit 13 Items (Tab. 43).

Tab. 43. Kreuztabelle für die Berechnung der Spezifität und Sensitivität im gesamten Patientinnenkollektiv für den Fragebogen mit 13 Items.

			LEL Group -	LEL Group +	Gesamt
cut-off	= \leq 4	Anzahl	36	5	41
		% von Sum13 _cuttoff	85,4%	14,6%	100%
		% von Gruppen	56,2%	9,4%	32%
cut-off	> 4	Anzahl	28	59	87
		% von Sum13 _cuttoff	33,3%	66,7%	100%
		% von Gruppen	45,3%	92,2%	68%
Gesamt		Anzahl	64	64	128
		% von Sum13 _cuttoff	50%	50%	100%

a. Analyse der Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 13 Items bei Patientinnen mit BMI < 30 Kg/m²

Es zeigte sich eine diagnostische Spezifität von 23/33=69,7% sowie eine diagnostische Sensitivität von 32/35= 91,4% im Patientinnenkollektiv mit BMI < 30 Kg/m² (Tab. 44).

Tab. 44. Kreuztabelle für die Berechnung der Spezifität und Sensitivität im Patientinnenkollektiv mit BMI < 30 Kg/m² für den Fragebogen mit 13 Items.

			LEL Group -	LEL Group +	Gesamt
cut-off	=< 4	Anzahl	23	3	26
		% von Sum13 _cutoff	88,60%	11,40%	100%
		% von Gruppen	69,70%	8,6%	38%
cut-off	> 4	Anzahl	10	32	42
		% von Sum13 _cutoff	23,8%	76,2%	100%
		% von Gruppen	33,30%	91,4%	68%
Gesamt		Anzahl	33	35	68
		% von Sum13 _cutoff	49%	52%	100%

b. Analyse der Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 13 Items bei Patientinnen mit BMI > 30 Kg/m²

Es ergab sich eine diagnostische Spezifität von 13/31=41,9% sowie eine diagnostische Sensitivität von 27/29= 93,1% im Patientinnenkollektiv mit BMI > 30 Kg/m² (Tab. 45).

Tab. 45. Kreuztabelle für die Berechnung der Spezifität und Sensitivität im Patientinnenkollektiv mit BMI > 30 Kg/m² für den Fragebogen mit 13 Items.

			LEL Group -	LEL Group +	Gesamt
cut-off	=< 4	Anzahl	13	2	15
		% von Sum13 _cuttoff	86,7 %	13,3 %	100%
		% von Gruppen	41,9 %	6,9 %	38%
cut-off	> 4	Anzahl	18	27	45
		% von Sum13 _cuttoff	40,0 %	60,0%	100%
		% von Gruppen	58,1 %	93,1 %	68%
Gesamt		Anzahl	31	29	40
		% von Sum13 _cuttoff	49%	52%	100%

4.9 Analyse der Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 17 Items mit Cut-off-Wert von 4

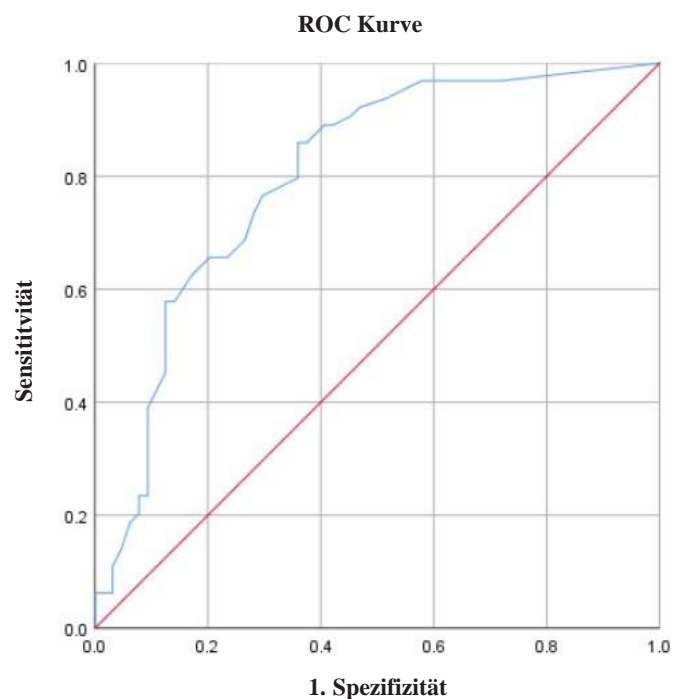
Die Berechnungen ergaben eine diagnostische Spezifität $33/64=51,6\%$ sowie eine diagnostische Sensitivität $60/64=93,7\%$ im gesamten Patientenkollektiv für den Fragebogen mit 17 Items (Tab. 46).

Tab. 46. Kreuztabelle für die Berechnung der Spezifität und Sensitivität im gesamten Patientinnenkollektiv für den Fragebogen mit 17 Items.

			LEL Group -	LEL Group +	Gesamt
cut-off	=< 4	Anzahl	33	4	37
		% von Sum17 _cuttoff	89,2%	10,8%	100%
		% von Gruppen	51,6%	7,80%	29%
cut-off	> 4	Anzahl	31	60	91
		% von Sum17 _cuttoff	34,1%	65,9%	100%
		% von Gruppen	48,4%	93,7%	71%
Gesamt		Anzahl	64	64	128
		% von Sum17 _cuttoff	50%	50%	100%

4.10 Analyse der Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 13 Items mit cut-off Wert nach ROC-Kurve

In einer weiteren Analyse sollte getestet werden, ob sich die Parameter Sensitivität und Spezifität weiter erhöhen lassen. Es wurde die ROC-Kurve verwendet, um einen Überblick über Sensitivität und Spezifität des Fragebogens zu schaffen. Alle Wertepaare aus Sensitivität wurden auf der y-Achse angegeben und alle aus 1-Spezifität auf der x-Achse. Somit wurde die ROC-Kurve gebildet. Der Test zeigt Trennschärfe, wenn die Kurve signifikant von der Diagonalen (links unten nach rechts oben) abweicht. Je größer der Abstand der ROC-Kurve von der Diagonalen, desto besser ist die Trennschärfe des Tests. Es wurde durch diese Methode als Cut-off-Wert derjenige ermittelt, welchem der höchste Youden Index (Sensitivität + Spezifität - 1) entsprach. Ein Maß für die Güte des Tests ist die Area under the curve (Fläche unter der ROC-Kurve). Dieser Wert kann zwischen 0 und 1 liegen, wobei ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt. Bei einem Wert von der Fläche von 0,8 wurden cut-off-Werte von 9 und 18 verwendet (Abb. 9 und Tab. 47).



(Abb. 9). ROC-Kurve für den cut-off-Wert des Fragebogens mit 13 Items.

Tab. 47. ROC-Kurve: Als Qualitätskriterium der ROC-Kurve wurde zudem die Fläche unter der Kurve (AUC) bestimmt. Dieser Wert kann zwischen 0-1 liegen, wobei 0,5 dem schlechtesten Wert entspricht, da es sich hierbei um einen Zufallsprozess handelt. Ein Wert nahe an 1 bzw. 0 zeigt dagegen eine hohe Güte an.

Fläche unter der Kurve				
Variable(n) für Testergebnis: Summe 13				
Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: Bei dem Fragebogen mit 13 Items liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor.				
a. Unter der nichtparametrischen Annahme				
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5				

Die Ergebnisse sind in einer zusammenfassenden Tabelle (Tab. 48) dargestellt:

Tab. 48. Verteilung des gesamten Patientinnenkollektiv nach cut-off-Wert 9 und 18 für den Fragebogen mit 13 Items Kendalls tau b=-0.52; p<0.001.

