

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie

(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Becker)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**RISIKOEVALUATION DER SYSTEMATISCHEN
LYMPHADENEKTOMIE IN VERSCHIEDENEN STADIEN
DER LYMPHKNOTENMETASTASIERUNG BEI PATIENTEN
MIT MALIGNEM MELANOM**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

CHRISTINA HARTJE

aus Göttingen

Kiel 2010

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. J.-H. Egberts

2. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Hauschild

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2012

Zum Druck genehmigt, Kiel, den _____

gez.: _____

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungen	VI
1 Einleitung	1
1.1 Malignes Melanom	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Tumorstadien nach AJCC	1
1.1.3 Prognosefaktoren und Überlebensraten	2
1.2 Therapie des malignen Melanoms	2
1.2.1 Indikation der Lymphadenektomie	3
1.2.2 Technik der Lymphadenektomie	3
1.2.3 Morbidität der Lymphadenektomie	4
1.3 POSSUM Score	5
1.4 Überlebensprognose nach Lymphadenektomie	6
1.5 Fragestellung	8
2 Material und Methoden	9
2.1 Patientenkollektiv	9
2.1.1 Gesamtkollektiv	9
2.1.2 Ausschlusskriterien und Rekrutierung	9
2.2 Datenerhebung und Dokumentation	9
2.3 Umfang der Datenerhebung	10
2.3.1 Allgemeine Personendaten und Risikofaktoren	10
2.3.2 Tumordaten und Laborparameter	10
2.3.3 Operationsdaten und postoperativer Verlauf	10
2.3.4 POSSUM Score	11
2.3.5 Histopathologische Ergebnisse	13
2.3.6 Follow-up	13
2.4 Statistische Auswertung	14
3 Ergebnisse	15
3.1 Patientenkollektiv	15
3.2 Primärtumordaten	15
3.3 Operationen	20
3.3.1 Operationsindikation	20

II
Inhaltsverzeichnis

3.3.2	Angaben zur Operation.....	21
3.4	Postoperativer Verlauf.....	23
3.4.1	Morbidität.....	23
3.4.2	POSSUM Score bei Patienten mit eingriffsspezifischen Komplikationen.....	25
3.4.3	Mögliche Risikofaktoren für eine postoperative Komplikation.....	28
3.5	Berechnung der Morbidität und Mortalität durch den POSSUM Score.....	28
3.5.1	POSSUM gesamt Score.....	28
3.5.2	Berechnung der Morbidität und Mortalität anhand des POSSUM Scores.....	30
3.6	Follow-up.....	31
3.6.1	Postoperatives Überleben.....	32
3.6.2	Rezidive.....	33
4	Diskussion.....	35
4.1	Postoperative Morbidität.....	36
4.2	Evaluation zur Prognose des POSSUM Scores.....	38
4.3	Präoperative Parameter und POSSUM physiological Score.....	39
4.4	Operative Parameter.....	41
4.5	Überlebensprognose nach CLND, TLND und LDC.....	43
5	Zusammenfassung.....	46
6	Literaturverzeichnis.....	48
7	Anhang.....	54
7.1	TNM Klassifikation bei malignem Melanom nach AJCC [4].....	54
7.1.1	T-Klassifikation des Primärtumors bei malignem Melanom.....	54
7.1.2	N-Klassifikation der regionären Lymphknoten bei malignem Melanom.....	54
7.1.3	M-Klassifikation der Fernmetastasen bei malignem Melanom.....	54
7.1.4	Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach AJCC.....	55
7.2	POSSUM Score.....	56
7.2.1	POSSUM physiological Score.....	56
7.2.2	POSSUM operative severity Score.....	57
7.3	Zustimmung der Ethikkommission zur Dokumentation der Daten.....	57
8	Danksagung.....	58
9	Curriculum vitae.....	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	POSSUM Formeln zur Prognose der Morbidität und Mortalität [44].....	13
Tabelle 2	Patientencharakteristika und Primärtumordaten des Gesamtkollektivs (n=143) sowie getrennt nach CLND (n=52), TLND (n=84) und LDC (n=7).....	16
Tabelle 3	Auftreten und Häufigkeit von Risikofaktoren und/oder Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv (n=143) (Mehrfachnennungen möglich).....	18
Tabelle 4	Lokalisation der LAE, histopathologischer Befund, Drainagezug und Krankenhausverweildauer im Gesamtkollektiv (n=143) sowie getrennt nach CLND (n=52), TLND (n=84) und LDC (n=7).....	22
Tabelle 5	Postoperative Morbidität und eingriffsspezifische Komplikationen im Gesamtkollektiv (n=143) und getrennt nach CLND (n=52), TLND (n= 84) und LDC (n=7) *p-Wert berechnet zwischen CLND und TLND.....	24
Tabelle 6	Art und Anzahl der Wundrevisionen nach CLND (n=52), TLND (n=84) und LDC (n=7) sowie die Gesamtanzahl der jeweiligen Intervention (Mehrfachnennungen möglich).....	24
Tabelle 7	Mögliche Risikofaktoren für eine postoperative Komplikation im Gesamtkollektiv (n=143) *p berechnet zwischen der Kohorte mit Komplikationen und der Kohorte ohne Komplikationen	28

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Anzahl der Patienten je AJCC-Stadium bei Erstdiagnose eines MMs (n=143).....	17
Abbildung 2	Verteilung des Gesamtkollektivs nach dem POSSUM phys. Score (n=143)...	19
Abbildung 3	Verteilung der Patienten bei CLND (n=52) und TLND (n=84) nach dem POSSUM phys. Score.....	19
Abbildung 4	Mittelwerte des POSSUM phys. Scores und POSSUM op. Scores im Gesamtkollektiv (n=143) sowie bei CLND (n=52), TLND (n=84) und LDC (n=7); p-Wert jeweils berechnet zwischen CLND und TLND sowie CLND und LDC.....	20
Abbildung 5	Verteilung des Gesamtkollektivs (n=143) nach Operationsindikationen in die Untergruppen CLND (n=52), TLND (n=84) und LDC (n=7).....	21
Abbildung 6	Verteilung des Gesamtkollektivs nach dem POSSUM op. Score (n=143).....	22
Abbildung 7	Verteilung der Patienten bei CLND (n=52) und TLND (n=84) nach dem POSSUM op. Score	23
Abbildung 8	Vergleich des POSSUM phys. Scores und des POSSUM op. Scores von Patienten mit verzögerter Wundheilung (n=37) mit den Score Werten von Patienten ohne verzögerte Wundheilung (n=106).....	25
Abbildung 9	Vergleich des POSSUM phys. Scores und des POSSUM OP Scores von Patienten mit Serom (n=16) mit den Score Werten von Patienten ohne Serom (n=127).....	26
Abbildung 10	Vergleich des POSSUM phys. Scores und des POSSUM op. Scores von Patienten mit Wundinfektion (n=24) mit den Score Werten von Patienten ohne Wundinfektion (n=119)	26
Abbildung 11	Vergleich des POSSUM phys. Scores und des POSSUM op. Scores von Patienten mit Hämatom (n=5) mit den Score Werten von Patienten ohne Hämatom (n=138).....	27
Abbildung 12	Vergleich des POSSUM phys. Scores und des POSSUM op. Scores von Patienten mit Re-Intervention (n=27) mit den jeweiligen Score Werten von Patienten ohne Re-Intervention (n=116).....	27
Abbildung 13	Verteilung des Gesamtkollektivs (n=143) nach dem POSSUM Gesamt Score (POSSUM phys. + POSSUM op. Score).....	29
Abbildung 14	Verteilung des POSSUM gesamt Scores bei CLND (n=52) und TLND (n=84).....	29
Abbildung 15	berechnete (mittels POSSUM Formel) und beobachtete Morbiditätsrate des Gesamtkollektivs (n=143) sowie nach CLND (n=52), TLND (n=84) und LDC (n=7).....	30

Abbildung 16 berechnete (mittels POSSUM Formel) und beobachtete Mortalitätsrate 30 Tage postoperativ im Gesamtkollektiv (n=143) sowie nach CLND (n=52), TLND (n=84) und LDC (n=7).....	31
Abbildung 17 Kaplan-Meier-Analyse des kumulativen Überlebens in Monaten im Gesamtkollektiv (n=143)	32
Abbildung 18 Kaplan-Meier-Analyse des kumulativen Überlebens in Monaten nach CLND (n=52), TLND (n=84) und LDC (n=7)	33
Abbildung 19 Rezidivfreies Überleben des Gesamtkollektivs (n=136) in Monaten.....	34
Abbildung 20 Rezidivfreies Überleben nach CLND (n=52) und TLND (n=84) in Monaten..	34

VI
Abkürzungen

Abkürzungen

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
10-JÜR	10-Jahres-Überlebensrate
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
BMI	Body Mass Index
CLND	Completion Lymph Node Dissection
DFS	Disease-free Survival (=rezidiv-freies Überleben)
ED	Erstdiagnose (=Zeitpunkt der Diagnose eines MMs)
EKG	Elektrokardiogramm
LAE	Lymphadenektomie
LDC	Local Disease Control
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo Maligna Melanom
MM	Malignes Melanom
OWCR	Overall Wound Complication Rate
POSSUM	Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity
POSSUM gesamt Score	POSSUM phys. Score + POSSUM op. Score
POSSUM op. Score	POSSUM operative severity Score
POSSUM phys. Score	POSSUM physiological Score
NMM	Noduläres Malignes Melanom
OS	Overall Survival
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy (=Schildwächterlymphknotenexstirpation)
SN	Sentinel Node (=Schildwächterlymphknoten)
SSM	Superfiziell Spreitendes Melanom
TLND	Therapeutic Lymph Node Dissection
UK S-H	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

1 Einleitung

1.1 Malignes Melanom

1.1.1 Epidemiologie

Das maligne Melanom (MM) ist ein bösartiger Tumor, der von den pigmentbildenden Zellen der Epidermis, den Melanozyten, ausgeht. Die Anzahl der Neuerkrankungen hat in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen und liegt derzeit in Zentraleuropa bei ca. 10-12 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Besonders hohe Zahlen werden bei der hellhäutigen Bevölkerung Australiens festgestellt (50-60/100000/Jahr) [1-3]. Die meisten Melanome entstehen zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr. Der häufigste Subtyp ist das superfiziell spreitende Melanom (SSM) mit ca. 65%. Es folgt das noduläre maligne Melanom (NMM) mit 15%. Das Lentigo maligna Melanom (LMM) macht genau wie das akrolentiginöse Melanom (ALM) jeweils 5% aus. Ca. 10% aller MMe entstehen extrakutan, wie am Auge (Uvea und Konjunktiva), den Hirnhäuten oder anderen Schleimhäuten (Rektum, Ösophagus u.a.) [1].

1.1.2 Tumorstadien nach AJCC

Die Stadieneinteilung des American Joint Committee on Cancer (AJCC) erfolgt nach den histopathologischen Merkmalen des Primärtumors und der TNM-Klassifikation [1, 4]. Diese beinhaltet neben der lokalen Tumorausdehnung (T-Stadium) den Nachweis von Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) sowie Fernmetastasen (M-Stadium). Die Untersuchungen werden durch die körperliche Untersuchung und bildgebende Verfahren durchgeführt. Hierbei wird besonders auf die regionäre Lymphknotenstation geachtet, d.h. in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors entweder auf die axillären, inguinalen oder nuchalen Lymphknoten. Sind diese Lymphknoten nicht befallen und sind keine Organmetastasen nachweisbar, so gilt die Krankheit als lokal begrenzt und die Patienten befinden sich im Stadium I oder II, wobei der Primärtumor im Stadium II eine größere Tumordicke besitzt. Im Stadium III weisen die Patienten mikro- oder makroskopische Lymphknotenmetastasen auf, während in Stadium IV bereits Fernmetastasen vorliegen (siehe Tabelle 7.1 im Anhang).

1.1.3 Prognosefaktoren und Überlebensraten

Ca. 90% der Primärtumore werden im Anfangsstadium ohne den Hinweis auf Metastasen diagnostiziert und gelten nach Exzision als geheilt. Die 10-Jahres-Überlebensrate (10-JÜR) beträgt dann 75 – 80% [1, 5]. Wesentliche Prognosefaktoren des Primärtumors sind die vertikale Tumordicke nach Breslow, das Invasionslevel nach Clark, der Ulzerationsstatus sowie die Lokalisation [1, 4]. MMe im Bereich des Rumpfes haben eine schlechtere Prognose als diejenigen an den Extremitäten, da die Lymphknotenmetastasierung nach mehreren Seiten erfolgen kann. Weiterhin ist das männliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor aufgrund verschiedener Ursachen, wie z.B. fortgeschrittener Primärtumore bei Erstdiagnose oder dem Hormonstatus, bekannt [6-8].

Der Status der regionären Lymphknoten ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren, da die 10-JÜR mit Eintritt der Lymphknotenmetastasierung auf ca. 20 – 40% sinkt. Bei Fernmetastasierung ist die Prognose infaust, hier beträgt die 10-JÜR nur noch 3%. [1, 9, 10].

1.2 Therapie des malignen Melanoms

Die Therapie des MMs besteht aus drei Säulen: der lokalen Therapie mit Tumorexzision und in Abhängigkeit der weiteren Befunde der Lymphknotenentfernung sowie der systemischen Therapie. Die lokale, primäre Therapie des MMs ist die vollständige operative Exzision mit einem Sicherheitsabstand entsprechend der Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Das Resektionsausmaß richtet sich dabei nach der vertikalen Tumordicke (Breslow-Index) [11].

Die Indikation zur Lymphknotenentfernung im Sinne einer regionären Lymphadenektomie (LAE) wird derzeit bei positivem Nachweis eines sogenannten Schildwächterlymphknotens (s.u.) bzw. klinischem Verdacht/Nachweis einer vorhandenen Lymphknotenmetastasierung gestellt [12, 13]. Je nach Lokalisation ist eine axilläre, (ilio-)inguinale oder nuchale LAE notwendig. Die LAE wird am hiesigen Standort durch die Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie durchgeführt und steht im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit.

Zusätzlich zur operativen Prozedur wird je nach Tumorstadium die Durchführung einer medikamentösen Therapie erwogen. Diese kann eine Immun- oder Chemotherapie darstellen, bei Fernmetastasierung kann die Strahlentherapie als palliatives Konzept hinzugezogen werden [11, 14].

1.2.1 Indikation der Lymphadenektomie

Um die lymphogene Progression der Erkrankung frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, wurde von Morton et al. in den 1990er Jahren die Schildwächterlymphknoten-Exstirpation (Sentinel-Lymph-Node-Biopsie = SLNB) entwickelt [15]. Um den Sentinel Node (SN) als ersten Lymphknoten der abfließenden Lymphe des Primärtumors zu identifizieren, wird dieser mittels einer Lymphabstromszintigraphie radioaktiv markiert. Weiterhin wird Patentblau um den Primärtumor injiziert, welches die ersten drainierenden Lymphknoten farblich markieren soll. Nach Exzision wird der Lymphknoten histopathologisch aufgearbeitet. Sind in diesem Lymphknoten Tumorzellen nachweisbar, so geht man davon aus, dass auch weitere Lymphknoten der Station befallen sind. Deswegen lautet die derzeitige Empfehlung, eine komplette Dissektion dieser Lymphnotenstation durchzuführen. Dieses Verfahren wird dann als „Completion Lymph Node Dissection (CLND)“ bezeichnet [11, 16, 17].

Eine weitere Indikation zur Lymphknotendissektion besteht bei Patienten, die bereits klinische Zeichen einer Lymphknotenmetastasierung aufweisen und sich demnach im Stadium III nach AJCC befinden. Hierbei handelt es sich um eine tastbare oder sonographisch detektierte Schwellung, die den Verdacht auf eine Lymphknotenmetastasierung aufkommen lässt, welcher meist durch eine Feinnadelpunktion histopathologisch bestätigt wird. In diesem Stadium wird eine therapeutische LAE unter kurativem Ansatz, eine sog. „Therapeutic Lymph Node Dissection (TLND)“, durchgeführt [11].

Für Patienten im Stadium IV mit Nachweis von Fernmetastasen oder bei einem Rezidiv in der voroperierten regionären Lymphknotenstation besteht in palliativer Absicht die Indikation zur Lymphknotendissektion. Der Grund besteht darin, dass bei diesen Patienten häufig lokale Komplikationen durch das Tumorwachstum auftreten, wie z.B. Exulzerationen, Gefäßverschlüsse und Blutungen. Durch die palliative LAE erhofft man sich eine lokale Tumorkontrolle („Local Disease Control“ (LDC)) und damit eine Verbesserung der Lebensqualität [11].

1.2.2 Technik der Lymphadenektomie

Die LAE erfolgt je nach Lokalisation des MMs in der Axilla, der Leiste oder am Hals und Nacken. Zur Ausräumung der Axilla werden die oberflächlichen sowie tiefer gelegenen Lymphknoten entfernt. Dabei wird das gesamte Kompartiment unter Schonung der nervalen

Strukturen (Nervus thorakodorsalis, N. thoracicus longus, Plexus brachialis) sowie der Gefäße bis auf die Thoraxwand exziiert. Somit werden die Level I – III der axillären Lymphknoten reseziert [11].

Die Dissektion der Leiste beinhaltet sowohl die oberflächlichen als auch die tief liegenden Lymphknoten. Es werden die suprainguinalen und parallel zum Leistenband verlaufenden sowie die infrainguinalen Lymphknoten entlang der Endstrecke der Vena saphena magna entfernt. Bei der iliacalen Ausräumung wird entlang der iliakalen Gefäßen präpariert und die dort liegenden mitsamt den obturatorischen Lymphknoten entnommen. Über einen weiteren operativen Zugang am Unterbauch werden die pelvinen Lymphknoten aufgesucht. Untersuchungen haben keinen Vorteil der zusätzlichen iliacalen, tiefen Dissektion gegenüber der alleinigen oberflächlichen Entfernung der inguinalen Lymphknoten darstellen können [18-23]. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse werden daher die iliacalen Lymphknoten seit 2008 in unserer Klinik nicht mehr entfernt, es sei denn die vorherige Bildgebung weist auf einen Befall hin.

Die Hals- und Nackenlymphknoten werden durch eine sogenannte Neck-Dissection entfernt. Hierbei werden sowohl Lymphknoten als auch Gefäße und Muskeln der Halsregion reseziert. Je nach Radikalität gibt es unterschiedliche Operationsverfahren, die neben der Arteria carotis interna und externa, dem Nervus vagus und den Musculi scaleni, weitere Strukturen wie die Vena jugularis interna und den Nervus accessorius erhalten, um ein besseres funktionelles und kosmetisches Ergebnis zu erhalten [24].

1.2.3 Morbidität der Lymphadenektomie

Während die SLNB eine minimal invasive Operation mit einer niedrigen Komplikationsrate von ca. 4,6% ist [25], so bringt die komplette LAE ein beträchtliches Risiko mit sich, postoperativ Komplikationen zu entwickeln. Sowohl nach CLND als auch nach TLND werden in der Literatur Morbiditätsraten von 19,9 – 51% beschrieben [24, 26-30].

Ursache für die relativ hohe Komplikationsrate ist zum einen die Entfernung der Lymphknoten per se, denn durch die Resektion bedingt fehlt zunächst ein suffizienter Lymphabfluss, sodass das Risiko besteht, postoperativ ein Lymphödem, ein Serom oder eine Lymphfistel zu entwickeln. Ein weiterer Grund besteht in der Lokalisation der Operationsgebiete, da Regionen wie die Axilla oder die Leiste besonders prädisponiert für Wundheilungsstörungen sind [24]. Durch Haarfollikel und Schweißdrüsen können Bakterien

leichter in die Wunde eindringen und damit das Risiko eines Wundinfektes erhöhen. In der Leistenregion wird von einer erhöhten Anzahl von Mikroorganismen berichtet, welche die Wundheilung ebenso verzögern [31, 32]. Weiterhin ist die Ruhigstellung dieser Regionen erschwert, sodass die Operationsgebiete rasch belastet werden.

In der Vergangenheit wurden eine Vielzahl von Studien zur Risikoidentifikation von Patienten, die sich einer LAE unterzogen, durchgeführt. Hierbei lag der Focus der Untersuchungen meist auf den Primärtumordaten wie Breslow-Index, Clark-Level und Ulzerationsstatus sowie dem histologischen Befund der LAE [24, 32-34]. Selten wurden Vorerkrankungen wie Diabetes Mellitus oder Adipositas als bekannte Risikofaktoren von Wundheilungsstörungen dokumentiert [35-40]. Weiterhin existieren kaum Studien, die verschiedene Operationstechniken, wie z.B. Elektrokoagulation, Handligatur oder andere Versiegelungsmethoden, untersucht und miteinander verglichen haben [32, 41]. Ebenso wurden kaum präoperative Parameter der Patienten bestimmt. Bis auf einzelne Dokumentationen, wie z.B. dem Body-Mass-Index (BMI), fehlen Untersuchungen, die den präoperativen Zustand des Patienten berücksichtigen und so Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko identifizieren können [32].

