

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

DISSERTATION

**Operative Therapie des Zervixkarzinoms:
Laparoskopisch assistierte vaginale radikale
Hysterektomie (LARVH) versus vaginal assistierte
laparoskopische radikale Hysterektomie (VALRH)**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Verena Brink-Spalink

aus Nordhorn

Datum der Promotion: 30.5.2015

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Abstract	viii
Abstract	x
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie des Zervixkarzinoms	1
1.2 Pathogenese des Zervixkarzinoms.....	1
1.3 Tumorstadien und Prognosefaktoren des Zervixkarzinoms	4
1.4 Metastasierung.....	4
1.5 Therapie des Zervixkarzinoms	5
1.5.1 Radiatio	7
1.5.2 Chemotherapie	7
1.5.3 Operation.....	8
2 Fragestellung	14
3 Material und Methoden.....	15
3.1 Patientenkollektive	15
3.1.1 LARVH – Laparoskopisch assistierte radikale vaginale Hysterektomie	15
3.1.2 VALRH – Vaginal assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie	16
3.2 Datenerhebung.....	17
3.3 Statistische Methoden.....	18
3.3.1 Matched-Pairs-Analyse: Paarbildung.....	18
3.3.2 Vergleich von Häufigkeiten: Chi ² -Tests	19
3.3.3 Parametrische Tests: t-Test für abhängige und unabhängige Variablen	19
3.3.4 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Methode, Log-Rank-Test.....	20

4	Ergebnisse	21
4.1	Patientenkollektive	21
4.1.1	Patientenkollektiv der Matched-Pairs-Analyse	21
4.2	Gesamtkollektiv aus LARVH und VALRH-Patientinnen.....	22
4.2.1	LARVH-Kollektiv.....	22
4.2.2	VALRH-Kollektiv.....	23
4.3	Statistische Auswertung der perioperativen Variablen	28
4.3.1	Operationsdauer	28
4.3.2	Anzahl der entfernten pelvinen Lymphknoten.....	29
4.3.3	Anzahl der entfernten paraaortalen Lymphknoten.....	31
4.3.4	Intraoperative Komplikationen	32
4.3.5	Postoperative Komplikationen	32
4.3.6	Perioperative urologische Komplikationen	34
4.3.7	Intraoperativer Blutverlust	35
4.3.8	Notwendigkeit von perioperativen Bluttransfusionen.....	36
4.3.9	Postoperative Blasenkatheterverweildauer	37
4.3.10	Krankenhausliegedauer	39
4.3.11	Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Vergleich der perioperativen Parameter	40
4.4	Überlebenszeitanalyse	41
4.4.1	Gesamtüberleben	42
4.4.2	Rezidivfreies Überleben (recurrence-free survival, RFS).....	43
5	Diskussion	46
5.1	Methodische Überlegungen	46
5.2	Vergleich der perioperativen Parameter der VALRH mit der LARVH, TLRH, RRH und abdominalen radikalen Hysterektomie	47
5.2.1	Operationsdauer	47
5.2.2	Anzahl der entfernten pelvinen und paraaortalen Lymphknoten.....	49

5.2.3	Intraoperative Komplikationen	52
5.2.4	Postoperative Komplikationen	53
5.2.5	Intraoperativer Blutverlust und Notwendigkeit von perioperativen Bluttransfusionen	55
5.2.6	Postoperative Blasenkatheterverweildauer	56
5.2.7	Krankenhausliegedauer	57
5.2.8	Adjuvante Therapie	58
5.2.9	Onkologisches Follow-up	59
6	Zusammenfassung.....	61
	Literaturverzeichnis.....	63
	Eidesstattliche Versicherung	73
	Lebenslauf.....	75
	Publikationsliste	76
	Danksagung.....	77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Aktuelle Operationsmethoden zur Behandlung des Zervixkarzinoms (Abbildung modifiziert nach C. Köhler)	11
Abbildung 4.1: Verteilung der Tumorhistologie, Gesamtkollektiv, n=309: gruppiertes Balkendiagramm	27
Abbildung 4.2: Verteilung der Tumorstadien, Gesamtkollektiv, n=309: gruppiertes Balkendiagramm	27
Abbildung 4.3: Operationsdauer, Matched-Pairs-Kollektiv: Boxplot-Diagramm	29
Abbildung 4.4: Anzahl der entfernten pelvinen Lymphknoten, Matched-Pairs-Kollektiv: Boxplot-Diagramm.....	30
Abbildung 4.5: Anzahl der entfernten paraaortalen Lymphknoten, Matched-Pairs-Kollektiv: Boxplot-Diagramm.....	31
Abbildung 4.6: gruppiertes Balkendiagramm: postoperative Komplikationen, Gesamtkollektiv	34
Abbildung 4.7: postoperativer Hb-Abfall, Matched-Pairs-Kollektiv: Boxplot-Diagramm	35
Abbildung 4.8: postoperativer Hb-Abfall, Gesamtkollektiv: Boxplot-Diagramm	36
Abbildung 4.9: Säulendiagramm: perioperative Bluttransfusionen, Gesamtkollektiv	37
Abbildung 4.10: postoperative Blasenkateterverweildauer, Matched-Pairs-Kollektiv: Boxplot-Diagramm.....	38
Abbildung 4.11: Krankenhausliegedauer, Matched-Pairs-Kollektiv: Boxplot-Diagramm.....	39
Abbildung 4.12: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier, VALRH und LARVH (n=306)	42
Abbildung 4.13: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für das Tumorstadium pT1b1, VALRH und LARVH (n=306)	43
Abbildung 4.14: rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier, VALRH und LARVH (n=306)...	44
Abbildung 4.15: rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier für das Tumorstadium pT1b1, VALRH und LARVH (n=306)	45
Abbildung 5.1: Operationsdauer VALRH 01/2007-12/2009	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Wahrscheinlichkeiten der Regression, Persistenz und Progression einer CIN	3
Tabelle 1.2: Wahrscheinlichkeit der pelvinen Metastasierung in Abhängigkeit von der Tumorausbreitung	5
Tabelle 1.3: Stadienabhängige Therapie des histologisch gesicherten Zervixkarzinoms	6
Tabelle 1.4: Operationsklassifikation nach Piver/Ruthledge/Smith für die abdominale Radikaloperation	10
Tabelle 4.1: Übersicht der perioperativen Parameter, Matched-Pairs-Analyse, n=100 (50 Paare)	22
Tabelle 4.2: Perioperative Parameter des Gesamtkollektivs aus LARVH und VALRH, n=309 ..	26
Tabelle 4.3: Operationsdauer, Matched-Pairs-Kollektiv: t-Test bei abhängigen Stichproben	28
Tabelle 4.4: Operationsdauer, Gesamtkollektiv: t-Test bei unabhängigen Stichproben	29
Tabelle 4.5: Anzahl der entfernten pelvinen Lymphknoten, Matched-Pairs-Kollektiv: t-Test bei abhängigen Stichproben	30
Tabelle 4.6: Anzahl der entfernten pelvinen Lymphknoten, Gesamtkollektiv: t-Test bei unabhängigen Stichproben	30
Tabelle 4.7: Anzahl der entfernten paraaortalen Lymphknoten, Matched-Pairs-Kollektiv: t-Test für abhängige Stichproben	31
Tabelle 4.8: Anzahl der entfernten paraaortalen Lymphknoten, Gesamtkollektiv: t-Test bei unabhängigen Stichproben	32
Tabelle 4.9: intraoperative Komplikationen, Matched-Pairs-Kollektiv: McNemar-Test	32
Tabelle 4.10: intraoperative Komplikationen, Gesamtkollektiv: Kreuztabelle und Chi ² -Test	32
Tabelle 4.11: postoperative Komplikationen, Matched-Pairs-Kollektiv: McNemar-Test	33
Tabelle 4.12: postoperative Komplikationen, Gesamtkollektiv: Kreuztabelle und Chi ² -Test	33
Tabelle 4.13: perioperative urologische Komplikationen, Matched-Pairs-Kollektiv: McNemar-Test	34
Tabelle 4.14: perioperative urologische Komplikationen, Gesamtkollektiv: Kreuztabelle und Chi ² -Test	34
Tabelle 4.15: postoperativer Hb-Abfall, Matched-Pairs-Kollektiv: t-Test für abhängige Stichproben	35

Tabelle 4.16: postoperativer Hb-Abfall, Gesamtkollektiv: t-Test bei unabhängigen Stichproben.....	36
Tabelle 4.17: perioperative Bluttransfusionen, Matched-Pairs-Kollektiv: McNemar-Test.....	37
Tabelle 4.18: perioperative Bluttransfusionen, Gesamtkollektiv: Kreuztabelle und Chi ² -Test....	37
Tabelle 4.19: postoperative Blasenkatheterverweildauer, Matched-Pairs-Kollektiv: t-Test für abhängige Stichproben	38
Tabelle 4.20: postoperative Blasenkatheterverweildauer, Gesamtkollektiv: t-Test für unabhängige Stichproben	38
Tabelle 4.21: Krankenhausliegedauer, Matched-Pairs-Kollektiv: t-Test für abhängige Stichproben.....	39
Tabelle 4.22: Krankenhausliegedauer, Gesamtkollektiv: t-Test für unabhängige Stichproben....	39
Tabelle 4.23: perioperative Parameter: Übersicht zu den Ergebnissen der statistischen Analysen der Matched-Pairs-Analyse	40
Tabelle 4.24: perioperative Parameter: Übersicht zu den Ergebnissen der statistischen Analysen der Auswertung des Gesamtkollektivs	41

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
CIN	Zervikale intraepithelialen Neoplasie
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EK	Erythrozytenkonzentrat
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d`Obstétrique
G	Grading
Hb	Hämoglobin
HPV	Humanes Papillomavirus
L	Lymphangiosis carcinomatosa
LARVH	laparoskopisch assistierte vaginale radikale Hysterektomie
Lnn.	lympho noduli
LK	Lymphknoten
M	Fernmetastasen
Nn	noduli
OP	Operation
OS	overall survival
RFS	recurrence free survival
RRH	roboterassistierte radikale Hysterektomie
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences, Statistik- und Analyse-Software der Firma IBM
STIKO	Ständige Impfkommision
TLRH	totale laparoskopische radikale Hysterektomie
TRM	Tumorregister München
V	Hämangiosis carcinomatosa
VALRH	vaginal assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie
VRARH	vaginal roboterassistierte radikale Hysterektomie

Abstract

Die operative Behandlung des frühen Zervixkarzinoms wurde über Jahrzehnte durch die radikale abdominale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs dominiert. Seit Ende der 80er Jahre etablierten sich alternative laparoskopische Methoden wie z.B. die laparoskopisch assistierte radikale vaginale Hysterektomie (LARVH). Die vaginal assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie (VALRH) stellt eine weitere Entwicklung der laparoskopischen radikalen Hysterektomie dar, indem sie Methoden der rein vaginalen und laparoskopischen Operationsmethoden kombiniert. Ziel dieser Arbeit war es, die perioperative Komplikationsrate und das onkologische Outcome von Patientinnen, die eine VALRH erhielten, mit denen der LARVH zu vergleichen.

109 Patientinnen, die von 2007 bis 2009 eine VALRH erhielten, wurden in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie mit 200 Patientinnen verglichen, die von 1994 bis 2002 durch eine LARVH behandelt wurden. Nach einer Matched-Pairs-Analyse (n=100, 50 Paare) erfolgte zusätzlich die Auswertung des gesamten Kollektivs (n=309).

Die Operationsdauer zeigte sich trotz einer zusätzlichen intraoperativen Umlagerung bei der VALRH signifikant verkürzt ($p < 0,001$). Intraoperativ traten bei der VALRH (0%) im Gegensatz zur LARVH (15%) keine Komplikationen auf ($p = 0,001$). Die postoperative Komplikationsrate beider Methoden war vergleichbar ($p = 0,505$), perioperative urologische Komplikationen traten jedoch signifikant häufiger bei der LARVH auf ($p = 0,001$). Blutungskomplikationen traten signifikant seltener bei der VALRH auf, was sich in der Auswertung der perioperativen Bluttransfusionen ($p < 0,001$) und dem postoperativen Hämoglobinabfall ($p < 0,001$) widerspiegelte. Signifikante Unterschiede zugunsten der VALRH ergaben sich in der Blasenkateterverweildauer ($p < 0,001$) und der Krankenhausliegedauer ($p < 0,001$). Bei einem medianen Follow-up von 60 Monaten ließ sich bezogen auf die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit des Langzeit- und rezidivfreie Überlebens für das Tumorstadium pT1b1 kein signifikanter Unterschied zwischen der VALRH (OS 95%, RFS 93%) und der LARVH (OS 91%, RFS 88%) darstellen (log rank, OS: $p = 0,740$, RFS: $p = 0,589$).

Die VALRH bietet durch die signifikante Absenkung der perioperativen und vor allem der urologischen Komplikationsrate unter Einhaltung der onkologischen Sicherheit deutliche Vorteile gegenüber der LARVH. Sie stellt durch die Kombination des laparoskopischen und

vaginalen Zugangswegs eine weitere überzeugende laparoskopische Alternative zur etablierten abdominalen operativen Behandlung des frühen Zervixkarzinoms bis FIGO-Stadium IB2 dar.

Abstract

The surgical treatment of early cervical cancer has been dominated by the radical abdominal hysterectomy by Wertheim-Meigs for decades. Since the late 80s, alternative laparoscopic methods such as laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH) have been established. The vaginal assisted laparoscopic radical hysterectomy (VALRH) represents a further development of laparoscopic radical hysterectomy, combining methods of vaginal and laparoscopic surgical techniques. This study compares the perioperative complications and the oncological outcome of patients who received a VALRH with patients who were treated by LARVH.

A retrospective case-control study design was used to compare 109 patients who underwent a VALRH from 2007-2009 with 200 patients who were treated from 1994 to 2002 by a LARVH. Following a Matched-Pairs analysis (n = 100, 50 pairs) an additional statistical evaluation of the total collective (n = 309) was conducted .

Despite an additional intraoperative rearrangement, the use of VALRH led to a significantly reduced duration of surgery (p <0.001). Intraoperatively there were no complications in the group of VALRHs (0%) in contrast to the group of LARVHs (15%) (p = 0.001). The postoperative complication rate of both methods was comparable (p = 0.505), perioperative urological complications occurred significantly more frequent in the LARVH (p = 0.001). Bleeding complications occurred significantly less often in the VALRH group, which was reflected in the analysis of perioperative blood transfusions (p <0.001) and the postoperative drop in hemoglobin (p <0.001). Significantly better outcomes of VALRH could be shown in the bladder catheter dwell time (p <0.001) and hospital length of stay (p <0.001). At a median follow-up of 60 months based on the 5-year probability of overall- and recurrence-free survival for the tumor stage pT1b1 no significant difference between the VALRH (OS 95%, RFS 93%) and the LARVH (OS 91%, RFS 88%) could be observed (log rank, OS: p = 0.740, RFS: p = 0.589).

By significantly reducing the perioperative and especially the urological complications and maintaining the oncological safety, the VALRH offers significant advantages over the established LARVH. Combining laparoscopic and vaginal surgical access, the VALRH can be considered a convincing alternative to the established abdominal surgical treatment of early cervical cancer up to FIGO-Stage IB2.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Zervixkarzinoms

Weltweit erkranken jährlich etwa 500 000 Frauen an einem Zervixkarzinom. Damit ist der Gebärmutterhalskrebs nach dem Mammakarzinom und dem kolorektalen Karzinom die dritthäufigste Krebserkrankung der Frau (WHO). In Deutschland wird nach aktuellen Daten des Robert Koch Instituts bei annähernd 5000 Frauen jährlich ein Zervixkarzinom diagnostiziert, es liegt damit in unserem Land auf Rang 11 der Krebserkrankungen der Frau.

Dass im Vergleich mit den Entwicklungsländern die hiesigen Zahlen für die Inzidenz und Mortalität deutlich niedriger liegen, ist u.a. durch die Entwicklung der zytologischen Vorsorgeuntersuchung durch Papanicolaou und Traut (1943) zu erklären, die den Nachweis dysplastisch veränderter Zellen aus Präkanzerosen ermöglicht (1). 1971 wurde in Deutschland die Krebsfrüherkennung eingeführt.

In Deutschland hat sich in den letzten 20 Jahren die Verteilung der FIGO-Stadien zugunsten der niedrigen Stadien verändert. Zervixkarzinome werden im Durchschnitt früher diagnostiziert, so dass die frühen FIGO-Stadien (FIGO I) deutlich häufiger und die späten FIGO-Stadien (II-III) seltener diagnostiziert werden (2). Daraus resultiert auch ein verbessertes Langzeitüberleben im Kollektiv. Das relative 5-Jahres-Überleben hat sich um 3,6%, das relative 10-Jahres-Überleben um 4,1% verbessert. In Deutschland beträgt die relative 5-Jahresüberlebensprognose derzeit 68% (3).

80% der Betroffenen erkranken nach den Daten des Tumorregisters München (TRM) im Alter zwischen 35 und 79 Jahren. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 54 Jahren. Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel um das 35. Lebensjahr, sowie einen zweiten um das 65. Lebensjahr (2).

1.2 Pathogenese des Zervixkarzinoms

Bereits in den 70er Jahren ging man von einer infektiösen Genese des Zervixkarzinoms aus (4). Man vermutete zunächst, dass das Herpes-simplex-Virus Typ II die kausale Infektion hervorruft. Dies wurde 1976 von Harald zur Hausen in Frage gestellt, der erstmals einen Zusammenhang mit dem Humanen Papillomavirus nachwies (5).

Bis heute konnten bereits über 40 HPV-Typen identifiziert werden, die genitale Infektionen verursachen. Je nach kanzerogenem Potential erfolgt eine Einteilung in die sog. „low-risk“- und „high-risk“-Typen. Bisher wurden 19 HPV-Typen der Hochrisikogruppe, die in direktem Zusammenhang mit der Entstehung eines Zervixkarzinoms steht, zugeordnet (6). HPV-DNA kann in über 99% der Zervixkarzinome nachgewiesen werden (7). Die als „high risk“ eingestuften HPV-Typen 16, 18, 31 und 54 sind die häufigsten isolierten Humanen Papillomaviren, was in zahlreichen Studien belegt werden konnte (8).

Basierend auf diesem Wissen konnten als Primärprävention Impfstoffe gegen die am häufigsten mit dem Zervixkarzinom und seinen Vorstufen assoziierten HPV-Typen 16 und 18 sowie gegen die vor allem mit Entstehung von Genitalwarzen in Verbindung gebrachten HPV-Typen 6 und 11 entwickelt werden. In Deutschland sind seit 2006 und 2007 zwei Impfstoffe zugelassen: Gardasil® (HPV-Typ 16, 18 und 6 und 11) und Cervarix® (HPV-Typ 16 und 18). In Deutschland wird durch die Ständige Impfkommission (STIKO) seit 2007 die Impfung von Mädchen im Alter von 12-17 gegen die HPV-Typen 16 und 18 empfohlen (9). Die zwei randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten, klinischen Studien FUTURE I und II konnten nach Impfung mit Gardasil® eine fast hundertprozentige Reduktion der Infektionen mit HPV-Typ 16 und 18 nachweisen, sowie eine Reduktion aller durch HPV-Typen verursachten Präkanzerosen des Gebärmutterhalses (10,11). Für den bivalenten Impfstoff Cervarix® erbrachte die ebenfalls randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte PATRICIA-Studie ähnlich vielversprechende Ergebnisse (12).

Neben der Infektion mit HPV gelten als weitere Risikofaktoren die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Multiparität, Infektionen mit sexuell übertragbaren Krankheiten (z.B. Chlamydia trachomatis, Herpes simplex Typ II), Nikotinabusus, diätetische Einflüsse sowie das Vorliegen einer Immunsuppression (8). Der Nikotinabusus begünstigt beispielsweise die Persistenz einer HPV-Infektion und kann die Progression zu einer Neoplasie begünstigen (13).

Das Zervixkarzinom entwickelt sich fast ausschließlich aus der cervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) über eine Zeitspanne von mindestens zehn Jahren. Die CIN ist Folge einer persistierenden Infektion mit dem Humanen Papillomavirus. Unter jungen, sexuell aktiven Frauen ist die Durchseuchung mit HPV sehr hoch. Die kumulative Inzidenz beträgt bei Frauen im Alter von 17 bis 23 Jahren 43%. Die mittlere Infektionsdauer beträgt acht Monate. Nach 24 Monaten ist die Infektion bei 91% der Betroffenen nicht mehr nachweisbar (14). Die Prävalenz der „high risk“ HPV-Infektionen liegt bei Frauen ab 30 Jahren im Vergleich nur noch bei 3-7%

(15). Eine Übersicht über die Wahrscheinlichkeit der Regression einer zervikalen Präkanzerose in ein unauffälliges Epithel sowie der Progression bis hin zu einem Zervixkarzinom gibt Tabelle 1.1.

Tabelle 1.1: Wahrscheinlichkeiten der Regression, Persistenz und Progression einer CIN

CIN-Stufe	Regression [%]	Persistenz [%]	Progression in eine CIN III [%]	Progression in ein Zervixkarzinom [%]
CIN I	57	32	11	1
CIN II	43	35	22	1,5
CIN III	32	56	--	12

Quelle: Ostor 1993 (16)

Die Einteilung der Präkanzerosen in die CIN bezieht sich auf die Dysplasie des Plattenepithels der Zervix. Etwa 80% der Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome. In 5-15% handelt es sich um Adenokarzinome, deren Häufigkeit in den letzten 30 Jahren stetig zugenommen hat (17,18). Deutlich seltener sind z.B. adenosquamöse, kleinzellige Karzinome der Zervix oder Sarkome. Vorstufen dieser seltenen Tumorentitäten sind durch die übliche Früherkennung häufig nicht bzw. nur deutlich erschwert zu erkennen.

Die meisten Zervixkarzinome entstehen in der Transformationszone der Cervix uteri, dem Übergang des unverhornten Plattenepithels in das Zylinderepithel. Das metaplastische Epithel ist in diesem Bereich besonders anfällig. Zellveränderungen werden z.B. durch chronische Entzündungen und persistierende Infektionen mit dem HPV begünstigt. Der Papillomavirus infiziert die durch Mikroläsionen anfälligen Zellen im Bereich der Transformationszone. Die in den Zellkern eingedrungene virale DNA repliziert synchron mit der Wirts-DNA und segregiert zu gleichen Teilen in die Tochterzelle. Das Virus bewirkt zudem eine Stimulation der Zellteilung, die eine erhöhte Proliferation der Wirtszelle zur Folge hat. Durch die Modifikation weiterer zellulärer Kontrollmechanismen kommt es zu einer deregulierten Expression der viralen Onkogene E6 und E7.

Das Onkogen E6 bewirkt eine starke Beeinträchtigung des zellulären Proteins p53, dem eine tumorrepressive Funktion zugeschrieben wird (19). Das Protein E7 des „high risk“ HPV verursacht eine Inaktivierung des ebenfalls tumorsuppressiven Retinoblastom-Proteins (pRB), was ein Anhäufen von Mutationen nach sich zieht und so eine maligne Progression begünstigt. Weitere Einflüsse der Onkogene E6 und E7 auf den Zellstoffwechsel sind beschrieben, jedoch ist der Mechanismus bis heute noch nicht endgültig geklärt (20).

1.3 Tumorstadien und Prognosefaktoren des Zervixkarzinoms

Das invasive Zervixkarzinom wird nach den Richtlinien der „Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)“ (21) in Tumorstadien eingeteilt. Histopathologische (TNM-System) und klinisch-diagnostische Kriterien werden dabei berücksichtigt.

Als wichtigster prognostischer Faktor gilt neben dem primär diagnostiziertem Tumorstadium nach FIGO (Tumorgröße, Tumorerinvasionstiefe, Fernmetastasen (M)) der Lymphknotenstatus (N). Liegen Lymphknotenmetastasen vor, reduziert dies die 5-Jahres-Überlebensrate signifikant von 88% auf 57% (22). Der histologische Typ gilt als unabhängiger Prognoseparameter bezüglich der Überlebenszeit (23). Es gibt Studien, die vermuten lassen, dass Patientinnen, die an einem Adenokarzinom der Zervix erkrankt sind, im Durchschnitt eine schlechtere Prognose haben, als die an einem Plattenepithelkarzinom erkrankten Frauen. Chen beschrieb 1999, dass die 5-Jahresüberlebensrate bei Vorliegen eines Adenokarzinoms signifikant verringert ist (Adenokarzinom 66,5% versus Plattenepithelkarzinom 74,0%) (24). Neuroendokrine Tumore zeigen im Vergleich zu den Plattenepithel- und Adenokarzinomen eine deutlich schlechtere Prognose (25,26). Die prognostische Relevanz des histologischen Gradings (G 1-3) ist beim Plattenepithelkarzinom der Zervix aufgrund der inkonsistenten Datenlage nicht genau beurteilbar. Beim Adenokarzinom konnte ein Zusammenhang des histologischen Differenzierungsgrades mit der Gesamtprognose nachgewiesen werden (27). Weitere wichtige Prognosefaktoren sind die Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa (L und V) (2).