	LEL Gruppe +	LEL Gruppe -
a) < 9	18,0 %	82,0 %
b) 9 – 18	54,5 %	45,5 %
c) > 18	82,2 %	17,8 %

9 Patientinnen (18%) des Patientinnenkollektivs mit Lymphödem erreichten weniger als 9 Punkte (Gruppe a) bei der Befragung, 18 Patientinnen (54,4%) dieses Kollektivs erreichten einen cut-off Wert zwischen 9 und 18 (Gruppe b) und 37 Patientinnen (82,2%) erreichten mehr als 18 Punkte (Gruppe c). Im Folgenden wurde verglichen, ob sich die prozentualen Werte der Gruppe a und der Gruppe c signifikant voneinander unterscheiden. Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden (Kendalls tau b: - 0,52, $p < 0.001$). Die Berechnungen ergeben hier eine diagnostische Spezifität von 64,1 % sowie eine diagnostische Sensitivität von 85,9% mit einem cut-off Wert von 9 im gesamte Patientinnenkollektiv, dies entsprach der mittels ROC-Analyse ermittelten optimale Testcharakteristika. Die diagnostische Spezifität liegt bei 87,5% und die diagnostische Sensitivität bei 57,8 % mit einem Cut-off-Wert von 18 im gesamten Patientinnenkollektiv (Tab. 49).

Tab. 49. Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 13 Items für ein cut-off von 9 und 18.

	Sensitivität	Spezifität
9	85,9 %	64,1 %
18	57,8 %	87,5 %

4.11. Analyse der Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 13 Items bei Patientinnen mit BMI < 30 Kg/m² nach ROC-Kurve

Bei einem Wert von der Fläche von 0,88 wurden cut-off Werte von 9 und 14 verwendet bei dem Patientinnenkollektiv mit BMI < 30 Kg/m² (siehe Anhang). 5 Patientinnen (15,2%) des Patientinnenkollektivs mit Lymphödem und BMI < 30 Kg/m² erreichten weniger als 9 Punkte (Gruppe a) bei der Befragung, 8 Patientinnen (72,7%) dieses Kollektivs erreichten einen cut-off Wert zwischen 9 und 14 (Gruppe b) und 21 Patientinnen (91,3%) erreichten mehr als 14 Punkte (Gruppe c). Im Folgenden wurde verglichen, ob sich die prozentualen Werte der Gruppe a und der Gruppe c signifikant voneinander unterscheiden. Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden (Tab. 50. Kendalls tau b: - 0,67, p<0.001).

Tab. 50. Verteilung des Patientinnenkollektivs mit BMI < 30 Kg/m² nach cut-off Wert 9 und 14 für den Fragebogen mit 13 Items Kendalls tau b=-0.67; p<0.001.

	LEL Gruppe +	LEL Gruppe -
a) < 9	15,2 %	84,8 %
b) 9 - 14	72,7 %	27,3 %
c) > 14	91,3 %	8,7 %

Die Berechnungen ergeben hier eine diagnostische Spezifität von 84,8 % sowie eine diagnostische Sensitivität von 85,7% mit einem cut-off Wert von 9 in den Patientinnenkollektiv mit BMI < 30 Kg/m². Die diagnostische Spezifität liegt bei 93,9% und die diagnostische Sensitivität bei 62,9 % mit einem cut-off Wert von 14 in den Patientinnenkollektiv mit BMI < 30 Kg/m² (Tab.51).

Tab. 51. Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 13 Items für ein cut-off von 9 und 14 in der Gruppe BMI < 30 Kg/m².

	Sensitivität	Spezifität
9	85,7 %	84,8 %
14	62,9 %	93,9 %

4.12. Analyse der Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 13 Items bei Patientinnen mit BMI > 30 Kg/m² nach ROC-Kurve

Es wurde eine Gruppe von Patientinnen mit BMI > 30 Kg/m² gebildet. Bei einem Wert von der Fläche von 0,88 wurden cut-off Werte von 11 und 18 verwendet bei dem Patientinnenkollektiv mit BMI > 30 Kg/m². 4 Patientinnen (19%) des Patientinnenkollektivs mit Lymphödem und BMI > 30 Kg/m² erreichten weniger als 11 Punkte (Gruppe a) bei der Befragung, 7 Patientinnen (50%) dieses Kollektivs erreichten einen cut-off Wert zwischen 11 und 18 (Gruppe b) und 18 Patientinnen (72%) erreichten mehr als 18 Punkte (Gruppe c). Im Folgenden wurde verglichen, ob sich die prozentualen Werte der Gruppe a und der Gruppe c signifikant voneinander unterscheiden. Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden (Tab. 52. Kendalls tau b: - 0,44, p<0.001).

Tab. 52. Verteilung des Patientinnenkollektiv mit BMI > 30 Kg/m² nach cut-off Wert 11 und 18 für den Fragebogen mit 13 Items Kendalls tau b=-0.44; p<0.001.

	LEL Gruppe +	LEL Gruppe -
a) < 11	19 %	81 %
b) 11 - 18	50 %	50 %
c) > 18	72 %	28 %

Die Berechnungen ergeben hier eine diagnostische Spezifität von 54,8 % sowie eine diagnostische Sensitivität von 86,2% mit einem cut-off Wert von 11 in den Patientinnenkollektiv mit BMI > 30 Kg/m². Die diagnostische Spezifität liegt bei 77,4% und die diagnostische Sensitivität bei 62,1 % mit einem cut-off Wert von 18 in den Patientinnen Kollektiv mit BMI > 30 Kg/m² (Tab.53).

Tab. 53. Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 13 Items für ein cut-off von 11 und 18 in der Gruppe BMI > 30 Kg/m².

	Sensitivität	Spezifität
11	86,2 %	54,8 %
18	62,1 %	77,4 %

4.13. Analyse der Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 17 Items und einem cut-off Wert nach ROC-Kurve

Es wurde ebenfalls für den Fragebogen mit 17 Items mittels ROC-Kurve nach dem cut-off Wert gesucht und dann die Analyse der Spezifität und Sensitivität durchgeführt. Dazu wurde zunächst der cut-off Wert auf 14 und 19 erhöht (Abb.10 und Tab.54).

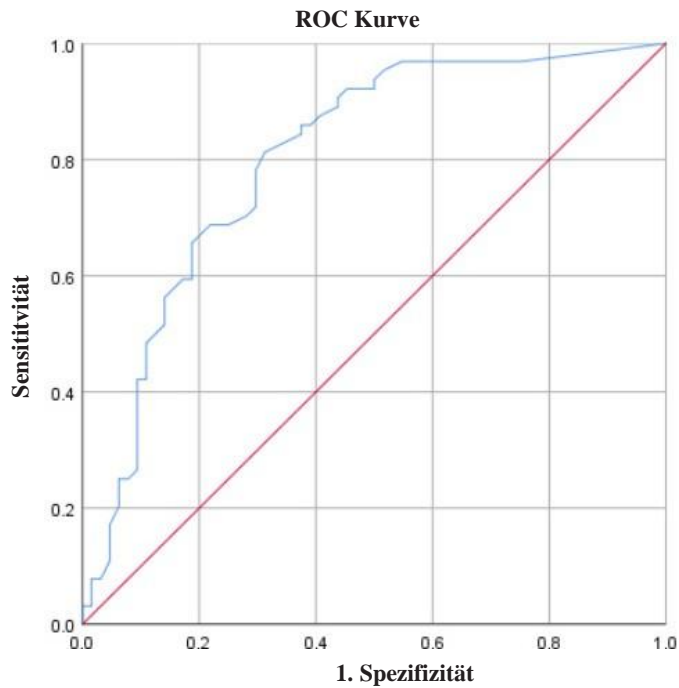


Abb. 10. ROC-Kurve für den cut-off Wert des Fragebogens mit 17 Items.

