

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Komplikationen nach radikaler ilioinguinaler und
axillärer Lymphadenektomie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefanie Celina Böhm

aus Düsseldorf

Datum der Promotion: 05.12.2014

ABKÜRZUNGEN

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AML	Akrolentiginöses malignes Melanom
AMM	Amelanotisches Melanom
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
ELND	Elektive Lymphadenektomie
FNAC	Feinnadelaspirationszytologie
Gy	Gray
LDH	Laktatdehydrogenase
LMM	Lentigo-malignes Melanom
NMM	Nodulär malignes Melanom
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SL	Sentinel Lymphadenektomie
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy
SLND	Selektive Lymphadenektomie
SSM	Superfiziell spreitendes maligne Melanom
TLND	Therapeutische Lymphadenektomie

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungen	2
Inhaltsverzeichnis	3
1 Abstrakt	5
2 Einleitung	8
2.1 Melanom	8
2.1.1 Epidemiologie	8
2.1.2 Mortalität	10
2.1.3 Tumorbilogie	10
2.1.4 Tumorausbreitung	11
2.1.5 Klassifikation	12
2.1.5.1 Einteilung nach Clark.....	12
2.1.5.2 Einteilung nach Breslow.....	12
2.1.5.3 Einteilung der AJCC-Stadien.....	13
2.1.6 Staginguntersuchung	15
2.1.7 Therapie.....	16
2.1.8 Prognose.....	18
2.2 Lymphatisches System	18
2.3 Fragestellung	19
3 Methoden	20
3.1 Studie.....	20
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.3 Patientencharakteristika	20
3.4 Tumorcharakteristika.....	21
3.5 Operationsverfahren.....	22
3.5.1 Axilläre Lymphadenektomie	22
3.5.2 Ilioinguinale Lymphadenektomie	23
3.6 Komplikationen.....	25
3.7 Perioperatives Management.....	26
3.8 Lymphdrainage	27
3.9 Statistische Analyse	27
4 Ergebnisse	29
4.1 Population	29

4.2	Axilläre Lymphadenektomie	30
4.2.1	Patientencharakteristika	30
4.2.2	Präoperative Tumorcharakteristika.....	32
4.2.3	Operation	33
4.2.4	Postoperativer Verlauf.....	35
4.3	Ilioinguinale Lymphadenektomie	39
4.3.1	Patientencharakteristika	39
4.3.2	Präoperative Tumorcharakteristika.....	41
4.3.3	Operation	42
4.3.4	Postoperativer Verlauf.....	44
5	Diskussion.....	47
5.1	Komplikationen der Lymphadenektomie.....	47
5.2	Axilläre Lymphadenektomie	50
5.3	Ilioinguinale Lymphadenektomie	54
6	Literaturverzeichnis	58
	Eidesstattliche Erklärung.....	65
	Lebenslauf.....	66

1 ABSTRAKT

Beim fortgeschrittenen malignen Melanom ist nicht selten eine radikale axilläre oder ilioinguinale Lymphadenektomie erforderlich. Intraoperativ wird eine Saugdrainage in den Situs gelegt, um die Lymphe abzuleiten. Nach der Operation treten häufig Lymphfisteln über die Drainage oder punktionsbedürftige Serome auf. Üblicherweise werden die Drainagen erst entfernt, wenn sie weniger als 50 ml pro Tag fördern. Im Rahmen einer Studie sollte überprüft werden, ob die Rate an Seromen und Wundinfektionen reduziert werden kann, wenn die Drainage länger in situ belassen wird. Dazu wurden zwei Zeitintervalle miteinander verglichen. Von 2003 bis 2007 wurden die subkutanen Saugdrainagen spätestens am 8. postoperativen Tag unabhängig von der drainierten Flüssigkeitsmenge entfernt und von 2008 bis 2011 blieben sie unbegrenzt liegen, bis die Lymphfistel sistierte.

Im Zeitraum von 2003 bis 2011 wurden 553 Lymphadenektomien bei einem Melanom erfasst. Es wurden 221 axilläre und 153 ilioinguinale Lymphknotendissektionen getrennt ausgewertet und die Ergebnisse beider Zeitintervalle miteinander verglichen.

Nach axillärer Lymphadenektomie unterschieden sich die Patienten in den beiden Zeitintervallen hinsichtlich grundlegender Charakteristika nicht. Die Saugdrainagen wurden im ersten Zeitintervall im Median nach 6 Tagen gezogen und im zweiten nach 20 Tagen ($p < 0,001$). Die Seromrate verringerte sich ($p < 0,001$) deutlich von 34,2% auf 5,8%. Die Operationsdauer betrug 101 ± 33 Minuten und unterschied sich nicht zwischen den Zeitintervallen. Im zweiten Zeitintervall wurden mehr Lymphknoten untersucht ($p = 0,001$) und häufiger Lymphknotenmetastasen gefunden ($p = 0,002$). Die Krankenhausverweildauer betrug $8,9 \pm 5,0$ Tage im ersten Intervall und $5,7 \pm 3,3$ Tage im zweiten ($p < 0,001$).

Auch bei der ilioinguinalen Lymphadenektomie waren die Patientengruppen vergleichbar. Die Saugdrainagen wurden im ersten Zeitintervall im Median nach 6 Tagen gezogen und im zweiten nach 23,5 Tagen. Im zweiten Zeitintervall verringerte sich die Wundinfektionsrate von 21,9% auf 8,8% ($p = 0,023$) und die Bildung von Seromen von 50,7% auf 11,3% ($p < 0,001$). Die Operationsdauer betrug 143 ± 49 Minuten. Sie unterschied sich mit durchschnittlich 29 Minuten [KI: 18,9-48,9] deutlich ($p < 0,001$) zwischen den Zeitintervallen. Die Krankenhausverweildauer betrug $15,8 \pm 12,3$ Tagen im ersten Intervall und $9,9 \pm 10,1$ Tagen im zweiten ($p = 0,001$).

In der Studie hatten wir die Nullhypothese aufgestellt, dass das neue Konzept der Drainagebehandlung zu keiner Verringerung der Serombildung führt. Aufgrund der Ergebnisse lehnen wir die Nullhypothese sowohl für die axilläre als auch für die ilioinguinale Lymphadenektomie zugunsten der alternativen Hypothese ab. Das neue Konzept führte im zweiten Zeitintervall eindeutig zu weniger Seromen. Aus unseren Ergebnissen schließen wir auf den Vorteil des neuen Behandlungskonzeptes und empfehlen, die Drainage nach einer radikalen axillären oder ilioinguinalen Lymphadenektomie erst zu entfernen, wenn pro Tag weniger als 50 ml Lymphe gefördert wird.

In patients with advanced melanoma radical lymphadenectomy of the axilla or groin is often necessary for cure. A suction drain is usually placed after complete resection to remove all lymphatic fluid from the wound. Lymphatic fistula and seroma formation do often occur so that the drainage is only removed if less than 50 cc is secreted. The purpose of study was to prove that seroma and wound infections are decreased if the drain is in situ as long as lymphatic fluid is produced. Two time intervals of time were compared. From 2003 to 2007 the suction drain is removed after at least 8 days, irrespective of the amount of fluid secreted. This concept was changed and from 2008 to 2011 the drain was kept in place until lymphorrhea was less than 50 cc per day.

553 lymphadenectomy of the melanoma from 2003 to 2011 were documented in a prospective study. 221 axillary lymphadenectomies and 153 lymphadenectomies were included and separately analyzed. The two groups of patients of both time intervals were not different after axillary lymphadenectomy. The operative time was 101 ± 33 minutes and not varying between time intervals. At the second time interval, more lymph nodes were examined ($p=0,001$) and more lymph node metastasis were found ($p=0,002$). The drainage was removed in median after 6 days in the first interval and after 20 days in the second interval ($p<0,001$). Seroma formation was reduced ($p<0,001$) from 34,2% to 5,8% and hospital stay from $8,9 \pm 5,0$ days to $5,7 \pm 3,3$ days from the first to the second interval.

The two groups of patients were also not different following ilioinguinal lymphadenectomy. The operative time was 143 ± 49 minutes and decreased 29 minutes [KI: 18,9-48,9] ($p<0,001$) in the second interval. In the first time interval the drain was removed in median after 6 days and in the second after 23,5 days. Wound infections were reduced from 21,9% to 8,8% ($p=0,023$), seroma formation from 50,7% to 11,3% ($p<0,001$), and hospital stay from $15,8 \pm 12,3$ days to $9,9 \pm 10,1$ days ($p=0,001$).

The null hypothesis of this study was that the new concept of drain management does not reduce the seroma formation. We declined the null hypothesis based on our results following axillary and groin lymphadenectomies and favored the alternative hypothesis. Since the new drainage management decreases seroma formation in the second time interval we recommend removing the drain only if less than 50 cc of lymphatic fluid is secreted.

2 EINLEITUNG

2.1 MELANOM

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der von den Melanozyten ausgeht. Melanozyten sind Melanin produzierende Zellen, die eine melaninhaltige Zellorganelle, das Melanosom, an die Keratinozyten abgeben. Melanozyten sind bevorzugt im Stratum basale der Epidermis und in den Haarfollikeln lokalisiert. Sie sind ebenfalls im Pigmentepithel der Retina, des Ziliarkörpers und der Iris anzutreffen. Seltener Lokalisationen sind die Hirnhäute und Schleimhäute (Garbe C, 1997).

Melanome werden klinisch und histologisch in vier Haupttypen eingeteilt: in das superfiziell spreitende maligne Melanom (SSM), in das primär noduläre maligne Melanom (NMM), in das lentigo-maligne Melanom (LMM) und in das akrolentiginöse maligne Melanom (ALM). Außerdem gibt es noch verschiedene, seltene histologische Varianten, wie das desmoplastische Melanom.

Das superfiziell spreitende Melanom ist der häufigste Typ des malignen Melanoms, das lange Zeit horizontal wächst und eine intraepidermale melanozytäre Hyperplasie mit Zellatypien zeigt. Das noduläre maligne Melanom ist dagegen eine aggressive Form des Melanoms. Das vertikale Wachstum setzt hier schnell ein, so dass meist kein horizontales Wachstum nachweisbar ist. Es bildet sich ein dunkelbraun-schwarz gefärbter oder scheckig gemusterter Knoten. Das lentigo-maligne Melanom geht aus dem Lentigo maligna hervor, welches lange Zeit horizontal als Präkanzerose wächst, so dass es sich durch einen großen Durchmesser auszeichnet. Sobald das vertikale Wachstum begonnen hat, bilden sich kleine Knötchen. Das akrolentiginöse Melanom ist selten und tritt bevorzugt palmoplantar oder subungual auf. Es zeigt zunächst ein horizontales Wachstum mit nachfolgendem vertikalen Wachstum und Bildung von schwarzen Knoten (Moll I, 2010).

2.1.1 EPIDEMIOLOGIE

Im Jahre 2008 wurde weltweit bei ca. 200.000 Menschen ein malignes Melanom diagnostiziert (Ferlay J, 2010). Das maligne Melanom steht damit an 19. Stelle der Häufigkeit der malignen Tumoren. Die Inzidenz pro Jahr beträgt 10-12 Personen pro 100.000 in Mitteleuropa. In Australien wurde bisher die höchste Inzidenz mit 50-60

Menschen pro 100.000 beschrieben. In den USA beträgt sie für Männer 27,4 und für Frauen 16,7 pro 100.000 (Garbe C, 2005).

Tabelle 1 Inzidenz der verschiedenen Altersgruppen

Altersgruppe [Jahre]	Inzidenz [%]
Unter 20	0,6
20 – 34	6,5
35 – 44	10,0
45 – 54	17,8
55 – 64	21,8
65 – 74	19,6
75 – 84	16,7
Über 85	7,0
Gesamt	100

Die Inzidenz steigt mit dem Alter. Die meisten Neuerkrankungen treten in der Altersgruppe von 55 bis 64 Jahre auf (Tab. 1). Bei dunkelhäutigen Personen ist die Inzidenz mit 1,0 bis 4,7 pro 100.000 in den USA deutlich niedriger als bei hellhäutigen mit einer Inzidenz von 20 bis 31,9 pro 100.000 (Howlader N, 2013).

Am 01.01.2010 lebten in den USA ca. 922.000 Menschen mit einem Melanom, davon 480.000 Frauen (Howlader N, 2013).

Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Anzahl der innerhalb der letzten fünf Jahre neu an Krebs Erkrankten. In Deutschland betrug sie im Jahre 2008 30.900 Männer und 34.200 Frauen. Die geschätzte Prog-

nose der 5-Jahres-Prävalenz für 2012 beträgt 36.100 Männer und 37.000 Frauen. In Deutschland erkrankten Männer (66 Jahre) später als Frauen (60 Jahre) (Kaatsch P, 2012). Das Risiko, am malignen Melanom in Deutschland zu erkranken, beträgt 1,7% für Männer und 1,6% für Frauen (Kaatsch P, 2012).

Die Lokalisation des Melanoms ist bei Männern und Frauen unterschiedlich. Maligne Melanome treten bei Männern zu 56% am Rumpf und zu 39% am Rücken auf. Weniger oft treten sie im Bereich der unteren Extremitäten (16,5%), des Kopfes/Halses (15,5%) und der oberen Extremitäten (12%) auf. Bei Frauen ist die häufigste Lokalisation an den unteren Extremitäten (42%), gefolgt vom Rumpf (26%). An den oberen Extremitäten (18%) sowie am Kopf/Hals-Bereich (14%) wurden sie seltener nachgewiesen (Garbe C, 2009).

2.1.2 MORTALITÄT

Das maligne Melanom ist von der Gesamtheit der Hauttumore für mehr als 90% der Sterbefälle verantwortlich (Moll I, 2010). In Deutschland liegt das Lebenszeitrisiko,

Tabelle 2 Altersspezifische Mortalität in den USA Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)	
Altersgruppen [Jahre]	Mortalität [%]
< 20	0,1
20 – 34	2,5
35 – 44	5,3
45 – 54	13,1
55 – 64	20,3
65 – 74	21,5
75 – 84	24,0
>85	13,2
Gesamt	100

Tabelle 3 Mortalität pro 100.000 der Altersgruppe von 45 bis 64 Jahren in Deutschland		
Geschlecht	Männer	Frauen
Zeitraum 1985 – 1989	4,68	2,94
Zeitraum 1995 - 1999	4,04	2,65
Veränderung [%]	-13,7	-9,9

am malignen Melanom zu sterben, für Männer bei 0,3% und für Frauen bei 0,2%.

In den USA liegt die alterskorrigierte Mortalität bei 2,7 pro 100.000. Die Mortalität ist wie die Inzidenz altersabhängig (Tab. 2) (Howlader N, 2013) und sinkt in den letzten Jahren (Tab. 3) (Bosetti C, 2004).

2.1.3 TUMORBIOLOGIE

Als Risikogruppe gelten Patienten mit einer hohen Zahl an einfachen Nävi (Muttermalen) sowie Melanomvorläufern (dysplastischen und kongenitalen Nävi) (Garbe C, 2005). Der wichtigste exogene Risikofaktor ist ultraviolettes Licht, das die DNA der Melanozyten direkt schädigt und dadurch Mutationen hervorruft. Es kann die DNA oder andere Zellstrukturen auch indirekt schädigen, in dem es die Bildung von aktivierten Sauerstoffmolekülen erleichtert und die lokale Immunabwehr supprimiert. Das Risiko am Melanom zu erkranken, steigt bei intermittierender

Exposition mit hoher UV-Dosis an (de Vries E, 2004). Menschen, die einen hellen Hauttyp (Typ I und II), eine genetische Prädisposition oder Immundefizite aufweisen, sind besonders gefährdet (Goldstein BG, 2001).

2.1.4 TUMORAUSBREITUNG

Das maligne Melanom wächst zunächst horizontal und dehnt sich dann vertikal, wobei sich das Wachstumsmuster bei den Typen unterscheidet. Das noduläre Melanom wächst sehr schnell vertikal und zählt somit zu dem aggressivsten Melanomtyp.

Es gibt zwei Vermutungen über die Metastasierung. Der Tumor kann sowohl primär lymphogen als auch hämatogen metastasieren. Die „Inkubator“-Hypothese der Tumorausbreitung nimmt an, dass Tumorzellen vom Primärtumor in den Wächterlymphknoten gelangen, sich dort zunächst vermehren und von dort in andere Gebiete streuen. Diese primäre Metastasierung, die zunächst nur auf das regionäre Lymphgebiet beschränkt ist, tritt bei zwei Drittel aller Patienten auf (Garbe C, 2008).

Die regionären Lymphknotenmetastasen werden unterteilt in Satelliten-Metastasen, in-transit-Metastasen und Lymphknotenmetastasen. Als Satelliten-Metastasen werden Metastasen bezeichnet, die bis zu zwei Zentimeter vom Primärtumor entfernt sind, oder lokale Rezidive, die nach einer Resektion mit ungenügendem Sicherheitsabstand aufgetreten sind. In-transit-Metastasen sind dagegen Metastasen, die sich in dem Hautareal befinden, das sich zwischen den zwei Zentimeter vom Primärtumor und bis zur ersten Lymphknotenstation erstreckt (Garbe C, 2008).

Die „Marker“-Hypothese der Tumorausbreitung geht dagegen davon aus, dass sich die Tumorzellen gleichartig über die Lymphwege und die Blutgefäße ausbreiten, so dass der Befall des Wächterlymphknotens das Bestehen einer systemischen Erkrankung anzeigt.

Die beiden Hypothesen bewerten das therapeutische Vorgehen unterschiedlich. Nach der „Inkubator“-Theorie wird eine Darstellung der Lymphwege (Lymphatic mapping (LM)) und eine Entfernung des Wächterlymphknotens (Sentinel Lymphadenektomie (SL)) in einem frühen Stadium aus therapeutischen Gründen empfohlen. Nach der „Marker“-Theorie ist dagegen der Befall des Wächterlymphknotens nur ein Anzeichen für eine systemische Ausbreitung (Morton DL, 2003).

2.1.5 KLASSIFIKATION

Die Melanome werden jeweils nach Clark, nach Breslow, nach den American Joint Committee on Cancer (AJCC) und den TNM-Stadien klassifiziert.

