

**Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und
Kinderchirurgie (Chirurgische Klinik I)
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph-Thomas Germer**

**Die systematische axilläre und inguinale
Lymphknotendisektion -
Ist eine Vorhersage von Komplikationen möglich?**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Dr. med. dent. Sonja Rußmann
aus Würzburg**

Würzburg, Oktober 2012

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Axel Larena-Avellaneda
Korreferent: Prof. Dr. med. Christoph-Thomas Germer
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.05.2013

Die Promovendin ist Ärztin und Zahnärztin

Meinen Lieben

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Das maligne Melanom	1
1.1.1 Klassifizierung des malignen Melanoms.....	1
1.1.2 Stadieneinteilung des malignen Melanoms	2
1.1.3 Therapieprinzipien beim malignen Melanom	3
1.2 Anatomie der Lymphknoten	5
1.2.1 Lymphknoten der Axilla	5
1.2.2 Lymphknoten der Leiste	7
1.3 Bedeutung der Lymphknotendisektion beim malignen Melanom	8
1.4 Lymphozelen und Lymphfisteln als Komplikation der axillären und inguinalen Lymphknotendisektion	11
2. Fragestellung	16
3. Materialien und Methoden	17
3.1 Patientengut und Patientenauswahl.....	17
3.2 Datenermittlung.....	17
3.2.1 Prä- und intraoperative Daten	17
3.2.2 Postoperative Daten	18
3.3 Statistische Auswertung.....	20
3.4 Präoperative Daten	22
3.4.1 Demographische Daten.....	22
3.4.2 Operationsindikationen.....	22
3.4.3 Risikofaktoren und Komorbiditäten.....	25
3.4.4 Tumorspezifische Vor-Operationen	26
3.5 Intraoperative Daten.....	28
3.5.1 Lymphknotendisektion	28
3.5.2 Operateur	31

4.	Ergebnisse	33
4.1	Frühe postoperative Ergebnisse	33
4.1.1	Menge und Dauer der Lymphsekretion/Lymphfisteln und Lymphozelen	33
4.1.2	Risikofaktoren für die Ausbildung von Lymphfisteln und Lymphozelen	40
4.1.3	Therapie der Lymphfisteln und Lymphozelen	45
4.1.4	Wundinfekt/Wundheilungsstörung	48
4.1.5	Postoperative Liegezeit	49
4.2	Ergebnisse im Langzeitverlauf	50
4.2.1	Überlebensraten	50
4.2.2	Rezidivfreie Überlebensraten	52
4.2.3	Lymphödeme	55
4.2.4	Nachuntersuchungsbefund	56
5.	Diskussion der Ergebnisse und Literaturvergleich	58
5.1	Frühe postoperative Ergebnisse: Lymphfisteln/Lymphozelen und Wundheilungsstörungen	58
5.1.1	Diskussion der axillären ROC-Kurven	65
5.1.2	Diskussion der inguinalen ROC- Kurven	66
5.1.3	Diskussion der Risikofaktoren für axilläre Lymphfisteln	68
5.1.4	Diskussion der Risikofaktoren für inguinale Lymphfisteln	70
5.1.5	Diskussion der Therapie lymphatischer Komplikationen	72
5.2	Ergebnisse im Langzeitverlauf: Lymphödeme und Überlebensraten ..	74
6.	Beantwortung der Fragen	77
7.	Zusammenfassung	81
8.	Literaturverzeichnis	85
9.	Anhang	98

Danksagung

Curriculum vitae

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	akral-lentiginöses Melanom
AUC	area under the curve (dt.: Fläche unter dem Graphen)
BET	brusterhaltende Therapie
Ca	Karzinom
CUP	cancer of unknown primary (dt.: Krebs mit unbekanntem Primarius)
d	Tag
ELND	elektive Lymphknotendissektion
IFN α	Interferon α
IUAC/UICC	International Union Against Cancer/ Union Internationale Contre le Cancer
Lig.	Ligamentum
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
MM	malignes Melanom
NM	noduläres Melanom
PE	Plattenepithel
ROC	Receiver Operating Characteristic (dt.: Beobachterkennlinie)
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
STABW	Standardabweichung
UCM	unklassifizierbares Melanom (engl.: unclassified melanoma)
unb.	unbekannt
Z. n.	Zustand nach