Tab. 54. ROC-Curve: Als Qualitätskriterium der ROC-Curve wurde zudem die Fläche unter der Kurve (AUC) bestimmt. Dieser Wert kann zwischen 0-1 liegen, wobei 0,5 dem schlechtesten Wert entspricht, da es sich hierbei um einen Zufallsprozess handelt. Ein Wert nahe an 1 bzw. 0 zeigt dagegen eine hohe Güte an.

Fläche unter der Kurve				
Variable(n) für Testergebnis: Summe 17				
Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
0,885	0,041	0	0,804	0,966
Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: Bei dem Fragebogen mit 13 Items liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor.				
a. Unter der nichtparametrischen Annahme				
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5				

12 Patientinnen (21,4%) des Patientinnenkollektivs mit Lymphödem erreichten weniger als 14 Punkte (Gruppe a) bei der Befragung, 10 Patientinnen (55,6%) dieses Kollektivs erreichten einen cut-off Wert zwischen 14 und 19 (Gruppe b) und 42 Patientinnen (77,8%) erreichten mehr als 19 Punkte (Gruppe c). Im Folgenden wurde verglichen, ob sich die prozentualen Werte der Gruppe a und der Gruppe c signifikant voneinander unterscheiden. Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden (Tab. 55. Kendalls tau b: - 0,44, $p < 0.001$).

Tab. 55. Verteilung des gesamten Patientinnenkollektiv nach cut-off 14 und 19 für den Fragebogen mit 17 Items

Kendalls tau b=-0.44 Kendalls tau b=-0.44; p<0.001.

	LEL Gruppe +	LEL Gruppe -
a) < 14	21,4 %	78,6 %
b) 14 - 19	55,6 %	44,4 %
c) > 19	77,8 %	22,2 %

Die Berechnungen ergeben hier eine diagnostische Spezifität von 68,7 % sowie eine diagnostische Sensitivität von 81,3% mit einem cut-off-Wert von 14 im gesamten Patientinnenkollektiv. Die diagnostische Spezifität liegt bei 81,2% und die diagnostische Sensitivität bei 65,6 % mit einem cut-off Wert von 19 im gesamten Patientinnenkollektiv (Tab.56).

Tab. 56. Spezifität und Sensitivität für den Fragebogen mit 17 Items für ein cut-off von 14 und 19.

	Sensitivität	Spezifität
14	81,3 %	68,7 %
19	65,6 %	81,2 %

4.14. Multivariate logistische Regression für die Gruppe der Patientinnen mit Lymphödem

Mit Hilfe des multivariaten logistischen Regressionsmodells ließ sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Lymphödemes in unserem Kollektiv in Abhängigkeit von mehreren Einflussvariablen untersuchen. Die univariate Analyse ergab, dass in unserem Kollektiv die Variablen BMI, Histologie des Karzinoms und Stadien der Erkrankung nach FIGO keinen Einfluss auf die Entstehung eines Lymphödems haben. Allerdings wurden bei der univariaten Analyse folgende Einflussfaktoren als statistisch signifikant bestätigt: Anzahl der entnommenen Lymphknoten, zusätzliche Radiotherapie und Alter (jünger als 50) (s.o.). Das Endmodell umfasst alle diese signifikanten Variablen, die in mehrfacher Prüfung in dieser Zusammenstellung die größtmögliche Wahrscheinlichkeitsvorhersage treffen (Tab. 57).

Tab. 57. Multivariate Logistisches Regressionsmodell unter Einschluss der relevanten Prädiktor-Variablen.

Variablen				
	Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Alter < 50	0.004	3,39	1,48	7,78
Radiotherapie	0.009	3,35	1,35	8,27
Anzahl der entnommenen Lymphknoten > 20	0.002	4,44	1,72	11,47

Die Variable mit der stärksten prädiktiven Aussagekraft ist eine Anzahl von mehr als 20 entfernten Lymphknoten. Die Wahrscheinlichkeit, ein Lymphödem zu entwickeln, steigt um fast das 5 -fache (im KI von 1,72 bis 11,47) in den Patientinnenkollektiv wo mehr als 20 Lymphknoten entfernt wurden. Weiterhin spielen ein Alter von weniger als 50 Jahren und die zusätzliche Radiotherapie eine entscheidende Rolle. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Einfluss dieser verschiedenen Variablen aufeinander sowie in Bezug auf den Fragebogen untersucht. Daraufhin lautete unsere erweiterte Fragestellung: Inwieweit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit ein Lymphödem zu haben in die Gruppe von Patientinnenkollektiv, die mit der meisten Punktzahl geantwortet haben unter Berücksichtigung der anderen entscheidenden Variablen. Da die Patientinnen mit unterschiedlichem BMI auch unterschiedliche cut-off Werte aufwiesen, musste eine neue Tabelle erstellt werden, in der diese Unterschiede berücksichtigt werden (Tab 58). Es wurden drei Gruppen gebildet. Gruppe a: Für Patientinnen mit BMI < 30 Kg/m² wurde ein cut-off Wert < 8 Punkte verwendet. Für Patientinnen mit BMI > 30 Kg/m² wurde ein cut- off Wert < 11 Punkte benutzt. Gruppe b: Für Patientinnen mit BMI < 30 Kg/m² wurde ein cut- off Wert zwischen 8 und 14 Punkte eingesetzt, allerdings wurde für Patientinnen mit BMI > 30 Kg/m² ein cut-off Wert zwischen 11 und 18 Punkte festgelegt. Gruppe c: Für Patientinnen mit BMI < 30 Kg/m² wurde ein cut-off > 14 Punkte verwendet, während für Patientinnen mit BMI > 30 Kg/m² wurde ein cut-off > 18 gebildet. Im Folgenden wurde verglichen, ob sich die prozentualen Werte der Gruppe a und der Gruppe c signifikant voneinander unterscheiden. Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden (Tab. 58. Kendalls tau b: - 0,55, p<0.001).

Tab. 58. Verteilung des Patientinnenkollektivs unter Berücksichtigung des BMI und cut-off-Wertes
Kendalls tau b=-0.55; p<0.001.

	LEL Gruppe +	LEL Gruppe -
Gruppe a	16,7 %	83,3 %
Gruppe b	60,0 %	40,0 %
Gruppe c	81,3 %	18,8 %

Des Weiteren wurden mit dem Verfahren der logistischen Regression in die Tabelle 59 die Ergebnisse zusammengefasst.

Tab. 59. Logistisches Regressionsendmodell unter Einschluss der relevanten Prädiktor-Variablen.

Variablen				
	Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Alter < 50	0.001	6.902	2.244	21.232
Radiotherapie	0.080	2.703	0.888	8.222
Anzahl der entnommenen Lymphknoten > 20	0.054	3.168	0.980	10.235
Gruppe a	0.000 (< 0,001)			
Gruppe b	0.000 (< 0,001)	11.262	2.904	43.678
Gruppe c	0.000 (< 0,001)	24.396	6.851	86.863

Die statische signifikante Variable mit der stärksten prädiktiven Aussagekraft ist die Gruppe c. Die Wahrscheinlichkeit, ein Lymphödem zu haben, steigt um fast das 25 –fache in die Gruppe des Patientinnenkollektivs, die mit der meisten Punktzahl geantwortet haben (im KI von 1,72 bis 11,47).