1.4 Metastasierung

Die Ausbreitung des Zervixkarzinoms erfolgt per continuitatem in das umgebende Gewebe und die angrenzenden Organe, d.h., dass die Parametrien bis zur Beckenwand sowie die Harnblase und das Rektum betroffen sein können. Die Ausbreitung per discontinuitatem bezieht sich auf die lymphogene und hämatogene Metastasierung, deren Wahrscheinlichkeit mit höheren Tumorstadien zunimmt. Die Lymphdrainage der Zervix ist weit verzweigt: beginnend mit den parauterinen Lymphknoten über die Lnn. iliaci interni und medialen Lnn. iliaci externi, von dort weiter in die Lnn. communes et paraaortales. Auch die supraklavikulären Lymphknoten können betroffen sein. Eine hämatogene Fernmetastasierung besteht selten bereits bei Erstdiagnose des Zervixkarzinoms. Dann sind vor allem die Lunge, die Leber und die Knochen betroffen (28). Eine Übersicht über die Wahrscheinlichkeit der pelvinen lymphogenen Metastasierung in Abhängigkeit von der Tumorausbreitung gibt die Tabelle 1.2.

Tabelle 1.2: Wahrscheinlichkeit der pelvinen Metastasierung in Abhängigkeit von der Tumorausbreitung

Kontinuierliche Tumorausbreitung	Patientinnen (n)	Befall pelviner Lymphknoten
auf Zervix beschränkt	533 (49%)	79 (14%)
Zervix und Vagina	80 (7%)	35 (44%)
Zervix und seitliche Grenzzone	265 (24%)	82 (31%)
Zervix, Grenzzone und Vagina	79 (7%)	33 (42%)
Zervix, Grenzzone und Paragewebe	147 (13%)	86 (58%)
gesamt	1124 (100%)	315 (28%)

Quelle: Kindermann u. Maaßen 1988 (29)

1.5 Therapie des Zervixkarzinoms

In Abhängigkeit vom Tumorstadium sowie des Allgemeinzustandes und der Lebenssituation der Patientin kommen drei Therapieoptionen in Betracht, die teils auch simultan oder sequentiell kombiniert werden können:

1. Radiatio,
2. Chemotherapie,
3. Operation.

Prinzipiell werden frühe Karzinome bei Patientinnen ohne hohe Komorbidität operativ behandelt, jedoch ist die primäre Bestrahlung ggf. kombiniert mit einer Chemotherapie bei Ablehnung der operativen Therapie oder schlechtem Allgemeinzustand der Frau eine adäquate Alternative. Bei fortgeschrittenen Karzinomen gilt die primäre Radiochemotherapie als Behandlung der Wahl. Im Rahmen einer randomisierten Studie, die die radikale Hysterektomie mit der primären Radiotherapie bei Zervixkarzinomen im Stadium FIGO IB-IIB verglich, konnten übereinstimmende Ergebnisse bezüglich der Überlebensrate nachgewiesen werden (30).

Das Spektrum der Nebenwirkungen variiert bei den verglichenen Methoden jedoch beträchtlich. So leiden die Patientinnen nach radikaler Operation vor allem unter Blasenentleerungsstörungen, Lymphödemen der untere Extremitäten und Lymphozelenbildung. Die primäre Bestrahlung kann eine radiogene Proktitis und Störung der vaginalen Sexualität verursachen. Die Chemotherapie spielt vor allem in Kombination mit der Radiatio eine wichtige Rolle. Zahlreiche Studien konnten eine Optimierung der Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin aufzeigen, so dass diese Kombinationstherapie als adjuvante Behandlung nach Operation des fortgeschrittenen,

non-in-sano resezierten oder lymphogen metastasierten Zervixkarzinoms als Standard gilt (31-34).

Tabelle 1.3: Stadienabhängige Therapie des histologisch gesicherten Zervixkarzinoms

Stadium (FIGO)	Therapie
IA1* bzw. IA2	Konisation bei Inoperabilität: Brachytherapie
IA2** bzw. IA1**	radikale Hysterektomie (Piver I) mit pelviner LNE Radikale Trachelektomie mit pelviner LNE bei Inoperabilität: Brachytherapie
IB1	radikale Trachelektomie mit pelviner LNE*** radikale Hysterektomie (Piver II) mit pelviner LNE**** bei postoperativ nachweisbaren Risikofaktoren und unter Berücksichtigung fehlender Kontraindikationen adjuvante Radiatio oder Radiochemotherapie bei Inoperabilität: Radiochemotherapie
IB2	radikale Hysterektomie (Piver II) mit pelviner und ggf. paraaortaler LNE bei postoperativ nachweisbaren Risikofaktoren und unter Berücksichtigung fehlender Kontraindikationen adjuvante Radiatio oder Radiochemotherapie bei Inoperabilität: Radiochemotherapie
IIA	radikale Hysterektomie (Typ II) mit pelviner und ggf. paraaortaler LNE bei postoperativ nachweisbaren Risikofaktoren und unter Berücksichtigung fehlender Kontraindikationen adjuvante Radiatio oder Radiochemotherapie bei Inoperabilität: Radiochemotherapie
IIB	radikale Hysterektomie (Typ III) mit pelviner und ggf. paraaortaler LNE***** bei postoperativ nachweisbaren Risikofaktoren und unter Berücksichtigung fehlender Kontraindikationen adjuvante Radiatio oder Radiochemotherapie bei Inoperabilität: Radiochemotherapie
I-IIB N1	ausgedehnte Lymphknotenmetastasen: primäre Radiochemotherapie geringe Lymphknotenmetastasen: radikale HE (Typ III) + LNE
III	primäre Radiochemotherapie bei Fehlen von Kontraindikationen
IVA	primäre Radiochemotherapie ggf. Exenteration bei neg. paraaortalen Lymphknoten und proximaler Parametriuminfiltration, dann ggf. adjuvante Radiochemotherapie
IVB	primäre Radiochemotherapie palliative Chemotherapie
<p>* nur unter Abwesenheit ungünstiger Zusatzkriterien (d.h. kein dissoziiertes, netzförmiges Wachstum, kein Einbruch in Kapillaren/Lymphbahnen, kein schmaler oder nicht beurteilbarer Absetzungsrand, Messung der Ausdehnung sicher)</p> <p>** wenn ungünstige Zusatzkriterien (s.o.) vorliegen</p> <p>*** bei Kinderwunsch und Tumor ≤ 2 cm sowie histologischem Ausschluss eines neuroendokrinen Karzinoms und negativer retroperitonealer Lymphknoten</p> <p>**** Tumor > 2 cm oder endokrine Differenzierung</p> <p>***** bei tumorbefallenen pelvinen und /oder paraaortalen Lymphknoten kann die vollständige operative Entfernung vor einer Radiotherapie sinnvoll sein</p>	

Quelle: modifiziert nach Beckmann 2004, Hantschmann 2004 (35,36)

1.5.1 Radiatio

Die primäre Strahlentherapie ist eine seit Jahrzehnten etablierte Behandlungsform des Zervixkarzinoms. Erweitert wurde sie in der jüngeren Vergangenheit durch die Kombination mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie, die zu einer deutlichen Verbesserung der Ergebnisse führte. In frühen Stadien kann sie bei Patientinnen, die aufgrund einer hohen Komorbidität nicht operabel sind oder die eine operative Therapie ablehnen, eine Alternative mit kurativem Ansatz darstellen. Ist bei Frühstadien des Zervixkarzinoms die lokale Kontaktbestrahlung (Brachytherapie) häufig ausreichend, sollte ab dem Stadium IB die Brachytherapie mit der perkutanen Bestrahlung kombiniert werden (30). In den letzten Jahren konnte durch zunehmend komplexe bildgeführte Therapiestrategien (intensitätsmodulierte Radiotherapie, „imaged guided“ Radiotherapie, volumenadaptierte Radiotherapie) eine Reduktion der Akut- und Langzeitnebenwirkungen vor allem in Bezug auf den Dünn- und Dickdarm erreicht werden (37).

1.5.2 Chemotherapie

Cisplatin bzw. Carboplatin, Ifosfamid und Topotecan haben sich in Bezug auf das Adeno- und Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri als wirksame Chemotherapeutika erwiesen. In Kombination können auch Anthrazykline, Mitomycin, Taxane und Bleomycin verwendet werden (38).

Die neoadjuvante Chemotherapie, die in den Leitlinien derzeit nicht abgebildet wird, kann bei primär operablen Zervixkarzinomen (bis Stadium IIB) ein Downstaging bewirken und dadurch die Operabilität verbessern und die Inzidenz positiver Lymphknoten reduzieren. Das Langzeitüberleben scheint durch eine neoadjuvante Chemotherapie in den Stadien IB-IIB nicht verbessert zu werden, lediglich in FIGO-Stadium IB2 konnte ein Therapie- und Überlebensvorteil nachgewiesen werden (39). Die alleinige Chemotherapie ist der kombinierten Radiochemotherapie bei den lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen jedoch unterlegen, so dass die Radiochemotherapie als Standard in der Behandlung der Stadien IIB bis IVA gilt. Wie bereits im letzten Abschnitt erwähnt, führt die Kombination einer Bestrahlung mit einer Cisplatin-Chemotherapie zu einer deutlichen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens. Dies macht man sich auch bei dem adjuvanten Therapieansatz des Zervixkarzinoms zu Nutze.

Eine wichtige Rolle spielt die alleinige Chemotherapie in der palliativen Situation bei gesichertem fernmetastasiertem Zervixkarzinom oder in der Rezidivsituation. Das Langzeitüberleben kann jedoch durch den Einsatz der verschiedenen Chemotherapeutika nicht

verbessert werden. Monotherapien sind aufgrund des geringeren Nebenwirkungsspektrums zu bevorzugen. Cisplatin ist das Mittel der Wahl, da es im Gegensatz zu dem ebenfalls sehr wirksamen Carboplatin eine geringere Myelotoxizität aufweist, was bei der häufig mit dem fortgeschrittenen Zervixkarzinom einhergehenden Nierenfunktionseinschränkung von Bedeutung sein kann.

1.5.3 Operation

Das primär operative Vorgehen ist bei frühen Zervixkarzinomen bis Stadium FIGO IIB die Behandlungsmethode der Wahl. In höheren Stadien ist eine operative Behandlung in ausgewählten Fällen durch exenterative Eingriffe möglich. Die Tabelle 1.3 zu Beginn des Kapitels 1.5 gibt einen Überblick über die operative Therapie des Zervixkarzinoms in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium.

Einen Einblick in die historische Entwicklung der operativen Behandlung des Zervixkarzinoms bietet die folgende Textbox.

Historische Entwicklung der operativen Behandlung des Zervixkarzinoms

Die erste operative Behandlung eines Zervixkarzinoms wurde 1801 durch F.B. Osiander in Göttingen vorgenommen, indem er eine Amputation der erkrankten Cervix uteri bei einem Uterusprolaps durchführte. Dass Zervixkarzinome in der Regel nicht durch die alleinige Amputation der Zervix im Gesunden entfernt werden konnten, verleitete Struve 1803 zu der Hypothese, dass die totale Hysterektomie das einzige Heilmittel der Erkrankung bedeuten könne. 1813 entfernte Langenbeck in Kassel den prolabierte Uterus einer an einem Zervixkarzinom erkrankten Frau. Elf Jahre später wurde durch Sauter in Konstanz ebenfalls ein karzinomatöser Uterus auf vaginalem Wege unter Eröffnung des Peritoneums exstirpiert, jedoch noch ohne Gefäßligaturen durchzuführen. Die Patientin überlebte den Eingriff erstaunlicherweise, die elf im Folgenden auf gleiche Weise operierten Patientinnen verstarben. Langenbeck hatte den Eingriff mit der von ihm als „subperitoneale Ausschälung“ bezeichneten Technik durchgeführt und ligierte die durchtrennten Gefäße. Etwa zeitgleich führte von Siebold ebenfalls vaginale Uterusexstirpationen durch und wies nach mehrfach letalen Operationsverläufen nach, dass exakte Hämostase durch Unterbindung der Blutgefäße die Mortalität deutlich reduzierte.

Recamier, der in den 1820er Jahren auch erfolgreich vaginale Hysterektomien durchführte, betonte als erster Arzt die erforderliche Schonung der Ureteren. Zwar erlebte die Technik der vaginalen Gebärmutterentfernung in den folgenden Jahren durchaus weitere Entwicklungen, aber aufgrund der hohen Morbidität und vor allem Mortalität setzte sich diese Methode nicht durch. Erst Czerny gelang es Jahrzehnte später die vaginale Hysterektomie durch konsequente Blutstillung, Asepsis und der Möglichkeit, Narkosen durchzuführen, zu etablieren.

1891 publizierte Dührssen erstmalig den tiefen Scheiden-Dammschnitt, um für die Entfernung einer karzinomatös veränderten Gebärmutter mehr Platz zu schaffen (40). Dieser Schnitt war bereits 1825 von Langenbeck durchgeführt worden. In die Literatur ging er schließlich als Schuchardtschnitt ein, obwohl Schuchardt ihn erst nach Dührssen 1893 publizierte (41).

Ende des 19. Jahrhunderts erweiterte Pawlik die vaginale Hysterektomie um die Entfernung der

Parametrien bis zu den Beckenwänden, um eine Entfernung des Karzinoms in sano zu erreichen und publizierte 1889 drei Fälle einer „radikalen vaginalen Hysterektomie“ bei Zervixkarzinom (42).

Die Bildung einer Scheidenmanschette vor Beginn des eigentlichen Eingriffs wurde von Mackenroth erstmals berichtet (43). Stauder erweiterte die Technik der Uterusentfernung durch die Einführung von zwei statt einem paravaginalen Schnitt, um noch mehr Raum für die Operation zu schaffen (44).

1901 führte Schauta seine erste erweiterte vaginale Hysterektomie durch, bis 1907 erfolgten weitere 257 Eingriffe (45). Schauta gelang es so, die Operationstechnik zu verbessern und vor allem zu systematisieren: Vor Setzen der paravaginalen Schnitte wurde die Scheidenmanschette gebildet und die Blase abpräpariert, um eine unnötige Gewebsverletzung im Falle eines inoperablen Befundes zu vermeiden.

Amreich, ein Schüler Schautas, perfektionierte die Methode auf den Grundlagen der Anatomie, in dem er die Darstellung der einzelnen Spalten einführte (46). Der Eingriff wurde seitdem vollständig als „Schuchardt-Schauta-Armreichsche Operation“ bezeichnet (47).

Weitere Modifikationen wurden durch Stoeckel entwickelt: Er setzte prinzipiell einen doppelseitigen paravaginalen Dammschnitt und führte neben der zweifelsfreien Ureterdarstellung die „Stielung des gesamten Paragewebes“ durch (48). Diese Operationsmethode der erweiterten vaginalen Totalexstirpation des Uterus wird im deutschen Sprachraum häufig als „Operation nach Schauta-Stoeckel“ bezeichnet (49).

Etwa zeitgleich zur Entwicklung der erweiterten vaginalen radikalen Gebärmutterextirpation etablierte Wertheim Ende des 19. Jahrhunderts die radikale Uterusexstirpation per laparotomiam, die von Okabayashi modifiziert (50) und in den 40er und 50er Jahren durch Meigs weiterentwickelt wurde (51) als die Morbidität und Mortalität von Laparotomien durch den Einsatz von Antibiotika und verbesserte Asepsis deutlich gesenkt werden konnte. Der abdominale Zugangsweg bedeutete zu Zeiten Wertheims ein deutlich erhöhtes Risiko für die Patienten; etwa 20% der laparotomierten Frauen überlebten den Eingriff nicht (52).

Die Diskussion um die Vor- und Nachteile der vaginalen und abdominalen Operationstechnik wurde vor allem durch das Thema der fraglichen Notwendigkeit der radikalen regionären Lymphonodektomie beherrscht. Während Schauta sich gegen die Entfernung der Lymphknoten aussprach, postulierten Wertheim und weitere Vertreter der abdominalen Operationstechnik wie Ries und Rumpf die erhöhten Heilungschancen durch die radikale Lymphonodektomie. Eine Entfernung der Lymphknoten war über den vaginalen Zugangsweg nicht durchführbar und Laparotomien bedeuteten in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts ein sehr hohes Risiko für die Patientinnen, so dass die Behandlung des Zervixkarzinoms von 1910-1950 durch die Strahlentherapie dominiert wurde.

Erst die Einführung von Antibiotika, weitere Verbesserungen operativer Techniken und vor allem die systematische Lymphonodektomie durch Meigs führten zu einer Art Renaissance der radikalen abdominalen Hysterektomie. Die radikale vaginale Gebärmutterexstirpation wurde bis weit in das 20. Jahrhundert hinein durch die sog. Wertheim-Meigs-Okabayashi-Operation verdrängt, da es weiterhin keine etablierte Möglichkeit gab, eine regionäre Lymphonodektomie durchzuführen. Die u.a. von Navratil nach der vaginalen radikalen Hysterektomie entwickelte regionäre extraperitoneale Lymphknotenexstirpation (nach der Methode von Nathanson) durch bogenförmige Schnitte im Unterbauch, setzte sich nicht durch (47).

Erst in den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts ermöglichte es die Entwicklung der laparoskopischen radikalen Lymphonodektomie die vaginale Operationstechnik durch eine Kombination der beiden Eingriffe zu einer onkologisch gleichwertigen Behandlungsmethode zu etablieren (53-56).

1.5.3.1 Aktuelle Operationsmethoden zur Behandlung des Zervixkarzinoms

Sämtliche Varianten der radikalen Hysterektomie, die aktuell zur Behandlung des Zervixkarzinoms durchgeführt werden, sind auf die von Wertheim und Schauta entwickelten und nachfolgend modifizierten Operationstechniken zurückzuführen.

Für alle Operationsmethoden gilt, dass die Radikalität der parametranen Resektion anhand der Größe des Primärtumors festgelegt wird. Man unterscheidet hier vor allem die radikale Hysterektomie vom Typ II (Wertheim-Meigs oder Schauta) und die sog. Typ-III-Technik nach Latzko-Mackenrodt-Meigs (57).

Das Ausmaß der Radikalität der Parametriumresektion wurde durch M.S. Piver und F. Ruthledge 1974 eingeteilt und gilt noch heute als Grundlage beim Vergleich der Operationsmethoden (58). Diese Klassifikation wurde durch Querleu 2008 überarbeitet, aber grundlegende Veränderungen ergaben sich daraus nicht (Tabelle 1.4) (59).

Tabelle 1.4: Operationsklassifikation nach Piver/Ruthledge/Smith für die abdominale Radikaloperation

Piver	Ausdehnung der Parametriumresektion
I	extrafasziale Hysterektomie
II	modifiziert-radikale Hysterektomie mit Resektion des kranialen Vaginaldrittels und Abtragung der Parametrien medial des Ureters. Entfernung parazervikalen Gewebes, ohne die Blutzufuhr des Ureters oder der Blase zu beeinträchtigen. Ligatur der A. uterina medial des Ureters. Absetzen der Ligg. sacrouterinae u. cardinalia in etwa auf halbem Wege zum Kreuzbein bzw. zur Beckenwand.
III	Radikale Hysterektomie und Resektion der kranialen Vaginalhälfte mit Abtragung der Parametrien lateral des Ureters. Freilegung und Medialisierung der Ureteren, Präparation bis zur Einmündung in die Blase unter Schonung eines kleinen lateralen Anteils des Lig. pubovesicale. Absetzen der Parametrien an der Beckenwand Mobilisierung des Rektums. Absetzen der Ligg. sacrouterinae.
IV	erweiterte radikale Hysterektomie und Resektion von Dreiviertel der Vagina. Vollständiges Herauslösen der Ureteren aus dem Lig. pubovesicale. Resektion der A. vesicalis superior.
V	Partielle Exenteration mit Blasen- und Ureterteilresektion mit Ureterneuimplantation.

Quelle: Querleu 2008, Piver 1974 (58,59)

Die Entfernung von pelvinen Lymphknoten ist nach Leitlinie ab Stadium FIGO IA1 L1 indiziert. Die paraaortale Lymphonodektomie ist ab FIGO 1B1 leitliniengerecht empfohlen, jedoch ist die Studienlage in Bezug auf die Umsetzung dieser Empfehlung in FIGO-Stadium I uneinheitlich (60). Seit 1999 wird im Rahmen von Studien die Validität der Entfernung des sog. Sentinellymphknotens überprüft. Die Ergebnisse einer nationalen Multicenter-Studie zeigten

jedoch bezogen auf alle Tumorstadien nur eine Gesamtsensitivität von 77,4%. Damit ist ein klinischer Einsatz der Methode außerhalb von Studien derzeit nicht zu rechtfertigen (61).

Eine Übersicht über die heutigen Operationsmethoden gibt die folgende Abbildung 1.1.:

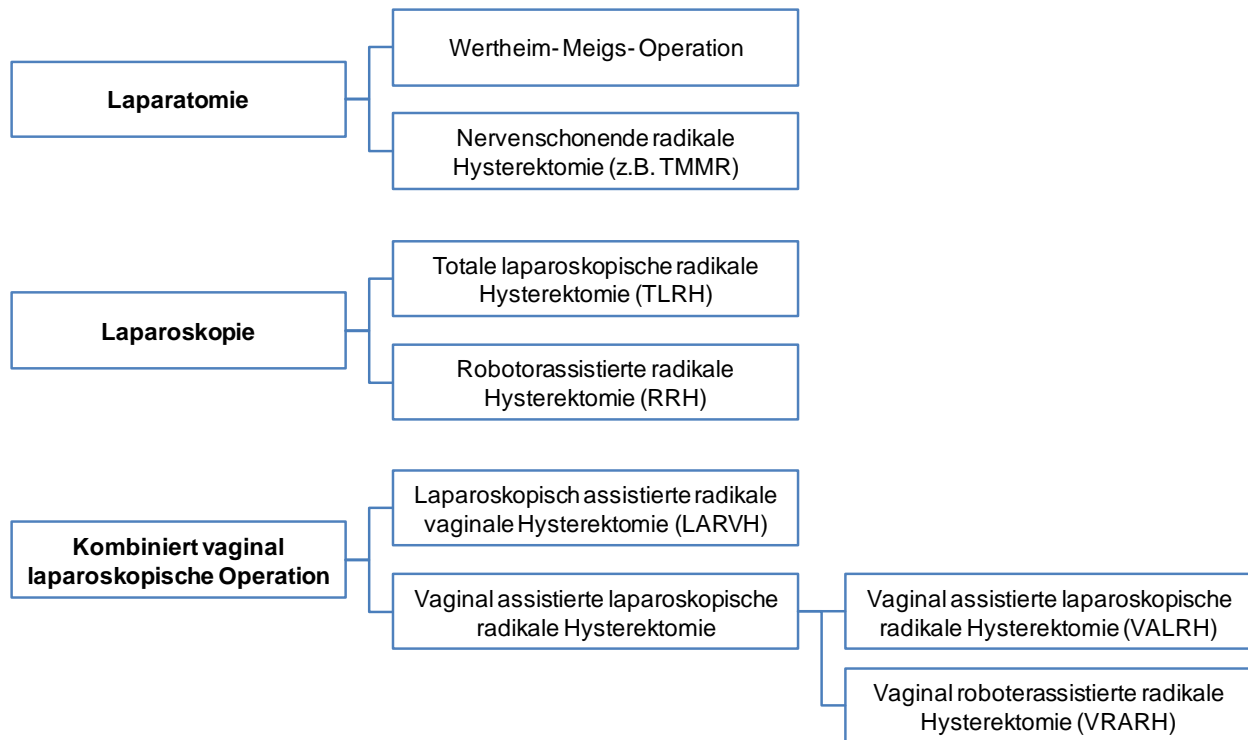


Abbildung 1.1: Aktuelle Operationsmethoden zur Behandlung des Zervixkarzinoms (Abbildung modifiziert nach C. Köhler)

1.5.3.2 LARVH – Laparoskopisch assistierte radikale vaginale Hysterektomie

Dargent publizierte 1987 als erster die Kombination der erweiterten vaginalen Hysterektomie nach Schauta mit einer endoskopischen pelvinen extraperitonealen Lymphonodektomie (56). Zwei Jahre später folgte Querleu, der die radikale regionäre Lymphknotenexstirpation auf transperitonealem Wege durchführte und 1991 in zwei Kasuistiken die laparoskopisch assistierte vaginale radikale Hysterektomie nach Schauta (LARVH) veröffentlichte (62). Bereits 1990 hatte Canis den ersten Fall einer endoskopischen radikalen Hysterektomie Typ II präsentiert, er blieb jedoch ob der Umständlichkeit seiner Methode relativ unbeachtet (63). Zeitgleich wurde die Technik der LARVH durch Dargent konsequent weiterentwickelt. Er standardisierte sowohl die vaginale Ureterdarstellung als auch die endoskopische Absetzung der Gebärmutterhalsbänder (64). Die ersten Fälle laparoskopischer paraaortaler Lymphonodektomien in der Behandlung des Zervixkarzinoms wurden 1992 von Childers publiziert, bei der sich der Operateur bereits zwischen den Beinen der Patientin positionierte (53). Im Gegensatz dazu führte der Operateur nach Querleus Vorgehen den Eingriff seitlich von der Patientin stehend aus (54). In den

folgenden Jahren konnten Studien nachweisen, dass die LARVH dem gültigen onkologischen Standard entspricht und im Vergleich mit der abdominalen Technik ein geringeren Blutverlust, ein besseres kosmetisches Ergebnis und eine kürzere Krankenhausliegedauer der Patientinnen aufweist (65,66). Die Komplikationsrate ist in Bezug auf urologische Verletzungen im Vergleich zu den abdominalen radikalen Hysterektomien höher (65). Erst nach einer langen Lernkurve, ist eine Verringerung der intraoperativen Komplikationsrate zu erreichen (66).