2.1.5.1 Einteilung nach Clark

Die Einteilung nach Clark beschreibt die histologische Invasionstiefe des Tumors (Clark WH, 1969). Beim Level I befinden sich noch alle Tumorzellen oberhalb der Basalmembran wie bei einem in-situ-Melanom. Beim Level II wurde die Basalmembran durchbrochen und die Tumorzellen sind bis zum Stratum papillare der Dermis vorge drungen. Beim Level III ist die Invasion bis zum Stratum reticulare fortgeschritten. Beim Level IV ist auch das Stratum reticulare infiltriert. Beim Level V ist die Invasion bis in das subkutane Gewebe fortgeschritten.

2.1.5.2 Einteilung nach Breslow

Stadium	Tumordicke [mm]
1	< 0,75
2	0,76 – 1,50
3	1,51 – 4,00
4	> 4,00

Die Einteilung nach Breslow beschreibt die Infiltrationstiefe in Millimetern (Tab. 4) (Breslow A, 1970). Sie wird nach der Entnahme des Tumors am Präparat bestimmt. Der Unterschied zur Einteilung nach Clark besteht darin, dass die Breslow-Einteilung unabhängig von der Hautschicht ist.

2.1.5.3 Einteilung der AJCC-Stadien

Nach der AJCC werden die Tumoren in Stadien und Klassen eingeteilt (Balch CM, 2009). Nach der TNM-Klassifikation (7. Auflage) wird jeweils der Primärtumor (T-Stadium), die Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium) und die Fernmetastasierung (M-Stadium) beurteilt.

Die T-Stadien eines Melanoms bezeichnen sowohl die Tiefeninfiltration des Tumors als auch der Nachweise von Mitosen und Ulzerationen (Tab 5).

Tabelle 5 Einteilung der T-Stadien des TNM-Systems (7. Auflage)

T-Stadium	Tumorinfiltration [mm]	Ulzeration/Mitose
T1	≤ 1,00	a: keine Ulzeration und Mitose <1/mm ² b: Ulzeration oder Mitose ≥ 1/mm ²
T2	1,01 – 2,00	a: keine Ulzeration b: Ulzeration
T3	2,01 – 4,00	a: keine Ulzeration b: Ulzeration
T4	> 4,0	a: keine Ulzeration b: Ulzeration

Mit dem N-Stadium wird die lymphogene Metastasierung dokumentiert. Es gibt vier verschiedene N-Stadien. Diese werden anhand der Anzahl der Lymphknotenmetastasen und Art der Metastasen eingeteilt (Tab. 6).

Tabelle 6 Einteilung der N-Stadien des TNM-Systems (7. Auflage)

N-Stadium	Anzahl an Lymphknotenmetastasen	Art der Metastasen
N0	0	
N1	1	a: Mikrometastasen b: Makrometastasen
N2	2-3	a: Mikrometastasen b: Makrometastasen c: In-transit-/Satellitenmetastasen ohne Lymphknotenmetastasen
N3	≥ 4 Lymphknotenmetastasen, Lymphknotenkonglomerat, oder in-transit/ Satellitenmetastasen mit Lymphknotenmetastasen	

Mit dem M-Stadium werden Fernmetastasen beurteilt. Zusätzlich wird noch das Serum-LDH berücksichtigt (Tab. 7).

Tabelle 7 Einteilung der M-Stadien des TNM-Systems (7. Auflage)

M-Stadium	Seite	Serum-LDH
M0	Keine Fernmetastasen	
M1a	Hautmetastasen, subkutane und weiter entfernte Lymphknotenmetastasen	Normal
M1b	Lungenmetastasen	Normal
M1c	Alle anderen viszerale Metastasen Fernmetastasen	Normal Erhöht

Einige TNM-Stadien wurden gemäß der AJCC zu prognostisch vergleichbaren Klassen zusammengefasst (Tab. 8).

Tabelle 8 Einteilung der AJCC-Stadien

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3a	N0	M0
IIC	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a	N2c	M0
IIIC	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	T1-4b	N2c	M0
	Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Irgendein N	M1

2.1.6 STAGINGUNTERSUCHUNG

Vor der Behandlung eines bösartigen Tumors wird immer der Ausbreitungsgrad überprüft, um dem Patienten eine optimale Therapie anbieten zu können (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2013).

Zum präoperativen Staging gehören eine Auflichtmikroskopie zur Differenzialdiagnose des pigmentierten Tumors, eine klinische Untersuchung der ableitenden Lymphwege, eine Exzisionsbiopsie des verdächtigen Melanoms zur Diagnosesicherung mit histopathologischer Bestätigung und Dokumentation der Breslow-Dicke, des Clark-Levels, des Melanomtyps, der Ulzeration, Mitoseindex und Regression des Tumors und eine Lymphknoten-sonographie bei Melanomen mit einer Dicke von über einem

Millimeter. Ein Einbruch des Tumors in Blut- und Lymphgefäße oder der Perineuralschleide sollte ebenfalls vom Pathologen dokumentiert werden.

Bei Melanomen mit einer Tumordicke von über einem Millimeter wird eine Biopsie des Wächterlymphknotens (Sentinel Lymph Node Biopsy, SLNB) für die Prognoseeinschätzung empfohlen (Balch CM, 2009; Balch CM, 2010; van der Ploeg IM, 2009). Das Konzept der SLNB wurde erstmals von Morton et al. 1992 beschrieben (Morton DL,

1992). Unter Vollnarkose oder regionaler Anästhesie wird einer Farblösung (Patentblau V) intradermal um den Primärtumor oder um die Exzisionswunde injiziert. Der Farbstoff wird lymphogen abtransportiert. Dadurch kann der Wächterlymphknoten, der dieses Abflussgebiet drainiert, identifiziert und entfernt werden. Bei einem Melanom mit einer Dicke von unter einem Millimeter wird eine SLNB durchgeführt, bei dem zusätzlichen Risikofaktoren (Ulzeration und/oder erhöhter Mitoserate) nachweisbar sind (Warycha MA, 2009; Morton DL, 2006; McMasters KM, 2001).

Ab dem Stadium IB sollte eine Sonographie der Lymphknoten durchgeführt und der Tumormarker S100B im Blut untersucht werden (Bafounta ML, 2004; Mocellin S, 2008). Für das Stadium IIC und III wird zusätzlich das LDH im Serum kontrolliert, eine Magnetresonanztomographie des Kopfes und eine Schnittbildgebung des übrigen Körpers durchgeführt, um eventuell vorhandene lokoregionäre Metastasen zu entdecken (Xing Y, 2011; Nowecki ZI, 2008). Im Stadium IV wird zusätzlich noch eine Abdomensonographie und eine Skelettszintigraphie empfohlen (Dietlein M, 1999; Stas M, 2002).

2.1.7 THERAPIE

Die primäre Therapie eines Melanoms besteht aus einer weiten, lokalen Exzision des malignen Melanoms. Der angestrebte und geforderte Abstand des Tumors zum Resektionsrand hängt von der Dicke des Tumors, dem Clark-Level und dem Vorhandensein einer Ulzeration ab. Bei einem Melanom in situ beträgt der erforderliche Abstand zum Tumor nur 0,5 Zentimeter. Bei einem Melanom mit einer Dicke von 1,0 mm bis 2,0 mm reicht ein Abstand von einem Zentimeter aus. Bei einer Dicke ab 2,0 mm sollte ein Sicherheitsabstand von mindestens zwei Zentimeter eingehalten werden.

Außerdem wird überprüft, ob eine Entfernung der Lymphknoten erforderlich ist, um den Patienten zu heilen. Ob eine Indikation zur Lymphadenektomie gestellt wird, hängt davon ab, welches der drei Konzepte zur Lymphadenektomie umgesetzt wird.

1. Bei der elektiven Lymphadenektomie (ELND) werden nach der Entfernung des primären Tumors immer alle Lymphknoten der Region entfernt.
2. Bei der therapeutischen Lymphadenektomie (TLND) werden nach der Entfernung des primären Tumors die regionären Lymphknoten nur dann entfernt, wenn Metastasen palpabel sind.

3. Bei der selektiven Lymphadenektomie (SLND) wird nach der Entfernung des primären Tumors zunächst nur der Wächterlymphknoten entfernt und bei einem positiven Befund die regionalen Lymphknoten entnommen.

Bisher wird das dritte Konzept mit einer radikalen Lymphadenektomie bei einem positiven SLNB-Befund bevorzugt, obwohl nicht eindeutig belegt ist, dass bei nicht-palpablen Lymphknoten ein Abwarten akzeptabel ist. Die ELND ist nicht empfohlen.

Satelliten- und/oder in-transit-Metastasen werden immer im Gesunden entfernt. Bei multiplen Satelliten- und/oder in-transit-Metastasen im Bereich der Extremitäten wäre zusätzlich eine hypertherme Extremitätenperfusion mit Zytostatika zu erwägen.

Die adjuvante Therapie des Melanoms mittels Radiotherapie mit 50-60 Gray (Gy) in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8-2,5 Gy/Woche) sollte bei drei befallenen Lymphknoten, bei einem Kapseldurchbruch, bei Lymphknotenmetastasen über drei Zentimeter zur besseren Tumorkontrolle oder nach der Resektion eines lymphogenen Rezidivs durchgeführt werden (Mocellin S, 2010; Verma S, 2006; Wheatley K, 2003). Patienten ab dem Stadium IIA bis IIIC kann eine adjuvante Therapie mit Interferon angeboten werden (Creagan ET, 1978; Bibault JE, 2011; Burmeister BH, 2012; Agrawal S, 2009; Gojkovic-Horvat A, 2012). Eine Radiotherapie des Primärtumors ist bei lentigo-maligna Melanomen indiziert, bei denen keine operative Therapie aufgrund von Ausdehnung, Lage oder Alter des Patienten durchgeführt werden kann (Farshad A, 2002; Schmid-Wendtner MH, 2000; Harwood AR, 1982). Bei Patienten im Stadium IV kann eine Therapie mit BRAF-Inhibitoren (eine Onkogen-Inhibitor) oder c-KIT-Inhibitoren (einem Protoonkogen-Inhibitor) erwogen werden (Chapman PB, 2011; Hauschild A, 2012; Carvajal RD, 2011; Guo J, 2011). Eine Immuntherapie mit Ipilimumab, einem humanen IgG1 monoklonaler Antikörper, ist bei nicht resezierbaren Metastasen zu erwägen (Robert C, 2011; Hodi FS, 2010). Die adjuvante Chemotherapie wird erst im Stadium IV empfohlen. Für eine Monochemotherapie steht Dacarbazin, Temozolomid oder Fostemustin zur Verfügung (Chapman PB, 2011; Robert C, 2011; Patel PM, 2011; Avril MF, 2004). Eine Polychemotherapie, unter der ein höheres Ansprechen zu erwarten ist, wird nach verschiedenen Schemata verabreicht (Eigentler TK, 2003; Chiarion-Sileni V, 2001; Chapman PB, 1999). Es gibt CarboTax- (Carboplatin mit Paclitaxel), GemTreo- (Gemcitabin mit Treosulfan), DVP- (Dacarbazin, Vindesin, und Cisplatin), BHD- (Carmustin, Hydroxurea und Dacarbazin) oder BOLD- (Bleomycin, Vincristin, Lomustin und Dacarbazin) Schemata.

2.1.8 PROGNOSE

Das 5-Jahre-Überleben hängt vom primären Stadium des Melanoms ab. Wenn der Tumor auf seine primäre Lokalisation begrenzt bleibt, überleben innerhalb der ersten fünf Jahre 98,3%. Sind bereits Lymphknoten befallen, sinkt das 5-Jahre-Überleben auf 62,4%. Bei Fernmetastasen beträgt das 5-Jahre-Überleben nur noch 16%. Bei einer unbekanntem Lokalisation des Primärtumors beträgt das 5-Jahre-Überleben im Durchschnitt 76,5% (Howlader N, 2013).

Der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben des Melanoms ohne erkennbare Metastasen ist die Tumordicke nach Breslow. Andere wichtige Risikofaktoren sind das TNM-Stadium, die Invasionstiefe nach Clark, eine Ulzeration, die histologische Art des Melanoms und das Geschlecht des Patienten. Je höher das TNM-Stadium und je dicker der Tumor, umso schlechter ist die Prognose. Eine Ulzeration verschlechtert die Prognose des Überlebens zusätzlich. Frauen und Patienten mit einem superfiziell spreitendes Melanom haben eine günstigere Prognose (de Vries E, 2004).

2.2 LYMPHATISCHES SYSTEM

Das Lymphgefäßsystem hat die Funktionen, Gewebeflüssigkeit und Stoffe aus dem Interstitium zu drainieren, Nahrungslipide aus dem Intestinum zu befördern und Lymphozyten von den Lymphknoten in das Blut zu transportieren. Das Lymphgefäßsystem beginnt mit den Lymphkapillaren, die blind im Gewebe beginnen. Sie besitzen ein extrem dünnes Endothel, welches partiell mit Zellen in Kontakt steht und dazwischen mit ventilartig gestalteten Lücken verbunden ist. Während den Kapillaren Perizyten und eine durchgehende Lamina basilaris fehlen, sind an ihnen kleine Filamente aus Fibrillin verankert, die an elastischen Fasern des interstitiellen Bindegewebes befestigt sind. Dadurch können die Lymphkapillaren nicht kollabieren und bleiben offen. Über sogenannte Präkollektoren, die bereits mit Klappen ausgestattet sind, fließt die Lymphe über Sammelgefäße (Kollektoren) zum regionalen Lymphknoten. Die Kollektoren besitzen wie die Blutgefäße ein Endothel mit Lamina basilaris, eine dünne Muskelschicht und eine Adventitia. Die Lymphe wird durch rhythmische Kontraktionen der glatten Muskulatur oder durch begleitende Bewegung des umgebenden Gewebes transportiert, wobei die Klappen in den Lymphgefäßen ein Zurückströmen verhindern. Über weitere Lymph-

knotenstationen fließt die Lymphe von der Peripherie über größere Lymphgänge (Ducti lymphatici) in die großen Venen des Körperkreislaufes.

Die Lymphe wird von distalen Anteilen nach proximal transportiert. Für den Arm, Schultergürtelbereich und die vordere Brustwand sind die Lymphknoten der Achselhöhle (Nodi lymphoidei axillaris) die wichtigen Kollektoren. Hier befinden sich 30 bis 60 Lymphknoten, die in drei Level eingeteilt werden (Abb. 1). Vom rechten oberen Quadranten des Körpers wird die Lymphe über den Ductus lymphaticus dexter drainiert und fließt in den rechten Venenwinkel. Die Lymphe aus den Beinen, der Bauchwand unterhalb des Nabels, den kaudalen Anteilen des Rückens, der Gesäß- und Analregion, und dem äußeren Genitale fließt in die inguinalen und danach in die iliakalen Lymphknoten. Der Ductus thoracicus, welcher den gesamten Körper außer den oberen rechten Quadranten drainiert, nimmt die Lymphe aus den iliakalen Lymphknoten auf und drainiert sie in den linken Venenwinkel.

2.3 FRAGESTELLUNG

Gegenwärtig gehört zum Standard beim malignen Melanom, alle verdächtigen regionären Lymphknoten zu untersuchen. Bei Patienten mit klinisch unauffälligen Lymphknoten wird ab einer Dicke von über einem Millimeter immer der Wächterlymphknoten entfernt. Nur wenn dieser befallen ist, wird eine radikale Lymphadenektomie der betroffenen Region vorgenommen. Da allgemein befürchtet wird, dass eine ausgedehnte Lymphadenektomie zu dauerhaften schweren Komplikationen führt, sollte in einer prospektiven Studie die Komplikationen nach radikaler Lymphadenektomie in der Leiste und in der Axilla genau erfasst werden. Außerdem sollte überprüft werden, ob die längere Einlage einer Saugdrainage die Krankenhausverweildauer verlängert und das Auftreten von Seromen und anderen Komplikationen vermindert.

3 METHODEN

3.1 STUDIE

Es wurden alle Patienten in eine prospektive Beobachtungsstudie aufgenommen, die vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2011 zu einer radikalen Lymphadenektomie stationär in die Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie des Campus Charité Mitte in Berlin aufgenommen wurden. Als zu untersuchendes Ereignis wurde die radikale Lymphadenektomie in der Axilla oder Leiste festgelegt. Das postoperative Management wurde 2008 verändert. Es wurden die Drainagen belassen bis die Fördermenge über 3 Tage hinweg unterhalb von 50 ml pro Tag betrug. Als Nullhypothese wurde formuliert: „Es gibt keinen Unterschied hinsichtlich Inzidenz postoperativer Serome zwischen den Zeitintervallen vor bzw. nach 2008.“ Als alternative Hypothese wurde formuliert: „Es gibt einen Unterschied hinsichtlich Inzidenz postoperativer Serome zwischen den beiden Zeitintervallen“.

3.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich einer radikalen axillären oder ilioinguinalen Lymphadenektomien bei einem histologisch gesicherten Melanom mit Lymphknotenmetastasen unterzogen. Aus dieser Menge wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen bereits eine Extremitätenperfusion mit Mephalan erhalten hatten oder bei denen Lymphknoten am Hals oder Rumpf entfernt wurden. Des Weiteren wurden alle Patienten ausgeschlossen, die wegen eines Rezidivs erneut in derselben Region operiert werden mussten.

3.3 PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Es wurden Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht dokumentiert und daraus zusätzlich der Body Mass Index (BMI) berechnet. Die Begleiterkrankungen des Patienten wurden in Risikogruppen zusammengefasst. Als Risiko mit einem „Diabetes mellitus“ wurden alle Patienten angesehen, die eine medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus erforderten. Alle Patienten mit einem medikamentös behandelten, arteriellen Bluthochdruck wurden unter „arterielle Hypertonie“ zusammengefasst. Eine „kardiale Erkrankung“ wurde dokumentiert, wenn der Patient an Herzrhythmusstörungen, einer

Herzinsuffizienz oder koronaren Herzkrankheit litt, die medikamentös behandelt werden mussten. War der Patient an einer restriktiven oder obstruktiven Ventilationsstörung erkrankt, wurde eine „pulmonale Erkrankung“ beschrieben. Eine chronische Niereninsuffizienz oder sonstige schwere Erkrankungen des harnableitenden Systems wurden als „renale Erkrankung“ dokumentiert. Eine Leberzirrhose oder sonstige Synthesestörung der Leber wurde als „hepatische Erkrankung“ zusammengefasst. Zusätzlich wurde jeder Patient nach der Schwere seiner Allgemeinerkrankung gemäß den Kriterien der American Society of Anesthesiologists (ASA) klassifiziert (Tab. 9) (Saklad M, 1941).