Das sekundäre Lymphödem ist die häufigste Form des Lymphödems und stellt eine schwere chronische Erkrankung dar, die die meisten Patienten lebenslang belastet (84). Für viele Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen ist das sekundäre Lymphödem der unteren Extremitäten einer der am meisten beeinträchtigenden sekundären Effekte der chirurgischen und/oder radiotherapeutischen Behandlung (86). Wenn die Symptome und lokalen Auswirkungen eines Lymphödems vorhanden sind, können sie nur gemildert, nicht aber geheilt werden. Die daraus resultierende Behinderung kann zu schwerer lebenslanger Morbidität führen (85).

Während mehrere Studien zu Risikofaktoren, die zur Ausbildung von Lymphödem nach axillärer Dissektion bei Brustkrebs existieren, ist die Datenlage vom Lymphödem nach pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie nach unserem Kenntnisstand gering.

Die frühen Anzeichen und Symptome eines Lymphödems der unteren Extremitäten werden oft nicht erkannt oder ignoriert. Die Diagnose kann schwierig sein, da die Erkrankung häufig bilateral auftritt und so den Vergleich mit einer nicht betroffenen kontralateralen Extremität verunmöglicht (im Gegensatz zum Lymphödem der oberen Extremität bei axillärer Lymphadenektomie bei Brustkrebs) (87).

In dieser Arbeit wurde versucht ein Werkzeug (Fragebogen) in deutscher Sprache zu entwickeln, das eine Erkennung von Frühsymptomen für die Entstehung eines Lymphödems der unteren Extremitäten erleichtert.

Zu diesem Zweck wurde ein erstmalig an der amerikanischen Mayo Clinic entwickelter und validierter Fragebogen ins Deutsche übersetzt (1). Ziel der vorliegenden Arbeit war es mithilfe dieses Fragebogens Symptome von Lymphödem zu erfassen und deren Ausprägung in einem Punktesystem zu quantifizieren. Unter der Vorstellung der Symptome, die bei einem manifesten Lymphödem in ausgeprägter Form vorhanden sind bereits auch in der frühen Entstehungsphase von Lymphödem in abgeschwächter Form vorliegen und erfragt werden können, wurde versucht ein Schwellenwert (score) zu bestimmen, bei dessen Erreichen Frühformen eines Lymphödems bereits mit hoher Wahrscheinlichkeit klinisch nachweisbar sein könnten oder ihr zeitnahes Auftreten wahrscheinlich ist.

Zielkollektiv der Befragung waren Patientinnen die sich aufgrund eines Zervix- oder Endometriumkarzinoms einer chirurgischen Therapie mit pelviner bzw. pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie unterziehen mussten. Bislang existiert im deutschsprachigen Raum kein entsprechend validierter Fragebogen.

In der ursprünglichen Studie der Mayo-Clinic wurden zunächst 8 Fragen gestellt, die den objektiven Grad der Schwellung, sowie die Festigkeit und Spannung der Haut erfassen sollten. Darüber hinaus beinhaltete der amerikanische Bogen 5 weitere Fragen, die das subjektive Empfinden (Schwere, Spannungs- und Druckgefühl) in den Mittelpunkt stellten. Jede einzelne Frage konnte je nach Ausprägung mit einem Punktesystem von 0 - 4 bewertet werden (0 = nicht vorhanden, 4 = stark ausgeprägt). Zur Auswertung des Bogens werden alle Punkten zusammenaddiert und man erhält einen sog. Summenscore. In der amerikanischen Studie wurde die angestrebte Sensitivität und Spezifität von > 80% ab einem cut-off Wert von vier Punkte erreicht.

Um zu überprüfen inwieweit durch die Übersetzung ins Deutsch die innere Konsistenz der Fragen (Reliabilität) abgenommen hat, wurde auf der Basis der gegebenen Antworten ein Reliabilitäts-Test nach Cronbach durchgeführt der einen Cronbachs α -Wert von 0,944 zeigte, was für eine hohe innere Konsistenz auch des deutschen Fragebogens spricht.

- Vergleich der Sensitivität und Spezifität zwischen englischem und deutschem Fragebogen.

In der amerikanischen Studie wurde eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 86,5% ab einem Punktwert (cut-off Wert) von 4 erreicht (1). Bezogen auf dem gleichen cut-off Wert, lag die Sensitivität des deutschen Fragebogens mit 92,2 % etwas flacher und die Spezifität bei 56,2 % deutlich niedriger. Die Ursachen für die Divergenz bezgl. der Spezifitäten zwischen dem deutschen und dem amerikanischen Fragebogen liegt möglicherweise in den unterschiedlichen Einschlusskriterien der beiden Studien begründet. In der amerikanischen Studie bestand die Kontrollgruppe aus Patientinnen mit bereits bekanntem Lymphödem an den Armen, also einem Kollektiv, bei dem diese Erkrankung bereits vor Eintritt in die Studie bestand. Da diese Patientinnen Symptome wie Veränderungen der Haut oder Schwellungen des Fettgewebes besser beschreiben können, beeinflussen sie die Spezifität. In der vorliegenden Studie hingegen besteht die Kontrollgruppe auch aus Frauen ohne Lymphödem, sodass die Wahrscheinlichkeit von falsch Negativen sich erhöht.

- Einfluss des cut-off Wertes auf Spezifität und Sensitivität

Es wurde geprüft welchen Einfluss eine Anhebung des cut-off Wertes auf die Spezifität des Fragebogens hat ohne die Sensitivität deutlich zu senken. Zu diesem Ziel wurden 3 Gruppen

gebildet:

a) cut-off < 9

b) cut-off zwischen 9 und 18

c) cut-off > 18

Für jedes der drei Kollektive wurden Spezifität und Sensitivität unter Berücksichtigung des BMI berechnet. Für die Gruppe mit dem cut-off Wert von 9 liegt die Spezifität bei 64,1 % und die Sensitivität des Fragebogens bei 85,9 %. Mit dem cut-off Wert von 18 steigt die Spezifität auf 87,5 %, während die Sensitivität mit 57,8 % deutlich sinkt. Eine Anhebung des cut-off Wertes führt zu einer höheren Spezifität aber um den Preis einer Senkung der Sensitivität.

- Sensitivität und Spezifität mit vier zusätzlichen Fragen

Die Spezifität der Ergebnisse wurde durch die Berücksichtigung vier zusätzlicher Fragen nicht signifikant verändert. Die Sensitivität des 17 item-Bogens hingegen lag bei Patientinnen der gesamten Kohorte bei 93,7%.

- Vergleich der Spezifität und Sensitivität zwischen normgewichtigen und adipösen Patientinnen

Berücksichtigt man den Einfluss des Körpergewichtes und unterteilt die Kollektive in normgewichtige und adipöse Frauen ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), sinkt die Spezifität in der deutschen Untersuchung mit einem cut-off Wert von 4 bei adipösen Frauen weiter auf 41,9%, während im entsprechenden amerikanischen Kollektiv mit 76,5% weiterhin relativ hoch bleibt.

Bei adipösen Patientinnen fällt sowohl bei dem englischen Fragebogen als auch bei dem deutschen Fragebogen die Spezifität niedriger aus. Dieser Zusammenhang wurde auch bei Mammakarzinom gefunden (87). Die Beurteilung des Ödems an den unteren sowie an den oberen Extremitäten fehlt bei den Patientinnen mit $\text{BMI} > 30 \text{ Kg/m}^2$ schwerer aufgrund des adipösen Gewebes. Dieser Faktor kann die Gruppe von falsch Negativen erhöhen.