Neben dem generellen Operationsrisiko scheint auch eine vorangegangene SLNB Einfluss auf die Morbidität zu haben. Es existieren einige Studien mit zum Teil kontroversen Ergebnissen, welche den Verlauf nach CLND und TLND verglichen haben. So wird berichtet, dass Patienten nach TLND eine höhere Komplikationsrate aufweisen als nach CLND, da die Erkrankung weiter fortgeschritten ist und die bereits makroskopische Lymphknotenmetastasierung ein höheres Operationsrisiko birgt als mikroskopische Metastasen [32, 41]. Andere Untersuchungen hingegen zeigen, dass Patienten nach CLND durch die vorherige SLNB prädisponiert sind, postoperativ Komplikationen zu erleiden, während Patienten nach TLND davon profitieren nicht voroperiert zu sein [42, 43]. Daher ist es von großer Wichtigkeit, unterschiedliche Risikofaktoren und Prädispositionen eine Komplikation zu erleiden bereits präoperativ zu identifizieren.

1.3 POSSUM Score

Ein etabliertes Score-System, welches die Abschätzung der Morbidität und Mortalität unter Berücksichtigung physiologischer Parameter der Patienten und des operativen Schweregrades in der Allgemeinchirurgie erlaubt, ist der sogenannte POSSUM Score (**P**hysiological and

Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity). Von 1989 bis 1991 wurde er von Graham Paul Copeland am Walten Hospital in Liverpool an 1440 Patienten in der Allgemein Chirurgie entwickelt. Die dabei ausgewerteten Eingriffe umfassten unter anderem gefäßchirurgische, viszeralchirurgische, und urologische Operationen. Hinsichtlich Morbidität und Mortalität konnten durch den POSSUM Score sehr genaue Prognosen bezüglich dieser Eingriffe erstellt werden [44, 45].

Nachfolgend wurde die prognostische Fähigkeit des POSSUM Score und die Anwendbarkeit zum Vergleich der Ergebnisqualität chirurgischer Behandlungen in verschiedenen Disziplinen geprüft und bestätigt, wie zum Beispiel in der Gefäßchirurgie, Kolorektalchirurgie, Thoraxchirurgie, Urologie, Neurochirurgie und etwas modifiziert auch in der Orthopädie [46-50]. Unsere Arbeitsgruppe konnte sowohl bei der präoperativen Risikoabschätzung komplizierter gastroduodener Ulkusleiden als auch der chirurgischen Therapie der Gallenblasen- und Gallengangskarzinome zeigen, dass sich der POSSUM Score hier ebenfalls gut einsetzen lässt [51, 52].

Bislang ist unklar, welche prognostische Aussagekraft der POSSUM Score hinsichtlich der postoperativen Morbidität und Mortalität nach LAE bei Patienten mit MM besitzt. So könnten zum einen die durch den POSSUM physiological Score (POSSUM phys. Score) erhobenen Risikoparameter des Patienten zur präoperativen Abschätzung des Operationsrisikos als auch zur Prognose postoperativer Komplikationen nützlich sein. Zum anderen könnte durch den POSSUM operative severity Score (POSSUM op. Score) die Schwere der jeweiligen Operation beurteilt und damit verbunden postoperative Komplikationen objektiv eingeschätzt werden.

1.4 Überlebensprognose nach Lymphadenektomie

Die Indikation zur LAE hängt wie oben beschrieben vom AJCC-Stadium der Patienten ab. Für Patienten in Stadium I oder II der Erkrankung ist die SLNB ein etabliertes Verfahren, welches die regionäre Lymphknotenmetastasierung im Frühstadium entdecken kann. Studien berichten in 12 – 27% der Fälle von einer nachgewiesenen Mikrometastasierung des SN und damit verbunden der Indikation zur CLND [24, 53, 54]. Der therapeutische Benefit der CLND nach positivem SN ist jedoch umstritten. Es wird kontrovers diskutiert, ob Patienten nach CLND eine bessere Überlebensprognose haben als diejenigen, die sich erst bei makroskopisch sichtbarer Lymphknotenmetastasierung einer chirurgischen Therapie (TLND) unterziehen.

Zwar kann durch die CLND das rezidiv-freie Überleben (Disease-free-Survival=DFS) der Patienten verlängert werden kann, jedoch konnte bisher kein signifikanter Unterschied des Overall Survivals (OS) im Vergleich zur TLND beobachtet werden [24, 33, 55-58]. Gerade im Hinblick auf die bereits erwähnten erheblichen Morbiditätsraten nach einer regionären LAE ist es von enormer Wichtigkeit herauszufinden, ob durch diesen Eingriff tatsächlich eine Prognoseverbesserung erzielt werden kann.

Für Patienten in Stadium III kann die TLND in kurativer Absicht erfolgen und eine lokale Kontrolle der lymphogenen Metastasierung bewirken. Studien berichten von einer 5-JÜR zwischen 26 – 50,4% [32, 34, 55, 59]. Ungünstige prognostische Faktoren, die die Überlebensrate nach TLND verringern, sind unter anderem eine extrakapsuläre Ausdehnung der Tumorlast und die Lokalisation des Primärtumors am Stamm. Weiteren Einfluss können die Anzahl an positiven Lymphknoten und das Zeitintervall zwischen Diagnosestellung der Metastasen und operativer Therapie besitzen [32, 34, 60, 61].

Eine LDC wird unter palliativer Situation durchgeführt und zielt auf die Verbesserung der Lebensqualität durch eine lokale Tumorkontrolle, da die Prognose in diesem Stadium infaust ist (10-JÜR 3%) [1, 11].

Ziel dieser Arbeit ist es daher neben der Risikostratifizierung sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidiv-freie Überleben nach CLND, TLND und LDC zu analysieren und auszuwerten.

1.5 Fragestellung

Nach wie vor ist die Prognose bei Lymphknotenmetastasierung nach MM infaust und die chirurgische Therapie durch die LAE mit einer hohen postoperativen Morbidität belastet. Um die Komplikationsraten zu verbessern ist es wichtig, *präoperative* Risikofaktoren zu identifizieren, die ein erhöhtes OP Risiko bewirken. Diese sind idealerweise mittels eines einfachen Score-Systemes abzufragen und lassen einen objektiven Vergleich der Operationsergebnisse zu.

Des Weiteren wird kontrovers diskutiert, ob durch eine CLND eine verbesserte Überlebensprognose erzielt werden kann und ob vorangegangene Operationen (z.B. SLNB) eine Erhöhung des Operationsrisikos bewirken.

Ziel dieser Arbeit ist es daher:

- die Morbidität und Mortalität nach CLND, TLND und LDC bei MM zu untersuchen
- präoperative Risikofaktoren mithilfe des POSSUM physiological Score zu ermitteln
- die prognostische Fähigkeit des POSSUM Scores hinsichtlich präoperativer und operativer Risikofaktoren sowie postoperativer Morbidität und Mortalität nach CLND, TLND und LDC zu evaluieren
- die Überlebensdaten nach CLND, TLND und LDC zu vergleichen und zu analysieren

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Gesamtkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Patientendaten erhoben, die an einem MM erkrankten und aufgrund des Nachweises von Lymphknotenmetastasen oder des Verdachtes darauf, aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UK S-H), Campus Kiel, in die Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie am UK S-H, Campus Kiel, zur Lymphadenektomie (LAE) überwiesen wurden.

Im Zeitraum vom 01. Januar 1989 bis 31. Dezember 2007 wurde bei diesen Patienten eine LAE durchgeführt.

2.1.2 Ausschlusskriterien und Rekrutierung

Die Indikation zur LAE wurde in der Klinik für Dermatologie zum einen aufgrund eines positiven SNs gestellt (CLND). Ebenso wurden in die Studie Patienten eingeschlossen, bei denen die klinische Untersuchung (Palpation oder Sonographie der Lymphknoten) den Verdacht auf einen Lymphknotenbefall aufkommen ließ. Diese Patienten erhielten dann eine TLND. Weiterhin wurden Patienten, die bereits voroperiert waren und nun klinische Zeichen eines Rezidivs zeigten, in die hiesige Chirurgie zur LDC eingewiesen.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die EDV gestützte Patientendatenbank der Klinik. Die Suchkriterien waren dabei die ICD-10 Diagnoseschlüssel, nach denen die Diagnosen der Patienten codiert waren. Die auf diese Weise gewonnenen Daten ermöglichten eine Identifizierung der Krankenakten dieser Patienten im Archiv der Klinik für Chirurgie sowie im Archiv der Klinik für Dermatologie.

2.2 Datenerhebung und Dokumentation

Für die retrospektive Auswertung der Patientendaten anhand der Krankenakten wurde ein Erhebungsbogen erstellt, welcher anschließend in Microsoft Access[®] übertragen und Excel[®] Tabellen exportiert wurde. Von dort erfolgte die weitere Verarbeitung der Daten bis hin zum Export in SPSS[®] (Statistical Package for the Social Sciences, Version 15.0, Chicago, IL) zur statistischen Auswertung.

2.3 Umfang der Datenerhebung

2.3.1 Allgemeine Personendaten und Risikofaktoren

Zunächst wurden die allgemeinen und epidemiologischen Personendaten der Patienten gesammelt. Diese waren Name, Adresse, Geburtsdatum, Geschlecht, sowie der weiterbehandelnde Arzt, um später einen Kontakt herstellen zu können. Außerdem wurden mögliche Risikofaktoren und Vorerkrankungen dokumentiert.

2.3.2 Tumordaten und Laborparameter

Aus den Akten der Dermatologie wurden die Primärtumordaten, die SLNB und die Frage nach einer adjuvanten Therapie erfasst. Ebenso wurde die Indikation zur Einweisung in die Chirurgie herausgearbeitet.

Die Primärtumordaten beinhalteten Exzision und Nachexzision des MMs, histopathologische Einteilung, Tumordicke (Breslow) in mm, Invasionslevel (Clark), Ulzerationsstatus, Lokalisation des Tumors sowie das histopathologische Ergebnis der SLNB oder einer Feinnadelpunktion. Aus diesen Daten wurde nach der TNM-Klassifikation des AJCCs das Tumorstadium ermittelt (siehe Tabellen 7.1 im Anhang).

2.3.3 Operationsdaten und postoperativer Verlauf

Je nach Lokalisation des MMs wurde an der dazugehörigen regionären Lymphknotenstation eine LAE durchgeführt. Es wurde die Dauer der Operation und die Anzahl der Einlage von Drainagen dokumentiert. Postoperativ wurde die Förderung von Wundsekret über die liegenden Drainagen sowohl zwei Tage vor Entfernung, als auch direkt vor Entfernung erfasst. Weiterhin wurde die Krankenhausliegedauer in Tagen dokumentiert.

Da ein Focus der vorliegenden Arbeit auf der postoperativen Komplikationsrate liegt, wurde die Morbidität nach CLND, TLND und LDC untersucht.

Als *eingriffsrelevante* Komplikationen wurden alle Wundheilungsstörungen am jeweiligen Operationsgebiet bezeichnet; genauer definiert und dokumentiert als Wundinfektion, Hautnekrosen, Nahtdehiszenz, Abszess, Serom, Lymphödem, Lymphfistel, Hämatom oder verzögerte Wundheilung. Wundinfektionen wurden als mild, moderat oder schwerwiegend eingeordnet. Milde Infektionen äußerten sich als Erythem oder Schwellung und wurden durch die Gabe von Antibiotika und physikalischer Therapie (Kühlung) behandelt. Moderate

Infektionen erforderten eine Spaltung und Spülung der Wunde, während schwerwiegende Infektionen nur durch eine erneute Operation therapiert werden konnten. Als Hämatom wurde eine Ansammlung von Blut im Wundbereich bezeichnet, die ebenso nur durch eine chirurgische Intervention entlastet werden konnte. Serome wurden je nach Ausmaß punktiert oder gespalten und gegebenenfalls eine neue Drainage eingelegt. Eine verzögerte Wundheilung wurde dokumentiert, falls die primäre Wundheilung 14 Tage nach LAE nicht erreicht wurde. Sowohl ein erneuter Eingriff wie eine Punktion oder Spaltung als auch eine weitere Operation wurden als Re-Intervention definiert. War postoperativ ein erneuter Eingriff nötig, wurde die jeweilige Operationsindikation, die Art der Re-Intervention und der zeitliche Abstand zum ersten Eingriff erfasst.

Die *systemischem* postoperativen Komplikationen wurden unter Berücksichtigung der Vorgaben aus dem POSSUM Score festgelegt (siehe 2.3.4.3). Hierbei handelte es sich um Komplikationen wie Pneumonie, Harnwegsinfekt, intraabdomineller Abszess, Sepsis, tiefe Beinvenenthrombose, Lungenarterienembolie, Myokardinfarkt, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, Subileus/Ileus und Reanimation.

2.3.4 POSSUM Score

Für die prognostische Abschätzung der Morbidität und Mortalität des untersuchten Patientenkollektivs, wurde für jeden Patienten der POSSUM Score (**Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity**) ermittelt. Der POSSUM Score besteht aus zwei Teilen, dem physiological Score (POSSUM phys. Score) und dem operative severity Score (POSSUM op. Score).

2.3.4.1 POSSUM physiological Score

Der POSSUM phys. Score besteht aus 12 präoperativ erhobenen Parametern: Alter, kardialer Befund, pulmonaler Befund, EKG Befund, systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Hämoglobin, Leukozyten, Kalium, Kreatinin, Natrium und die Glasgow Coma Scale. Jedes dieser 12 Kriterien wird in vier „Schweregrade“ unterteilt. Entsprechend den vier Schweregraden wird dann eine Punktverteilung exponentiell steigend vorgenommen, wobei 1, 2, 4 oder 8 Punkte vergeben werden. Eine Ausnahme bildet das Kriterium „Alter“. Hier wird in nur drei Kategorien unterschieden, für die dann maximal 4 Punkte vergeben werden.

Ebenso geschieht dies bei der Kategorie Leukozyten. Die Punkte werden anschließend addiert, so dass sich für jeden Patient ein POSSUM phys. Score von minimal 12 und maximal 88 Punkten ergibt (siehe Anhang Tabelle 7.2.1).

2.3.4.2 POSSUM operative severity Score

Der POSSUM op. Score besteht aus 6 Parametern. Diese Kriterien sind: Operationsschwierigkeitsgrad, Anzahl der Eingriffe, intraoperativer Blutverlust, Drainagemenge, Malignität und die Art des Eingriffes. Auch hier erfolgt eine Unterteilung in vier Schweregrade, für die 1, 2, 4 oder 8 Punkte vergeben werden (siehe Anhang 7.2.2). Ebenso wie beim POSSUM phys. Score werden die Punkte des POSSUM op. Scores addiert, so dass zwischen 6 und 48 Punkte erreicht werden können. Eine Besonderheit ist das Kriterium „operativer Schwierigkeitsgrad“, welches der subjektiven Einschätzung des Anwenders unterliegt. Diese subjektive Einschätzung des Schwierigkeitsgrades der operativen Eingriffe unseres Patientenkollektivs wurde für diese Arbeit standardisiert. Dabei wurde sich unter anderem an Vorschlägen von Copeland zum Schweregrad allgemeinchirurgischer Eingriffe orientiert [45].

2.3.4.3 POSSUM Score zur Abschätzung der Morbidität und Mortalität

Die Punktzahl des POSSUM phys. - und op. Scores kann Morbidität und Mortalität beeinflussen. Die Abschätzung der Morbidität und Mortalität anhand des POSSUM Scores wurde in dieser Arbeit nach der von Copeland entwickelten Formel berechnet. Die dabei angewendeten Formeln wurden aus der Standardgleichung für die logistische Regression abgeleitet, wobei „R“ das Mortalitäts- bzw. das Morbiditätsrisiko ergibt (siehe Tabelle 1) [44]. Der minimal zu erreichende POSSUM phys. Score beträgt 12 Punkte, der minimale zu erreichende POSSUM op. Score 6 Punkte. Daraus würde sich anhand der für den POSSUM Score entwickelten Formeln ein Risiko von 6,5%, eine postoperative Komplikation (POSSUM Morbidität) zu erleiden und ein Risiko von 1,1% errechnen, an den Folgen des Eingriffs zu versterben (POSSUM Mortalität). Die POSSUM Mortalität gibt dabei eine Prognose für die zu erwartende 30-Tage-Mortalität postoperativ. Die POSSUM Morbidität prognostiziert die zu erwartenden Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes. Um die Einteilung und Dokumentation dieser Komplikationen nicht allein der subjektiven Einschätzung des Anwenders zu überlassen, wurden entsprechende Definitionen der

Komplikationen für den POSSUM Score vorgeschlagen. Die *systemischen* Komplikationen wurden in der vorliegenden Arbeit unter Berücksichtigung der Vorgaben aus dem POSSUM Score dokumentiert. Diejenigen Komplikationen, die das Operationsgebiet betrafen, wurden als *eingriffsrelevante* Komplikationen erfasst.

POSSUM-Morbidität:	$\ln R/(1-R) = -5,91 + (0,16 \times \text{POSSUM phys. Score}) + (0,19 \times \text{POSSUM op. Score})$
POSSUM-Mortalität:	$\ln R/(1-R) = -7,04 + (0,13 \times \text{POSSUM phys. Score}) + (0,16 \times \text{POSSUM op. Score})$

Tabelle 1 POSSUM Formeln zur Prognose der Morbidität und Mortalität [44]

2.3.5 Histopathologische Ergebnisse

Als histopathologische Ergebnisse wurden die Anzahl der entnommenen Lymphknoten und die Anzahl der davon tumorbefallenen Lymphknoten notiert. Bei der ilioinguinalen Lymphknotendisektion wurde die Anzahl der inguinalen und iliacalen Lymphknoten sowie deren Tumorbefall getrennt ausgewertet.

2.3.6 Follow-up

Im Follow-up der Studie wurde die Tumornachsorge aus den Akten der Dermatologie untersucht, wodurch jede Art von Rezidiven des MMs (u.a. erneute Lymphknotenmetastasen, Hautmetastasen und Fernmetastasen) und der Zeitpunkt deren Auftretens erfasst wurden. Ebenso wurde die Art der postoperativen Therapie vermerkt.

Vom 01. September 2009 bis zum 28. Februar 2010 wurde telefonisch Kontakt zu den Patienten aufgenommen. Somit konnte das aktuelle Befinden sowie bis dahin nicht bekannte Rezidive erfragt werden. Waren die Patienten bereits verstorben, gaben oftmals die Angehörigen Auskunft über Todesdatum und Todesursache. Konnten keine Informationen ermittelt werden, wurden die Hausärzte telefonisch kontaktiert. Häufig konnte so zwar das exakte Todesdatum in Erfahrung gebracht werden, doch nicht immer die genaue Todesursache der verstorbenen Patienten. In einigen Fällen war der Hausarzt nicht mehr im Dienst und auch die Patienten oder deren Angehörige waren nicht erreichbar. Aus diesem Grunde wurde zusätzlich eine Anfrage bei den Melderegistern der jeweiligen Einwohnermeldeämter durchgeführt. Diese Auskunft lieferte dann in der Regel die fehlenden Daten nach, wie die aktuelle bzw. zuletzt gemeldete Adresse oder das genaue Todesdatum.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit der Software SPSS® (Version 15.0, Chicago, IL) für Microsoft Windows durchgeführt.

Die Auswertung der Daten erfolgte sowohl im Gesamtkollektiv als auch getrennt nach den jeweiligen Operationsindikation CLND, TLND und LDC.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse der Patientenparameter. Dabei wurde die Anzahl der jeweiligen Patientenparameter sowie die Mittelwerte \pm Standardabweichung und/oder der Median mit dem dazugehörigen Minimum und Maximum angegeben.

Zur Analyse des Langzeitüberlebens wurden kumulative Überlebenszeiten der Patienten mit der Produkt-Limit-Methode nach Kaplan-Meier berechnet und grafisch dargestellt. Der statistische Vergleich der kumulativen Überlebensraten erfolgte mit Hilfe des Log-rank Tests.

Für Vergleiche, bei denen die abhängigen Variablen mindestens ordinalskalierte Daten aufweisen, wurde der Mann-Whitney-U-Test beim Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen, zum Beispiel beim Vergleich des POSSUM Scores von Patienten mit und ohne eingriffsrelevante Komplikationen, eingesetzt. Bei berichteten Signifikanzen liegt hier eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ zugrunde.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Kollektiv von n=143 Patienten untersucht, wobei es sich um 84 (58,7%) männliche und 59 (41,3%) weibliche Patienten handelte. Das Durchschnittsalter aller Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation bei $58,1 \pm 15,3$ Jahren, wobei der jüngste Patient 20 Jahre und der älteste 89 Jahre alt war (siehe Tabelle 2).

3.2 Primärtumordaten

Die Erstdiagnose eines MMs wurde bei den 143 Patienten zwischen dem 01.01.1985 und 31.12.2007 gestellt.