Bei der vorausgegangenen Therapie wurde eine operative Behandlung von einer systemischen Behandlung unterschieden. Zur operativen Therapie zählten eine Exstirpation des Wächterlymphknotens oder die Entfernung von Makrometastasen im Operationsgebiet. Es wurde der Zeitraum zwischen diesen Eingriffen und der radikalen Lymphadenektomie erfasst, wenn diese Eingriffe innerhalb der letzten drei Monate durchgeführt worden waren. Als systemische Therapie wurde eine Immuntherapie und Chemotherapie dokumentiert, wobei die applizierten Medikamente nicht erfasst wurden. Eine vorausgegangene Bestrahlung wurde in eine des primären Tumors, des Lymphabflussgebietes oder des Operationsbereiches eingeteilt.

Die Zeit von der Erstdiagnose des malignen Melanoms bis zur radikalen Lymphadenektomie wurde erfasst.

3.4 TUMORCHARAKTERISTIKA

Bei allen Patienten war vorher der Primärtumor mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand gemäß den Leitlinien entfernt worden. Bei einigen Patienten waren nur unvollständige Daten über den Primärtumor verfügbar, weil sie aus anderen Kliniken mit unvollständigen Angaben zugewiesen wurden. Die Lokalisation des Primärtumors war bei einigen Patienten unbekannt. Neben der Lokalisation des Primärtumors und dessen Seitenlokalisierung wurden das TNM-Stadium, das Clark-Level, die Breslow-Dicke und die mikroskopische Beurteilung einer Ulzeration oder Regression erfasst. Zusätzlich wurden die Melanome in vier AJCC (American Joint Committee on Cancer) Stadien eingeteilt. Die Patienten, die im Zeitraum von 2003 bis 2009 behandelt wurden, wurden zunächst nach der AJCC 2002 eingeteilt. 2009 wurde eine veränderte Fassung der AJCC veröffentlicht. Das Stadium IIIB beinhaltet nach der Fassung von AJCC 2002 die Stadien T1-4bN1bM0 und T1-4a/bN2cM0. Nach der neuen Einteilung wird das Stadium

T1-4bN1bM0 jetzt dem Stadium IIIC zugeteilt, das Stadium T1-4aN2cM0 gehört nun zum Stadium IIIB und das Stadium T1-4bN2cM0 nun zum Stadium IIIC. Um einheitliche Stadien angeben zu können, wurden alle Patienten nach der neuen Einteilung von 2009 klassifiziert.

Die Art der Lymphadenektomien wurde in verschiedene Gruppen eingeteilt: axillär und ilioinguinal.

3.5 OPERATIONSVERFAHREN

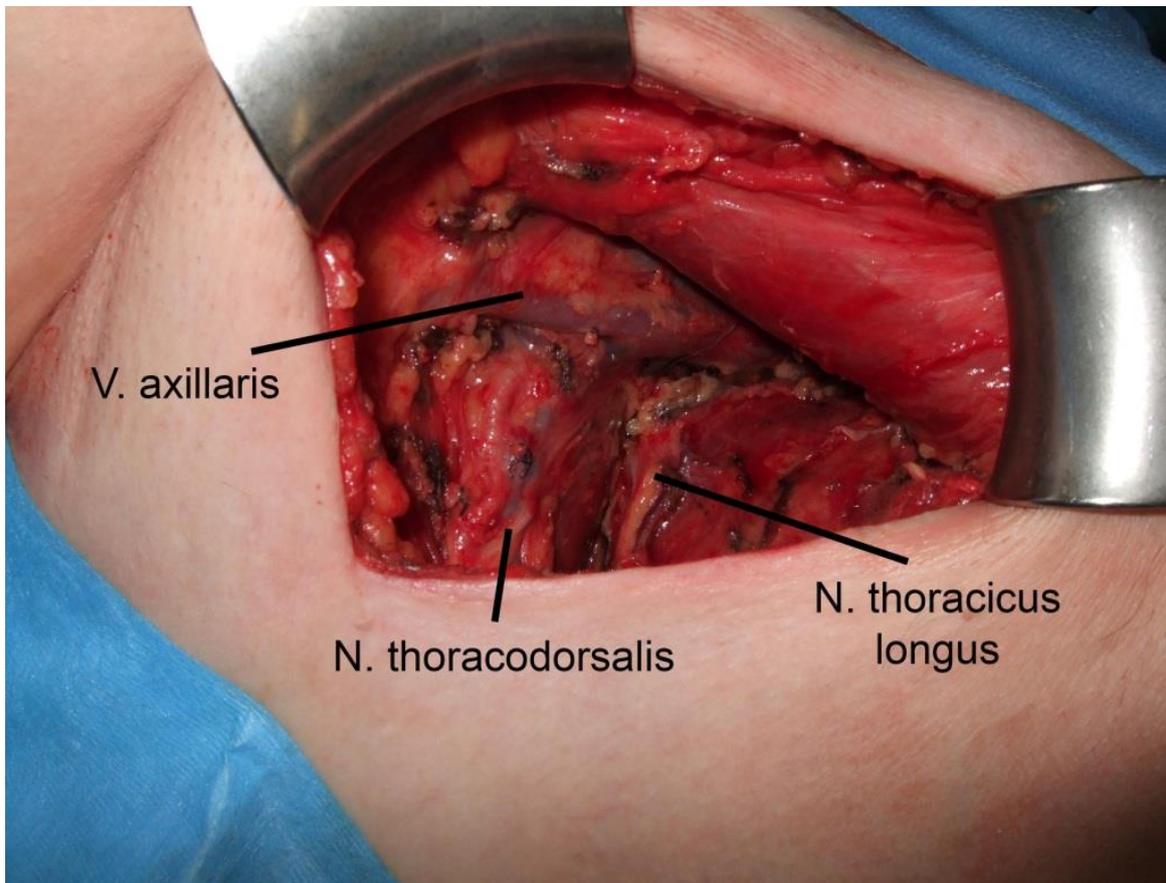
Alle Patienten wurden von sehr erfahrenen Chirurgen operiert, die mit der radikalen Lymphadenektomie bestens vertraut waren. Die Operationstechniken sind in der Klinik hochgradig standardisiert. Der Operateur, die Art der Operation und die Operationsdauer wurden erfasst.

Die intraoperativen Komplikationen wurden dokumentiert. Eine Gefäßverletzung wurde notiert, wenn ein Gefäß rekonstruiert werden musste. Wurde ein Nerv während der Operation durchtrennt, wurde eine Nervenverletzung dokumentiert. Wenn die Lymphadenektomie unvollständig blieb oder es zu einer Tumoreröffnung kam, wurde der Sachverhalt im Operationsbericht beschrieben.

3.5.1 AXILLÄRE LYMPHADENEKTOMIE

Über einen bogenförmigen Hautschnitt in der linken Axilla wird die ehemalige Sentinel-Node-Narbe entfernt. Die Mm. pectoralis major et minor werden dargestellt und die Faszien unter Mitnahme der interpectoralen Lymphknoten partiell reseziert. Dann wird der Verlauf der V. axillaris von der Armfaszie bis zum Eintritt in den Muskel bei der weiteren Präparation dorsal des axillären Fett-Lymphknoten-Körpers exponiert. Als nächstes wird der N. thoracicus longus entlang der Thoraxwand disseziert und bis zum Muskeleintritt geschont. Die Level I und II werden ausgeräumt. Nachdem der N. pectoralis lateralis bis zum Muskeleintritt freipräpariert wurde, kann das Level III komplett lymphadenektomiert werden. Danach wird der Situs gespült und auf Bluttrockenheit kontrolliert (Abb. 1). Zuletzt wird eine Saugdrainage eingelegt und die Wunde mehrschichtig verschlossen.

Abbildung 1 Operationssitus nach axillärer Lymphadenektomie



3.5.2 ILIOINGUINALE LYMPHADENEKTOMIE

Bei der ilioinguinalen Lymphadenektomie wird ein bogenförmiger Hautschnitt von der alten Sentinel-Node-Entnahmestelle nach inguinal verlängert und die alte Narbe exzidiert (Abb. 2).

Die Subkutanfaszie wird dargestellt und die medialen inguinalen Lymphknoten entlang der Grenzschiebt nach kranial bis ca. drei bis vier Zentimeter oberhalb des Leistenbandes und nach kaudal bis ca. 12 bis 15 Zentimeter unterhalb der Einmündung der V. saphena magna mobilisiert. Anschließend wird die V. saphena magna distal ligiert. In gleicher Weise wird die laterale Seite mobilisiert, wobei kranio-lateral bis zur Spina iliaca anterior superior und kaudal bis Höhe der medialen Absetzung präpariert wird. Die beiden Resektionsgrenzen werden verbunden und die inguinalen Lymphknoten en bloc gelöst. Die V. und A. femoralis communis werden dargestellt und die V. saphena magna

abgangsnah ligiert. Ventral der Gefäße wird das ganze Lymphknotenpaket gelöst. Danach wird über einen pararektalen Längsschnitt, das Retroperitoneum eröffnet und die A. und V. iliaca communis und externa dargestellt. Jetzt können alle Lymphknoten entlang der Gefäßachse vom Leistenband bis zur Bifurkation der Aorta entfernt werden (Abb. 3). Nachdem der pararektale Schnitt verschlossen wurde, werden inguinal zwei Saugdrainagen eingelegt und die Wunde mehrschichtig verschlossen.

Abbildung 2 Operationsbild des pararektalen und inguinalen Zugangs

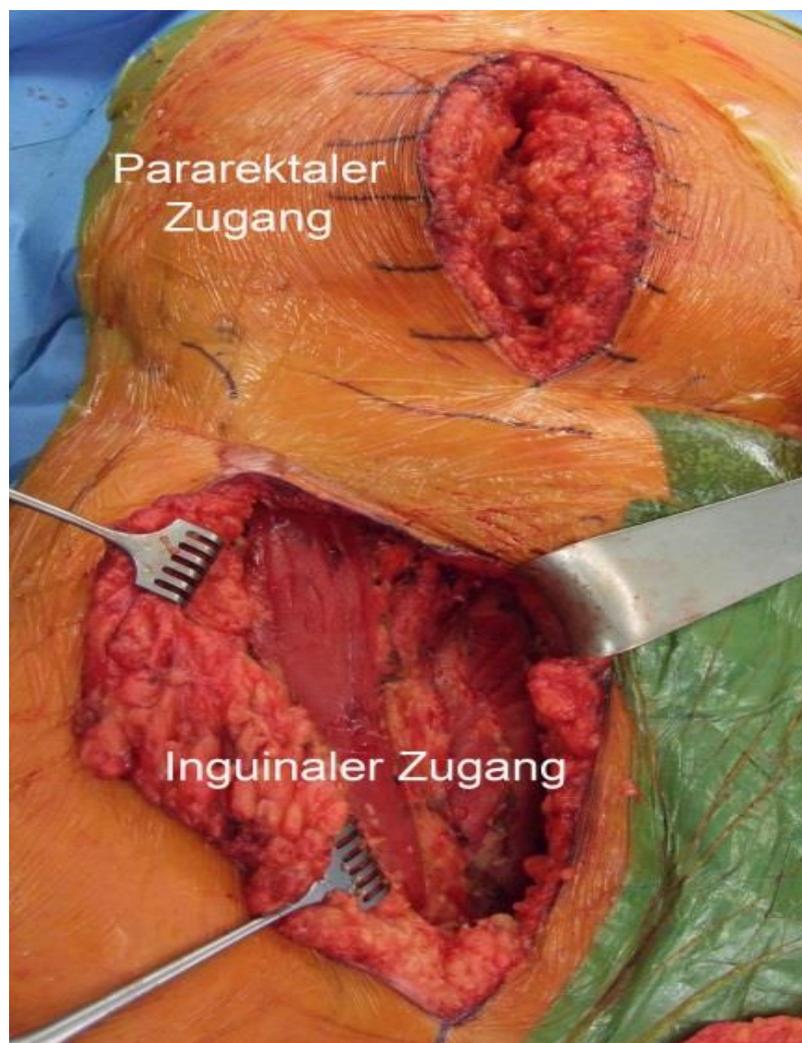
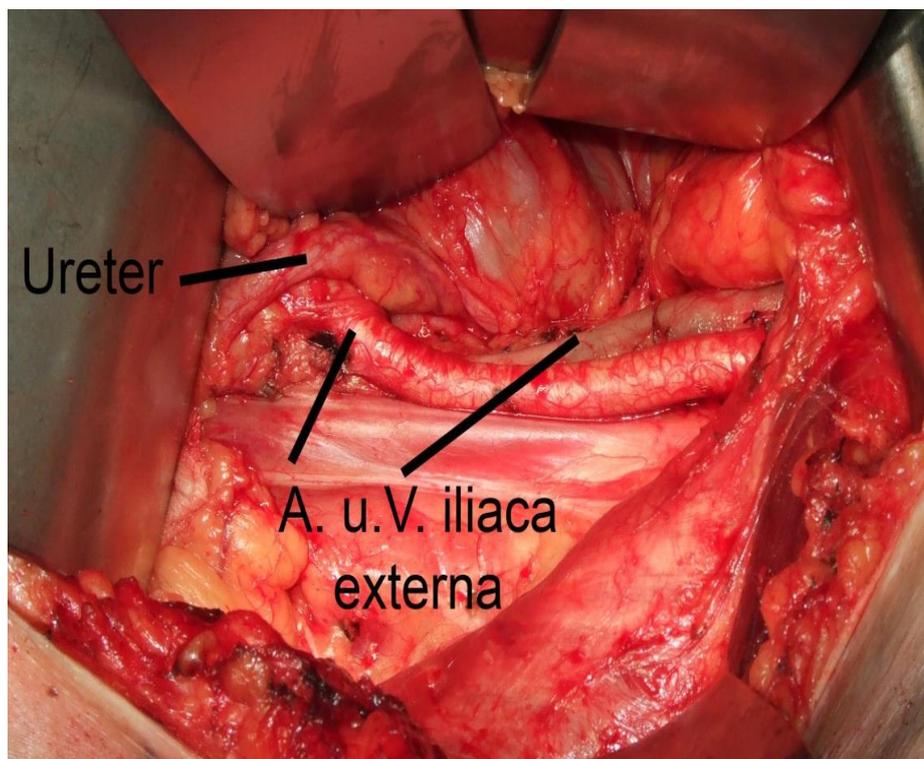


Abbildung 3 Operationssitus mit Ureter und iliakalen Gefäßen über pararektalen Schnitt



3.6 KOMPLIKATIONEN

Alle postoperativen Komplikationen wurden während des stationären Aufenthaltes und der ambulanten, chirurgischen Nachsorge sorgfältig erhoben. Ein besonderes Augenmerk wurde auf Nervenläsionen gerichtet, die sich durch ein sensorisches oder motorisches Defizit äußerten. Nachblutungen traten entweder als operationsbedürftige Revisionen oder als Hämatome auf. Störungen des lymphatischen Systems wurden als Lymphödem, Lymphsekretverhalt (Serom) oder als Lymphfistel erkennbar. Eine Lymphfistel wurde definiert als eine Sekretion von mehr als 50 ml über 24 Stunden, die länger als fünf Tage andauerte. Wenn eine Drainage eingelegt wurde, dann wurden die Dauer der Drainageeinlage und die geförderte Menge bis zum 6. operativen Tag dokumentiert. Ein Serom wurde erfasst, wenn dieses aufgrund von klinischen Problemen, wie Rötung und massiver Schwellung, punktiert werden musste.

Eine Infektion der Wunde wurde gemäß der Definitionen des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dokumentiert. Danach liegt eine oberflächliche Infektion

vor, wenn sie innerhalb von 30 Tagen nach der Operation auftritt, nur Haut- oder subkutanes Gewebe einbezieht und zusätzlich eine der folgenden Bedingungen erfüllt: Eitrige Sekretion aus der Inzision, kultureller Nachweis eines Mikroorganismus oder Eröffnen der Wunde bei einer lokalisierten schmerzhaften Schwellung mit Rötung und Überwärmung (Horan TC, 1992).

Jede operative Revision aufgrund von Komplikationen wurde dokumentiert.

Wenn kardiale Probleme, eine Pneumonie, eine Niereninsuffizienz, Harnwegsinfektion, tiefe Bein-/Beckenvenenthrombose oder sonstige neurologische Störungen auftraten, dann wurden diese Sachverhalte als allgemeine Komplikationen bewertet.

3.7 PERIOPERATIVES MANAGEMENT

Es wurde bei jedem Patienten eine Anamnese und klinische Untersuchung vorgenommen. Alle relevanten Informationen über die Vorbehandlung und den Tumor wurden gesammelt und bewertet. Die Indikation zur radikalen Lymphadenektomie wurde durch das interdisziplinäre Hauttumorzentrum der Charité für jeden Patienten individuell gestellt. Am Häufigsten (n=342) wurden die Lymphknoten bei einer selektiven Lymphadenektomie entfernt, weil der Wächterlymphknoten befallen war oder die Feinnadelaspirationszytologie des Wächterlymphknotens positiv ausfiel. In den anderen Fällen (n=32) waren klinisch relevante Lymphknotenmetastasen nachweisbar und es bestand die Indikation zur therapeutischen Lymphadenektomie.

Direkt vor der Operation erhielten alle Patienten eine Antibiotikaprophylaxe mit einem Cephalosporin der 2. Generation. Alle Eingriffe wurden in Allgemeinanästhesie und unter streng aseptischen Operationsbedingungen vorgenommen.

Im postoperativen Verlauf wurden alle Komplikationen erfasst. Der histologischen Aufarbeitung des Resektates wurden die Anzahl der untersuchten Lymphknoten und die der Lymphknotenmetastasen entnommen.

Zur Prävention von Lymphödemen wurden allen Patienten maßgefertigte Kompressionsstrümpfe der Kompressionsklasse II für die obere und entsprechende Strumpfhosen für die untere Extremität verschrieben. Die Patienten wurden bis zur vollständigen Wundheilung in unserer Ambulanz betreut.

3.8 LYMPHDRAINAGE

Das postoperative Management von potentiellen Lymphfisteln wurde 2008 verändert. Von 2003 bis 2007 wurden die Saugdrainagen immer gezogen, sobald die Fördermenge unter 50 Millilitern pro Tag betrug. Lag die Saugdrainage bereits 8 Tage in situ, wurde sie entfernt, weil Infektionen durch die Drainage befürchtet wurden. Wenn dennoch große Serome (>100 ml) nach dem Entfernen der Drainage auftraten, dann wurden sie durch Punktionen entlastet.