Es wurde auf diesem Grund die Sensitivität und Spezifität in zwei verschiedenen Kollektive von Patientinnen $\text{BMI} < 30 \text{ Kg/m}^2$ und mit $\text{BMI} > 30 \text{ Kg/m}^2$ mit einem höheren cut-off Wert analysiert. Bei der Patientinnen Kollektiv mit $\text{BMI} > 30 \text{ Kg/m}^2$ mit einem cut-off Wert von 11 liegt die Sensitivität bei 86,2% und die Spezifität bei 54,8%. Bei dem

Patientinnenkollektiv mit BMI < 30 kg/m² mit einem cut-off Wert von 9 lag die Sensitivität bei 85,7 % und die Spezifität bei 84,8 %. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Fragebogen bei Zugrundelegung eines cut-off Wertes sowohl für adipöse Patientinnen als auch für normgewichtige Patientinnen verwendet werden kann. Die Nutzung eines cut-off Wertes von 9 bei normgewichtigen Patientinnen führt allerdings zu einer weiteren Steigerung der Spezifität ohne dass die Sensitivität deutlich sinkt. Die Untersuchungen zeigen, dass ein Fragebogen zu einem unbelasteten und preiswerten Instrument zur Screening von Lymphödemen werden kann und die rechtzeitige Einleitung von Gegenmaßnahmen helfen könnte die Ausprägung und die individuellen Belastungen für Patientinnen zu verringern. Diese Daten stützen die Feststellung, dass die durch Patientinnen bewerteten Lymphödemsymptome sensitiver sind als die klinische Untersuchung (76).

- Risikofaktoren

Neben Untersuchungen bezüglich des prädiktiven Wertes eines Fragebogens zur frühzeitigen Erkennung postoperativer Lymphödeme wurden bei der Auswertung der Patientendaten versucht zusätzliche Risikofaktoren für die Entstehung von Lymphödemen zu identifizieren. Die Auswertungen zeigen, dass bei etwa der Hälfte der Patientinnen als Folge einer vorangegangenen Lymphadenektomie wegen eines Zervix- und/oder eines Endometriumkarzinoms ein Lymphödem der unteren Extremitäten auftritt. Unklar war welche zusätzlichen Risiko- und Einflussfaktoren das Auftreten eines postoperativen Lymphödems in unserem Untersuchungskollektiv zu begünstigen scheinen. Aus diesem Grund wurde die Zahl der entnommenen Lymphknoten, das Alter der Patientinnen, der BMI, eine Veneninsuffizienz und ein Hypertonus als mögliche Einfluss- und Risikofaktoren betrachtet.

- Risikofaktor: Anzahl der entnommenen Lymphknoten

In unserer Studie konnte die Anzahl entfernter Lymphknoten als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Lymphödems identifiziert werden. Die Zahl der im Rahmen der Lymphadenektomie entnommenen Lymphknoten lag zwischen 8 und 57 und im Mittel bei 28. Ab einer Zahl von 20 entnommenen Lymphknoten stieg die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines Lymphödems auf 58,4 % (KI 95%). Eine positive Korrelation zwischen der Zahl der entnommenen Lymphknoten und dem Ödem Risiko sehen auch Kim et al. (80) und Mitra et al. (81). Allerdings bestehen leichte Abweichungen zwischen den Studien bezüglich

der Zahl der entnommene Lymphknoten ab der das Risiko signifikant ansteigt. Während Mitra et al (81) bereits ab einer Zahl von 10 Lymphknoten ein signifikant erhöhtes Ödemrisiko sehen (Odds-Ratio 5,6, KI 95%), liegt diese Schwelle bei Kim et al. (80) mit 30 entfernten Lymphknoten (Odds-Ratio 3,2, KI 95%) deutlich höher. Darüber hinaus fand sich in unserer Untersuchung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer rein pelvinen und einer kombiniert pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie.

- Risikofaktor: BMI

In unser Untersuchung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Einflusses einer Adipositas. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu den Ergebnissen der Studie von Kuroda et al. (79) und auch Yost et al (1) die beide einen positiven Zusammenhang zwischen BMI und Lymphödem nachweisen.

- Risikofaktoren: Arterieller Hypertonus und Veneninsuffizienz

In unserer Untersuchung wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem arteriellen Hypertonus und einer Veneninsuffizienz gesehen. Diese Ergebnisse konnte mit der niedrigen Anzahl von Patientinnen mit Nebendiagnosen verbunden sein.

- Risikofaktor: Radiotherapie

Ferner ließ sich die postoperative Radiotherapie als unabhängiger Risikofaktor identifizieren. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen von Mitra et al (81) und war allerdings zu erwarten. Der therapeutische Effekt der Radiotherapie basiert auf einer Fibrosierung von tumorassoziierten Gefäßen, was letztlich zu einer Minderversorgung des Tumors führt.

Dieser Effekt wird allerdings zum Preis der Fibrosierung von Lymphgefäßen erkauft, was und in Lymphabflußstörungen und einem erhöhten Ödem Risiko resultiert.

- Risikofaktor: Alter

Unerwartet in unserer Untersuchung erschien ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und dem Ödemrisiko, dass allerdings ein erhöhtes Ödemrisiko bei jüngeren Patientinnen zeigte. Geht man davon aus, dass die Kontraktilität von Lymphgefäßen und Venen mit zunehmenden Alter abnimmt erscheint diese Korrelation nicht einfach erklärlich. Möglicherweise handelte es sich hierbei um eine ungewöhnliche Zufallsverteilung oder ein verstecktes Bias.

- Multifaktorielle Betrachtung

Es wurde zusätzlich untersucht, inwieweit ein multifaktorieller Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren Alter, Radiochemotherapie, Anzahl der entfernten Lymphknoten > 20 und Gruppe c vom Fragebogen zur Evaluierung der Existenz des Lymphödemes nach pelviner und/oder paraaortaler Lymphadenektomie besteht. Bei den Ergebnissen unserer Arbeit zeigt sich, dass in einer multivariaten logistischen Regression ein Alter jünger als 50 Jahre ein OR von 6,9 hat. Eine Anzahl von >20 entfernten Lymphknoten weist ein OR von 3,1 für ein Konfidenzintervall von 95% auf. Daraus resultiert, dass die Patientinnen unter 50 Jahren mit einer ca. 6x erhöhten Wahrscheinlichkeit ein Lymphödem haben. Patientinnen mit mehr als 18 Punkten in dem Fragebogen haben ein ca. 24-fach erhöhtes Risiko, ein Lymphödem zu haben (OR 24,3).

- Limitationen der Studie

- Bei der Untersuchung handelte es sich um eine rein retrospektive Studie in die nur Patientinnen eingeschlossen wurden die extern nachbetreut wurden. Die Diagnose Lymphödem wurde daher im Rahmen der ambulanten Nachsorge gestellt und schriftlich und fernmündlich kommuniziert und nicht persönlich zeitnah verifiziert. Dieses Vorgehen birgt die Gefahr der kognitiven Verzerrung (sog. re-call bias) bei dem sich Patienten im Nachhinein nicht mehr exakt an Symptome erinnern bzw. diese im Lichte der Fragestellung der Untersuchung anders interpretieren und umdeuten.
- Bezogen auf den Zeitpunkt der Entstehung des Lymphödems und dem zeitlichen Ablauf therapeutischer Maßnahmen waren die Angaben in den Fragebögen teilweise nicht immer

vollständig.

- Um die hier ermittelten Ergebnisse weiter validieren zu können und die Spezifität des eingesetzten Fragebogens noch weiter erhöhen zu können, wäre neben einer höheren Fallzahl auch eine systematische und zeitlich koordinierte Befragung sinnvoll. Darüber hinaus wäre sinnvoll zukünftige Erhebungen in einem prospektiv standardisierten und multizentrischen Rahmen durchzuführen.

