

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

DISSERTATION

Prospektiv randomisierte Studie zur Untersuchung der Wirkung
von Fibrinkleber auf die Entwicklung postoperativer
Lymphfisteln nach axillärer Lymphknotendissektion
bei Patienten mit malignem Melanom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Reetz

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. J. W. Mall
2. Prof. Dr. med. S. Said
3. Priv.-Doz. Dr. med. C. Braumann

Datum der Promotion: 03.09.2010

INHALTSVERZEICHNIS

| | Seite |
|--|-------|
| 1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG | 5 |
| 2. LITERATURÜBERSICHT | 8 |
| 2.1. Die radikale axilläre Lymphadenektomie | 8 |
| 2.2. Malignes Melanom | 12 |
| 2.2.1. Definition | 12 |
| 2.2.2. Inzidenz des malignen Melanoms | 16 |
| 2.2.3. Symptomatik und primäre Diagnostik | 17 |
| 2.3. Anatomie der Axilla | 19 |
| 2.4. Zusammensetzung und Funktion der Lymphe | 21 |
| 3. MATERIAL UND METHODIK | 22 |
| 3.1. Studienhypothese und Fallzahlschätzung | 22 |
| 3.2. Zielkriterien | 22 |
| 3.3. Studienpatienten | 24 |
| 3.3.1. Einschlusskriterien | 24 |
| 3.3.2. Ausschlusskriterien | 24 |
| 3.4. Präoperativer Studienablauf | 24 |
| 3.5. Information zum verwendeten Fibrinkleber Tissucol® Duo S 2 ml Immuno | 27 |
| 3.5.1. Zusammensetzung und Wirkungsweise von Tissucol® Duo S 2 ml Immuno | 27 |
| 3.5.2. Anwendungsgebiete für Tissucol® Duo S 2 ml Immuno | 29 |
| 3.5.3. Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und Wechsel- wirkungen | 30 |
| 3.5.4. Allgemeines zum Ablauf der Fibrinklebung | 31 |
| 3.5.5. Applikationsform des verwendeten Fibrinklebers | 32 |

| | |
|---|----|
| 3.6. Operationsverfahren | 33 |
| 3.6.1. Radikale Axilläre Lymphadenektomie | 33 |
| 3.7. Postoperativer Studienablauf | 37 |
| 3.8. Datenverarbeitung und statistische Analyse | 38 |
| 3.8.1. Registrierung und Randomisierung | 38 |
| 3.8.2. Dateneingabe, Datenbank und Datenanalyse | 39 |
| 3.9. Einwilligungserklärung / Ethikkommission | 39 |
| | |
| 4. ERGEBNISSE | 40 |
| | |
| 5. DISKUSSION | 49 |
| | |
| 6. ZUSAMMENFASSUNG | 56 |
| | |
| 7. LITERATURNACHWEIS | 58 |
| | |
| 8. TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 71 |
| | |
| 9. DANKSAGUNG | 81 |
| | |
| 10. EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG | 82 |
| | |
| A. LEBENSLAUF | 83 |
| | |
| B. PUBLIKATIONEN | 84 |
| | |
| C. EIGENE ÖFFENTLICHE VORTRÄGE | 85 |

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die radikale axilläre Lymphadenektomie wird als therapeutische oder auch als palliative Resektion klinisch metastasenbefallener regionaler Lymphknoten bei Patienten mit malignem Melanom durchgeführt. Sie stellt die Standardtherapie bei klinisch manifester Lymphknotenmetastasierung dar [3, 4, 10, 11, 13, 14, 17, 20, 21, 23, 24, 26, 33, 41, 51, 52, 53, 55, 57, 58, 75, 81, 82, 84, 106].

Sie wird aber auch als Intervention zum Staging von malignen Tumorerkrankungen im Sinne eines diagnostischen Eingriffes angesehen, wie beispielsweise beim malignem Melanom, Mammakarzinom, Merkelzellkarzinomen und Weichgewebssarkomen mit Befall der axillären Lymphknoten.

Die prophylaktische Lymphknotendissektion zur Verhinderung des weiteren Progresses der zugrunde liegenden Tumorerkrankungen wird in der Literatur derzeit noch kontrovers diskutiert [10, 11, 13, 14, 17, 20, 21, 24, 33, 51, 52, 53, 55, 57, 58, 81, 82, 106].

Neben der Ausbildung von Lymphfisteln, Lymphozelen oder Seromen (10-50 %), gehören zu den postoperativen Komplikationen einer radikalen axillären Lymphknotendissektion das Auftreten von sensorischen Defiziten, wie Parästhesien (7-81 %), relevanten Schmerzen (16-56 %), Lymphödemen in 6-49 % der Fälle, Wundinfektionen in etwa 6-12 %, sowie Bewegungseinschränkungen der Schulter, Wundheilungsstörungen, motorischen neurologischen Defiziten und psychosozialen Einschränkungen [7, 8, 15, 18, 22, 32, 44, 46, 47, 50, 51, 52, 56, 57, 59, 60, 63, 65, 72, 77, 83, 86, 87, 88, 89, 91, 97, 98, 99, 100, 102, 105, 108].

Bekannte Ursachen für eine Seromentwicklung sind Verletzungen von Lymph- und kleineren Blutgefäßen, wobei ein Serom im Gegensatz zur Lymphozele eine Pseudozyste mit lymphozytenarmen Wundsekret darstellt. Außerdem begünstigt die operativ entstandene Wundhöhle in Kombination mit der bestehenden Hautelastizität ein Reservoir für das sezernierte Wundsekret.

Die Inzidenz von Seromen steigt mit dem Ausmaß des Eingriffes. So zeigten Shaw et al. (1990), dass nach Level I- und II-Dissektionen bei 7,7 % der Patienten Serome auftraten, dagegen nach der Level III-Lymphadenektomie mit 13,2 % fast doppelt so viele. Signifikant unterschiedlich waren auch die Zahlen bezüglich der Entwicklung von Wundinfektionen (0 % vs. 15,8 %) und Lymphödemen (0% vs. 10,5%) nach Level I- und II – vs. Level III-Resektionen [siehe Abb. 1 und Kap. 2.3. Anatomie der Axilla S. 19-21].

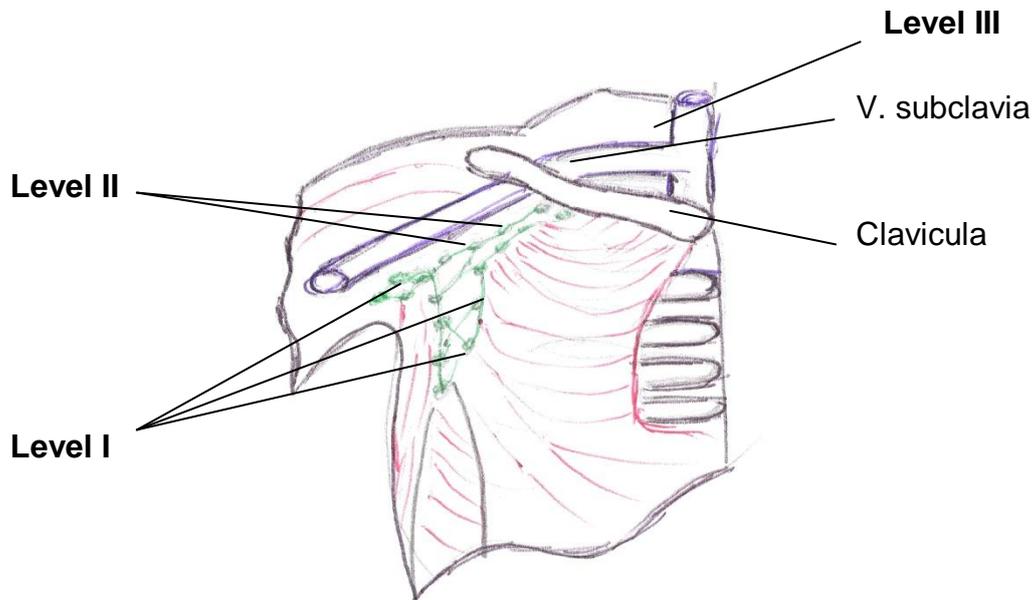


Abb. 1: Schematische Darstellung der regionären axillären Lymphknotenstationen

Mit einer Inzidenz von 5,8 – 43 % gehört das Auftreten von Lymphozelen und Lymphfisteln zu den häufigen Komplikationen einer radikalen axillären Lymphadenektomie [56, 89, 99, 102, 110].

Lymphozelen, Lymphfisteln und Wundheilungsstörungen stellen zwar in der Regel keine schwerwiegenden Komplikationen dar, verlängern jedoch die Krankenhausverweildauer, verzögern dadurch die Anschlusstherapien und sind mit teils nicht unwesentlich erhöhten Krankenhauskosten verbunden.

Zur Prävention wurde bis etwa Mitte der 80-er Jahre des 20. Jahrhunderts mittels gewebeschonender Präparation oder der Ligatur sichtbarer Lymphgefäße bzw. der Einlage von Drainagen versucht, diesen Komplikationen entgegenzuwirken. Nach klinischer Manifestation von Lymphfisteln wurden die Drainagen bis zum Sistieren des Lymphabflusses belassen oder die Lymphflüssigkeit wiederholt punktiert.

Seit der Einführung von Fibrinklebern bestand die Hoffnung, dass durch deren Anwendung eine deutliche Senkung der Inzidenz von Lymphozelen oder Lymphfisteln erreicht werden könnte.

In einer prospektiv randomisierten klinischen Studie von Waclawiczek et al. (1986) wurde von einer dramatischen Reduktion des Auftretens von Lymphfisteln berichtet, wonach lediglich 3,8 % der mit Fibrinkleber behandelten Patienten, dagegen aber 15,4 % der Kontrollgruppe manifeste Lymphfisteln entwickelten. Allerdings war in dieser Studie das Patientenkollektiv mit 26 vs. 26 zu klein und zu heterogen, um eine allgemein gültige Aussage zu treffen, zumal jeweils 9 Patienten eine axilläre Lymphknotendissektion und jeweils 17 Patienten in den Randomisierungsgruppen eine ilioinguinale Lymphadenektomie erhielten.

Durch eine weitere Studie von Furrer et al. (1993) konnte zwar eine tendenziell niedrigere Drainagegesamtmenge in der Fibringruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden, jedoch waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Die Rate der frühen und späten postoperativ auftretenden Komplikationen in Form von Lymphozelen, Lymphfisteln und Wundheilungsstörungen waren in dieser prospektiv randomisierten Studie ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Auch hier war die Fallzahl zu gering und das Patientenkollektiv zu heterogen. So wurden sowohl inguinale als auch axilläre Lymphadenektomien in die Studie involviert.

Mit der eigenen Arbeit sollte in einer prospektiv randomisierten, kontrollierten, einfach verblindeten Studie vorwiegend an Patienten mit malignem Melanom untersucht werden, ob im Vergleich zur üblichen, standardisierten Operationstechnik bei radikaler axillärer Lymphknotendissektion die intraoperative Anwendung eines Fibrinklebers (Tissucol® Duo S 2 ml Immuno) zu klinisch relevanten Vorteilen im postoperativen Verlauf führt. Vor allem sollte ermittelt werden, ob die Applikation des Fibrinklebers einen Einfluss auf die Drainageliegedauer hat. Außerdem sollte geprüft werden, inwieweit die Anwendung des Fibrinklebers die Menge des drainierten Sekretes, die subjektiven postoperativen Schmerzen, die postoperative Morbidität sowie die gesamte Krankenhausverweildauer beeinflusst.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Die radikale axilläre Lymphadenektomie

Der Ursprung der axillären Lymphadenektomie stammt aus der Brustchirurgie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Erstmals wurde bereits im 18. Jahrhundert durch den deutschen Chirurgen Lorenz Heister die axilläre Lymphonodektomie im Rahmen der chirurgischen Therapie des invasiven Mammakarzinoms befürwortet. 1867 proklamierte Charles Moore in London, dass eine Heilung des Brustkrebses nur mit der gleichzeitigen Entfernung der erkrankten Lymphdrüsen erzielt werden kann. 1875 untersuchte Richard von Volkmann die Lymphbahnen der Mamma und deren Kommunikation durch den M. pectoralis mit den axillären Lymphknoten. 1882 erklärte Banks, dass die axillären Lymphknoten auch dann reseziert werden müssen, wenn diese klinisch nicht befallen sind. 1894 zeigten Meyer und Halsted unabhängig voneinander, dass eine radikale Mammaoperation mit axillärer Lymphadenektomie eine bessere lokale Kontrolle und längere Überlebensraten ermöglichte.

Der erste chirurgische Eingriff bei Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms durch Sir William Fergusson wurde bereits 1851 im Lancet beschrieben [37]. 1892 befürwortete Herbert Snow die elektive regionale Lymphadenektomie bei Patienten mit malignem Melanom zeitgleich mit der Entfernung des Primarius [94], ein Eingriff der erst etwa 100 Jahre später in der Literatur nach Auswertung diverser Studien heftig diskutiert wurde.

Bis vor etwa 20 Jahren wurde die regionale Lymphadenektomie noch als prophylaktische Maßnahme im Rahmen einer elektiven axillären Lymphknotenausräumung bei Patienten mit nachgewiesenem Melanom im Stadium I und II empfohlen, wohingegen heutzutage nach kontroversen Diskussionen auf Grundlage von mehreren Studien die Indikation für diesen Eingriff erst dann besteht, wenn ein positiver Wächterlymphknotennachweis – als erste regionale Lymphknotenstation im Stadium der frühen Metastasierung - erfolgt ist [3, 4, 10, 11, 13, 14, 17, 20, 21, 23, 24, 26, 33, 41, 51, 52, 53, 55, 57, 58, 75, 81, 82, 84, 106]. Dabei sollte beachtet werden, dass aufgrund der sehr variablen Lymphabflüsse zur korrekten Identifizierung die Sentinel-Node-Entnahme von erfahrenen Chirurgen oder

Dermatologen durchgeführt werden muss [104]. Alternativ zum positiven Wächterlymphknoten-Nachweis stellt auch eine positive Feinnadelaspirationszytologie eines axillären Lymphknotens sowie sonographisch als metastasensuspекt eingestufte und palpatorisch vergrößerte, tumorverdächtige Knoten bei Patienten mit bekanntem malignem Melanom eine Indikation zur Lymphknotendisektion dar [53, 109].

Die chirurgische radikale Lymphknotendisektion kann entweder unter kurativer, diagnostischer oder palliativer Intention durchgeführt werden [3,4, 64, 76, 80, 82, 90]. Sie stellt bislang die einzige Möglichkeit zur akkuraten Bestimmung des regionalen Nodalstatus im Rahmen des Stagings und hiermit zur Klärung des weiteren Therapiebedarfes dar. Hierzu sollten im allgemeinen Konsensus im Rahmen einer Level I – II –Dissektion [Abb. 1] mindestens 10 axilläre Lymphknoten entfernt werden [50, 75].

Auch bei Patienten mit Merkelzellkarzinom stellt die exakte Erhebung des Nodalstatus mittels einer radikalen Lymphknotendisektion in Hinblick auf die Langzeitüberlebensrate den wichtigsten Prädiktor dar [2, 5]. Wie beim malignen Melanom kann bei regionaler Metastasierung eines Merkelzellkarzinoms die radikale Lymphknotendisektion das Langzeitüberleben positiv beeinflussen [93].

Insgesamt unterscheidet sich die radikale Lymphknotendisektion bei Patienten mit malignem Melanom von der begleitenden axillären Lymphadenektomie bei Brustkrebspatienten durch ein radikaleres Ausmaß des Eingriffes [8, 52, 111]. Begründet wird dies durch die höhere Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines lokoregionären Rezidivs und der bislang mehr oder weniger unzureichenden Möglichkeit der systemischen Therapie. Die Tumorchirurgie ist heute weiterhin eine tragende Säule in der Behandlung des malignen Melanoms [35, 112].

Das Ausmaß der radikalen axillären Lymphadenektomie bei Patienten mit malignem Melanom wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Autoren empfehlen die Level-I-III-Resektion [Abb. 1], [8, 21, 34, 41, 50, 52, 57, 58, 61, 64]. Andere wiederum dissezieren das Level-III nur bei makroskopisch suspekten Lymphknoten [67, 88]. Einen Vorteil für eine ausgedehnte Resektion der Level-I-III bezüglich des Langzeitüberlebens konnte allerdings in keiner Studie bislang bewiesen werden. Diese ausgedehntere Lymphknotenresektion kann jedoch zu einer erhöhten Rate an postoperativen

Komplikationen führen. Tominaga et al. (2004) wiesen auf signifikant kürzere Operationszeiten und einen signifikanten geringeren Blutverlust bei der Resektion bis Level II im Vergleich zur zusätzlichen Level-III-Dissektion hin [101].

Dieser chirurgische Eingriff in der Achselhöhle kann mit einer nicht zu unterschätzenden Morbidität assoziiert sein. Sie kann aufgrund der teilweise langen Behandlungsdauer und erhöhten Infektionsgefahr eine lästige Komplikation sowohl für den Patienten als auch für den Operateur darstellen. In der Literatur werden im Einzelnen folgende Komplikationen erwähnt:

- sensorische Defizite respektive Parästhesien (7-81 %),
- relevante Schmerzen (16-56 %),
- eine verlängerte Lymphsekretion, bzw. Ausbildung eines Seroms, einer Lymphozele oder einer Lymphfistel (10-50 %),
- die Entwicklung eines postoperativen Lymphödems (6-49 %),
- Bewegungseinschränkungen der Schulter (4-45%),
- Wundinfektionen in 6 bis 12 % der Fälle,
- Wundheilungsstörungen (6 %),
- Hämatome,
- motorische neurologische Defizite,
- aber auch psychosoziale Einschränkungen

[7, 8, 15, 18, 22, 32, 44, 46, 47, 50, 51, 52, 56, 57, 59, 60, 63, 65, 72, 77, 83, 86, 87, 88, 89, 91, 97, 98, 99, 100, 102, 105, 108]

Die radikale axilläre Lymphknotendissektion kann bei den Patienten zu deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität führen.

Zusätzlich kann es zu Verzögerungen der im Einzelfall notwendigen adjuvanten Therapie kommen.

Die Kosten für die radikale axilläre Lymphknotendissektion und für die Behandlung der mit ihr verbundenen Komplikationen sind bei weitem höher als die zur Behandlung des Primärtumors selbst [54].

Als wichtige, ursächlich signifikante Variablen für eine prolongierte Lymphsekretion bzw. für die Entwicklung von Seromen, Lymphozelen oder Lymphfisteln sind zu nennen:

- eine bestehende Adipositas,
- regionale Voroperationen
- sowie die Entnahme von mehr als zehn Lymphknoten [15, 25, 63].

Eine externe Kompression der axillären, operativ entstandenen Wundhöhle durch Immobilisation des ipsilateralen Armes hatte in einer Studie von Christodoulakis et al. (2003) keinen Einfluss auf die Drainagemenge und –liegedauer [25].