Die LARVH wurde als Operationsmethode in der Literatur mehrfach ausführlich beschrieben (55,67,68).

1.5.3.3 TLRH – Totale laparoskopische radikale Hysterektomie

Die Technik der totalen laparoskopischen radikalen Hysterektomie (TLRH) wurde Anfang 1990 erstmals beschrieben und publiziert (69) (70). Bei der TLRH werden alle Schritte der Operation unter endoskopischer Sicht durchgeführt, die Scheide nach Entfernung des Präparates endoskopisch verschlossen, was zu einer Reduzierung der Ureter- und Blasenverletzungen im Vergleich zur LARVH führt. Die Zahl der urologischen Komplikationen war somit - wie auch die onkologischen Ergebnisse - vergleichbar mit denen der abdominalen Methoden (71,72). Nachteilig ist bei diesem Vorgehen, der erforderliche Einsatz von Uterus- und Scheidenmanipulatoren und die Eröffnung der Scheide, denn der Tumor ist so freigelegt und dem intraabdominell zirkulierenden Insufflationsmedium ausgesetzt (60).

1.5.3.4 RRH – Roboterassistierte radikale Hysterektomie

Die erstmals 2006 von Sert und Abeler publizierte mit dem da Vinci® System durchgeführte roboterassistierte radikale Hysterektomie (RRH) entspricht in den operativen Schritten der TLRH (73). Die RRH bietet gegenüber der Laparoskopie den Vorteil der dreidimensionalen Sicht, der optimierten Präzision der Instrumente durch erhöhte Freiheitsgrade und der Tremorreduktion. Dem Operateur wird eine ergonomisch günstigere Arbeitsposition ermöglicht. Nachteile sind der Verlust des taktilen Feedbacks, der große und teils sperrige apparative Aufwand, längere Hautinzisionen für die Trokare und vor allem sehr hohe Kosten (74-77). Diese Methode bietet eine zur TLRH vergleichbare perioperative Komplikationsrate und onkologisches Outcome (77).

1.5.3.5 VALRH – Vaginal assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie

Seit Januar 2007 wurden an der Charité über 100 Patientinnen erstmals durch eine vaginal assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie (VALRH) behandelt. Diese

Operationsmethode stellt eine Weiterentwicklung der laparoskopischen radikalen Hysterektomie dar und kombiniert Techniken der rein laparoskopischen und vaginalen Zugangswege. Das operative Vorgehen wurde 2011 publiziert und detailliert beschrieben (78,79).

Zur VALRH existieren bis dato keine prospektiven randomisierten Studien. Die Eingriffe erfolgten ausnahmslos an der Charité. Eine erste Einordnung der Ergebnisse im Vergleich zur LARVH wurde 2011 im Rahmen einer ausführlichen Literaturanalyse publiziert (79).

2 Fragestellung

Zur operativen Behandlung des Zervixkarzinoms wurden seit Ende der 80er Jahre unterschiedliche laparoskopische Operationstechniken wie die LARVH, die TLRH und die RRH als Alternative zur klassischen abdominalen radikalen Hysterektomie nach Wertheim-Meigs etabliert.

Die seit 2007 an der Charité durchgeführte VALRH bietet als eine weitere laparoskopische radikale Hysterektomie eine alternative Behandlungsmethode zur abdominalen Vorgehensweise. Sie stellt vor allem eine konsequente Weiterentwicklung der LARVH dar mit der Zielsetzung, die perioperative Komplikationsrate zu senken ohne das onkologische Outcome zu verschlechtern.

In der vorliegenden Dissertation sollen die beiden operativen Methoden der LARVH und VALRH in Bezug auf ihre perioperative Komplikationsrate und der perioperativen Parameter wie u.a. der Operationsdauer, der postoperativen Blasenfunktion und der Krankenhausliegedauer verglichen werden. Um eine Aussage über die onkologische Sicherheit beider Methoden im Vergleich treffen zu können, wird das onkologische Outcome beider Methoden ermittelt und analysiert.

3 Material und Methoden

Für diese Arbeit wurden die Daten von 109 Patientinnen erfasst, die von Januar 2007 bis Dezember 2009 in der Charité eine VALRH erhalten haben. Diesen Patientinnen wird eine Patientengruppe von 200 Frauen gegenübergestellt, die von August 1994 bis April 2002 an der Friedrich Schiller Universität Jena von den gleichen Operateuren eine LARVH erhielten. Für die Matched-Pairs-Analyse konnten aus beiden Gruppen 50 Paare gebildet werden, anschließend erfolgte eine Auswertung des gesamten Datensatzes. Betrachtet wurden bei den Auswertungen die intra- und postoperativen Komplikationen, die Operationsdauer, die Anzahl der gewonnenen Lymphknoten, die postoperative Blasenkateterverweildauer, die Krankenhausliegezeit, das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben. Durch eine systematische Literaturanalyse wurden anschließend die Ergebnisse kritisch hinterfragt und bewertet.

3.1 Patientenkollektive

3.1.1 LARVH – Laparoskopisch assistierte radikale vaginale Hysterektomie

Von August 1994 bis Juni 2002 wurden an der Friedrich Schiller Universität in Jena 268 Frauen mit einem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IA1 L1 bis IIB primär operiert. 200 dieser Frauen erhielten eine LARVH. In dem genannten Beobachtungszeitraum wurden 30 der 268 Patientinnen mit einem Karzinom < 2cm fertilitätserhaltend trachelektomiert und laparoskopisch entsprechend lymphonodektomiert. 15 Frauen erhielten eine Laparotomie aufgrund von nicht laparoskopisch kapselerhaltend resektablen pelvinen Lymphknotenmetastasen (n=5), Schwangerschaft (n=2), laparoskopischer Verletzung der V. renalis (n=1), großem Uterus myomatosus (n=4) oder fehlender Einwilligung für laparoskopisches Vorgehen (n=3). Bei 23 Patientinnen ergab die Laparoskopie im Rahmen eines Stagings ein fortgeschrittenes Tumorstadium, das durch positive Lymphknotenkonglomerate, intraabdominale Tumorausbreitung oder Infiltration von Blase oder Rektum diagnostiziert wurde. Diese Patientinnen erhielten dem entsprechend eine primäre Radiatio oder Radiochemotherapie (80).

Die LARVH erfolgt in folgenden Schritten:

Lagerung der Patientin in Rückenlage mit angelagerten Armen. Nach Aufbau eines Pneumoperitoneums in üblicher Weise und Einsetzen eines 10mm Optiktrokars in die Nabelgrube, werden drei 5mm Arbeitstrokare jeweils 2cm medial und kranial der Spinae iliacae anteriores superiores rechts und links sowie suprasymphysär und ein 10er Trokar zwei Querfinger subkostal im linken Oberbauch eingebracht. Zunächst wird ein laparoskopisches

Staging vorgenommen durch die Entfernung repräsentativer pelviner und ggf. paraaortaler Lymphknoten sowie die Dissektion des vesicocervicalen und vesicovaginalen Septums, um die Tumorausbreitung in Bezug auf die angrenzenden Organe zu beurteilen. Die gewonnenen Lymphknoten werden im Schnellschnitt auf Tumorbefall untersucht. Im Falle positiver Lymphknoten wird die Operation nicht fortgeführt und die Patientin durch eine primäre Radiochemotherapie behandelt. Bei fehlendem Nachweis von Lymphknotenmetastasen wird der Eingriff wie folgt fortgesetzt:

Nach Auffüllen der Blase wird das Blasenperitoneum gespalten und das Septum supracervicale durchtrennt. Fortsetzung der Präparation bis ins Niveau der Scheide und Absetzen des Aa. uterinae bis zum Hauptstamm auf beiden Seiten. Gegebenfalls Absetzen der Adnexe nach Durchtrennung der Tuben, der Ligg. ovarii propria und der Ligg. infundibulopelvica. Durchtrennung des vaskulären Anteils des Lig. cardinale und des supraureteralen Blasenpfeilers unter Medialisierung der uterinen Gefäße und unter Erhaltung des lateralen Anteils. Ureterolyse beidseits über etwa 10cm und Fassen beider Ureteren mit Silikonbändchen, die ins Spatium vesicouterinum platziert werden. Nach Inzision des Douglasperitoneums erfolgt die Umlagerung der Patientin in Steinschnittlage. Bildung einer Scheidenmanschette und Eröffnung des Douglasraums sowie des vesikozervikalen Raums. Nach Öffnung des paravesikalen Spatiums Darstellen der Blasenpfeiler. Durchtrennen des infraureteralen und restlichen supraureteralen Blasenpfeilers unter Mobilisierung des Ureters nach kranial. Nach Absetzen der Rektumpfeiler wird der Uterus exstirpiert. Die Scheide wird verschlossen. Abschließend erfolgt eine laparoskopische Kontrolle des Situs auf Bluttrockenheit.

Die Patientinnen erhielten nach Abschluss der Operation zwei intraabdominale Drainagen sowie einen suprapubischen Blasenkatheter.

3.1.2 VALRH – Vaginal assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie

Von Januar 2007 bis Dezember 2009 erhielten an der Charité in Berlin 109 Frauen mit einem Zervixkarzinom mindestens im FIGO-Stadium IA1 L1 eine VALRH. Zum Ausschluss führten ein Tumorstadium über FIGO IIA sowie der Nachweis von Lymphknotenmetastasen im Rahmen des laparoskopischen Stagings. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patientinnen, die eine schwere vaginale oder Tumorinfektion aufwiesen.

Die Operation wird folgendermaßen durchgeführt:

Die Lagerung der Patientin und das Platzieren der Trokare erfolgt in gleicher Weise wie bei der LARVH. Auch bei der VALRH erfolgt wie in 3.1.1 beschrieben zunächst das laparoskopische Staging. Werden keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wird der Eingriff wie im Folgenden beschrieben fortgesetzt:

Nach laparoskopischem Abpräparieren der Blase bis auf das Niveau der ventralen Vaginalwand erfolgt die Umlagerung der Patientin in die Steinschnittposition. Von vaginal wird eine an die Tumorgröße angepasste Scheidenmanschette präpariert und mit einer fortlaufenden Naht über der karzinomatösen Zervix verschlossen. Der Tumor ist dadurch vollständig bedeckt, so dass im Verlauf des weiteren Eingriffs keine Tumorzellen verstreut werden können. Es folgt die Eröffnung des Septum vesicovaginale und rektovaginale, das Rektum wird abgeschoben und die distalen Ligg. sacrouteruina beidseits abgesetzt. Der Vaginalstumpf wird zur Blutstillung fortlaufend gesäumt, die Fäden für den späteren Scheidenverschluss werden vorgelegt. Nach vaginaler Einlage eines Bauchtuchs zur Ermöglichung des erneuten Aufbaus eines Pneumoperitoneums wird die Operation laparoskopisch fortgesetzt. Die Patientin wird erneut nach Trendelenburg mit gestreckten, leicht abduzierten Beinen gelagert.

Es folgt nun in Abhängigkeit von der Größe des Primärtumors nach Darstellung und Präparation der Ureteren das schrittweise entsprechend radikale Absetzen der Parametrien und der uterusversorgenden Gefäße (ggf. auch der Adnexe mit den Ligg. infundibulopelvica) unter Erhaltung des Plexus pelvicus, der Nn. splanchnici und hypogastrici. Das Präparat wird nach dem vollständigen Absetzen schließlich über die Scheide geborgen und diese mit Hilfe der vorgelegten Nähte verschlossen.

In Rahmen von Studien wurden einige Frauen mit dem da Vinci® Operationsroboter behandelt. Die eigentliche Methode, dann als vaginal roboterassistierte radikale Hysterektomie (VRARH) bezeichnet, bleibt dabei unverändert (81).

Alle Patientinnen erhielten am Ende der Operation zwei intraabdominale Drainagen sowie einen suprapubischen Harnblasenkatheter, der entfernt wurde, sobald eine Spontanmiktion mit Restharmengen <50ml möglich war.

3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung des VALRH-Patientenkollektives erfolgte retrospektiv anhand archivierter Krankenakten. Die relevanten Informationen wurden vor allem den Operations- und Anästhesieprotokollen, Krankenverläufen und abschließenden Epikrisen entnommen. Für das

aktuelle Follow-up wurden die Patientinnen oder Angehörigen kontaktiert, in einigen Fällen erhielten wir Information durch die behandelnden Fachärzte. Die Datenbank des LARVH-Patientenkollektives aus Jena wurde mir freundlicherweise von PD Dr. med. Hermann Hertel überlassen.

3.3 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden statistisch ausgewertet. Für die Analysen wurden das Statistikprogramm SPSS (Version 17.0) sowie das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft Office Excel 2007) verwendet.

Um die beiden Operationsmethoden bezüglich der perioperativen Parameter wie z.B. Operationsdauer und Komplikationsrate vergleichen zu können, wurde zunächst eine Matched-Pairs-Analyse und anschließend eine Auswertung aller 309 Patientinnendaten durchgeführt.

Es wurden folgende Variablen verglichen:

- Operationsdauer
- Anzahl der entfernten pelvinen Lymphknoten
- Anzahl der entfernten paraaortalen Lymphknoten
- intraoperative Komplikationen absolut
- intraoperative Blasenläsion
- intraoperative Ureterläsion
- sonstige Komplikationen (z.B. Gefäßverletzungen)
- postoperative Komplikationen
- perioperative urologische Komplikationen
- postoperativer Abfall des Hämoglobinwertes
- Notwendigkeit von perioperativen Bluttransfusionen
- Zeitraum bis zur Entfernung des Harnblasenkatheters
- postoperativer Krankenhausaufenthalt (Liegendauer)
- Gesamtüberleben (overall survival)
- Zeitraum bis zum 1. Rezidiv (recurrence free survival)

3.3.1 Matched-Pairs-Analyse: Paarbildung

Bei der Matched-Pairs-Analyse, einer Sonderform der Fall-Kontroll-Studie, wird jeder Person individuell eine Kontrollperson zugeordnet, die in definierten Parametern nahezu übereinstimmt. Dadurch ist es möglich, zwei sehr homogene Gruppen miteinander zu vergleichen.

Hier wurden für die Paarbildung (matching) folgende Parameter definiert:

1. Alter: +/- 1 Jahr
2. BMI: +/- 2
3. identisches Tumorstadium bezogen auf die Ausdehnung des Karzinoms (pT), L wurde hier nicht berücksichtigt.

3.3.2 Vergleich von Häufigkeiten: Chi²-Tests

Für die Auswertung der nominalen Variablen mit dichotomer Aussage wurde bei der Matched-Pairs-Analyse der McNemar-Test angewendet, ein Häufigkeitstest für zwei verbundene Stichproben, der zur Gruppe der Chi²-Tests gehört. Bei der Auswertung des Gesamtkollektivs kam bei nichtverbundenen Stichproben der konventionelle Chi²-Test zur Anwendung. Voraussetzung für den Chi²-Test ist eine Fallzahl von mindestens 60 sowie eine erwartete Anzahl pro Feld von 5. Betrug die Einzelhäufigkeit weniger als 5, wurde der exakte Fisher-Test herangezogen.

Für diese Tests gilt die Nullhypothese der Unabhängigkeit, d.h. es besteht kein Zusammenhang und die beobachteten Variablen unterscheiden sich voneinander. Eine graphische Darstellung erfolgte teils durch Balkendiagramme.

3.3.3 Parametrische Tests: t-Test für abhängige und unabhängige Variablen

Die metrischen Variablen wurden bei der Matched-Pairs-Analyse mit dem t-Test für abhängige Variablen ausgewertet, bei der Auswertung des Gesamtkollektivs entsprechend mit dem t-Test für unabhängige Variablen.

Die Nullhypothese des t-Tests besagt, dass sich die Mittelwerte der beiden beobachteten Gruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden, bzw. dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beobachteten Gruppen gibt. Auf eine Untersuchung der Normalverteilung der Mittelwertdifferenzen wurde hier verzichtet, da der t-Test relativ robust auf Voraussetzungsverletzungen reagiert. Man geht davon aus, dass die Verteilung der Stichprobenmittelwerte, unabhängig von der Verteilungsform in der Grundgesamtheit, bereits hinreichend normalverteilt ist, wenn $n \geq 30$ vorliegt (82).

Eine graphische Darstellung und Beschreibung des Minimal- und Maximalwertes, des 0,25- und 0,75-Quartils und des Medians (entspricht dem 0,5-Quartil) der betreffenden Variablen erfolgte durch Boxplot-Diagramme.

3.3.4 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Methode, Log-Rank-Test

Die 1958 nach Edward M. Kaplan und Paul Meier benannte Überlebenszeitanalyse dient zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis (hier: Tod oder Rezidiv) bis zu einem bestimmten Zeitpunkt auftritt. Sie ist die Methode der Wahl, wenn nicht alle Patienten die gleichen Beobachtungszeiträume haben und/oder das definierte Ereignis nicht bei allen Patienten bis zum Ende der Beobachtungszeit eingetreten ist (83). Der Log-Rank-Test ist das Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse für Gruppenvergleiche, wie z.B. hier zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten bei der LARVH und VALRH oder Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Tumorstadium. Alle Zeitpunkte werden bei diesem Test gleich gewichtet (84,85).

Im Folgenden wird von einem Signifikanzniveau von 5% ausgegangen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektive

4.1.1 Patientenkollektiv der Matched-Pairs-Analyse

Aus den 200 Patientinnen, die von August 1994 bis April 2002 in der Friedrich Schiller Universität Jena eine LARVH erhielten und den 109 Patientinnen, die von Januar 2007 bis Dezember 2009 in der Berliner Charité durch die VALRH behandelt wurden, konnten 50 Paare nach den in Kapitel 3.3.1 definierten Kriterien gebildet werden. Die Tumorstadien verteilten sich unter den Paaren wie folgt: 3 x pT1a2, 41 x pT1b1, 1 x pT1b2, 5 x pT2b. Das durchschnittliche Alter betrug in diesem gepaarten Patientenkollektiv 42 Jahre, der BMI 23,8. Bei den LARVH-Patienten hatte die Plattenepithelkarzinome einen Anteil von 74% (n= 37) im Vergleich zu 56% (n=28) in dem VALRH-Kollektiv. Die übrigen Fälle waren Adenokarzinome. Die neuroendokrinen Tumore der Cervix uteri fanden in der Matched-Pairs-Analyse keine Berücksichtigung (Tabelle 4.1). Für die Paarbildung (matching) wurden folgende drei Kriterien definiert (Kapitel 3.3.1):

1. Alter: +/- 1 Jahr
2. BMI: +/- 2
3. identisches Tumorstadium bezogen auf die Ausdehnung des Karzinoms (pT).

Anhand der gepaarten Gruppen wurden nun folgende Variablen verglichen: Operationsdauer, Anzahl der entfernten pelvinen und paraaortalen Lymphknoten, intraoperative Komplikationen absolut (unterteilt in Läsionen der Blase, der Ureteren und sonstige), postoperative Komplikationen absolut, Notwendigkeit von perioperativen Bluttransfusionen, Änderung des Hb-Wertes am 1. (LARVH) bzw. am 1. bis 2. (VALRH) postoperativen Tag, Wiederaufnahme der Blasenfunktion (gemessen anhand der Liegedauer des Harnblasenkatheters, die sog. Blasenkateterverweildauer) und Krankenhausliegedauer.

Tabelle 4.1: Übersicht der perioperativen Parameter, Matched-Pairs-Analyse, n=100 (50 Paare)

	LARVH	VALRH
Patientenzahl (n)	50	50
Plattenepithelkarzinom (%)	74	56
Adenokarzinom (%)	26	44
neuroendokriner Tumor (%)	0	0
Lymphangiosis (%)	16	24
Hämangiosis (%)	12	4
Operationsdauer (min)	322	302
pelvine Lymphonodektomie (%)	100	100
paraaortale Lymphonodektomie (%)	84	76
Sentinellymphknoten (%)	20	22
entfernte LK pelvin (n)	23	22
entfernte LK paraaortal (n)	8	16
intraoperative Komplikationen (%)	8	0
Ureterverletzungen (%)	2	0
Blasenverletzungen (%)	2	0
perioperative urologische Komplikationen (%)	6	0
perioperative Bluttransfusion (%)	22	0
postoperativer Hb-Abfall (g/dl)	2,4	2,1
postoperative Komplikationen (%)	14	12
Entfernung des Harnblasenkatheters (Tage)	12	7
Krankenhausliegedauer (Tage)	14	10

4.2 Gesamtkollektiv aus LARVH und VALRH-Patientinnen

4.2.1 LARVH-Kollektiv

Das Alter des LARVH-Patientenkollektives betrug durchschnittlich 46 (17-78) Jahre, das Körpergewicht zum Zeitpunkt der Operation im Mittel 68 (44-108) kg, der entsprechende BMI 25 (15-38). Die Tumorstadien waren wie folgt verteilt: 1a1, L1 (n=6), 1a2 (n=21), 1b1 (n=89), 1b2 (n=26), IIa (n=11), IIb (n=45), IIIa (n=1), IV (n=1) (Abbildung 4.2).

Insgesamt lag bei 150 Patientinnen (75%) ein Plattenepithelkarzinom vor, bei 47 Frauen (23,5%) ein Adenokarzinom und bei drei Patientinnen (1,5%) ein neuroendokriner Tumor der Cervix uteri. Eine Lymphangiosis konnte bei 14 Patientinnen (7%) nachgewiesen werden, eine Hämangiosis bei 24 Frauen (12%), eine kombinierte Infiltration wurde bei 17 Frauen (8,5%)

beschrieben. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 333 (151-556) Minuten. 102 Patientinnen erhielten eine LARVH Typ II und 98 Frauen eine LARVH Typ III.

Bei 170 Patientinnen (85%) wurde eine paraaortale Lymphnodektomie durchgeführt, im Durchschnitt wurden dabei acht (1-27) Lymphknoten entfernt. Alle 200 Patientinnen wurden pelvin lymphonodektomiert, wobei durchschnittlich 22 (3-57) Lymphknoten entfernt werden konnten. Bei 25 Frauen (12,5%) ergab die histologische Untersuchung der pelvinen Lymphknoten den Nachweis einer Metastasierung, bei den paraaortalen Lymphknoten war nur eine Patientin (0,5%) betroffen. Bei 60 Patientinnen (30%) wurde zunächst der Sentinellymphknoten entfernt.

Intraoperative Verletzungen traten am Ureter (n=7; 3,5%), den Blutgefäßen (n=4; 2%), dem Darm (n=1; 0,5%) und der Blase (n=14; 7%) auf. Alle Verletzungen wurden intraoperativ erkannt und entsprechend versorgt. Postoperative Komplikationen traten u.a. in Form von Revisionen (n=7; 3,5%), Ureterstenosen (n=7; 3,5%) und Ureter-/Blasen-Vaginal-Fisteln (n=2; 1%) auf. Die Revisionen erfolgten in fünf Fällen laparoskopisch (vier Nachblutungen, eine Blasenleckage bei disloziertem suprapubischen Katheter). Eine Patientin musste aufgrund einer Nachblutung laparotomiert werden. Eine vaginale Revision war bei großer Serozele erforderlich. Fieber trat postoperativ bei 14 Frauen (7%) auf. 39 Patientinnen (19,2%) erhielten perioperativ Bluttransfusionen. Eine Konversion zur Laparotomie war in keinem der 200 Fälle notwendig. Die Blasenfunktion war durchschnittlich nach 14 (1-50) Tagen wieder hergestellt (gemessen an der Katheterliegedauer). Die mittlere Krankenhausliegedauer betrug 14 (5-32) Tage.

Vier Patientinnen (2%) wurden neoadjuvant behandelt (1x Cisplatin/Ifosfamid, 3x Carboplatin/Paclitaxel/Etoposid). 13 Patientinnen (6,5%) erhielten eine adjuvante Chemotherapie, 19 Patientinnen (9,5%) eine adjuvante Radiochemotherapie und 71 (35,5%) eine alleinige Radiatio (80). Von 200 Patientinnen wurden also 103 (51,5%) adjuvant therapiert.

4.2.2 VALRH-Kollektiv

Das Alter des VALRH Patientenkollektives betrug im Durchschnitt 44 (25-79) Jahre, das Körpergewicht 69 (48-150) kg, der entsprechende BMI 25 (17-46). Die Tumorstadien waren wie folgt verteilt: 1a1 (n=10), 1a2 (n=5), 1b1 (n=83), y1b1 (n=2), 1b2 (n=2), 2a (n=1), 2b (n=6) (Abbildung 4.2).

Bei 67 Patientinnen (62%) wurde ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert, bei 40 (37%) ein Adenokarzinom, bei zwei Frauen (2%) ein neuroendokriner Tumor. Eine Lymphangiosis wurde

bei 18 Frauen (17%), eine Infiltration der Blutgefäße bei sieben Patientinnen (6%), eine Kombination aus beidem bei sechs Frauen (6%) festgestellt. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 298 (145-665) Minuten. 25 Patientinnen (23%) wurden mit dem Operationssystem „da Vinci®“ operiert. 86 Patientinnen erhielten eine VALRH Typ II und 23 Frauen eine VALRH Typ III.