- Schlussfolgerungen

In den operablen Frühstadien haben Patientinnen mit einem Zervixkarzinom und Endometriumkarzinom häufig eine sehr gute Prognose. Unabhängig vom onkologischen Ergebnis, können allerdings Langzeitfolgen der Therapie wie das Lymphödem einen dauerhaft stark beeinträchtigenden Einfluss auf die Lebensqualität haben. Bei der Wahl der operativen und adjuvanten Therapie (insbes. Strahlentherapie) müssen prognostischer Gewinn und Nebenwirkungen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden um möglicherweise folgenschwere Überbehandlungen zu vermeiden. Ein wichtiges Ziel der vor – und nachstationären Behandlung sollte daher nicht nur ein rechtezeitiges Erkennen des Lymphödems sein, sondern vor allem die frühzeitige Identifikation von Risikopatientinnen. In beiden Fällen hat die früh- und rechtzeitige Therapieeinleitung einen entscheidenden Stellenwert. Trotz der genannten Einschränkungen der Studie konnte gezeigt werden, dass der hier vorgestellte Fragebogen ein bequemes, einfaches und schnelles Hilfsmittel für Ärzte zur frühzeitigen Erkennung eines Lymphödems der unteren Extremität sein kann.

Die Aushändigung eines Fragebogens zur Erkennung von Frühsymptomen eines Lymphödems direkt bei Entlassung aus der operativen Behandlung oder im Rahmen der ersten Nachsorgeuntersuchung stellt daher eine Maßnahme dar, die helfen kann bereits frühzeitig auf Symptome eines beginnenden Lymphödems aufmerksam zu werden. Auf diesem Weg könnte bereits frühzeitig mit rehabilitativen Maßnahmen begonnen werden was zum einen den weiteren Verlauf des Leidens und die Lebensqualität der Patientinnen günstig beeinflusst kann und darüber hinaus helfen kann das Gesundheitssystem von gravierenden Folgekosten zu entlasten.

6. ANHANG

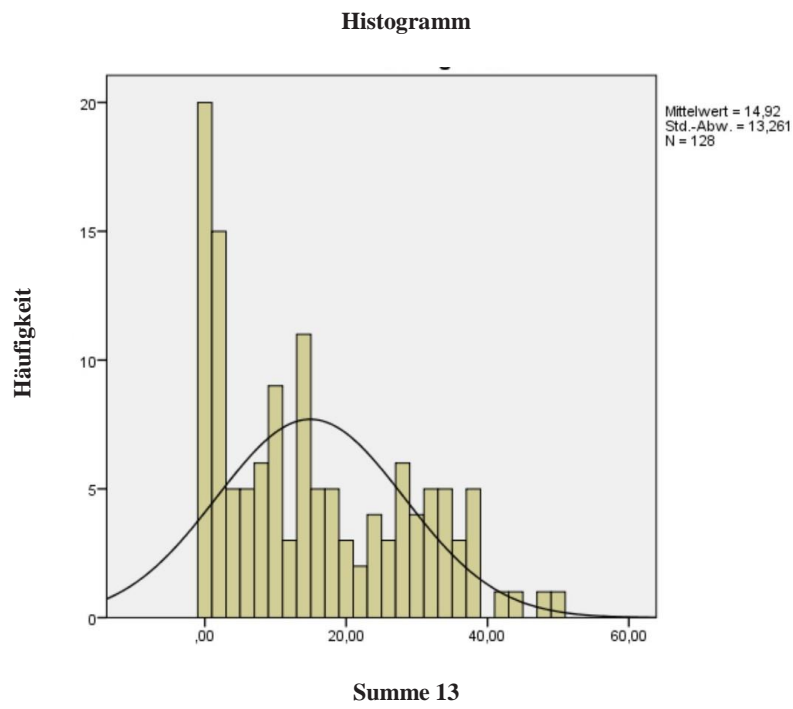


Abb.5
Summenscore des Fragebogens mit 13 Item

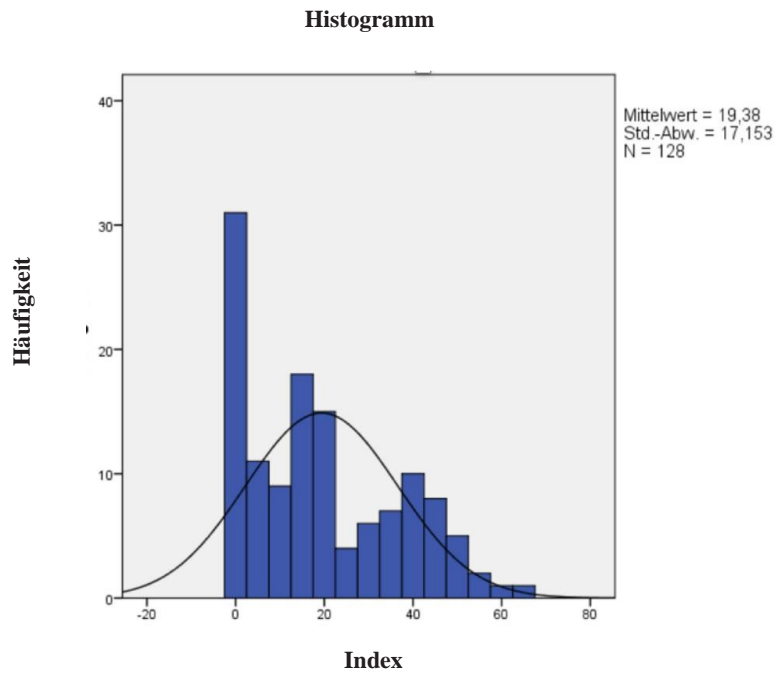


Abb.6

Summenscore des Fragebogens mit 17 Items

Tab.40. Cronbachs α - Test bei den eigenen 13 Items.

	Skalenmittelwert, wenn Item weggelassen	Skalenvarianz, wenn Item weggelassen	Korrigierte Item-Skala-Korrelation	Cronbachs Alpha, wenn Item weggelassen
Haupt Bein angespannt	13,32	147,92	0,876	0,935
Haut Knöchel Angespant	13,39	148,754	0,83	0,936
Bein Fühlt Sich Schwer	13,17	148,99	0,811	0,937
Schmerzen Unangenehmen Gefühl Bein	13,32	152,094	0,752	0,939
Bein Merklch Schlanker Morgen Aufstehen	13,29	158,933	0,551	0,945
Fuß Geschwollen	13,36	149,613	0,801	0,937
Bereich Knöchel Geschwollen	13,12	150,551	0,775	0,938
Unterschenkel Geschwollen	13,61	150,151	0,834	0,936
Oberschenkel Geschwollen	13,53	152,429	0,713	0,94
Gesäß Geschwollen	14,21	164,628	0,617	0,943
Hüfte Geschwollen	14,11	161,741	0,628	0,942
Unterhalb Nabel Geschwollen	14,02	159,009	0,664	0,941

Tab.42. Cronbachs α - Test bei den eigenen 17 Items.