Bei älteren, adipösen oder mangelernährten Patienten ist das Risiko für die Entwicklung von Wundinfektionen höher. Das Risiko für Wundinfektionen ist auch bei längerer Verweildauer der Drainagen, vorangegangenen lokoregionären chirurgischen Eingriffen oder Biopsien, nach Radiotherapie in der Region sowie wiederholten Serompunktionen bei entsprechendem Vorhandensein vergrößert [1, 105]. Eine perioperative Antibiotikaprophylaxe senkt die Wundinfektrate und ist deshalb indiziert [79].

Der Stellenwert der Tumorchirurgie wird vor allem im Rahmen der palliativen Therapie deutlich. Sie kann im Einzelfall erwogen werden, um Spätkomplikationen, wie beispielsweise einen möglichen Tumordurchbruch und konsekutiver Superinfektion, wie in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt, zu vermeiden.



Abb. 2: Fortgeschrittenes malignes Melanom der Axilla mit Superinfektion und Blutung



Abb. 3: Fortgeschrittenes malignes Melanom der Axilla mit Superinfektion und Blutung

In solchen fortgeschrittenen Tumorstadien sind ebenfalls individuelle Entscheidungen zu bestehenden Therapieoptionen sowohl mit dem Patienten als auch interdisziplinär zu diskutieren und festzulegen.

2.2. Malignes Melanom

2.2.1. Definition

Maligne Melanome sind Karzinome, die von den das Pigment Melanin bildenden Zellen - den Melanozyten der Haut, seltener der Aderhaut und der Hirnhäute - ausgehen. Diese neuroektodermalen Neoplasien können lympho- oder hämatogen metastasieren.

Bei den Melanozyten handelt es sich um Abkömmlinge der ektodermalen Neuralleiste. Während der fötalen Entwicklung differenzieren von der Neuralleiste abgeleitete Zellen zu Melanoblasten. Diese Melanoblasten wandern in die Dermis ein, verbleiben dort und differenzieren zu Nävomelanozyten oder wandern weiter zu den Haarfollikeln und in die Epidermis. Die in die Haarfollikeln und Epidermis eingewanderten Melanoblasten

entwickeln sich dann weiter zu den so genannten follikulären bzw. epidermalen Melanozyten. Die Funktion der dermalen Nävomelanozyten ist noch nicht geklärt.

Die in den Haarfollikeln lokalisierten follikulären Melanozyten bestimmen durch eine individuell unterschiedliche zyklische Proliferation und Melaninproduktion die Haarfarbe. Die in der Epidermis eingelagerten epidermalen Melanozyten produzieren ebenfalls Melanin, welche dann in die umliegenden Keratinozyten transferiert werden. Die epidermalen Melanozyten sollen außerdem noch sensorische und regulatorische Funktionen besitzen [92].

Unter normalen Umständen sind epidermale Melanozyten mitotisch inaktiv. Sie können aber durch externe Reize, wie UV-Bestrahlung, zur Proliferation stimuliert werden. Erfolgt eine gutartige Proliferation der epidermalen Melanozyten, so entwickelt sich ein Naevuszellnaevus. Bei einer unkontrollierten malignen Proliferation kommt es über intraepidermale Vorstufen zur Entwicklung eines malignen Melanoms.

Maligne Melanome sollen in ca. 70 % der Fälle von den epidermalen Melanozyten und in etwas 30 % von den dermalen Nävomelanozyten ausgehen, nicht aber von den follikulären Melanozyten [92].

Es wird davon ausgegangen, dass sich das maligne Melanom über drei Stufen entwickelt:

- a) über der *in situ* radialen Wachstumsphase,
- b) über der invasiven radialen Wachstumsphase und
- c) über der vertikalen Wachstumsphase.

In der *in situ* radialen Wachstumsphase breitet sich der Tumor seitlich aus. Das Wachstum ist ausschließlich auf die Epidermis begrenzt.

Wenn kleinere Infiltrationen von Tumorzellen in dermalen Papillen auftreten, befindet sich das Melanom in der Phase des invasiven radialen Wachstums. Dabei sind die Tumorzellen in der Epidermis und papillärer Dermis hinsichtlich Anzahl, Größe und

Zytologie ähnlich. Nur selten sind in den Tumorzellen der dermalen Papillen Teilungsfiguren zu finden.

In der vertikalen Wachstumsphase infiltrieren Tumorzellen die Dermis, wobei ein Einbrechen in die retikuläre Dermis und das subkutane Fettgewebe möglich ist. In dieser Phase ist die Anzahl an Tumorzellen in der papillären Dermis im Vergleich zur Epidermis größer, die Tumorzellen unterscheiden sich zytologisch von denen der Epidermis und Teilungsfiguren sind in den papillären dermalen Tumorzellnestern häufiger nachweisbar [92]

Diese vertikale Ausbreitung wird heutzutage mit Hilfe zweier Maßangaben beschrieben und ist unentbehrlich zur exakten Tumorklassifikation und somit zur Stadieneinteilung nach AJCC von 2002 [13]. Zum einen der so genannte Breslow-Index, der 1970 zuerst durch Breslow eingeführt wurde. Er wird bestimmt von der oberen Granularzellschicht der Epidermis bis zur tiefsten Tumorzelle und wird in Millimetern angegeben. 1969 wurde der Tumorlevel nach Clark in die histopathologische Diagnostik eingeführt, wobei fünf anatomische Level unterschieden werden:

- Clark - Level I – die Melanomzellen befinden sich streng in der Epidermis (Melanoma in situ)
- Clark - Level II – Infiltration des Stratum papillare der Dermis durch einzelne Melanomzellen, bzw. Zellnester
- Clark - Level III – Invasion des Stratum papillare
- Clark – Level IV – Invasion des Stratum reticulare
- Clark – Level V – Invasion des subkutanen Fettgewebes

Obwohl in der Diagnostik beide Maßangaben verwendet werden und für die korrekte TNM-Klassifikation notwendig sind, hat die Bestimmung des Breslow-Index einen aussagekräftigeren Stellenwert hinsichtlich der Langzeitprognose verglichen mit dem Clark-Level [14]. Er ist neben dem Vorhandensein einer Ulzeration der wichtigste Prädiktor für mögliche Lokalrezidive [12, 14, 45, 52, 55,74]

Das maligne Melanom kann sowohl primär lymphogen als auch primär hämatogen metastasieren. Etwa 65% der Erstmanifestationen erfolgen im regionären

Lymphabflussgebiet, hierbei sind Satellitenmetastasen (< 2 cm vom Primärtumor entfernt), Intransit-Metastasen in der Haut bis zur ersten Lymphknotenstation und regionäre Lymphknotenmetastasen zu unterscheiden.

Mit zunehmender Dicke des Primärtumors steigt die Wahrscheinlichkeit einer regionalen, lymphogenen Metastasierung an, wobei ein metastatischer Befall als wichtigster prognostischer Parameter bezüglich des Gesamtüberlebens darstellt. Etwa 25 % aller Patienten mit einem malignen Melanom und einem Breslow-Index von 0,76 – 1,5 mm entwickeln regionale Lymphknotenmetastasen innerhalb der ersten drei Jahre [10]. Bei einem Durchmesser von 1,5 – 4 mm des Primärtumors steigt die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von regionalen Lymphknotenmetastasen auf ca. 60 %, wobei etwa 15 % dieser Patienten Fernmetastasen innerhalb der ersten fünf Jahre entwickeln. Die Eindringtiefe korreliert linear mit der Sterblichkeit [10,14, 26].

Je mehr Lymphknoten während einer radikalen axillären Lymphadenektomie entnommen werden, desto größer ist die 5-Jahresüberlebensrate [24, 64].

| | | | |
|--------------|---------|-----------|----|
| Stadium 0 | pTis | N0 | M0 |
| Stadium I | pT1 | N0 | M0 |
| Stadium Ia | pT1a | N0 | M0 |
| Stadium Ib | pT1b | N0 | M0 |
| | pT2a | N0 | M0 |
| Stadium IIa | pT2b | N0 | M0 |
| | pT3a | N0 | M0 |
| Stadium IIb | pT3b | N0 | M0 |
| | pT4a | N0 | M0 |
| Stadium IIc | pT4b | N0 | M0 |
| Stadium III | jedes T | N1,N2,N3 | M0 |
| Stadium IIIa | pT1a-4° | N1a,2a | M0 |
| Stadium IIIb | pT1a-4a | N1b,2b,2c | M0 |
| | pT1b-4b | N1b,2b,2c | M0 |
| Stadium IIIc | pT1b-4b | N1b,2b | M0 |

| | | | |
|------------|---------|---------|----|
| | jedes T | N3 | M0 |
| Stadium IV | jedes T | jedes N | M1 |

Tabelle 1: Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach AJCC (2002)

Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt im Gesamtkollektiv 75-80%, stadienabhängig (siehe Tabelle 1: Stadieneinteilung nach AJCC von 2002), im Stadium I 90%, im Stadium II 52%, im Stadium III 33% und im Stadium IV 10%. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt bei Satelliten- und Intransit-Metastasen 25-40%, bei regionärer Lymphknotenmetastasierung 15-30%, bei Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt die mediane Überlebenszeit ohne Behandlung bei 4-6 Monaten.

Das maligne Melanom ist der Hauttumor mit einem der höchsten Malignitätsgrade. Die Neigung bereits bei kleiner Tumorgöße zu metastasieren und die geringe Ansprechrate auf adjuvante Therapieformen bedingen seine außerordentliche Gefährlichkeit. Bei frühzeitiger Diagnose ist das maligne Melanom im Stadium des in-situ-Wachstums durch vollständige Exzision heilbar.

2.2.2. Inzidenz des malignen Melanoms

Die Inzidenz des malignen Melanoms hat in den letzten Jahrzehnten weltweit, vor allem in den Industrieländern mit hellhäutiger Bevölkerung dramatisch zugenommen. Sie steigt schneller als bei jeder anderen Tumorart. Über die höchsten Inzidenzraten wird aus Australien, Neuseeland, Südafrika, Europa und den USA berichtet [19, 27, 28, 29, 40, 95, 96]. Teilweise wird in diesem Zusammenhang bereits der Begriff „Melanom-Epidemie“ verwendet [40].

Die Inzidenzrate des malignen Melanoms stieg in der Bundesrepublik von 3 Fällen / 100.000 Einwohner / Jahr Anfang der 1970er Jahre auf etwa 12 Fälle / 100.000 Einwohner um die Jahrtausendwende [19]. Da in der Bundesrepublik Deutschland kein einheitliches Krebsregister existiert, beruhen die schätzungsweise 10.000 Neuerkrankungen [19] in Deutschland auf kleineren Registern auf Bundeslandebene

aus dem Jahr 1999. Die standardisierte geschlechterbezogene Inzidenz beträgt hierzulande für Männer 11,6 Fälle / 100.000 Einwohner und 8,4 Fälle / 100.000 Einwohner für Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter für Männer beträgt 59 und für Frauen 60 Jahre. Der größte Anteil aller Melanome wird geschlechtsunabhängig in der Altersgruppe zwischen 60 und 79 Jahren diagnostiziert. Nach Angaben des saarländischen Krebsregisters beträgt der prozentuale Anteil der Melanomerkrankungen an allen malignen Tumoren bei Männern 2% und bei Frauen 1,9% mit insgesamt steigender Tendenz. Weltweit stellt sich die Situation in Australien am dramatischsten dar. Bereits Ende der 1980er Jahre wurden hier durchschnittlich 30 Fälle / 100.000 registriert. Aktuelle Schätzungen von Globocan aus dem Jahre 2002 zeigen Inzidenzraten von ca. 50 Fälle / 100.000 Einwohner / Jahr, in bestimmten Gebieten Australiens (Queensland) bis zu 82 Fälle / 100.000 Einwohner [27].

Hinsichtlich der ethnologischen Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit ist bereits seit längerem bekannt, dass Kaukasier deutlich vermehrt am malignen Melanom erkranken, als Personen anderen ethnischen Ursprungs [49, 62].

Die Ursache der steigenden Inzidenz ist multifaktoriell. Höheres Durchschnittsalter, geänderte soziale und Reisegewohnheiten, die Zahl erlittener Sonnenbrände, insbesondere das Lebensalter, in dem erstmals eine starke Sonnenexposition erfolgte stellen solche Faktoren dar. Weitere Risikofaktoren sind eine positive Familienanamnese, ein bereits stattgehabtes Melanom, das Vorhandensein von dysplastischen Naevi, multiplen kongenitalen Naevuszellnaevi, kongenitalen Riesennaevi und die Zugehörigkeit zum Hauttyp I und II [30].

Neben der UV-Strahlenbelastung spielen insbesondere auch immunologische Faktoren eine Rolle. Kontrovers wird der Stellenwert toxischer, medikamentöser oder endokriner Einflüsse diskutiert.

2.2.3. Symptomatik und primäre Diagnostik

Meist haben Melanompatienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keinerlei Beschwerden. Gelegentlich führt die Blutung aus diesem Tumor zu einem Arztbesuch.

Weitere Symptome können eine Größenzunahme, Veränderung der Farbe und der Kontur, Jucken, Entzündung oder Ulzeration des Herdes darstellen.

Da Melanome sehr unterschiedlich aussehen können, kann der erste Blick auf Hautveränderungen nur Anhaltspunkte geben, die für ein Melanom sprechen. Wie der Name „schwarzer Hautkrebs“ schon sagt, zeigen sich Melanome meist als dunkle oder schwarze Flecken. Sie können flach, erhaben oder auch knotig sein.

Die Diagnostik des Primärherdes erfordert die Untersuchung des verdächtigen Hautflecks mit einem Auflichtmikroskop (Dermatoskop). Anhand der ABCD-Regel der Dermatoskopie wird eine Hautläsion als benigne oder maligne eingeschätzt. Hierbei stehen die Buchstaben für A = Asymmetrie, B = Begrenzung der Hautläsion, C = Farbe (Color), D = Dermatoskopische Strukturen (Pigmentnetzwerke, Punkte, Globuli, strukturlose Areale und verzweigte Streifen). Bei Verdacht auf ein Melanom wird dieses vollständig in toto exziiert und pathohistologisch, ggf. immunhistologisch aufgearbeitet. In Abhängigkeit des Breslow-Index, bzw. Clark-Levels muss unter Umständen eine Nachresektion mit entsprechender Erweiterung des Sicherheitsabstandes erfolgen.

Klinisch werden fünf verschiedene Typen des malignen Melanoms unterschieden. Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) ist mit 60 % der am häufigsten bei hellhäutigen Patienten auftretende Melanomtyp. Sein Altersgipfel liegt im Erwachsenenalter, es verfügt über die größte morphologische Vielfalt und kommt besonders am Unterschenkel und am Stamm vor. Es wächst vergleichsweise rasch (Monate bis Jahre) und ist durch vorwiegend horizontales Wachstum gekennzeichnet. Das akrolentiginöse maligne Melanom (ALM) ist eine Sonderform des SSM, die durch ihre Lokalisation an den Akren (Handflächen und Fußsohlen, Finger- und Zehenendgliedern, aber auch subungual oder in der Nagelmatrix) gekennzeichnet ist. Das ALM ist mit 2-8 % relativ selten bei Hellhäutigen, jedoch die häufigste Melanomart bei negroiden Personen. Das Lentigo maligna Melanom (LMM) macht ca. 5 % aller Melanome hellhäutiger Patienten aus, ist eine Läsion des Alters (Inzidenzgipfel im 7. und 8. Lebensjahrzehnt) und tritt fast ausschließlich an sonnenexponierten Hautarealen (Gesicht, Handrücken, Unterarme) auf. Etwa 15-20 % aller Melanome Hellhäutiger sind noduläre Melanome (NM). Diese aggressivste Variante des Melanoms ist durch fehlendes horizontales und sofortiges vertikales Wachstum gekennzeichnet. Das NM wächst sehr rasch (Monate),

ist nicht selten erosiv oder exulzeriert, teilweise nekrotisch und tritt häufig am Stamm auf. Die fünfte Gruppe mit einer Auftretenshäufigkeit von ca. 5 % wird von den nicht klassifizierbaren Melanomen (UCM = „*unclassified melanoma*“) gebildet.

2.3. Anatomie der Axilla

Die Achselhöhle wird durch die Achselfalten, Plicae axillares, begrenzt. In der vorderen Achselfalte verläuft der M. pectoralis major, in der hinteren der M. latissimus dorsi. In der Fossa axillaris verlaufen die peripheren Leitungsbahnen zwischen dem seitlichen Halsdreieck und dem Gefäßnervenstrang des Oberarmes. Diese sind in einen viskoelastischem Bindegewebs-Fettkörper (Baufett) gelagert und durch ihn an den Wänden befestigt. Die Haut mit Reservefalten ist behaart und enthält an der Grenze zur Subcutis kleine und große Schweißdrüsen.

Die anteriore Begrenzung der Fossa axillaris besteht aus den Mm. pectorales major et minor, sowie dem M. subclavius, die posteriore Begrenzung aus dem M. latissimus dorsi, M. teres major und dem M. subscapularis, die obere aus dem Schultergelenk, medial schließt sich der M. serratus anterior an. Lateral wird die Axilla durch den Humerus, M. coracobrachialis mit dem Caput brevis m. bicipitis begrenzt. Die untere Begrenzung besteht aus der Fascia axillaris mit der Haut. Letztere spannt sich zwischen den Rändern des M. pectoralis major und M. latissimus dorsi aus. Vorne geht sie in die Fascia pectoralis über, hinten in die Rückenfaszie und unten lateral in die Fascia brachii. Medial oben steht sie mit der Fascia clavipectoralis in Verbindung. Die Fascia axillaris ist mit zahlreichen kleinen Öffnungen für den Durchtritt von Lymph- und Blutgefäßen sowie Nerven durchsetzt.

Der Bindegewebsfettkörper gleicht entsprechend den Begrenzungen der Fossa axillaris einer Pyramide, deren Basis von der Fascia axillaris gebildet wird. Das Bindegewebe setzt sich nach oben entlang der Venen und des Plexus brachialis bis in den Hals fort, nach unten medial in das gefäßbegleitende Bindegewebe im Sulcus bicipitalis medialis und in das der vorderen und seitlichen Brustwand. Der axilläre Bindegewebskörper birgt folgende Gebilde – den Gefäßnervenstrang und die Nodi lymphatici axillares superficiales et profundi. Der Gefäßnervenstrang setzt sich aus der A. axillaris, V.

axillaris, den medial von ihr gelegenen großen Lymphgefäßen und dem infraklavikulären Abschnitt des Plexus brachialis mit den abzweigenden großen Nerven. Leitmuskel zum Aufsuchen des Strangs ist der M. coracobrachialis. Der Strang liegt in der Nähe der vorderen Wand des Fossa axillaris. Ventromedial befindet sich die V. axillaris in die die beiden Vv. brachiales einmünden. Die A. axillaris, die am weitesten lateral im Gefäßnervenstrang liegt, gibt auf dieser Verlaufsstrecke folgende Äste ab: A. thoracica superior, A. thoracoacromialis, A. thoracica lateralis, A. subscapularis, A. circumflexa anterior humeri und A. circumflexa posterior humeri. Der infraklavikuläre Anteil des Plexus brachialis formiert sich unterhalb der Klavikula zu den drei Faszikeln, die sich dann der Arterie von drei Seiten anlagern und die weiter distal die Medianusgabel bilden. In der Fossa axillaris erfolgt die Bildung der Armnerven, wobei bereits eine Zuordnung zu den ventralen und dorsalen Muskelgruppen erfolgt. Folgende Äste werden in der Achselhöhle abgegeben: Nn. pectorales, N. subscapularis, N. thoracodorsalis, N. musculocutaneus, N. cutaneus brachii medialis und N. cutaneus antebrachii medialis.