1. Einleitung

Seit mehr als einem Jahrhundert gehört die elektive radikale Operation der regionären Lymphknoten (LK), die Lymphadenektomie, zum Standard der Krebschirurgie.⁹¹ Sie liefert zum einen wichtige Informationen über Tumorstadium und Prognose, zum anderen konnte gezeigt werden, dass sie bei verschiedenen Tumoren in bestimmten Fällen kurativ sein kann. Neben der potentiellen Heilung kann die LK-Dissektion aber auch mit einer erheblichen Belastung für den Patienten einhergehen. Durch die Einführung neuerer Verfahren, wie die Wächterlymphknotenbiopsie (Sentinel-LK-Biopsie, SLNB) beim malignen Melanom (MM), konnte nicht nur eine Verbesserung des Stagings erzielt werden, sondern auch einigen Patienten eine elektive radikale LK-Dissektion erspart werden.

1.1 Das maligne Melanom

Die Inzidenz des MM, eines bösartigen Tumors des pigmentbildenden Zellsystems, nimmt in besorgniserregender Weise zu. Während das Lebenszeitrisiko der hellhäutigen Bevölkerung in den USA, an einem MM zu erkranken, 1935 noch 1 : 1 500 (0,07 %) betrug, lag jenes im Jahr 2000 bei 1 : 75 (1,33 %).^{23,81} Das Robert Koch-Institut verzeichnete im Jahr 2006 in Deutschland 15 830 Neuerkrankungen. Dies entspricht bei Frauen einem Anteil von 4,3 % und bei Männern von 3,2 % unter allen neu aufgetretenen bösartigen Veränderungen. Die Sterberate hingegen konnte sich auf einem Niveau von ca. 2 % stabilisieren.³⁸ Dies ist nicht zuletzt Verdienst der verbesserten Früherkennungsmaßnahmen.

1.1.1 Klassifizierung des malignen Melanoms

Das MM entsteht in 90 % der Fälle aus Melanozyten oder melanozytären Nävuszellen der Haut. Seltenerere Ursprungsorte stellen die Schleimhäute von

Kopf- und Genitoanalregion, die Augen, der Magen-Darm-Trakt oder die Hirnhäute dar. Zahlreiche Subtypen des MM sind bekannt, die sich in Pathogenese, Epidemiologie, klinischer Erscheinungsform, biologischem Verhalten, Lokalisation, sowie Prognose unterscheiden. Es handelt sich dabei also um keinen einheitlichen Tumor.

Nach der klinisch-histologischen Wachstumsform werden vier Haupttypen kutaner MM differenziert (s. Tabelle 1): Das superfiziell spreitende Melanom, das noduläre Melanom, das Lentigo-maligna-Melanom, sowie das akral-lentiginöse Melanom. Die übrigen repräsentieren entweder Übergangsformen bzw. lassen sich nicht klassifizieren (UCM; engl.: unclassified melanoma) oder es handelt sich um Sonderformen wie nävusassoziierte, amelanotische, Schleimhaut- oder extrakutane MM.

Tabelle 1 Klinisch-histologische Subtypen kutaner maligner Melanome im deutschsprachigen Raum. Ergebnisse des Zentralregisters malignes Melanom 1983 - 1995 (n = 30 015)^{26, 27}

Melanomtyp	Abkürzung	Anteil [%]	Medianes Alter [a]
superfiziell spreitendes Melanom	SSM	57,4	51
noduläres Melanom	NM	21,4	56
Lentigo-maligna-Melanom	LMM	8,8	68
akral-lentiginöses Melanom	ALM	4,0	63
nicht klassifizierbares Melanom	UCM	3,5	54
sonstige		4,9	54

In ca. 5 - 8 % der Fälle jedoch kann kein Primärtumor gefunden werden (CUP: cancer of unknown primary).⁸¹ Das MM wird dann erst durch LK-Metastasen oder distale Metastasierung klinisch manifest. Auch eine primäre Entstehung des MM in LK oder inneren Organen ist denkbar.