Ab 2008 wurde versucht, die sehr häufigen Serompunktionen zu minimieren. Jetzt wurden die Saugdrainagen erst entfernt, wenn sie weniger als 50 Millilitern pro Tag über 3 Tage hinweg förderten, wodurch sich die Liegedauer der Drainage verlängerte.

3.9 STATISTISCHE ANALYSE

Die Daten wurden mit SPSS (IBM® SPSS® Statistics, Version 21) erfasst und ausgewertet. Im ersten Schritt wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und danach die endgültige Population an primären axillären und inguinalen Lymphknoten festgelegt.

Zunächst wurden alle Daten deskriptiv analysiert. Numerische normalverteilte Werte werden als Mittelwert (\pm Standardabweichung) und nicht-normalverteilte als Median (Min-Max) angegeben. Graphisch werden sie durch Box-and-Whisker-Plots mit ihren 5%- und 95%-Perzentilen dargestellt. Kategoriale Parameter werden als Häufigkeiten in Prozent angegeben.

Die beiden Populationen „axilläre LAD“ und „ilioinguinale LAD“ wurden jeweils danach überprüft, ob die veränderte Nachbehandlung seit 2008 zu einer verminderten Rate an Seromen führte. Die Nullhypothese wurde verworfen, wenn $p < 0,05$ betrug.

Der Vergleich kategorialer Parameter wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson (χ^2) in Kreuztabellen vollzogen. Numerische normalverteilte Werte wurden mit dem t-Test zwischen den beiden Gruppen verglichen. Ansonsten wurde der Wilcoxon-Rank-Summentest verwendet. Alle Differenzen werden mit dem jeweiligen 95%-Konfidenzintervall (KI) beschrieben.

Der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Serome und Lymphfisteln wurde analysiert. In ein logistisches Regressionsmodell wurden die folgende Faktoren aufgenommen: Alter, Geschlecht, BMI, kardiale und pulmonale Erkrankungen, Diabetes mellitus, Operationsdauer und das Zeitintervall der Operation. Der Operateur wurde nicht als

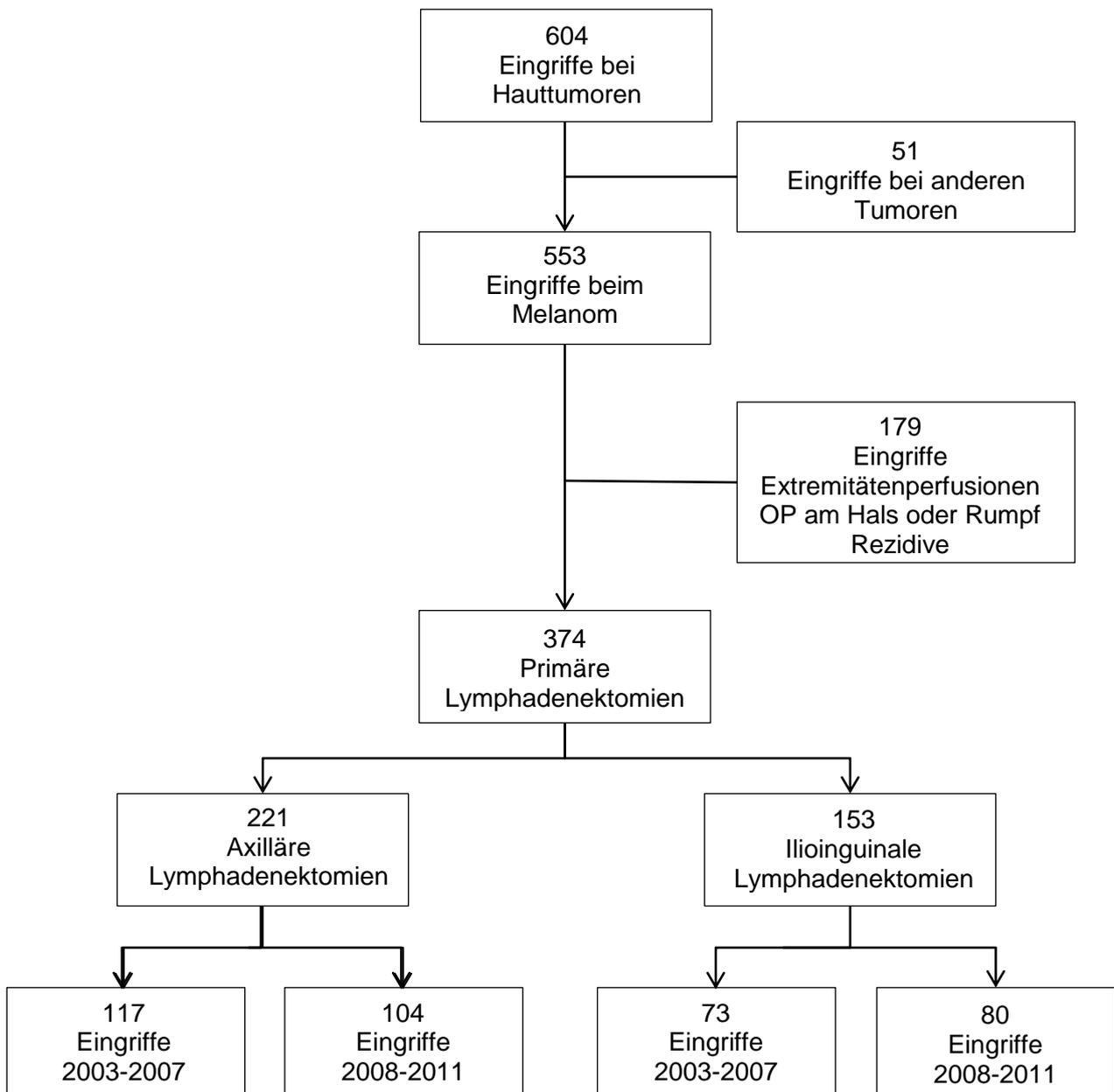
Faktor in das Modell aufgenommen, weil er streng mit dem Zeitintervall korrelierte. In der schrittweisen Regressionsanalyse wurden nach der Maximum-Likelihood-Methode alle Faktoren in das Modell aufgenommen, die einen signifikanten ($p < 0,05$) Einfluss aufwiesen. Als Bestimmtheitsmaß für die Varianz des Modells wurde R^2 nach Cox und Snell angegeben.

4 ERGEBNISSE

4.1 POPULATION

In der Zeit vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2011 wurden 604 Lymphadenektomien wegen eines Hauttumors prospektiv erfasst. Darunter waren 553 Eingriffe bei einem Melanom (Abb. 4). Aus dieser Gruppe blieben 179 Eingriffe wegen einer oder mehrerer Ausschlusskriterien unberücksichtigt. Insgesamt wurden 374 Eingriffe in die Auswertung aufgenommen. Sie wurden zunächst in axilläre (n=221) und ilioinguinale (n=153) Lymphadenektomien eingeteilt und dann nach den Zeitintervallen unterteilt.

Abbildung 4 Patientenauswahl



4.2 AXILLÄRE LYMPHADENEKTOMIE

4.2.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Es wurden 221 axilläre Lymphadenektomien ausgewertet. Das durchschnittliche Alter betrug $59,6 \pm 14,2$ Jahre. Im zweiten Zeitintervall hatte das Alter um 5,7 Jahre (KI: 2,0-9,4) zugenommen ($p=0,03$) (Abb. 5). Es wurden 74 Frauen (33,5%) und 147 Männer (66,5%) lymphadenektomiert. In den Zeitintervallen veränderte sich das Geschlechtsverhältnis nicht. Der durchschnittliche BMI der Studienpopulation betrug $27,9 \pm 5,0$ (Abb. 6) und unterschied sich nicht in den unterschiedlichen Zeitintervallen.

Abbildung 5 Alter der Patienten

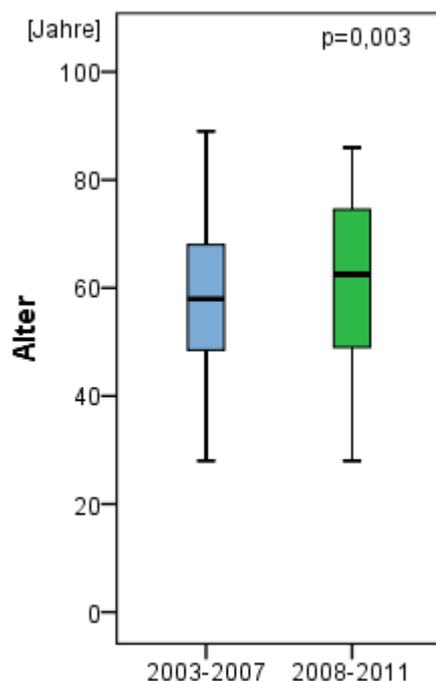
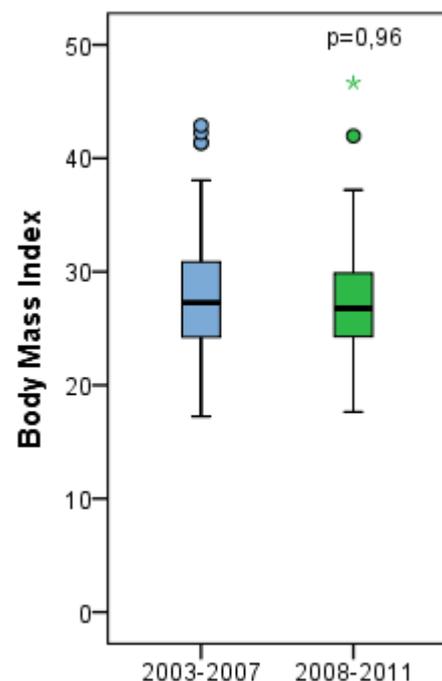


Abbildung 6 Body Mass Index



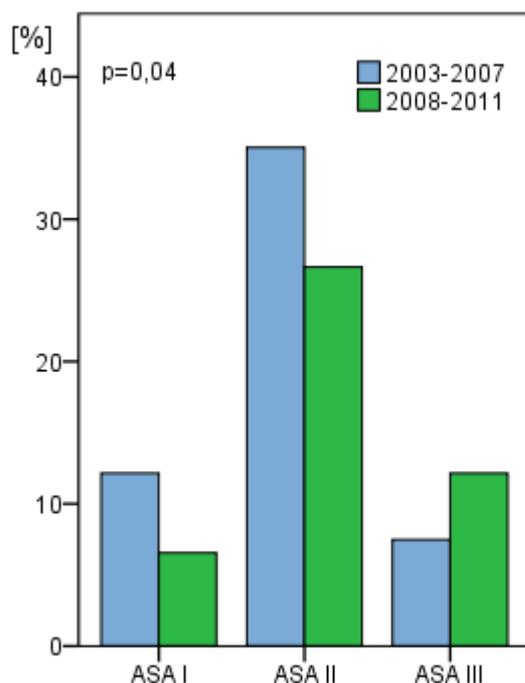
Die meisten Patienten hatten einen arteriellen Hypertonus, gefolgt von kardialen Erkrankungen, welche im zweiten Zeitintervall um 11,5% ($p=0,034$) zunahmen (Tab. 10). Alle anderen Erkrankungen waren in beiden Zeitintervallen gleich verteilt.

Tabelle 10 Erkrankungen bei der axillären Lymphadenektomie in unterschiedlichen Zeiträumen

	2003-2007		2008-2011		Gesamt		p-Wert
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	
Arterieller Hypertonus	49	41,9	46	44,2	95	43	0,725
Kardiale Erkrankung	17	14,5	27	26,0	44	19,9	0,034
Pulmonale Erkrankung	7	6	10	9,6	17	7,7	0,312
Hepatische Erkrankung	1	0,9	2	1,9	3	1,4	0,493
Renale Erkrankung	3	2,6	7	6,7	10	4,5	0,137
Diabetes mellitus	21	17,9	15	14,4	36	16,3	0,479

Die überwiegende Mehrheit der Patienten wurde nach ASA 2 klassifiziert. Allerdings verschob sich die ASA-Klassifikation im zweiten Intervall zu den ungünstigeren Klassen ($p=0,04$) (Abb. 7).

Abbildung 7 ASA-Klassifikation



Im gesamten Zeitraum erhielten 13 Patienten (5,9%) eine präoperative Chemotherapie und 19 eine präoperative Immuntherapie (4,1%). Eine präoperative Bestrahlung wurde bei keinem Patienten durchgeführt. Es waren zwischen den beiden Zeitintervallen keine Unterschiede in der präoperativen Behandlung feststellbar.

4.2.2 PRÄOPERATIVE TUMORCHARAKTERISTIKA

Der Primärtumor war bei 45 Patienten (20,4%) am Arm und bei 158 Patienten (71,5%) am Rumpf lokalisiert. Bei 18 Patienten (8,1%) war die genaue Lokalisation des Primärtumors unbekannt. In den Zeitintervallen waren die Lokalisationen der primären Tumoren als auch die der Metastasen gleich verteilt.

Die Breslow-Dicke (Abb. 8) und die Clark-Level (Abb. 9) unterschieden sich nicht in den Zeitintervallen. Es waren in beiden Gruppen häufiger spätere Stadien vertreten.

Eine Ulzeration des Melanoms fand sich insgesamt bei 36 Patienten (16,3%),

Abbildung 8 Breslow-Dicke

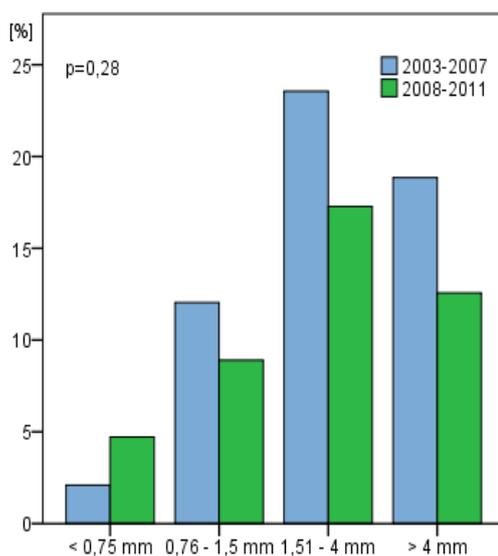
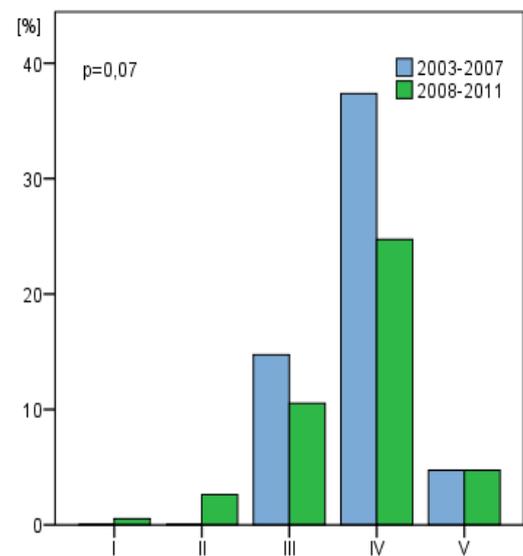


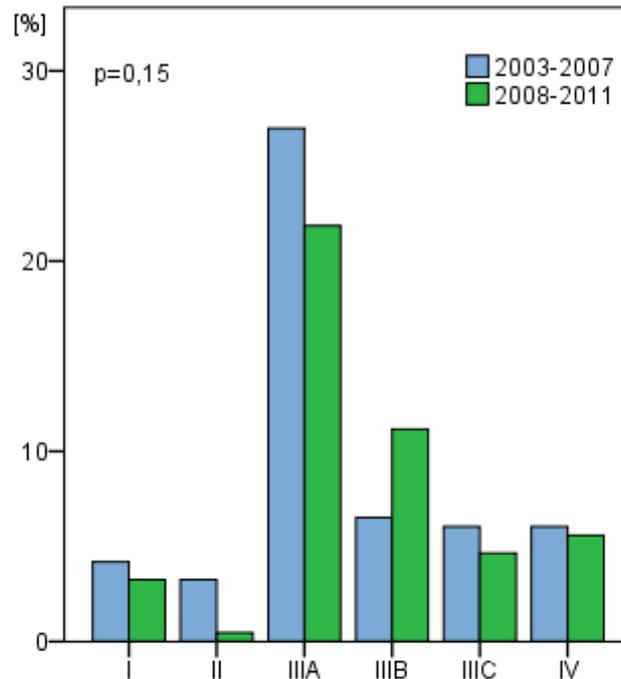
Abbildung 9 Clark-Level



wobei sie im zweiten Intervall von 10,3% auf 23,1% deutlich zunahm ($p=0,01$). Eine Regression des Primärtumors war bei 13 Patienten (5,9%) nachweisbar. Auch sie nahm im zweiten Intervall von 2,6% auf 9,6% zu ($p=0,026$).

Das primäre AJCC-Stadium des Melanoms war in beiden Intervallen weitgehend gleich verteilt. Es dominierten die Patienten mit einem Stadium III (77,2%) (Abb. 10).

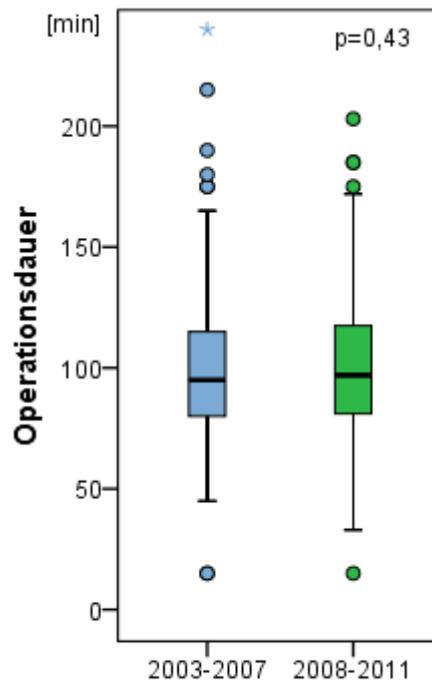
Abbildung 10 AJCC-Stadien



4.2.3 OPERATION

Die Indikation zur axillären Lymphadenektomien wurde bei insgesamt 205 Patienten (94%) nach einer Feinnadelaspirationszytologie oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie gestellt. Die radikale Lymphadenektomie bei klinisch manifesten Makrometastasen wurde bei 13 Patienten (6%) indiziert. Im zweiten Zeitintervall stiegen die therapeutischen Eingriffe von 2,6% auf 9,8% ($p=0,025$). Die Operationsdauer betrug 101 ± 33 Minuten und unterschied sich nicht zwischen den Zeitintervallen (Abb. 11).