74 Frauen (68%) wurden paraaortal lymphonodektomiert, dabei wurden im Durchschnitt 16 (2-36) Lymphknoten entfernt. Pelvin erhielten alle 108 Patientinnen eine Lymphonodektomie, die durchschnittliche Lymphknotenanzahl betrug 21 (4-43). Bei fünf Patientinnen (5%) wurden pelvin positive Lymphknoten diagnostiziert, bei einer Patientin (0,9%) paraaortal. Bei 32 Patientinnen (29%) wurde zunächst der Sentinellymphknoten identifiziert und entfernt.

Intraoperativ traten keine Verletzungen der Organe oder Gefäße auf. Postoperative Komplikationen traten in Form von Revisionen (n=4; 4%), ureterovaginalen Fisteln (n=3; 3%), Lungenarterienembolien (n=2; 2%), einer symptomatischen Lymphozele (1%), einer Dehiszenz des Scheidenendes (1%), postoperativem Fieber (n=3; 3%) und einer stressinduzierten postoperativen Kardiomyopathie (1%) auf. Die Lungenarterienembolien waren jeweils Zufallsbefunde im Rahmen einer Staging-Computertomographie. Alle vier Revisionen wurden laparoskopisch durchgeführt, eine bei unklaren Unterbauchschmerzen am 6. postoperativen Tag, eine zur Entfernung einer dislozierten abdominalen Drainage, eine bei Serombildung und eine bei akutem Abdomen. Bei dem letzten genannten Eingriff zeigten sich lediglich Adhäsionen, die gelöst werden konnten. Zwei Frauen (2%) erhielten perioperativ Bluttransfusionen, eine Patientin zwei Erythrozytenkonzentrate aufgrund einer stressinduzierten postoperativen Kardiomyopathie, eine weitere ein Erythrozytenkonzentrat auf Ordination der Anästhesie präoperativ bei erniedrigtem Hämoglobinwert. Eine Konversion zur Laparotomie war ebenfalls bei der VALRH in keinem der 109 Fälle erforderlich. Die drei ureterovaginalen Fisteln konnten komplikationslos mit zystoskopischer Einlage eines Ureterstents behandelt werden. Zwei der betroffenen Patientinnen waren mit dem Operationssystem „da Vinci®“ operiert worden. Die Blasenfunktion war im Durchschnitt nach acht (2-40) Tagen wieder hergestellt. Die mittlere Krankenhausliegedauer betrug zehn (5-31) Tage.

Eine Empfehlung zur adjuvanten Therapie erfolgte bei nachgewiesenen Hochrisikofaktoren (N1, M1, Stadium IIB) oder dem Nachweis von zwei mittleren Risikofaktoren (Tumorgröße > 4cm, LVSI, Adenokarzinom, G3, tiefe Stromainfiltration).

Insgesamt wurde von 109 Patientinnen 22 eine adjuvante Behandlung empfohlen, zwei lehnten diese ab, weshalb sie nur in 20 Fällen durchgeführt wurde (18,3%). Zwei Patientinnen mit neuroendokriner Differenzierung des Zervixkarzinoms wurden im Rahmen eines multimodalen Protokolls therapiert, 15 erhielten eine Radiochemotherapie, zwei eine vaginale Brachytherapie. Eine Patientin wurde aufgrund ovarieller Metastasen mit sechs Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie behandelt. Eine Patientin wurde bei Tumorstadium IB2 neoadjuvant chemotherapiert und postoperativ einer Radiochemotherapie zugeführt.

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 4.1, Abbildung 4.2) und die Tabelle 4.2 fassen die wesentlichen Variablen beider Kollektive zusammen:

Tabelle 4.2: Perioperative Parameter des Gesamtkollektivs aus LARVH und VALRH, n=309

	LARVH	VALRH
Patientenzahl (n)	200	109
Alter (Jahren)	46 (17-78)	44 (25-79)
Gewicht (kg)	68 (44-108)	69 (48-150)
BMI	25 (15-38)	25 (17-46)
Plattenepithelkarzinom (%)	75	62
Adenokarzinom (%)	24	37
neuroendokriner Tumor (%)	2	2
Lymphangiosis (%)	7	17
Hämangiosis (%)	12	6
Operationsdauer (min)	333 (151-556)	298 (145-665)
pelvine Lymphonodektomie (%)	100	100
paraaortale Lymphonodektomie (%)	85	68
Sentinellymphknoten (%)	30	29
entfernte LK pelvin	22 (3-57)	21 (4-43)
entfernte LK paraaortal	8 (1-27)	16 (2-36)
intraoperative Komplikationen (%)	14,5	0
Ureterverletzungen (%)	3,5	0
Blasenverletzungen (%)	7	0
perioperative urologische Komplikationen (%)	15	3
perioperative Bluttransfusion (%)	19	2
postoperativer Hb-Abfall (g/dl)	-3,2	-1,9
postoperative Komplikationen (%)	16	14
Entfernung des Harnblasenkatheters (Tage)	14 (1-50)	8 (2-40)
Krankenhausliegedauer (Tage)	14 (5-32)	10 (5-31)
adjuvante Therapie (%)	52	20

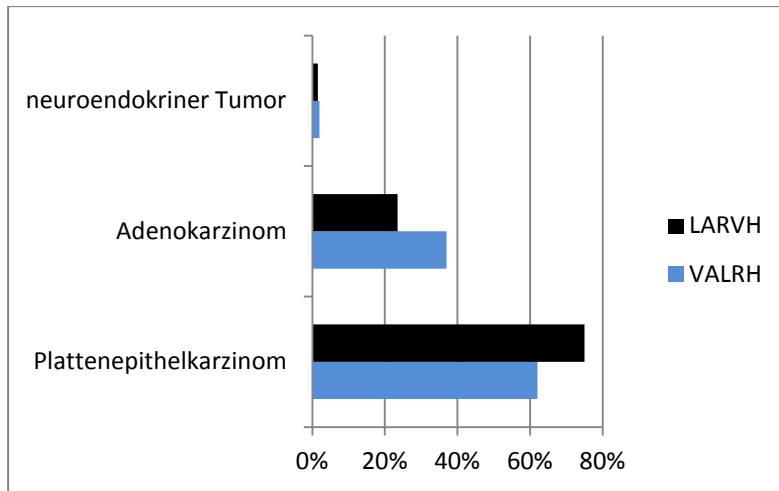


Abbildung 4.1: Verteilung der Tumorhistologie, Gesamtkollektiv, n=309: gruppiertes Balkendiagramm

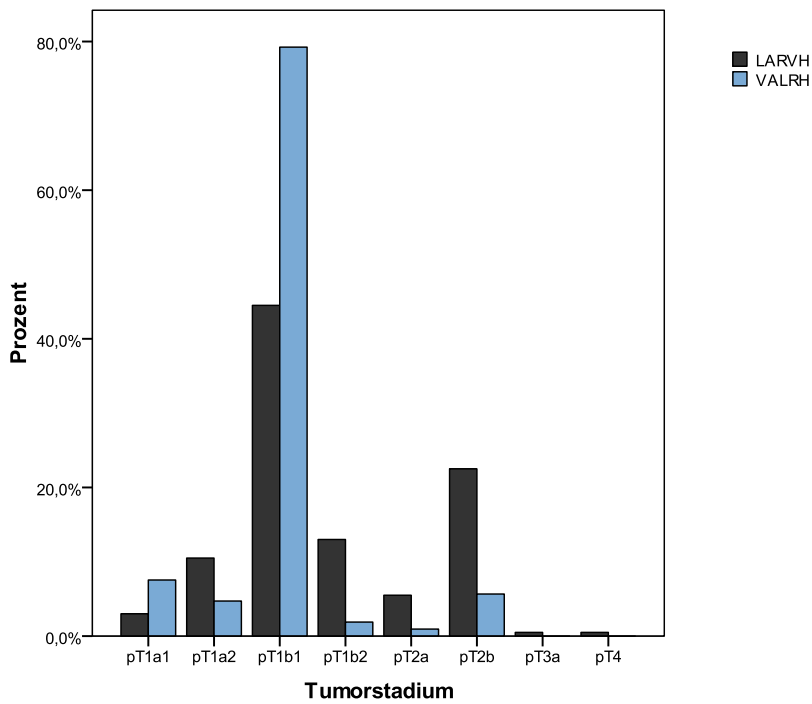


Abbildung 4.2: Verteilung der Tumorstadien, Gesamtkollektiv, n=309: gruppiertes Balkendiagramm

4.3 Statistische Auswertung der perioperativen Variablen

4.3.1 Operationsdauer

Es konnten für die Matched-Pairs-Analyse in dieser Auswertung 48 Paare berücksichtigt werden, bei zwei Frauen aus der LARVH-Gruppe war die Operationsdauer nicht bekannt. Die Operationsdauer beträgt im Durchschnitt in der LARVH-Gruppe 322 Minuten, in dem VALRH-Kollektiv 302 Minuten. Der Boxplot zeigt, dass unter Nichtbeachtung der Ausreißer sowohl das Maximum als auch das Minimum der Operationsdauer der VALRH unter den Werten der LARVH liegt (Abbildung 4.3). Der Median deutet eine Tendenz zur Verkürzung der Operationsdauer bei der VALRH an. Der durch den t-Test für abhängige Stichproben ermittelte p-Wert beträgt 0,155, so dass hier nicht von einem signifikanten Unterschied ausgegangen werden kann. Die durchschnittliche Operationszeit bei der VALRH-Methode ist mit einem Wert von 302,42 min zwar ca. 20 min kürzer als der der LARVH-Methode (Tabelle 4.3), es kann jedoch festgehalten werden, dass sich die Operationsdauer und damit auch die Narkosedauer der Patientinnen in der Matched-Pairs-Analyse nicht signifikant voneinander unterscheiden, trotz einer zusätzlichen intraoperativen Umlagerung bei der VALRH.

Tabelle 4.3: Operationsdauer, Matched-Pairs-Kollektiv: t-Test bei abhängigen Stichproben

	Mittelwert	N	p-Wert
Operationsdauer LARVH	321,54	48	0,155
Operationsdauer VALRH	302,42	48	

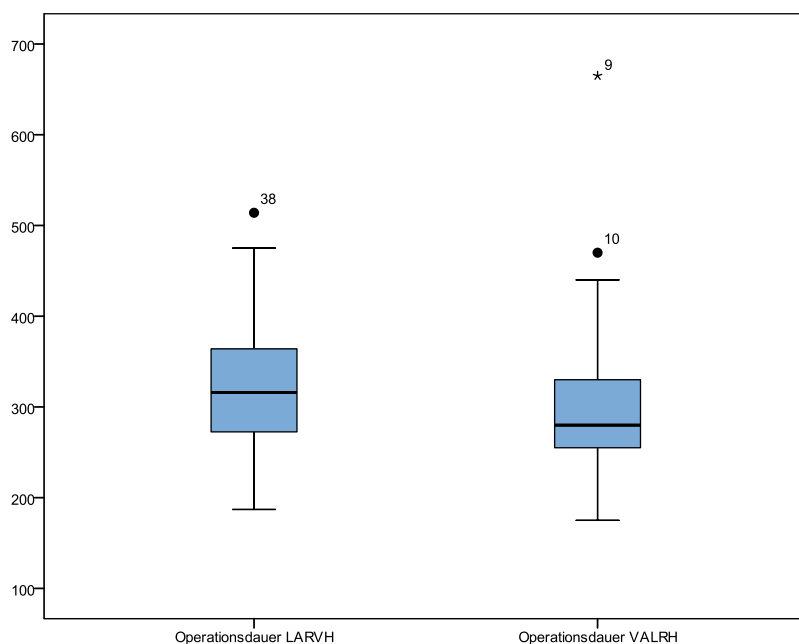


Abbildung 4.3: Operationsdauer, Matched-Pairs-Kollektiv: Boxplot-Diagramm

Bei der statistischen Auswertung des gesamten Datensatzes aller 309 Patientinnen ergibt sich für die LARVH ein Mittelwert von 333 min, für die VALRH von 198 min. Der durch den t-Test für unabhängige Stichproben ermittelte p-Wert beträgt $< 0,001$ (Tabelle 4.4). Im Gegensatz zur Matched-Pairs-Analyse ist die Operationsdauer bei Auswertung des gesamten Datensatzes bei der VALRH signifikant kürzer als bei der LARVH.

Tabelle 4.4: Operationsdauer, Gesamtkollektiv: t-Test bei unabhängigen Stichproben

	OP-Typ	N	Mittelwert	p-Wert
Operationsdauer	LARVH	192	332,93	$< 0,001$
	VALRH	108	297,61	

4.3.2 Anzahl der entfernten pelvinen Lymphknoten

Der Mittelwert der entfernten pelvinen Lymphknoten beträgt in der Matched-Pairs-Analyse bei den Patientinnen der LARVH-Gruppe 23, bei denen des VALRH-Kollektivs 22. Eine Paarung konnte aufgrund einer fehlenden Angabe nicht berücksichtigt werden, so dass 49 Paare ausgewertet wurden. Der Boxplot zeigt, dass das Maximum der entfernten pelvinen Lymphknoten bei der LARVH über dem der VALRH liegt (Abbildung 4.4). Nimmt man den Median als Repräsentanten ist der Unterschied jedoch nur minimal. Der durch den t-Test für abhängige Stichproben ermittelte p-Wert beträgt 0,792. Somit besteht kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der entfernten pelvinen Lymphknoten bei den beiden betrachteten

Operationsmethoden (Tabelle 4.5). Die Auswertung des gesamten Datensatzes ergibt nach Durchführung des t-Tests für unabhängige Stichproben einen p-Wert von 0,684 und bestätigt somit das Ergebnis der Matched-Pairs-Analyse (Tabelle 4.6). Es kann daher angenommen werden, dass die Operationsmethoden bezüglich der Radikalität der pelvinen Lymphonodektomie gleichwertig sind.

Tabelle 4.5: Anzahl der entfernten pelvinen Lymphknoten, Matched-Pairs-Kollektiv: t-Test bei abhängigen Stichproben

	Mittelwert	N	p-Wert
pelvine Lymphknoten LARVH	22,53	49	,792
pelvine Lymphknoten VALRH	22,08	49	

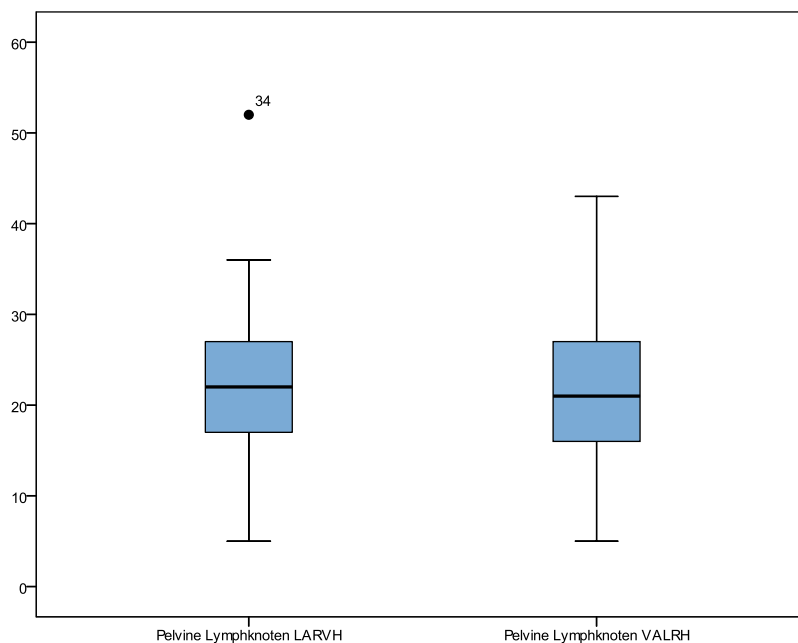


Abbildung 4.4: Anzahl der entfernten pelvinen Lymphknoten, Matched-Pairs-Kollektiv: Boxplot-Diagramm

Tabelle 4.6: Anzahl der entfernten pelvinen Lymphknoten, Gesamtkollektiv: t-Test bei unabhängigen Stichproben

	OP-Typ	N	Mittelwert	p-Wert
pelvine Lymphknoten	LARVH	200	21,74	,684
	VALRH	107	21,33	

4.3.3 Anzahl der entfernten paraaortalen Lymphknoten

Die Anzahl der entfernten paraaortalen Lymphknoten betrug bei der Matched-Pairs-Analyse im Mittel bei den mit einer LARVH operierten Patientinnen 8, bei den Frauen aus dem VALRH-Kollektiv 16. Für den t-Test für gepaarte Stichproben konnten 38 der 50 gebildeten Paare ausgewertet werden, da in einigen Fällen aufgrund der geringen Tumorausdehnung lediglich die pelvine Lymphonodektomie durchgeführt wurde. Der ermittelte p-Wert beträgt $< 0,001$. Der t-Test für unabhängige Stichproben, der alle 309 vorliegenden Daten auswertet, ergab ebenfalls einen p-Wert von $< 0,001$ (Tabelle 4.8). Daher ist davon auszugehen, dass es zwischen den beiden Operationsmethoden einen signifikanten Unterschied bei der Anzahl der entfernten paraaortalen Lymphknoten gibt.

In Bezugnahme auf die Anzahl-Mittelwerte (Tabelle 4.7 und Tabelle 4.8) der beiden Methoden kann festgestellt werden, dass mit einem Wert von durchschnittlich ca. 16 entfernten Knoten bei der VALRH Methode im Vergleich zu einer Anzahl von ca. acht, bei der VALRH signifikant mehr paraaortale Lymphknoten entfernt werden konnten als bei der LARVH.

Tabelle 4.7: Anzahl der entfernten paraaortalen Lymphknoten, Matched-Pairs-Kollektiv: t-Test für abhängige Stichproben

	Mittelwert	N	p-Wert
paraaortale Lymphknoten LARVH	7,82	38	$< 0,001$
paraaortale Lymphknoten VALRH	15,74	38	

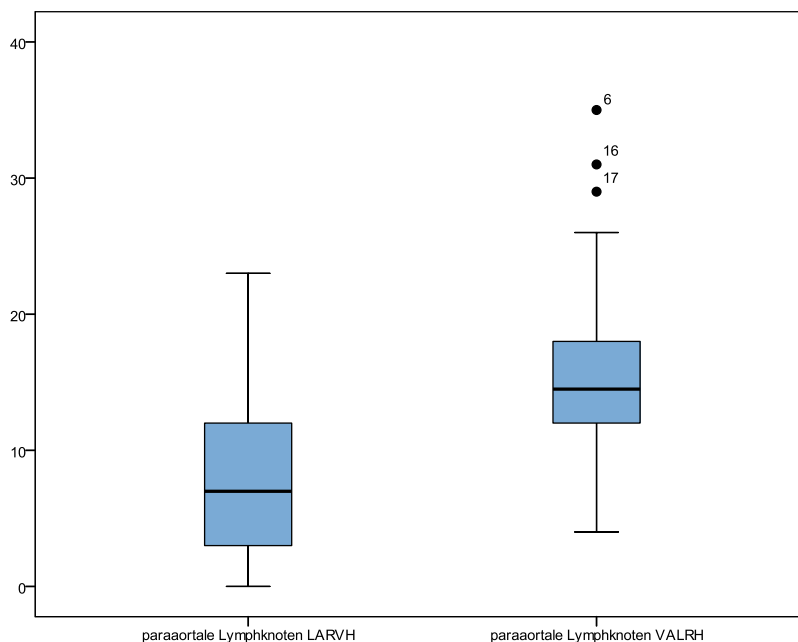


Abbildung 4.5: Anzahl der entfernten paraaortalen Lymphknoten, Matched-Pairs-Kollektiv: Boxplot-Diagramm

Tabelle 4.8: Anzahl der entfernten paraaortalen Lymphknoten, Gesamtkollektiv: t-Test bei unabhängigen Stichproben

	OP-Typ	N	Mittelwert	p-Wert
paraaortale Lymphknoten	LARVH	200	8,22	< 0,001
	VALRH	72	15,93	

4.3.4 Intraoperative Komplikationen

Als intraoperative Komplikationen wurden Verletzungen der Blase, der Ureteren, des Darms und größerer Blutgefäße gewertet. Darmverletzungen traten bei keiner der für die Paarbildung einbezogenen Patientinnen auf, so dass dieser Parameter in der Matched-Pairs-Analyse keine Berücksichtigung fand. Bei den 50 für diese Auswertung ausgewählten Frauen, die eine VALRH erhielten, trat bei keiner Operation eine intraoperative Komplikation auf. In der LARVH-Gruppe hingegen sind eine Blasenverletzung, eine Ureterläsion und zwei Blutgefäßverletzungen dokumentiert. Der p-Wert beträgt $< 0,001$ (Tabelle 4.9). Auch bei Auswertung aller 309 Patientinnendaten traten bei der VALRH keine intraoperativen Komplikationen auf. Der ermittelte p-Wert beträgt 0,001 (Tabelle 4.10). Es ist also von einem signifikanten Unterschied der Operationsmethoden in Bezug auf die intraoperativen Komplikationen auszugehen.

Tabelle 4.9: intraoperative Komplikationen, Matched-Pairs-Kollektiv: McNemar-Test

intraoperative Komplikationen	LARVH	VALRH	p-Wert
ja	4/50	0/50	< 0,001

Tabelle 4.10: intraoperative Komplikationen, Gesamtkollektiv: Kreuztabelle und Chi²-Test

		OP-Typ		Gesamt	p-Wert
		LARVH	VALRH		
intraoperative Komplikationen	nein	177	109	286	,001*
	ja	16	0	16	
Gesamt		193	109	302	

*Exakter Test nach Fisher

4.3.5 Postoperative Komplikationen

Als postoperative Komplikationen wurden bei der Matched-Pairs-Analyse Revisionen, postoperatives Fieber, Lungenarterienembolien, motorische Ausfälle, fiebrige Harnwegsinfektionen sowie Harnstau gewertet. Von den 50 Patientinnen konnten aufgrund fehlender Angaben 47 Paare für die statistische Auswertung verwendet werden.

Revisionen waren in der LARVH-Gruppe in zwei Fällen notwendig, in dem VALRH-Kollektiv bei vier Patientinnen. Fieber trat postoperativ bei zwei Frauen aus der LARVH- und bei einer Patientin aus der VALRH-Gruppe auf. Die gesamte Anzahl der postoperativen Komplikationen betrug bei der VALRH sechs, bei der LARVH sieben. Im VALRH-Kollektiv wies eine Patientin als Zufallsbefund im CT eine Lungenarterienembolie auf. Hertel gibt bei je einer Patientin eine Adduktorenschwäche rechts an, einen fiebrigen Harnwegsinfekt sowie einen Harnstau beidseits. Fasst man die Anzahl der postoperativen Komplikationen zusammen, ergibt sich nach Anwendung des McNemar-Tests ein p-Wert von 1,000 (Tabelle 4.11). In der Matched-Pairs-Analyse kann somit kein signifikanter Unterschied bezüglich der postoperativen Komplikationen festgestellt werden.

Tabelle 4.11: postoperative Komplikationen, Matched-Pairs-Kollektiv: McNemar-Test

postoperative Komplikationen	LARVH	VALRH	p-Wert
ja	7/47	6/47	1,000

Bei Auswertung der Gesamtkollektivs konnten 301 Daten ausgewertet werden, bei acht Patientinnen aus dem LARVH-Kollektiv lagen keine Angaben zu den postoperativen Komplikationen vor. Insgesamt traten bei der VALRH 15 postoperative Komplikationen auf, bei der LARVH 32. Der durch den Chi²-Test ermittelte p-Wert beträgt 0,505 (Tabelle 4.12). Somit besteht auch in dieser Auswertung kein signifikanter Unterschied der Operationsmethoden bezüglich der postoperativen Komplikationen. Eine graphische Darstellung der Verteilung der postoperativen Komplikationen zeigt die Abbildung 4.6.