Im Fett- und Bindegewebe der Achselhöhle liegen 20 - 30 Lymphknoten. Sie bilden zusammen mit den Lymphgefäßen den Plexus lymphaticus axillaris. Einige Lymphknoten bilden Gruppen, die hintereinander in den Lymphstrom eingeschaltet sind. Man unterscheidet oberflächlich und tief gelegene Lymphknoten.

Die Nodi lymphatici axillares superficiales (entspricht Level I), die in der Faszie oder direkt unter ihr liegen, verfügen über Nodi lymphatici axillares laterales. Sie sind seitlich entlang der V. axillaris angeordnet und drainieren die Lymphe aus dem Zuflussgebiet des entsprechenden Armes. Der Zufluss aus der seitlichen und vorderen Thoraxwand einschließlich Mamma und aus dem Gebiet der vorderen Bauchwand oberhalb des Nabels erfolgt über die Nodi lymphatici pectorales, die am unteren Rand des M. pectoralis minor und entlang den Vasa thoracica lateralia liegen. Das Zuflussgebiet der Nodi lymphatici subscapulares, welche entlang den Vasa subscapularia angeordnet sind, sind die dorsale Thoraxwand, Schulter und der Nacken.

Die Nodi lymphatici axillares profundi bilden die zweite Filterstation (entspricht Level II) und gruppieren sich zu Nodi lymphatici brachiales (entlang der A. brachialis gelegen und erhält den Zufluss aus dem entsprechenden Arm), Nodi lymphatici centrales (an

der Rückfläche des M. pectoralis minor gelegen, die den Zufluss aus anderen oberflächlichen Lymphknoten filtern), die Nodi lymphatici apicales. Letztere liegen oberhalb des Ansatzes des M. pectoralis minor und hinter der Klavikula und haben Verbindung zu den supraklavikulären Lymphknoten. Die Nodi lymphatici apicales entsprechen somit dem Level III der axillären Lymphknotenetagen. Sie erhalten den Zufluss aus dem ipsilateralen Arm entlang der V. cephalica und aus der Mamma. Letztlich die subskapularen Lymphknoten an der A. et V. subscapularis, welche die Lymphflüssigkeit der hinteren Thoraxwand drainieren. Die Lymphe aus den Achsellymphknoten fließt in den Truncus subclavius. Vor der Einmündung in den Ductus lymphaticus dexter und in den Ductus thoracicus auf der linken Seite vereinigt er sich mit dem Truncus jugularis und Truncus bronchomediastinalis.

2.4. Zusammensetzung und Funktion der Lymphe

Die Lymphe ist ein Filtrat des Blutes ins Bindegewebe. Sie enthält die meisten Komponenten des Blutplasmas, jedoch in geänderter Konzentration, insbesondere bleiben größere Proteine im Kapillarlumen zurück. Wegen ihres Gehaltes an Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren kann sie gerinnen. Ferner enthält sie Lymphozyten. Die Filtration der Lymphe erfolgt im arteriellen Teil der Kapillaren des Körperkreislaufes. Im Interstitium des Bindegewebes zirkuliert sie als Gewebeflüssigkeit. Damit ist sie Teil der Grundsubstanz des Bindegewebes und bringt Nährstoffe, Zellen und Proteine auch an kapillarferne Zellen. Auf ihrem Weg durch das Gewebe ändert die Lymphe ihre Molekülkonzentration gegenüber dem Blutplasma und der Bindegewebegrundsubstanz. Schließlich wird ein Teil der Gewebeflüssigkeit in den venösen Kapillarschenkeln, die einen höheren kolloidosmotischen Druck und niedrigeren hydrostatischen Druck aufweisen, wieder in das Blutgefäßsystem aufgenommen. Der Überschuss wird von Lymphkapillaren abgeleitet. Störungen des Proteingehaltes im Organismus oder hydrostatische Druckanstiege in der Peripherie durch pathologische Prozesse können das Gleichgewicht zwischen Lymphproduktion und Lymphdrainage beeinträchtigen und zur Lymphstauung im Gewebe führen.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1. Studienhypothese und Fallzahlschätzung

Die zur Fallzahlschätzung formulierte Nullhypothese der Studie lautete, dass bei radikaler axillärer Lymphadenektomie die intraoperative Anwendung von Fibrinkleber (Fibringruppe) die Drainageliegedauer nicht verändert.

Die zur Fallzahlschätzung formulierte Alternativhypothese lautete, dass die intraoperative Gabe von Fibrinkleber bei der radikalen axillären Lymphknotendisektion die Drainageliegedauer verändert.

Die Fallzahl wurde mit einem zweiseitigen Test und einem $\alpha = 0,05$ und einem $\beta = 0,2$ (Power = 0,8) unter folgenden Bedingungen geschätzt:

1. Die intraoperative Anwendung von Fibrinkleber verringert die Drainageliegedauer auf drei Tage. Im Vergleich zur Kontrollgruppe stellt diese eine Reduktion um zwei Tage und somit einen klinisch relevanten Unterschied dar.
2. Es wird eine Standardabweichung der Drainageliegedauer in der Kontrollgruppe von 1,5 Tagen angenommen.

Zum Nachweis eines solchen Unterschiedes zwischen der Kontroll- und der Fibringruppe ergab sich ein Stichprobenumfang von mindestens 29 Patienten je Gruppe, die für diese Studie erforderlich wären.

3.2. Zielkriterien

Das Hauptzielkriterium dieser Studie war die Liegedauer der im Operationsgebiet eingelegten Drainagen nach radikaler axillärer Lymphadenektomie bei Patienten mit Fibrinkleber-Behandlung (Fibringruppe) und Patienten mit der konventionellen, standardisierten Behandlung (Kontrollgruppe).

Nebenzielkriterien waren das Erfassen und der Vergleich:

1. von Auftreten allgemeiner und chirurgischer intra- und postoperativer Komplikationen.
2. der Gesamtmenge des drainierten Wundsekretes.
3. der gesamten Krankenhausverweildauer der Patienten nach erfolgtem Eingriff,
4. der postoperative Morbidität
5. des subjektiven Schmerzempfindens anhand einer Visuell-Analogen Schmerzskala (VAS).

Zusätzlich wurden folgende Daten im Studienprotokoll dokumentiert:

- Alter,
- Geschlecht,
- Körpergewicht und Größe des Patienten,
- der prä- und postoperative Umfang der betroffenen Extremität,
- das Vorhandensein von weiteren Karzinomen,
- Einteilung der Patienten in den Klassen I bis IV nach der ASA (American Society of Anesthesiology) – Klassifikation,
- Begleiterkrankungen,
- präoperative Tumortherapien,
- vorangegangene Biopsien im Operationsgebiet,
- die Lokalisation und Histologie des Primärtumors,
- die Operationsdauer,
- sowie perioperative Laborkontrollen (Tabellen 14 bis 15)

3.3. Studienpatienten

3.3.1. Einschlusskriterien

Es wurden alle volljährigen Patienten mit gesicherter Melanom- und Merkelzellkarzinom-Diagnose bei gleichzeitiger Beteiligung axillärer Lymphknoten in die Studie einbezogen. Der Befall der axillären Lymphknoten mit diesen Tumoren wurde entweder durch eine Wächterlymphknotenentnahme bzw. durch Probenentnahme mittels sonographisch gestützter Feinnadelaspirationszytologie (Voit et al. 2006) mit anschließender Histologie diagnostisch gesichert.

3.3.2. Ausschlusskriterien

Alle Patienten mit Organversagen, die der ASA Klasse V zugeordnet wurden, sowie das Vorliegen einer bekannter Allergie gegen bovines Eiweiß, aber auch eine bestehende Gravidität oder bekannte Blutgerinnungsstörungen, wie der Faktor VIII-Mangel, Protein C- oder Protein- S- Mangel, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, die innerhalb der letzten zehn Tage vor dem chirurgischen Eingriff Thrombozytenaggregationshemmer, insbesondere Azetylsalizylsäure eingenommen haben, sowie Patienten unter Kumarin-Therapie, ohne vorherige Umstellung auf niedermolekulares Heparin. Eine floride systemische Infektion galt ebenso als Ausschlusskriterium. Weder die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Rasse, noch zu einem Geschlecht führten zum Ausschluss aus der Studie.

Patienten mit einer geistigen Behinderung, welche zum Unvermögen der Unterzeichnung der Einverständniserklärung führte, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

3.4. Präoperativer Studienablauf

Nach dem Staging der Patienten entsprechend der AJCC von 2002 [13] wurde die Indikation zur Operation von einem Facharzt für Chirurgie gestellt.

Bei allen Patienten wurde nach stationärer Aufnahme eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung entsprechend der Qualitätskriterien der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie Charité Campus Mitte durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Umfangsmessung der dem Operationsgebiet am nächsten gelegenen Extremität an zwei Messpunkten - zehn Zentimeter proximal und zehn Zentimeter distal vom Gelenkspalt entfernt. Neben den Routinelaborparametern wurden die Tumormarker NSE (Neuronenspezifische Enolase) und S-100 bestimmt. Die präoperative Diagnostik wurde danach durch eine EKG-Aufzeichnung, Lungenfunktionsprüfung, Röntgenthoraxaufnahmen in 2 Ebenen, Ultraschalluntersuchung des Abdomens und der betroffenen Region, sowie eine Computertomographie des Kopfes, Halses, Thorax, Abdomens und Beckens vervollständigt. Anamnestische und körperliche Auffälligkeiten wurden bei Bedarf in Kooperation mit anderen Kliniken der Charité abgeklärt. Danach wurden die Begleiterkrankungen und Risikofaktoren der Patienten nach der Definition der Klinikdokumentation der Universitätsklinik für Allgemein-, Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie dokumentiert. (Tabelle 2)

| | |
|---------------------------------------|---|
| Kardiale Begleiterkrankungen | Therapiebedürftige koronare Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen |
| Arterielle Hypertonie | Dauerhafte Erhöhung des Blutdruckes, die eine medikamentöse Behandlung erforderlich macht |
| Pulmonale Begleiterkrankungen | Alle therapiebedürftigen Ventilationsstörungen |
| Diabetes mellitus | Glukose-Stoffwechselstörung, die eine medikamentöse Behandlung erforderlich macht |
| Renale Begleiterkrankungen | Alle Erkrankungen, die die Nierenfunktion deutlich einschränken (Kreatinin > 1,3 mmol/l oder Harnstoff > 10 mmol/l) |
| Hepatische Begleiterkrankungen | Alle Erkrankungen, die die Leberfunktion deutlich einschränken (erhöhte Laborwerte für ALAT, ASAT, Serum-Bilirubin oder eine Prothrombinzeit < 60%) |

Tabelle 2 : Erfassung des Risikoprofils der Patienten anhand folgender Definitionen

Alle für diese Studie wesentlichen präoperativ erhobenen Befunde und Daten eines jeden einzelnen Patienten, wurden in einem eigens für diese Untersuchung erstellten Erhebungsbogen übertragen (Tabelle 8 bis Tabelle 15).

Im Anschluss an den diagnostischen Teil wurde die Operationsindikation nach Klinikstandard gestellt. Dabei gelten zurzeit folgende Indikationen zur radikalen axillären Lymphadenektomie bei Melanompatienten:

- Primäres Melanom der Achselhöhle mit und ohne Vorliegen von Fernmetastasen
- Positiver Wächterlymphknotenbefall der betroffenen Axilla
- Positive sonographisch gestützte Feinnadelaspirationszytologie [109]

Die in die Studie aufgenommenen Patienten wurden präoperativ ausführlich über die Untersuchungen informiert und über sämtliche Risiken der Behandlung mit dem Fibrinkleber aufgeklärt. Die Information und Aufklärung über den Studienablauf wurde durch einen die Studie betreuenden Arzt oder den Stationsarzt durchgeführt. Erst wenn der Patient die Einwilligungserklärung unterschrieben hatte, wurde er endgültig in die Studie aufgenommen, wobei jederzeit die Möglichkeit für den Patienten bestand, diese zu widerrufen. Bei Ablehnung oder Widerruf zur Teilnahme an der Studie, erfolgte die Behandlung nach dem derzeit gängigen operativen Standard der Chirurgischen Klinik der Charité, Campus Mitte, ohne Verwendung von Fibrinkleber.

Die Operationsvorbereitung bestand aus der Aufklärung aller Studienpatienten durch einen ärztlichen Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité (Direktor: Prof. Dr. med. Spies) über die für die Lymphadenektomie als Routineverfahren angewandte Narkosetechnik, sowie eine allgemeine und spezielle Aufklärung zur Lymphknotendisektion der Axilla durch einen ärztlichen Mitarbeiter der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Charité, Campus Mitte.

Des Weiteren erfolgten eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin am Vorabend der Operation, sowie die Verordnung von Antithrombosestrümpfen.

Bereits präoperativ erfolgte bei allen Patienten die Abmessung zur Anfertigung eines Kompressionsstrumpfes nach Maß, der in der Regel am zweiten postoperativen Tag

verfügbar war und angelegt wurde. Hiermit folgten wir einer Empfehlung von Harris et al. (2001) zur Reduktion der postoperativen Inzidenz eines Lymphödems [48].

Unmittelbar vor Beginn der Operation wurde eine single shot Antibiose mit einem Aminopenicillin und β -Lactamase-Inhibitor (gewichtsadaptiert 1,5 g – 3 g i.v. Unacid®, Pfizer – PFIZER GmbH, Karlsruhe, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe) durchgeführt.

3.5. Information zum verwendeten Fibrinkleber Tissucol® Duo S 2 ml Immuno

(aus Fachinformation Tissucol Duo S Immuno, 02/2003, Baxter Deutschland GmbH, 85716 Unterschleißheim; BPI Service GmbH, Fachinfo-Service, Postfach 1255, 88322 Aulendorf [36])

3.5.1. Zusammensetzung und Wirkungsweise von Tissucol® Duo S 2 ml Immuno

Der in dieser Studie verwendete Fibrinkleber Tissucol® Duo S 2 ml Immuno der Firma Baxter Deutschland GmbH, 85716 Unterschleißheim, gehört als verschreibungspflichtiges Arzneimittel zur Stoff-, bzw. Indikationsgruppe der Hämostyptika/ Antihämorrhagika. Der biologischen Zweikomponentenkleber besteht aus folgenden zwei, bei – 18°C tiefgefrorenen Lösungen:

- 1 Fertigspritze mit 2 ml Kleberproteinlösung mit folgenden Bestandteilen:

- 160 – 240 mg Humanplasmaproteinfraktion mit
- 140 – 220 mg Fibrinogen
- 20 – 100 Einheiten Blutgerinnungsfaktor XIII (eine Einheit Blutgerinnungsfaktor XIII entspricht derjenigen Aktivität, die in 1 ml frischem Normalplasma enthalten ist)
- 4 – 18 mg Plasmafibronectin
- 6000 KIE bovines Aprotinin (30 Kallidinogenase-Inaktivator-Einheiten [KIE] entsprechen 1 Trypsin-Inhibitor-Einheit [FIP-E.])
- sowie Natriumcitrat, Natriumchlorid, Glycin, humanes Albumin, Heparin Plasminogen, Triton, Kreatin, Wasser für Injektionszwecke

- 1 Fertigspritze mit 2 ml Thrombinlösung mit folgenden Bestandteilen:

- 1000 I.E. humanes Thrombin
- 11,76 mg Calciumchlorid · 2 H₂O
- sowie Natriumchlorid, Glycin, humanes Albumin, Wasser für Injektionszwecke

Die Fibrinklebung mit Tissucol® entspricht im Prinzip der letzten Phase der Blutgerinnung. Fibrinogen wird durch Thrombin zu monomerem Fibrin umgesetzt. Dieses bildet durch End-zu-End- und Seit-zu-Seit-Anlagerung aggregiertes Fibrin_s. Gleichzeitig aktiviert Thrombin den Faktor XIII, der in ausreichenden Mengen in der Kleberproteinlösung vorhanden ist. Da in der verwendeten Thrombinlösung Calciumchlorid enthalten ist, wird das entstehende Fibrin_s anschließend durch Faktor XIIIa in polymeres Fibrin_i umgewandelt. Dabei werden kovalente Bindungen zwischen benachbarten γ- und α- Ketten der Fibrinmonomere gebildet.

Die nach dem Wundverschluss einsetzende Wundheilung ist gekennzeichnet durch das Einsprossen von Fibroblasten in das Wundgebiet, wobei das Fibrin die Funktion einer Leitschiene übernimmt, sowie durch die Bildung von Kapillaren. Dieser Prozess stellt ein multifaktorielles Geschehen dar, bei dem Thrombin, Fibrin und Faktor XIII eine stimulierende Wirkung auf Fibroblasten zeigen.

Als nächste Phase der Wundheilung setzt der Abbau des Fibrinnetzes durch Proteolyse und Phagozytose ein. In der Kleberproteinlösung sind geringe Mengen an Plasminogen enthalten, welches durch Kallikrein und verschiedenen Gewebefaktoren zu Plasmin umgesetzt wird und somit die Fibrinolyse in Gang setzt. Dieser Vorgang gleicht der bei jeder Wundheilung beobachteten Resorption körpereigenen Fibrins. Ein zu rascher fibrinolytischer Abbau des verfestigten Fibrinklebers wird jedoch durch Zugabe von Aprotinin als Antifibrinolytikum gehemmt.

3.5.2. Anwendungsgebiete für Tissucol® Duo S 2 ml Immuno

Der in dieser Studie verwendete Fibrinkleber ist für Fälle bestimmt, in denen eine schnelle Gewebeklebung erwünscht ist. Wegen des hohen Thrombingehaltes setzt die Verfestigung des Fibrinklebers innerhalb von Sekunden nach Vermischen der Kleberkomponenten ein. Daraus ergeben sich vielfältigste Anwendungsgebiete, insbesondere bei der Blutstillung, so:

- bei Parenchymdefekten mit diffuser Blutung,
- bei flächenhaften Blutungen aus Mikrogefäßen mit dem Risiko großer postoperativer Blutverluste oder Hämatome,
- bei Blutungen, die durch chirurgische Naht oder andere Maßnahmen nicht beherrschbar sind,
- bei hämorrhagischen Diathesen,

sowie zur Gewebeklebung :

- bei insuffizienzgefährdeter chirurgischer Naht,
- zur Abdichtung poröser Gefäßprothesen,
- zur gas- und flüssigkeitsdichten Absicherung einer chirurgischen Naht,
- zum Einsparen von Nähten in mechanisch wenig belasteten bzw. Ersatz von Nähten in mechanisch nicht belasteten Bereichen, um eine Verkürzung der Operationszeit und eine ungestörte Wundheilung zu erzielen,
- bei aufgrund des Gewebezustandes, der topographischen Situation oder bei einem Implantat unsicherer oder undurchführbarer chirurgischer Naht,
- zur Abdichtung von Membrandefekten,
- zur Fixierung von Transplantaten und Implantaten,

und auch zur unterstützenden Wundheilung:

- bei schlecht vaskularisiertem Empfängerbett für Hauttransplantate,
- bei Hautnekrosen nach Extravasation von Zytostatika,
- bei Hautulzerationen im Rahmen aggressiver Zytostatikatherapie,
- zur Auffüllung knöcherner Defekte, vor allem auch in Verbindung mit Spongiosa.