Abbildung 11 Operationsdauer



Es traten bei insgesamt 6 Eingriffen (2,7%) intraoperative Komplikationen auf (Tab. 11). Es gab keinen Unterschied im Auftreten der intraoperativen Komplikationen zwischen den Zeitintervallen.

Tabelle 11 Intraoperative Komplikationen bei der axillären Lymphadenektomie in unterschiedlichen Zeiträumen

	2003-2007		2008-2011		Gesamt		p-Wert
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	
Nervenläsion	4	3,4	0	0	4	1,8	0,057
Gefäßverletzung	1	0,9	0	0	1	0,5	0,345
Inkomplette Tumorresektion	0	0	1	1	1	0,5	0,288

Es wurden pro Lymphadenektomie durchschnittlich $17,2 \pm 10,0$ Lymphknoten untersucht (Abb. 12) und es fanden sich $2,4 \pm 5,5$ Metastasen (Abb. 13). Im Zeitraum von 2003–2007 wurden durchschnittlich 4,6 (KI: 2,0-7,2) Lymphknoten weniger untersucht ($p=0,001$). Die Anzahl der nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen erhöhte sich im zweiten Intervall um 2,2 (KI: 0,8-3,7) ($p=0,002$).

Abbildung 12 Untersuchte Lymphknoten

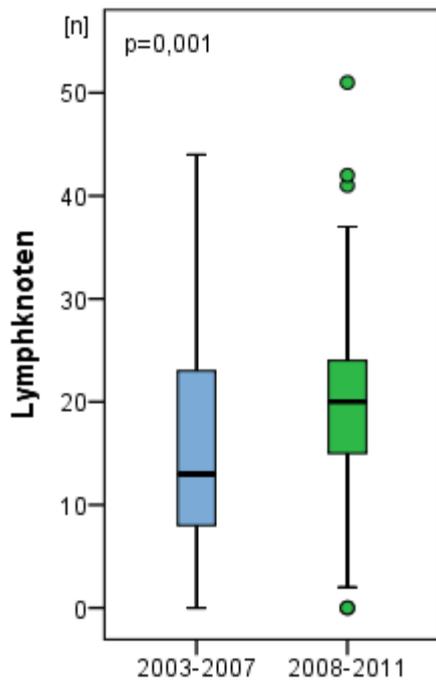
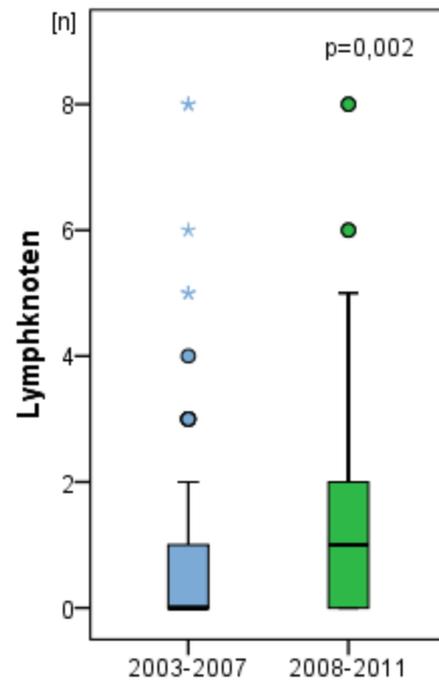


Abbildung 13 Lymphknotenmetastasen



4.2.4 POSTOPERATIVER VERLAUF

Die Saugdrainagen wurden im ersten Zeitintervall im Median nach 6 Tagen gezogen und im zweiten im Median nach 20 Tagen (Abb. 14). Die Menge der geförderten Lymphe innerhalb der ersten sechs Tage betrug 557 ± 312 ml (Abb. 15). Sie unterschied sich nicht zwischen den beiden Zeitintervallen.

Abbildung 14 Drainageentfernung

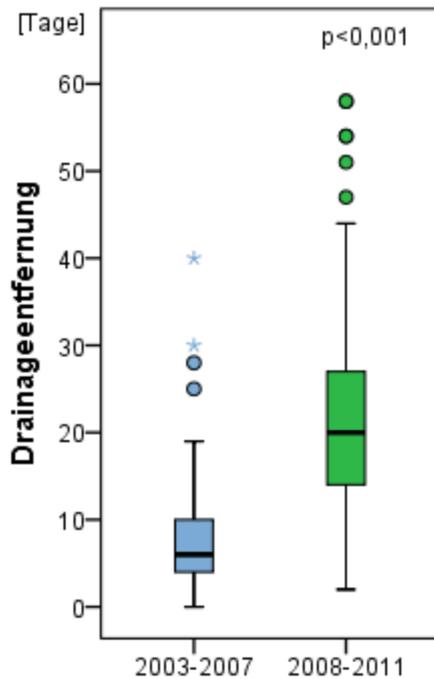
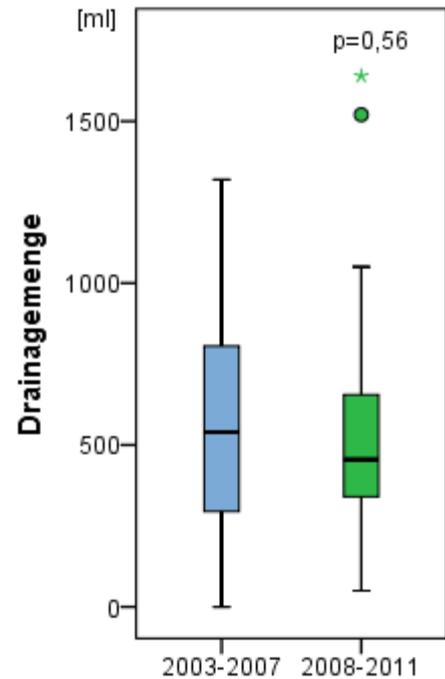


Abbildung 15 Drainagemenge



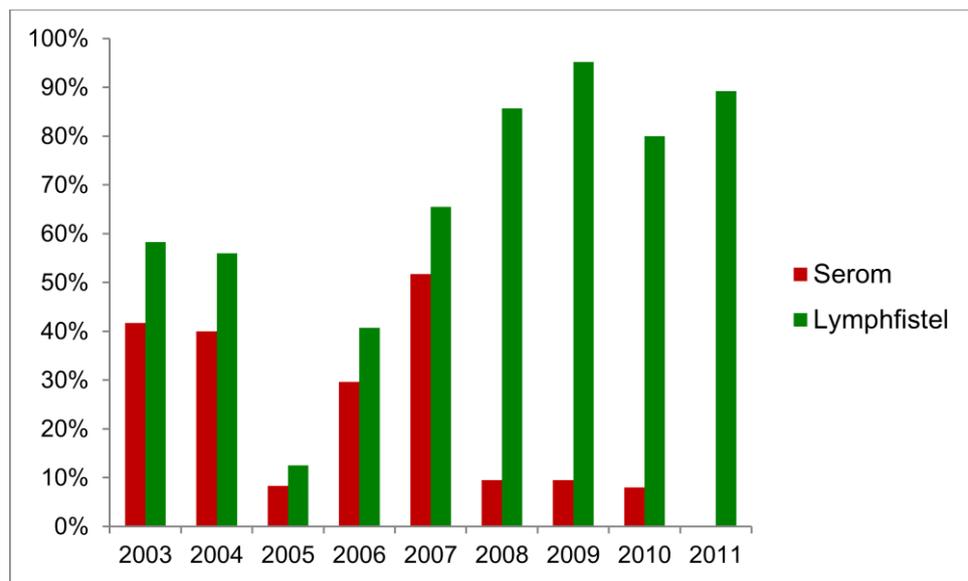
Postoperative chirurgische Komplikationen traten bei 149 Eingriffen (67,4%) auf. Revisionspflichtige Blutungen, Hämatome und Reoperationen waren selten (Tab. 12).

Tabelle 12 Postoperative Komplikationen bei der axillären Lymphadenektomie in unterschiedlichen Zeiträumen

	2003-2007		2008-2011		Gesamt		p-Wert
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	
Nachblutung	1	0,9	0	0	1	0,5	0,345
Hämatom	0	0	1	1	1	0,5	0,288
Neurologisches Defizit	8	6,8	0	0	8	3,6	0,007
Reoperation	1	0,9	0	0	1	0,5	0,345
Wundinfektion	2	1,7	0	0	2	0,9	0,180
Serom	40	34,2	6	5,8	46	20,8	<0,001
Lymphfistel	54	46,2	91	87,5	145	65,6	<0,001
Lymphödem	3	2,6	3	2,9	6	2,7	0,884
Mortalität	0	0	2	1,9	2	0,9	0,132

Serome und Lymphfistel waren insgesamt häufiger. Zwischen den Zeitintervallen waren deutliche Unterschiede erkennbar. Die dokumentierten Lymphfisteln nahmen zu ($p < 0,001$) und die Serome ab ($p < 0,001$). Die Differenzierung dieser Häufigkeiten für die einzelnen Jahre bestätigt eine deutliche Änderung mit dem neuen Konzept ab 2008 (Abb.16).

Abbildung 16 Zeitlicher Verlauf der Inzidenz von Serom und Lymphfistel

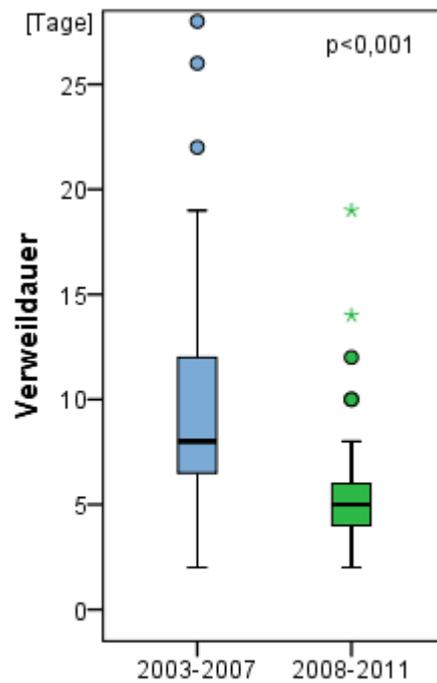


In der logistischen Regressionsanalyse der Inzidenz der Serome hatte nur das Zeitintervall einen signifikanten Einfluss (Wald 18,6; df 1; $p < 0,001$). Allerdings betrug R^2 nur 0,11. Die Analyse der Lymphfisteln offenbarte das Zeitintervall (Wald 34,9; df 1; $p < 0,001$) und eine kardiale Erkrankung (Wald 6,0; df 1; $p = 0,014$) als signifikante Einflussgrößen mit $R^2 = 0,22$.

Auch die allgemeinen Komplikationen waren nach der Lymphadenektomie äußerst selten. Bei einem Patienten (0,5%) wurde eine tiefe Bein-/Beckenvenenthrombose mit konsekutiver Lungenarterienembolie behandelt und bei einem Patienten (0,5%) ein Harnwegsinfekt.

Die Krankenhausverweildauer betrug $8,9 \pm 5,0$ Tagen im ersten Intervall und $5,7 \pm 3,3$ Tagen im zweiten Intervall (Abb. 17). Der Unterschied zwischen den beiden Zeitintervallen betrug 3,2 (KI: 2,1-4,3) Tage ($p < 0,001$).

Abbildung 17 Krankenhausverweildauer



Im Untersuchungszeitraum verstarben 2 Patienten (0,9%) mit einem fortgeschrittenen Tumorleiden, bei denen eine palliative Lymphadenektomie wegen monströser Lymphknotenpakete als ultima ratio vorgenommen wurde. Ein 75jähriger Patient mit einer tiefen Beinvenenthrombose verstarb an einer fulminanten Lungenarterienembolie. Ein 85jähriger Patient verschlechterte sich postoperativ und verstarb am fortgeschrittenen Tumorleiden.

4.3 ILIOINGUINALE LYMPHADENEKTOMIE

4.3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Es wurden 153 ilioinguinale Lymphadenektomien ausgewertet. Das durchschnittliche Alter betrug $58,1 \pm 13,9$ Jahre (Abb. 18). Es wurden 83 Frauen (54,2%) und 70 Männer (45,8%) eine Lymphknotendissektion durchgeführt. Das Geschlechtsverhältnis sowie das Alter änderten sich ebenfalls nicht in den beiden Zeitintervallen. Der durchschnittliche BMI der Studienpopulation betrug $26,9 \pm 4,8$ (Abb. 19) und unterschied sich nicht in den unterschiedlichen Zeitintervallen.

Abbildung 18 Alter

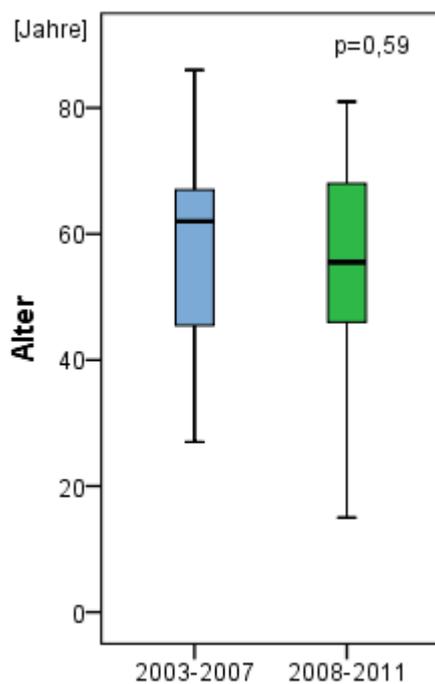
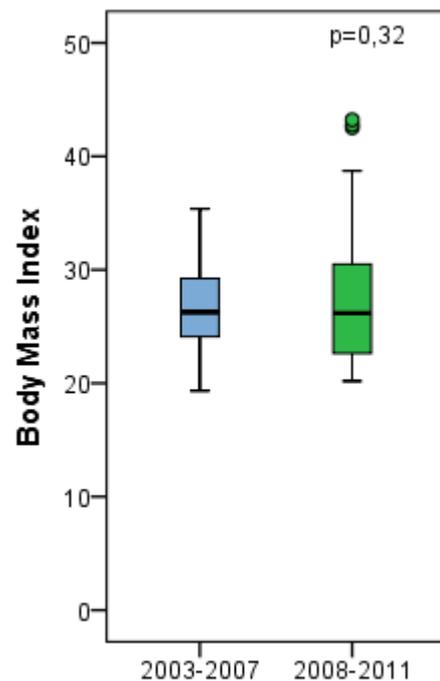


Abbildung 19 Body Mass Index



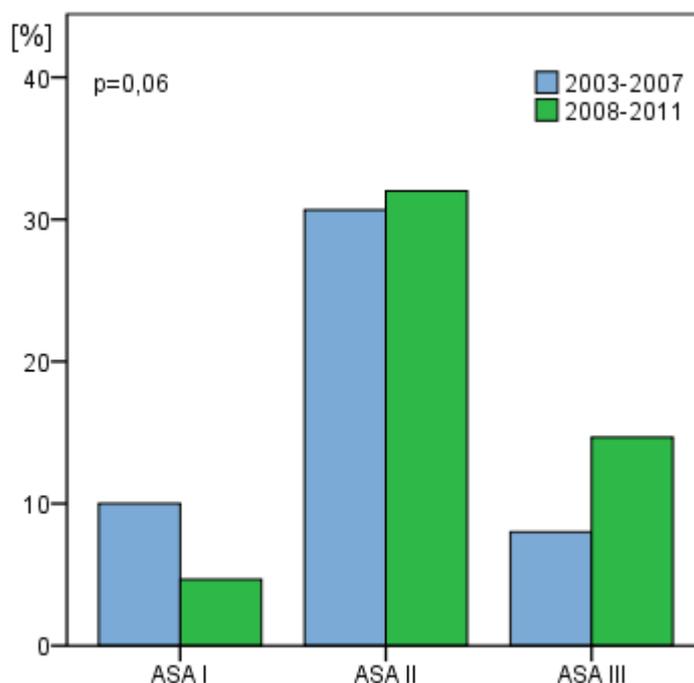
Ein arteriellen Hypertonus wies die Mehrzahl der Patienten auf, gefolgt von kardialen Erkrankungen. Alle Erkrankungen waren in beiden Zeitintervallen gleich verteilt (Tab. 13).

Tabelle 13 Erkrankungen bei der ilioinguinalen Lymphadenektomie in unterschiedlichen Zeiträumen

	2003-2007		2008-2011		Gesamt		p-Wert
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	
Arterieller Hypertonus	37	50,7	35	43,8	72	47,1	0,391
Kardiale Erkrankung	13	17,8	14	17,5	27	17,6	0,960
Pulmonale Erkrankung	6	8,2	5	6,3	11	7,2	0,638
Hepatische Erkrankung	1	1,4	1	1,3	2	1,3	0,948
Renale Erkrankung	1	1,4	3	3,8	4	2,6	0,357
Diabetes mellitus	12	16,4	11	13,8	23	15,0	0,642

Fast zwei Drittel aller Patienten wurde nach ASA 2 klassifiziert. Im zweiten Zeitintervall nahmen Patienten mit ASA 3 zu ($p=0,06$) (Abb. 20).

Abbildung 20 ASA-Klassifikation



Im gesamten Zeitraum erhielten 5 Patienten (3,3%) eine präoperative Chemotherapie und 6 eine präoperative Immuntherapie (3,9%). Eine präoperative Bestrahlung wurde bei einem Patienten (0,7%) durchgeführt. Es waren keine Unterschiede in der präoperativen Behandlung zwischen den beiden Zeitintervallen nachweisbar.

4.3.2 PRÄOPERATIVE TUMORCHARAKTERISTIKA

Der Primärtumor war bei 117 Patienten (77%) am Bein und bei 22 Patienten (14,5%) am Rumpf lokalisiert. Bei 9 Patienten (5,9%) war der Primärtumor unbekannt. In den Zeitintervallen waren die Lokalisationen der primären Tumoren als auch die der Metastasen gleich verteilt.

Die Breslow-Dicke (Abb. 21) und die Clark-Level (Abb. 22) unterschieden sich nicht in den Zeitintervallen.