Tabelle 4.12: postoperative Komplikationen, Gesamtkollektiv: Kreuztabelle und Chi²-Test

		OP-Typ		Gesamt	p-Wert
		LARVH	VALRH		
postoperative Komplikationen	nein	160	94	254	,505*
	ja	32	15	47	
Gesamt		192	109	301	
*Chi-Quadrat nach Pearson					

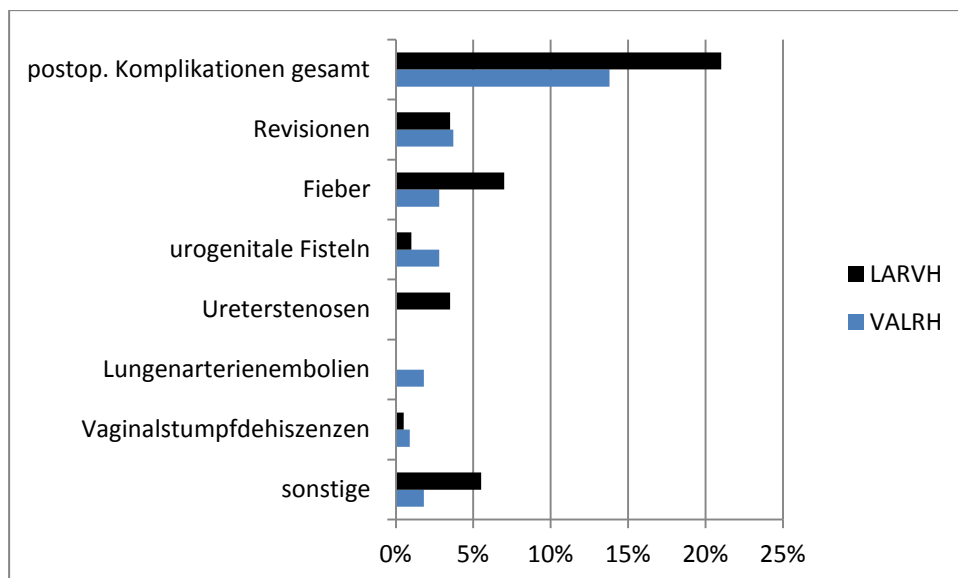


Abbildung 4.6: gruppiertes Balkendiagramm: postoperative Komplikationen, Gesamtkollektiv

4.3.6 Perioperative urologische Komplikationen

Als perioperative urologische Komplikationen wurden Blasen- und Ureterverletzungen, Fistelbildungen und postoperativer Harnstau bzw. Ureterstenosen gewertet. In der Matched-Pairs-Analyse waren im LARVH-Kollektiv je eine Blasen- und Ureterverletzung sowie ein Fall von Harnstau zu verzeichnen. Bei der VALRH traten keine perioperativen urologischen Komplikationen auf (p-Wert 0,839, Tabelle 4.13). Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs standen 30 Ereignisse bei der LARVH drei urologischen Komplikationen bei der VALRH gegenüber. Es konnte mit dem Chi²-Test ein p-Wert von < 0,001 ermittelt werden (Tabelle 4.14). Der Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden ist in Bezug auf die perioperative Komplikationsrate bei der Analyse des Gesamtkollektivs signifikant.

Tabelle 4.13: perioperative urologische Komplikationen, Matched-Pairs-Kollektiv: McNemar-Test

perioperative urologische Komplikationen	LARVH	VALRH	p-Wert
ja	3/50	0/50	0,839

Tabelle 4.14: perioperative urologische Komplikationen, Gesamtkollektiv: Kreuztabelle und Chi²-Test

		OP-Typ		Gesamt	p-Wert
		LARVH	VALRH		
perioperative urologische Komplikationen	nein	163	106	269	< 0,001*
	ja	30	3	33	
Gesamt		193	109	302	

*Exakter Test nach Fisher

4.3.7 Intraoperativer Blutverlust

Der intraoperative Blutverlust wird in Studien zur operativen Behandlung des Zervixkarzinoms anhand unterschiedlicher Parameter bewertet: Volumen in ml, postoperative Veränderung des Hämoglobinwertes im Verhältnis zum Ausgangswert. Da nicht für beide Kollektive eine Angabe des Blutverlusts in Millilitern vorlag, verglichen wir den postoperativen Hämoglobinabfall an den ersten beiden Tagen (Tag 1 LARVH, Tag 1-2 VALRH). Bei der Auswertung für die Matched-Pairs-Analyse konnten aufgrund teils fehlender Angaben 30 Paare berücksichtigt werden.

Der durch den t-Test für abhängige Stichproben ermittelte p-Wert beträgt 0,509 (Tabelle 4.15). Es besteht somit in der Matched-Pairs-Analyse kein signifikanter Unterschied der Operationsmethoden in Bezug auf den postoperativen Hb-Abfall, wie schon anhand der Mittelwerte und der im Boxplot dargestellten Mediane zu erwarten war (Abbildung 4.7).

Tabelle 4.15: postoperativer Hb-Abfall, Matched-Pairs-Kollektiv: t-Test für abhängige Stichproben

	Mittelwert	N	p-Wert
postoperativer Hb-Abfall LARVH	2,436	33	,509
postoperativer Hb-Abfall VALRH	2,130	33	

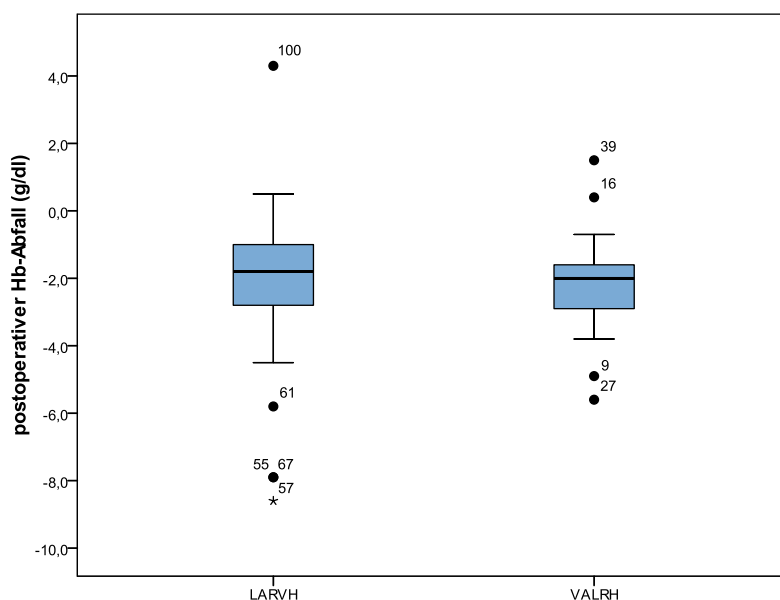


Abbildung 4.7: postoperativer Hb-Abfall, Matched-Pairs-Kollektiv: Boxplot-Diagramm

Bei der statistischen Auswertung der, aufgrund fehlender Angaben, 232 statt der 309 insgesamt vorliegenden Patientinnendaten ergibt sich für die LARVH ein Mittelwert von 3,2 g/dl, für die VALRH von 1,9 g/dl (Tabelle 4.16). Im Boxplot-Diagramm ist anhand der Verteilung und der

entsprechenden Mediane ein deutlicherer Unterschied als in der Matched-Pairs-Analyse zu erkennen (Abbildung 4.8). Der durch den t-Test für unabhängige Stichproben ermittelte p-Wert beträgt $< 0,001$ (Tabelle 4.16).

Es besteht somit hier im Gegensatz zur Matched-Pairs-Analyse ein signifikanter Unterschied der beiden Operationsmethoden bei Betrachtung des postoperativen Hb-Abfalls zugunsten der VALRH.

Tabelle 4.16: postoperativer Hb-Abfall, Gesamtkollektiv: t-Test bei unabhängigen Stichproben

	OP-Typ	N	Mittelwert	p-Wert
postoperativer Hb-Abfall	LARVH	171	3,1991	< 0,001
	VALRH	61	1,9033	

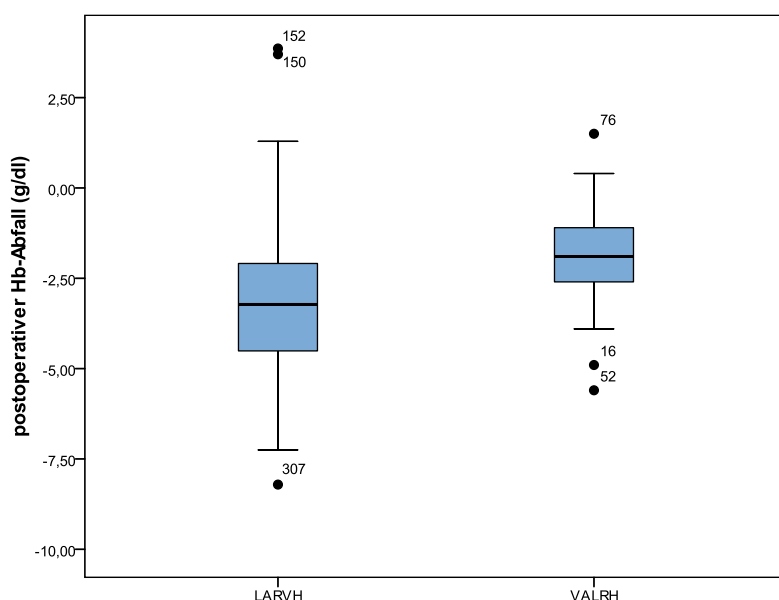


Abbildung 4.8: postoperativer Hb-Abfall, Gesamtkollektiv: Boxplot-Diagramm

4.3.8 Notwendigkeit von perioperativen Bluttransfusionen

Von den 50 gepaarten Patientinnen der Matched-Pairs-Analyse, die eine LARVH erhielten, wurde bei elf Frauen perioperativ eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (EK) durchgeführt: 1 x 1 EK, 5 x 2 EK, 1 x 3 EK, 3 x 4 EK, 1 x 7 EK. Aus dem VALRH-Kollektiv erhielt keine Patientin eine Bluttransfusion. Der p-Wert beträgt $< 0,001$ (Tabelle 4.17).

Für die Auswertung des gesamten vorliegenden Datensatzes konnten aufgrund einer fehlenden Angabe 308 der 309 Patientinnendaten verwendet werden. Die prozentuale Verteilung der perioperativen Bluttransfusionen verdeutlicht das Säulendiagramm unter Abbildung 4.9. Der durch den exakten Fisher-Test ermittelte p-Wert beträgt $< 0,001$ (Tabelle 4.18). Es besteht also ein signifikanter Unterschied der beiden Operationsmethoden in Bezug auf die perioperativen Bluttransfusionen zugunsten der VALRH.

Tabelle 4.17: perioperative Bluttransfusionen, Matched-Pairs-Kollektiv: McNemar-Test

perioperative Bluttransfusionen	LARVH	VALRH	p-Wert
ja	11/50	0/50	$< 0,001$

Tabelle 4.18: perioperative Bluttransfusionen, Gesamtkollektiv: Kreuztabelle und Chi²-Test

		OP-Typ		Gesamt	p-Wert
		LARVH	VALRH		
perioperative Bluttransfusionen	nein	161	106	267	$< 0,001^*$
	ja	39	2	41	
Gesamt		200	108	308	

*Exakter Test nach Fisher

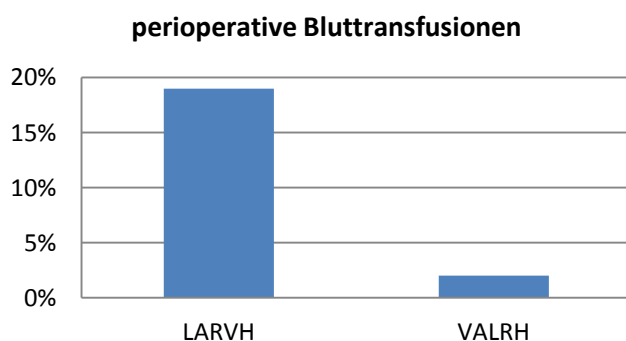


Abbildung 4.9: Säulendiagramm: perioperative Bluttransfusionen, Gesamtkollektiv

4.3.9 Postoperative Blasenkatheterverweildauer

Die mittlere Verweildauer des Blasenkatheters betrug in der Matched-Pairs-Analyse im Durchschnitt zwölf Tage bei den Patientinnen aus der LARVH-Gruppe, sieben Tage bei denen aus dem VALRH-Kollektiv. Es konnten 42 Paare in die Untersuchung einbezogen werden, da bei einigen Patientinnen keine Angaben über die Blasenkatheterverweildauer erfolgte. Der durch den t-Test für abhängige Stichproben ermittelte p-Wert beträgt $< 0,001$ (Tabelle 4.19). Auch der t-Test für unabhängige Variablen am Gesamtkollektiv ergibt einen p-Wert von $< 0,001$ (Tabelle 4.20).

Somit besteht nach Auswertungen beider Methoden ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden bezüglich der Blasenkatheterverweildauer. Der Boxplot der Matched-Pairs-Analyse zeigt, dass das Maximum der Blasenkatheterverweildauer bei der VALRH unter dem der LARVH liegt (Abbildung 4.10). Die Boxen, in dem die mittleren 50% der Werte liegen, sowie die weit auseinander befindlichen Medianwerte verdeutlichen den im t-Test nachgewiesenen signifikanten Unterschied der Operationsmethoden in Bezug auf die Blasenkatheterverweildauer zugunsten der VALRH.

Tabelle 4.19: postoperative Blasenkatheterverweildauer, Matched-Pairs-Kollektiv: t-Test für abhängige Stichproben

	Mittelwert	N	p-Wert
postoperative Blasenkatheterverweildauer LARVH (Tage)	12,45	42	< 0,001
postoperative Blasenkatheterverweildauer VALRH (Tage)	7,29	42	

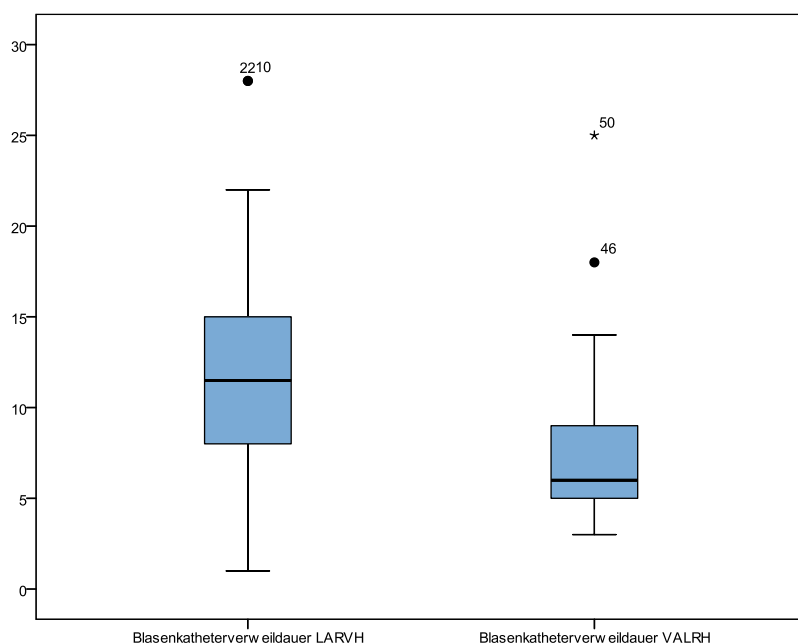


Abbildung 4.10: postoperative Blasenkatheterverweildauer, Matched-Pairs-Kollektiv: Boxplot-Diagramm

Tabelle 4.20: postoperative Blasenkatheterverweildauer, Gesamtkollektiv: t-Test für unabhängige Stichproben

	OP-Typ	N	Mittelwert	p-Wert
postoperative Blasenkatheterverweildauer (Tage)	LARVH	184	13,84	< 0,001
	VALRH	97	8,23	

4.3.10 Krankenhausliegedauer

Im Mittel konnten bei der Matched-Pairs-Analyse die Patientinnen des LARVH-Kollektivs nach 14 Tagen aus der Klinik entlassen werden, die Frauen, die eine VALRH erhielten, verließen im Durchschnitt nach zehn Tagen das Krankenhaus. Drei Paare konnten nicht berücksichtigt werden, da Angaben zur Entlassung fehlten. Der Boxplot zeigt, dass sowohl das Maximum als auch der Median bei der VALRH deutlich unter dem der LARVH liegt (Abbildung 4.11). Der t-Test für abhängige Stichproben ergab einen p-Wert von $< 0,001$ (Tabelle 4.21). Die Auswertung des Gesamtkollektivs ergibt die gleichen Mittelwerte für die Krankenhausliegedauer. Durch den t-Test für unabhängige Stichproben ließ sich anhand von 300 Patientinnendaten ebenfalls ein p-Wert von $< 0,001$ ermitteln (Tabelle 4.22). Beide Methoden zeigen einen signifikanten Unterschied der Operationsmethoden bezogen auf die Krankenhausliegedauer.

Tabelle 4.21: Krankenhausliegedauer, Matched-Pairs-Kollektiv: t-Test für abhängige Stichproben

	Mittelwert	N	p-Wert
Krankenhausliegedauer LARVH (Tage)	14,17	47	$< 0,001$
Krankenhausliegedauer VALRH (Tage)	10,09	47	

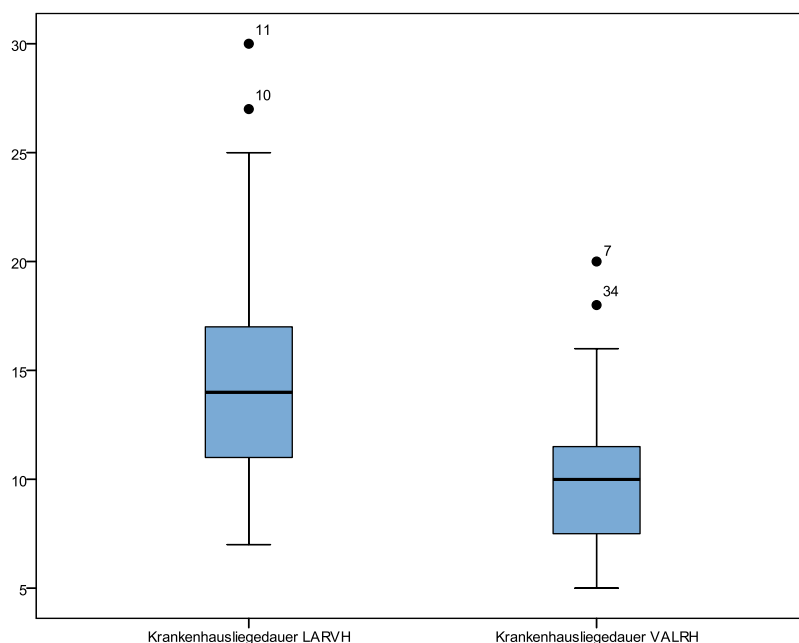


Abbildung 4.11: Krankenhausliegedauer, Matched-Pairs-Kollektiv: Boxplot-Diagramm

Tabelle 4.22: Krankenhausliegedauer, Gesamtkollektiv: t-Test für unabhängige Stichproben

	OP-Typ	N	Mittelwert	p-Wert
Krankenhausliegedauer (Tage)	LARVH	191	13,89	< 0,001
	VALRH	109	10,41	

4.3.11 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Vergleich der perioperativen Parameter

Tabelle 4.23: perioperative Parameter: Übersicht zu den Ergebnissen der statistischen Analysen der Matched-Pairs-Analyse

	Matched-Pairs-Analyse		
	LARVH	VALRH	
Patientenzahl (n)	50	50	
Alter (y)	42		
BMI	23,8		
			p-Wert
Operationsdauer (min)	322	302	0,155
entfernte pelvine Lymphknoten (n)	23	22	0,792
entfernte paraaortale Lymphknoten (n)	8	16	< 0,001*
intraoperative Komplikationen (%)	8	0	< 0,001*
postoperative Komplikationen (%)	14	12	1,000
perioperative urologische Komplikationen (%)	1,5	0	0,839
postoperativer Hb-Abfall (g/dl)	2,4	2,1	0,509
perioperative Bluttransfusionen (%)	22	0	< 0,001*
Blasenkatheterverweildauer (d)	12	7	< 0,001*
Krankenhausliegedauer (d)	14	10	< 0,001*

*signifikant

Tabelle 4.24: perioperative Parameter: Übersicht zu den Ergebnissen der statistischen Analysen der Auswertung des Gesamtkollektivs

	Auswertung des Gesamtkollektiv		
	LARVH	VALRH	p-Wert
Patientenzahl (n)	200	109	
Alter (y)	46	44	0,057
BMI	25	25	0,927
Operationsdauer (min)	333	298	< 0,001*
entfernte pelvine Lymphknoten (n)	22	21	0,684
entfernte paraaortale Lymphknoten (n)	8	16	< 0,001*
intraoperative Komplikationen (%)	14,5	0	0,001*
postoperative Komplikationen (%)	21	13	0,505
perioperative urologische Komplikationen (%)	15	3,3	0,001*
postoperativer Hb-Abfall (g/dl)	3,2	1,9	< 0,001*
perioperative Bluttransfusionen (%)	19	2	< 0,001*
Blasenkatheterverweildauer (d)	14	8	< 0,001*
Krankenhausliegedauer (d)	14	10	< 0,001*

*signifikant

4.4 Überlebenszeitanalyse

Die Überlebenszeitanalyse mit der Kaplan-Meier-Methode erfolgte am Gesamtkollektiv, um möglichst viele Ereignisse auswerten zu können und so ein repräsentatives Ergebnis zu erzielen. Bei dem LARVH-Kollektiv konnte bei allen 200 Patientinnen bis zum August 2006 ein Follow-up erhoben werden. Zu drei von den 109 VALRH-Patientinnen war eine Kontaktaufnahme am Ende des Beobachtungszeitraums im September 2012 nicht mehr erfolgreich (lost-to-follow-up).

Das mediane Follow-up betrug im Mittel 60 Monate (47-100 Monate). Beim LARVH-Kollektiv wurden in diesem Zeitraum bei 40 Patientinnen ein Rezidiv (20%) diagnostiziert, das in 31 Fällen (15,5%) zum Tode führte. Beim VALRH-Kollektiv traten acht Rezidive (7,3%) auf, vier der betroffenen Patientinnen verstarben (3,7%).

Eine Aussage über die mediane Überlebenszeit ist bei beiden Kollektiven noch nicht möglich, da der Kaplan-Meier-Schätzer für die LARVH und VALRH im gesamten Beobachtungszeitraum jeweils über 50% liegt (86).

4.4.1 Gesamtüberleben

Aus der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 4.12 ergibt sich für das Gesamtüberleben des LARVH-Kollektivs unabhängig vom Tumorstadium eine 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 82%, für das VALRH-Kollektiv 96%. Der Log-Rank-Test ergibt bei der Gegenüberstellung der Überlebensraten beider Operationsmethoden einen p-Wert von 0,002. Die Überlebensrate bei der VALRH unterscheidet sich signifikant von der LARVH. Sie ist deutlich höher, wie schon die Abbildung 4.12 verdeutlicht.

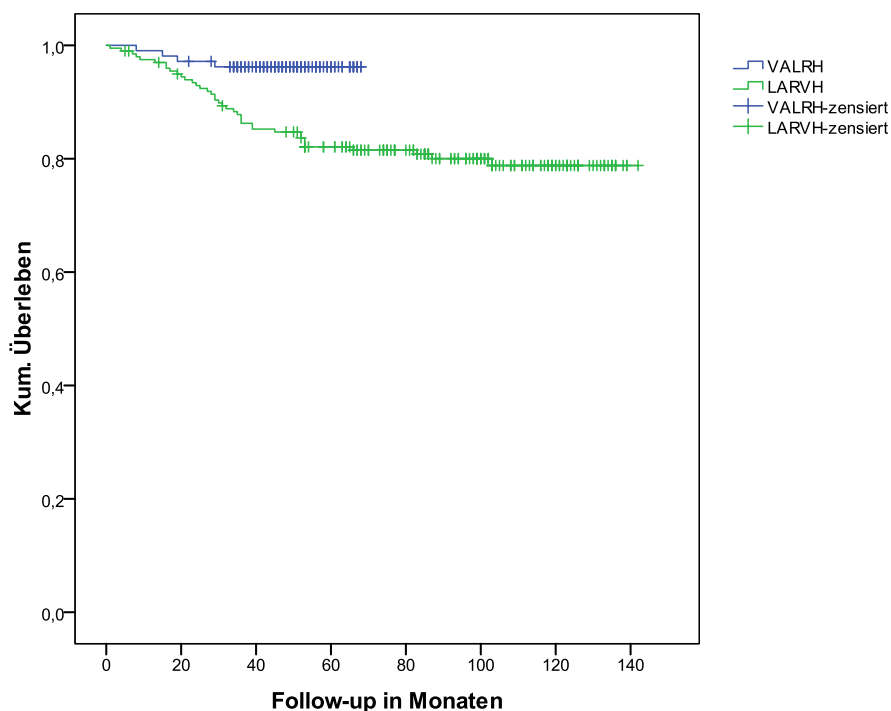


Abbildung 4.12: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier, VALRH und LARVH (n=306)

Das Tumorstadium pT1b1 stellt in beiden Kollektiven mit 89 (LARVH) und 84 Fällen (VALRH) die größte Unterkategorie dar, so dass wir hier zusätzlich auf Gleichheit testeten. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt für die LARVH 91%, für die VALRH 95%. Mit dem Log-Rank-Test ließ sich ein p-Wert von 0,74 ermitteln. Die Operationsmethoden unterscheiden sich somit nicht signifikant in Bezug auf das Gesamtüberleben bei Tumorstadium pT1b1. Die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 4.13 zeigen entsprechend einen ähnlichen Verlauf.