1.1.2 Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Relativ zu seiner Tumormasse besitzt das MM eine frühe Metastasierungstendenz.²⁹ Trotzdem kann durch die verbesserten

Früherkennungsmaßnahmen bei 90 % der Patienten das MM im Stadium des Primärtumors (Stadium I/II nach AJCC 2002), ohne Nachweis einer Metastasierung diagnostiziert werden.^{26,27} Die wichtigsten Prognosefaktoren für jenes Patientengut sind neueren Studien zufolge in absteigender Reihenfolge:^{8,25}

- die vertikale Tumordicke nach Breslow am histologischen Präparat
- das Vorhandensein einer histologisch erkennbaren Ulzeration
- der Invasionslevel nach Clark
- der Nachweis einer Mikrometastasierung in den regionären LK durch Sentinel-LK-Biopsie

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde vom AJCC 2002 ein revidiertes, evidenz-basiertes Staging-System für das MM veröffentlicht (s. Anhang Tabelle 1, S. 98 und Anhang Tabelle 2, S. 99) welches auch von der IUAC/UICC akzeptiert wurde.⁷

Das MM kann sowohl primär hämatogen als auch primär lymphogen metastasieren. Mögliche Manifestationen lokoregionärer lymphogener Metastasen (Stadium III nach AJCC 2002) sind:

- Satellitenmetastasen (Entfernung bis 2 cm vom Primärtumor)
- In-transit-Metastasen (kutane und/oder subkutane Metastasen zwischen Primärtumor und erster LK-Station, Entfernung > 2 cm vom Primärtumor)
- regionale LK-Metastasen

Dabei wird für das MM keine erforderliche Mindestanzahl entfernter LK für die Klassifizierung eines pathologischen Stadiums, wie dies z. B. beim Magenkarzinom der Fall ist, angegeben.^{7,26}

Eine eingetretene Metastasierung geht mit einer deutlichen Minderung der Lebenserwartung einher, bei Fernmetastasen (Stadium IV nach AJCC 2002) ist die Prognose zumeist infaust.^{26,27}

1.1.3 Therapieprinzipien beim malignen Melanom

Die Stadieneinteilung des MM erlaubt nicht nur eine prognostische Beurteilung des Patientenzustandes, sondern ist auch Grundlage für eine differenzierte Therapie dieses Malignoms. Die dargestellten Therapieprinzipien entsprechen

der aktuellen interdisziplinären Version der deutschen S2-Leitlinie für das MM von 2005.²⁶

Erster und wichtigster Schritt in der Behandlung des MM ist die vollständige operative Entfernung des Primärtumors,² welche im Allgemeinen in Lokalanästhesie durchgeführt werden kann. Goldstandard ist dabei immer noch die Exzisionsbiopsie.²⁹ Die Wahl des Sicherheitsabstandes richtet sich nach dem Metastasierungsrisiko (v. a. Satellitenmetastasen sind hier von Bedeutung), sodass sich eine abgestufte Exzisionsstrategie ergibt. Auch für Satelliten- und In-transit-Metastasen, sowie Fernmetastasen bei intendierter vollständiger Exzision ist die operative Entfernung Therapie der Wahl.

Beträgt die Dicke des Primärtumors nach Breslow mehr als 1 mm, so schließt sich eine Sentinel-LK-Biopsie an. Bei ungünstigen Prognoseparametern wie Clark-Level IV/V oder Ulzeration des Primarius ist diese evtl. auch schon bei niedrigeren Tumordicken zu erwägen. Bei Mikrometastasierung des Sentinel-LK wird im Allgemeinen eine radikale Lymphadenektomie der regionären LK durchgeführt (s. Kapitel 1.3, S. 8ff.). Falls schon eine durch bildgebende Verfahren oder Palpation klinisch evidente LK-Metastasierung vorliegt, kann auf die Sentinel-LK-Biopsie verzichtet werden. Eine radikale, therapeutische LK-Dissektion ist dann die Therapie der Wahl. Wenn jedoch eine chirurgische Exstirpation der regionalen LK unmöglich ist, oder lediglich eine R1- bzw. R2-Resektion durchgeführt werden konnte, ist eine fraktionierte Radiatio der regionären LK-Stationen zu erwägen.