Abbildung 21 Breslow-Dicke

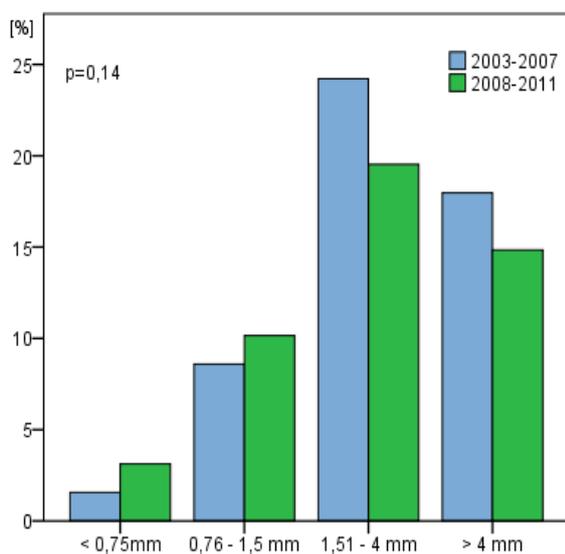
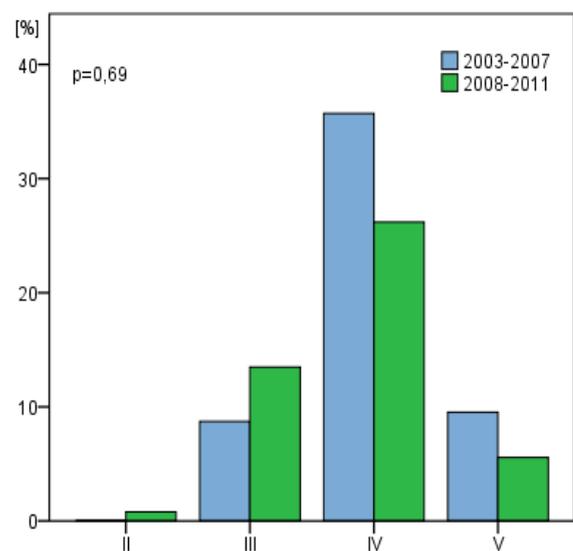
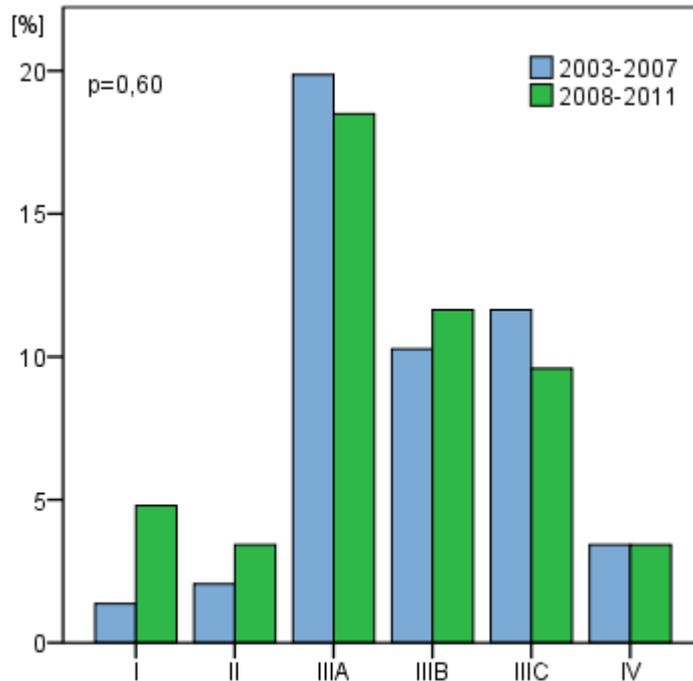


Abbildung 22 Clark-Level



Eine Ulzeration des Melanoms wurde bei 25 Patienten (16,3%) beschrieben. Eine Regression des Primärtumors war bei 6 Patienten (3,9%) nachweisbar. Beide Tumorcharakteristika waren in den Zeitintervallen gleich vertreten. Die primären AJCC-Stadien waren in beiden Intervallen weitgehend gleich verteilt. Es dominierten die Patienten mit einem Stadium III (81,5%) (Abb. 23).

Abbildung 23 AJCC-Stadien

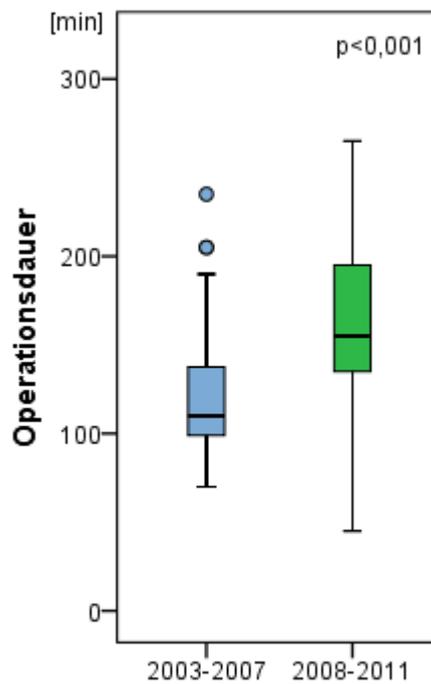


4.3.3 OPERATION

Die ilioinguinale Lymphadenektomie war bei insgesamt 137 Patienten (89,5%) nach einer Feinnadelaspirationszytologie oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie indiziert. Eine radikale Lymphadenektomie bei klinisch manifesten Makrometastasen wurde bei 16 Patienten (10,5%) vorgenommen. Im zweiten Zeitintervall stiegen die therapeutischen Eingriffe von 2,7% auf 17,5% ($p=0,003$).

Die Operationsdauer betrug 143 ± 49 Minuten. Sie unterschied sich mit durchschnittlich 29 Minuten [KI: 18,9-48,9] deutlich ($p < 0,001$) zwischen den Zeitintervallen (Abb. 24).

Abbildung 24 Operationsdauer



Es traten während der Operationen keine dokumentierten Komplikationen auf.

Es wurden pro Lymphadenektomie durchschnittlich $17,0 \pm 10,6$ Lymphknoten untersucht (Abb. 25) und dabei fanden sich $2,6 \pm 4,4$ Metastasen (Abb. 26). Zwischen den Zeitintervallen gibt es keinen Unterschied der untersuchten Lymphknoten.

Abbildung 25 Untersuchte Lymphknoten

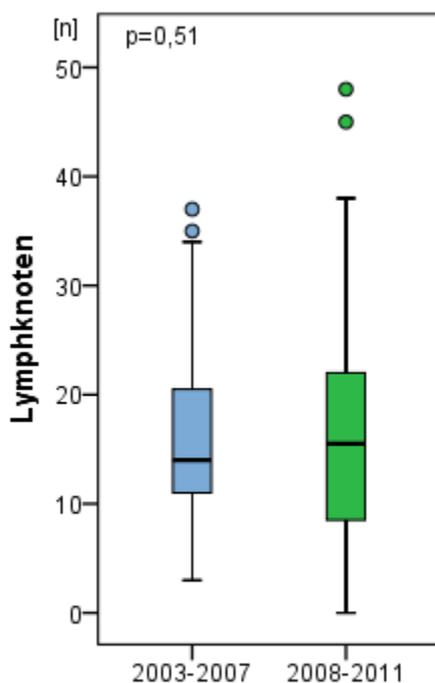
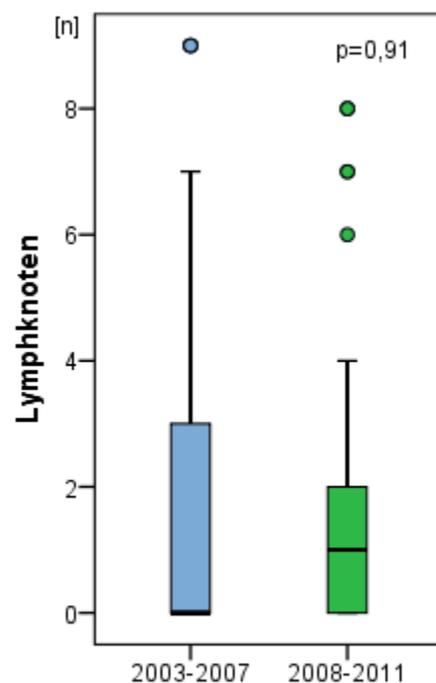


Abbildung 26 Lymphknotenmetastasen



4.3.4 POSTOPERATIVER VERLAUF

Die Saugdrainagen wurden im ersten Zeitintervall im Median nach 6 Tagen gezogen und im zweiten im Median nach 23,5 Tagen (Abb. 27). Die Menge der geförderten Lymphe innerhalb der ersten sechs Tage betrug 812 ± 591 ml (Abb. 28). Die Menge betrug 694 ± 564 ml im ersten Intervall nahm auf 943 ± 596 ml im zweiten Intervall zu ($p=0,02$). Der Unterschied betrug 250 ml [KI: 41,6-457,6].

Abbildung 27 Drainageentfernung

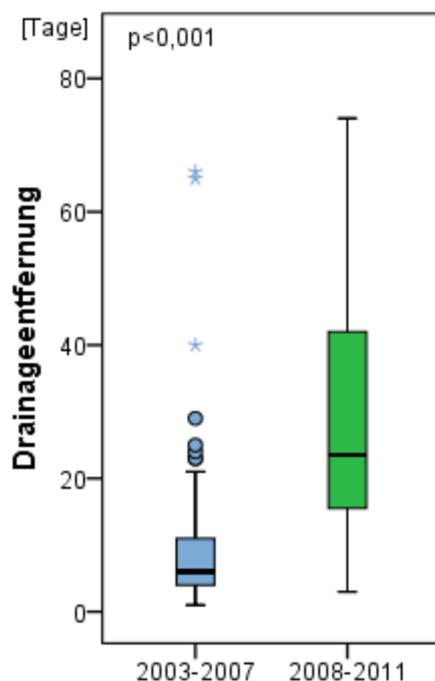
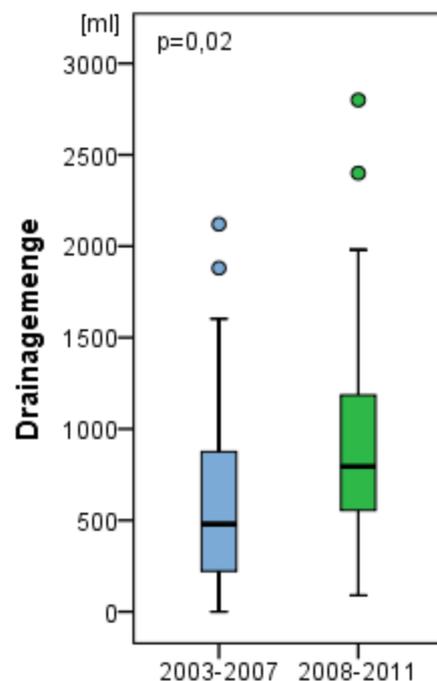


Abbildung 28 Drainagemenge



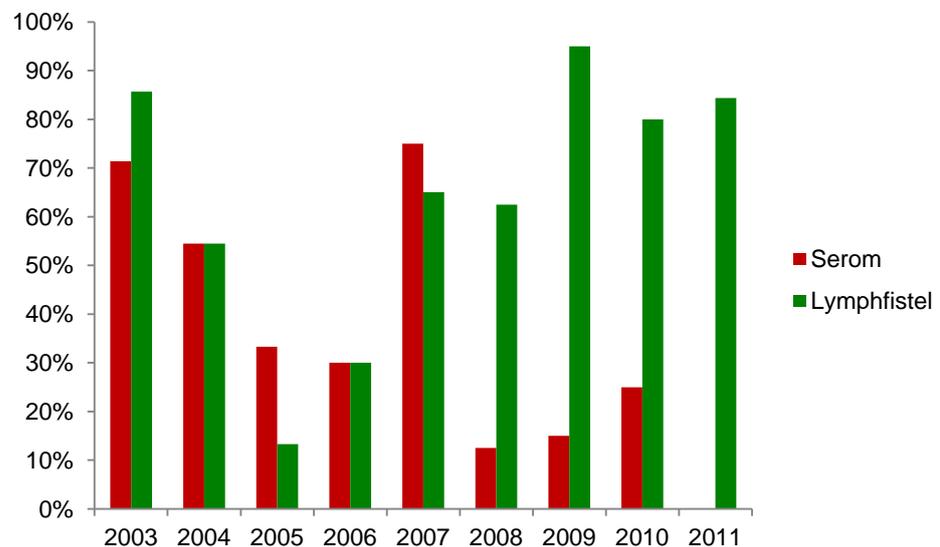
Postoperative chirurgische Komplikationen traten bei 118 Eingriffen (77,1%) auf. Revisionspflichtige Blutungen und Hämatome waren selten (Tab 14). Wundinfektionen und Wundrandnekrosen waren häufiger als bei der axillären Lymphadenektomie. Serome und Lymphfisteln standen insgesamt im Vordergrund. Zwischen den Zeitintervallen waren deutliche Unterschiede erkennbar. Die dokumentierten Lymphfisteln nahmen zu ($p < 0,001$). Die Serome ($p < 0,001$) und die Wundinfektionen nahmen ab ($p = 0,023$)

Tabelle 14 Postoperative Komplikationen bei der ilioinguinalen Lymphadenektomie in unterschiedlichen Zeiträumen

	2003-2007		2008-2011		Gesamt		p-Wert
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	
Nachblutung	1	1,4	1	1,3	2	1,3	0,948
Hämatom	2	2,7	2	2,5	4	2,6	0,926
Neurologisches Defizit	2	2,7	0	0	2	1,3	0,136
Reoperation	6	8,2	5	6,3	11	7,2	0,638
Wundinfektion	16	21,9	7	8,8	23	15,0	0,023
Wundrandnekrose	12	16,4	6	7,5	18	11,8	0,087
Serom	37	50,7	9	11,3	46	30,1	<0,001
Lymphfistel	33	45,2	67	83,8	100	65,4	<0,001
Lymphödem	6	8,2	4	5	10	6,5	0,421
Mortalität	2	2,7	0	0	2	1,3	0,136

Wenn die Lymphfisteln und Serome für die einzelnen Jahre getrennt abgebildet werden, dann ist der Effekt des neuen Konzeptes erkennbar (Abb. 29)

Abbildung 29 Zeitlicher Verlauf der Inzidenz von Serom und Lymphfistel



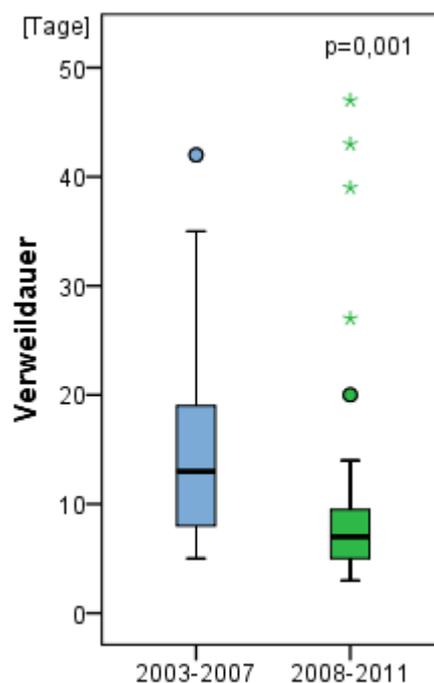
In der logistischen Regressionsanalyse der Inzidenz der Serome hatte nur das Zeitintervall einen signifikanten Einfluss (Wald 19,0; df 1; $p < 0,001$). Allerdings betrug R^2 nur 0,15. Die Analyse der Lymphfisteln offenbarte das Zeitintervall (Wald 23,7; df 1;

$p < 0,001$), eine präoperative systemische Therapie (Wald 9,1; df 1; $p = 0,003$) und das AJCC-Stadium (Wald 5,0; df 1; $p = 0,026$) als signifikante Einflussgrößen mit $R^2 = 0,27$.

Auch die allgemeinen Komplikationen waren nach der Lymphadenektomie äußerst selten. Bei drei Patienten (2%) traten jeweils kardiale Probleme oder eine Pneumonie auf. Bei einem Patienten (0,7%) kam es zur Nierenfunktionsstörung. An einer tiefe Bein-/Beckenvenenthrombose wurden bei 2 Patienten (1,3%) behandelt. Drei Patienten (2,0%) erkrankten an einem Harnwegsinfekt.

Die Krankenhausverweildauer betrug $15,8 \pm 12,3$ Tagen im ersten Intervall und $9,9 \pm 10,1$ Tagen im zweiten Intervall (Abb. 30). Der Unterschied zwischen den beiden Zeitintervallen betrug 5,9 (KI: 2,3-9,5) Tage ($p = 0,001$).

Abbildung 30 Krankenhausverweildauer



Im Untersuchungszeitraum verstarben 2 Patienten (1,3%) nach ilioinguinaler Lymphadenektomie. Eine 86jährige Patientin erlitt am 14. postoperativen Tag einen Schlaganfall und verstarb im Herz-Kreislauf-Versagen. Eine multimorbide 80jährige Patientin starb drei Monate nach der Operation an den Folgen einer vorbestehenden Nieren- und Herzinsuffizienz.

5 DISKUSSION

5.1 KOMPLIKATIONEN DER LYMPHADENEKTOMIE

Die radikale axilläre oder ilioinguinale Lymphadenektomie ist ein Eingriff mit einer großen Wundfläche, anfälligen Inzisionen und längerer Operationsdauer. Als gefährlichste potentielle Komplikation gilt die intraoperative Verletzung großer Gefäße und Nerven. Obgleich eine gewissenhafte Operationstechnik und operative Erfahrung das Risiko solcher schweren Komplikationen vermindern, sind sie niemals völlig ausgeschlossen, weil zum Beispiel sehr große Tumormassen, äußerst fragiles Gewebe oder eine hohe Blutungsneigung die operativen Bedingungen stark verschlechtern können.

Neben diesen extrem seltenen schweren Komplikationen treten häufig Probleme durch Lymphfisteln auf, weil bei jeder Lymphadenektomie die dünnen Lymphgefäße durchtrennt werden und der Lymphabfluss unterbrochen wird. Die Unterbrechung des Lymphflusses führt zwangsläufig zu einer Abflussstörung der Lymphe mit konsekutivem Lymphödem. Gelingt es der Lymphe nicht, einen Umgehungskreislauf zu finden, staut sich die Lymphe im interstitiellen Gewebe und es tritt ein Lymphödem auf.