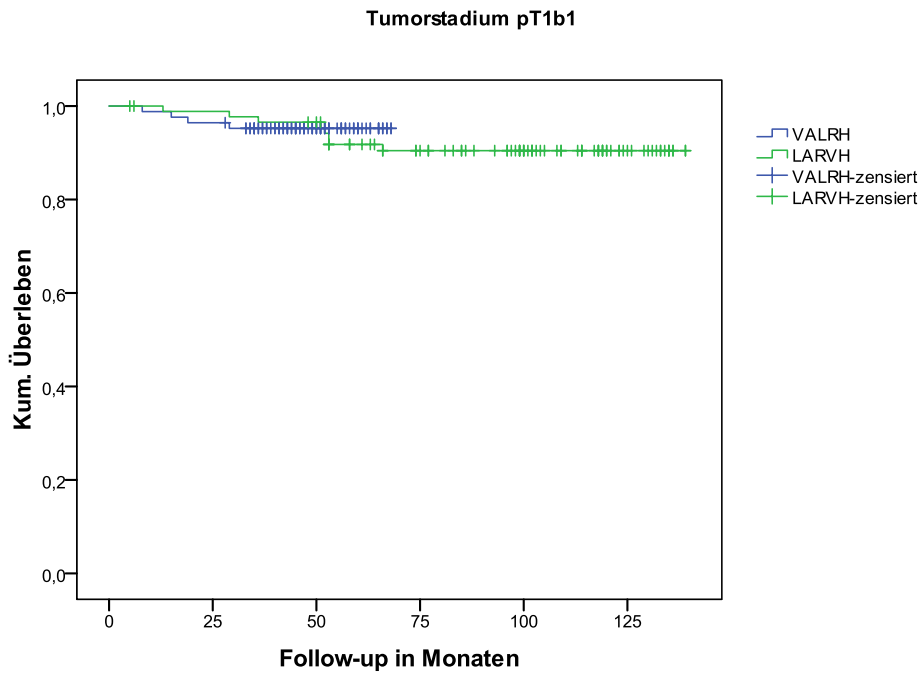


Abbildung 4.13: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für das Tumorstadium pT1b1, VALRH und LARVH (n=306)

4.4.2 Rezidivfreies Überleben (recurrence-free survival, RFS)

Mit der Kaplan-Meier-Methode wurde für beide Kollektive die Wahrscheinlichkeit berechnet, nach definierten Zeitintervallen rezidivfrei zu sein.

Für die LARVH beträgt die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben unabhängig vom Tumorstadium 80%, für die VALRH 92%.

Äquivalent zu der Auswertung in Kapitel 4.4.1 testeten wir die beiden Operationsmethoden auf Gleichheit, hier in Bezug auf das rezidivfreie Überleben. Wir ermittelten einen p-Wert von 0,006. Es besteht ein signifikanter Unterschied der rezidivfreien Überlebensrate zugunsten der VALRH.

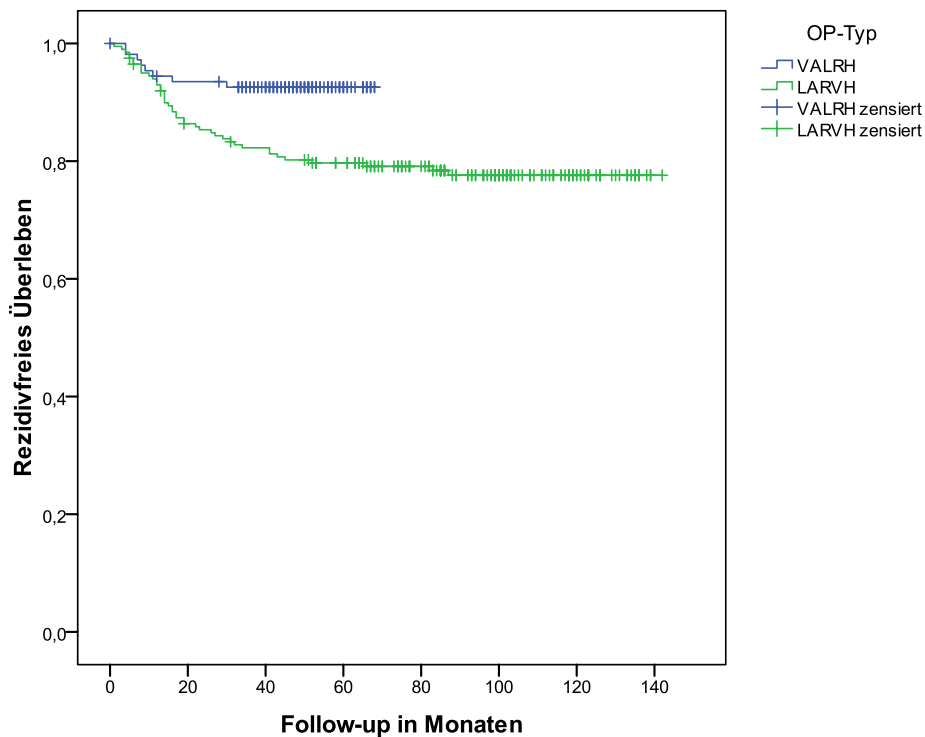


Abbildung 4.14: rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier, VALRH und LARVH (n=306)

Der Test auf Gleichheit des rezidivfreien Überlebens der beiden Operationsmethoden in der Unterkategorie Tumorstadium pT1b1, ergab einen p-Wert von 0,589. Es besteht hier also kein Unterschied zwischen der LARVH und VALRH, wie auch die ähnlich verlaufenden Kaplan-Meier-Kurven der Abbildung 4.15 verdeutlichen. Die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben beträgt für die LARVH 88%, für die VALRH 93%.

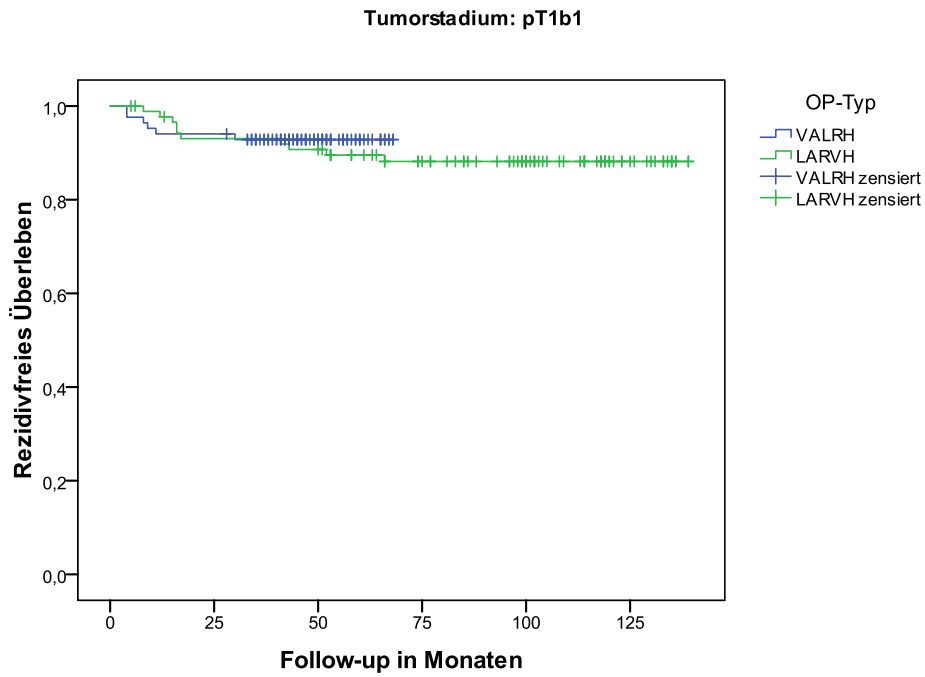


Abbildung 4.15: rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier für das Tumorstadium pT1b1, VALRH und LARVH (n=306)

5 Diskussion

Die VALRH stellt eine Weiterentwicklung in der minimal-invasiven operativen Therapie des Zervixkarzinoms dar. Das Ziel ist, bei rascher Erlernbarkeit die perioperative und vor allem urologische Komplikationsrate im Vergleich zur LARVH zu senken ohne dabei die onkologische Sicherheit zu gefährden. Von Januar 2007 bis Dezember 2009 wurden an der Charité 109 Patientinnen nach dieser neuen Methode operiert.

5.1 Methodische Überlegungen

Für die VALRH existieren bis dato noch keine randomisierten Studien. Die Auswertung der vorliegenden Daten der bisher per VALRH operierten Patientinnen soll hier im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie u.a. die perioperative Komplikationsrate und das onkologische Outcome mit den Ergebnissen der bereits seit über einem Jahrzehnt etablierten LARVH vergleichen.

Wir verwendeten dazu Daten der gleichen Operateure zur LARVH, die Hertel 2003 publizierte (66). Diese prospektive Studie war eine der ersten großen Übersichtsarbeiten zur peri- und postoperativen Komplikationsrate der LARVH mit einem medianem Follow-up von 88 Monaten. Vergleicht man die Ergebnisse dieser Studie mit anderen Publikationen zur LARVH, so zeigen sich sowohl das ausgewählte Patientinnenkollektiv als auch die Ergebnisse repräsentativ für diese Operationsmethode (65,66,87-91).

Die zunächst angewandte Matched-Pairs-Analyse, eine Sonderform der Fall-Kontroll-Studie, hat den großen Vorteil, dass durch eine direkte Zuordnung der Patientinnen aus dem LARVH- und VALRH-Kollektiv der Einfluss von Störgrößen (Alter, Tumorstadium) reduziert wird. Jackson (87) publizierte 2004 eine Matched-Pairs-Analyse, die die LARVH mit der radikalen abdominalen Hysterektomie verglich. Auch hier konnten insgesamt je 50 Patientinnen nach zuvor definierten Parametern einander zugeordnet werden. Nam stellte 2010 je 32 einander zugeordnete Patientinnen gegenüber, um die RRH mit der radikalen abdominalen Hysterektomie zu vergleichen. Er wählte als Zuordnungskriterien u.a. Alter, BMI, FIGO-Stadium und Tumorhistologie (92). Ein Nachteil dieser Methode ist, dass nicht alle vorliegenden Daten ausgewertet werden, was im Falle der vorliegenden Arbeit den Verlust von über 60% auswertbarer Fälle bedeutet.

Um diesen Nachteil auszugleichen und die Ergebnisse der Matched-Pairs-Analyse zu unterstützen, führten wir zusätzlich eine statistische Auswertung aller 309 vorliegenden

Patientinnendaten durch. Dem VALRH-Kollektiv von 109 Patientinnen steht dabei ein fast doppelt so umfangreicher Datensatz von 200 Patientinnen gegenüber. Die unterschiedliche Größe der Fall- und Kontrollgruppe birgt das Risiko einer systematischen Verzerrung (Selektionsbias), wenn sich die Kollektive in wesentlichen Eigenschaften außer der Diagnose Zervixkarzinom unterscheiden (93). Wesentlichen Parametern wie Alter (p-Wert 0,057), BMI (p-Wert 0,927) und Tumorhistologie (Abbildung 4.1) zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Betrachtet man andere Publikationen, die Operationsmethoden beim Zervixkarzinom miteinander vergleichen, fällt häufig eine relativ kleine Fallzahl auf. Die wesentlichen Studien, die sich auf die LARVH beziehen, weisen außer bei Marchiole, Nam und Hertel jeweils nur unter 100 untersuchte Fälle auf (66,88,89). Zum Vergleich wurde in der Regel die klassische Wertheim-Meigs-Operation herangezogen. Dass sich Parameter, wie z.B. die Krankenhausliegedauer und der transfusionspflichtige Blutverlust im Vergleich einer Laparoskopie zur Laparotomie signifikant unterscheiden, überrascht nicht. Die Autoren anderer minimal-invasiver Operationsmethoden, wie der TLRH oder RRH, verglichen ihre vorliegenden Daten ebenfalls zum großen Teil mit der Behandlung per laparotomiam. Nur selten wurden minimal-invasive Techniken einander gegenübergestellt (74,94,95). In der vorliegenden Arbeit wird die VALRH mit der LARVH verglichen, beides laparoskopische Methoden, die der Behandlung des Zervixkarzinoms dienen.

5.2 Vergleich der perioperativen Parameter der VALRH mit der LARVH, TLRH, RRH und abdominalen radikalen Hysterektomie

5.2.1 Operationsdauer

Die VALRH setzt für den organisatorischen Ablauf der Operation im Vergleich zur LARVH eine zusätzliche Umlagerung der Patientin voraus, so dass prinzipiell eine Verlängerung der Narkosedauer zu erwarten wäre. Eine längere Narkose bedeutet für die Patientin eine eventuell erhöhte Morbidität, die möglicherweise die Vorteile einer modifizierten Operationsmethode wieder ausgleichen könnten.

Die Ergebnisse zur Operationsdauer der VALRH unterscheiden sich im Vergleich zur LARVH in der Matched-Pairs-Analyse nicht signifikant. Sie ist mit durchschnittlich 302 Minuten tendenziell sogar kürzer als die im Vergleichskollektiv erhobenen 322 Minuten trotz der zusätzlichen intraoperativen Umlagerung der Patientin bei der VALRH. Bei Auswertung des

Gesamtkollektivs konnte entsprechend der Tendenz in der Matched-Pairs-Analyse ein signifikanter Unterschied der beiden Methoden zugunsten der VALRH festgestellt werden.

In der Literatur weisen viele Studien zur LARVH deutlich kürzere Operationszeiten als die von Hertel angegeben im Mittel 333 Minuten auf. So geben Jackson, Marchiole und Nam Operationszeiten von unter 200 Minuten an (87,88,96). Betrachtet man allerdings diese Studien genauer, fällt auf, dass keine oder nur sehr vereinzelt und dann im Sinne eines Samplings paraaortale Lymphknoten entfernt wurden und somit ein zeitintensiver, weil komplexer Operationsschritt wegfällt (97). Bei Hertel erhielten 85% der Patientinnen eine systematische radikale paraaortale Lymphonodektomie, bei dem VALRH-Kollektiv 68,5%. Wurden vergleichbar viele Patientinnen im Rahmen einer LARVH paraaortal lymphonodektomiert, weist die angegebene Operationsdauer vergleichbare Werte zu denen der hier zum Vergleich herangezogenen Kollektiven auf (98). Die durchschnittlichen Operationszeiten bei der TLRH zeigen ähnliche Werte, wobei auffällt, dass die älteren Studien eher eine längere Operationsdauer angeben (344 min Frumowitz 2007, 371 min Abu-Rustum 2003)(72,99) und die aktuelleren Studien deutlich kürzere (238 min Park 2011, 200,6+-38,6 min Shen 2010, 195 min Sobiczewski 2009) (100-102). Das lässt sich einerseits erneut durch eine teils nicht erfolgte paraaortale Lymphonodektomie erklären(101,102), andererseits durch die Lernkurve.

Bei der Diskussion der Operationsdauer sollte die Lernkurve stets berücksichtigt werden. So ist bei neuen Operationsmethoden zu erwarten, dass sie zu Beginn deutlich mehr Zeit beanspruchen bis eine gewisse Routine der Abläufe eintritt. Die Anzahl der Eingriffe, die notwendig ist, bis sich die Operationsdauer stabilisiert, lässt darauf schließen, wie schnell eine Methode erlernbar ist. Eine neue und verbesserte Operationstechnik, die rasch erlernbar ist, kann eine breitere Anwendung finden und so möglichst viele Patienten erreichen. Eindrückliche Beispiele für den Lernkurveneffekt bieten exemplarisch die Publikationen von Park (TLRH) (100), Pahisa (LARVH) (90) und Spirtos (TLRH) (103). So betrug die durchschnittliche Operationszeit bei den ersten 25 operierten Patientinnen bei Park 314 min, bei den letzten 25 nur noch 192 min. Pahisa konnte aufzeigen, dass nach 20 operierten Patientinnen, die Operationsdauer im Verlauf bereits einen stabilen Wert aufwies.

Bei der VALRH betrug die durchschnittliche Operationszeit bei den ersten 20 Patientinnen noch 363 min, die letzten 20 Fälle des Kollektivs boten einen Mittelwert von 287 min. Bereits nach 20 operierten Patientinnen konnte wie bei Pahisa eine Stabilisierung der Operationsdauer erreicht werden, was für eine rasche Erlernbarkeit der Methode spricht (Abbildung 5.1).

Die VALRH ist somit in Bezug auf die Operationsdauer eine zur LARVH für die Patientin günstigere Methode. Die Operationszeit ist trotz der zusätzlichen Umlagerung signifikant verkürzt. Auch bei der Gegenüberstellung zu anderen laparoskopischen radikalen Hysterektomien lassen sich – vorausgesetzt die Ausdehnung der Operation ist vergleichbar – keine ausgeprägten Abweichungen finden. Die Lernkurve der VALRH zeigt, dass diese Operationstechnik rasch einen routinierten Ablauf ermöglicht.

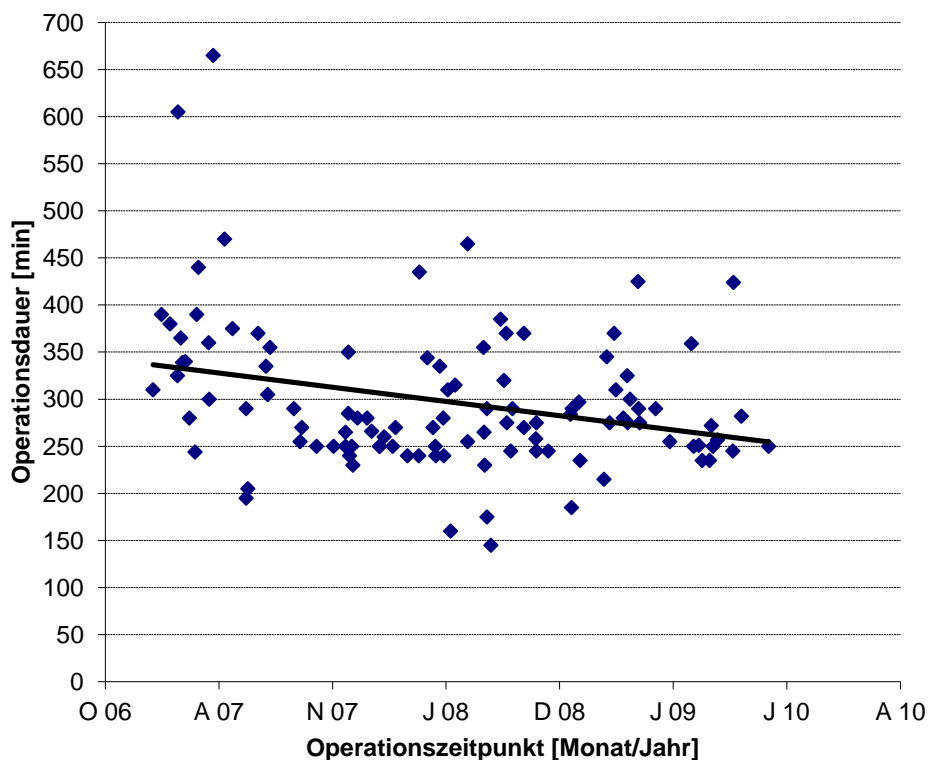


Abbildung 5.1: Operationsdauer VALRH 01/2007-12/2009

5.2.2 Anzahl der entfernten pelvinen und paraaortalen Lymphknoten

Bei operablen Zervixkarzinomen ab FIGO-Stadium IA1 L1 und generell ab IA2 ist eine systematische radikale pelvine Lymphonodektomie indiziert (104). Um diesen Eingriff als systematisch radikal bezeichnen zu können, sollten mindestens 20 Lymphknoten entfernt werden. Diese Anzahl wird in der Literatur als Goldstandard angegeben (105,106) und in aktuellen Leitlinien empfohlen (104).

Die Einführung und Etablierung der laparoskopischen radikalen pelvinen und später auch paraaortalen Lymphonodektomie in den späten 1980ern und frühen 1990ern legte den Grundstein für die minimal-invasive Behandlung des Zervixkarzinoms (69,107).

Dieser Teilschritt ist bei den unterschiedlichen Methoden der anschließenden radikalen Hysterektomie (LARVH, VALRH, TLRH, RRH) im Wesentlichen vergleichbar. Für die durchschnittliche Anzahl pelvin entfernter Lymphknoten war somit ein vergleichbarer Wert für die LARVH und VALRH zu erwarten (22,5 vs. 22,1).

Konnte zu Beginn der laparoskopischen pelvinen Lymphonodektomie die erforderliche Anzahl von 20 Lymphknoten bereits zum Großteil geboten werden (53,108), fällt bei vielen Publikationen zur LARVH auf, dass hier die Vorgabe von 20 häufig nicht erreicht wird (87,88,90,91,109,110). Auch bei der TLRH liegt die Anzahl der pelvinen Lymphknoten noch häufig unter der geforderten 20 (26,72,111). Somit entspricht ein Mittelwert von 21 Lymphknoten bei den 109 Patientinnen des VALRH-Kollektivs eher dem oberen Durchschnitt.

Die pelvine Lymphonodektomie ermöglicht vor allem ein optimales operatives Staging, um bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen die Operation abbrechen zu können. Nur so erhält die Patientin die optimale Therapie und wird vor der deutlich erhöhten Morbidität einer Radiochemotherapie zusätzlich zu einer radikalen Operation bewahrt (97).

Die Radikalität der paraaortalen Lymphonodektomie ist nicht so klar definiert wie die der pelvinen Lymphonodektomie. Nach den aktuellen DGGG-Leitlinien ist die systematische radikale paraaortale Lymphonodektomie beim Zervixkarzinom ab FIGO-Stadium IB2 bis IIB initial bis kaudal der A. mesenterica inferior indiziert. Lassen sich hier tumorbefallene Lymphknoten nachweisen, sollte die Lymphonodektomie bis zum Nierenstiel ausgedehnt werden. Sind auch diese Lymphknoten befallen, ist die Operation zu beenden (104).

In vielen Studien zur laparoskopischen radikalen Hysterektomie beim Zervixkarzinom wurde auf die paraaortale Lymphonodektomie komplett verzichtet oder teils nur ein Sampling durchgeführt (74). Bezüglich der Radikalität erfolgten die Lymphknotenentfernungen teils bis zur A. mesenterica inferior (55,112,113), teils bis zur A. renalis sinister (114,115). Somit gestaltet sich eine Einordnung der vorliegenden Ergebnisse in die Literatur als schwierig.

Hertel verzeichnet im Mittel bei seinen Daten für die paraaortale Lymphonodektomie im Rahmen der LARVH acht entfernte Lymphknoten, bei der VALRH waren es 16. Auch bei der

Matched-Pairs Analyse erhielten wir diese Mittelwerte, die statistisch einen hoch signifikanten Unterschied aufweisen.

Nach aktuellen Leitlinien sollten, um die paraaortale Lymphonodektomie als systematisch radikal bezeichnen zu können, mindestens zehn Lymphknoten entfernt werden (104).

Zu der geforderten Lymphknotenanzahl von zehn konnte Köhler 2004 in einer Literaturübersicht aufzeigen, dass in der klinischen Realität dieser theoretisch geforderte Wert häufig unterschritten wird: die Anzahl der paraaortal entfernten Lymphknoten lag zwischen 3,7 und 12,1, nur zwei Studien boten Zahlen von 19 und 20 (97).

Die vorliegende Anzahl von durchschnittlich 16 entfernten paraaortalen Lymphknoten bei der VALRH liegt somit deutlich über dem Durchschnitt, was sich folgendermaßen erklären lässt:

Die radikale paraaortale Lymphonodektomie ist operativ deutlich anspruchsvoller als die radikale pelvine Lymphonodektomie und weist eine entsprechend flachere Lernkurve auf. Köhler beschreibt 2003, dass in den Anfängen der onkologischen minimal invasiven Therapie erst nach mehr als 100 durchgeführten Operationen eine stabile Anzahl von 15 Lymphknoten laparoskopisch paraaortal gewonnen werden konnte (97). Somit wundert es nicht, dass gerade in den Anfängen der gynäkologisch-onkologischen Laparoskopie die Anzahl der paraaortal entfernten Lymphknoten deutlich niedriger ausfiel (96,98).

Mit zunehmender operativer Erfahrung konnte eine klare Verbesserung erzielt werden, was bei den Daten von Hertel et al. eindrücklich zu sehen ist. Konnten bei den ersten 20 paraaortal lymphonodektomierten Patientinnen im Durchschnitt nur vier Lymphknoten entfernt werden, so waren es nach etwa 100 erfolgten Eingriffen stets über zehn. Bei den Daten zur VALRH zeigt sich bereits von Beginn an eine konstante Lymphknotenanzahl von mindestens 15, was mit der langjährigen laparoskopischen Erfahrung der drei Operateure zu begründen ist.

Die Anzahl der onkologisch geforderten Lymphknoten kann also sowohl pelvin als auch paraaortal bei der VALRH geboten werden. Der Operationsschritt der pelvinalen laparoskopischen Lymphonodektomie lässt sich gut mit dem anderer Methoden wie der LARVH oder TLRH vergleichen, da sich dieser Teilschritt im Wesentlichen nicht unterscheidet. So überrascht es nicht, dass hier im Verlauf der Jahre bei allen laparoskopischen Methoden zur Behandlung des Zervixkarzinoms immer bessere Ergebnisse erzielt werden konnten (Verkürzung der Operationsdauer, Anzahl der entfernten Lymphknoten). Die Operateure mussten auch bei Einführung einer neuen Methode zur Entfernung des Uterus und der Parametrien den Teilschritt

der laparoskopischen Lymphonodektomie nicht neu erlernen. Besonders deutlich ist diese Entwicklung bei der pelvinen Lymphonodektomie, die sich in den meisten Studien bezogen auf die Anzahl der entfernten LK nicht signifikant unterscheidet, da sie relativ rasch zu erlernen ist. Unterschiede treten erst bei der schwerer zu erlernenden paraaortalen Lymphonodektomie zutage.