Eine adjuvante Therapie kann ab AJCC-Stadium II in Betracht gezogen werden. Die einzige Substanz, für die hierbei eine Empfehlung ausgesprochen werden kann, ist Interferon α (IFN α). Dieses ist die erste Substanz, die in prospektiv randomisierten Studien zu einem signifikanten Vorteil bezüglich der Rezidivfreiheit geführt hat, und sollte allen Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko angeboten werden, sofern kein Kontraindikationen bestehen.²⁶

Die Strahlentherapie spielt in der Behandlung des invasiven Primarius nur eine untergeordnete Rolle. Sie sollte nur dann eingesetzt werden, wenn eine vollständige operative Entfernung nicht sinnvoll oder unmöglich ist. Gleiches gilt

auch für Satelliten- und In-transit-Metastasen. Einen großen Stellenwert besitzt die Strahlentherapie jedoch in der palliativen Behandlung von Knochen- und Hirnmetastasen.

Prinzipielle Indikationen für eine systemische Chemo- oder Immuntherapie sind inoperable Rezidivtumoren, inoperable regionäre Metastasen und Fernmetastasen (Stadium IV). Die Behandlung erfolgt hier überwiegend unter palliativen Gesichtspunkten. Als Monotherapien stehen mehrere Substanzen zur Verfügung, deren klinische Wirksamkeit vergleichbar ist. Zum Einsatz kommen z. B. Dacarbazin, welches weiterhin als Standardmonotherapie gilt,^{23,81} die liquorgängigen Präparate Temozolomid und Fotemustin, sowie Vindesin, IFN α und Interleukin 2.

1.2 Anatomie der Lymphknoten

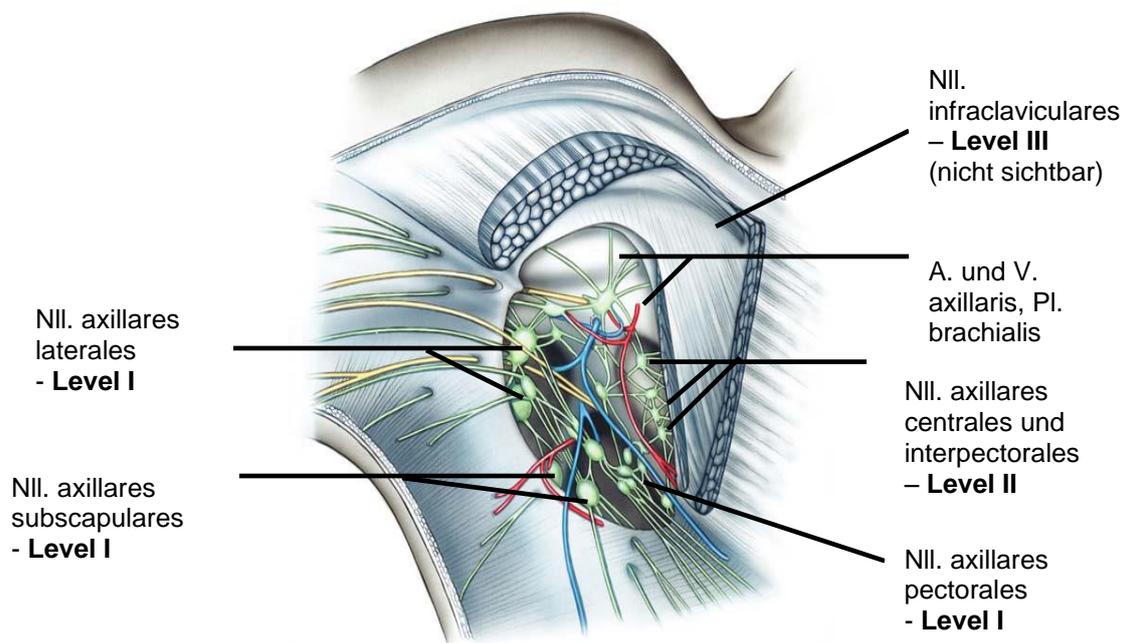
1.2.1 Lymphknoten der Axilla

In der Axilla sind regelmäßig 8 - 50 LK zu finden,¹⁰ welche nach ihrer topographischen Lage zum M. pectoralis minor und zur V. axillaris in drei Levels unterteilt werden (s. Abbildung 1, S. 6):