	Skalenmittelwert, wenn Item weggelassen	Skalenvarianz, wenn Item weggelassen	Korrigierte Item- Skala-Korrelation	Cronbachs Alpha, wenn Item vweggelassen
Haupt Bein angespannt	17,6	266,909	0,888	0,954
Haut Knöchel Angespannt	17,68	267,824	0,848	0,955
Bein Fühlt Sich Schwer	17,44	268,14	0,824	0,956
Schmerzen Unangenehmen Gefühl Bein	17,6	272,765	0,769	0,956
Bein Merklch Schlanke Morgen Aufstehen	17,59	282,46	0,561	0,96
Fuß Geschwollen	17,64	269,457	0,816	0,956
Bereich Knöchel Geschwollen	17,41	270,154	0,798	0,956
Unterschenkel Geschwollen	17,88	269,75	0,85	0,955
Oberschenkel Geschwollen	17,79	272,512	0,737	0,957
Gesäß Geschwollen	18,46	290,089	0,606	0,959
Hüfte Geschwollen	18,36	286,736	0,605	0,959
Unterhalb Nabel Geschwollen	18,28	282,797	0,65	0,958
Genitalbereich Geschwollen	18,22	283,202	0,628	0,959
Finger Oberseite Fußes	18,03	277,414	0,732	0,957
Finger Wade	18,14	277,097	0,779	0,956
Finger Oberschenkel	18,15	280,725	0,728	0,957

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Development and Validation of a Self-Report Lower-Extremity Lymphedema Screening Questionnaire in Women (Yost K. J.; Chevillat A.; Weaver A.; Al Hilli M.; Dowdy S. 2013)
- 2) Textbook of Lymphology (Földi M. Földi, E.; Kubik, S.; 2003)
- 3) Linfedema degli arti (Rosato E. G. 1996)
- 4) Kompendium der Lymphangiologie (Kasseroller R.; Brenner E. 2015)
- 5) Alternative lymphatic drainage routes from the lateral heel to the inguinal lymph nodes: anatomic study and clinical implications (Pan W. R.; le Roux CM; Levy SM. 2011)
- 6) The inheritance of primary lymphedema (Dale RF 1985)
- 7) Nonne-Milroy's syndrome (hereditary lymphedema type I). Report of a clinical case (La Placa G.; Andreotti M.; Pradella C.; Russo F.; Besana R. 2005)
- 8) Obesity induced lymphedema: clinical and lymphoscintigraphic features (Greene AK; Grant F. D.; Slavin S. A.; Maclellan R. A. 2015)
- 9) Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer (Ryan M.; Colleen Stainton M.; Slaytor E. K., Jaconelli C., Watts S., Mackenzie P. 2003)
- 10) Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer related secondary lymphedema (Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. 2010)
- 11) Lymphoedema of the lower extremities after surgery and radiotherapy for cancer of the cervix (Werngren.Elgström M. Lidman D. 1994)
- 12) Lymphoedema of the arm after primary treatment of breast cancer (Schünemann H; Willich N. 1998)
- 13) Relationship between removal of circumflex iliac nodes distal to the external iliac nodes and postoperative lower-extremity lymphedema in uterine cervical cancer. (Yamazaki H; Yukiharu T.; Takeshita S.; Ohba Y.; Sudo S.; Minobe S.; Okamoto K.; Yamashiro K.; Kato H. 2015)
- 14) Lymphedema following gynecological cancer: Results from a prospective, longitudinal cohort study on prevalence, incidence and risk factors. (Hayes SC; Janda

- M; Ward L.C.; Reul-Hirche H.; Steele M.L.; Carter J.; Quinn M.; Cornish B.; Obermair A. 2017)
- 15) Lymphoedema: an underestimated health problem (Moffatt C.J.; Franks P.J.; Doherty D.C.; Williams A.F.; Badger C., Jeffs .E 2003)
 - 16) Beitrag zur Epidemiologie des Lymphödems (Neuhüttler S.; Brenner E; 2003)
 - 17) Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Lymphödeme (2017)
 - 18) Ödeme und Lymphdrainage: Diagnose und Therapie von Ödemkrankheiten (Herpertz U. 2010)
 - 19) Das klinische Zeichen zur Früh-und Differentialdiagnose des Lymphödems (Stemmer R. 1979)
 - 20) The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. (2013)
 - 21) Extremitätenlymphödem Diagnosesicherung durch einen diagnostischen Algorithmus. (Ure C; Döllner W. 2011)
 - 22) Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. (Dayes I.S.; Whelan T.J.; Julian J.A.; Parpia S.; Pritchard K.I.; D'Souza D.P. 2013)
 - 23) Diagnose und Behandlung des primären lymphödems (Leitlinie 2010)
 - 24) The Current State of Chronic Lymphedema Therapy. Topics in Geriatric Rehabilitation (Földi E. 2012)
 - 25) Grundlagen der manuellen Lymphdrainage (Földi M.; Strößenreuther R. 2000)
 - 26) Classification of compression bandages: practical aspects (Partsch H.; Clark M.; Mosti G.; Steinlechner E.; Schuren J.; Abel M. 2008)
 - 27) Simultaneous changes of leg circumference and interface pressure under different compression bandage (Mosti G.B.; Mattaliano V. 2007)
 - 28) Compression stockings with moderate pressure are able to reduce chronic leg oedema (Mosti G, Picerni P, Partsch H. 2012)
 - 29) Pharmacogenomics: its role in re-establishing coumarin as treatment for lymphedema (Farinola N; Piller N. 2007)
 - 30) Strategies for Avoiding Benzopyrone Hepatotoxicity in Lymphedema Management. The role of Pharmacogenetics, Metabolic Enzyme Gene Identification, and Patient Selection (Hu M., Piller N. B. 2017)
 - 31) Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer (Loprinzi C.L.; Kugler J.W.; Sloan J.A.; Rooke T.W.; Quella S.K.; Novotny P.;

- Mowat R.b.; Michalak J.C.; Stella P.J.; Levitt R.; Tschetter L.K.; Windschitl H. 1999)
- 32) Coumarins: macrophage proteinase production and pinocytosis (Knight K.R.; Vairo G.; Hamilton J.A.; Lepore D.A. 1992)
 - 33) Comparative study of the clinical efficacy of two different coumarin dosages in the management of arm lymphedema after treatment for breast cancer (Burgos A; Alcaide A.; Alcoba C.; Azcona J.M.; Garrido J.; Lorente C.; Moreno E.; Murillo E.; Olsina-Pavia J., Olsina-Kissler J.; Samaniego E.; Serra M.1999)
 - 34) Benzo-pyrones in the treatment of lymphoedema (Casley-Smith JR1 1999)
 - 35) Benzo-pyrones for reducing and controlling lymphoedema of the limbs (Badger C.; Preston N.; Seers K.; Mortimer P. 2004)
 - 36) Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-[alpha]-pyrone (Casley-Smith JR; Morgan R.G.; Piller N. B. 1993)
 - 37) The modern trends in the treatment and prevention of lymphedema of the lower extremities (Badijeva V.A.; Trukhacheva N.V.; Savin E.A.. 2018)
 - 38) Sulodexide in the prevention of post-mastectomy lymphedema (Dini D; Gozza A.; Silvestro S.; Cavallari M.; Forno G. 1995)
 - 39) Current Treatments for Breast Cancer-Related Lymphoedema: A Systematic Review (Li L.; Yuan L.; Chen X.; Wang Q.; Tian J.; Yang K.; Zhou E. 2016)
 - 40) Olszewski WL. The treatment of lymphedema of the extremities with microsurgical lymphovenous anastomoses (Olszewski 1988)
 - 41) Long-Term Results after Microlymphaticovenous Anastomoses for the Treatment of Obstructive Lymphedema (O'Brien BM, Mellow CG, Khazanchi RK, Dvir E, Kumar V, Pederson WC 1990)
 - 42) Microsurgical techniques for lymphedema treatment: derivative lymphatic-venous microsurgery (Campisi C.; Boccardo F. 2004)
 - 43) Comparison of primary and secondary lower-extremity lymphedema treated with supermicrosurgical lymphaticovenous anastomosis and lymphaticovenous implantation (Demirtas Y, Ozturk N, Yapici O, Topalan M. 2010)
 - 44) SEER cancer statistic review, 1975–2001 (Ries L, Eisner M, Kossary C 2004)
 - 45) et al. Global cancer statistics, (Torre LA, Bray F, Siegel RL, 2012)
 - 46) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2014
 - 47) The promise of global cervical-cancer prevention (Schiffman M, Castle PE 2005)
 - 48) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom 2014
 - 49) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human

papillomavi-rus (1995)