Der häufigste Melanom-Subtyp war das NMM bei 71 (49,7%) Patienten des Gesamtkollektivs. Es folgte das SSM bei 23 (16,1%) Patienten, das ALM bei 10 (7%) und das AMM bei 2 (1,4%) Patienten. 16 (11,2%) der Patienten hatten einen unklaren Primarius und bei 21 (14,7%) Patienten konnte der Primärtumor histologisch keinem Subtyp zugeordnet werden.

Die weiteren Primärtumordaten wie Breslow-Index, Clark-Level, Lokalisation und Ulzerationsstatus des MMs sind in Tabelle 2 dargestellt. Es werden sowohl die Ergebnisse des Gesamtkollektivs als auch die Ergebnisse der Untergruppen CLND, TLND und LDC dargestellt. Es wurden 52 (36,1%) Patienten aufgrund eines positiven SNs operiert (CLND), 84 (58,7%) Patienten erhielten eine TLND und bei 7 (4,9%) Patienten wurde eine LDC durchgeführt (siehe 3.3.1). Die jeweiligen Kohorten unterscheiden sich bezüglich der Primärtumordaten nicht signifikant.

Ergebnisse

	Total n (%)	CLND n (%)	TLND n (%)	LDC n (%)
Anzahl Patienten	143 (100%)	52 (36,4%)	84 (58,7%)	7 (4,9%)
Alter (Jahre)				
Durchschnitt	58,1	52,4	61,4	67,9
Bereich	20 - 89	20 - 81	25 - 89	43 - 78
Geschlecht				
weiblich	59 (41,3)	25 (48,1)	31 (36,9)	3 (42,9)
männlich	84 (58,7)	27 (51,9)	53 (63,1)	4 (57,1)
BMI				
Durchschnitt	26	25,6	26,3	26,2
Bereich	18,0 – 38,4	19,3 – 38,4	18,0 – 38,0	20,8 – 32,3
Lokalisation Primärtumor				
Extremität	71 (49,7)	29 (55,8)	39 (46,4)	3 (42,9)
Stamm	53 (37,1)	22 (42,3)	29 (34,5)	2 (28,6)
unbekannter Primarius	16 (11,2)		14 (16,7)	2 (28,6)
andere Lokalisationen	3 (2,1)	1(1,9)	2 (2,4)	
Subtyp Primärtumor				
NMM	71 (49,7)	34 (65,4)	33 (39,3)	4 (57,1)
SSM	23 (16,1)	8 (15,4)	15 (17,9)	
ALM	10 (7)	2 (3,8)	8 (9,5)	
AMM	2 (1,4)		2 (2,4)	
unbekannt	16 (11,2)		14 (16,7)	2 (28,6)
keine Einordnung	21 (14,7)	8 (15,4)	12 (14,3)	1 (14,3)
Clark-Level				
II	2 (1,4)		2 (2,4)	
III	36 (25,2)	14 (26,9)	22 (26,2)	
IV	77 (53,9)	36 (69,2)	39 (46,4)	2 (28,6)
V	7 (4,9)	2 (3,8)	3 (3,6)	2 (28,6)
unbekannt	21 (14,7)		18 (21,4)	3 (42,9)
Ulzeration	56 (39,2)	24 (46,2)	31 (36,9)	1 (14,3)
Tumordicke nach Breslow				
0,1 – 0,99	16 (11,2)	2 (3,8)	14 (16,7)	
1,0 – 3,99	77 (53,8)	37 (71,2)	38 (45,2)	2 (28,6)
≥ 4,00	29 (20,3)	13 (25)	14 (16,7)	2 (28,6)
unbekannte Tumordicke	21 (14,7)		18 (21,4)	3 (42,9)

Tabelle 2 Patientencharakteristika und Primärtumordaten des Gesamtkollektivs (n=143) sowie getrennt nach CLND (n=52), TLND (n=84) und LDC (n=7)

Aus den vorhandenen Primärtumordaten wurde nach der TNM-Klassifikation das AJCC-Stadium bestimmt (siehe Anhang 7.1). Abbildung 1 zeigt die Aufteilung des Gesamtkollektivs je AJCC-Stadium bei Erstdiagnose. Der größte Anteil, 69 Patienten (48,3%), konnte dem Stadium III A-C zugeordnet werden. Bei 11 (7,7%) Patienten konnte das AJCC-Stadium aufgrund fehlender Primärtumordaten nicht ermittelt werden.

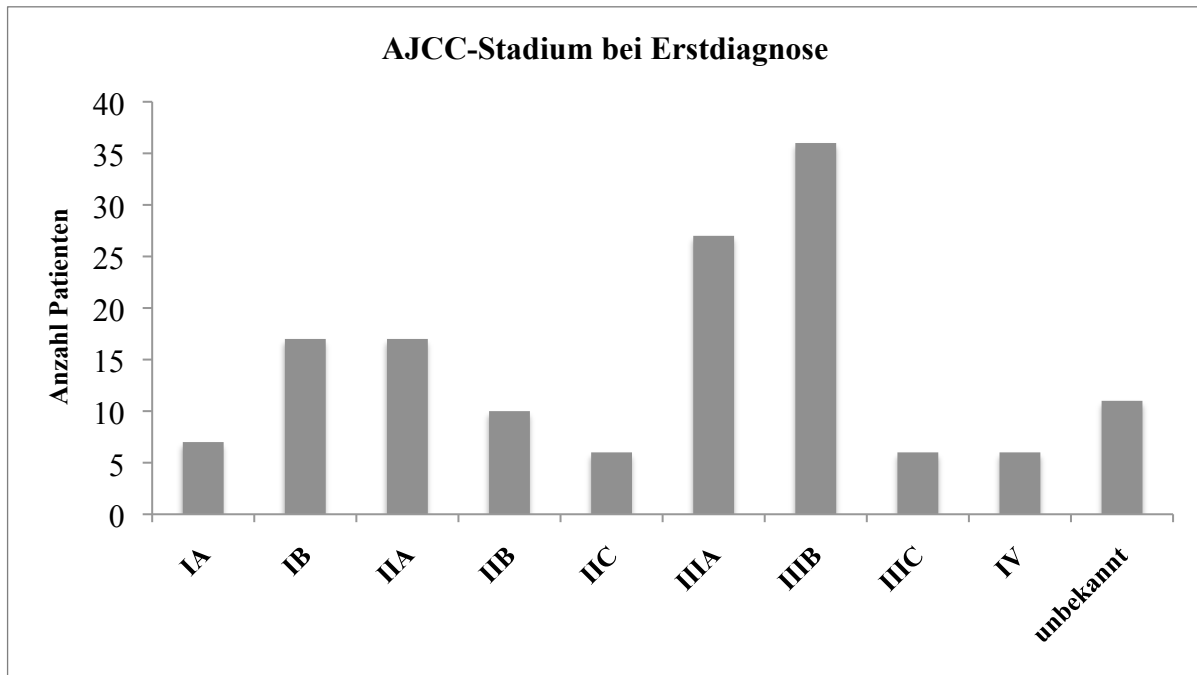


Abbildung 1 Anzahl der Patienten je AJCC-Stadium bei Erstdiagnose eines MMs (n=143)

3.2 Präoperative Parameter

3.2.1 Risikoprofil

Bei einer durchschnittlichen Größe von $173,4 \pm 8,6$ cm und einem durchschnittlichen Gewicht von $78,5 \pm 15,3$ kg ergab sich ein BMI von $26 \pm 4,2$ als Mittelwert für das Gesamtkollektiv.

Von 143 Patienten wiesen 122 (85,3%) Patienten einen oder mehrere Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen auf. Hierbei war der Hypertonus am häufigsten vertreten (46,9%), welcher meistens medikamentös eingestellt war. 5 (3,5%) Patienten gaben trotz eines ärztlich diagnostizierten Hypertonus keine Medikamenteneinnahme an. Tabelle 3 zeigt alle Risikofaktoren und deren Auftreten im Gesamtkollektiv (Mehrfachnennungen möglich). Es ergaben sich bezüglich der Vorerkrankungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Untergruppen.

Risikofaktor / Begleiterkrankungen	Anzahl der Patienten n (%)
Nikotinabusus	37 (25,9%)
Alkoholabusus	1 (0,7%)
kardiovaskuläre Erkrankungen	34 (23,8%)
Hypertonus	67 (46,9%)
pulmonale Erkrankungen	15 (10,8%)
renale Erkrankungen	24 (16,8%)
Diabetes mellitus	19 (13,3%)
Erkrankungen der Schilddrüse	21 (14,7%)
Erkrankungen der Leber	8 (5,6%)
rheumatische Erkrankungen	21 (14,7%)
Erkrankungen des Darms	5 (3,5%)
Medikamenteneinnahme	94 (65,7%)
Zweitumor	17 (11,9%)

Tabelle 3 Auftreten und Häufigkeit von Risikofaktoren und/oder Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv (n=143) (Mehrfachnennungen möglich)

3.2.2 POSSUM physiological Score

Präoperativ wurde neben den Begleiterkrankungen der POSSUM phys. Score erhoben.

Der POSSUM phys. Score konnte für alle Patienten ermittelt werden. Es ergab sich ein Mittelwert von $16,6 \pm 4,8$ Punkten. Der niedrigste POSSUM phys. Score lag bei 12 und der höchste bei 42 Punkten (siehe Abbildung 2). Zur Punktevergabe siehe im Anhang 7.2.1.

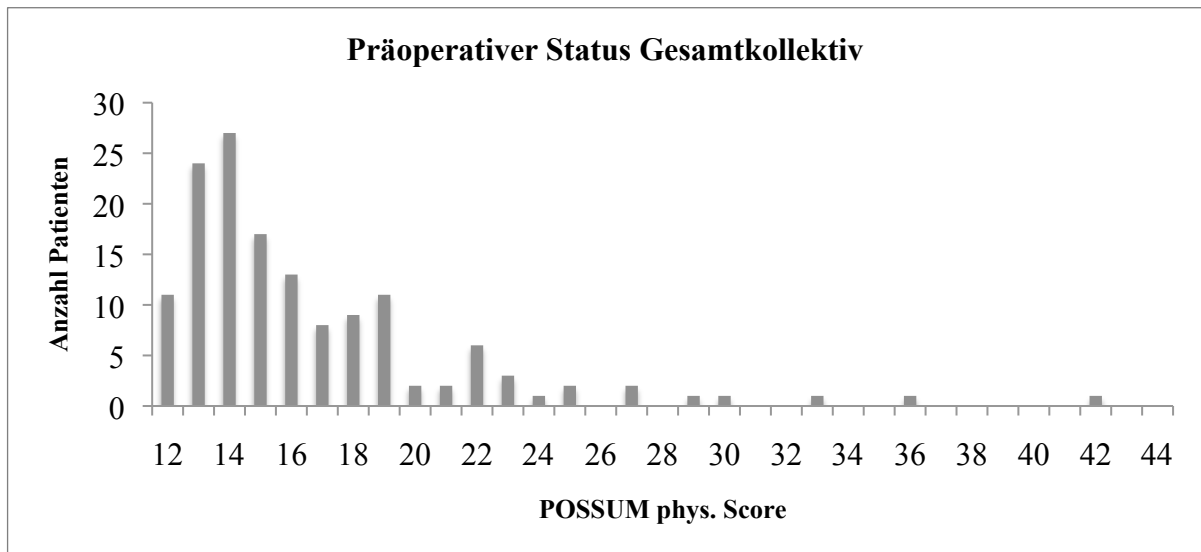


Abbildung 2 Verteilung des Gesamtkollektivs nach dem POSSUM phys. Score (n=143)

Die Abbildung 3 zeigt die Verteilung des POSSUM phys. Score bei Indikation zur CLND bzw. TLND. Im Vergleich war der durchschnittliche POSSUM phys. Score der Patienten vor CLND um 1,6 Punkte niedriger ($p=0,03$) als bei den Patienten, die eine TLND erhielten (CLND 15,1 vs. TLND 17,7 Punkte). Die Kohorte der LDC lag im Durchschnitt bei 19,3 Punkten und hatte damit einen signifikant höheren durchschnittlichen POSSUM phys. Score im Vergleich zur CLND ($p=0,002$).

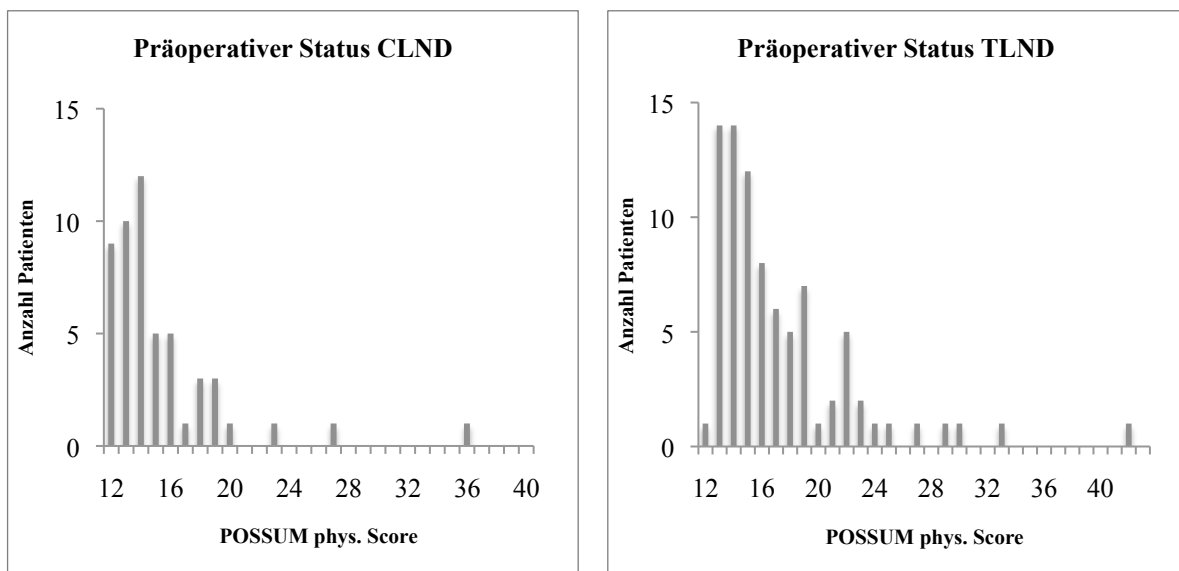


Abbildung 3 Verteilung der Patienten bei CLND (n=52) und TLND (n=84) nach dem POSSUM phys. Score

Abbildung 4 stellt sowohl die Mittelwerte des POSSUM phys. Scores als auch des POSSUM op. Scores (siehe 3.3.3) im Gesamtkollektiv sowie getrennt nach Operationsindikation dar.

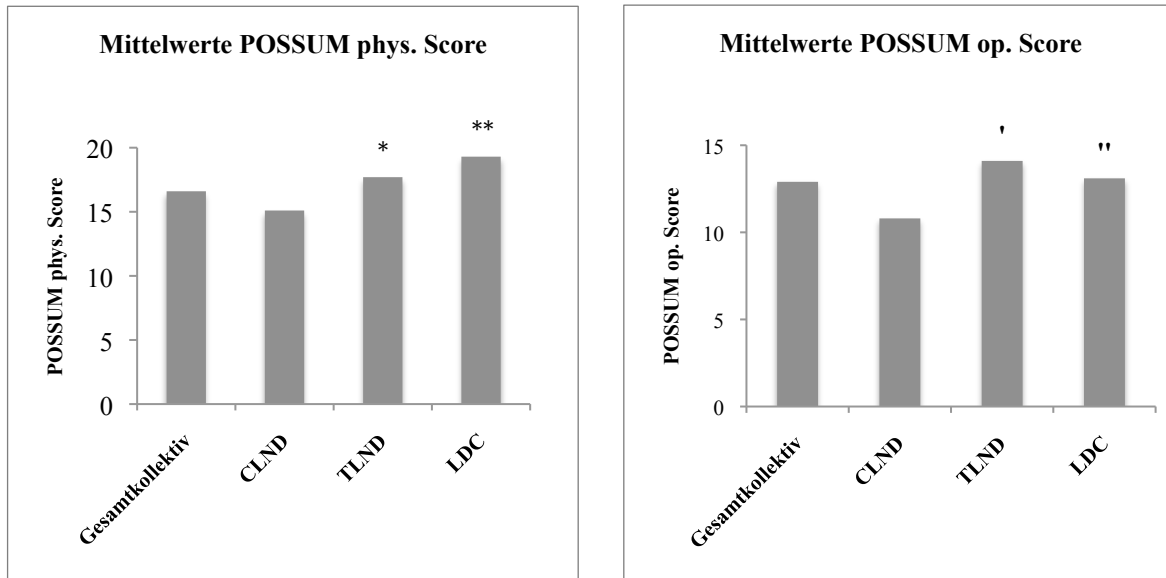


Abbildung 4 Mittelwerte des POSSUM phys. Scores und POSSUM op. Scores im Gesamtkollektiv ($n=143$) sowie bei CLND ($n=52$), TLND ($n=84$) und LDC ($n=7$); p -Wert jeweils berechnet zwischen CLND und TLND sowie CLND und LDC (* $p=0,03$, ** $p=0,002$, ' $p=0,02$, '' $p=0,04$)

3.3 Operationen

3.3.1 Operationsindikation

Die Operationsindikation wurde bei 84 Patienten (64,3%) aufgrund des klinischen Verdachtes von Metastasen in der regionären Lymphknotenstation im Sinne einer TLND gestellt. Bei 40 (47,6%) dieser 84 Patienten wurde der Verdacht auf Lymphknotenfiliae durch eine Feinnadelpunktion oder elektive Lymphknotenexstirpation bestätigt. In 52 (36,4%) Fällen wurde die Lymphknotenmetastasierung durch eine SLNB diagnostiziert. Die Patienten, bei denen eine SLNB durchgeführt wurde, wurden im Durchschnitt 33 Tage nach der Diagnose eines positiven SNs in die Chirurgie überwiesen und daraufhin operiert (CLND). Bei 7 (4,9%) Patienten lag ein Rezidiv in der voroperierten Lymphknotenstation vor und es wurde in palliativer Absicht im Sinne einer LDC erneut operiert (siehe Abbildung 5).

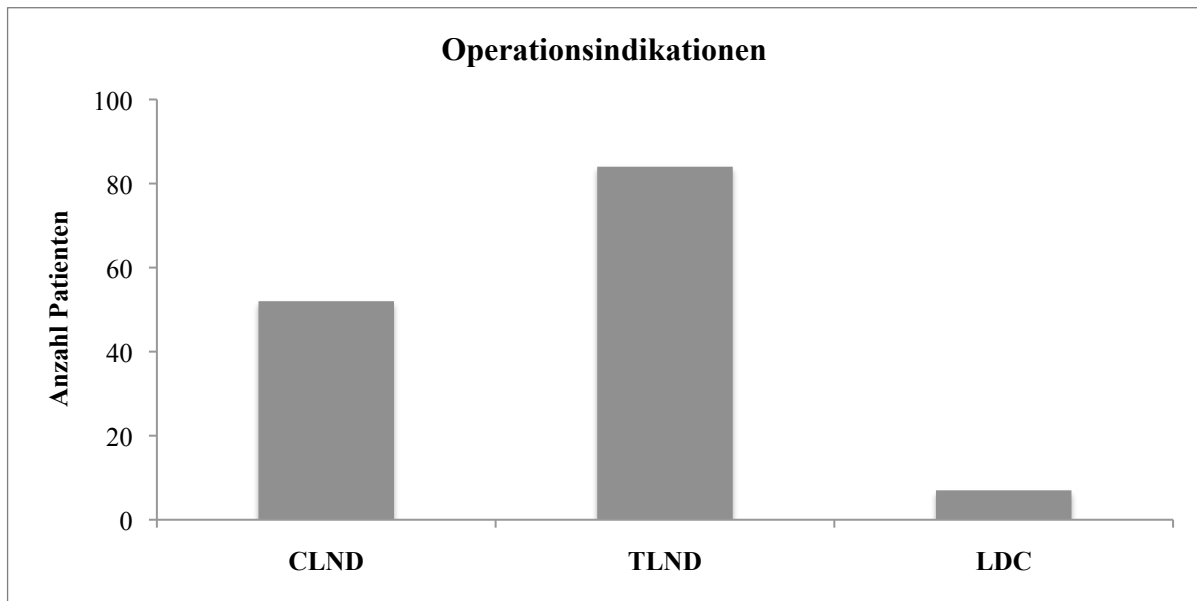


Abbildung 5 Verteilung des Gesamtkollektivs ($n=143$) nach Operationsindikationen in die Untergruppen CLND ($n=52$), TLND ($n=84$) und LDC ($n=7$)

3.3.2 Angaben zur Operation

Die Operationen dauerten zwischen 15 und 340 Minuten mit einem Durchschnitt von 139,2 min \pm 64,6 min. Tabelle 4 stellt die Lokalisation der LAE, den histopathologischen Befund (Anzahl der entfernten und befallenen Lymphknoten) sowie die durchschnittliche Liegedauer der Drainage und die Krankenhausverweildauer in Tagen dar. In 50 (35%) Fällen konnten histologisch keine Metastasen des MMs in dem Resektat entdeckt werden. Alle anderen 93 (65%) Patienten wiesen mikro – oder makroskopische Metastasen ihres Primärtumors in der regionären Lymphknotenstation auf. In 137 (95,8%) Fällen wurden eine oder mehrere Drainagen eingelegt, während bei 6 (4,2%) Patienten die Wunde ohne Einlage einer Drainage verschlossen wurde. Bei den Drainagen handelte es sich entweder um Easyflow-Drainagen oder Redons; sie wurden zur Dokumentation zusammen ausgewertet.