Um einem manifesten Lymphödem vorzubeugen, sollte man direkt nach der Operation Kompressionstrümpfe anlegen und den Patienten dazu anleiten, seine Extremität bereits am ersten postoperativen Tag zu bewegen (Baumeister R, 2010). Sollte der Patient immobil sein, wird die Extremität hochgelagert. Entwickelt sich dennoch ein Lymphödem, wird frühzeitig eine manuelle Lymphdrainage eingeleitet.

Bei jeder Lymphadenektomie werden Kollektoren durchtrennt, so dass Lymphe in das Gewebe fließt. Es entstehen fast zwangsläufig lästige Lymphfisteln, weil sich die Kollektoren nicht spontan verschließen im Gegensatz zu kleine Blutgefäße. Werden Blutgefäße durchtrennt, dann kontrahieren sich die Blutgefäßstümpfe und die Gerinnung wird aktiviert, um das Blutgefäß durch einen Thrombus abzudichten. Ein „Gerinnungssystem“ für das lymphatische System ist aber nicht verfügbar. Erschwerend kommt hinzu, dass der histologische Aufbau der Lymphgefäße eine mechanische Abdichtung erschwert. Lymphgefäße enthalten so wenig Kollagen, dass sie kaum durch direkte Naht, Clips oder Elektrochirurgie versiegelt werden können. In der Regel wird deshalb das umgebende Gewebe in den Versiegelungsprozess mit eingebunden.

Es wurde versucht, Lymphfisteln durch Applikation von Fibrin oder Kollagen zu vermeiden. In einer randomisierten Studie bei axillärer Lymphadenektomie (Neuss H,

2008) und einer weiteren bei inguinaler Lymphadenektomie (Neuss H, 2009) beim Melanom konnte die Lymphfisteln durch Fibrin nicht beeinflusst werden. Auch beim Mammakarzinom hatte die Applikation von Fibrinkleber keine positiven Effekt (Carless PA, 2006).

Bei ausgedehnten Lymphadenektomien sind Lymphfisteln selbst bei perfekter Operationstechnik unvermeidbar. Wenn eine Lymphfistel besteht, dann sollte sie gut abgeleitet werden. Dazu eignen sich weiche flexible Drainagen, die an einen geringen Unterdruck angeschlossen werden, so dass die Lymphe aus dem Wundgebiet gesogen wird. Der Unterdruck wurde vorher an einer Kunststoffflasche angelegt, die als Sammelbehälter an die Drainage angeschlossen wird. Diese Drainagen werden üblicherweise durch eine zusätzliche kleine Inzision außerhalb der Hauptinzision durch die Haut geleitet und an der Haut fixiert, damit sie nicht versehentlich herausgezogen werden. Optimalerweise verbleibt die Drainage so lange in der Wundhöhle, bis die Lymphfistel weitgehend sistiert und die Wundheilung die Wundfläche ausreichend verklebt (Härle A, 1985). Da die Drainage aber auch als Eintrittspforte für Erreger angesehen wird, droht eine Wundinfektion solange die Drainage liegt. Sie wird deshalb von einigen so schnell wie möglich (van Akkooi AC, 2007) oder zum Beispiel nach spätestens 7-10 Tagen (Ul-Mulk J, 2012) entfernt.

Wird der Lymphabfluss durch einen Wundverschluss verhindert und nicht durch eine zusätzliche Drainage ermöglicht, dann entsteht ein ausgedehntes Serom. Dieses Serom verhindert die weitere Wundheilung. Es führt bei den Patienten zu einem Spannungs- oder Schmerzgefühl, weil sich das Gewebe unter erheblicher Spannung befindet. Durch sterile Punktion des Seroms wird das Spannungsgefühl vermindert und durch nachfolgende Kompression wird versucht, die Wundränder dennoch zu adaptieren und eine Heilung zu induzieren. Dazu sind meistens wiederholte Punktionen erforderlich, weil sich die Fistel nicht spontan verschließt. Eröffnet und entleert sich das Serom spontan, dann kann sich über die Wundöffnung eine schwere Infektion der gesamten Wunde ausbilden.

Serome und Lymphfisteln hängen natürlich eng miteinander zusammenhängen, denn sie haben beide dieselbe Ursache, die Durchtrennung der Lymphgefäße. Beide werden in der Literatur unterschiedlich definiert, so dass ein valider Vergleich der Ergebnisse nicht möglich ist. Manche (Chang SB, 2010; Kretschmer L, 2008; Serpell JW, 2003; Ul-Mulk J, 2012) dokumentierten ein Serom nach ausschließlich klinischer Untersuchung und manche erfassten wie wir den Zustand nur dann als Serom, wenn es

punktiert wurde (de Vries M, 2005; Guggenheim MM, 2008; Mall JW, 2009; Poos HP, 2009).

Ähnlich verhält es sich mit der Lymphfistel. Wir wählten als Definition eine Sekretion von über 50 ml pro Tag über mehr als 5 Tage. Diese Menge Lymphe pro Tag wird in der Literatur üblicherweise als Entscheidungskriterium gewählt, eine Drainage zu ziehen oder zu belassen. Eine Lymphfistel hatten demnach bei uns alle Patienten, deren Drainage länger als 5 Tage in situ lag. In der Literatur ist eine klare Definition nicht nur selten, sondern völlig uneinheitlich. Da die Lymphfisteln ohne Drainage zwangsläufig zu Seromen führen, sind in der Literatur manche sicherlich unter den Seromen subsumiert.

Da Lymphe ein optimaler Nährboden für Bakterien ist, entstehen nicht selten Wundinfektionen, wobei die Leiste im Vergleich zur Axilla ein besonders exponierter Ort für eine solche bakterielle Besiedlung ist. Da die Wundinfektion gefürchteter ist als ein Serom, welches zunächst nur die Lebensqualität beeinträchtigt, ist die postoperative Behandlung primär auf die Vermeidung von Infektionen ausgerichtet. Häufig wird dabei übersehen, dass Serome auch die Wundheilung verzögern, weil die Wundränder nicht aneinander liegen. Zudem wird befürchtet, dass das lange Liegen einer Drainage zwangsläufig zu einer Infektion führt, wird allgemein versucht, die Liegedauer einer Drainage zu minimieren. Aus diesem Zwiespalt heraus entstand das hier vorgestellte Konzept im zweiten Zeitintervall. Dem potentielle Nachteil der Drainage, die Infektion, stehen aber die Vorteile gegenüber, die Serome nicht wiederholt punktieren zu müssen und damit die Wundheilung zu verbessern.

Im ersten Zeitintervall wurden die Drainagen spätestens nach 8 Tagen entfernt, weil man die Infektion fürchtete. Da deswegen nicht die Lymphfistel sistierte, waren massive Serome die Konsequenz, die wiederholt punktiert werden mussten. Da diese Punktionen zunächst unter stationärer Kontrolle erfolgten, verlängerte sich dadurch der stationäre Aufenthalt. Im zweiten Zeitintervall blieben die Drainagen einfach solange liegen, bis die Fistel weitgehend persistierte und nach dem Entfernen der Drainage keine Serome mehr auftraten. Die Patienten wurden über die Drainage und ihre Handhabung während des stationären Aufenthaltes aufgeklärt und konnten deshalb früher entlassen werden. Die Patienten wurden ambulant solange weiter betreut, bis die Drainage entfernt werden konnte und keine Serome mehr auftraten.

An der Pathophysiologie der Lymphfistel und deren Heilung hat sich in den beiden Zeitintervallen de facto nichts geändert, sondern die wiederholten Serompunktionen wurden lediglich durch die Drainage ersetzt. Die Wahrscheinlichkeit an einem Serom

oder Lymphfistel zu leiden, ist deshalb in beiden Gruppen in unserer Studie vergleichbar (80-90%).

Unangenehme Folgen der Operation sind Wundheilungsstörungen. Treten Infektionen auf, dann müssen sie durch eine adäquate Antibiose, Drainage des Seroms und Spülung mit antiseptischen Lösungen intensiv behandelt werden.

Als weitere typische Komplikationen treten auch Wundrandnekrosen auf. Sie sind wahrscheinlich die Folge einer relativen Ischämie, weil durch die Lymphadenektomie die subkutane Durchblutung der Wundränder gestört wird.

5.2 AXILLÄRE LYMPHADENEKTOMIE

Unsere Ergebnisse zeigen eine äußerst geringe Rate an intraoperativen Komplikationen, eine hohe Rate an Seromen/Lymphfisteln, eine niedrige Rate an Wundkomplikationen und allgemeinen postoperativen Komplikationen. Durch das neue Konzept wurde die Krankenhausverweildauer deutlich gesenkt und Serome seltener punktiert, aber die Drainageliegedauer deutlich verlängert.

Schwere intraoperative Komplikationen treten bei der axillären Lymphadenektomie insgesamt äußerst selten auf. Selbst die gefürchteten Nervenverletzungen wurden nur bei 1,2 % dokumentiert und sie waren immer mit einem schwierigen Situs verbunden, der durch ausgedehnte Lymphknotenpakete verursacht wurde. Diese seltenen Komplikationen wurden auch von anderen Arbeitsgruppen beschrieben (Karakousis CP, 1991).

Nach radikalen axillären Lymphadenektomien waren Wundinfektionen bei unseren Patienten mit 0,9% selten (Tab. 15). In der Literatur schwanken die Raten von 6% bis 46%. Wundrandnekrosen wurden in der Literatur bis zu 6% beschrieben. Serome oder Lymphfisteln waren demgegenüber sehr häufig und traten bei 8% bis 44% auf.

Bei der axillären Lymphadenektomie beim Mammakarzinom werden üblicherweise nur die Level I und II entfernt (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2012). Damit sind sie mit der radikalen Lymphadenektomie Level I bis III beim Melanom zwar nicht vergleichbar, aber sie vermitteln einen Eindruck über die Bedeutung der Drainage zur Vermeidung von Seromen und Wundinfektionen.

In einem systematischen Review analysierten He XD et al. (He XD, 2011), ob die Einlage einer Drainage nach axillärer Lymphadenektomie beim Mammakarzinom über-

haupt sinnvoll ist. Sie fanden in den ausgewerteten sechs randomisierten Studien einen klaren Beleg dafür, dass nach einer Drainageeinlage weniger Serome auftreten (Odds Ratio=0,36; KI 0,16-0,81), weniger Serome punktiert werden müssen (mittlere Differenz=-1,03; KI -1,35- -0,71) und weniger Wundinfektionen nachweisbar waren (Odds Ratio=0,67; KI 0,34-1,32). Die Krankenhausverweildauer verlängerte sich deutlich (mittlere Differenz=1,52; KI 0,36-2,68). Damit wurde der positive Effekt eine Drainage eindeutig belegt. Allerdings ist damit noch nicht geklärt, wie lange eine Drainage in situ verbleiben sollte.

Kopelman et al. verglichen in einer randomisierten Studie die Serombildungen nach einer Lymphadenektomie der Level I und II beim Mammakarzinom (Kopelman D, 1999). In der ersten Gruppe (n=42) wurde die Drainage nach drei Tagen entfernt und in der zweiten Gruppe spätestens am 12. postoperativen Tag (n=48). In der ersten Gruppe traten Serome bei 21% auf und in der zweiten Gruppe bei 4% (p=0,02). Wundinfektionen wurden bei 14% in der ersten Gruppe diagnostiziert und bei 17% in der zweiten Gruppe (p=0,8).

In einer weiteren randomisierten Studie beim Mammakarzinom verglichen Gupta et al. die Entfernung der Drainage am 5. (n=64) oder am 8. postoperativen Tag (n=57) (Gupta R, 2001). Serome waren in der ersten Gruppe mit 48% deutlich häufiger (p=0,03) als in der zweiten Gruppe mit 28%.

In einer dritten randomisierten Studie, die ebenfalls beim Mammakarzinom durchgeführt wurde, entfernten Baas-Vrancken Peeters et al. die Drainage bereits nach 24 Stunden (n=50) oder spätestens nach 7 Tagen (n=50) (Baas-Vrancken Peeters MJ, 2005). Serome und Wundinfektionen traten in der ersten Gruppe nach bei 76% und 12% auf. In der zweiten Gruppe waren es 64% und 20%.

In einer vierten nicht-randomisierten Gruppe wurde von Andeweg et al. die Entfernung nach 24 Stunden (n=37) und nach spätestens 7 Tage verglichen (n=40) (Andeweg CS, 2011). Nach früher Entfernung waren bei 57% Serome nachweisbar, aber nach 7 Tagen nur bei 25%. Wundinfektionen traten in der ersten Gruppe bei 38% und in der zweiten Gruppe bei 28% auf.

Insgesamt beschreiben drei der vier genannten Studien einen positiven Effekt auf die Serombildung und tendentiell auch auf die Wundinfektionsrate, wenn die Drainage länger in situ verbleibt. Die Ergebnisse dieser vier Studien sind mit unseren nur eingeschränkt vergleichbar, weil wir aufgrund der ausgedehnteren Lymphadenektomie noch

mehr Serome induzierten, aber zugleich deutlich weniger Wundinfektionen zu verzeichnen hatten.

Shaw et al. (Shaw JH, 1990) haben in einer retrospektive Studie 51 axilläre Lymphadenektomien beim Melanom ausgewertet und beschrieben Serome/Lymphfistel bei 18%, Wundinfektionen bei 12 %, Wundrandnekrosen bei 2% und Parästhesien bei 2% (Tab. 15). Lawton et al. überprüften in einer retrospektive Studie 101 Lymphadenektomien, die sie von 1984 bis 1998 durchführten (Lawton G, 2002). Die Drainage wurde belassen bis die Fördermenge <30 ml über 24 Stunden betrug. Bei 10% waren Wundinfektionen und bei 6% Wundrandnekrosen nachweisbar. Serome bildeten sich bei 8% der Eingriffe.

In einer prospektiven Studie erfassten Serpell et al. alle Patienten, die von 1995 bis 2001 operiert wurden (n=34). Serome waren in 32% der Fälle auf nachweisbar und Wundinfektionen in 6% (Serpell JW, 2003). Van Akkooi et al. analysierten in einer retrospektive Studie 50 Patienten mit therapeutischer Lymphadenektomie der Axilla bei palpablen Metastasen eines Melanoms, die sie im Zeitraum von 1982 bis 2005 behandelten (van Akkooi AC, 2007). Bei 6% traten Wundinfektionen auf und bei 12% Serome. Die Drainage wurde gezogen, wenn sie <30 ml über 24 Stunden förderte. Guggenheim et al. analysierten in einer retrospektive Studie ihre Fälle (n=47) von 1999 bis 2005. 46% litten an einer Infektion und 44% an Seromen.

In eine prospektive Studie nahmen Kretschmer et al. 70 axilläre Lymphadenektomien auf, die sie von 1993 bis 2004 operierten. 21% entwickelten nach der Operation eine Wundinfektion und 4% Wundrandnekrosen (Kretschmer L, 2008). In 19% der Fälle war ein Serom nachweisbar. Ul-Mulk et al. berichteten in einer retrospektiven Studie über 71 Patienten, die von 2008 bis 2011 behandelt wurden (Ul-Mulk J, 2012). Es wurden nach der Lymphadenektomie immer zwei Drainagen eingelegt. Die erste Drainage wurde immer am zweiten postoperativen Tag gezogen. Die andere innerhalb von sieben Tage oder wenn die Fördermenge <30 ml pro 24 Stunden betrug. Bei einigen Patienten wurde jedoch die Drainage länger belassen. Eine palpable Sekretansammlung wurde als Serom definiert. 41% entwickelten ein punktionsbedürftiges Serom. 42% litten an einer Wundinfektion.

Da Lymphfisteln/Serome das größte postoperative klinische Problem darstellen, sollten sie unbedingt vermieden werden. Dazu wäre möglicherweise eine zusätzliche Kompression der Wunde oder eine Verkleinerung der Wundhöhle durch eine Muskelplastik geeignet. Kottayasamy et al. (Kottayasamy SR, 2013) überprüften nach Lym-

phadenektomie die alleinige Drainage, die Drainage mit Kompression und die Drainage mit Muskelplastik in einer randomisierten Studie bei 161 Patientinnen nach Mastektomie wegen eines Mammakarzinoms. Nach alleiniger Drainage beschrieben sie in 35,4% Serome, nach Drainage mit Kompression in 30,2% und nach Drainage mit Muskelplastik nur bei 8,2%. Offensichtlich ist die Verkleinerung der Wundhöhle eine effektive Maßnahme, um Serome zu vermindern.

Tabelle 15 Komplikation nach axillärer Lymphadenektomie beim malignen Melanom

Name, Jahr	Anzahl [n]	Serom [%]	Wundinfekt [%]	Wundrandnekrose [%]
Shaw, 1990	51	12	6	2
Lawton, 2002	106	8	10	6
Serpell, 2003	34	32	6	-
Van Akkooi, 2006	50	12	6	-
Guggenheim, 2008	47	44*	46	0
Kretschmer, 2008	70	19	21	4
Ul-Mulk, 2012	71	42	30	-
Eigene Ergebnisse	221	86	1	0

*als Lymphfistel beschrieben

Insgesamt wird in den Studien eine Inzidenz von Seromen von 12% bis 44% beschrieben. Die Inzidenz von Wundinfekten liegt zwischen 6% und 46%, Wundrandnekrosen werden mit 2% bis 6% angegeben.

Allgemeine Komplikationen sind Raritäten und beeinflussen den postoperativen Verlauf kaum. Die Mortalität durch den Eingriff ist so niedrig, dass durch diesen Eingriff eigentlich kein Patient verstirbt. Die Todesfälle in der eigenen Studie beruhen auf einem fortgeschrittenen finalen Tumorleiden. Die Operationen wurden bei einem extremen Leidensdruck als ultima ratio bei äußerst fortgeschrittenen Befunden mit monströsen Tumoren unter der Achsel durchgeführt.

5.3 ILIOINGUINALE LYMPHADENEKTOMIE

Unsere Ergebnisse zeigen keine intraoperativen Komplikationen, eine hohe Rate an Seromen/Lymphfisteln, eine niedrige Rate an Wundkomplikationen und allgemeinen postoperativen Komplikationen. Auch bei der ilioinguinalen Lymphadenektomie war das neue Konzept erfolgreich. Im zweiten Intervall wurde die Krankenhausverweildauer deutlich gesenkt und Serome seltener punktiert. Die Drainageliegedauer war verlängert und die Wundinfektionen verringerten sich.