5.2.3 Intraoperative Komplikationen

Bei der VALRH erfolgt die radikale Hysterektomie fast ausschließlich unter videoendoskopischer Sicht, was ein präziseres Präparieren vor allem im Bereich der gefährdeten Blase und Ureteren ermöglicht. So war bei der Auswertung der vorliegenden Daten im Vergleich zur LARVH, bei der größere Abschnitte der Operation über den vaginalen Zugangsweg erfolgen, eine reduzierte intraoperative Komplikationsrate zu erwarten.

Bei der VALRH konnten bei den 109 Patientinnen intraoperativ keine Komplikationen verzeichnet werden. Im Vergleich zu der Komplikationsrate von 14,5% des Patientenkollektivs von Hertel ist das ein deutlicher Unterschied. Auch Malur, Sahrma und Steed nennen intraoperative Komplikationsraten der LARVH von 11,4-13% (65,98,116).

Bei der laparoskopischen und auch offenen radikalen Hysterektomie ist besonders das Risiko von Blasen- und Ureterverletzungen aufgrund der anatomischen Nähe des Uterus und der Parametrien hoch.

In der Matched-Pairs Analyse stehen je eine Blasen- und Ureterverletzung bei der LARVH keiner bei der VALRH gegenüber. Insgesamt beträgt die intraoperative urologische Komplikationsrate bei allen 200 Patientinnen von Hertel 5,3%. Ein Wert, der repräsentativ für diese Methode steht (87-90,98,109,117,118).

Im Vergleich zu der seit Jahrzehnten etablierten abdominalen Wertheim-Meigs-Operation mit Prozentzahlen von 2-5,7% ist die intraoperative urologische Komplikationsrate bei der LARVH deutlich erhöht, was als ein schwerwiegender Nachteil gegenüber der Laparotomie gewertet werden muss (87,92,119). Als mit Beginn der 1990er eine weitere laparoskopisch durchgeführte radikale Hysterektomie, die TLRH, etabliert wurde, konnte die intraoperative urologische Komplikationsrate zwar leicht, jedoch noch nicht signifikant gesenkt werden. Hier konnten Werte zwischen 0 und 9% erreicht werden (71,72,74,99,101-103,111,119-125). Ähnliche Ergebnisse bot die RRH (92,126-131).

Bei dem VALRH-Kollektiv von 109 Patientinnen traten weder intraoperative urologische noch andere Komplikation wie die sonst häufig genannten Gefäßverletzungen auf. In diesem Zusammenhang muss allerdings erwähnt werden, dass es keine vergleichenden Studien zur VALRH gibt und weitere Datenauswertungen in Zukunft werden folgen müssen, um diese positive Ergebnisse zu bestätigen.

Weder bei der VALRH noch den 200 Patientinnen, die eine LARVH erhielten, erfolgte eine Konversion von Laparoskopie zu Laparotomie. Im Vergleich zu den publizierten Daten für laparoskopische radikale Hysterektomien ist das ein sehr gutes Ergebnis: für die LARVH werden Konversionsraten bis 14% (26,87,91,98,132), für die TLRH bis 10,5% (72,99,103,120,122), für die RRH bis 5% angegeben (130).

Die VALRH bietet also im Vergleich zur LARVH erwartungsgemäß aber auch zu den übrigen etablierten laparoskopischen radikalen Hysterektomien in Bezug auf die intraoperativen Komplikationen und die Konversionsrate ein vielversprechendes Ergebnis, welches es in Zukunft durch größere Patientenzahlen noch zu bekräftigen gilt.

5.2.4 Postoperative Komplikationen

Unter dem Begriff der postoperativen Komplikationsrate sind Ereignisse zusammengefasst, die einerseits in direkten Zusammenhang mit einer Operationstechnik stehen, wie z.B. die Revisionshäufigkeit und die im Rahmen radikaler Hysterektomien häufig auftretenden urogenitalen Fisteln. Andererseits zählen auch Lungenarterienembolien, Fieber unklarer Genese und seltene Ereignisse wie eine stressinduzierte Kardiomyopathie zu den postoperativen Komplikation, also abnorme Verläufe in der eigentlichen Rekonvaleszenz, die nicht auf eine spezielle Operationstechnik sondern auf den operativen Eingriff an sich zurückzuführen sind.

Bei der VALRH erwarteten wir entsprechend eine mindestens vergleichbare, von der Tendenz eher niedrige postoperative Komplikationsrate, da durch eine verbesserte Operationstechnik nur bedingt Einfluss auf die entsprechenden Ereignisse genommen werden kann.

Weder in der Matched-Pairs-Analyse noch in der Auswertung des gesamten Kollektivs ließ sich ein signifikanter Unterschied der Operationsmethoden in Bezug auf die postoperativen Komplikationen feststellen. Betrachtet man die Daten aller 309 Patientinnen lässt sich bei Hertel eine Komplikationsrate von 16% erheben, bei der VALRH betrug sie 14%.

In der Literatur werden für die LARVH postoperative Komplikationsraten von 7-29% angegeben (65,87,88,90,91,96,98,109,116,132). Jedoch unterscheiden sich die Definitionen, was als postoperative Komplikation gilt, von Autor zu Autor (88). Es gibt bedauerlicherweise keinen Standard, der so optimale Voraussetzungen für einen Vergleich unterschiedlicher Publikationen bieten könnte.

Um die von Hertel als postoperative Komplikation genannten Parameter denen bei der VALRH zum besseren Vergleich anzupassen, berücksichtigten wir die als leichte Komplikation bewerteten nicht fiebrigen Harnwegsinfektionen nicht bei der Auswertung. Auch bei Marchiole, Park und Boggess zählten diese Ereignisse nicht mit zu den postoperativen Komplikationen (88,100,126).

Wie schon bei den intraoperativen Komplikationen hervorgehoben wurde, ist das urologische Verletzungsrisiko bei der radikalen Hysterektomie hoch. Ist es intraoperativ zu keiner direkten Verletzung der Harnblase oder des Ureters gekommen, so können sich postoperativ vesikovaginale oder ureterovaginale Fisteln bilden. Pomel gibt für die radikale Hysterektomie in einer Literaturübersicht ein durchschnittliches Risiko von 0-12,8% an (111). Das Risiko für Fisteln zwischen Harnblase und Vagina ist nach vorangegangener Radiatio deutlich erhöht, ebenso kann z.B. eine intraoperative partielle Läsion der Blasenwand durch radikales Präparieren oder eine thermische Schädigung mit konsekutiver Nekrose ursächlich sein. Ureterovaginale Fisteln werden vor allem durch die radikale Freilegung des Ureters mit entsprechender Devaskularisierung oder auch thermische Schäden bedingt, die dann sekundär zu einem Gewebsuntergang führen.

Beide hier einander gegenübergestellte Kollektive boten nur einen geringen Prozentsatz an urogenitalen Fisteln. Bei Hertel werden als Folge der radikalen Hysterektomie je eine ureterovaginale und eine vesikovaginale Fistel aufgeführt. Bei der VALRH beobachteten wir postoperativ drei Ureterscheidenfisteln. Die Zahlen von Hertel decken sich mit denen für die LARVH in der Literatur angegebenen 1-2% (65,103,133). Die VALRH liegt mit 2,8% etwas über diesen Angaben. Zwei von den drei betroffenen Frauen wurden mit dem Operationssystem „da Vinci®“ behandelt, was die etwas erhöhte Rate an Fistelbildungen aufgrund der noch nicht beendeten Lernphase erklären könnte.

Bei der Matched-Pairs Analyse mussten bei der LARVH zwei Patientinnen, bei der VALRH vier Patientinnen revidiert werden. Betrachtet man die Daten aller 309 Patientinnen beträgt das Verhältnis 7 zur 4 bzw. 3,5 zu 3,7% (LARVH vs. VALRH). Im Literaturvergleich liegen diese

Zahlen im Normbereich. So werden für die LARVH 2,7-6,6% (88,110,117) und für die TLRH 0-6% (71,120,123,124) genannt.

Die postoperative Dehiszenz des Scheidenendes ist eine Komplikation, die bei den laparoskopischen radikalen Hysterektomien vor allem bei der RRH auftritt. Hier liegt die Rate bei 3,1-21% (127,129,130). Bei der VALRH und LAVRH verzeichneten wir je nur eine Dehiszenz des Vaginalstumpfes. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass bei diesen Methoden das Scheidenende von vaginal verschlossen wird.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass in beiden statistischen Auswertungen kein signifikanter Unterschied zwischen den Methoden festgestellt werden konnte. Die als postoperativen Komplikationen erfassten Ereignisse zeigen sich mit den Daten der Literatur zur TLRH und RRH vergleichbar.

5.2.5 Intraoperativer Blutverlust und Notwendigkeit von perioperativen Bluttransfusionen

Eine signifikante Verringerung des intraoperativen Blutverlustes ist einer der wesentlichen Vorteile der laparoskopischen radikalen Hysterektomien im Vergleich zur Laparotomie. Das konnten zahlreiche Studien der unterschiedlichen minimal-invasiven Methoden belegen (87,92,99,116,120,125,126,134).

Somit war bei der Gegenüberstellung zweier laparoskopischer Operationstechniken zur Behandlung des Zervixkarzinoms, hier der VALRH und LARVH, zumindest ein vergleichbarer Wert zu erwarten.

Bei der VALRH betrug der durchschnittliche postoperative Abfall des Hämoglobinwertes am 1.-2. postoperativen Tag -1,9g/dl, bei der LARVH -3,2g/dl. In der Matched-Pairs-Analyse bedeutete das keinen signifikanten Unterschied, jedoch ist eine Tendenz zur Verringerung des Blutverlustes bei der VALRH zu erkennen. Bei der Auswertung des gesamten Kollektivs konnten wir entsprechend der größeren Fallzahl einen signifikanten Unterschied zugunsten der VALRH feststellen.

Ein ebenso deutlicher Unterschied ist bei der Notwendigkeit der perioperativen Bluttransfusionen zu sehen. Bei der LARVH erhielten 19% der Patientinnen perioperativ Erythrozytenkonzentrate, bei der VALRH waren es nur 2%. Dieses Ergebnis zeigt in Zusammenschau mit dem signifikanten Unterschied beim postoperativen Abfall des Hb-Wertes,

dass die VALRH ein Operationsverfahren ist, das einen deutlich geringeren Blutverlust für die Patientin nach sich zieht.

Bei der VALRH betrug der mittlere Blutverlust 121ml (10-400). Da bei dieser Methode ein Großteil des Eingriffs ähnlich wie bei der TRLH und RRH laparoskopisch erfolgt, waren hier ähnliche Zahlen zu erwarten. Denn vergleicht man dieses Ergebnis der VALRH mit den Daten anderer Studien, so fällt auf, dass je höher der laparoskopische Anteil einer Operation ist, der intraoperative Blutverlust umso geringer ausfällt. Den Blutverlust gering zu halten gelingt hier in der Regel besser, da Blutungen durch das genauere Darstellen der Blutgefäße vorgebeugt und Blutungsquellen früher lokalisier- und stillbar sind. Das gelingt bei der vaginalen Präparation, wie sie relativ ausgedehnt bei der LARVH erfolgt, nicht.

Liegen die Angaben bei der LARVH noch zwischen 350-950ml, so variieren sie bei der TLRH zwischen 170 und 370ml, bei der RRH zwischen 78-300ml (87,118-120,129,131).

Somit zeigt sich im Vergleich der VALRH mit der LARVH ein deutlich geringerer intraoperativer Blutverlust, was sowohl anhand des postoperativen Abfalls des Hämoglobinwertes als auch der Rate an perioperativ erfolgten Bluttransfusionen deutlich wird.

5.2.6 Postoperative Blasenkatheterverweildauer

Bei der radikalen Hysterektomie sind je nach Radikalität des Eingriffs vor allem Schäden der pelvinen parasympathische Nervenfasern und des Plexus pelvicus zu erwarten. Das Risiko einer Verletzung mit konsekutiver Blasendysfunktion steigt mit dem Ausmaß der pararektalen und präsakralen Präparation sowie der Länge der zu resezierenden Vaginalmanschette (135). Wird bei der LARVH noch ein Teil des parametranen Gewebes im Rahmen des vaginalen Operationsschritts entfernt, geschieht dies bei der VALRH vollständig laparoskopisch und damit unter optimaler Sicht. Die Blase betreffende Nervenfasern können so besser visualisiert und entsprechend geschont werden.

Zur Beurteilung der postoperativen Blasenfunktion wurde hier die Blasenkatheterverweildauer herangezogen. Bei der Auswertung der Ergebnisse beider Operationsmethoden zeigt sich so erwartungsgemäß in der Matched-Pairs-Analyse und Auswertung des Gesamtkollektivs ein signifikanter Unterschied der Blasenkatheterverweildauer.

Hertel gibt bei seiner Auswertung der LARVH eine durchschnittliche postoperative Liegedauer des Katheters von 11 Tagen an (66). Das ist im Vergleich mit anderen Studien zur LARVH ein

vergleichbarer Wert. So nennt Nam einen durchschnittlichen Wert von 7, Pahisa 9, Steed 10 und Park sogar 18 Tage (65,90,92,133). Jedoch muss erwähnt werden, dass die Blasenkateterverweildauer in zahlreichen Studien zur laparoskopischen radikalen Hysterektomie nicht mit der Wiederaufnahme einer suffizienten Blasenfunktion korreliert, da z.B. bei Pomel und Marchiole der transurethrale Katheter standardisiert nach einer festgelegten Anzahl von Tagen entfernt wird (88,111). Die Patientinnen wurden in diesen Fällen sonographisch nachkontrolliert bzw. zur Bestimmung des Restharnvolumens ein Einmalkatheter durchgeführt, mit entsprechend erhöhtem Risiko für Harnwegsinfektionen.

Bei der VALRH erhielten alle Patientinnen standardisiert einen suprapubischen Katheter, der erst bei einem Restharnvolumen von weniger als 50ml entfernt wurde. Das ist im Vergleich zu den meisten anderen Studien, die als normale Blasenfunktion einen Restharn von weniger als 100ml definieren, ein sehr niedrig angesetzter Wert (88,90,100,119). Trotzdem betrug die durchschnittliche Anzahl der Tage bis zur Entfernung des Katheters bei den 109 Patientinnen nur acht Tage.

Zusammenfassend ist also festzuhalten, dass die signifikant verkürzte Blasenkateterverweildauer und somit frühere Wiederherstellung der Blasenfunktion ein Vorteil der VALRH zur LARVH ist, was mit einem nervenschonenderen Verfahren durch ein vollständiges laparoskopisches Präparieren zu begründen ist.

5.2.7 Krankenhausliegedauer

Die Krankenhausliegedauer ist ein in der Literatur häufig angewandter Parameter beim Vergleich unterschiedlicher Operationsmethoden, der einen Hinweis auf den mehr oder minder ausgedehnten Erholungsprozess geben soll. Vergleicht man die abdominale radikale Hysterektomie mit laparoskopischen Methoden konnte in zahlreichen Studien eine signifikante Verkürzung der Krankenhausliegedauer nachgewiesen werden (90,92,98,99,102,120,126,134). Da hier in der Regel Kollektive verglichen wurden, die in gleichen Einrichtungen und vor allem Ländern behandelt wurden, kann von einer tatsächlichen Verkürzung der stationären Behandlung nach laparoskopischen Eingriffen ausgegangen werden.

Die auf unterschiedlichen Gesundheitssystemen beruhende durchschnittliche postoperative stationäre Behandlung unterscheidet sich zum Teil deutlich, so dass ein Vergleich dieses Parameters auf internationaler Ebene schwierig ist. In den Vereinigten Staaten und Kanada werden die Patientinnen nach laparoskopischen radikalen Hysterektomien in der Regel sehr früh

entlassen (1-3 Tage), teils auch noch mit einliegenden Blasenkathe tern und/oder Drainagen, die dann in den Folgetagen nachstationär entfernt werden (65,74,122). In Südkorea und China beträgt die Krankenhausliegedauer hingegen beträchtliche 12-15 Tagen, was die Autoren in Korea auf das Krankenversicherungssystem und die dortige Kultur zurückführen (26,92,119).

In der Matched-Pairs-Analyse konnten wir einen signifikanten Unterschied in der Krankenhausliegedauer zugunsten der VALRH nachweisen, die Auswertung des Gesamtkollektivs bekräftigte dieses Ergebnis. Das spricht für eine für die Patientin verträglichere Operationsmethode mit weniger postoperativen Komplikationen, die einen Krankenhausaufenthalt über das normale Maß verlängern. Beide Kollektive wurden zwar an unterschiedlichen Kliniken aber in Deutschland behandelt, so dass generell vergleichbare Bedingungen bezogen auf die Dauer der postoperativen stationären Behandlung vorliegen.

5.2.8 Adjuvante Therapie

In der Therapie des frühen Zervixkarzinoms sind die operative Behandlung und die Radiatio sowohl in Bezug auf die Komplikationsrate als auch das onkologische Outcome als gleichwertig zu beurteilen, wie zuletzt Landoni 1997 in einer randomisierten Studie nachweisen konnte. Die höchste Morbidität boten die Patientinnen, die operiert und zusätzlich bestrahlt wurden (30).

Das Ziel jeder operativen Methode zur Behandlung des frühen Zervixkarzinoms sollte es also sein, möglichst nur die Patientinnen auszuwählen, die anschließend keiner adjuvanten Therapie mehr bedürfen. Das operative, möglichst laparoskopische Staging ist ideal, um herauszufinden, wer von einer radikalen Hysterektomie profitiert (97).

Bei der VALRH erhielten abzüglich der zwei Patientinnen mit einem neuroendokrinen Tumor und der vier mit im Schnellschnitt unentdeckten Lymphknotenmetastasen 12,8% eine adjuvante Therapie. Bei der LARVH betrug die Rate der adjuvanten Therapien 51,5%, d.h. dass hier mindestens jede zweite Patientin das erhöhte Risiko der kombinierten Morbidität von Operation und Anschlussbehandlung trägt. Vergleicht man diese Zahlen mit denen in der Literatur, so wird das Ziel eine Kombination beider Therapieformen durch eine optimale Auswahl der Patientinnen möglichst zu vermeiden, bei der VALRH zumindest annähernd erreicht. Für die LARVH liegt die Rate an adjuvanten Therapien bei 6,7-28,6% (88,132), für die TLRH bei 9-47% (103,127), für die RRH bei 12,5-34% (127,136).

Jedoch muss bei diesen Zahlen verschiedener Studien bedacht werden, dass die Indikationen zur adjuvanten Therapie unterschiedlichen Richtlinien unterliegen. Entscheidend ist also, dass das

onkologische Outcome der Methoden zur Behandlung des frühen Zervixkarzinoms keine signifikanten Unterschiede aufweist (vgl. Kap. 5.2.9).

5.2.9 Onkologisches Follow-up

Bei der Entwicklung neuer onkologischer Operationstechniken ist ein entscheidender Punkt, dass sich das onkologische Outcome im Vergleich zu etablierten Methoden auf keinen Fall verschlechtert sondern mindestens gleichwertige oder bessere Ergebnisse bietet. In zahlreichen Studien konnte bereits klar nachgewiesen werden, dass die laparoskopischen radikalen Hysterektomien LARVH, TLRH und RRH zur abdominalen Methode in Bezug auf das onkologische Outcome keinen Nachteil bieten (87,89,119,129,131).

Bei der Auswertung der vorliegenden Follow-up-Daten zur VALRH war im Vergleich zur LARVH entsprechend kein Unterschied zu finden. Bei einem medianen Follow-up von 60 Monaten ließ sich für die VALRH mit der Kaplan-Meier-Methode eine 5-Jahres-Überlebensrate von 96% (OS) ermitteln. 92% der Patientinnen sind nach dem gleichen Intervall rezidivfrei (RFS). Im Vergleich zur LARVH (OS=82%, RFS=80%) liegt ein signifikanter Unterschied sowohl für das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben vor.

Das Gesamtüberleben umfasst alle Tumorstadien, so dass eine weitere Aufschlüsselung der Daten erforderlich war, um das signifikante Ergebnis zu objektivieren.

In beiden Kollektiven stellt das Tumorstadium pT1b1 die mit Abstand größte Unterkategorie dar (Abbildung 4.2): hier betrug die 5-Jahresüberlebensrate für die VALRH 95%, für die LARVH 91%. Ein signifikanter Unterschied liegt nicht vor. Auch für das rezidivfreie Überleben ermittelten wir nach fünf Jahren keine signifikant unterschiedlichen Werte: 93 vs. 88%.

Das Tumorstadium pT1b1 ist das Tumorstadium, dass in fast allen Studien zur laparoskopischen radikalen Hysterektomie vornehmlich eingeschlossen wird (75,87,100). Selten wurden Tumorstadien ab pT2a oder höhergradig operativ im Rahmen dieser Studien behandelt. Für die LARVH finden sich in der Literatur Angaben zum Gesamtüberleben, die mit den Ergebnissen für die VALRH vergleichbar sind: für die 5-Jahresüberlebensrate geben sowohl Marchiole und Nam 95% an, für das rezidivfreie Überleben 95 und 93% (88,89). Langzeitstudien zur TLRH bieten ähnliche Werte: 5-Jahresüberlebensraten 94-96%, rezidivfreies Überleben nach fünf Jahren 90-92% (103,111). Für die RRH existieren bis dato leider kaum entsprechende Publikationen mit vergleichbar langem Follow-up.

Das LARVH-Kollektiv, das hier zum Vergleich mit der VALRH herangezogen wurde, schließt zu etwa einem Viertel Patientinnen mit dem Tumorstadium pT2b oder höher ein (23% pT2b). Entsprechend schlechtere Ergebnisse für das Langzeitüberleben sind zu erwarten. So betrug die 5-Jahres-Überlebensrate für das Tumorstadium pT2b bei der LARVH nur noch 65%, die rezidivfreie Überlebensrate 58%. Der relativ hohe Anteil an Patientinnen mit einem höhergradigen Tumorleiden in diesem LARVH-Kollektiv im Vergleich zu anderen Studien, erklärt die entsprechend schlechteren Langzeitergebnisse für das Gesamtüberleben und auch den als signifikant ermittelten Unterschied zur VALRH.

Zu diskutieren ist also nicht die onkologische Sicherheit, da die Ergebnisse aufgeschlüsselt nach Tumorstadien als gleichwertig zu beurteilen sind. Zu diskutieren ist, welche Einschlusskriterien für die laparoskopischen radikalen Hysterektomien zu wählen sind, um die Patientin zu identifizieren, für die diese Methoden die optimale Therapie bedeuten.

Ein Tumorstadium ab pT2b gilt als Hochrisikofaktor und zieht entsprechend eine adjuvante Behandlung nach sich. Wie zuvor bereits ausführlich in Kapitel 5.2.8 erläutert, gilt es genau diese Patientinnen möglichst vor der definitiven operativen Therapie zu erkennen, um die erhöhte Morbidität einer doppelten Therapie zu vermeiden.

Es ist also festzuhalten, dass der signifikante Unterschied im Gesamtüberleben und rezidivfreien Überleben zwischen den beiden Methoden zugunsten der VALRH durch den hohen Anteil an höhergradigen Tumorstadien im LARVH-Kollektiv zu begründen ist. Aufgeschlüsselt nach Tumorstadien ergibt sich für die größte Unterkategorie pT1b1 das erwartete vergleichbare Ergebnis. Bei optimaler Auswahl der Patientinnen ist somit die Wahrung der onkologischen Sicherheit für die VALRH im Vergleich zur LARVH gegeben.

6 Zusammenfassung

Für die operative Behandlung des invasiven Zervixkarzinom konnten als Alternative zur radikalen abdominalen Hysterektomie nach Wertheim-Meigs seit Ende der 80er Jahre laparoskopische Methoden wie die laparoskopisch assistierte radikale vaginale Hysterektomie (LARVH), die totale laparoskopische radikale Hysterektomie (TLRH) und die roboterassistierte radikale Hysterektomie (RRH) etabliert werden. Gegenüber der Laparotomie bieten sie ohne Gefährdung der onkologischen Sicherheit Vorteile wie eine Verringerung des Blutverlustes und der Krankenhausliegedauer, eine schnellere Erholung der Patientin sowie ein besseres kosmetisches Ergebnis. Ein Nachteil der LARVH ist jedoch die hohe Rate an urologischen Komplikationen.

Von Januar 2007 bis Dezember 2009 erhielten 109 Patientinnen an der Charité Berlin aufgrund eines Zervixkarzinoms eine vaginal assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie (VALRH). Diese Methode stellt eine Weiterentwicklung der laparoskopischen radikalen Hysterektomie dar: nach dem laparoskopischen Staging zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen wird transvaginal eine tumoradaptierte Vaginalmanschette gebildet, die den Tumor sicher vom umgebenden Gewebe separiert, anschließend erfolgt die laparoskopische radikale Hysterektomie.

Ziel dieser Arbeit war es, die perioperativen Daten und Komplikationsraten der VALRH denen der LARVH gegenüber zu stellen. Ein besonderes Interesse galt dabei den urologischen Komplikationen als wesentlicher Bestandteil der perioperativen Morbidität sowie dem onkologischen Outcome und der daraus abzuleitenden onkologischen Sicherheit beider Operationsmethoden.