3.5.3. Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen

Tissucol® darf bei bekannter Überempfindlichkeit gegen bovines Eiweiß oder gegen andere Bestandteile des Präparates nicht eingesetzt werden. Auch eine aktuelle oder aus der Anamnese bekannte HIT (Heparin-induzierte Thrombozytopenie) Typ II gilt als Kontraindikation zur Anwendung dieses Fibrinklebers. Zudem wird eine Klebung von Nerven Anastomosen, wegen der nicht ausgeschlossenen Gefahr der Entstehung von Fibrosen, nicht empfohlen.

Bei wiederholter Anwendung von Tissucol®, zusätzlicher systemischer Verabreichung von Aprotinin oder Überempfindlichkeit gegen Rindereiweiß oder einen anderen Bestandteil kann es zum Auftreten anaphylaktischer oder anaphylaktoider Reaktionen kommen, falls keine prophylaktischen Prämedikationen gegeben werden.

Selbst wenn eine zweite Verabreichung gut vertragen wird, kann eine darauf folgende systemische Gabe schwere anaphylaktische Reaktionen auslösen. Die Symptome von allergischen/anaphylaktischen Reaktionen können von Flush, Urticaria, Juckreiz, Übelkeit, Blutdruckabfall, Tachykardie oder Bradykardie und Atemnot bis hin zu schwerer Hypotension und anaphylaktischem Schock reichen. In seltenen Fällen können diese Reaktionen auch bei Erstverabreichung von Aprotinin oder Tissucol® auftreten.

Aufgrund des Heparin Gehaltes von Tissucol® können seltene Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenien vom Typ II mit Thrombozytenwerten deutlich unter 100.000/µl oder einem schnellen Abfall auf weniger als 50 % des Ausgangswertes beobachtet werden. Bei nicht Sensibilisierten beginnt der Thrombozytenabfall in der Regel 6 – 14 Tage nach Behandlungsbeginn, bei Sensibilisierten unter Umständen innerhalb von Stunden. Die schwere Form der Thrombozytopenie kann verbunden sein mit arteriellen und venösen Thrombosen/ Thrombembolien, Verbrauchskoagulopathie, evtl. Hautnekrosen, Petechien, Purpura und Meläna.

Zur Herstellung von Tissucol® werden ausschließlich Plasmen von gesunden humanen Spendern verwendet. Die Spender werden nach neuesten und zurzeit sichersten Methodiken und Kriterien ausgewählt, so dass insbesondere eine Übertragung von HIV

Typ 1 und 2, Hepatitis-C-Virus, Hepatitis-B-Virus nahezu ausgeschlossen ist. Auch in Hinblick auf die Gewinnung von bovinem Aprotinin gilt laut einer Mitteilung des Paul-Ehrlich-Instituts, dass eine Übertragung insbesondere von BSE unwahrscheinlich ist.

3.5.4. Allgemeines zum Ablauf der Fibrinklebung

Bei der Applikation werden gleiche Volumina beider in einem Set erhältlicher Lösungen vermischt, und es entsteht ein visköses Gemisch, das sich rasch zu einer weißen elastischen Masse verfestigt. (Abb. 4)

Wichtig zu beachten ist, dass vor der Anwendung der Fibrinklebung, das Zweikomponentengemisch zunächst bei Zimmertemperatur 20 – 30 Minuten auftauen muss. Jedoch ist auch ein schnelles Aufwärmen im sterilen Wasserbad bis maximal 37°C möglich.

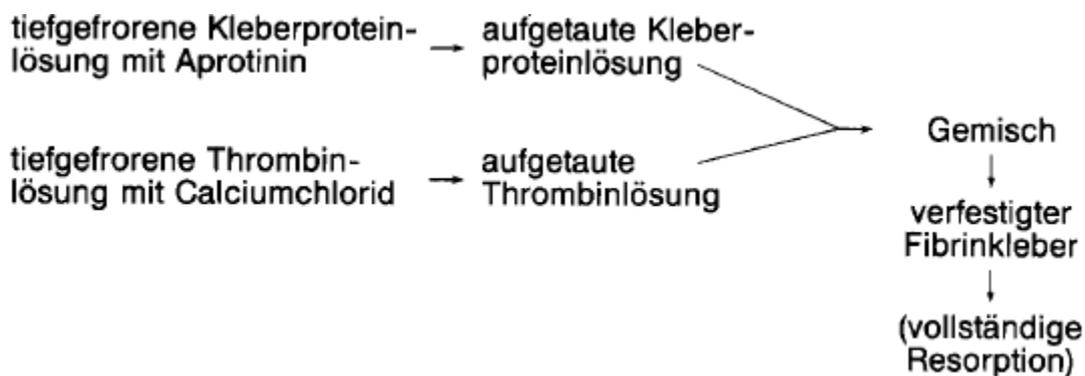


Abb.4: Schematischer Ablauf der Fibrinklebung (aus: Fachinformation Tissucol Duo S Immuno, 02/2003, Baxter Deutschland GmbH, 85716 Unterschleißheim; BPI Service GmbH, Fachinfo-Service, Postfach 1255, 88322 Aulendorf [36])

3.5.5. Applikationsform des verwendeten Fibrinklebers

Das erforderliche Gesamtvolumen richtet sich nach der Größe der zu klebenden oder der zu beschichtenden Oberfläche. Außerdem hängt es von der Applikationstechnik ab. In der vorliegenden Studie wurde eine simultane Applikation mit dem DUPLOJECT-System (Baxter Deutschland GmbH, 85716 Unterschleißheim) und Sprühkopf eingesetzt, mit der sich laut Herstellerangaben eine Fläche von mindestens 25 cm² bis 100 cm² pro 1 ml Fibrinklebergemisch gleichmäßig beschichten lassen.

Die beiden Fertigspritzen mit den Kleberkomponenten sind in der Spritzenhalterung DUPLOJECT eingelegt und in zwei Plastikummüllungen eingeschleibt. Die innere Plastikummüllung ist innen und außen steril. Erst kurz vor dem Einsatz wurden die Folien und die Verschlusskappen der Spritzen entfernt. Danach wurde das Anschlußstück, mit dem an ihm befestigten Sprühkopf, mit den Spritzen verbunden. Die Sicherungslasche wurde daraufhin an der Spritzenhalterung fixiert (Abb. 5). Im Anschluss daran erfolgte das gleichmäßige Besprühen der Wundflächen durch gleichmäßigen Druck auf den Kolben des DUPLOJECT.

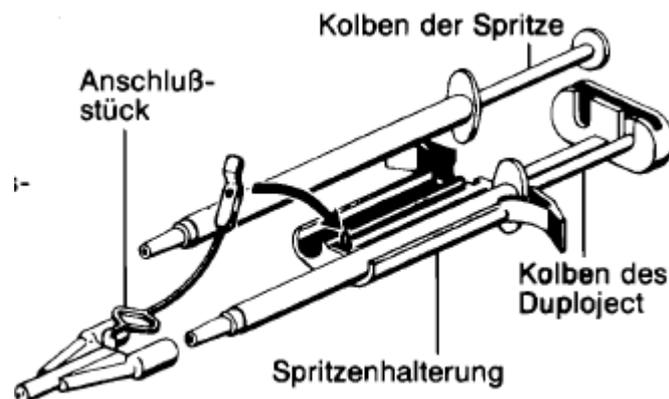


Abb. 5: Schematische Darstellung des Tissuecol Duo S Immuno –Applikationssets ohne Darstellung des Sprühkopfes (aus Fachinformation Tissuecol Duo S Immuno, 02/2003, Baxter Deutschland GmbH, 85716 Unterschleißheim; BPI Service GmbH, Fachinfo-Service, Postfach 1255, 88322 Aulendorf [36])

3.6. Operationsverfahren

3.6.1. Radikale Axilläre Lymphadenektomie

Nach Einleiten der standardisierten Vollnarkose durch ärztliche Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité (Direktor: Prof. Dr. med. C. Spies) erfolgte die Lagerung des Patienten. Hierfür wurde der Patient auf dem Rücken gelagert, der Oberkörper in Hochlagerung aufgerichtet. Der zu operierende Arm ist anschließend nach ca. 90° abduzierter und leicht supinierter und elevierter Positionierung an einem Armtisch fixiert worden. Nach der Lagerung wurde das Operationsfeld steril abgewaschen und anschließend erfolgte das Abdecken mit sterilen Abdecktüchern. Die Position des Operateurs war lateral des ipsilateralen Oberkörpers und vor der zu operierenden Axilla. Der Assistent stand hinter dem Armtisch.

Bei vorhandener Narbe nach stattgehabter Sentinel-Node-Entnahme wurde die Narbe exzidiert und bogenförmig nach kranial lateral verlängert. Bei Patienten, bei denen keine Wächterlymphknotenentnahme durchgeführt wurde, ist als Schnittführung die nach kranial offene, halbmondförmig verlaufende Inzision gewählt worden. Die Gesamtlänge bei beiden Zugangswegen war jeweils etwa acht Zentimeter lang. Anschließend wurde die Fascia axillaris eröffnet. Nach Festlegen der kaudalen Resektionsgrenze des axillären Bindegewebsfettkörpers erfolgte die mediale und laterale Exploration und Präparation entlang der Wandbegrenzungen der Achselhöhle und das Aufsuchen des Gefäß-Nervenbündels. Nachfolgend wurde der medio- und laterokaudale Anteil des Bindegewebsfettkörpers reseziert. Die Präparation nach kranial erfolgte entlang der vorher dargestellten V. axillaris bis zum proximalen Anteil derselben unter vorsichtiger Schonung der Abgänge des Gefäß-Nervenbündels. Bei palpablen und suspekten infraklavikulären Lymphknoten (Level III) [Abb. 1] wurden auch diese nach entsprechender schonender Freilegung reseziert.

Der M. pectoralis minor wurde nicht routinemäßig reseziert, lediglich bei makroskopisch sichtbarer oder bei nicht sicher auszuschließender Infiltration. Jedoch wurde standardgerecht immer die Faszie des M. pectoralis minor, sowie die interpectoralen Lymphknoten und die der lateralen Thoraxwand bis zur Faszie des M. serratus anterior befindlichen Lymphknoten entfernt.

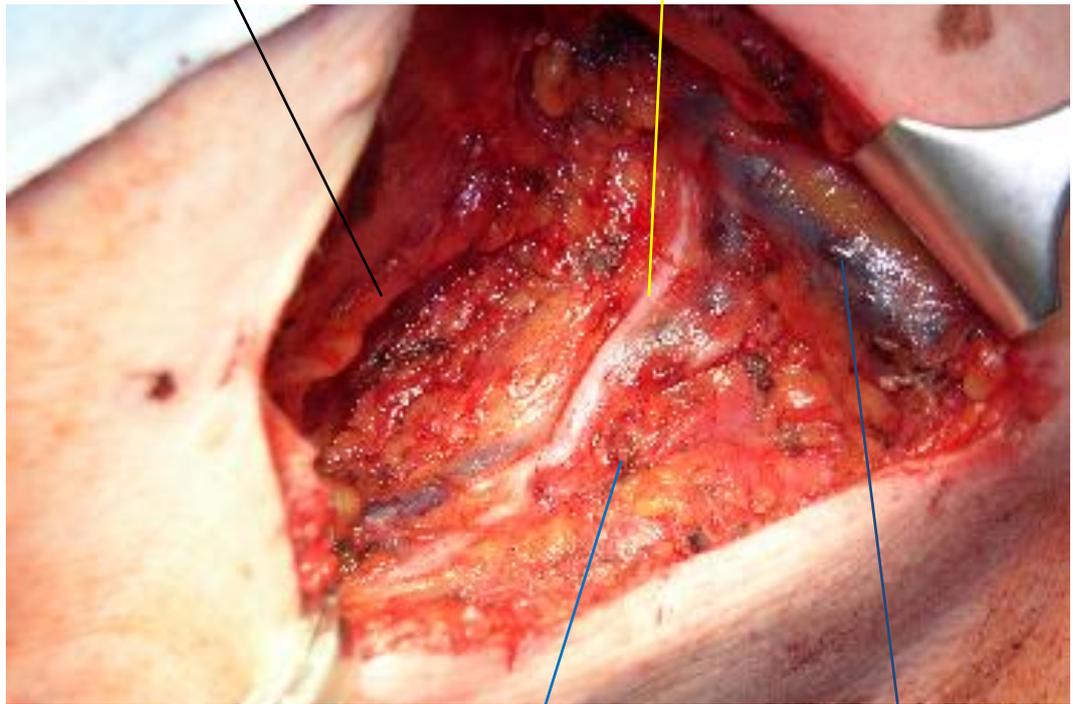
Zum Festlegen der posterioren Resektionsgrenze wurden nach Aufsuchen der N. thoracodorsalis und N. thoracicus longus in deren Verlauf vom Bindegewebsfettkörper freipräpariert. Bei Infiltration der Interkostalnerven durch den Tumor wurden diese aus Radikalitätsgründen mit reseziert. Abschließend wurde das freigelegte Präparat en-bloc reseziert und zur histopathologischen Aufarbeitung und Auswertung eingesandt.

Zur Weichteildissektion verwendeten wir nach Durchtrennen des Subkutangewebes das Ligasuregerät (Ligasure, Valleylab®, Deutschland). Die Ligasureklemme führt in einer Kombination aus Kompression und elektrischer monopolarer Verödung zu einer sicheren Hämostase. Die Verwendung des Ligasuregeräts erlaubt einerseits eine Zeitersparnis durch geringere Verwendung von Ligaturen und andererseits könnte durch die Verödung von kleineren Lymphgängen postoperativ eine verminderte Sekretion von Lymphe resultieren.

Nach sorgfältiger Blutstillung und anschließender ausgiebiger Spülung des Operationsgebietes mit standardisierten Desinfektionsmitteln, erfolgte je nach Randomisierung lediglich das Ausspülen mit Ringerlösung in der Kontrollgruppe (Abb. 6) oder nach Ausspülen mit Ringerlösung die additive Applikation von 2 ml Fibrin in der Verumgruppe (Abb. 7). Unabhängig von der Randomisierung wurden im Rahmen dieser Untersuchung jeweils zwei 12 Ch Redon-Drainagen in die Wundhöhle eingelegt. Zur Wundadaptation erfolgte ein dreischichtiger Wundverschluss mit Vicryleinzelnknopfnähten der Stärke 2-0 und 3-0. Die Haut selbst wurde mit Prolene 3-0 mit Rückstichnähten verschlossen. Anschließend wurden die Redondrainagen zur aktiven Aspiration freigegeben. Nach erneuter Desinfektion wurde ein steriler Kompressionsverband angelegt, adjuvant zur Verstärkung der axillären Kompression ein Brustwickel mit elastischen Binden.

N. thoracicus longus

N. thoracodorsalis



M. latissimus dorsi

V. axillaris

Abb. 6: intraoperativer Situs ohne Fibrinapplikation

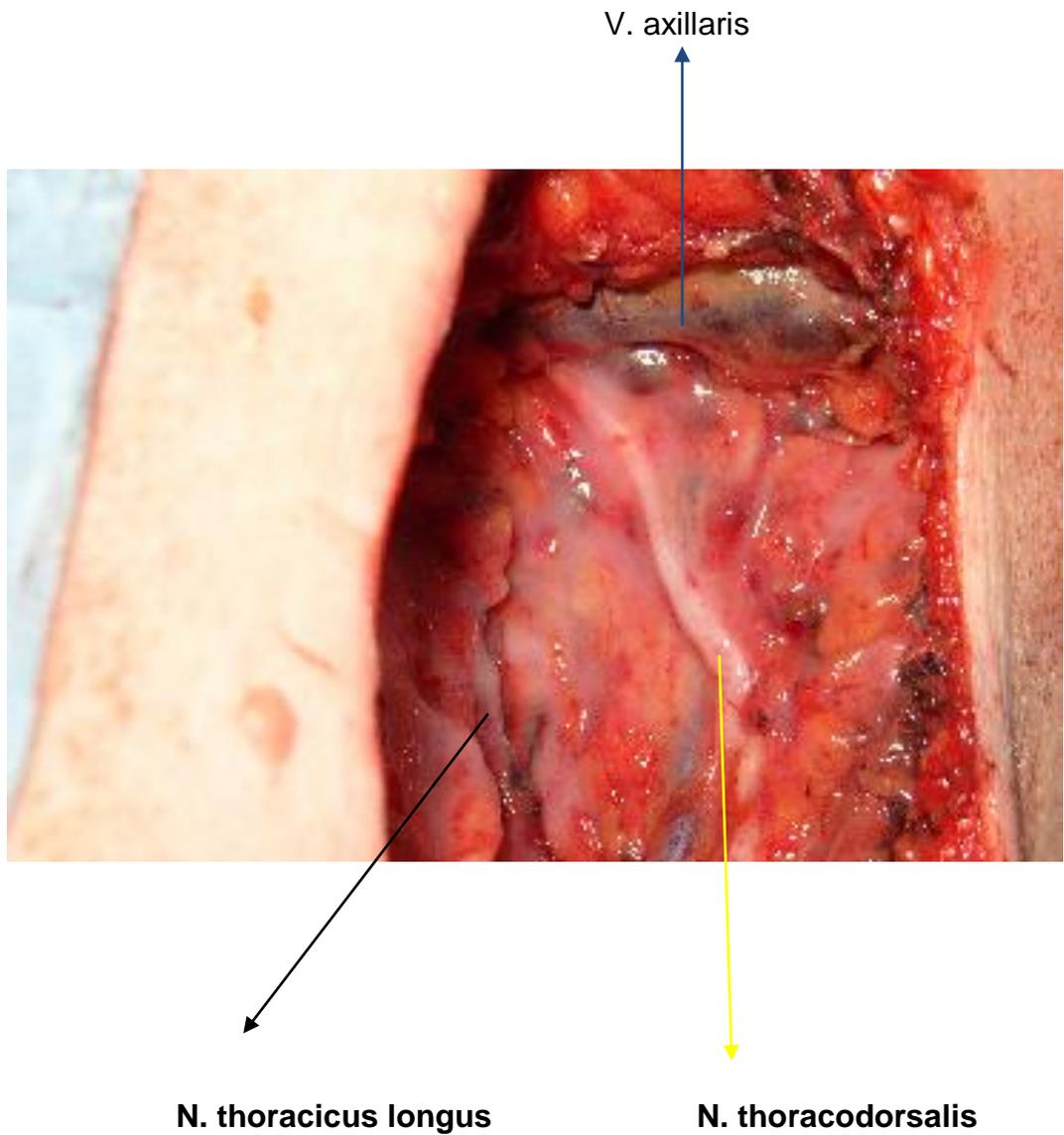


Abb. 7: intraoperativer Situs nach Fibrinapplikation

3.7. Postoperativer Studienablauf

Im Anschluss an die Lymphadenektomie erfolgte die postoperative Überwachung der Patienten im Aufwachraum der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité und die anschließende Rückverlegung auf die chirurgische Station.