Dem ersten Level, lateral des M. pectoralis minor und unterhalb der V. axillaris, werden die Nll. paramammarii, die Nll. axillares pectorales (anteriores) entlang der A. thoracica lateralis, die Nll. subscapulares (posteriores) um die A. subscapularis und die Nll. axillares laterales zugeordnet. Letztere verlaufen mit der A. axillaris. Zum zweiten LK-Level gehören die Nll. interpectoriales zwischen dem großen und dem kleinen Pektoralismuskel, sowie die Nll. axillares centrales an der Rückseite des M. pectoralis minor, welche um die Nn. intercostobrachiales angeordnet sind. Im dritten Level befinden sich im Trigonum clavipectorale medial und oberhalb des Ansatzpunktes des M. pectoralis minor, sowie oberhalb der V. subclavia die Nll. axillares apicales, auch Nll. infraclaviculares genannt. Sie stellen die am weitesten kranial gelegenen axillären LK dar und sind mit den Nll. supraclaviculares verbunden.

Weiterhin unterscheidet man bei den axillären LK oberflächliche, epifaszial gelegene, und tiefe, subfasziale. Zwischen den einzelnen LK existieren zahlreiche Querverbindungen. Die LK aus Level I werden der oberflächlichen Gruppe, diejenigen aus Level II und III der tiefen Gruppe zugerechnet, wobei eine exakte Zuordnung allerdings nicht möglich ist.¹⁰

Abbildung 1 Anatomie der axillären Lymphknoten, modifiziert nach⁶³

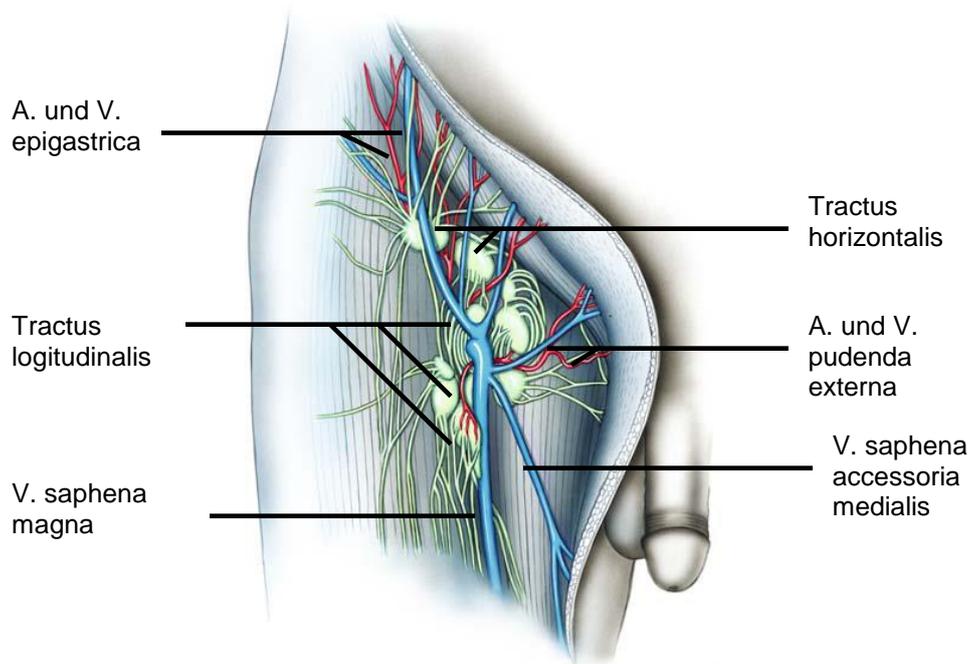


Die LK der Axilla erhalten Zufluss von den oberflächlichen und tiefen Lymphgefäßen der oberen Extremität, der vorderen und hinteren Thoraxwand, den oberen Halsabschnitten, sowie der Bauch- und Rückenhaut oberhalb der Nabelebene. Außerdem drainieren etwa 75 % der Brustdrüse in die Nll. axillares.²¹ Von Level I und II fließt die Lymphe über die Nll. axillares profundi in Level III zu den Trunci subclavii, von denen der rechte in den rechten Venenwinkel mündet. Der Truncus subclavius sinister leitet die Lymphe via Ductus thoracicus dem linken Venenwinkel zu.