Es ergaben sich bezüglich der operativen Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen außer bezüglich der Anzahl der befallenen Lymphknoten. Mit 3,4 Lymphknoten war die Tumorlast bei TLND signifikant höher ($p=0,002$) als bei CLND.

	Total n (%)	CLND n (%)	TLND n (%)	LDC n (%)
Lokalisation LAE				
Leiste (inguinal+ilioinguinal)	75 (52,4)	29 (55,8)	41 (48,8)	5 (71,4)
Axilla	68 (47,6)	23 (44,2)	43 (51,2)	2 (28,6)
durchschnittliche Anzahl LK entfernte LK (Bereich)	12,1 (1-45)	12,9 (2-14)	11,5 (1-45)	14,3 (3-23)
befallene LK	2,7	1	3,4	8,2
Drainagezug nach Tagen Durchschnitt (Bereich)	9 (1-37)	9,3 (1-37)	9,2 (1-23)	3,9 (2-10)
Krankenhausliegedauer Tage Durchschnitt (Bereich)	9,2 (1-44)	10,4 (3-44)	8,6 (1-33)	6,7 (3-15)

Tabelle 4 Lokalisation der LAE, histopathologischer Befund, Drainagezug und Krankenhausverweildauer im Gesamtkollektiv (n=143) sowie getrennt nach CLND (n=52), TLND (n=84) und LDC (n=7)

3.3.3 POSSUM operative severity Score

Der POSSUM op. Score konnte für alle Patienten ermittelt werden. Im Durchschnitt wurden $12,9 \pm 3,5$ Punkte berechnet. Der niedrigste POSSUM op. Score lag bei 7 Punkten, der höchste bei 25 Punkten (siehe Anhang 7.2.2). Abbildung 6 zeigt die Verteilung des Gesamtkollektivs nach dem POSSUM op. Score.

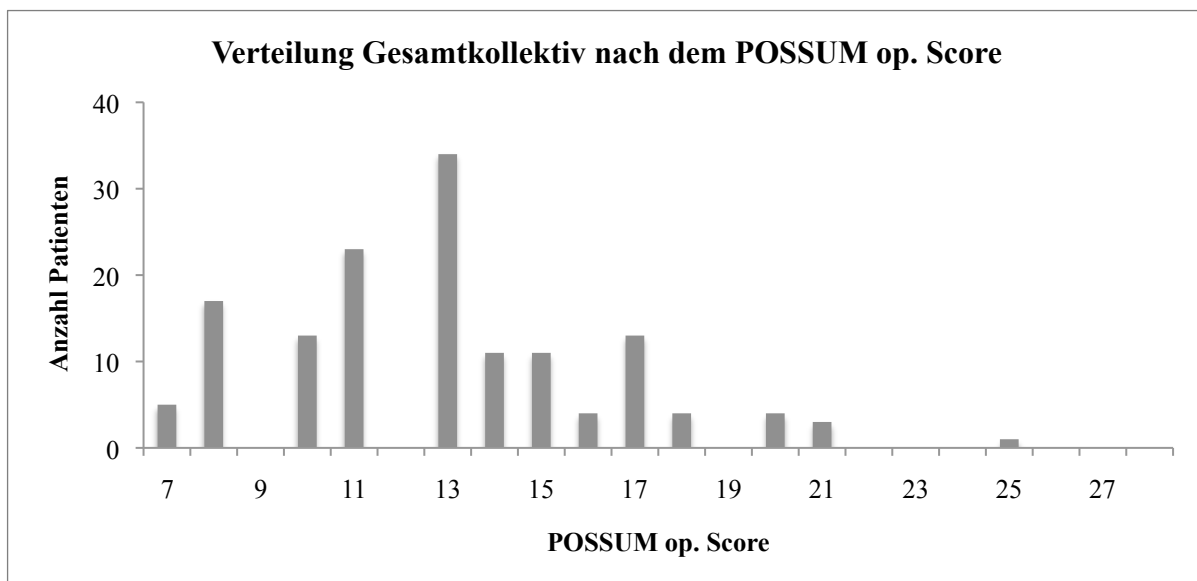


Abbildung 6 Verteilung des Gesamtkollektivs nach dem POSSUM op. Score (n=143)

Vergleicht man den durchschnittlichen POSSUM op. Score der Patienten bei CLND mit dem op. Score bei TLND, so lag dieser 3,3 Punkte niedriger (CLND 10,8 vs. TLND 14,1 Punkte) ($p=0,02$). Der mittlere op. Score bei LDC lag bei 13,1 Punkten (siehe Abbildung 4 bei POSSUM phys. Score) und ist damit signifikant höher als bei CLND ($p=0,04$).

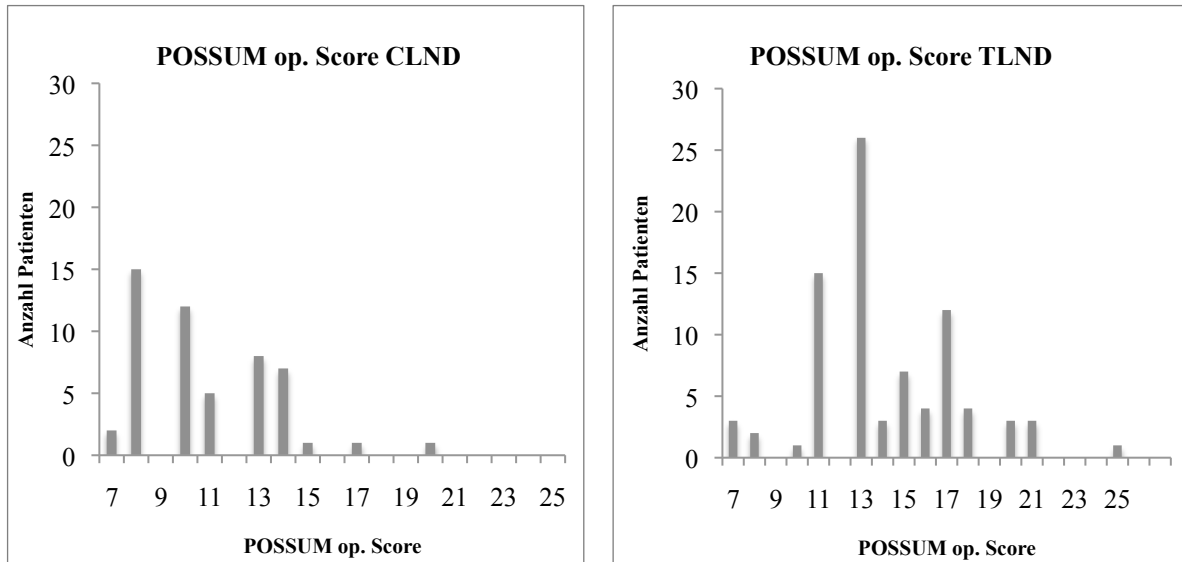


Abbildung 7 Verteilung der Patienten bei CLND ($n=52$) und TLND ($n=84$) nach dem POSSUM op. Score

3.4 Postoperativer Verlauf

3.4.1 Morbidität

Bei 46 Patienten traten während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes Komplikationen auf, so dass sich eine Morbiditätsrate von 32,2% ergab.

Der Großteil der Komplikationen trat im Operationsgebiet auf (30,1%). 3 (2,1%) Patienten wiesen systemische Komplikationen, wie eine Pneumonie oder einen Harnwegsinfekt, auf. Die übrigen 97 (67,8%) Patienten erlebten einen komplikationslosen Krankenhausaufenthalt.

Betrachtet man die Komplikationsrate der einzelnen Gruppen, so war die Overall Wound Complication Rate (OWCR), d.h. die eingriffsspezifische Komplikationsrate, signifikant unterschiedlich ($p=0,04$) zwischen CLND (40,4%) und TLND (28,1%). Vor allem Wundinfektionen (25% CLND vs. 11,1% TLND) und eine verzögerte Wundheilung (38,5% CLND vs. 19% TLND) traten nach CLND häufiger auf. Tabelle 5 stellt die jeweiligen Morbiditätsraten dar. Der p-Wert bezieht sich jeweils auf die Differenz der Ergebnisse zwischen CLND und TLND.

Ergebnisse

	Gesamt n (%)	CLND n (%)	TLND n (%)	LDC n (%)	p-Wert*
Gesamtkomplikationsrate	46 (32,2)	21 (40,4)	24 (28,6)	1 (14,3)	0,04
Overall wound complication rate (OWCR)	43 (30,1)	20 (38,5)	22 (26,2)	1 (14,3)	0,04
Wundinfektion	24 (16,8)	13 (25)	10 (11,9)	1 (14,3)	0,03
Serom	16 (11,2)	8 (15,4)	7 (8,3)	1 (14,3)	0,05
Abszess	7 (4,9)	4 (7,7)	3 (3,6)	0 (0)	n.s.
verzögerte Wundheilung	37 (25,9)	20 (38,5)	16 (19)	1 (14,3)	0,03
Hämatom	5 (3,5)	2 (3,8)	3 (3,6)	0 (0)	n.s.
Lymphfistel	4 (2,8)	0 (0)	4 (4,8)	0 (0)	n.s.
Ödem	14 (9,8)	8 (15,4)	5 (6)	1 (14,3)	0,05
Hautnekrosen	8 (5,6)	5 (9,6)	2 (2,4)	1 (14,3)	n.s.
Re-Intervention	27 (18,9)	12 (23,1)	14 (16,7)	1 (14,3)	n.s.

*Tabelle 5 Postoperative Morbidität und eingriffsspezifische Komplikationen im Gesamtkollektiv (n=143) und getrennt nach CLND (n=52), TLND (n= 84) und LDC (n=7) *p-Wert berechnet zwischen CLND und TLND*

Bei 27 (18,9%) der Patienten mit Wundheilungsstörungen wurde eine zweite, chirurgische Intervention durchgeführt. Dieser Eingriff war je nach Art der Komplikation eine Wundrevision mit Nekrosenabtragung, Hämatomausräumung, Punktion eines Seroms oder Abszessspaltung. Tabelle 6 zeigt die Art und Anzahl der Wundrevisionen, wobei Mehrfachnennungen möglich sind.

Art der Intervention	CLND	TLND	LDC	Gesamtanzahl
Abszessspaltung	2	3	1	6
Spülung	4	3	1	8
Nekrosenabtragung	1	2	1	4
Blutstillung und Hämatomausräumung	2	3	-	5
Punktion eines Seroms	1	2	-	3
Einlage einer Drainage	3	2	-	5

Tabelle 6 Art und Anzahl der Wundrevisionen nach CLND (n=52), TLND (n=84) und LDC (n=7) sowie die Gesamtanzahl der jeweiligen Intervention (Mehrfachnennungen möglich)

3.4.2 POSSUM Score bei Patienten mit eingriffsspezifischen Komplikationen

Es wurde geprüft, ob ein Zusammenhang besteht zwischen dem POSSUM Score der Patienten mit Wundheilungsstörungen und dem POSSUM Score der Patienten ohne eingriffsspezifische Komplikationen. Hierbei wurde sowohl der POSSUM phys. Score als auch der POSSUM op. Score betrachtet. Da einige Patienten mehrere Komplikationen erlitten, wurde je Komplikation ein Vergleich gezogen zwischen den Werten von Patienten mit mindestens einer dieser Komplikationen und den Werten von Patienten, die keine der eingriffsspezifischen Komplikationen aufwiesen.

Betrachtet man das Ergebnis bei der „verzögerten Wundheilung“, so ist kein signifikanter Unterschied zwischen den POSSUM Score Werten aufgefallen. Eine verzögerte Wundheilung trat bei 37 (25,9%) Fällen auf. Der POSSUM phys. Score dieser Patienten betrug im Median 15. Die Patienten ohne verzögerte Wundheilung wiesen ebenso einen medianen POSSUM phys. Score von 15 auf. Eine ähnliche Situation trat beim Vergleich des POSSUM op. Scores ein. Hier lag der Score im Median bei 14 für Patienten mit verzögerter Wundheilung und bei 13 für Patienten ohne diese Komplikation (siehe Abbildung 8). Damit konnte sowohl für den POSSUM phys. Score als auch für den POSSUM op. Score kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Patienten mit verzögerter Wundheilung und den Werten der Patienten ohne diese Komplikation nachgewiesen werden.

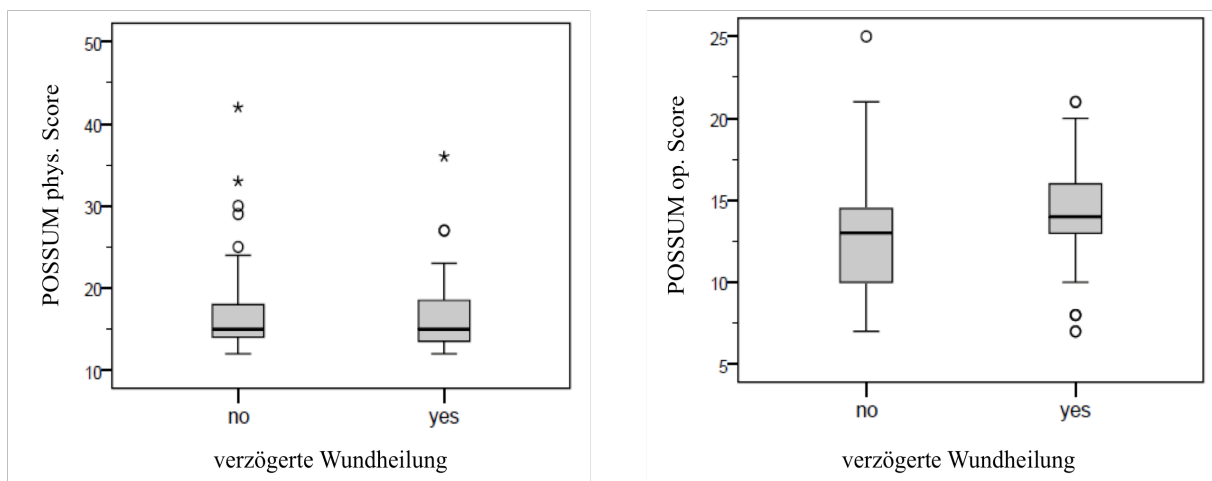


Abbildung 8 Vergleich des POSSUM phys. Scores und des POSSUM op. Scores von Patienten mit verzögerter Wundheilung (n=37) mit den Score Werten von Patienten ohne verzögerte Wundheilung (n=106)

Ergebnisse

Abbildung 9 zeigt einen weiteren Vergleich des POSSUM Scores von Patienten, die ein Serom ausbildeten (n=16) mit Patienten ohne Ausbildung eines Seroms (n=127). Auch hier konnte für beide POSSUM Subscore Werte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der POSSUM phys. Score lag sowohl bei Patienten mit Serom als auch bei Patienten ohne Serom im Median bei 15. Der POSSUM op. Score wies eine nicht signifikante Differenz von 0,5 auf (kein Serom 13 vs. Serom 13,5 Punkte).

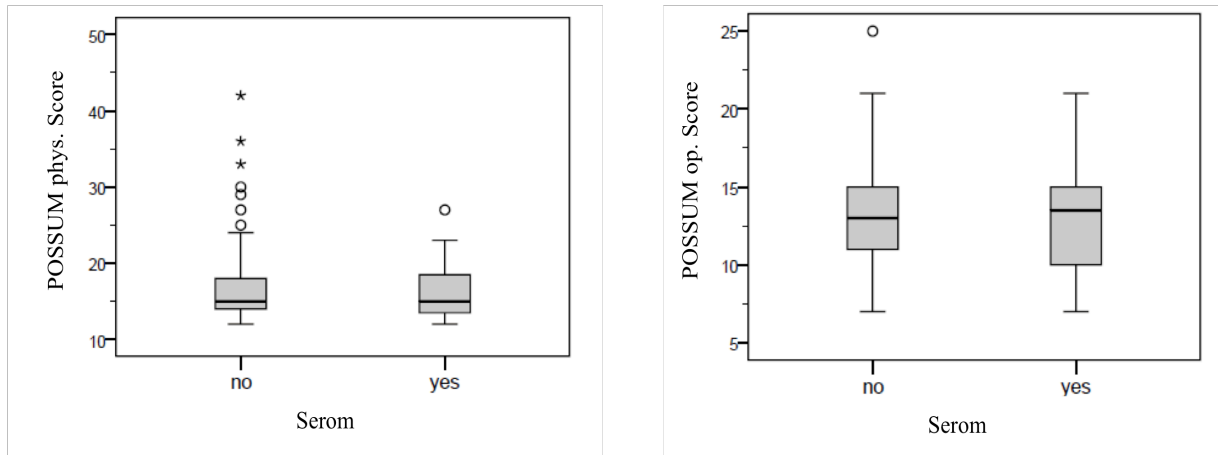


Abbildung 9 Vergleich des POSSUM phys. Scores und des POSSUM OP Scores von Patienten mit Serom (n=16) mit den Score Werten von Patienten ohne Serom (n=127)

Ebenso die Wundinfektion sowie die Hämatomenstehung zeigten statistisch keine signifikanten Unterschiede des POSSUM phys. - und op. Scores zwischen Patienten mit bzw. ohne eine dieser Komplikationen (siehe Abbildung 10 und Abbildung 11).

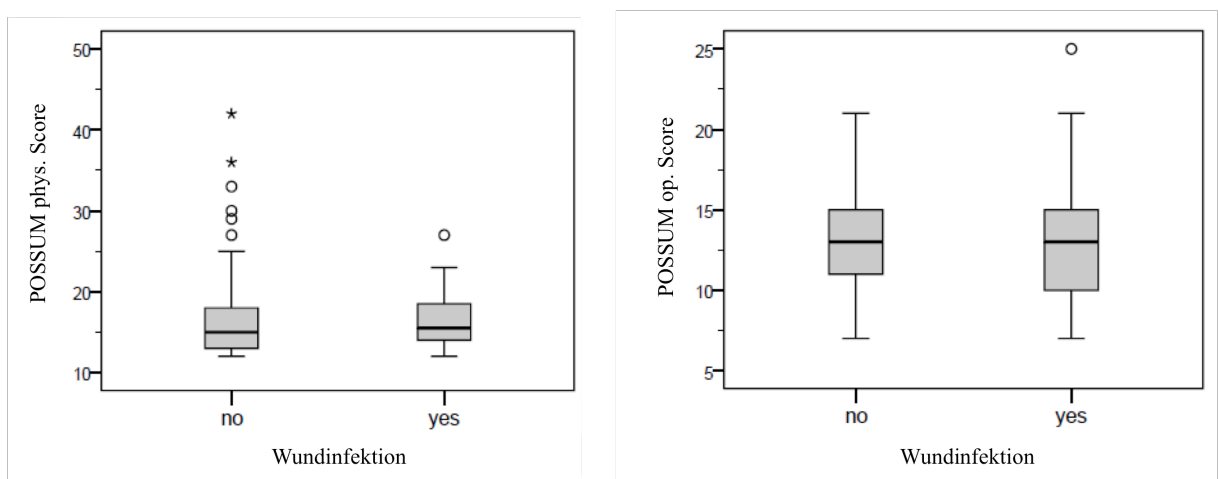


Abbildung 10 Vergleich des POSSUM phys. Scores und des POSSUM op. Scores von Patienten mit Wundinfektion (n=24) mit den Score Werten von Patienten ohne Wundinfektion (n=119)

Ergebnisse

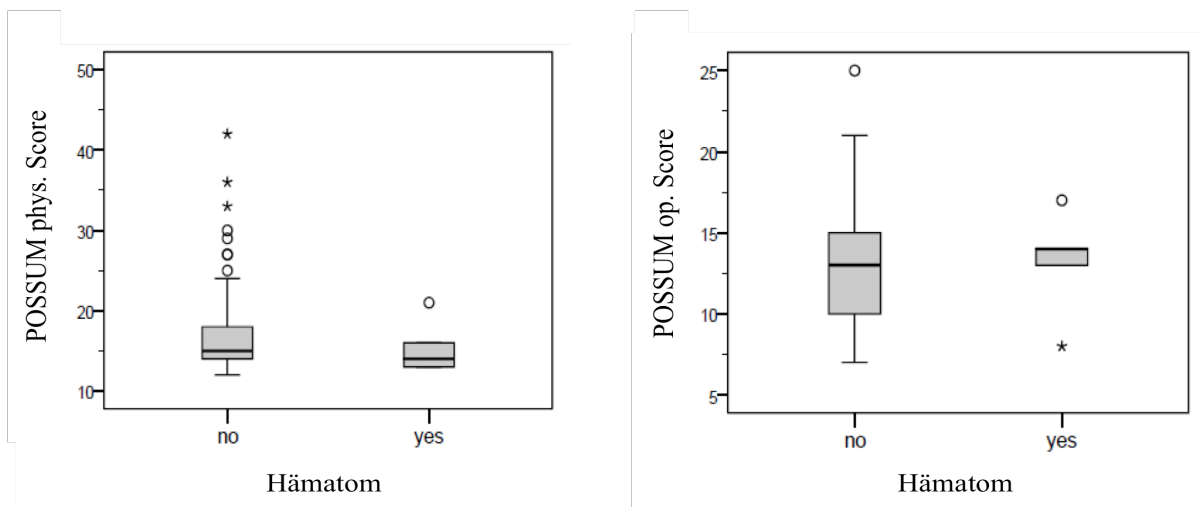


Abbildung 11 Vergleich des POSSUM phys. Scores und des POSSUM op. Scores von Patienten mit Hämatom ($n=5$) mit den Score Werten von Patienten ohne Hämatom ($n=138$)

Weiterhin wurden die Werte der Patienten, die eine erneute chirurgische Intervention benötigten, ausgewertet. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem POSSUM phys. Score und dem POSSUM op. Score der Patientengruppen festgestellt werden (siehe Abbildung 12). Der mediane POSSUM phys. Score betrug 15 bei Patienten ohne Re-Intervention und 14 bei Patienten mit erneutem Eingriff. Ebenso unterschied sich der POSSUM op. Score im Median um einen Punkt (ohne Re-Intervention 13 vs. mit Re-Intervention 14 Punkte).