Alle Patienten mit axillärer Lymphknotendisektion erfuhren keine Auflagen zur Einschränkung ihrer Mobilität. Nach einer sechsständigen Nahrungskarenz durften alle Patienten trinken und die übliche Vollkost zu sich nehmen.

Alle Patienten erhielten eine standardisierte postoperative Schmerztherapie, bestehend aus 4 x 40 Tropfen Novalgin[®], 25 mg Rofecoxib (Vioxx dolor[®]). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde auf Rofecoxib (Vioxx dolor[®]) verzichtet. Stattdessen erfolgte eine Umsetzung der Medikation auf 1 g Paracetamol oral und bei Bedarf eine subkutane Injektion von einer 7,5 mg Dipidolor. Nach Bekanntwerden des erhöhten Risikoprofils von Rofecoxib (Vioxx dolor[®]) hinsichtlich akuter kardiovaskulärer Erkrankungen und entsprechender Marktrücknahme des Medikaments im Oktober 2004 erhielten unsere Patienten zur Analgesie bis zu dreimal täglich Valoron N 100.

Der intraoperativ angelegte Brustwickel wurde am ersten postoperativen Tag entfernt. Als zusätzliche Prophylaxe zur Vermeidung von Lymphödemen wurden alle Patienten mit einem maßgeschneiderten Kompressionsstrumpf mit Kompressionshandschuh der Klasse II für die entsprechende Extremität ausgestattet.

Während der zweimal täglich stattgefundenen Visiten erfolgten die Wundbeurteilung, sowie die Erfassung der Drainagemengen und -qualität. Die Sekretionsmenge aus beiden Redondrainagen wurde separat alle 24 Stunden dokumentiert. Bei einer Sekretion von weniger oder gleich 50 ml innerhalb von 24 Stunden wurden die Drainagen entfernt. Im Falle des Auftretens eines Seroms nach Entfernung der Drainagen wurde bei reizlosen Wundverhältnissen unter sterilen Bedingungen das Serom punktiert. Bei allen Patienten wurde postoperativ eine klinische Untersuchung bezüglich des Vorliegens eines Lymphödems oder eines neurologischen Defizits durchgeführt.

Allgemeine Komplikationen wurden bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung bei der täglichen Untersuchung der Patienten im Rahmen der Routineüberwachung dokumentiert. Am ersten postoperativen Tag wurde das Blutbild bestimmt, ebenso am dritten postoperativen Tag, hier zusammen mit dem Entzündungsparameter CrP.

Ebenfalls am dritten postoperativen Tag wurde der Umfang der zum Operationsgebiet nächstgelegenen Extremität an den zwei präoperativ definierten Stellen gemessen. Darüber hinaus wurden die Patienten gebeten an den ersten drei Tagen nach erfolgter radikaler Lymphknotendissektion ihre subjektiven Schmerzen mittels Visuell-Analogen-Schmerzskala (VAS) anzugeben.

Die Entlassung der Patienten erfolgte im Rahmen dieser Studie erst, nachdem beide Drainagen entfernt wurden und wenn keine Anzeichen für eine Wundinfektion festzustellen waren.

Die anschließende Weiterbehandlung der Grunderkrankung erfolgte nach Rücksprache mit den Kollegen der Dermatologie in der Hautklinik der Charité Campus Mitte, bei eventuell eingetretenen Spätkomplikationen, insbesondere bei Infektionen oder Seromen, wurde der Operateur persönlich konsultiert.

3.8. Datenverarbeitung und statistische Analyse

3.8.1. Registrierung und Randomisierung

Patienten, die für die Studie geeignet waren, mussten vor der Operation nach ausführlicher Aufklärung eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki [113] unterschreiben.

Der Studienleiter oder seine Stellvertreter überprüften anhand der Anamnese, des Aufnahmezustand und der präoperativen diagnostischen Befunde der Patienten, ob alle Kriterien für eine Aufnahme in die Studie erfüllt waren bzw. keine Bedingungen für einen Ausschluss vorlagen. Als klinisch relevante Stratifizierungsmerkmale für die Randomisierung wurden das Alter, Geschlecht und der Body Mass Index angesehen.

Alle Patienten wurden mit Hilfe des Computerprogramms RandomA[®] (Martin Kracht, Rostock) der entsprechenden Fibringruppe (radikale Lymphknotendisektion mit Fibrinkleberapplikation) oder Kontrollgruppe (radikale Lymphknotendisektion ohne Applikation von Fibrinkleber) zugeordnet.

3.8.2. Dateneingabe, Datenbank und Datenanalyse

Die erhobenen Befunde, Messergebnisse und alle gemäß Studienplan erhobenen Daten wurden in einem für jeden einzelnen Patienten erstellten Erhebungsbogen (Tabelle 8 bis Tabelle 15) erfasst. Zur Sammlung der Daten wurde eine relationale Datenbank (Data Entry 4.0, SPSS Inc., Chicago, IL) verwendet.

Für alle Zielgrößen wurden die Befunde zunächst exploratorisch untersucht und deskriptiv ausgewertet. Als konfirmatorische Auswertungsmethode wurden Vergleiche der mittleren Tendenz (Median) und beider Verteilungen (95% Konfidenzintervall) verwendet. Unterschiede bezüglich kategorialer Daten zwischen beiden Therapiegruppen wurden anhand des zweiseitigen t-Test überprüft. Bei nichtnormalverteilten Parametern kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Diese quantitativen Daten wurden in Perzentilen angegeben. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant bewertet. Anhand des Statistikprogramms SPSS for Windows Version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) wurden die Daten ausgewertet.

3.9. Einwilligungserklärung / Ethikkommission

Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen worden sind, erhielten eine umfassende Aufklärung über die Studie und hatten eine Einwilligungserklärung unterschrieben. Im Falle einer Ablehnung der Studienteilnahme wurde die Behandlung nach dem gängigen operativen Standard an der Chirurgischen Klinik der Charité, Campus Mitte, durchgeführt.

Da in der vorliegenden Studie ein bereits zugelassenes Medikament verwendet wurde, war nach Rücksprache mit der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin die Einleitung eines Genehmigungsverfahrens nicht notwendig.

4. ERGEBNISSE

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 3 aufgeführt. Insgesamt wurden im Zeitraum von September 2003 bis einschließlich Juli 2005 58 Patienten in die Studie eingeschlossen. Per Randomisierung wurden jeweils 29 Patienten der Fibringruppe und 29 Patienten der Kontrollgruppe zugeteilt.

| | | Fibringruppe | Kontrollgruppe |
|--------------------------|--------|--------------|----------------|
| Geschlecht (n) | Frauen | 6 | 9 |
| | Männer | 23 | 20 |
| Alter (Jahre) | | 58 (52 - 61) | 57 (50 - 61) |
| Gewicht (kg) | | 86 (79 - 95) | 90 (82 - 98) |
| BMI (kg/m ²) | | 28 (26 - 31) | 29 (27 - 32) |
| ASA (n) | I | 9 | 3 |
| | II | 15 | 17 |
| | III | 5 | 8 |
| | IV | 0 | 1 |
| eingeteiltes | | 20 | 12 |
| Tumorstadium (n) | I | 2 | 0 |
| | II | 1 | 1 |
| | III | 15 | 8 |
| | IV | 2 | 1 |
| | V | 0 | 2 |

| | | | |
|---|----------------|--------------|--------------|
| Unbekannter Primarius (n) | | 2 | 2 |
| Andere Tumorentitäten (n) | | 3 | 0 |
| Clark level determiniert (n) | | 25 | 22 |
| | III | 8 | 6 |
| | IV | 15 | 14 |
| | V | 2 | 2 |
| Breslow Index determiniert (n) | | 25 | 20 |
| | < 1,5 mm | 6 | 6 |
| | > 1,5 < 4,5 mm | 12 | 10 |
| | > 4,5 mm | 7 | 4 |
| resezierte und untersuchte Lymphknoten(n) | insgesamt | 16 (12 - 21) | 15 (11 - 24) |
| | positiv | 3 (0 - 7) | 3 (1 - 5) |

BMI = Body mass index; ASA = American Society of Anesthesiologists Physical Status Score.

Tabelle 3. Patientencharakteristika in den Behandlungsgruppen

Bei 55 Patienten war ein vordiagnostiziertes Malignes Melanom Indikation zur radikalen axillären Lymphadenektomie, wobei bei vier Personen der Primarius zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes nicht bekannt war. Drei an einem Merkelzellkarzinom erkrankten Patienten wurden aufgrund der gleichen operativen Prozedur in die Studie aufgenommen.

Zwischen beiden Behandlungsgruppen gab es hinsichtlich der Verteilung des Geschlechtes bei einem mit dem Fisher-exact-test ermittelten p-Wert von $> 0,550$ keinen signifikanten Unterschied. Von den eingeschlossenen 15 weiblichen Studienpatienten wurden 6 mit Fibrinklebung therapiert, 9 waren der Kontrollgruppe zugeteilt. 23 der insgesamt 43 eingeschlossenen männlichen Studienpatienten wurden intraoperativ Fibrin appliziert, 20 erhielten die entsprechende Behandlung mit Ringer-Lösung.

Die Gruppen unterschieden sich weder im Alter, noch im Body Mass Index (BMI). Der Median des Patientenalters betrug 58 Jahre in der Fibringruppe und 57 Jahre in der Kontrollgruppe, der BMI 28 kg/m^2 respektive 29 kg/m^2 . Kein signifikanter Unterschied bestand auch hinsichtlich des Tumorstadiums.

Der Median der Drainageliegedauer betrug sowohl in der Fibringruppe als auch in der Kontrollgruppe 5 Tage. Der p-Wert betrug 0,701. Die Drainageliegedauer war somit zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4, Abb. 8).

| | Fibringruppe (n=29) | Kontrollgruppe (n=29) | p |
|---------|------------------------|--------------------------|-------|
| Median | 5 | 5 | 0,701 |
| (Range) | (4,1 – 8,5) | (3,6 – 5,7) | |

Tabelle 4. Liegedauer der axillären Drainage in Tagen

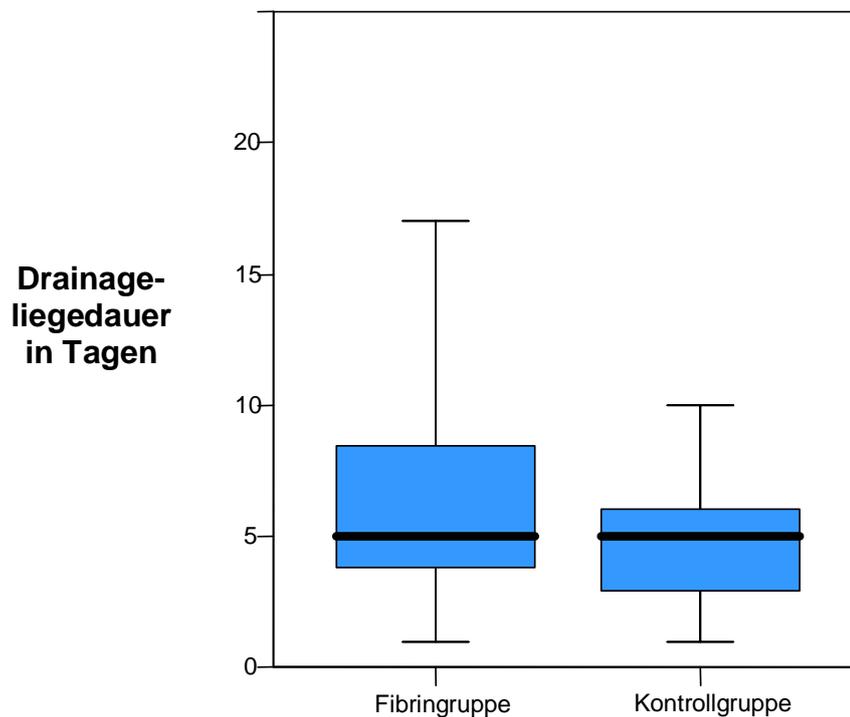


Abb. 8 Drainageliegedauer in Tagen in den untersuchten Gruppen (Darstellung als box and whisker plot)

Bei der Menge des geförderten Sekretes gab es mit einem p-Wert von 0,605 zwischen den beiden Gruppen ebenfalls keinen relevanten Unterschied. Allerdings war in der Fibringruppe die Drainagefördermenge mit 503 ml (Range 369 - 1098 ml) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 410 ml (Range 362 - 727 ml) tendenziell erhöht (Tabelle 5; Abb. 9).

| | Fibringruppe (n=29) | Kontrollgruppe (n=29) | p |
|-------------------|------------------------|--------------------------|-------|
| Median (Range) | 503 (369 - 1098) | 410 (362 - 727) | 0,605 |

Tabelle 5. Gesamtdrainagevolumen in ml

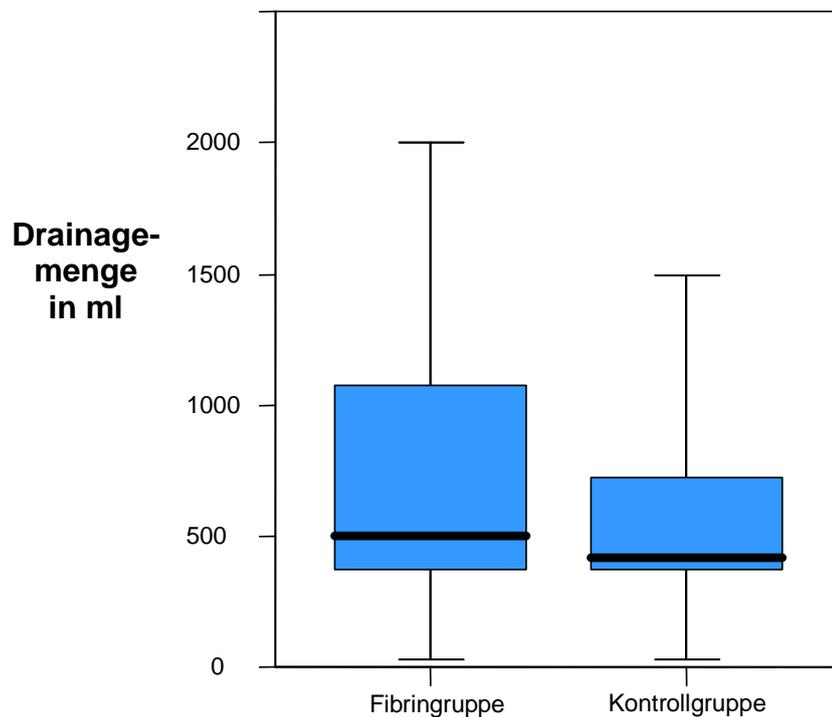


Abb. 9: Drainagemenge in ml in den untersuchten Gruppen (Darstellung als box and whisker plot)

Einen Unterschied in der Drainagequalität ließ sich in den Gruppen ebenfalls nicht beobachten.

Statistisch nicht unterschiedlich war auch die Krankenhausverweildauer. Der Median betrug 7 Tage in der Fibringruppe und 6 Tage in der Kontrollgruppe. Der p-Wert lag bei 0,387 (Tabelle 6; Abb. 10).

| | Fibringruppe (n=29) | Kontrollgruppe (n=29) | p |
|---------|------------------------|--------------------------|-------|
| Median | 7 | 6 | 0,387 |
| (Range) | (5,9 - 10,7) | (5,4 - 7) | |

Tabelle 6. Krankenhausverweildauer in Tagen

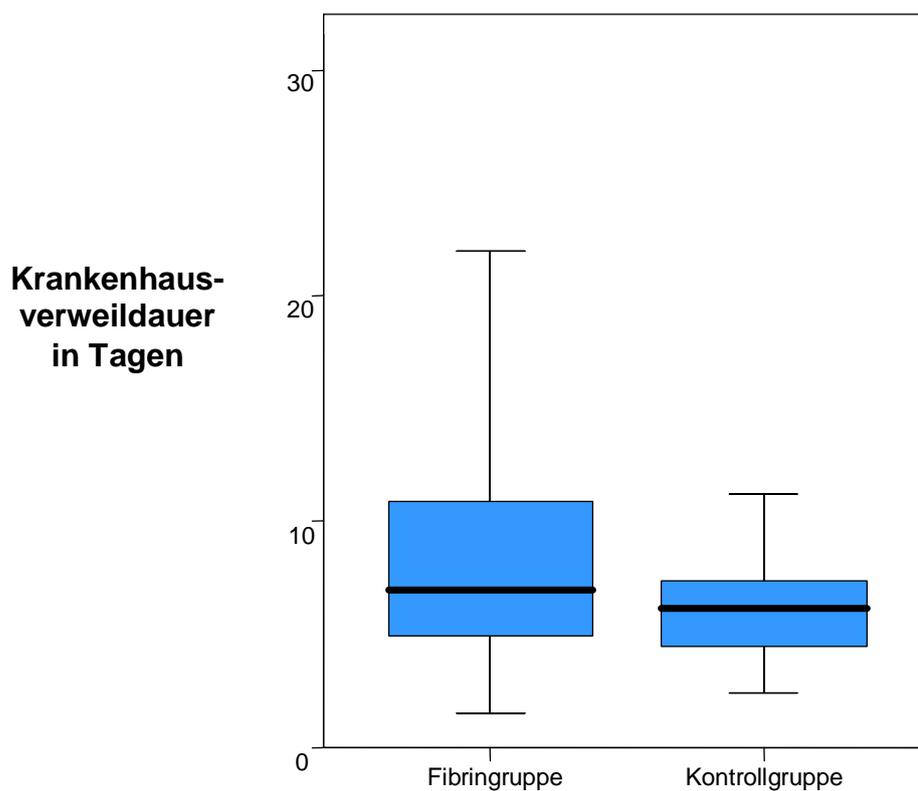


Abb. 10: Krankenhausverweildauer in Tagen in den untersuchten Gruppen (Darstellung als box and whisker plot)

Postoperativ entwickelten insgesamt 7 Patienten ein temporäres Lymphödem in der entsprechenden Extremität, 2 Patienten der Fibringruppe (7 %) und 5 Patienten der Kontrollgruppe. Bei einem p-Wert von 0,42 bestand auch hier kein signifikanter Unterschied. Lymphfisteln wurden bei insgesamt 29 Patienten festgestellt, davon bei 14 Patienten aus der Fibringruppe und bei 15 aus der Kontrollgruppe. Somit gab es hier ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz. Interessanterweise kam es bei 11 Patienten in der Fibringruppe auch noch nach 6 Tagen zu einer Sekretion von mehr als 50 ml, in der Kontrollgruppe dagegen lediglich bei 6 Patienten.