Postoperative Komplikationen sind nach der ilioinguinalen Lymphadenektomie häufiger als nach der axillären. Sabel et al. (Sabel MS, 2007) beschrieben in einer retrospektiven Studie bei Patienten, bei denen vorher ein positiver Wächterlymphknoten (SLNB) (n=132) entfernt wurde, eine geringere Rate an Wundinfektionen als bei Patienten, die eine therapeutische Lymphadenektomie (TLND) wegen klinisch palpabler Lymphknotenmetastasen (n=80) erhielten (14,4% vs. 27,5%; p=0,02). Dieses Ergebnis steht aber im Widerspruch zu denen der randomisierten MSLT1-Studie, die keinen Unterschied der Komplikationsraten zwischen SLND und TLND feststellen konnte (Faries MB, 2010). Auch wir konnten in unserer Population keinen Unterschied feststellen.

Hughes et al. werteten in einer retrospektiven Studie 132 therapeutische ilioinguinale Lymphadenektomien aus, die von 1984 bis 1998 vorgenommen wurden (Hughes TM, 2000). Es traten bei 23% Serome auf, bei 13% eine Wundinfektion und bei 8% eine Wundrandnekrose. Lawton et al. analysierten ihre Operationen (n=56) von 1984 bis 1998 in einer retrospektiven Studie (Lawton G, 2002). Die Drainage wurde belassen bis die Fördermenge <30 ml über 24 Stunden betrug. Es traten bei 30% Wundinfektionen auf. Wundnekrosen wurden bei 4% dokumentiert und Serome 21% der Eingriffe.

Die Ergebnisse einer prospektiven Studie an 28 Patienten von 1995 bis 2001 beschrieben Serpell et al. (Serpell JW, 2003). Den Patienten wurde Bettruhe für die ersten sieben Tage verordnet. Als Serom wurde eine palpable Ansammlung der Lymphe unter der Wunde definiert. Es trat in 46% der Fälle auf. Wundinfektionen waren in 25% der Fälle nachweisbar. Van Akkooi et al. beschrieben in einer retrospektiven Studie die Ergebnisse nach therapeutischer Lymphadenektomie (TLND) aufgrund palpabler Lymphknotenmetastasen, die im Zeitraum von 1982 bis 2005 operiert wurden (n=129) (van Akkooi AC, 2007). Bei 29% traten Wundinfektionen oder -nekrosen auf und bei 20% Serome.

Poos et al. sammelte in einer prospektive Studie die Ergebnisse 143 therapeutischen Lymphadenektomien, die von 1989 bis 2007 operiert wurden (Poos HP, 2009). Es wurde eine ausgedehnte ellipsenförmige Inzision der Haut vorgenommen, die sich von der Spina iliaca superior anterior bis 15 cm unterhalb des Leistenbandes erstreckt.

Tabelle 16 Komplikation nach ilioinguinaler Lymphadenektomie beim malignen Melanom

Name, Jahr	Anzahl [n]	Serom [%]	Wundinfekt [%]	Wundrandnekrose [%]
Hughes, 2000	132	23	13	8
Lawton, 2002	56	21	30	4
Serpell, 2003	28	46	25	-
Van Akkooi, 2006	129	20	29	-
Poos, 2008	139	22	21	18
Guggenheim, 2008	43	42*	33	7
Kretschmer, 2008	45	57	30	5
Mall, 2009	67	67	34	10
Chang, 2010	53	28	55	53
UI-Mulk, 2012	25	44	40	-
Eigene Ergebnisse	153	95,5	15	12

* als Lymphfistel bezeichnet

Die V. saphena magna wurde immer ligiert und der M. sartorius abgetrennt und transponiert. Antibiotika wurden präoperativ nicht routinemäßig verabreicht. Die Wunddrainagen wurden frühestens nach 7 Tagen entfernt, wenn die Produktion <20 ml pro 24 Stunden betrug. Die ersten zehn postoperativen Tage musste der Patient Bettruhe einhalten. Poos et al dokumentierten nur bei 22% ein punktionsbedürftiges Serom, bei 21% einen Wundinfekt und bei 18% eine Wundnekrose.

In zwei weiteren retrospektiven Studien (Guggenheim MM, 2008; UI-Mulk J, 2012) und in drei prospektiven Studien (Chang SB, 2010; Kretschmer L, 2008; Mall JW, 2009;

UI-Mulk J, 2012) wurden ähnliche Raten an Seromen, Wundinfektionen und -randnekrosen beschrieben (Tab. 16). Im Vergleich zu unseren Ergebnissen fällt auf, dass sich ähnliche Ergebnisse nur im ersten Zeitintervall finden. Im zweiten Zeitintervall nahmen die Infektionen und Wundrandnekrosen gemeinsam mit den Seromen deutlich ab (Tab. 14). Offensichtlich können diese Komplikationen partiell durch Vermeiden eines Seroms beeinflusst werden.

In einigen Studien hatte der BMI keinen Einfluss auf die Wundkomplikationen, während in anderen Studien ein Zusammenhang nachweisbar war (Poos HP, 2009; Sabel MS, 2007; Chang SB, 2010). In unserem Patientengut wirkte sich der BMI nicht auf die Komplikationen aus.

In früheren Studien wurde versucht, die Lymphfisteln durch eine Modifikation der Operationstechnik zu vermindern. Einige erhielten die Muskelfaszien (Lawton G, 2002), einige bewahrten die V. saphena (Dardarian TS, 2006; Sabel MS, 2007) und andere legten eine Omentoplastik an (Benoit L, 2005). In einer prospektiv randomisierten Studie wurde sogar der M. sartorius transponiert (Judson PL, 2004). In keiner Studie wurden die Lymphfisteln bzw. Serome deutlich gesenkt.

Die allgemeinen Komplikationen treten mit 4% bis 7% sehr selten nach einer ilioinguinalen Lymphadenektomie auf (Poos HP, 2009; Baas PC, 1992; Beitsch P, 1992; Faries MB, 2010; van Akkooi AC, 2007). Nach einer inguinalen Lymphadenektomie können in Einzelfällen (1%-5%) eine behandlungsbedürftige inguinale Hernie entstehen (Karakousis CP, 1994; Beitsch P, 1992; van Akkooi AC, 2007; Shaw JH, 1990)

Nach der Lymphadenektomie sterben selten Patienten (Mall JW, 2009; Urist MM, 1983). Die häufigste Ursache ist das fortgeschrittene Tumorleiden.

In der Studie hatten wir die Nullhypothese aufgestellt, dass das neue Konzept der Drainagebehandlung zu keiner Verringerung der Serombildung führt. Aufgrund der Ergebnisse lehnen wir die Nullhypothese sowohl für die axilläre als auch für die ilioinguinale Lymphadenektomie zugunsten der alternativen Hypothese ab. Das neue Konzept führte im zweiten Zeitintervall eindeutig zu weniger Seromen. Die Krankenhausverweildauer nahm deutlich ab und die Wundinfektionen verringerten sich in der ilioinguinalen Gruppe. Im Vergleich mit den angegebenen Studien haben wir eine erhöhte Inzidenz an Serombildung/Lymphfisteln, jedoch eine verminderte Inzidenz an Wundinfektionen. Dies führten wir auf das längeren Belassen der Saugdrainage zurück.

Aus unseren Ergebnissen schließen wir auf den Vorteil des neuen Behandlungskonzeptes und empfehlen, die Drainage nach einer radikalen axillären oder ilioinguina-

len Lymphadenektomie erst zu entfernen, wenn pro Tag weniger als 50 ml gefördert wird.

Es handelt sich bei dieser Studie nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie, so dass die Ergebnisse von vielen Confoundern beeinflusst worden sein könnten. Allerdings sind die Ergebnisse zwischen den beiden Zeitintervallen so unterschiedlich, dass sie selbst durch diese unbekannt Einflüsse sehr robust und damit valide erscheinen. Dennoch kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass sich andere, unberücksichtigte Veränderungen im Zeitverlauf eingeschlichen haben, die das Ergebnis maßgeblich beeinflusst haben könnten. Aufgrund der deutlich geringeren Komplikationsrate im zweiten Zeitintervall ist eine Überprüfung der beiden Konzepte in einer randomisierten Studie aber nicht gerechtfertigt.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Garbe C, Schaumburg-Lever G. Klinik und Histologie des malignen Melanoms. Dermatologische Onkologie. Springer; 1997:247-270.
2. Moll I. Malignes Melanome. Duale Reihe Dermatologie. Georg Thieme Verlag; 2010:318-322.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase No 10 [Accessed March 19, 2013 at <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>] 2010.
4. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom. AWMF online [Accessed October 16, 2010 at www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/032-024.htm] 2005.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review. National Cancer Institute [Accessed September 20, 2013 at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010] 2013.
6. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A et al. Krebs in Deutschland 2007/2008. Robert-Koch-Institute und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V 2012;8.Ausgabe:60-63.
7. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. Clin Dermatol 2009;27(1):3-9.
8. Bosetti C, La VC, Naldi L, Lucchini F, Negri E, Levi F. Mortality from cutaneous malignant melanoma in Europe. Has the epidemic levelled off? Melanoma Res 2004;14(4):301-309.
9. de Vries E, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. Eur J Cancer 2004;40(16):2355-2366.
10. Goldstein BG, Goldstein AO. Diagnosis and management of malignant melanoma. American family physician 2001;63(7):1359-1374.
11. Garbe C, Schadendorf D, Stolz W et al. Short German guidelines: malignant melanoma. J Dtsch Dermatol Ges 2008;6 Suppl 1:9-14.
12. Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. Ann Surg 2003;238(4):538-549.
13. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res 1969;29(3):705-727.

14. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172(5):902-908.
15. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199-6206.
16. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Malignes Melanom, "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". S3-Leitlinie 2013.
17. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2452-2459.
18. van der Ploeg IM, Kroon BB, Antonini N, Valdes Olmos RA, Nieweg OE. Is completion lymph node dissection needed in case of minimal melanoma metastasis in the sentinel node? *Ann Surg* 2009;249(6):1003-1007.
19. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-399.
20. Warycha MA, Zakrzewski J, Ni Q et al. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (≤ 1 mm). *Cancer* 2009;115(4):869-879.
21. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355(13):1307-1317.
22. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery* 2001;130(2):151-156.
23. Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *The Lancet oncology* 2004;5(11):673-680.
24. Mocellin S, Zavagno G, Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: A meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2008;123(10):2370-2376.
25. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103(2):129-142.
26. Nowecki ZI, Rutkowski P, Kulik J, Siedlecki JA, Ruka W. Molecular and biochemical testing in stage III melanoma: multimarker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay of lymph fluid after lymph node dissection and preoperative serum lactate dehydrogenase level. *Br J Dermatol* 2008;159(3):597-605.
27. Dietlein M, Krug B, Groth W et al. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose in advanced stages of malignant melanoma: a comparison of

ultrasonographic and radiological methods of diagnosis. *Nucl Med Commun* 1999;20(3):255-261.

28. Stas M, Stroobants S, Dupont P et al. 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. *Melanoma Res* 2002;12(5):479-490.
29. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):493-501.
30. Verma S, Quirt I, McCreedy D, Bak K, Charette M, Iscoe N. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer* 2006;106(7):1431-1442.
31. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci S. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2003;29(4):241-252.
32. Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC et al. Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. *Cancer* 1978;42(5):2206-2210.
33. Bibault JE, Dewas S, Mirabel X et al. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol* 2011;6:12.
34. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):589-597.
35. Agrawal S, Kane JM, III, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115(24):5836-5844.
36. Gojkovic-Horvat A, Jancar B, Blas M et al. Adjuvant radiotherapy for palpable melanoma metastases to the groin: when to irradiate? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):310-316.
37. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002;146(6):1042-1046.
38. Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B et al. Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(3):477-482.
39. Harwood AR. Conventional radiotherapy in the treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1982;6(3):310-316.

40. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-2516.
41. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9839):358-365.
42. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011;305(22):2327-2334.
43. Guo J, Si L, Kong Y et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 2011;29(21):2904-2909.
44. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517-2526.
45. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-723.
46. Patel PM, Suci S, Mortier L et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* 2011;47(10):1476-1483.
47. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1118-1125.
48. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003;4(12):748-759.
49. Chiarion-Sileni V, Nortilli R, Aversa SM et al. Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 2001;11(2):189-196.
50. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2745-2751.
51. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 1941;2(3):281-284.
52. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1992;13(10):606-608.

53. Baumeister R, Berens von Rautenfels D, Brauer WJ et al. Diagnostik und Therapie der Lymphödeme–Leitlinie der Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen. J AWMF-Leitlinien-Register 2010.
54. Neuss H, Raue W, Koplín G, Schwenk W, Reetz C, Mall JW. Intraoperative application of fibrin sealant does not reduce the duration of closed suction drainage following radical axillary lymph node dissection in melanoma patients: a prospective randomized trial in 58 patients. *World J Surg* 2008;32(7):1450-1455.
55. Neuss H, Raue W, Koplín G, Schwenk W, Reetz C, Mall JW. A prospective randomized trial: the influence of intraoperative application of fibrin glue after radical inguinal/iliacal lymph node dissection on postoperative morbidity. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(8):884-889.
56. Carless PA, Henry DA. Systematic review and meta-analysis of the use of fibrin sealant to prevent seroma formation after breast cancer surgery. *Br J Surg* 2006;93(7):810-819.
57. Härle A. Die postoperative Wund-Saug-Drainage und ihr Einfluss auf die Wundheilung. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 1985;123(03):395-402.
58. van Akkooi AC, Bouwhuis MG, van Geel AN et al. Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(1):102-108.
59. Ul-Mulk J, Holmich LR. Lymph node dissection in patients with malignant melanoma is associated with high risk of morbidity. *Dan Med J* 2012;59(6):A4441.
60. Chang SB, Askew RL, Xing Y et al. Prospective assessment of postoperative complications and associated costs following inguinal lymph node dissection (ILND) in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17(10):2764-2772.
61. Kretschmer L, Thoms KM, Peeters S, Haenssle H, Bertsch HP, Emmert S. Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection. *Melanoma Res* 2008;18(1):16-21.
62. Serpell JW, Carne PW, Bailey M. Radical lymph node dissection for melanoma. *ANZ J Surg* 2003;73(5):294-299.
63. de Vries M, Vonkeman WG, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Morbidity after axillary sentinel lymph node biopsy in patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(7):778-783.
64. Guggenheim MM, Hug U, Jung FJ et al. Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 2008;247(4):687-693.
65. Mall JW, Reetz C, Koplín G, Schafer-Hesterberg G, Voit C, Neuss H. [Surgical technique and postoperative morbidity following radical inguinal/iliacal lymph

node dissection--a prospective study in 67 patients with malignant melanoma metastatic to the groin]. *Zentralbl Chir* 2009;134(5):437-442.

66. Poos HP, Kruijff S, Bastiaannet E, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Therapeutic groin dissection for melanoma: risk factors for short term morbidity. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(8):877-883.
67. Karakousis CP, Goumas W, Rao U, Driscoll DL. Axillary node dissection in malignant melanoma. *Am J Surg* 1991;162(3):202-207.
68. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V.(Hrsg.). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. S3-Leitlinie 2012.
69. He XD, Guo ZH, Tian JH, Yang KH, Xie XD. Whether drainage should be used after surgery for breast cancer? A systematic review of randomized controlled trials. *Med Oncol* 2011;28 Suppl 1:S22-S30.
70. Kopelman D, Klemm O, Bahous H, Klein R, Krausz M, Hashmonai M. Postoperative suction drainage of the axilla: for how long? Prospective randomised trial. *Eur J Surg* 1999;165(2):117-120.
71. Gupta R, Pate K, Varshney S, Goddard J, Royle GT. A comparison of 5-day and 8-day drainage following mastectomy and axillary clearance. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(1):26-30.
72. Baas-Vrancken Peeters MJ, Kluit AB, Merkus JW, Breslau PJ. Short versus long-term postoperative drainage of the axilla after axillary lymph node dissection. A prospective randomized study. *Breast Cancer Res Treat* 2005;93(3):271-275.
73. Andeweg CS, Schriek MJ, Heisterkamp J, Roukema JA. Seroma formation in two cohorts after axillary lymph node dissection in breast cancer surgery: does timing of drain removal matter? *Breast J* 2011;17(4):359-364.
74. Shaw JH, Rumball EM. Complications and local recurrence following lymphadenectomy. *Br J Surg* 1990;77(7):760-764.
75. Lawton G, Rasque H, Ariyan S. Preservation of muscle fascia to decrease lymphedema after complete axillary and ilioinguinofemoral lymphadenectomy for melanoma. *J Am Coll Surg* 2002;195(3):339-351.
76. Kottayasamy SR, Gupta V, Singh G. Prevention of Seroma Formation after Axillary Dissection-A Comparative Randomized Clinical Trial of Three Methods. *Breast J* 2013.
77. Sabel MS, Griffith KA, Arora A et al. Inguinal node dissection for melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. *Surgery* 2007;141(6):728-735.
78. Faries MB, Thompson JF, Cochran A et al. The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Ann Surg Oncol* 2010;17(12):3324-3329.

79. Hughes TM, A'Hern RP, Thomas JM. Prognosis and surgical management of patients with palpable inguinal lymph node metastases from melanoma. *Br J Surg* 2000;87(7):892-901.
80. Dardarian TS, Gray HJ, Morgan MA, Rubin SC, Randall TC. Saphenous vein sparing during inguinal lymphadenectomy to reduce morbidity in patients with vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;101(1):140-142.
81. Benoit L, Boichot C, Cheynel N et al. Preventing lymphedema and morbidity with an omentum flap after ilioinguinal lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2005;12(10):793-799.
82. Judson PL, Jonson AL, Paley PJ et al. A prospective, randomized study analyzing sartorius transposition following inguinal-femoral lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2004;95(1):226-230.
83. Baas PC, Schraffordt KH, Hoekstra HJ, van Bruggen JJ, van der Weele LT, Oldhoff J. Groin dissection in the treatment of lower-extremity melanoma. Short-term and long-term morbidity. *Arch Surg* 1992;127(3):281-286.
84. Beitsch P, Balch C. Operative morbidity and risk factor assessment in melanoma patients undergoing inguinal lymph node dissection. *Am J Surg* 1992;164(5):462-465.
85. Karakousis CP, Driscoll DL, Rose B, Walsh DL. Groin dissection in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 1994;1(4):271-277.
86. Urist MM, Maddox WA, Kennedy JE, Balch CM. Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer* 1983;51(11):2152-2156.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stefanie Celina Böhm, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Komplikationen nach radikaler ilioinguinaler und axillärer Lymphadenektomie 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 dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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