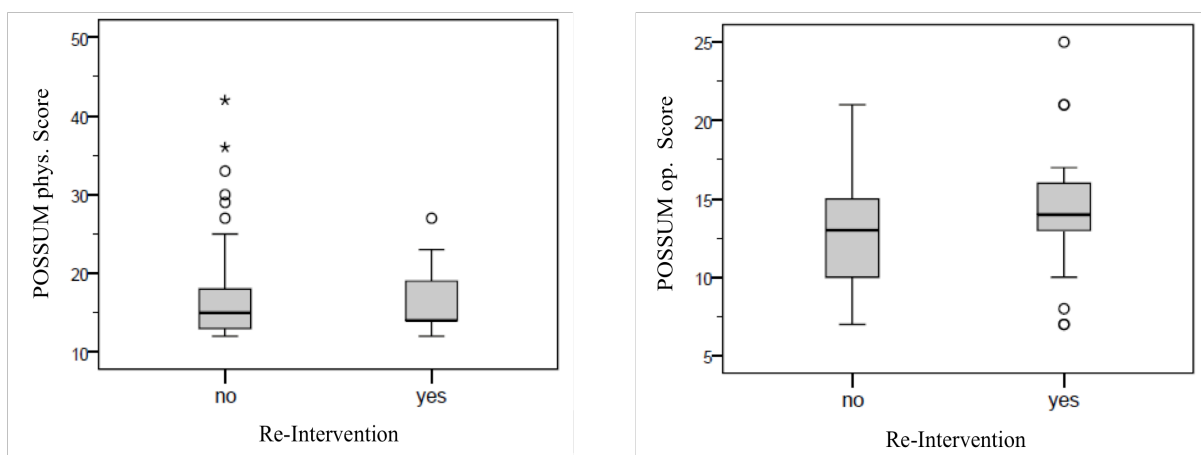


Abbildung 12 Vergleich des POSSUM phys. Scores und des POSSUM op. Scores von Patienten mit Re-Intervention ($n=27$) mit den jeweiligen Score Werten von Patienten ohne Re-Intervention ($n=116$)

3.4.3 Mögliche Risikofaktoren für eine postoperative Komplikation

Die folgende Tabelle stellt mögliche Risikofaktoren dar, welche die Komplikationen im Operationsgebiet beeinflussen könnten. Es wurden die Werte der Patienten, die eine postoperative Komplikation entwickelten, mit Werten der Patienten ohne Komplikationen verglichen. Als signifikant zeigten sich die Anzahl an entfernten - und befallenen Lymphknoten sowie die Leiste als Operationsgebiet der LAE. Der BMI sowie der POSSUM Score mit den beiden POSSUM Subscores konnten nicht als signifikante Risikofaktoren für eine erhöhte Morbidität identifiziert werden.

	Patienten mit Komplikationen	Patienten ohne Komplikationen	p-Wert*
Durchschnittliche Anzahl an entnommenen Lymphknoten	16,4	10,8	0,02
befallenen Lymphknoten (%)	35,1	26,7	0,02
Lokalisation der LAE			
Axilla	15	53	0,04
Leiste (inguinal+ilioinguinal)	36	39	n.s.
BMI	26,1	25,8	n.s.
POSSUM Score	31,4	29,5	n.s.
POSSUM phys. Score	17,3	16,9	n.s.
POSSUM op. Score	13,8	12,5	n.s.

*Tabelle 7 Mögliche Risikofaktoren für eine postoperative Komplikation im Gesamtkollektiv (n=143) *p berechnet zwischen der Kohorte mit Komplikationen und der Kohorte ohne Komplikationen*

3.5 Berechnung der Morbidität und Mortalität durch den POSSUM Score

3.5.1 POSSUM gesamt Score

Der POSSUM gesamt Score wurde durch die Addition des POSSUM phys. und des POSSUM op. Scores ermittelt. Es ergab sich ein Durchschnitt von 29,5 ±18,4 Punkten, wobei minimal 20 und maximal 59 Punkte errechnet wurden (siehe Abbildung 13).

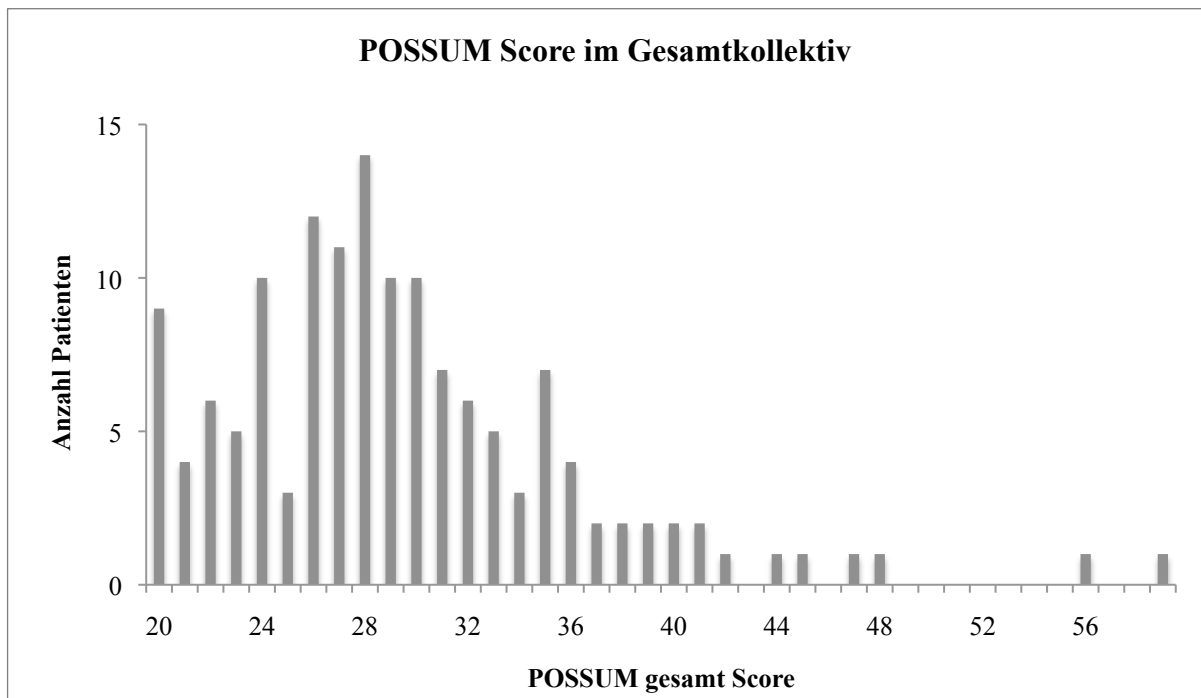


Abbildung 13 Verteilung des Gesamtkollektivs ($n=143$) nach dem POSSUM Gesamt Score (POSSUM phys. + POSSUM op. Score)

Abbildung 14 zeigt die Verteilung des gesamt Scores getrennt nach CLND und TLND. Der Wert des POSSUM gesamt Scores lag bei TLND durchschnittlich 5,3 Punkte höher war damit signifikant größer ($p=0,002$) als bei CLND (CLND 26,1 vs. TLND 31,4 Punkte).

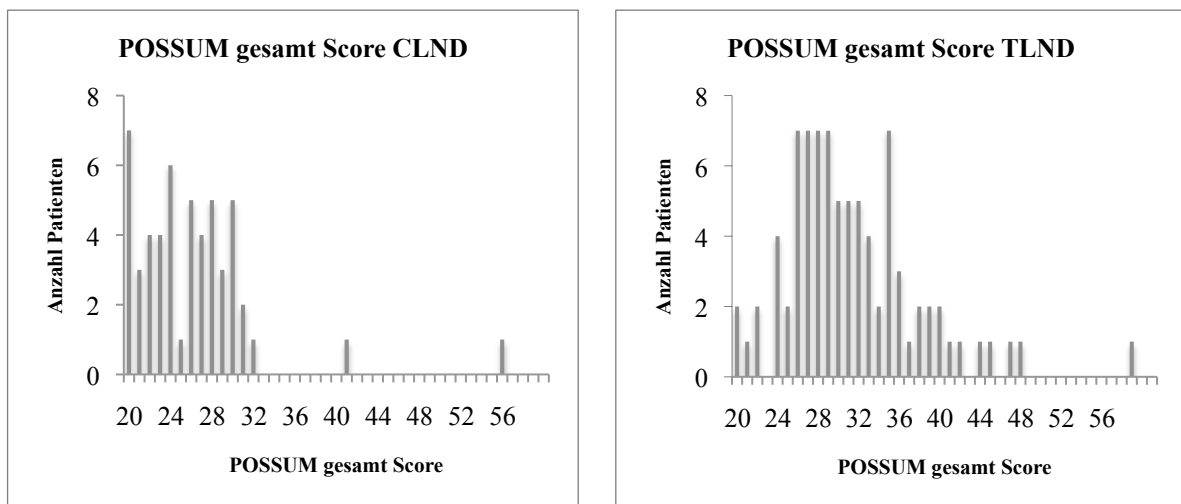


Abbildung 14 Verteilung des POSSUM gesamt Scores bei CLND ($n=52$) und TLND ($n=84$)

3.5.2 Berechnung der Morbidität und Mortalität anhand des POSSUM Scores

Nach Copelands POSSUM Formel (siehe Tabelle 1) wurde die Morbiditätsrate des Gesamtkollektivs berechnet. Es zeigte sich eine durch die POSSUM Formel prognostizierte Morbidität von 32,9%. Die beobachtete Komplikationsrate war etwas niedriger und lag bei 32,2% (siehe Abbildung 15). Ebenso wurde die Morbidität nach CLND, TLND und LDC mithilfe der Formel des POSSUM Scores berechnet und mit der beobachteten Morbidität verglichen. Für Patienten nach CLND prognostizierte der POSSUM Score eine Komplikationsrate von 21,9%. Die beobachtete Rate lag bei 40,4%. Bei TLND lag die geschätzte Morbidität bei 39,3%, allerdings erlitten nur 28,6% eine Komplikation. Für die Patienten mit Rezidiv (LDC) zeigte sich die größte Diskrepanz zwischen errechneter und beobachteter Morbidität. Nach der POSSUM Formel sollte in 43,4% der Fälle eine Komplikation auftreten, während die beobachtete Rate bei 14,3% lag.

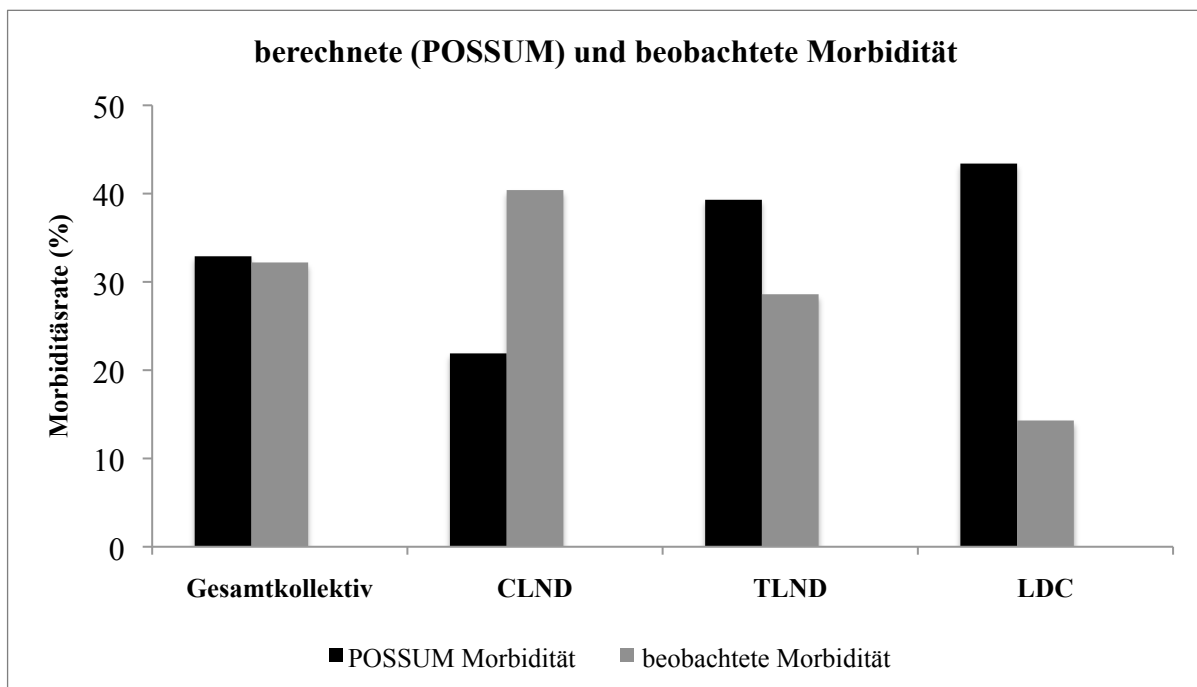


Abbildung 15 berechnete (mittels POSSUM Formel) und beobachtete Morbiditätsrate des Gesamtkollektivs ($n=143$) sowie nach CLND ($n=52$), TLND ($n=84$) und LDC ($n=7$)

Auch die Mortalität wurde mithilfe der POSSUM Formel (siehe Tabelle 1) berechnet. Im Gesamtkollektiv wurde diese auf 8,1% geschätzt. Getrennt nach CLND, TLND und LDC prognostizierte der POSSUM Score die höchste Mortalitätsrate nach TLND (9,98%), gefolgt

von 9,1% nach LDC und 5,1% nach CLND. Die beobachtete Mortalitätsrate lag sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei allen drei Kohorten bei 0%, denn es trat innerhalb von 30 Tagen postoperativ kein Todesfall auf (siehe Abbildung 16).

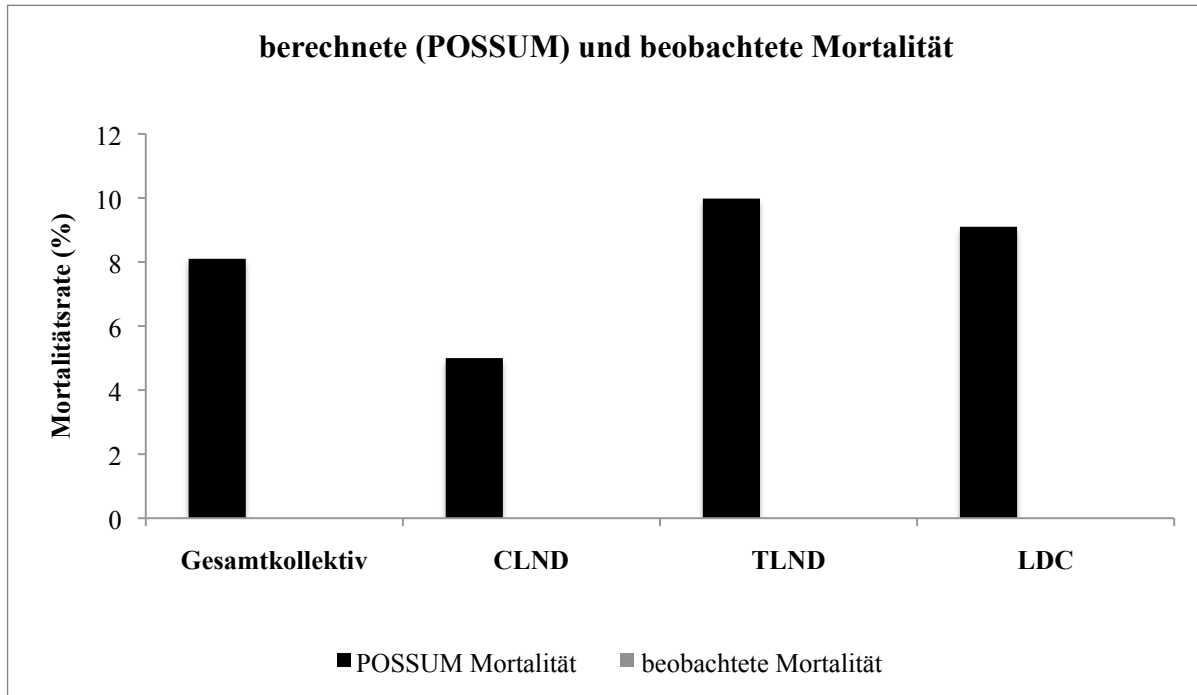


Abbildung 16 berechnete (mittels POSSUM Formel) und beobachtete Mortalitätsrate 30 Tage postoperativ im Gesamtkollektivs ($n=143$) sowie nach CLND ($n=52$), TLND ($n=84$) und LDC ($n=7$)

3.6 Follow-up

Von den $n=143$ Patienten konnten 137 (95,8%) nachgesorgt werden. Bei 6 (4,2%) Patienten lieferte weder der Anruf bei Angehörigen oder dem Hausarzt noch das vermeintlich zugehörige Einwohnermeldeamt eine Auskunft.

Der Nachbeobachtungszeitraum berechnete sich vom Datum der LAE bis zum Zeitpunkt der letzten Kontaktaufnahme zu dem Patienten bzw. bis zum ermittelten Todesdatum bei bereits verstorbenen Patienten. Die mediane Follow-up Zeit lag bei 33 Monaten, der längste Nachsorgezeitraum betrug dabei über 22 Jahre, der kürzeste drei Monate.

3.6.1 Postoperatives Überleben

Die Überlebenszeit (OS) des Gesamtkollektivs nach LAE betrug im Median 28,3 Monate, wobei das Minimum bei drei Monaten lag und die längste Überlebenszeit 270 Monate betrug. Zum Zeitpunkt der Nachsorge lebten 58 (40,6%) der Patienten des Gesamtkollektivs, während 79 (55,2%) bereits verstorben waren. Davon starben 55 (69,6%) Patienten an den Folgen des MMs. Ein (1,3%) Patient ist durch ein Pankreaskarzinom verstorben und bei 23 (29,1%) Patienten war die Todesursache nicht zu ermitteln. In 6 (4,2%) Fällen erbrachte die Nachsorge kein Ergebnis. Die Kaplan-Meier-Analyse in Abbildung 17 stellt das Gesamtüberleben graphisch dar. Es ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von 42% im Gesamtkollektiv.

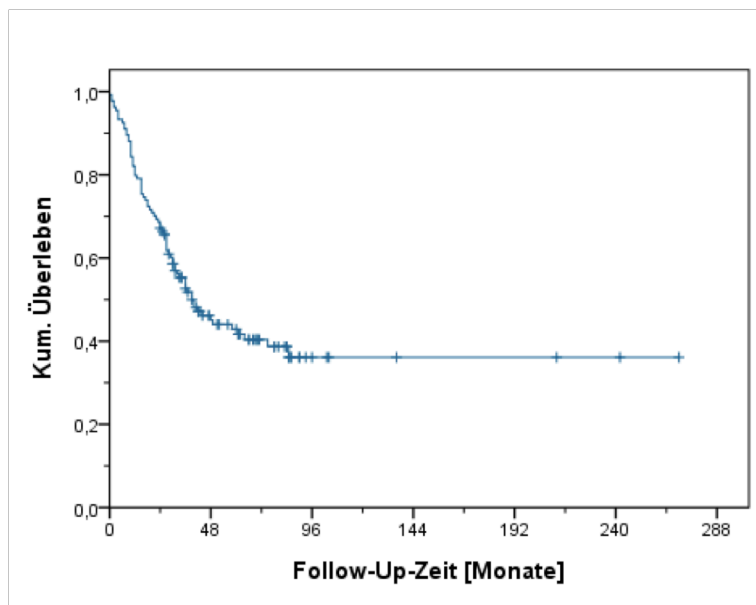


Abbildung 17 *Kaplan-Meier-Analyse des kumulativen Überlebens in Monaten im Gesamtkollektiv (n=143)*

Ebenso wurden die Überlebensraten getrennt nach den jeweiligen Operationsindikationen betrachtet. Das mediane OS nach CLND lag bei 43 Monaten (6-96 Monate). Die Untergruppe TLND wies mit 27 Monaten (3–270 Monate) ein signifikant kürzeres medianes Überleben auf ($p=0,04$). Die kleine Kohorte der LDC zeigte die kürzeste mediane Überlebenszeit mit 15 Monaten (9-34 Monate) und war damit signifikant kürzer als nach CLND ($p=0,01$).