Zu nicht revisionspflichtigen Wundheilungsstörungen kam es in 3 Fällen (zwei Patienten der Fibringruppe, ein Patient aus der Kontrollgruppe). Diese entwickelten eine lokale erythematöse Inflammation, welche mit Clindamycin und lokaler Kühlung über 5 Tage erfolgreich behandelt wurde.

Serome wurden in der Fibringruppe in 5 Fällen klinisch diagnostiziert, in der Kontrollgruppe lediglich einmal. Intraoperativ kam es in keinen der 58 Eingriffe zu Komplikationen. Es wurden weder Gefäßläsionen noch motorische Nervenverletzungen festgestellt (Tabelle 7). Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten war bei keinem der Patienten notwendig.

| | Fibringruppe (n=29) | Kontrollgruppe (n=29) | p |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------|
| Lymphfistel | 14 | 15 | 0,792 |
| Lymphödem | 2 | 5 | 0,423 |
| Revisionspflichtige Nachblutung | 0 | 0 | 1,0 |
| Punktionswürdiges Hämatom | 0 | 0 | 1,0 |
| Serom | 5 | 1 | 0,194 |
| Wundrötung | 2 | 1 | 0,55 |
| Hautnekrose | 0 | 0 | 1,0 |
| Sensibles neurologisches Defizit | 6 | 6 | 1,0 |
| Sonstige Komplikationen | 0 | 0 | 1,0 |

Tabelle 7. Postoperative Komplikationen

Alle Eingriffe wurden von einem Operateur in identischer Technik durchgeführt. Die Operationsdauer war in den Gruppen gleich.

Hinsichtlich der Anzahl der entnommenen Lymphknoten gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Der Median der resezierten Lymphknoten betrug in der Fibringruppe 16 [12 - 21], in der Kontrollgruppe 15 [11 - 24] ($p = 0,25$). Die Anzahl der pathohistologisch als metastasenbefallen beschriebenen Lymphknoten war in den Gruppen ebenfalls mit 3 [0 - 7] positiven Lymphknoten in der Fibringruppe und 3 [1 - 5] Lymphknoten in der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,70$).

Die meisten Patienten wiesen einen ASA-Score von II auf. Postoperativ traten keine Majorkomplikationen, wie kardiale, zirkulatorische, zentralneurologische Komplikationen oder Pneumonien auf. Auch konnte in keinem der 29 mit Fibrin behandelten Fälle eine Allergie auf den Fibrinkleber beobachtet werden.

5. DISKUSSION

Die radikale axilläre Lymphadenektomie stellt einen Standardeingriff bei der Behandlung lymphogen metastasierter Patienten mit malignem Melanom und auch mit dem selten vorkommendem Merkelzellkarzinom dar. Klassische Indikation für diesen Eingriff ist der Nachweis der im Abflußgebiet des Primärherdes befindlichen positiven Wächterlymphknoten der Achselhöhle. Weitere Indikationen sind die eindeutige sonographische Darstellung von Lymphknotenmetastasen, sowie die positive sonographisch gestützte Feinnadelaspirationszytologie (Voit et al. 2006). Die radikale axilläre Lymphknotendissektion kann als eine therapeutische Operation angesehen werden, aber auch als präventive Maßnahme, wobei diese in der Literatur vor allem in Hinblick auf die postoperative Morbidität kontrovers diskutiert wird. Letztlich stellt die radikale Lymphknotenausräumung der Axilla bei fortgeschrittenem regionalen Lymphknotenbefall eine palliative Operation zur lokalen Kontrolle dar, um eine rasche Progredienz der Erkrankung mit sekundären Komplikationen, wie Exulzeration, Wundheilungsstörung, Wundinfektion, Sepsis und eingeschränkter Mobilität der oberen Extremität zu vermeiden (Abbildungen 2 und 3).

In der Literatur werden häufige und vielfältige postoperative Komplikationen nach diesem Eingriff und damit verbundenem verlängertem Krankenhausaufenthalt beschrieben. Zu nennen sind unter anderem die Entwicklung postoperativer Lymphfisteln, lokaler Schwellungen durch Lymphozelen oder Seromen und eine verlängerte Wundsekretion, welche Wundinfektionen begünstigen.

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Raten an postoperativen Komplikationen liegen im Rahmen der in der Literatur beschriebenen Angaben. So konnte in dieser Studie in der Fibringruppe 17,2 Prozent, respektive 3,5 Prozent in der Kontrollgruppe die klinische Diagnose eines Seroms erhoben werden. Die vergleichsweise niedrige Rate in der Kontrollgruppe kann durchaus kritisch betrachtet werden, da die klinische Diagnose nicht regelhaft durch eine Sonographie verifiziert wurde. Die Lymphfistelrate ist in der vorliegenden Studie mit 48,3 Prozent in der Fibringruppe versus 51,7 Prozent in der Kontrollgruppe im Vergleich mit den Literaturangaben ausgesprochen hoch. Begründet wird diese hohe Rate durch die für diese Studie strenge Definition einer Lymphfistel. Während der Konzipierung dieser Studie wurde festgelegt, dass eine

Drainagefördermenge von über 50 ml innerhalb von 24 Stunden in einem Zeitraum von über drei Tagen als Lymphfistel definiert wird.

Um das Risiko der vermehrten Wundsekretion zu minimieren, wurden unterschiedliche operative Techniken, wie beispielsweise die Verkleinerung der Operationswunde durch eine direkte Annäherung der Haut an den unterliegenden Muskel, angewandt [1]. Traditionelle Ligaturtechniken, die Verwendung des LigaSure™, Ultracision [63], endoskopische Verfahren und weitere wurden auf den Einfluss der Häufigkeit des Auftretens von Seromen, Lymphozelen und postoperativer Lymphfisteln geprüft. Auch die Wirkung lokal zu applizierender Therapeutika nach radikaler axillärer Lymphadenektomie, wie Talkum, Tetrazyklin oder konservative Maßnahmen, wie beispielsweise die Immobilisation der entsprechenden Extremität, wurde von einigen Autoren untersucht. In einer Arbeit von Christodoulakis et al. (2003) zeigte sich, dass eine Immobilisation des ipsilateralen Armes mit externer Kompression der operierten axillären Wundhöhle sogar zu einer verlängerten Hospitalisation und vermehrten Schultersteifigkeit führten, ohne dass die Drainagemenge und Drainageliegedauer beeinflusst wurden. Auch die Patientenzufriedenheit war durch die Einschränkung der Schulterbeweglichkeit geringer.

Kopelman et al. (1999) untersuchten in einer prospektiv randomisierten Studie den Einfluss des Zeitpunktes des Drainagezuges auf die postoperative Seromrate. Diese lag in der Gruppe, in der die Drainage am dritten postoperativen Tag gezogen wurde, mit 21 % versus 4 % signifikant höher verglichen mit dem Patientenkollektiv, in dem der Drainagezug erst bei einer Sekretionsmenge von weniger als 35 ml in 24 Stunden erfolgte.

Bislang waren keine dieser unterschiedlichen Konzepte in Hinblick auf das Erreichen einer verminderten Wundsekretion erfolgreich. Es besteht weiterhin ein nicht zu unterschätzendes Risiko zur Entwicklung eines Seroms oder einer Lymphfistel. Sie stellt die Hauptursache für die verlängerte Krankenhausverweildauer dar, sowie die in kurzen Abständen notwendige ambulante Vorstellung bereits aus der stationären Behandlung entlassener Patienten.

In einigen Studien wurde der Effekt von Fibrinkleber auf die postoperative Sekretion mit unterschiedlichen Resultaten untersucht. Die meisten Untersucher bezogen sich dabei auf Patienten mit Mammakarzinomen. Diese wurden entweder radikal mastektomiert oder brusterhaltend operiert und in gleicher Sitzung radikal axillär lymphadenektomiert. Hier konnten beispielsweise Vaxman et al. (1995), Dinsmore et al. (2003) keine Reduktion der postoperativen Drainagemenge oder Verkürzung der Krankenhausverweildauer nachweisen. Auch weitere Studien zeigten ähnliche Resultate [16, 39, 60, 66, 103].

Andere Autoren konnten wiederum einen positiven Einfluss nach Anwendung von Fibrinkleber feststellen [43, 71, 85, 110]. So konnten Gilly et al. (1998) eine eindrucksvolle Reduktion der kumulativen Drainagefördermenge um nahezu 50 Prozent nach Applikation von 2 ml Fibrin (Tissucol®) erreichen. Dadurch verkürzte sich auch die Krankenhausverweildauer um 2,1 Tage. Allerdings wurden größere sichtbare Lymphgefäße mit Titanclips ligiert. Eine Elektrokoagulation wurde vermieden, wohingegen in der vorliegenden Studie die Präparation und Weichteildissektion regelhaft mit Hilfe eines Ligasuregerätes durchgeführt wurde. Möglicherweise ist diese Art der Unterbindung größerer Lymphgefäße in Hinblick auf einen sicheren und dauerhaften Verschluss der Lymphbahnen nicht gewährleistet und als mögliche Ursache für die unterschiedlichen Resultate der Studie von Gilly et al. und der vorliegenden Studie zu sehen.

Die Resultate der Fibrinapplikation auf die postoperative Entwicklung von Seromen, Lymphozelen oder Lymphfisteln sind aufgrund der verschiedenen Studiendesigns schwierig zu beurteilen. Die Menge des applizierten Fibrins differierte in den Studien teilweise erheblich (1 – 16 ml). Auch die Art und Weise der Fibrinapplikation (sprühen vs. spritzen) sowie die Technik des Wundverschlusses (sofortige Kompression vs. verzögerte Kompression) waren verschieden, sowie die Zusammensetzung des Fibrins.

So konnten Moore et al. (2001) durch hohe Fibrinmengen (4 – 16 ml) einen positiven Einfluss auf die Drainagegesamtmenge und Drainageliegedauer erreichen. Solche größeren Fibrinmengen sollten jedoch wegen möglicher anaphylaktischer Reaktionen [68, 69] nicht kritiklos angewendet werden.

2004 veröffentlichten Mustonen et al. eine randomisierte Studie bei Patienten mit Mammakarzinom, bei denen nach erfolgter radikaler axillärer Lymphadenektomie ein kombinierter Fibrinkleber mit Fibrinolyse-Inhibitor benutzt wurde. Zwar konnten sie keine Reduktion in der Inzidenz postoperativer Serome feststellen. Die Behandlung der Serome gestaltete sich jedoch einfacher. So waren in der Fibringruppe lediglich eine bis maximal zwei Punktionen bis zum Sistieren notwendig, dagegen aber in 90 % der Fälle der Kontrollgruppe drei und mehr Punktionen.

In einer Metaanalyse von Carless und Henry (2006) bezüglich der Wirksamkeit von Fibrinkleber in der Mammachirurgie mit radikaler axillärer Lymphadenektomie wurden 11 Studien eingeschlossen. Es konnte kein positiver Effekt nachgewiesen werden. Von den Autoren wurde die Anwendung von Fibrinkleber nicht empfohlen [22].

Auch in Studien an Patienten mit malignen Neoplasien der Haut (malignes Melanom oder Merkelzellkarzinom) wurde der Einfluss der Fibrinapplikation auf die Inzidenz der postoperativen Wundsekretion untersucht. Aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns wurden auch hier unterschiedliche Ergebnisse publiziert.

Waclawiczek et al. (1986) konnten eine deutliche Reduktion der Drainagemenge und Drainageliegedauer nach Fibrinapplikation bei Patienten nach stattgehabter radikaler axillärer und inguinärer Lymphadenektomie nachweisen. Jedoch war das Patientengut zu heterogen und das Patientenkollektiv zu klein um eine statistische Signifikanz zu belegen. So wurden insgesamt 9 Patienten im Rahmen der axillären Lymphknotendissektion und 17 Patienten für die inguinale Lymphadenektomie eingeschlossen. Die Karzinomentitäten waren ebenso unterschiedlich. Diese umfassten Patienten mit Mammakarzinom, Melanome und Weichgewebssarkome. Der angegebene postoperative Lymphabfluss über die eingelegten Drainagen lag in der Fibringruppe bei 1,8 Tagen und einer beeindruckenden Gesamtmenge von lediglich 23 ml. Die Drainageliegedauer in der Kontrollgruppe war mit 4,7 Tagen vergleichbar mit den in der vorliegenden Studie erhobenen Ergebnissen. Ein Vergleich ist allerdings aufgrund der bereits erwähnten Heterogenität der durchgeführten Operationen nur bedingt möglich. Die angegebenen niedrigen Drainagemengen entsprachen bei weitem nicht unseren Erfahrungen aus früheren Beobachtungen und konnten auch in der vorliegenden Arbeit nicht reproduziert werden. Furrer et al. (1993) konnten die

Ergebnisse von Waclawiczek et al. wenige Jahre später in einer prospektiv Studie ebenfalls nicht reproduzieren. Allerdings erhielten 27 der 30 in der Studie involvierten Patienten aufgrund von in-transit-Hautmetastasen an der entsprechenden Extremität zusätzlich zur radikalen Lymphadenektomie eine hypertherme Extremitätenperfusion - einer im Vergleich zur radikalen Lymphknotendissektion deutlich invasiveren und komplikationsträchtigeren Behandlung.

Mit der vorliegenden kontrollierten, prospektiv randomisierten, einfach verblindeten klinischen Studie konnte kein positiver Einfluss durch die intraoperative Applikation von 2 ml Fibrin nachgewiesen werden. Bei Berücksichtigung der durch die radikale axilläre Lymphknotendissektion entstandenen, doch großen Wundhöhlen könnte eine Erklärung hierfür darin zu finden sein, dass die in der vorgelegten Studie mit 2 ml eine zu geringe Menge des Fibrinklebers appliziert wurde.

Möglicherweise ist aber auch die Applikationsform entscheidend. Eine zusätzliche lokale Wundkompression nach Fibrinapplikation über einen Sprühapplikator oder eine Anwendung eines Fibrinkollagenpatches könnte die postoperativen Komplikationen senken. Waclawiczek et al. (1986) konnten in ihrer Studie zeigen, dass postoperative Patienten mit diagnostizierten axillären Seromen durch nachträgliche Instillation von ein bis zwei ml Fibrin sehr erfolgreich nach maximal zwei bis drei Behandlungen therapiert werden konnten. Allerdings war auch hier die Fallzahl mit 18 Patienten zu gering, um eine statistisch gültige Aussage treffen zu können.

Andererseits wäre als Ursache der differenten Wirksamkeit von Fibrinklebern sowohl in dieser als auch in anderen Studien der absolute und relative Konzentrationsunterschied der Fibrinkomponenten (Fibrinogen, Thrombin, Faktor XIII) in den verwendeten Fertigpräparaten denkbar.

Wie bei Vaxman et al. (1995) und Langer et al. (2003) war auch in dieser Studie eine tendenziell erhöhte Drainagesamtmenge zu beobachten. Der Unterschied war aber nicht signifikant. Als Ursache einer vermehrten Wundsekretion wäre eine lokale immunologische Reaktion auf den Fibrinkleber denkbar. Dies müsste in weiter nachfolgenden Untersuchungen immunologisch bzw. laborchemisch eruiert werden.

In dieser Studie konnten die Ergebnisse der Autoren, die eine signifikante Reduktion der Drainageliegedauer und der Serom- bzw. Lymphozelenrate nach radikaler axillärer Lymphadenektomie unter Verwendung von Fibrinkleber nicht bestätigt werden. Mögliche Erklärungen für die unterschiedlichen Resultate in den sich mit dieser Thematik beschäftigenden Studien sind spekulativ. Sicherlich wurde in einem Teil der Arbeiten Patienten mit totaler oder modifizierter Mastektomie und anschließender radikaler axillärer Lymphadenektomie untersucht, ein Eingriff welcher mit einem größeren operativen Trauma und einer weitaus größeren operativ bedingten Wundfläche einhergeht. In der vorliegenden Studie wurden lediglich Patienten mit malignen Hauttumoren, in erster Linie mit malignem Melanom eingeschlossen. Möglicherweise haben auch die unterschiedlichen Tumorentitäten mit ihrer differentiellen Tumorbilologie einen Einfluss auf die lokale Wundheilung.

Um ein onkologisch suffizientes Operationsergebnis bei niedriger Majorkomplikationsrate zu erreichen, ist sicherlich eine standardisierte Operationstechnik entscheidend. Die frühzeitige Anpassung von Kompressionsstrümpfen nach Maß könnte in dieser Fallserie ein Grund für die erfreulich niedrige Rate beispielsweise an Lymphödemen sein. Es ist unverzichtbar das Ausmaß möglicher postoperativer Probleme mit den Patienten präoperativ anlässlich des Aufklärungsgesprächs zu diskutieren. Aufgrund der notwendigen Disziplin der Patienten in der postoperativen Phase, ist die Aufklärung eine der Säulen um den Patienten erfolgreich zu therapieren. Nach radikaler Lymphadenektomie der Axilla kann aus unserer Sicht die postoperative Morbidität in Bezug auf Wundheilungsstörungen, Lymphödeme und Serome durch ein gut organisiertes perioperatives Management mit initial sorgfältiger Wundkontrolle, gegebenenfalls manueller Lymphdrainage sowie frühzeitiger Anpassung eines Kompressionsstrumpfes nach Maß und gezielter Antibiotikagabe reduziert werden.

Ob eine veränderte Zusammensetzung des Fibrinklebers, ein höheres Volumen oder eine veränderte Applikationsform zu einer Reduktion der postoperativen Lymphsekretion führen könnte, muss in weiteren Studien untersucht werden. Nach sorgfältiger Indikationsstellung bleibt die radikale axilläre Lymphadenektomie ein Eingriff mit einer nicht unerheblichen postoperativen Morbidität.

Die hier gezeigten Ergebnisse der vorgelegten Studie zeigen, daß durch die Lymphfisteln hervorgerufene Morbidität nach radikaler axillärer Lymphadenektomie durch die Applikation von 2 ml eines gängigen Fibrinklebers nicht entscheidend verbessert werden kann.

6. Zusammenfassung

Maligne Melanome sind bösartige Tumoren, die vom melanozytären Zellsystem ausgehen und sich vorwiegend in der Haut manifestieren. Klinisch und histologisch lassen sich maligne Melanome in verschiedene Typen (Superfiziell spreitendes Melanom, Noduläres Melanom, Lentigo-maligna-Melanom, Akral-lentiginöses-Melanom und Nichtklassifizierbares Melanom) unterscheiden. Die Inzidenz maligner Melanome nimmt weltweit zu. Von den Todesfällen an Hautkrebs sind etwa 90 % auf maligne Melanome zurückzuführen.