- 50) DGZ: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zytologie (DGZ) zum primären Screening auf humane Papillomviren (HPV) im Rahmen der gynäkologischen Krebsfrüherkennung
- 51) Surgical 02 gynecologic oncology. Thieme, Stuttgart, New York (Burghardt E.; Webb M.J.; Monaghan J.M.; Kindermann G. 1993).
- 52) Distant metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix (Carlson V.; Delcos L.; Fletcher G.H. 1967)
- 53) Invasive cervical cancer during pregnancy: Laparoscopic nodal evaluation before oncologic treatment delay. Gynecol. Oncol (Favero G.; Chiantera V.; Oleszczuk A.; Galotta V.; Hertel H.; Herrmann J.; Marnitz S.; Köhler C. 2010)
- 54) Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer (Piver M.; Rutledge F.; Smith J. 1974)
- 55) Radical surgery or radiotherapy for stage Ibc- IIa cervical cancer (Soutter P. 1997)
- 56) Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma (Keys H.M.; Bundy B.N.; Stehman F.B.; Muderspach L.I.; Chafe W.E.; Suggs C.L.; Walker J.L.; Gersell D. 1999)
- 57) Concurrent chemotherapy and pelvic Radiotherapien therapy compared with pelvic Radiotherapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol (Peters W.A.; Liu P.Y.; Barrett R.J. 2000)
- 58) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), ICD10-GM 2018 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 1. Auflage ed. 2017, im Druck, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag
- 59) S3-Leitlinie Endometriumkarzinom | Version 0.1 | Dezember 2017
1 Konsultationsfassung S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom
- 60) Two pathogenetic types of endometrial carcinoma (Bokhman, J.V. 1983)
- 61) N.C.C.N. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms 2015 cited 2016
- 62) Therapy of endometrial cancer (Pfleiderer A. 1991)
- 63) The current status of lymphadenectomy in the management of endometrial cancer (Creasman W.T. 2011)
- 64) Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling (Kilgore L. C.; Partridge E.E.; Alvarez R.D.; Austin J.M., Shingleton H.M., Noojin F. 1995)
- 65) Risk factors for lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with

- ovarian and uterine carcinoma (Tada H., Teramukai S., Fukushima M. 2009)
- 66) The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Abu-Rustum N.R.; Alektiar K.; Iasonos A. 2006)
- 67) Quality of life and peripheral lymphedema (Pereira de Godoy J.M., Braile D.M., de Fatima G.M. 2002)
- 68) The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Abu-Rustum N.R.; Alektiar K.; Iasonos A. 2006)
- 69) Endometrium carcinoma (Kurman R.J. 1987)
- 70) Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. Aust N Z J Obstet Gynaecol (Ryan M.; Stainton M.C.; Slaytor E.K. 2003)
- 71) Lymph edema of the lower extremities after lymphadenectomy and radiotherapy for cervical cancer (Fuller J.; Guderian D.; Kohler C. 2008)
- 72) Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy (Querleu D.; Cibula D.; Abu-Rustum N.R. 2017)
- 73) Gynecologic Oncology Group 240. Lancet. 2017
- 74) Development and validation of a telephone questionnaire to characterize lymphedema in women treated for breast cancer (Norman S.A.; Miller L.T.; Erikson H.B. 2001)
- 75) Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment, and symptoms (Norman S.A.; Russell Localio A.; Potashnik S. L.; Simoes Torpey H. A.; Kallan M.J., Weber A. L.; Miller L. T.; Demichele A., Solin L. J. 2009)
- 76) Pratsch et al Schwellungsempfinden, klinische Schwellungszeichen und manifestes Lymphödem (2012)
- 77) Kurudoka K et al. Risk factors and a prediction model for lower limb lymphedema following lymphadenectomy in gynecologic cancer: a hospital-based retrospective cohort study (Yamamoto Y.; Yanagisawa M.; Kawata A.; Akiba N.; Suzuki K.; Naritaka K.; Kurudoka K. 2017)
- 78) Identifying risk factors for occult lower extremity lymphedema using computed tomography in patients undergoing lymphadenectomy for gynecologic cancers (Kim K. 2017)
- 79) The risk of lymphedema after postoperative radiation therapy in endometrial cancer (Mitra D.; Catalano P.J.; Cimbak N.; Damato A.L.; Muto M.G.; Viswanathan A.N. 2016)
- 80) The lymphatic vasculature in disease (Alitalo K. 2011)

- 81) Lymphedema after gynecological cancer treatment: prevalence, correlates, and supportive care needs, (Beesley V.; Janda M.; Eakin E.; Obermair A.; Battistutta D. 2007)
- 82) Persistence of lymphedema reduction after noninvasive complex lymphedema therapy (Boris M.; Weindorf S.; Lasinkski S. 1997)
- 83) Quality of life of women with lower-limb lymphedema following gynecological cancer. (Finnane A.; Hayes S.C.; Obermair A., Janda M. 2011)
- 84) Risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy (Todo Y.; Yamamoto R.; Minobe S.; Suzuki Y.; Takeshi U.; Nakatani M.; Aoyagi Y.; Ohba Y.; Okamoto K.; Kato H. 2010)
- 85) Cheville AL et al. The grading of lymphedema in oncology clinical trials (McGarvey C.L.; Petrek J.A.; Russo S.A.; Thiadens S.R.J.; Taylor M.E. 2003)

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Valentina Auletta, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Frühzeitige Erkennung eines Lymphödems nach pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie, Ergebnisse einer schriftlichen Befragung an Patientinnen mit Zervix- und Endometriumkarzinom – Early detection of lymphedema after pelvic and para-aortic lymphadenectomy, results of a systematic evaluation in patients with cervical and endometrial carcinoma“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

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

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

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

Datum

Unterschrift

Unterschrift, Datum und Stempel des/des erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

9. LEBENSLAUF

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

10. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre.

Meinen Dank gilt zunächst Herrn Privatdozenten Dr. med. Filiberto Vercellino und Herrn Privatdozenten Dr. med. Günter Cichon für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der mannigfachen Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben.

Ich danke Herr Prof. Dr. med. J. Sehouli für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit anzufertigen sowie für die ständige Hilfestellung und zielorientierte Diskussionsbereitschaft.

Ich bedanke mich bei Herrn MPH Dr. rer. medic. Rolf Richter für die fachliche Unterstützung und Diskussion zu allen Fragen der Statistik.

Ein besonderer Dank gilt allen Teilnehmerinnen meiner Befragung, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können. Mein Dank gilt ihrer Informationsbereitschaft und ihren interessanten Beiträgen und Antworten auf meine Fragen.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Freunden, insbesondere Dr. S. von Mechow die mir mit viel Geduld, Interesse und Hilfsbereitschaft zur Seite standen. Bedanken möchte ich mich für die zahlreichen interessanten Debatten und Ideen, die maßgeblich dazu beigetragen haben, dass diese Doktorarbeit in dieser Form vorliegt.

Außerdem möchte ich Dr. E. Weise, Dorothee Kelany und Ann-Christin Müller für das Korrekturlesen meiner Doktorarbeit danken.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und stets ein offenes Ohr für mich hatten.