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden 200 Patientinnen, die von August 1994 bis Juni 2002 von den gleichen Operateuren eine LARVH erhielten, mit dem VALRH-Kollektiv verglichen. Als statistische Methoden kamen der Chi²- bzw. McNemar- und t-Test bei einer Matched-Pairs-Analyse und anschließender Auswertung des gesamten Datensatzes zur Anwendung. Die Überlebenszeitanalyse anhand des Gesamtkollektivs erfolgte nach der Kaplan-Maier-Methode und dem Logrank-Test. Beide Kollektive waren vergleichbar in Bezug auf Alter, BMI und Tumorhistologie.

Bei der Gegenüberstellung zeigte sich die Operationsdauer (333 vs. 296 min) trotz einer zusätzlichen intraoperativen Umlagerung bei der VALRH signifikant verkürzt. Die Anzahl der entfernten pelvinen Lymphknoten (22 vs. 21) ist vergleichbar.

Im Gegensatz zur LARVH traten bei der VALRH keine intraoperativen Komplikationen auf (15% vs. 0%), die perioperative urologische Komplikationsrate war bei der LARVH signifikant höher (15% vs. 3%). Die postoperative Komplikationsrate wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Methoden auf (16% vs. 14%).

Signifikante Unterschiede konnten bei der Anzahl der paraaortal entfernten Lymphknoten (8 vs. 16), der Notwendigkeit perioperativer Bluttransfusionen (19% vs. 2%), dem postoperativen Hämoglobinabfall (-3,2 vs. -1,9g/dl), der Blasenkateterverweildauer (14 Tage vs. 8 Tage), - sowie der Krankenhausliegedauer (14 Tage vs. 10 Tage) beobachtet werden.

Bei einem medianen Follow-up von 60 Monaten ließ sich bezogen auf die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit des Langzeit- und rezidivfreie Überlebens für das Tumorstadium pT1b1 kein signifikanter Unterschied zwischen der LARVH und der VALRH darstellen (OS= 91% vs. 95%, RFS= 88% vs. 93%).

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass die VALRH durch die signifikante Absenkung der perioperativen und vor allem der urologischen Komplikationsrate unter Einhaltung der onkologischen Sicherheit deutliche Vorteile gegenüber der LARVH bietet. Sie stellt neben der TLRH und RRH eine überzeugende laparoskopische Alternative zur etablierten abdominalen operativen Behandlung des frühen Zervixkarzinoms bis FIGO-Stadium IB2 dar. Die VALRH bietet durch die Bildung einer tumoradaptierten Vaginalmanschette zudem als einzige laparoskopische Methode den Vorteil, dass der Tumor nicht direkt manipuliert wird und die Streuung von Tumorzellen so unterbunden werden kann.

Weitere Studien, die die VALRH mit den anderen Methoden der radikalen Hysterektomie vergleichen, sind notwendig, um die bisher vielversprechenden Ergebnisse zu bekräftigen.

Literaturverzeichnis

1. Traut HF, Papanicolaou GN. Cancer of the Uterus: The Vaginal Smear in Its Diagnosis. *Cal West Med* 1943;59:121-2.
2. Engel J, Schubert-Fritschle G. Epidemiologie des Zervixkarzinoms. Manual Zervixkarzinom Tumorzentrum München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 3. ed. München: W.Zuckschwerdt Verlag, 2004:1-14.
3. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8 ed. Berlin: Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2012.
4. Rotkin ID. A comparison review of key epidemiological studies in cervical cancer related to current searches for transmissible agents. *Cancer Res* 1973;33:1353-67.
5. zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976;36:794.
6. Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer* 2000;87:221-7.
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
8. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
9. Robert-Koch-Institut. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* 2007;12:97 ff.
10. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med. United States*, 2007:1928-43.
11. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med. United States*, 2007:1915-27.
12. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet. England*, 2009:301-14.
13. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 2000;82:1332-8.
14. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.

15. Burk RD, Kelly P, Feldman J, et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis* 1996;23:333-41.
16. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
17. Alfsen GC, Thoresen SO, Kristensen GB, Skovlund E, Abeler VM. Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinoma reveals increasing incidence rates of endometrioid tumors in all age groups: a population based study with review of all nonsquamous cervical carcinomas in Norway from 1966 to 1970, 1976 to 1980, and 1986 to 1990. *Cancer* 2000;89:1291-9.
18. Schwartz SM, Weiss NS. Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in the United States. *Am J Epidemiol* 1986;124:1045-7.
19. Efeyan A, Serrano M. p53: guardian of the genome and policeman of the oncogenes. *Cell Cycle* 2007;6:1006-10.
20. Lazo PA. The molecular genetics of cervical carcinoma. *Br J Cancer* 1999;80:2008-18.
21. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl 1:S43-103.
22. Sartori E, Tisi G, Chiudinelli F, La Face B, Franzini R, Pecorelli S. Early stage cervical cancer: adjuvant treatment in negative lymph node cases. *Gynecol Oncol* 2007;107:S170-4.
23. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:1144-51.
24. Chen RJ, Lin YH, Chen CA, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY. Influence of histologic type and age on survival rates for invasive cervical carcinoma in Taiwan. *Gynecol Oncol* 1999;73:184-90.
25. Ayhan A, Al RA, Baykal C, Demirtas E, Yuce K. A comparison of prognoses of FIGO stage IB adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:279-85.
26. Lee SW, Nam JH, Kim DY, et al. Unfavorable prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a retrospective matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer*;20:411-6.
27. Hillmanns P HH. Das frühinvasive Karzinom der Zervix. *Frauenarzt* 2004;45/4:335-338.
28. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:197-204.

29. Kindermann G. Die Ausbreitung des Zervixkrebses. Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme, 1988:pp. 14.100–14.113.
30. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-40.
31. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-48.
32. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53.
33. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-43.
34. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-61.
35. Beckmann MW. Stadienabhängige Therapie. Interdisziplinäre S2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. Frankfurt, 2004:19-21.
36. Hantschmann P. Stadienbezogene Therapieoptionen beim Zervixkarzinom. In: Hillemanns P, ed. *Manual Zervixkarzinom Tumorzentrum München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. ed. München: W.Zuckschwerdt Verlag, 2004:62-68.
37. Sturdza. Brachytherapie des Zervixkarzinoms. *Gynäkologe* 2009;42:941-948.
38. Park RC, Thigpen JT. Chemotherapy in advanced and recurrent cervical cancer. A review. *Cancer* 1993;71:1446-50.
39. Tierney JF, Stewart LA, Parmar MK. Can the published data tell us about the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cancer of the uterine cervix? *Eur J Cancer* 1999;35:406-9.
40. Dührssen A. Über den Werth der tiefen Cervix- und Scheiden-Dammeinschnitte in der Geburtshilfe. *Zentralblatt Gynäkologie* 1890;14:548-549.
41. Schuchardt K. Eine neue Methode der Gebärmutterextirpation. *Zentralblatt Chirurgie* 1893;20: p. 1121-1126.
42. Pawlik K. Exstirpation des Uterus und des Beckenzellgewebes. *Internationale Klin Rundsch* 1889;(26, 27, 29): p. 1-15.
43. Fischer I. Historischer Rückblick über die Leistungen des 19. Jahrhunderts auf dem Gebiete der Geburtshilfe und Gynäkologie. *Biologie und Pathologie des Weibes*, 1924 – 1929:1467.

44. Staude C. Die Resultate der erweiterten vaginalen Totalexstirpation des Uterus durch doppelseitige Scheidenspaltung bei Collumkarzinom. *Zentralbl Gynäkologie* 1908;32: 1201-1213.
45. Schauta F. Die erweiterte vaginal Totalexstirpation des Uterus beim Collumkarzinom. Wien, J Safar 1908.
46. Amreich I. Zur Anatomie und Technik der erweiterten vaginalen Carcinomoperation. *Arch Gynakol* 1924;1232: p. 497-553.
47. Fauvet E. Die vaginale Operation des Cervixkrebses (Schuchardt-Schauta-Amreich). Berlin, Göttingen, Heidelberg, New York: Springer, 1964.
48. Stoeckel W. Zur Technik der vaginalen Radikaloperation beim Kollumkarzinom. *Zentralbl Gynäkol*, 1931:53-72.
49. Schaller A. [Friedrich Schauta--a teacher in the shadow of his student?]. *Zentralbl Gynakol* 2001;123:175-8.
50. Okabayashi H. Radical abdominal hysterectomy for cancer of the cervix uteri, modification of the Takayama operation. *Surg Gynecol Obstet Gynecol* 1921;33:335-41.
51. Meigs JV. Radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissections; a report of 100 patients operated on five or more years ago. *Am J Obstet Gynecol* 1951;62:854-70.
52. Lelle RJ, Heidenreich W, Schneider J, Morley GW. 100 years radical abdominal operation of cervix carcinoma: in memory of Wertheim's predecessors. *Zentralbl Gynakol* 1995;117:169-74.
53. Childers JM, Hatch K, Surwit EA. The role of laparoscopic lymphadenectomy in the management of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;47:38-43.
54. Querleu D. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1993;51:248-54.
55. Possover M, Krause N, Plaul K, Kuhne-Heid R, Schneider A. Laparoscopic para-aortic and pelvic lymphadenectomy: experience with 150 patients and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1998;71:19-28.
56. Dargent D. A new future for Schauta's operation through pre-surgical retroperitoneal pelviscopy. *European Journal of Gynecology and Oncology* 1987;8:292-296.
57. Ober KG MH, Fauvet E, Schmidt E. Gynäkologische Operationen. In: N. Guleke RZ, ed. *Allgemeine und spezielle chirurgische Operationslehre*. Berlin Heidelberg New York: Springer, 1964:246-248.
58. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44:265-72.
59. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297-303.

60. Köhler C. Zervixkarzinom. Frauenheilkunde up2date, 2008.
61. Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A, Kohler C, Durst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:2943-51.
62. Querleu D. [Radical hysterectomies by the Schauta-Amreich and Schauta-Stoeckel techniques assisted by celioscopy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1991;20:747-8.
63. Canis M, Mage G, Wattiez A, Pouly JL, Manhes H, Bruhat MA. [Does endoscopic surgery have a role in radical surgery of cancer of the cervix uteri?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1990;19:921.
64. Dargent D, Mathevet P. [Radical laparoscopic vaginal hysterectomy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1992;21:709-10.
65. Steed H, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, De Petrillo D, Covens A. A comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and radical abdominal hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93:588-93.
66. Hertel H, Kohler C, Michels W, Possover M, Tozzi R, Schneider A. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:505-11.
67. Schneider A, Possover M, Kamprath S, Endisch U, Krause N, Noschel H. Laparoscopy-assisted radical vaginal hysterectomy modified according to Schauta-Stoeckel. *Obstet Gynecol* 1996;88:1057-60.
68. Altgassen C, Possover M, Krause N, Plaul K, Michels W, Schneider A. Establishing a new technique of laparoscopic pelvic and para-aortic lymphadenectomy. *Obstet Gynecol* 2000;95:348-52.
69. Nezhat CR, Burrell MO, Nezhat FR, Benigno BB, Welander CE. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:864-5.
70. Canis M, Mage G, Pouly JL, et al. Laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995;9:675-89.
71. Uccella S, Laterza R, Ciravolo G, et al. A comparison of urinary complications following total laparoscopic radical hysterectomy and laparoscopic pelvic lymphadenectomy to open abdominal surgery. *Gynecol Oncol* 2007;107:S147-9.
72. Frumovitz M, dos Reis R, Sun CC, et al. Comparison of total laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for patients with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2007;110:96-102.
73. Sert BM, Abeler VM. Robotic-assisted laparoscopic radical hysterectomy (Piver type III) with pelvic node dissection--case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27:531-3.

74. Nezhat FR, Datta MS, Liu C, Chuang L, Zakashansky K. Robotic radical hysterectomy versus total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for treatment of early cervical cancer. *Jsls* 2008;12:227-37.
75. Magrina JF, Zanagnolo VL. Robotic surgery for cervical cancer. *Yonsei Med J. Korea (South)*, 2008:879-85.
76. Ramirez PT, Soliman PT, Schmeler KM, dos Reis R, Frumovitz M. Laparoscopic and robotic techniques for radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol. United States*, 2008:S21-4.
77. Kruijdenberg CB, van den Einden LC, Hendriks JC, Zusterzeel PL, Bekkers RL. Robot-assisted versus total laparoscopic radical hysterectomy in early cervical cancer, a review. *Gynecol Oncol. United States*:334-9.
78. Gottschalk E, Lanowska M, Chiantera V, et al. Vaginal-assisted laparoscopic radical hysterectomy: rationale, technique, results. *JSLs*;15:451-9.
79. Koehler C, Gottschalk E, Chiantera V, Marnitz S, Hasenbein K, Schneider A. From laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy to vaginal assisted laparoscopic radical hysterectomy. *BJOG*;119:254-62.
80. Hertel H, Possover M, Kuhne-Heid R, Schneider A. Laparoscopic lymph node staging of cervical cancer in the 19th week of pregnancy. A case report. *Surg Endosc* 2001;15:324.
81. Oleszczuk A, Kohler C, Paulick J, Schneider A, Lanowska M. Vaginal robot-assisted radical hysterectomy (VRARH) after laparoscopic staging: feasibility and operative results. *Int J Med Robot* 2009;5:38-44.
82. Bortz J. Verfahren zur Überprüfung von Unterschiedshypothesen. *Statistik für Sozialwissenschaftler*. 4 ed. Berlin; Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo; Hong Kong; Barcelona; Budapest: Springer Verlag, 1993.
83. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenzeitschrift* 2007;132:e36-e38.
84. Bühl A. *SPSS 16, Einführung in die moderne Datenanalyse*. 11 ed. München: Pearson Studium, 2008.
85. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rank-Test. *Dtsch Med Wochenzeitschrift* 2007;132:e39-41.
86. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis - part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2011 2011;108(10):163-9.
87. Jackson KS, Das N, Naik R, et al. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy vs. radical abdominal hysterectomy for cervical cancer: a match controlled study. *Gynecol Oncol* 2004;95:655-61.
88. Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's

- operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol* 2007;106:132-41.
89. Nam JH, Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT. Laparoscopic versus open radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: long-term survival outcomes in a matched cohort study. *Ann Oncol*. England, 2011:903-11.
 90. Pahisa J, Martinez-Roman S, Torne A, et al. Comparative study of laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy and open Wertheim-Meigs in patients with early-stage cervical cancer: eleven years of experience. *Int J Gynecol Cancer* 2009;20:173-8.
 91. Sardi J, Vidaurreta J, Bermudez A, di Paola G. Laparoscopically assisted Schauta operation: learning experience at the Gynecologic Oncology Unit, Buenos Aires University Hospital. *Gynecol Oncol* 1999;75:361-5.
 92. Nam EJ, Kim SW, Kim S, et al. A case-control study of robotic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy using 3 robotic arms compared with abdominal radical hysterectomy in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. United States, 2010:1284-9.
 93. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 4 ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2008.
 94. Sert B, Abeler V. Robotic radical hysterectomy in early-stage cervical carcinoma patients, comparing results with total laparoscopic radical hysterectomy cases. The future is now? *Int J Med Robot* 2007;3:224-8.
 95. Nam EJ, Kim SW, Kim S, et al. A case-control study of robotic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy using 3 robotic arms compared with abdominal radical hysterectomy in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. United States:1284-9.
 96. Nam JH, Kim JH, Kim DY, et al. Comparative study of laparoscopico-vaginal radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy in patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92:277-83.
 97. Kohler C, Klemm P, Schau A, et al. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. *Gynecol Oncol*. United States, 2004:52-61.
 98. Malur S, Possover M, Schneider A. Laparoscopically assisted radical vaginal versus radical abdominal hysterectomy type II in patients with cervical cancer. *Surg Endosc* 2001;15:289-92.
 99. Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Moore K, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy using the argon-beam coagulator: pilot data and comparison to laparotomy. *Gynecol Oncol* 2003;91:402-9.
 100. Park NY, Chong GO, Hong DG, Cho YL, Park IS, Lee YS. Oncologic results and surgical morbidity of laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy in the treatment of FIGO stage IB cervical cancer: long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. United States:355-62.

101. Shen Y, Wang Z. Total laparoscopic radical hysterectomy for treatment of uterine malignant tumors: analysis of short-term therapeutic efficacy. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2010;30:375-8.
102. Sobiczewski P, Bidzinski M, Derlatka P, et al. Early cervical cancer managed by laparoscopy and conventional surgery: comparison of treatment results. *Int J Gynecol Cancer. United States*, 2009:1390-5.
103. Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Ballon SC. Laparoscopic radical hysterectomy (type III) with aortic and pelvic lymphadenectomy in patients with stage I cervical cancer: surgical morbidity and intermediate follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:340-8.
104. DGGG. Leitlinien: Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. 2008:17-19.
105. Ferraris G, Lanza A, D'Addato F, et al. Techniques of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in the surgical treatment of cervix carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1988;9:83-6.
106. Benedetti-Panici P SG, Baiocchi G, Greggi S, Manusco S. Technique and feasibility of radical para-aortic and pelvic lymphadenectomy for gynecologic malignancies: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 1991;1:133-40.
107. Querleu D, Leblanc E, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:579-81.
108. Fowler JM, Carter JR, Carlson JW, et al. Lymph node yield from laparoscopic lymphadenectomy in cervical cancer: a comparative study. *Gynecol Oncol. United States*, 1993:187-92.
109. Lee CL, Huang KG, Jain S, Lee PS, Soong YK. Comparison of laparoscopic and conventional surgery in the treatment of early cervical cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:481-7.
110. Morgan DJ, Hunter DC, McCracken G, McClelland HR, Price JH, Dobbs SP. Is laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy for cervical carcinoma safe? A case control study with follow up. *Bjog* 2007;114:537-42.
111. Pomel C, Atallah D, Le Bouedec G, et al. Laparoscopic radical hysterectomy for invasive cervical cancer: 8-year experience of a pilot study. *Gynecol Oncol* 2003;91:534-9.
112. Childers JM, Hatch KD, Tran AN, Surwit EA. Laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol* 1993;82:741-7.
113. Spirtos NM, Schlaerth JB, Spirtos TW, Schlaerth AC, Indman PD, Kimball RE. Laparoscopic bilateral pelvic and paraaortic lymph node sampling: an evolving technique. *Am J Obstet Gynecol. United States*, 1995:105-11.
114. Dargent D, Ansquer Y, Mathevet P. Technical development and results of left extraperitoneal laparoscopic paraaortic lymphadenectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol. United States*, 2000:87-92.

115. Kohler C, Tozzi R, Klemm P, Schneider A. Laparoscopic paraaortic left-sided transperitoneal infrarenal lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies: technique and results. *Gynecol Oncol*. United States, 2003:139-48.
116. Sharma R, Bailey J, Anderson R, Murdoch J. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy (Coelio-Schauta): A comparison with open Wertheim/Meigs hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1927-32.
117. Possover M, Krause N, Kuhne-Heid R, Schneider A. Laparoscopic assistance for extended radicality of radical vaginal hysterectomy: description of a technique. *Gynecol Oncol* 1998;70:94-9.
118. Raatz D, Borner P. [Laparoscopy assisted radical vaginal hysterectomy (LAVRH) for cervical carcinoma--perioperative parameters and complications]. *Zentralbl Gynakol* 2001;123:136-42.
119. Li G, Yan X, Shang H, Wang G, Chen L, Han Y. A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and laparotomy in the treatment of Ib-IIa cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:176-80.
120. Ghezzi F, Cromi A, Ciravolo G, et al. Surgicopathologic outcome of laparoscopic versus open radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2007;106:502-6.
121. Puntambekar SP, Palep RJ, Puntambekar SS, et al. Laparoscopic total radical hysterectomy by the Pune technique: our experience of 248 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:682-9.
122. Ramirez PT, Slomovitz BM, Soliman PT, Coleman RL, Levenback C. Total laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Gynecol Oncol* 2006;102:252-5.
123. Xu H, Chen Y, Li Y, Zhang Q, Wang D, Liang Z. Complications of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for invasive cervical cancer: experience based on 317 procedures. *Surg Endosc* 2007;21:960-4.
124. Yan X, Li G, Shang H, Wang G, Chen L, Han Y. Complications of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy--experience of 117 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:963-7.
125. Zakashansky K, Chuang L, Gretz H, Nagarsheth NP, Rahaman J, Nezhat FR. A case-controlled study of total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy versus radical abdominal hysterectomy in a fellowship training program. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:1075-82.
126. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, et al. A case-control study of robot-assisted type III radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection compared with open radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. United States, 2008:357 e1-7.
127. Estape R, Lambrou N, Diaz R, Estape E, Dunkin N, Rivera A. A case matched analysis of robotic radical hysterectomy with lymphadenectomy compared with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2009;113:357-61.

128. Fanning J, Fenton B, Purohit M. Robotic radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* United States, 2008;649 e1-4.
129. Maggioni A, Minig L, Zanagnolo V, et al. Robotic approach for cervical cancer: comparison with laparotomy: a case control study. *Gynecol Oncol.* United States, 2009;60-4.
130. Persson J, Reynisson P, Borgfeldt C, Kannisto P, Lindahl B, Bossmar T. Robot assisted laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy with short and long term morbidity data. *Gynecol Oncol* 2009;113:185-90.
131. Schreuder HW, Zweemer RP, van Baal WM, van de Lande J, Dijkstra JC, Verheijen RH. From open radical hysterectomy to robot-assisted laparoscopic radical hysterectomy for early stage cervical cancer: aspects of a single institution learning curve. *Gynecol Surg* 2010;7:253-258.
132. Naik R, Jackson KS, Lopes A, Cross P, Henry JA. Laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy--a randomised phase II trial: perioperative outcomes and surgicopathological measurements. *Bjog* 2010;117:746-51.
133. Park CT, Lim KT, Chung HW, et al. Clinical evaluation of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy with pelvic and/or paraaortic lymphadenectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:49-53.
134. Geisler JP, Orr CJ, Khurshid N, Phibbs G, Manahan KJ. Robotically assisted laparoscopic radical hysterectomy compared with open radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:438-42.
135. Petri E, Frohneberg D. Peritherapeutisches Blasenmanagement. *Gynäkologische Urologie: Aspekte der interdisziplinären Diagnostik und Therapie.* 3 ed. Stuttgart; New Yorck: Thieme, 2001:91 ff.
136. Ko EM, Muto MG, Berkowitz RS, Feltmate CM. Robotic versus open radical hysterectomy: a comparative study at a single institution. *Gynecol Oncol* 2008;111:425-30.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Verena Brink-Spalink, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Operative Therapie des Zervixkarzinoms: Laparoskopisch assistierte vaginale radikale Hysterektomie (LARVH) versus vaginal assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie (VALRH)“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

Berlin, 15.Oktober 2014

Verena Brink-Spalink

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Verena Brink-Spalink hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Lanowska M, Brink-Spalink V, Mangler M, et al. Vaginal-assisted laparoscopic radical hysterectomy (VALRH) versus laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH) in the treatment of cervical cancer: surgical results and oncologic outcome. Arch Gynecol Obstet. 2014 Jun; 289(6):1293-300.

Beitrag im Einzelnen: Betreuung der Studie, Datensammlung und Auswertung, Konzeption und Korrektur der Publikation

Publikation 2: Gottschalk E, Lanowska M, Chiantera V, Marnitz S, Schneider A, Brink-Spalink V, et al. Vaginal-assisted laparoscopic radical hysterectomy: rationale, technique, results. JSLS; 2011 Oct-Dec; 15(4):451-9

Beitrag im Einzelnen: Betreuung der Studie, Datensammlung und Auswertung, Konzeption und Korrektur der Publikation

Berlin, 15. Oktober 2014

Verena Brink-Spalink

Lebenslauf

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

Publikationsliste

1. Lanowska M, Brink-Spalink V, Mangler M, et al. Vaginal-assisted laparoscopic radical hysterectomy (VALRH) versus laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH) in the treatment of cervical cancer: surgical results and oncologic outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Jun; 289(6):1293-300.
2. Gottschalk E, Lanowska M, Chiantera V, Marnitz S, Schneider A, Brink-Spalink V, et al. Vaginal-assisted laparoscopic radical hysterectomy: rationale, technique, results. *JSLs*; 2011 Oct-Dec; 15(4):451-9.
3. Hutton EK, Hannah ME, Ross SJ, et al. The Early External Cephalic Version (ECV) 2 Trial: an international multicentre randomised controlled trial of timing of ECV for breech pregnancies. *BJOG*; 2011 Apr; 118(5):564-77.
4. Fotopoulou C, Savvatis K, Braicu EI, Brink-Spalink V, et al. Adult granulosa cell tumors of the ovary: tumor dissemination pattern at primary and recurrent situation, surgical outcome. *Gynecol Oncol.* 2010 Nov;119(2):285-90.
5. Telgmann R, Brand E, Nicaud V, Hagedorn C, Beining K, Schönfelder J, Brink-Spalink V, et al. SAH gene variants are associated with obesity-related hypertension in Caucasians: the PEGASE Study. *J Hypertens.* England, 2007:557-64.

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Christhardt Köhler für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Motivation, einen zweiten Versuch zu starten.

Ich danke PD Dr. Mandy Mangler und Dr. Malgorzata Lanowska für die unkomplizierte Übernahme der Betreuung sowie für die konstruktive Kritik.

Für die kritische Durchsicht meiner Arbeit danke ich Aricha Okute und PD Dr. Christina Fotopoulou und vor allem Jan Tiessen, durch dessen Unterstützung auf allen Ebenen diese Dissertation überhaupt erst möglich wurde.