Trotz oftmals völlig fehlender Beschwerden und einer relativ geringen Größe können maligne Melanome bereits frühzeitig Metastasen in anderen Organen bilden. Am häufigsten ist eine Metastasierung in die für die jeweiligen Regionen zuständigen, drainierenden regionalen Lymphknoten, den sogenannten Wächter-Lymphknoten bzw. „Sentinel Nodes“. Nur in frühen Stadien sind maligne Melanome kurativ behandelbar. Stringente chirurgische Eingriffe, wie die vollständige Entfernung des Primärherdes mit entsprechendem Sicherheitsabstand und - im Falle des Nachweises eines Befalles der Lymphknoten im primären lymphogenen Abstromgebiet des Primarius - eine radikale Dissektion aller dort befindlichen Lymphknoten, gelten bei der Behandlung dieser Tumoren als Mittel der Wahl. Wegen der bevorzugten Lokalisation von Primärherden maligner Melanome in der Haut der Arm- und Schulterregion sind bei deren Metastasierung oftmals als erste drainierende Sentinel-Nodes Lymphknoten der Axillarregion mit Metastasen befallen. In solchen Fällen ist eine radikale axilläre Lymphknotendissektion indiziert.

Nach einer radikalen axillären Lymphknotendissektion können postoperative Komplikationen, wie Lymphfisteln, Lymphozelen, Lymphödeme und Seromformationen, mit einer verlängerten Drainageliegedauer, einer verzögerten Wundheilung und letztlich einem erhöhtem Risiko für die Entstehung von Wundinfektionen verbunden sein.

Diese Komplikationen stellen eine nicht unwesentliche Herausforderung für den Chirurgen dar und bedingen teilweise einen erheblich verlängerten Krankenhausaufenthalt.

In mehreren publizierten Studien, die allerdings nur relativ geringe Fallzahlen betrachteten, wurde untersucht, ob durch die intraoperative Applikation eines Fibrinklebers in die operativ entstandene Wundhöhle eine Senkung der Drainageliegedauer sowie eine Verringerung der Inzidenz postoperativer Komplikationen und somit eine signifikante Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes erreicht werden kann.

Wegen der unterschiedlichen, zum Teil widersprüchlichen Aussagen der publizierten Arbeiten war das Ziel dieser Studie, mit Hilfe einer prospektiv randomisierten, klinischen, einfach-verblindeten Studie den Effekt eines herkömmlichen Fibrinklebers auf die Inzidenz postoperativer Lymphfisteln nach radikaler axillärer Lymphadenektomie zu evaluieren.

Von September 2003 bis einschließlich Juli 2005 wurde bei 58 Patienten eine radikale axilläre Lymphadenektomie durchgeführt. Bei 29 Patienten (Fibringruppe) wurde vor Wundverschluss die Wunde intraoperativ mit einem Fibrinkleber (Tissucol[®] Duo S 2 ml Immuno) über einen Sprühapplikator benetzt. Bei den anderen 29 Patienten (Kontrollgruppe) erfolgte nur die bei allen Patienten standardisiert durchgeführte Wundspülung mit Ringer-Lösung.

Von allen Patienten wurden:

1. die Drainageliegedauer,
 2. das Drainagegesamtvolumen,
 3. die postoperativen Komplikationen
- und
4. die Krankenhausverweildauer
- erfasst.

Nach Auswertung der Ergebnisse war festzustellen, dass die intraoperative Applikation von 2 ml Tissucol[®] Duo S Immuno weder einen Einfluss auf die Drainageliegedauer (5 vs. 5 Tage) noch auf das Drainagegesamtvolumen (503 vs. 410 ml) sowie auf die Rate postoperativer Komplikationen hatte. Eine signifikante Verkürzung der Krankenhausverweildauer (7 vs. 6 Tage) konnte durch die intraoperative Fibrinapplikation ebenfalls nicht erreicht werden.

7. Literaturnachweis

1. Aitken DR, Hunsaker R, James AG. Prevention of seromas following mastectomy and axillary dissection. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 327-330
2. Allen PJ, Zhang ZF, Coit DG. Surgical management of merkel cell carcinoma. *Ann Surg* 1999; 229 (1): 97-105
3. Allen PJ, Coit DG. The surgical management of metastatic melanoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (8): 762-770
4. Allen PJ, Coit DG. The role of surgery for patients with metastatic melanoma. *Opin Oncol* 2002; 14: 221-226
5. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busman K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: Prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23 (10): 2300-2309
6. Armstrong BK, Kricker A. Cutaneous melanoma. *Cancer Surv* 1994; 19-20:219-240
7. Arnaud S, Houvenaeghel G, Moutardier V, et al. Patients' and surgeons' perspectives on axillary surgery for breast cancer. *EJSO* 2004; 30: 735-743
8. Balch CM. Axillary lymph node dissection: Differences in goals and techniques when treating melanoma and breast cancer. *Surgery* 1990; 108: 118-119
9. Balch CM, Soong SJ, Shaw HM. An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma*. Lippincott: Philadelphia: 1992: pp 165-187

10. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996; 224: 255-263
11. Balch CM, Cascinelli N, Sim FH, Soong S, Taylor WF, Bufalino R. Elective lymph node dissection: results of prospective randomized surgical trials. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S, eds. *Cutaneous Melanoma*. St Louis, Missouri: Quality Medical Publishing; 1998: 209-225
12. Balch CM, Soong SJ, Ross MI, et al. and the Investigators from the Intergroup melanoma Surgical Trial. Long-term results of a Multi-Institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). *Ann Surg Oncol*. 2000; 7 (2): 87-97
13. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-3648
14. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. New TNM Melanoma Staging System: Linking biology and natural history to clinical outcomes. *Semin Surg Oncol* 2003; 21: 43-52
15. Banerjee D, Williams EV, Ilott J, Monypenny IJ, Webster DJ. Obesity predisposes to increased drainage following axillary node clearance: a prospective audit. *Ann R Coll Surg Engl* 2001; 83 (4): 268-271
16. Berger A, Tempfer C, Hartmann B, et al. Sealing of postoperative axillary leakage after axillary lymphadenectomy using a fibrin glue coated patch: a prospective randomised study. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67: 9-14
17. Bevilacqua RG, Coit DG, Rogatko A, Younes RN, Brennan MF. Axillary dissection in melanoma. Prognostic variables in node-positive patients. *Ann Surg* 1990; 212: 125-131

18. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 2003; 138: 482-488
19. Blum A, Garbe C. Epidemiologie, Prävention und Nachsorge maligner Melanome. *Onkologie* 2001; 7: 18-35
20. Brady MS. Sentinel lymph node mapping in patients with cutaneous melanoma. *Dermatol Surg* 2004; 30: 272-278
21. Breuninger H, Kettelhack C. Operative Therapie des primären und metastasierten Melanoms. *Onkologie* 2001; 7: 36-43
22. 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: 810-819
23. Cascinelli N, Heerlyn M, Schneeberger A, et al. What is the most promising strategy for the treatment of metastasizing melanoma? *Exp Dermatolo* 2000; 9: 439-451
24. Chan AD, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Judging the therapeutic value of lymph node dissection in melanoma. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 16-22
25. Christodoulakis M, Sandidas E, de Bree E, Michalakis J, Volakakis E, Tsiftsis D. Axillary lymphadenectomy for breast cancer – the influence of shoulder mobilisation on lymphatic drainage. *EJSO* 2003; 29: 303-305
26. Coit DG, Rogatko A, Brennan MF. Prognostic factors in patients with melanoma metastatic to axillary or inguinal lymph nodes. A multivariate analysis. *Ann Surg* 1991; 214: 627-636

27. Coory M, Baade P, Aitken J, Smithers M, McLeod GR, Ring I. 2006. Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982–2002. *Cancer Causes Control* 2006; 17 (1): 21-27
28. Desmond RA, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 2003; 83: 1-29
29. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003; 107: 119-126
30. DiFronzo LA, Wanek LA, Elashoff R, Morton DL. Increased incidence of second primary melanoma in patients with a previous cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6 (7): 705-711
31. Dinsmore R, Harris J, Gustafson R. Effect of fibrin glue on lymphatic drainage after modified radical mastectomy: a prospective randomized trial. *Am Surg* 2000; 66: 982-985
32. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm Edema in Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 96-111
33. Essner R, Conforti A, Kelley MC, et al. Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6 (5): 442-449
34. Essner R. Surgical treatment of malignant melanoma. *Surg Clin N Am* 2003; 83: 109-156
35. Essner, R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 2004; 139: 961-967

36. Fachinformation Tissucol Duo S Immuno, 02/2003, Baxter Deutschland GmbH, 85716 Unterschleißheim; BPI Service GmbH, Fachinfo-Service, Postfach 1255, 88322 Aulendorf
37. Fergusson, W. Recurrence of a melanotic tumor: removal. Lancet 1851;1: 622-623
38. Florez A, Cruces M. Melanoma epidemic: true or false? Int J Dermatol 2004; 43: 405-407
39. Furrer M, Inderbitzi R, Nachbar B. Verhindert die Applikation von Fibrinklebern die Entwicklung von Lymphocelen nach radikalen Lymphadenektomien? Chirurg 1993; 64(12): 1044-1049
40. Gallagher RP. Epidemiology of malignant melanoma. 1986 Springer, Heidelberg
41. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al. Deutsche Leitlinie Malignes Melanom, Vers. 15, 02/2005; 1-50
42. Gervasoni JE Jr., Taneja Charu, Chung MA, Cady B. Axillary dissection in the context of the biology of lymph node metastases. Am J Surg. 2000; 180: 278 -283
43. Gilly FN, Francois Y, Sayag-Beaujard AC, Glehen O, Brachet A, Vignal J. Prevention of lymphorrhoea by means of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in breast cancer: prospective randomized trial. Eur Surg Res 1998; 30 (6) 439-443
44. Gonzalez EA, Saltzstein EC, Riedner CA, Nelson BK. Seroma formation following breast cancer surgery. The Breast Journal 2003; 9: 385-388

45. Haddad FF, Stall A, Messina J, et al. The progression of melanoma nodal metastasis is dependent on tumor thickness of the primary lesion. *Ann Surg Oncol* 1999; 6 (2): 144-149
46. Haid A, Köberle-Wührer R, Knauer M, et al. Morbidity of breast cancer patients following complete axillary dissection or sentinel node biopsy only: a comparative evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 73: 31-36
47. Haid A, Kuehn T, Konstantiniuk P, et al. Shoulder-arm morbidity following axillary dissection and sentinel node only biopsy for breast cancer. *EJSO* 2002; 28: 705-710
48. Harris SR, Hugi MR, Olivetto IA, Levine M for the Steering Committee. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *Can Med Assoc J* 2001; 164 (2): 191-199
49. Hemmings DE, et al. Cutaneous melanoma in a multiethnic population: is this a different disease? *Arch Surg* 2004; 139: 968-972
50. Karakousis CP, Hena MA, Emrich LJ, Driscoll DL. Axillary node dissection in malignant melanoma: results and complications. *Surgery* 1990; 108 (1): 10-17
51. Karakousis CP, Goumas W, Rao U, Driscoll DL. Axillary node dissection in malignant melanoma. *Am J Surg* 1991; 162 (202): 207
52. Karakousis CP. Therapeutic node dissections in malignant melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 291-301
53. Kelemen PR, Wanek LA, Morton DL. Lymph node biopsy does not impair survival after therapeutic dissection for palpable melanoma metastases. *Ann Surg Oncol*. 1999; 6 (2): 139-143

54. Keshtgar MRS, Baum M. Axillary dissection over the years: Where to from here? *World J Surg.* 2001; 25: 761-766
55. Kim CJ, Reintgen DS, Balch CM, for the AJCC Melanoma Staging Committee. The New Melanoma Staging System. *Cancer* 2002; 9: 9-15
56. 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: 117-120
57. Kretschmer L, Preusser KP. Standardized axillary lymphadenectomy improves local control but not survival in patients with palpable lymph node metastases of cutaneous malignant melanoma. *Langenbecks's Arch Surg* 2001; 386: 418-425
58. Kretschmer L, Preusser KP, Neumann C. Locoregional cutaneous metastasis in patients with therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma: risk factors and prognostic impact. *Melanoma Research* 2002; 12: 499-504
59. Kuehn T, Klauss W, Darsow M, et al. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients – clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Research and Treatment* 2000; 64: 275-286
60. Langer S, Guenther JM, DiFronzo LA. Does fibrin sealant reduce drain output and allow earlier removal of drainage catheters in women undergoing operation for breast cancer? *Am Surg* 2003; 69 (1): 77-81
61. Lawton G, Rasque H, Ariyan S. Preservation of muscle fascia to decrease lymphedema after complete axillary and iliinguinofemoral lymphadenectomy for melanoma. *J Am Coll Surg* 2002; 195 (3): 339-351

62. Lee JA, Scotto J. Melanoma: linked temporal and latitude changes in the United States. *Cancer* 1993; 4: 413-418
63. Lumachi F, Brandes AA, Burelli P, Basso SMM, Iacobone M, Ermani M. Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasound scissors: a prospective clinical study. *EJSO* 2004; 30: 526-530
64. Mack LA, McKinnon G. Controversies in the Management of Metastatic Melanoma to Regional Lymphatic Basins. *J Surg Oncol* 2004; 86: 189-199
65. Mandelblatt JS, Edge SB, Meropol NJ, et al. and the Options Research Team. Sequelae of axillary lymph node dissection in older women with stage 1 and 2 breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95 (12): 2445-2454
66. Medl M, Mayerhofer K, Peters-Engl C, et al. The application of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in the surgical treatment of human breast cancer. *Anticancer Res* 1995; 15(6B): 2843-2845
67. Meyer T, Merkel S, Göhl J, Hohenberger W. Lymph node dissection for clinically evident lymph node metastases of malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 424-430
68. Milde LN. An anaphylactic reaction to fibrin glue. *Anesth Analg* 1989; 69: 684-686
69. Mitsuhata H, Horiguchi Y, Saitoh J. An anaphylactic reaction to topical fibrin glue. *Anesthesiology* 1994; 81: 1074-1077
70. Moore MM, Nguyen DH, Spotnitz WD. Fibrin sealant reduces serous drainage and allows for earlier drain removal after axillary dissection: A randomized prospective trial. *Am Surg* 1997; 63 (1): 97-102

71. Moore M, Burak WE, Jr., Nelson E, et al. Fibrin sealant reduces the duration and amount of fluid drainage after axillary dissection: A randomized prospective clinical trial. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 591-599
72. Moskovitz AH, Anderson BO, Yeung RS, Byrd DR, Lawton TJ, Moe RE. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg* 2001; 181: 434-439
73. Mustonen PK, Harma MA, Eskelinen MJ. The effect of fibrin sealant combined with fibrinolysis inhibitor on reducing the amount of lymphatic leakage after axillary evacuation in breast cancer. A prospective randomized clinical trial. *Scand J Surg* 2004; 93 (3): 209-212
74. Nathansohn N, Schachter J, Gutman H. Patterns of recurrence in patients with melanoma after radical lymph node dissection. *Arch Surg* 2005; 140: 1172-1177
75. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology – Melanoma Version 1.2004 (Accessed October 18, 2009 at <http://wwwu.tsgh.ndmctsg.edu.tw/commcpc/images/nccn/melanoma%20NCCN%202004.pdf>)
76. Ollila DW, Hsueh EC, Stern SL, Morton DL. Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma. *J Surg Oncol* 1999; 71: 209-213
77. Ozaslan C, Kuru B. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg.* 2004; 187: 69-72
78. Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: Current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 292-307
79. Platt R, Zaleznik DF, Hopkins CC. Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. *N Engl J Med* 1990; 322: 153-160

80. Rass K, Tadler D, Tilgen W. Therapie des metastasierten Melanoms. *Hautarzt* 2006; 57: 773-784
81. Reintgen DS. Emerging evidence for a survival benefit associated with regional lymph node dissection for melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7 (2): 75-76
82. Reintgen DS. Regional nodal surgery for melanoma impacts recurrence rates and survival. *Ann Surg Oncol* 2000; 7 (2): 80-81
83. Rietman JS, Dijkstra PU, Geertzen JHB, et al. Short-term morbidity of the upper limb after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection for stage I or II breast carcinoma. *Cancer* 2003; 98 (4): 690-696
84. Roberts DLL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH on behalf of the British Association of Dermatologists, Bishop JAN, Corrie PG, Evans J, Gore ME, Hall PN, Kirkham N on behalf of the Melanoma Study Group. U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002; 146: 7-17
85. Sanders RP, Goodmann NC, Amiss LR Jr., et al. Effect of fibrinogen and thrombin concentrations on mastectomy seroma prevention. *J Surg Res* 1996; 61: 65-70
86. Schijven MP, Vingerhoets AJJM, Rutten HJT, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *EJSO* 2003; 29: 341-350
87. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 608-614
88. Serpell JW, Carne PWG, Bailey M. Radical lymph node dissection for melanoma. *ANZ J Surg* 2003; 73: 294-299

89. Shaw JH, Rumball EM. Complications and local recurrence following lymphadenectomy. *Br J Surg* 1990; 77 (7): 760-764
90. Sigurdson ER. Lymph Node Dissection: Is It diagnostic or therapeutic? *J Clin Oncol*. 2003; 21 (6): 965-967
91. Silberman AW, McVay C, Cohen JS, et al. Comparative morbidity of axillary lymph node dissection and the sentinel lymph node technique – implications for patients with breast cancer. *Ann Surg* 2004; 240: 1-6
92. Slominski A, Ross J, Mihm MC. Cutaneous melanoma: pathology relevant prognostic indicators and progression. *Br Med Bull* 1995; 51 (3): 548-569
93. Smith DF, Messina JL, Perrott R, et al. Clinical approach to neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). *Cancer Control* 2000; 7 (1): 72-83
94. Snow H. Melanotic cancerous disease. *Lancet* 1892; 2: 872
95. Stang A, Jockerl KH. Changing patterns of skin melanoma mortality in West Germany from 1968 through 1999. *AEP* 2003; 13: 436-442
96. Stang A, Stabenow R, Eisinger B, Jockel KH. Site- and gender-specific time trend analyses of the incidence in the former German Democratic Republic (GDR) including 19351 cases. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1610-1618
97. Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (8): 745-753
98. Talbot ML, Magarey CJ. Reduced use of drains following axillary lymphadenectomy for breast cancer. *ANZ J Surg*. 2002; 72: 488-490

99. Tejler G, Aspergren K. Complications and hospital stay after surgery for breast cancer: a prospective study of 385 patients. *Br J Surg* 1985; 72: 542-544
100. Temple LKF, Baron R, Cody HS III, et al. Sensory morbidity after sentinel lymph node biopsy and axillary dissection: A prospective study of 233 women. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (7): 654-662
101. Tominaga T, Takashima S, Danno M on behalf of the Modified Radical Mastectomy Study Group. Randomized clinical trial comparing level II and level III axillary node dissection in addition to mastectomy for breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 38–43
102. Tonak J, Gall FP, Hoferichter S. Chirurgische Komplikationen der regionalen Lymphknotendisektion. *Krebsmedizin* 1981; 2: 112-115
103. Ulusoy AN, Polat C, Alvur M, Kandemir B, Bulut F. Effect of fibrin glue on lymphatic drainage and on drain removal time after modified radical mastectomy: a prospective randomized study. *Breast J* 2003; 9(5): 393-396
104. Uren RF. Lymphatic Drainage of the Skin. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11 (3): 179S-185S
105. 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
106. Urist MM. Surgical management of primary cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 217-224
107. Vaxman F, Kolbe A, Stricher F. Does fibrin sealant improve drainage after axillary lymph node dissection? Prospective and randomized study in humans. *Eur Surg Res* 1995; 27: 346-352