Bei der Ermittlung des Follow-ups lebten nach CLND 29 (55,8%) Patienten, während 21 (40,4%) bereits gestorben waren. 12 (57,1%) der Patienten nach CLND verstarben an den Folgen des MMs. Bei 2 (3,8%) Patienten fehlt das Follow-up. Nach TLND (n=84) waren

bereits 52 (61,9%) Patienten verstorben, wovon in 38 (73,1%) Fällen das MM als Todesursache anzusehen ist. Die Kohorte der LDC zeigte die höchste Mortalitätsrate mit 85,7% (6 Patienten). Hiervon ist in fünf Fällen (83,3%) das MM als todesursächlich anzusehen.

Die 5-JÜR betrug nach CLND 55% und war damit signifikant höher ($p=0,04$) als nach TLND mit 35%. Die kleine Gruppe der LDC zeigte ein Gesamtüberleben von 20% nach 36 Monaten ($p=0,01$). Abbildung 18 zeigt die Graphen der Kaplan-Meier-Analyse der einzelnen Gruppen.

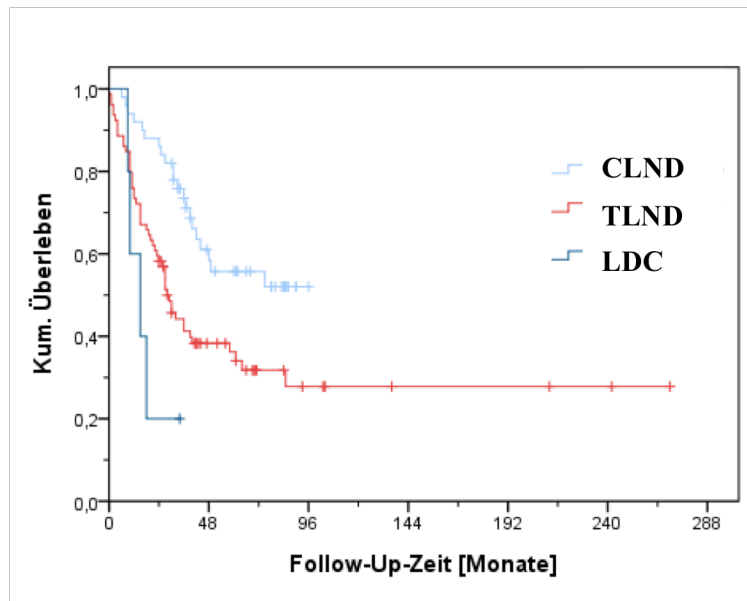


Abbildung 18 Kaplan-Meier-Analyse des kumulativen Überlebens in Monaten nach CLND ($n=52$), TLND ($n=84$) und LDC ($n=7$)

3.6.2 Rezidive

Die Dokumentation der Rezidive richtet sich jeweils nach dem zuerst aufgetretenen Rezidiv nach der LAE, sofern präoperativ kein Hinweis auf Fernmetastasen vorlag. Die Kohorte der LDC wird somit in diesem Absatz nicht bewertet, da zum Operationszeitpunkt der LAE bereits Metastasen vorhanden waren. Das rezidiv-freie Überleben (DFS) des Kollektivs CLND+TLND ($n=136$) lag im Median bei 12,8 Monaten (0-66 Monate). Bei 100 (73,5%) dieser Patienten konnte nach der LAE ein Rezidiv diagnostiziert werden. In 5 (3,7%) Fällen waren keine ausreichenden Daten vorhanden. 38 (65,5%) der 58 lebenden Patienten waren zum Zeitpunkt des Follow-ups rezidivfrei. Es ergab sich ein 5-Jahres-DFS von 28%. Die Kaplan-Meier-Analyse in Abbildung 19 stellt das rezidivfreie Überleben von CLND und TLND als ein Kollektiv graphisch dar.

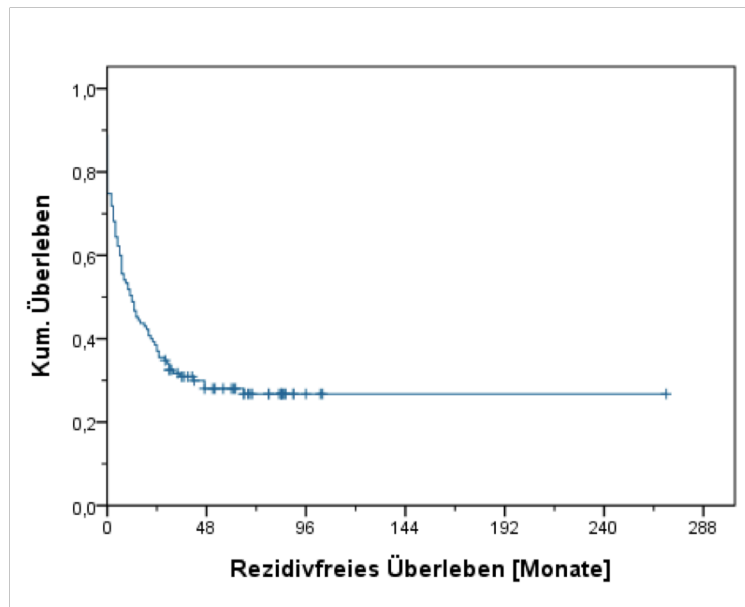


Abbildung 19 Rezidivfreies Überleben des Gesamtkollektivs ($n=136$) in Monaten

Betrachtet man die Untergruppen getrennt, so betrug das DFS nach CLND im Median 31,5 Monate (2-96 Monate). Nach TLND dagegen war das DFS signifikant kürzer ($p=0,02$), es lag im Median bei 7 Monaten (1–270 Monate). Die Kaplan-Meier-Analyse in *Abbildung 20* zeigt ein 5-Jahres-DFS von 50% nach CLND. Im Vergleich dazu lag das 5-Jahres-DFS bei 18% nach TLND.

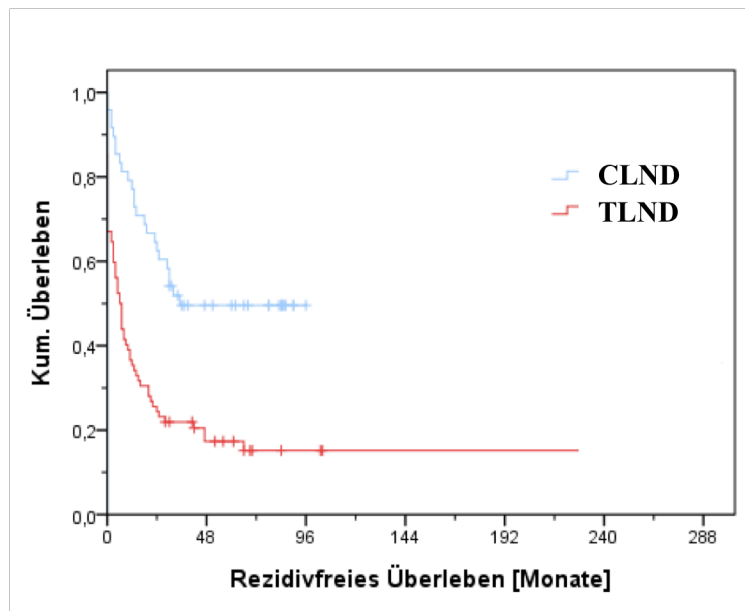


Abbildung 20 Rezidivfreies Überleben nach CLND ($n=52$) und TLND ($n=84$) in Monaten

4 Diskussion

Die Lymphadenektomie (LAE) bei Patienten mit malignem Melanom (MM) wird derzeit in verschiedenen Stadien der Lymphknotenmetastasierung durchgeführt: bei Nachweis eines positiven SNs und damit Indikation zur CLND, bei klinisch tastbaren Lymphknotenmetastasen und nachfolgender TLND und bei Diagnose eines Rezidivs und Indikation zur LDC. Je nach Lokalisation des MMs geschieht dies im Sinne einer regionären Lymphknotendissektion als axilläre, (ilio-)inguinale oder nuchale LAE [11].

Die LAE ist ein vermeintlich kleiner operativer Eingriff, der jedoch mit einer beträchtlichen Komplikationsrate einhergeht. In der Literatur findet man bezüglich der Morbidität nach LAE Angaben von 19,9 bis zu 51% [24, 27-30, 62]. Ein Vergleich der Untersuchungen gestaltet sich schwierig, da oft eine detaillierte Dokumentation der präoperativen Parameter der Patienten, welche die Morbidität beeinflussen könnten, fehlt. Ebenso ist zu bedenken, dass postoperative Komplikationen unterschiedlich definiert werden sowie operative Bedingungen voneinander abweichen.

Bestandteil dieser Arbeit war es zum einen die Morbiditätsrate in unserem Patientenkollektiv zu bestimmen und mit Angaben aus der Literatur zu vergleichen. Des Weiteren sollte mithilfe des POSSUM Scores die Morbidität und Mortalität nach CLND, TLND und LDC berechnet werden. Der POSSUM Score beinhaltet präoperative und operative Fakten und gilt als ein objektives Bewertungssystem, welches durch ein einfaches Punktesystem Risikopatienten bereits präoperativ identifizieren und zugleich als Score-System eine Vergleichbarkeit schaffen kann. Die prognostische Fähigkeit des POSSUM Scores wurde bereits in vielen anderen operativen Fachgebieten wie z.B. Kolorektalchirurgie, Urologie oder Orthopädie nachgewiesen und sollte nun in dieser Studie erstmals in Zusammenhang mit der LAE bei MM geprüft werden [46, 47, 50-52].

Weiterhin sollte das rezidiv-freie Überleben (DFS) und die Überlebensrate (OS) nach CLND, TLND und LDC untersucht und verglichen werden. Der therapeutische Benefit der frühen Entfernung der Lymphknoten (CLND) ist bis heute umstritten und nach wie vor wird kontrovers diskutiert, ob die CLND überhaupt einen Überlebensvorteil birgt gegenüber Patienten, die sich bereits in einem fortgeschrittenem Stadium der Lymphknotenmetastasierung (TLND und LDC) befinden [34, 54, 55].

4.1 Postoperative Morbidität

Die postoperative Morbidität des untersuchten Gesamtkollektivs lag bei 32,2%. Diese Komplikationsrate beinhaltet sowohl systemische als auch eingriffsspezifische Komplikationen. Die OWCR, d.h. die eingriffsspezifische Komplikationsrate, lag im Gesamtkollektiv bei 30,1%. Es traten somit nur sehr selten systemische Komplikationen, wie z.B. Pneumonien oder Harnwegsinfekte auf; der Großteil der Komplikationen betraf das Operationsgebiet. Die LAE ist demnach ein Eingriff mit einer beachtlichen Komplikationsrate und die Indikation zu dieser Operation sollte umso genauer abgewogen werden. Es ist daher von großer Wichtigkeit die Morbidität der beiden - nach Indikation getrennten - Gruppen CLND und TLND zu untersuchen und zu vergleichen. Die Kohorte der LDC ist in dieser Studie zu klein für eine signifikante Aussage und wurde im Vergleich ausgeschlossen.

Bezüglich der eingriffsspezifischen Komplikationen traten in den untersuchten Gruppen erhebliche Differenzen auf. Das Auftreten von Wundheilungsstörungen war nach CLND (38,5%) signifikant höher ($p=0.04$) als nach TLND (26,2%). So z.B. bei „Wundinfektion“ (25% CLND vs. 11,9% TLND), „Serom“ (15,4% vs. 8,3%) und „verzögerte Wundheilung“ (38,5% vs. 19%). Es stellt sich die Frage nach den Ursachen der unterschiedlichen Morbiditätsraten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Kohorte der CLND laut POSSUM phys. Score präoperativ sogar in einer besseren körperlichen Verfassung war. Sie weist mit 15,1 Punkten den durchschnittlich niedrigsten Wert auf (siehe Abbildung 4).

Einer der Risikofaktoren für das Auftreten einer Wundheilungsstörung nach CLND könnte die vorherige SLNB darstellen. Denkbar wäre, dass die Wundheilung nach SLNB zum Zeitpunkt der CLND noch nicht abgeschlossen ist und ein zweiter, zeitlich nahe liegender Eingriff das Komplikationsrisiko erhöht. Die SLNB vor CLND scheint ein wesentlicher Risikofaktor zu sein, da trotz des besseren präoperativen Zustandes der Patienten bei CLND die OWCR signifikant höher war als nach TLND. De Vries et al. beobachteten ähnlich differente Komplikationsraten; so lag die Morbidität nach CLND mit 29% signifikant höher als bei der Vergleichsgruppe mit TLND (9%). Die Autoren gaben sowohl die vorherige SLNB als auch die Primärexzision als ursächlich an. Zum einen seien die Lymphgefäße durch mehrere chirurgische Eingriffe wiederholt beschädigt worden, sodass ein suffizienter Lymphabfluss fehle, wodurch unter anderem Serome und Lymphödeme entstünden. Weiterhin erhöhen die aufeinanderfolgenden Operationen die Entstehung von Wundinfektionen, da mit mehrmaligem Eröffnen einer Wunde der Eintritt von Keimen

erleichtert ist [42, 43]. In etwas modifizierter Ausführung zeigte sich in einer anderen Studie vor Entwicklung der SLNB folgender - unseren Ergebnissen entsprechender - Effekt: Patienten, deren Lymphknotenbefall durch eine Exstirpation eines suspekten Lymphknotens nachgewiesen wurde, zeigten bei nachfolgender TLND eine doppelt so hohe Morbidität wie Patienten, die eine TLND aufgrund einer positiven Feinnadelpunktion erhielten [63]. Die Lymphknotenexstirpation ist in diesem Fall mit der SLNB zu vergleichen, da der Eingriff hinsichtlich des chirurgischen Traumas ähnlich ist.

Eine weitere Erklärung für die höhere Morbidität nach CLND könnten die Auswirkungen einer adjuvanten Therapie darstellen. Die Applikation von Interferonen oder anderen Substanzen vor LAE könnte die Wundheilung beeinträchtigen [64]. Die negativen Einflüsse einer systemischen Therapie vor CLND konnten im untersuchten Kollektiv jedoch nicht festgestellt werden. Ein Ansatzpunkt zur Verringerung der Morbiditätsrate ist eventuell in einer intensiveren interdisziplinären Zusammenarbeit zu suchen. Um zwei operative Eingriffe zu vermeiden, wäre es unter Umständen denkbar, den entnommenen SN intraoperativ zu untersuchen (Schnellschnitt), um dann bei positivem Ergebnis die Operation in einem kürzeren Zeitfenster zu vervollständigen. So wird z.B. bei der chirurgischen Therapie des Mammakarzinoms die CLND bei positivem SN in gleicher Sitzung durchgeführt [65]. Weiterhin könnte die Morbiditätsrate reduziert werden, indem adjuvante Therapien erst nach CLND begonnen werden.

Als weiterer Risikofaktor einer erhöhten Morbidität nach LAE gilt der histopathologische Befund. So korreliert ein hoher Anteil an befallenen Lymphknoten mit dem Auftreten einer Wundheilungsstörung [28, 29, 32]. Dies konnte in unserer Studie hinsichtlich des Gesamtkollektivs bestätigt werden. Patienten, die eine eingriffsspezifische Komplikation erlitten, hatten sowohl einen signifikant höheren Anteil an entnommenen ($p=0,02$) als auch befallenen Lymphknoten ($p=0,02$) im Vergleich zu Patienten ohne Komplikation (siehe Tabelle 7). Bei Betrachtung der Untergruppen CLND und TLND, konnte der Risikofaktor „Tumormasse“ jedoch nicht als Ursache der höheren Morbidität nach CLND identifiziert werden, denn das Kollektiv der CLND wies durchschnittlich weniger Metastasen auf. Hinsichtlich des Anteils an entnommenen Lymphknoten zeigten sich zwischen CLND und TLND keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4).

Die Literatur liefert auf die Frage nach der postoperativen Komplikationsrate bei Patienten mit CLND im Vergleich zur TLND widersprüchliche Aussagen. Ein großer Teil der Autoren

berichtet, dass ein makroskopischer Befall der Lymphknoten ein höheres Risiko für eine postoperative Komplikation mit sich bringt als die CLND nach positivem SN [32, 34, 41]. Durch die Schwellung der Tumorlast könnte die darüberliegende Haut gespannt werden, wodurch es zu einer Minderdurchblutung des Hautlappens kommen kann. Dadurch könnten vor allem Hautnekrosen begünstigt werden [32]. Unsere Untersuchungen konnten dies nicht bestätigen, da trotz einer geringeren Anzahl an befallenen Lymphknoten die Gruppe der CLND öfter Hautnekrosen im Bereich der Wunde zeigte als bei TLND (9,6% CLND vs. 3,1% TLND). Auch dies könnte durch die vorangegangene SLNB erklärt werden. Durch eine andere Schnittführung bei SLNB als bei CLND und damit verbunden einer größeren Wundfläche könnte die Durchblutung des Operationsgebietes und damit die Wundheilung gestört sein. Dieser Umstand fordert ebenso eine enge Zusammenarbeit zwischen Dermatologie und Chirurgie.

Dennoch sind die Gründe für die erhöhte Komplikationsrate nach CLND nicht vollständig geklärt. Die oben genannten Argumente liefern einen Erklärungsansatz, jedoch muss erwähnt werden, dass sowohl die Patientengruppe der CLND als auch die der TLND zu klein für einen sicheren Beleg der aufgeführten Hypothesen ist. Um weitere Risikofaktoren hinsichtlich der postoperativen Morbidität zu ermitteln, sind prospektive, größere Studien notwendig.

4.2 Evaluation zur Prognose des POSSUM Scores

Ein wesentlicher Aspekt dieser Arbeit war es, die prognostischen Fähigkeiten des POSSUM Scores im Zusammenhang mit der LAE bei MM zu evaluieren. Mittels der POSSUM-Formel wurde die zu erwartende Morbidität und Mortalität sowohl im Gesamtkollektiv als auch getrennt nach CLND, TLND und LDC berechnet und mit den beobachteten Komplikationsraten verglichen.

Betrachtet man das Gesamtkollektiv, so fällt hinsichtlich der Morbidität zunächst eine sehr gute Übereinstimmung mit der berechneten Rate auf. Der POSSUM Score prognostizierte eine Morbidität von 32,9%, während die beobachtete Komplikationsrate des Gesamtkollektivs bei 32,2% lag. Man könnte daher postulieren, dass die prognostische Fähigkeit gegeben ist. Bei einer genauen Untersuchung der Untergruppen CLND, TLND und LDC konnte diese Übereinstimmung jedoch nicht verifiziert werden. Mittels des POSSUM Scores ergab sich für die Patienten der LDC die höchste zu erwartende Komplikationsrate von 43,4%. Es folgte die Gruppe der TLND mit 39,3%, während für Patienten nach CLND die niedrigste Morbidität

mit 21,9% zu erwarten war. Diese *errechneten* Morbiditätsraten decken sich mit Zahlen aus der Literatur: Patienten, die klinisch tastbare Lymphknotenmetastasen oder sogar ein Rezidiv zeigen, weisen die höchsten Komplikationsraten nach LAE auf [41]. Die Prognose durch den POSSUM Score stimmte jedoch nicht mit den *beobachteten* Komplikationsraten der vorliegenden Studie überein. Trotz des niedrigsten durchschnittlichen POSSUM phys. - und POSSUM op. Scores und damit folglich niedrigsten POSSUM gesamt Scores traten nach CLND am häufigsten Komplikationen auf. Mit 40,4% lag die Morbidität signifikant höher ($p=0,04$) als nach TLND (28,6%). Die Gruppe der LDC wies mit 14,3% die niedrigste Komplikationsrate auf, jedoch ist diese Kohorte mit 7 Patienten zu klein für eine signifikante Aussage und lässt einen Vergleich mit der Einschätzung durch den POSSUM Score nicht zu.

Auch hinsichtlich der Mortalität stimmte die Prognose des POSSUM Scores nicht mit den beobachteten Werten überein. Es errechnete sich eine Mortalität von 8,1% für das Gesamtkollektiv, jedoch konnte in keiner der drei Kohorten 30 Tage postoperativ ein Todesfall vermerkt werden; die beobachtete Mortalitätsrate lag somit bei 0%.