108. Ververs JMMA, Roumen RMH, Vingerhoets AJJM, et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 991-999
109. Voit C, Kron M, Schäfer G, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology prior to sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006; 13 (12): 1682 - 1689
110. Waclawiczek HW, Pimpl W. Lymphfisteln nach Lymphknotendissektionen – Verhütung und Behandlung mit Hilfe der Fibrinklebung. *Chirurg* 1986; 57: 330
111. Wells S Jr. Axillary Dissection: Current Practice and Technique. *Curr Probl Surg* 1995; 32 (4): 257-323
112. Wong SL, Coit DC. Role of surgery in patients with stage IV melanoma. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 155-160
113. World Medical Association Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. (Accessed October 10, 2009, at <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>)

8. TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--|------------|
| Tabelle 1. Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach AJCC (2002) | S. 15 |
| Tabelle 2. Erfassung des Risikoprofils der Patienten anhand folgender Definitionen | S. 25 |
| Tabelle 3. Patientencharakteristika in den Behandlungsgruppen | S. 40 - 41 |
| Tabelle 4. Liegedauer der axillären Drainage in Tagen | S. 43 |
| Tabelle 5. Gesamtdrainagevolumen in ml | S. 44 |
| Tabelle 6. Krankenhausverweildauer in Tagen | S. 45 |
| Tabelle 7. Postoperative Komplikationen | S. 47 |
| Tabelle 8. Seite 1 des Erhebungsbogens zur Erfassung von Patienten- stammdaten und wesentlicher präoperativer Vorbefunde | S. 74 |
| Tabelle 9. Seite 2 des Erhebungsbogens zur Erfassung wesentlicher Vorbefunde und Risikofaktoren | S. 75 |
| Tabelle 10. Seite 3 des Erhebungsbogens zur Erfassung histologischer Befunde | S. 76 |
| Tabelle 11. Seite 4 des Erhebungsbogens zur Dokumentation wesentlicher Daten zur Operation, inklusive Komplikationen | S. 77 |
| Tabelle 12. Seite 5 des Erhebungsbogens zur Dokumentation des post- operativen Verlaufes | S. 78 |
| Tabelle 13. Seite 6 des Erhebungsbogens zur Auswertung der post- operativ drainierten Sekretmenge | S. 79 |
| Tabelle 14. Seite 7 des Erhebungsbogens zu Erfassung präoperativer Laborbefunde | S. 80 |
| Tabelle 15. Seite 8 des Erhebungsbogens zur Erfassung wesentlicher postoperativer Laborbefunde zur Verlaufskontrolle | S. 81 |
| | |
| Abb.1: Schematische Darstellung der regionären axillären Lymphknoten- stationen | S. 6 |
| Abb.2: Fortgeschrittenes malignes Melanom der Axilla mit Superinfektion und Blutung (intraoperativer Situs aus dem eigenen Patientengut | |

| | |
|---|-------|
| mit fortgeschrittenem axillären Lokalrezidiv bei malignem Melanom) | S. 11 |
| Abb.3: Fortgeschrittenes malignes Melanom der Axilla mit Superinfektion und Blutung (intraoperativer Situs aus dem eigenen Patientengut mit fortgeschrittenem axillären Lokalrezidiv bei malignem Melanom) | S. 12 |
| Abb.4: Schematischer Ablauf der Fibrinklebung (aus: Fachinformation Tissucol Duo S Immuno, 02/2003, Baxter Deutschland GmbH, 85716 Unterschleißheim; BPI Service GmbH, Fachinfo-Service, Postfach 1255, 88322 Aulendorf [36]) | S. 31 |
| Abb. 5: Schematische Darstellung des Tissucol Duo S Immuno – Applikationssets ohne Darstellung des Sprühkopfes (aus Fachinformation Tissucol Duo S Immuno, 02/2003, Baxter Deutschland GmbH, 85716 Unterschleißheim; BPI Service GmbH, Fachinfo-Service, Postfach 1255, 88322 Aulendorf [36]) | S. 32 |
| Abb. 6: intraoperativer Situs ohne Fibrinapplikation | S. 35 |
| Abb. 7: intraoperativer Situs nach Fibrinapplikation | S. 36 |
| Abb. 8: Drainageliegedauer in Tagen in den Gruppen | S. 43 |
| Abb. 9: Drainagemenge in ml in den Gruppen | S. 44 |
| Abb. 10: Krankenhausverweildauer in Tagen in den Gruppen | S. 45 |

Patientendaten Melanom-Studie

| | |
|---------------------------|--|
| Patientenstamnummer _____ | Aufnahmedatum TT.MM.JJJJ _____ |
| Name _____ | |
| Vorname _____ | |
| Geburtsdatum _____ | |
| Alter _____ | Geschlecht <input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich |

Randomisierung:

Fibrinkleber kein Fibrinkleber

Anamnese und präoperative Befunde

| |
|----------------------------|
| Körpergewicht in kg: _____ |
| Körpergröße in cm: _____ |

| |
|--|
| Extremitätenumfang der betroffenen Seite in cm |
| 10 cm proximal vom Gelenkspalt _____ |
| 10 cm distal vom Gelenkspalt _____ |

| | |
|--------------------------------|--|
| Vorkarzinome: | |
| <input type="radio"/> keine | <input type="radio"/> Bronchial-Ca |
| <input type="radio"/> Kolon-Ca | <input type="radio"/> Blase-/Prostata-Ca |
| <input type="radio"/> Mamma-Ca | <input type="radio"/> Ovarial-Ca |
| <input type="radio"/> Magen-Ca | <input type="radio"/> sonstige |

| |
|--|
| Sonstige Vorkarzinome im Klartext: _____ |
|--|

Tabelle 8 : Seite 1 des Erhebungsbogens zur Erfassung von Patientenstammdaten und wesentlicher präoperativer Vorbefunde

S-100 Wert präoperativ (ng/ml): _____ NSE Wert präoperativ (ng/ml): _____

ASA-Klassifikation _____

Begleiterkrankungen/Risikofaktoren

keine

kardial

Diabetes mell.

Hypertonie

renal

pulmonal

Leber

sonstige

Sonstiges Risiko im Klartext: _____

Präoperative Tumotherapie: ja nein

Vorangegangene Tumotherapie:

Operation Chemotherapie Radio-/Chemotherapie

Radiotherapie Radio-/Chemotherapie mit OP

Gray-Angabe der Radiotherapie: _____

Vorangegangene Biopsie im OP-Gebiet:

ja nein

Lokalisation Primärtumor:

Kopf/ Hals

obere Extremität

untere Extremität

Brust

Bauchdecken

Rücken

Tabelle 9 : Seite 2 des Erhebungsbogens zur Erfassung wesentlicher Vorbefunde und Risikofaktoren

Histologischer Befund

Histologischer Typ des Primärtumors nach
ICD-10: _____

T-Kategorie (pTNM-Klassifikation): _____

N-Kategorie (pTNM-Klassifikation): _____

M-Kategorie (pTNM-Klassifikation): _____

Tumor-Grading: _____

Definitive R-Klassifikation: _____

Breslow-Dicke: _____

Clark-Level: _____

Wachstumscharakteristika:

- Superficial spreitendes Melanom
- Noduläres Melanom
- Akrolentiginöses Melanom
- Unklassifizierbares Melanom

Anzahl der untersuchten Lymphknoten: _____

Anzahl der pathologischen Lymphknoten : _____

Größter Lymphknoten in cm: _____

Tabelle 10 : Seite 3 des Erhebungsbogens zur Erfassung histologischer Befunde

Daten zur Operation

| | |
|--|--|
| Datum der Operation: _____ | Lokalisation d. LAD: <input type="radio"/> Axillär <input type="radio"/> Iliakal <input type="radio"/> Inguinal |
| Dauer der Operation in min: _____ | |
| Verantwortlicher Operateur: <input type="radio"/> J.Mall <input type="radio"/> J.Rückert <input type="radio"/> sonstige | |
| Sonstiger Operateur im Klartext: _____ | |
| Operationstechnik: <input type="radio"/> laparoskopisch <input type="radio"/> konventionell <input type="radio"/> Koverision | |
| Sonstiges Operationsverfahren im Klartext: _____ | |
| Intraoperative Komplikationen: <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> Ureterläsion <input type="radio"/> Darmläsion <input type="radio"/> Gefäßläsion <input type="radio"/> sonstige | |
| Sonstige intraoperative Komplikationen im Klartext: _____ | |
| Länge des Hautschnittes in cm: _____ | |

Tabelle 11 : Seite 4 des Erhebungsbogens zur Dokumentation wesentlicher Daten zur Operation, inklusive Komplikationen

Postoperativer Verlauf

Chirurgische Komplikationen:

Keine

revisionspflichtige Blutung Lymphfistel (>50 ml in 3d)
 Lymphödem Extremitäten Hämatom
 Hautnekrose Wundheilungsstörung
 Serom Neurologisches Defizit

Sonstige

Sonstige chirurgische Komplikationen: _____

Art des neurologischen Defizits: motorisch sensibel

Allgemeine Komplikationen: ja nein

Art der allgemeinen chirurgischen Komplikation:

kardial renale Funktionsstörung
 Pneumonie Katheterinfektion
 Harnwegsinfekt Bein-/Beckenvenenthrombose
 neurologische / psychiatrische Störung
 Sonstige

Sonstige allgemeine Komplikation im Klartext: _____

Extremitätenumfang der betroffenen Seite in cm am 3. postoperativen Tag:

10 cm proximal vom Gelenkspalt: _____

10 cm distal vom Gelenkspalt: _____

Entlassungsstatus: lebend tot

Todesursache im Klartext: _____

Art der Entlassung:

in eine andere Klinik nach Hause

Entlassungsdatum: _____

Postoperativer Entlassungstag: _____

| | VAS Ruhe | VAS Belastung |
|----------|-------------|------------------|
| 1. p.op. | | |
| 2. p.op. | | |
| 3. p.op. | | |

Tabelle 12 : Seite 5 des Erhebungsbogens zur Dokumentation des postoperativen Verlaufes

Drainagen

Anzahl der Drainagen: 1 2 3 4

Lokalisation Drainage 1: _____

Lokalisation Drainage 2: _____

Lokalisation Drainage 3: _____

Lokalisation Drainage 4: _____

| Drainagemenge/Drainage Nr. | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------------------------------|---|---|---|---|
| 1. post-OP-Tag | | | | |
| 2. post-OP-Tag | | | | |
| 3. post-OP-Tag | | | | |
| 4. post-OP-Tag | | | | |
| 5. post-OP-Tag | | | | |
| 6. post-OP-Tag | | | | |
| 7. post-OP-Tag | | | | |
| 8. post-OP-Tag | | | | |
| 9. post-OP-Tag | | | | |
| 10. post-OP-Tag | | | | |
| 11. post-OP-Tag | | | | |
| 12. post-OP-Tag | | | | |
| 13. post-OP-Tag | | | | |
| 14. post-OP-Tag | | | | |
| 15. post-OP-Tag | | | | |
| 16. post-OP-Tag | | | | |
| 17. post-OP-Tag | | | | |
| 18. post-OP-Tag | | | | |
| 19. post-OP-Tag | | | | |
| 20. post-OP-Tag | | | | |
| 21. post-OP-Tag | | | | |
| post-OP-Tag Drainageentfernung | | | | |

Tabelle 13 : Seite 6 des Erhebungsbogens zur Auswertung der postoperativ drainierten Sekretmenge

Labor

| |
|---------------------------------------|
| Albumin präoperativ (g/l): _____ |
| Hämoglobin präoperativ in g/dl _____ |
| Hämatokrit präoperativ in % _____ |
| Leukozyten präoperativ in GPt/l _____ |
| CrP präoperativ in mg/dl _____ |

| | In % | Absolutwerte |
|--------------------------------------|------|--------------|
| CD-3 T-Zellen d. Leukozyten prä-OP | | |
| CD-4 T-Zellen d. Leukozyten prä-OP | | |
| CD-8 T-Zellen d. Leukozyten prä-OP | | |
| CD-4/8 – Ratio prä-OP | | |
| CD-19 B-Zellen d. Leukozyten prä-OP | | |
| CD-16 NK-Zellen d. Leukozyten prä-OP | | |

| |
|---|
| HLA-DR-Expression auf Monozyten prä-OP: _____ |
| IL-2 prä-OP: _____ |
| IL-6 prä-OP: _____ |
| IL-8 prä-OP: _____ |
| IL-10 prä-OP: _____ |
| TNF α prä-OP: _____ |
| PCT prä-OP: _____ |

| |
|---|
| Präoperativer immunologischer Befund im Klartext: _____ _____ |
|---|

Tabelle 14 : Seite 7 des Erhebungsbogens zu Erfassung präoperativer Laborbefunde

| | | |
|---|---------|--------------|
| Hämoglobin 1. Tag postoperativ in g/dl: _____ | | |
| Hämatokrit 1. Tag postoperativ in %: _____ | | |
| Leukozyten 1. Tag postoperativ in GPt/l: _____ | | |
| Hämoglobin 3. Tag postoperativ in g/dl: _____ | | |
| Hämatokrit 3. Tag postoperativ in %: _____ | | |
| Leukozyten 3. Tag postoperativ in GPt/l: _____ | | |
| CrP 3. Tag postoperativ in mg/dl: _____ | | |
| | In % | Absolutwerte |
| CD-3 T-Zellen d. Leukozyten 3.post-OP | | |
| CD-4 T-Zellen d. Leukozyten 3.post-OP | | |
| CD-8 T-Zellen d. Leukozyten 3.post-OP | | |
| CD-4/8 – Ratio 3.post-OP | | |
| CD-19 B-Zellen d.Leukozyten 3.post-OP | | |
| CD-16 NK-Zellen d.Leukozyten 3.post-OP | | |
| HLA-DR-Expression auf Monozyten 3.post-OP: _____ | | |
| IL-2 3.post-OP: _____ | | |
| IL-6 3.post-OP: _____ | | |
| IL-8 3.post-OP: _____ | | |
| IL-10 3.post-OP: _____ | | |
| TNF α 3.post-OP: _____ | | |
| PCT 3.post-OP: _____ | | |
| Immunologischer Befund 3.post-OP-Tag im Klartext: _____ _____ | | |
| Hämoglobin vor Entlassung in g/dl: _____ | | |
| Hämatokrit vor Entlassung in %: _____ | | |
| Leukozyten vor Entlassung in GPt/l: _____ | | |
| CrP vor Entlassung in mg/dl: _____ | | |
| Albumin vor Entlassung in g/l: _____ | | |

Tabelle 15 : Seite 8 des Erhebungsbogens zur Erfassung wesentlicher postoperativer Laborbefunde zur Verlaufskontrolle

9. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. J. W. Mall für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit. Seine intensive Betreuung, wertvollen Anregungen, konstruktive Kritik und seine Geduld haben das Gelingen dieser Arbeit erst möglich gemacht.

Bei dem Leiter der Chirurgischen Klinik der Charité Campus Mitte, Herrn Prof. Dr. med. J. M. Müller, bedanke ich mich, dass er mir ermöglicht hat, in seiner Klinik dieses Thema zu bearbeiten und die Dissertation fertig zu stellen. Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. med. W. Raue herzlich bedanken, der den ersten Kontakt hergestellt, dadurch letztlich meinen Werdegang mit ermöglicht hat und mir mehrfach hilfreich zur Seite stand.

Trotz der erst jetzt erfolgten Nennung geht mein erster Dank an meine Eltern für die Unterstützung, Rücksichtnahme, ungemeine Geduld und das jahrelange Vertrauen, das sie mir entgegengebracht haben. Обичам ви!

Zudem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der chirurgischen Klinik der Charité CM recht herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Studie beigetragen haben.

10. EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Ich, Christian Reetz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: "Prospektiv randomisierte Studie zur Untersuchung der Wirkung von Fibrinkleber auf die Entwicklung postoperativer Lymphfisteln nach axillärer Lymphknotendissektion bei Patienten mit malignem Melanom" selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe. Sie wurden an der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter der wissenschaftlichen Betreuung von Herrn PD Dr. med. Julian W. Mall angefertigt.

Diese Arbeit wurde teilweise gesponsert von Baxter Deutschland. Der Autor stand in keiner Weise in einer finanziellen Abhängigkeit mit Baxter Deutschland.

Diese Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Stelle zum Zwecke eines Promotions- oder anderen Prüfungsverfahrens vorgelegen.

Berlin, den 23.02.2010

A . LEBENSLAUF

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

B. PUBLIKATIONEN

1. Neuss H, Reetz C, Mall JW. Is there a need for a continuous local pain therapy, a peridural catheter, or an opioid-based patient controlled analgesia pump after radical axillary lymph node dissection? J Surg Res. 2007 Sep; 142(1): 3 - 6
2. 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 Jul; 32(7): 1450 - 1455
3. Neuss H, Koplín G, Haase O, Reetz C, Mall JW. Preemptive analgesia reduces pain after radical axillary lymph node dissection. J Surg Res. 2009 Feb 21.
4. 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 Aug; 35(8): 884 - 889
5. Mall JW, Reetz C, Koplín G, Schäfer-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. Zentralblatt Chir. 2009 Sep; 134(5): 437 - 442

C. EIGENE ÖFFENTLICHE VORTRÄGE

1. 123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 02. - 05.05.2006 in Berlin
Prospektiv randomisierte Studie zur Reduktion postoperativer Lymphfisteln nach radikaler axillärer Lymphadenektomie durch die Applikation von Fibrinkleber bei 58 Patienten mit lymphogen metastasiertem Melanom
C. Reetz, H, Neuss, W. Raue, J. C. Rückert, J. W. Mall

2. 178. Tagung der Vereinigung Nordwestdeutscher Chirurgen 30.11. - 02.12.2006 in Hamburg
Palliative Resektion eines ausgedehnten Melanomrezidiv der Axilla - ein Fallbericht mit kritischer Diskussion
C. Reetz, W. Raue, Ch. Voit, H. Neuss, J. W. Mall

3. 31. Tagung der Berliner Chirurgischen Gesellschaft 15. - 17. 02.2007
Ausgedehnte Metastasenresektion eines axillären Melanomrezidivs - ein Fallbericht mit kritischer Diskussion
C. Reetz, W. Raue, H, Neuss, Christiane Voit, J. W. Mall

4. 31. Tagung der Berliner Chirurgischen Gesellschaft 15. - 17. 02.2007
Prospektiv randomisierte Studie zur Reduktion postoperativer Lymphfisteln nach radikaler axillärer und inguinal/iliakaler Lymphadenektomie durch die Applikation von Fibrinkleber bei 116 Patienten mit lymphogen metastasiertem Melanom
C. Reetz, H, Neuss, W. Raue, G. Koplin, W. Schwenk, Christiane Voit, J. W. Mall