Die prognostischen Fähigkeiten des POSSUM Scores konnten demnach in den einzelnen Gruppen dieser Studie nicht bestätigt werden. Der Grund für die Übereinstimmung bei der Prognose der Morbidität des Gesamtkollektivs lag demnach am Zusammentreffen der Mittelwerte der einzelnen Kohorten CLND, TLND und LDC. Somit ist der POSSUM Score zur Risikostratifizierung der LAE bei Patienten mit MM nicht geeignet. Es konnten weder hinsichtlich Morbidität noch Mortalität präzise Vorhersagen getroffen werden. Möglicherweise könnten eine Modifizierung des POSSUM Scores oder die Einführung eines neuen Score-Systems bessere prognostische Aussagen bezüglich Morbidität und Mortalität treffen. Auch in anderen Studien bezüglich chirurgischer Eingriffe wird eine Veränderung des POSSUM Scores angedacht, um genauere Prognosen zu erlangen. So könnte z.B. der POSSUM op. Score durch die Parameter wie „Operationszeit“ oder „Eröffnung bestimmter Körperhöhlen (intraabdominell, intrakraniell u.a.)“ erweitert werden [52, 66]. Es sind jedoch weitere Studien nötig, um eine ädaquate Modifizierung des POSSUM Scores durchzuführen.

4.3 Präoperative Parameter und POSSUM physiological Score

Um präoperative Risikofaktoren zu erkennen und damit Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Operationsrisiko haben, wurden BMI, Begleiterkrankungen und Medikamenteneinnahme dokumentiert. Bei der Analyse fiel auf, dass weder die

Begleiterkrankungen noch ein erhöhter BMI als Risikofaktoren für eine erhöhte Morbidität identifiziert werden konnten. In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass ein erhöhter BMI einen Risikofaktor für Wundheilungsstörungen darstellt [35-38], jedoch korrelierte der BMI in der vorliegenden Studie nicht mit der Morbidität (siehe Tabelle 7). Eine Erklärung dafür könnte die Homogenität des Gesamtkollektivs darstellen, denn mit einem Mittelwert von $26 \pm 4,2$ befand sich dies im Normbereich und es konnten nur geringe Abweichungen festgestellt werden.

Insgesamt besaß das Gesamtkollektiv eine gute körperliche Verfassung und wies wenige Vorerkrankungen auf. Diese Aussage konnte ebenfalls durch den niedrigen durchschnittlichen POSSUM phys. Score bestätigt werden (siehe Abbildung 4). Zwischen den Untergruppen CLND, TLND und LDC konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Risikoprofils festgestellt werden.

Ein Vergleich mit anderen Studien bezüglich präoperativer Risikofaktoren ist schwierig, da Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme nur sehr selten dokumentiert wurden. Lediglich im Hinblick auf den BMI ist eine Übereinstimmung anderen Studien festzustellen [32, 67]. Auch bezüglich der epidemiologischen Daten wie Alter und Geschlecht lassen sich zu anderen Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede feststellen, sodass eine Vergleichbarkeit des Kollektivs zugelassen werden kann [24, 32, 34, 55].

Um den präoperativen Status der Patienten einzuordnen und Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko zu identifizieren, wurde der POSSUM phys. Score erhoben. Unsere Arbeitsgruppe konnte die prognostische Fähigkeit des POSSUM phys. Scores bereits bei anderen Erkrankungen wie z.B. komplizierter Magen- und Doudenalulcera sowie der operativen Therapie cholangiozellulärer Karzinome belegen [51, 52]. Daher wurde auch in dieser Studie untersucht, ob ein erhöhter POSSUM phys. Score mit dem Auftreten von postoperativen Komplikationen korreliert und somit Patienten *präoperativ* identifiziert werden können. Es wurde der POSSUM phys. Score von Patienten mit eingriffsspezifischen Komplikationen wie Wundinfektion, Hämatom sowie einer verzögerten Wundheilung betrachtet und mit den Werten von Patienten ohne Komplikationen verglichen. Wie Abbildung 8-11 zeigen, ließ sich bei keiner der genannten Komplikationen ein signifikanter Unterschied zwischen den POSSUM phys. Score Werten nachweisen. Es bleibt daher festzustellen, dass die prognostische Aussagekraft des POSSUM phys. Scores bei der LAE

keine prädiktive Risikoabschätzung zulässt. Einen Erklärungsansatz dafür könnte die gute körperliche Verfassung des Patientenkollektivs darstellen, da ca. 90% der Patienten einen POSSUM phys. Score von unter 20 Punkten aufwiesen (siehe Abbildung 2). Unter Umständen ist die Patientenanzahl in dieser Studie auch zu gering, um überhaupt mögliche Unterschiede nachweisen zu können.

4.4 Operative Parameter

Um operative Parameter und damit verbunden ein erhöhtes Risiko das Auftreten einer postoperativen Komplikation zu erkennen, wurde bei allen Patienten der POSSUM op. Score ermittelt. Im Gesamtkollektiv lag dieser bei durchschnittlich 12,9 Punkten. Der niedrige Score Wert zeigt, dass die LAE trotz der hohen postoperativen Morbiditätsrate keine Operation ist, die mit einem ausgedehnten chirurgischen Trauma einhergeht. Andere Studien, wie z.B. die operative Therapie cholangiozellulärer Karzinome, zeigen einen durchschnittlichen POSSUM op. Score von über 20 Punkten, was unter anderem an einem höheren Blutverlust oder höheren Schwierigkeitsgrad der Operation liegen kann [52]. Die LAE erfolgte in allen Fällen als elektiver Eingriff und wurde konstant mit dem Schwierigkeitsgrad „normal“ bewertet, sodass diese Fakten den niedrigen Score erklären. Der einzige variable Wert war der intraoperative Blutverlust, der im Schnitt ebenfalls nur sehr gering war.

Die Patientengruppe der CLND erlitt nach dem POSSUM op. Score das geringste chirurgische Trauma mit durchschnittlich 10,8 Punkten. Die TLND wies einen durchschnittlichen Wert von 14,1 auf und die LDC lag bei 13,1 Punkten. Die Unterschiede lassen auf einen höheren Drainage- oder Blutverlust bei TLND oder LDC schließen. Trotz der durch den POSSUM op. Score berechneten geringsten operativen Belastung bei CLND, war die Morbiditätsrate dieser Kohorte am höchsten. Demnach erscheint der POSSUM op. Score hier ungeeignet, postoperative Morbiditätsraten abzuschätzen.

Ein weiterer Diskussionspunkt zur Verbesserung der Komplikationsraten nach LAE liegt in der Untersuchung der verschiedenen Operationstechniken. So ist bislang unklar, ob postoperative Komplikationen durch verschiedene Versiegelungsmethoden, wie z.B. Ligatur durch Nahtmaterial, Elektrokoagulation sowie neuartige Ultraschalldissektoren (z.B. Ultracision® oder Ligasure®) verringert werden können. Die LAE wurde in dem untersuchten Kollektiv nahezu ausschliesslich durch Ligaturen mit Nahtmaterial unter Zuhilfenahme von Elektrokoagulation durchgeführt, sodass zu unterschiedlichen

Operationsverfahren in der vorliegenden Studie keine Ergebnisse vorliegen. Laut Literatur erleichtern Geräte wie Ligasure® oder Ultracision® die Blutstillung und verkürzen die Operationszeit, jedoch wurde dies bisher vor allem in Zusammenhang mit der Neck-Dissection beschrieben. Zudem ist die Benutzung dieser Ultraschalldissektoren mit hohen Kosten verbunden [68, 69]. Es gilt, in Zukunft weitere Untersuchungen durchzuführen und herauszufinden, ob neuartige Operationsverfahren die Morbidität verringern.

Des Weiteren findet man in der Literatur als einen operativen Risikofaktor einer erhöhten Morbidität die Lokalisation der LAE [24, 32, 34]. Guggenheim et al. berichten, dass die Dissektion der Leiste ein höheres Risiko für Wundheilungsstörungen birgt als die axilläre LAE oder die sog. Neck-Dissection. So sind nach ilio-inguinaler Dissektion Komplikationsraten bis zu 90% beschrieben, während die axilläre LAE in bis zu 51% eine Wundheilungsstörung mit sich bringt und die Neck-Dissection die niedrigsten Komplikationsraten aufweist [24, 42, 43, 70]. Die Leistenregion beherbergt mehr Mikroorganismen als die Axilla und hat damit ein höheres Risiko für eine Wundinfektion [32]. In der vorliegenden Arbeit wurden nur axilläre und ilio-inguinale bzw. inguinale LAEs untersucht, da die Neck-Dissection am hiesigen Standort in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde durchgeführt wird. Die axillären und (ilio-)inguinalen Dissektionen verteilten sich gleichmäßig auf die Untergruppen CLND und TLND, sodass ein Vergleich gerechtfertigt ist (siehe Tabelle 4). Hinsichtlich des Gesamtkollektivs bestätigten unsere Ergebnisse die Leistenregion als eigenen Risikofaktor, denn es zeigten sich nach der dortigen LAE signifikant mehr Komplikationen als in der Axilla (siehe Tabelle 7).

Bezüglich der Komplikationsrate nach (ilio-)inguinaler LAE findet sich ein weiterer Diskussionspunkt in der Radikalität der Leistendissektion. Aufgrund verschiedener Studien ergab sich kein eindeutiger Vorteil durch die Dissektion der iliacalen Lymphknoten, sodass seit 2008 anstelle der ilio-inguinalen Dissektion nur noch die inguinale LAE durchgeführt [11]. Lediglich bei Verdacht auf einen Befall der iliacalen Lymphknoten durch eine Computertomographie werden auch diese reseziert. Einige Autoren argumentieren, dass die zusätzliche iliacale Dissektion keinen Vorteil bezüglich des Overall-Survivals (OS) sowie des Disease-Free-Survivals (DFS) bringt, sie jedoch mit einer höheren Morbidität einhergeht [19-21, 23, 42]. Andere wiederum behaupten, dass nur mit gleichzeitiger Entfernung der iliacalen Lymphknoten eine lokale Kontrolle der Lymphknotenmetastasierung und damit kurative

Situation erreicht werden kann [28, 29, 71]. Eine signifikant bessere Prognose nach Resektion der tiefen, iliacalen Lymphknoten konnte bisher nicht nachgewiesen werden [18, 19, 42].

Als weitere Parameter wurden in dieser Arbeit die Krankenhausliegedauer sowie die Entfernung der Drainagen dokumentiert. Weder bezüglich der Liegedauer noch der Entfernung der Drainage zeigten sich signifikante Differenzen zwischen den einzelnen Kohorten (siehe Tabelle 4). Das Gesamtkollektiv verbrachte durchschnittliche 9,2 Tage im Krankenhaus, was im Vergleich zu amerikanischen Studien relativ lang ist. Dies wird wahrscheinlich durch unterschiedliche Entlassungsregimes hervorgerufen. Die Entfernung der Drainage geschah nach durchschnittlich 9 Tagen, jedoch sind einige Patienten mit liegender Drainage entlassen worden, sodass die Dokumentation hier nicht ganz vollständig ist. Andere Studien berichten von ähnlichen Zahlen, so wurde die Drainage nach frühestens einer Woche entfernt [24, 32, 43]. Es gilt, den Einfluss der Drainage und deren Liegedauer in weiteren Studien zu untersuchen, da der Abfluss der Lymphe einen wichtigen Punkt in der frühen postoperativen Behandlung darstellt.

4.5 Überlebensprognose nach CLND, TLND und LDC

Der Status der regionären Lymphknoten ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für das Gesamtüberleben (OS) und das rezidiv-freie Überleben (DFS) bei Patienten mit MM. Bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen sinkt das 5-Jahres-Überleben (5-JÜR) auf 50 – 60% [33]. Mittels der SLNB kann bei Patienten in Stadium I oder II der Erkrankung eine frühe Metastasierung der regionären Lymphknotenstation diagnostiziert werden und bei positivem SN ist laut Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft die CLND indiziert [72]. Der SN gilt zwar als ein wichtiges *prognostisches* Kriterium, aber der therapeutische Benefit der CLND bezüglich eines Überlebensvorteils ist nach wie vor umstritten [10, 15, 33, 55]. Insbesondere Patienten, deren SN Mikrometastasen kleiner als 0,1 mm aufweist, zeigen ein nahezu identisches OS wie Patienten, deren SN negativ ist und unterziehen sich mit der CLND einer Operation, die mit einer beachtlichen Komplikationsrate verbunden ist und oftmals keine weiteren Metastasen aufdeckt [20, 33, 53]. Bei Metastasen größer als 0,1 mm konnten Studien durch die CLND zwar eine Verlängerung des DFS beobachten, jedoch konnte bisher kein verlängertes OS im Vergleich zur TLND nachgewiesen werden [11, 33, 55]. Die TLND kann trotz des fortgeschrittenen Tumorstadiums in kurativer Absicht

erfolgen und eine Verlängerung des DFS und OS bewirken [14, 34], während die LDC in palliativer Situation eine Verbesserung der Lebensqualität bewirken kann [14].

Das OS des Gesamtkollektivs dieser Studie lag im Median bei 28,3 Monaten und ist damit im Vergleich zu anderen Studien relativ kurz [34, 55, 73]. Patienten nach CLND zeigten das längste OS mit 43 Monaten und lebten signifikant länger ($p=0,04$) als Patienten nach TLND (OS=27 Monate). Die Kohorte der LDC wies die kürzeste Überlebensdauer mit 15 Monaten auf. Ebenso konnte nach CLND ein signifikant längeres DFS ($p=0,02$) im Gegensatz zur TLND beobachtet werden (CLND 31,5 Monate vs. TLND 7 Monate).

Diese Ergebnisse zeigen einen Überlebensvorteil für die Kohorte der CLND. Das signifikant längere DFS zeigt, dass durch die frühe Erkennung und Entfernung der Lymphknoten die Progression der Metastasierung zumindest vorerst verhindert werden kann. Passend zu diesem Ergebnis bestätigen Morton et al. sowie Kretschmer et al. unsere Beobachtungen und behaupten, durch die CLND eine Verlängerung des DFSs und OSs hervorzurufen [62, 73]. Im Gegensatz dazu führten Kingham et al. eine Studie durch, in der ein Teil der Patienten trotz eines positiven SNs keine CLND erhielten und deren Lymphknotenstatus stattdessen sonographisch kontrolliert wurde. Erst bei klinischem Verdacht auf einen Befall wurde die Indikation zur TLND gestellt. Die Vergleichsgruppe erhielt aufgrund ihres positiven SNs eine CLND. Die Ergebnisse zeigten weder im DFS noch im OS einen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten [74].

In unserer Studie war sowohl das OS als auch das DFS nach TLND signifikant kürzer als nach CLND. Eine Erklärung für die schlechtere Prognose dieser Patienten könnte die bereits fortgeschrittenere Progression der Lymphknotenmetastasierung darstellen, welche durch eine auch in kurativer Absicht durchgeführte TLND nicht mehr aufgehalten werden kann. Akkoi et al. sowie Balch et al. argumentieren, dass die Anzahl der befallenen Lymphknoten und die extrakapsuläre Ausdehnung der Metastasen schlechte prognostische Faktoren bezüglich des OSs darstellen und diese bei TLND öfter vorhanden sind als bei CLND [33, 59, 60]. Zwar konnten in der vorliegenden Arbeit bei TLND insgesamt häufiger Metastasen nachgewiesen werden als bei CLND (siehe Tabelle 4), jedoch zeigten beide Gruppen einen höheren Anteil an befallenen Lymphknoten bei verstorbenen Patienten. Somit kann diese Korrelation keine Erklärung für eine bessere Überlebenprognose nach CLND bieten, es kann lediglich behauptet werden, dass ein hoher Metastasierungsgrad der entnommenen Lymphknoten einen schlechten prognostischen Faktor im Hinblick auf das OS darstellt. Neben dem Status der

Lymphknotenmetastasierung sind auch bestimmte Primärtumordaten wie ein hoher Breslow-Index oder die Ulzeration des MMs mit einer schlechten Prognose behaftet [1, 6, 60]. Das in dieser Arbeit untersuchte Gesamtkollektiv zeigte bei getrennter Auswertung nach CLND, TLND und LDC keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Primärtumordaten (siehe Tabelle 2) und auch bei nach Kohorten getrennter Korrelation der Daten mit dem Gesamtüberleben konnten keine Differenzen beobachtet werden. Insgesamt liefern die Primärtumordaten somit keine Erklärung für den bei uns beobachteten Überlebensvorteil nach CLND. Sabel et al. und Faries et al. bestätigen diese Beobachtungen, denn auch hier findet sich bei Vergleichen der Überlebensraten von CLND und TLND kein signifikanter Unterschied bei Korrelation mit den Primärtumordaten [32, 67].

Bisher ist der Überlebensvorteil nach CLND nicht sicher belegt. Zwar ist die Prognose der Patienten nach CLND tendenziell besser als nach TLND, jedoch unterscheidet sich der Überlebensvorteil nicht signifikant und es gibt keine eindeutlichen Risikofaktoren, die das OS signifikant beeinflussen [55, 74]. Es gilt, größere prospektive Studien durchzuführen, die den therapeutischen Benefit der CLND belegen und weitere Risikofaktoren identifizieren.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Daten von 143 Patienten untersucht, die an einem malignen Melanom erkrankten und aufgrund der lymphatischen Metastasierung zwischen 1985 und 2007 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie am UK-SH, Campus Kiel, eine Lymphadenektomie (LAE) der regionären (ilio-)inguinalen oder axillären Lymphknotenstation erhielten.

Ziel der Arbeit war es, die Morbidität sowie die Überlebensraten nach LAE in verschiedenen Stadien der Lymphknotenmetastasierung zu untersuchen: nach Diagnose eines positiven SNs und Indikation zur CLND, bei klinisch tastbaren Lymphknoten und nachfolgender TLND und bei Diagnose eines Rezidivs und folgender LDC. Als objektives Bewertungssystem wurde der POSSUM Score angewandt. Der POSSUM phys. Score sollte den präoperativen Zustand der Patienten bewerten, um mögliche Risikofaktoren für eine postoperative Komplikation zu identifizieren. Als weiterer Subscore galt der POSSUM op. Score zur Einschätzung der operativen Konditionen. Alle eingriffsspezifischen sowie systemischen postoperativen Komplikationen wurden nach einem einheitlichen Katalog definiert und festgelegt.

Interessanterweise zeigten Patienten nach CLND trotz des früheren Tumorstadiums und der besseren präoperativen Verfassung die höchste Morbidität. Fast alle Komplikationen im Operationsgebiet traten nach CLND signifikant häufiger auf als nach TLND. Eine Ursache hierfür könnte die vorherige SLNB darstellen, welche die Wundheilung der zeitlich nahe liegenden CLND möglicherweise beeinträchtigt. Für die Zukunft gilt es, weitere prospektive Studien durchzuführen, die andere präoperative Parameter ergründen, welche die Morbidität nach CLND und TLND beeinflussen.

Der POSSUM Score konnte in der vorliegenden Arbeit zur Prognose der Morbidität und Mortalität nach LAE bei MM nicht als geeignetes Bewertungssystem identifiziert werden. Die durch den POSSUM Score berechnete Morbidität und Mortalität nach CLND, TLND und LDC unterschied sich signifikant von der beobachteten Komplikationsrate. Auch der POSSUM phys. Score versagte bei der Identifikation präoperativer Risikofaktoren. Ebenso konnte keine positive Korrelation mit dem durch POSSUM op. Score eingeschätzten chirurgischen Trauma und postoperativen Komplikationen festgestellt werden. Nach Identifikation solcher Risikofaktoren durch weitere Untersuchungen kann entschieden werden, ob der POSSUM Score modifiziert werden muss oder ob die Einführung eines neuen Score-Systems nötig ist.

Weiterhin wurden die Überlebensdaten nach CLND, TLND und LDC analysiert, denn in bisherigen Studien konnte kein signifikanter Überlebensvorteil durch die CLND nachgewiesen werden und der Benefit der frühen Resektion der Lymphknoten ist nach wie vor umstritten. Unsere Daten zeigten jedoch sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch des rezidiv-freien Überlebens eine signifikant bessere Prognose nach CLND im Vergleich zur TLND. Es sind allerdings größere Studien notwendig, um diese Tendenz zu bestätigen und den Überlebensvorteil nach CLND gegenüber der TLND zu belegen.

6 Literaturverzeichnis

1. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res* 2007;17:393-9.
2. Cho YR, Chiang MP. Epidemiology, staging (new system), and prognosis of cutaneous melanoma. *Clin Plast Surg*;37:47-53.
3. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 6:vi1-7.
4. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A, Jr., Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004;54:131-49; quiz 82-4.
5. Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C. [Malignant melanoma. Quality Assurance Committee of the German Society of Dermatology and the Professional Organization of German Dermatologists e. V.]. *Hautarzt* 1998;48 Suppl 1:S30-8.
6. Miller JG, Mac Neil S. Gender and cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 1997;136:657-65.
7. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrl M, Breuninger H, Garbe C. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2008;112:1795-804.
8. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009;27:3-9.
9. Garbe C. [Increased survival in distant melanoma metastasis and the effect of treatments. Analysis of the disease course of patients with a survival of 2 years or more]. *Hautarzt* 1996;47:35-43.
10. van Akkooi AC, Spatz A, Eggermont AM, Mihm M, Cook MG. Expert opinion in melanoma: the sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer* 2009;45:2736-42.
11. Sebastian G. [Cutaneous malignant melanoma. Excision margins and lymph node dissections]. *Hautarzt* 2006;57:756-63.
12. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, Roses DF, Karakousis CP, Mozzillo N, Reintgen D, Wang HJ, Glass EC, Cochran AJ. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999;230:453-63; discussion 63-5.
13. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC, Jr., Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-206.

14. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, Hauschild A, Eggermont AM. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 6:vi22-9.
15. Cochran AJ, Essner R, Rose DM, Glass EC. Principles of sentinel lymph node identification: background and clinical implications. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:252-60.
16. Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW, Pijpers R, Morton DL. The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 2000;89:236-41.
17. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Res* 2008;18:61-7.
18. Hughes TM, Thomas JM. Combined inguinal and pelvic lymph node dissection for stage III melanoma. *Br J Surg* 1999;86:1493-8.
19. Mann GB, Coit DG. Does the extent of operation influence the prognosis in patients with melanoma metastatic to inguinal nodes? *Ann Surg Oncol* 1999;6:263-71.
20. McCarthy JG, Haagensen CD, Herter FP. The role of groin dissection in the management of melanoma of the lower extremity. *Ann Surg* 1974;179:156-9.
21. Coit DG, Brennan MF. Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremity. *Arch Surg* 1989;124:162-6.
22. Singletary SE, Shallenberger R, Guinee VF. Surgical management of groin nodal metastases from primary melanoma of the lower extremity. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:195-200.
23. Cohen MH, Schour L, Felix EL, Bernstein AD, Chretien PB, Rosenberg SA, Ketcham AS. Staging laparotomy in the treatment of metastatic melanoma of the lower extremities. *Ann Surg* 1975;182:710-4.
24. Guggenheim MM, Hug U, Jung FJ, Rousson V, Aust MC, Calcagni M, Kunzi W, Giovanoli P. Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 2008;247:687-93.
25. Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Reintgen DS, Ross MI, Noyes RD, Viar V, Cerrito PB, McMasters KM. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:676-80.
26. Kretschmer L, Thoms KM, Peeters S, Haenssle H, Bertsch HP, Emmert S. Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymphadenectomy versus complete regional lymph node dissection. *Melanoma Res* 2008;18:16-21.
27. Serpell JW, Carne PW, Bailey M. Radical lymph node dissection for melanoma. *ANZ J Surg* 2003;73:294-9.
28. Hughes TM, A'Hern RP, Thomas JM. Prognosis and surgical management of patients with palpable inguinal lymph node metastases from melanoma. *Br J Surg* 2000;87:892-901.

-
29. Karakousis CP, Hena MA, Emrich LJ, Driscoll DL. Axillary node dissection in malignant melanoma: results and complications. *Surgery* 1990;108:10-7.
 30. Beitsch P, Balch C. Operative morbidity and risk factor assessment in melanoma patients undergoing inguinal lymph node dissection. *Am J Surg* 1992;164:462-5; discussion 5-6.
 31. Smith G. Primary postoperative wound infection due to *Staphylococcus pyogenes*. *Curr Probl Surg* 1979;16:1-56.
 32. Sabel MS, Griffith KA, Arora A, Shargorodsky J, Blazer DG, 3rd, Rees R, Wong SL, Cimmino VM, Chang AE. Inguinal node dissection for melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. *Surgery* 2007;141:728-35.
 33. van Akkooi AC, Bouwhuis MG, de Wilt JH, Kliffen M, Schmitz PI, Eggermont AM. Multivariable analysis comparing outcome after sentinel node biopsy or therapeutic lymph node dissection in patients with melanoma. *Br J Surg* 2007;94:1293-9.
 34. van Akkooi AC, Bouwhuis MG, van Geel AN, Hoedemaker R, Verhoef C, Grunhagen DJ, Schmitz PI, Eggermont AM, de Wilt JH. Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:102-8.
 35. Choban PS, Heckler R, Burge JC, Flancbaum L. Increased incidence of nosocomial infections in obese surgical patients. *Am Surg* 1995;61:1001-5.
 36. Canturk Z, Canturk NZ, Cetinarlan B, Utkan NZ, Tarkun I. Nosocomial infections and obesity in surgical patients. *Obes Res* 2003;11:769-75.
 37. Birkmeyer NJ, Charlesworth DC, Hernandez F, Leavitt BJ, Marrin CA, Morton JR, Olmstead EM, O'Connor GT. Obesity and risk of adverse outcomes associated with coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 1998;97:1689-94.
 38. Platt AJ, Mohan D, Baguley P. The effect of body mass index and wound irrigation on outcome after bilateral breast reduction. *Ann Plast Surg* 2003;51:552-5.
 39. Morris CD, Sepkowitz K, Fonshell C, Margetson N, Eagan J, Miransky J, Boland PJ, Healey J. Prospective identification of risk factors for wound infection after lower extremity oncologic surgery. *Ann Surg Oncol* 2003;10:778-82.
 40. Shilling AM, Raphael J. Diabetes, hyperglycemia, and infections. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008;22:519-35.
 41. Sarnaik AA, Puleo CA, Zager JS, Sondak VK. Limiting the morbidity of inguinal lymphadenectomy for metastatic melanoma. *Cancer Control* 2009;16:240-7.
 42. Baas PC, Schraffordt Koops H, Hoekstra HJ, van Bruggen JJ, van der Weele LT, Oldhoff J. Groin dissection in the treatment of lower-extremity melanoma. Short-term and long-term morbidity. *Arch Surg* 1992;127:281-6.
 43. de Vries M, Vonkeman WG, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Morbidity after inguinal sentinel lymph node biopsy and completion lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:785-9.
 44. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg* 1991;78:355-60.
 45. Copeland GP. The POSSUM system of surgical audit. *Arch Surg* 2002;137:15-9.
 46. Sagar PM, Hartley MN, Mancey-Jones B, Sedman PC, May J, Macfie J. Comparative audit of colorectal resection with the POSSUM scoring system. *Br J Surg* 1994;81:1492-4.

-
47. Brunelli A, Fianchini A, Al Refai M, Gesuita R, Carle F. Internal comparative audit in a thoracic surgery unit using the physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity (POSSUM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:924-8.
 48. Smaldone MC, Corcoran AT, Docimo SG, Ost MC. Endourological management of pediatric stone disease: present status. *J Urol* 2009;181:17-28.
 49. Chen W, Fong JW, Lind CR, Knuckey NW. P-POSSUM scoring system for mortality prediction in general neurosurgery. *J Clin Neurosci*;17:567-70.
 50. Mohamed K, Copeland GP, Boot DA, Casserley HC, Shackelford IM, Sherry PG, Stewart GJ. An assessment of the POSSUM system in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:735-9.
 51. Egberts JH, Summa B, Schulz U, Schafmayer C, Hinz S, Tepel J. Impact of preoperative physiological risk profile on postoperative morbidity and mortality after emergency operation of complicated peptic ulcer disease. *World J Surg* 2007;31:1449-57.
 52. Hellmann S, Schafmayer C, Hinz S, Schniewind B, Tepel J, Broering DC, Egberts JH. Evaluation of the POSSUM score in surgical treatment of cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology*;57:403-8.
 53. Younan R, Bougrine A, Watters K, Mahboubi A, Bouchereau-Eyegue M, Loutfi A, Tremblay F, Bouffard D, Belisle A, Leblanc G, Nassif E, Martin G, Patocskai E, Alenezi M, Meterissian S. Validation study of the s classification for melanoma patients with positive sentinel nodes: the Montreal experience. *Ann Surg Oncol*;17:1414-21.
 54. Francischetto T, Spector N, Neto Rezende JF, de Azevedo Antunes M, de Oliveira Romano S, Small IA, Gil Ferreira C. Influence of sentinel lymph node tumor burden on survival in melanoma. *Ann Surg Oncol*;17:1152-8.
 55. Pasquali S, Mocellin S, Campana LG, Bonandini E, Montesco MC, Tregnaghi A, Del Fiore P, Nitti D, Rossi CR. Early (sentinel lymph node biopsy-guided) versus delayed lymphadenectomy in melanoma patients with lymph node metastases : personal experience and literature meta-analysis. *Cancer*;116:1201-9.
 56. Wong SL, Morton DL, Thompson JF, Gershenwald JE, Leong SP, Reintgen DS, Gutman H, Sabel MS, Carlson GW, McMasters KM, Tyler DS, Goydos JS, Eggermont AM, Nieweg OE, Cosimi AB, Riker AI, D GC. Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2006;13:809-16.
 57. Ross MI, Gershenwald JE. How should we view the results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1 (MSLT-1)? *Ann Surg Oncol* 2008;15:670-3.
 58. Thomas JM. Concerns relating to the conduct and statistical analysis of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-1) in patients with melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62:442-6.
 59. Nowecki ZI, Rutkowski P, Michej W. The survival benefit to patients with positive sentinel node melanoma after completion lymph node dissection may be limited to the subgroup with a primary lesion Breslow thickness greater than 1.0 and less than or equal to 4 mm (pT2-pT3). *Ann Surg Oncol* 2008;15:2223-34.
 60. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, Cascinelli N, Cochran AJ, Coit DG, Eggermont AM, Johnson T, Kirkwood JM, Leong SP,

-
- McMasters KM, Mihm MC, Jr., Morton DL, Ross MI, Sondak VK. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol*;28:2452-9.
61. 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;214:627-36.
62. Kretschmer L, Hilgers R, Mohrle M, Balda BR, Breuninger H, Konz B, Kunte C, Marsch WC, Neumann C, Starz H. Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphonodectomy and early excision of their nodal disease. *Eur J Cancer* 2004;40:212-8.
63. Shaw JH, Rumball EM. Complications and local recurrence following lymphadenectomy. *Br J Surg* 1990;77:760-4.
64. Ammouy AF, El Sayed F, Bazex J. Delayed wound healing following treatment with low-dose interferon alfa-2b for cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2007;143:1339-40.
65. Mainiero MB. Regional lymph node staging in breast cancer: the increasing role of imaging and ultrasound-guided axillary lymph node fine needle aspiration. *Radiol Clin North Am*;48:989-97.
66. Valenti V, Hernandez-Lizoain JL, Baixauli J, Pastor C, Martinez-Regueira F, Beunza JJ, Aristu JJ, Alvarez Cienfuegos J. Analysis of POSSUM score and postoperative morbidity in patients with rectal cancer undergoing surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:55-63.
67. Faries MB, Thompson JF, Cochran A, Elashoff R, Glass EC, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Wang HJ, Morton DL. The Impact on Morbidity and Length of Stay of Early Versus Delayed Complete Lymphadenectomy in Melanoma: Results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Ann Surg Oncol* 2010;17:3324-9.
68. Prokopakis EP, Lachanas VA, Vardouniotis AS, Velegrakis GA. The use of the Ligasure vessel sealing system in head and neck surgery: a report on six years of experience and a review of the literature. *B-ENT*;6:19-25.
69. Salami A, Bavazzano M, Mora R, Dellepiane M. Harmonic scalpel in pharyngolaryngectomy with radical neck dissection. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;37:633-7.
70. Urist MM, Maddox WA, Kennedy JE, Balch CM. Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer* 1983;51:2152-6.
71. Karakousis CP, Driscoll DL. Positive deep nodes in the groin and survival in malignant melanoma. *Am J Surg* 1996;171:421-2.
72. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob JJ, Malvehy J, Newton-Bishop J, Stratigos A, Pehamberger H, Eggermont A. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*;46:270-83.
73. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang

- HJ. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307-17.
74. Kingham TP, Panageas KS, Ariyan CE, Busam KJ, Brady MS, Coit DG. Outcome of patients with a positive sentinel lymph node who do not undergo completion lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*;17:514-20.

7 Anhang

7.1 TNM Klassifikation bei malignem Melanom nach AJCC [4]

7.1.1 T-Klassifikation des Primärtumors bei malignem Melanom

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis TX	Keine Angabe	Melanoma- <i>in-situ</i> , keine Tumorerinvasion Stadium nicht bestimmbar*
T1	≤ 1 mm	a: ohne Ulzeration, Level II-III b: mit Ulzeration oder Level IV-V
T2	1,01 – 2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01 – 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

*Fehlen einer bestimmten Tumordicke und/oder Ulzerationsstatus oder unbekannter Primärtumor

7.1.2 N-Klassifikation der regionären Lymphknoten bei malignem Melanom

N-Klassifikation	Zahl der metastatisch befallenen Lymphknoten	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 Lymphknoten	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung
N2	2-3 Lymphknoten	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung c: Satelliten- oder In-transit Metastasen
N3	≥ 4 Lymphknoten, Satelliten- oder In-transit-Metastasen plus Lymphknotenbeteiligung	

7.1.3 M-Klassifikation der Fernmetastasen bei malignem Melanom

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	Laktatdehydrogenase
M1a	Haut, subkutan oder Lymphknoten	Normal
M1b	Lunge	Normal
M1c	Alle anderen Organmetastasen Jede Art von Fernmetastasierung	Normal Erhöht

7.1.4 Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach AJCC

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	<i>In-situ</i> -Tumore	Keine	Keine
IA	≤1,0 mm ohne Ulzeration	Keine	Keine
IB	≤1,0 mm mit Ulzeration oder Clark-Level IV oder V	Keine	Keine
	1,01–2,0 mm ohne Ulzeration	Keine	Keine
IIA	1,01–2,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	2,01–4,0 mm ohne Ulzeration	Keine	Keine
IIB	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	>4,0 mm ohne Ulzeration	Keine	Keine
IIC	>4,0mm mit Ulzeration	Keine	Keine
IIIA	Jede Tumordicke ohne Ulzeration	Mikrometastasen	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikrometastasen	Keine
	Jede Tumordicke ohne Ulzeration	Bis zu drei Makrometastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen	Keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei Makrometastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr Makrometastasen oder kapselüberschreitender Lymphknotenbefall oder Satelliten-und/oder In-transit-Metastasen mit Lymphknotenbefall	Keine
IV			Fernmetastasen

7.2 POSSUM Score

7.2.1 POSSUM physiological Score

Score	1	2	4	8
Alter in Jahren	< 60	60 - 70	> 70	
Kardialer Befund	Normalbefund	Einnahme von Diuretika, Digitalis, Antianginose, Antihypertensiva	Einnahme von Antikoagulantien, Stauungsödeme, leichtgeradige Herzinsuffizienz	Jugularvenen gestaut, kompensierte Herzinsuffizienz
Pulmonaler Befund	keine Dyspnoe	geringe COPD, leichtgeradige radiologische Veränderungen, Dyspnoe bei starker Belastung	Moderate COPD, manifeste radiologische Veränderungen, Dyspnoe bei leichter Belastung	Schwere COPD, Lungenfibrose, Stauungszeichen, Ruhedyspnoe
EKG	Normalbefund		Vorhofflimmern, HF von 60 – 90/min	VES > 5/min, Q, ST - Veränderungen
Systolischer Blutdruck in mmHg	110 - 130	131 – 170 oder 100 - 109	> 170 oder 90 - 99	< 89
Herzfrequenz pro Minute	50 - 80	81 – 100 oder 40 - 49	101 - 120	> 120 oder < 40
Hämoglobin g/dl	13,0 – 16,0	11,5 – 12,9 oder 16,1 – 17,0	10,0 – 11,4 oder 17,1 – 18,0	< 10,0 oder > 18,0
Leukozyten x10³/µl	4,0 – 10,0	10,1 – 20,0 oder 2,1 – 4,0	> 20,0 oder < 3,0	
Kalium mmol/l	3,5 – 5,0	3,2 – 3,4 oder 5,1 – 5,3	2,9 – 3,1 oder 5,4 – 5,9	< 2,8 oder > 6,0
Kreatinin mg/dl	< 0,84	0,85 – 1,13	1,14 – 1.69	> 170
Natrium mmol/l	> 136	131 - 135	126 - 130	< 125
Glasgow Coma Scale (Punkte)	15	12 - 14	8 - 11	< 8

7.2.2 POSSUM operative severity Score

Score	1	2	4	8
OP-Schwierigkeitsgrad	gering	normal	groß	sehr groß
Anzahl der Eingriffe	1		2	> 2
Blutverlust intra- OP	< 100 ml	101 – 500 ml	501 – 999 ml	> 1000
Drainagemenge oder Katheterverweildauer	keine, kein Katheter	gering, serös > 5 Tage	viel, eitrig > 5 Tage	sehr viel, Eiter, Blut, Stuhl
Malignität des Eingriffs	keine	Primärtumor	lokale Lymphknotenfiliae	Fernmetastasen
Art des Eingriffs	elektiv		Notfall, Aufschub > 2 h aber < 24 h	Notfall, kein Aufschub

7.3 Zustimmung der Ethikkommission zur Dokumentation der Daten

Eine Einverständniserklärung zur Verwendung von Patientendaten zu Forschungszwecken wird routinemäßig von den Patienten bei Aufnahme in die Klinik unterschrieben. Auf eine zusätzliche Einverständniserklärung konnte nach Rücksprache mit der Ethikkommission verzichtet werden, da es sich hier um eine beobachtende, nicht-interventionelle Studie handelt.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen meinen herzlichen Dank aussprechen, die diese Arbeit möglich gemacht und mich darin unterstützt haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Thomas Becker, Direktor der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie am UK-SH, Campus Kiel, für die Ermöglichung der Durchführung dieser Arbeit an seiner Klinik.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv-Doz. Dr. med. Jan-Hendrik Egberts, Oberarzt der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie am UK-SH, Campus Kiel, für die Überlassung des Promotionsthemas und ständige Unterstützung bei Erstellung dieser Arbeit. Er stand mir jederzeit beiseite und ich konnte mich stets auf seine professionelle Hilfe verlassen. Seine konstruktiven Ideen und Vorschläge haben mich fortwährend motiviert und weiter gebracht. Über diese Arbeit hinaus hat er mir einen Einblick in die Chirurgie verschafft und meine Begeisterung für dieses Fach geweckt. Vielen herzlichen Dank für die lehrreiche Zeit, jegliche Mühen und die freundliche sowie sehr engagierte Zusammenarbeit!

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Thomas Schwarz, Direktor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am UK-SH, Campus Kiel, für die Ermöglichung der Durchführung des dermatologischen Teils dieser Arbeit. Besonders gilt mein Dank der Arbeitsgruppe Dermatologische Onkologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Axel Hauschildt, die mir bei der Dokumentation der Daten stets geholfen hat.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. med. Friederike Egberts, Fachärztin an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am UK-SH, Campus Kiel, die mir bei allen dermatologischen Fragen und Problemen mit Rat beiseite stand. Mit ihrer zuverlässigen und kompetenten Art war sie mir oftmals eine große Hilfe.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich auch Frau Dipl.-Math. Ulrike Schulz für die Hilfe bei der Erstellung der Statistik. Ihr fundiertes Wissen und Können war bei der Auswertung von hohem Stellenwert.

Mein herzlicher Dank gilt meinen beiden Mitbewohnerinnen, Anja und Johanna, die meine Sorgen und Freuden nahezu täglich anhören mussten und viel Verständnis zeigten. Ebenso

Danksagung

gilt mein Dank vielen lieben Freunden, die mir bei Problemen immer geholfen haben und die ich nie missen möchte.

Ich danke von ganzem Herzen meinen Eltern und meinem Bruder für die Ermöglichung des Studiums und ständige Unterstützung in allen bisherigen Lebensabschnitten. Sie stehen in jeglicher Lebenslage zu mir und sind immer für mich da.

9 Curriculum vitae

Name	Christina Hartje
Geburtsdatum	03.12.1985
Geburtsort	Göttingen
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung

1992 - 1996	Grundschule Hölty-Schule, Göttingen
1996 - 1998	Orientierungsstufe Lutherschule, Göttingen
1998 - 2005	Theodor-Heuss-Gymnasium, Göttingen, Allgemeine Hochschulreife

Hochschulstudium

Seit 10/2005	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
08/2007	Erste ärztliche Prüfung (Physikum)
10/2008 – 06/2010	Hilfswissenschaftler im physiologischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (Prof. Dr. Markus Bleich, Prof. Dr. Thomas Baukowitz, Prof. Dr. Heinrich Terlau)
02/2008 – 08/2008	Auslandssemester im Rahmen des Erasmus-Förderprogramms an der Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Spanien
11/2008	Beginn der Promotionsarbeit in der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie am UK-SH, Campus Kiel
Seit 08/2010	Beginn des praktischen Jahres <ul style="list-style-type: none"> 1. Terial Chirurgie UK-SH, Campus Kiel 2. Terial Innere Medizin, Universitätsspital Bern sowie Spitalzentrum Oberwallis 3. Terial Gynäkologie, Diakonissenkrankenhaus Flensburg