1.2.2 Lymphknoten der Leiste

Das inguinale LK-Paket setzt sich wie das axilläre aus einer oberflächlichen, epifaszialen, und einer tiefen, subfaszialen Gruppe zusammen. Beidseits des Ligamentum (Lig.) inguinale befinden sich auf der Fascia lata 4 - 25 Nll. inguinales superficiales und unterhalb dieser 1 - 3 Nll. inguinales profundi.¹¹ Die oberflächlichen Leisten-LK bilden zwei Tractus aus: einen horizontalen, der parallel zum Lig. inguinale verläuft (superiolaterale Gruppe und superiomediale Gruppe), und einen vertikalen Zug entlang der V. saphena magna (inferiolaterale und inferiomediale Gruppe)¹¹ (s. Abbildung 2). Sie drainieren die beiden unteren Quadranten der Bauch- und Rückenhaul (unterhalb der Nabelebene), die Oberfläche der Beine, äußeres Genitale, Damm, sowie inferiore Abschnitte von Rektum und Vagina. Von den oberflächlichen LK fließt die Lymphe durch den Hiatus saphenus zu den Nll. inguinales profundi ab, welche außerdem direkten Zufluss von subfaszialen Kollektoren der unteren Extremität erhalten.

Abbildung 2 Anatomie der Leistenlymphknoten, modifiziert nach⁶²



Auch inguinal bilden die LK zahlreiche Querverbindungen untereinander aus. Zu den tiefen Leisten-LK gehört unter anderem auch der sog. Rosenmüller-LK, ein großer LK, der sich medial in der Lacuna vasorum befindet.

Der weitere Lymphabflussweg führt über die Nll. iliaci externi zu den Nll. iliaci communes, um nach Passage der Nll. lumbales über die Trunci lumbales dextri et sinistri und den Ductus thoracicus im linken Venenwinkel zu enden.

1.3 Bedeutung der Lymphknotendissektion beim malignen Melanom

Wie bei den meisten anderen soliden Tumoren mit dem Potential zur lymphogenen Metastasierung, stellt die Entfernung der regionären LK auch beim MM einen wichtigen Bestandteil des Therapiekonzeptes dar. Die Intentionen für diese Maßnahme sind vielfältig und abhängig vom Krankheitsstadium. Während von manchen Chirurgen in der Axilla die Levels I bis III ausgeräumt werden,¹⁸ bevorzugen andere eine standardmäßige Dissektion der Level I bis II. Level III wird dann lediglich bei klinisch suspekter oder manifester LK-Metastasierung ausgeräumt.^{33,56} Die anatomischen Grenzen der Axilla stellen ventral die Mm. pectoralis major und minor, dorsal der M. latissimus dorsi, medial die Thoraxwand mit dem M. serratus anterior und lateral der Humerus mit dem Caput breve m. bicipitis und dem M. coracobrachialis dar.¹ Die Freilegung des die axillären LK enthaltenden Gewebes erstreckt sich entlang der Thoraxwand bis zum lateralen Rand des M. latissimus dorsi. Nach kranial erfolgt die Präparation bis in die Tiefe der Achselhöhle nach ventral bis infraklavikulär und dorsal bis infraskapulär.⁶³ Gefährdete Strukturen stellen der N. thoracodorsalis, der an der Innenseite des M. latissimus dorsi verläuft, der N. thoracicus longus auf dem M. serratus anterior, sowie A. und V. axillaris dar.

In der Leiste erfolgt eine Dissektion des Trigonum femorale und der unteren Region des M. obliquus abdominis externus.²⁶ Das femorale Dreieck wird nach oben durch das inguinale Ligament, nach medial durch den M. adductor longus und nach lateral durch den M. sartorius begrenzt. Das Dach des femoralen

Dreiecks wird von der Fascia lata gebildet, der Boden umfasst den M. iliopsoas, sowie den M. pectineus und beinhaltet die neurovaskulären Strukturen, die unter dem Leistenband hindurchziehen.⁸² Das die LK enthaltende Gewebepaket wird von proximal nach distal bis auf die Faszien der Bauch- bzw. Oberschenkelmuskulatur präpariert. Nach distal werden dann A. und V. femoralis dargestellt und eine epifasziale Präparation bis zum Adduktorenkanal folgt.⁶² Gemäß den aktuellen deutschen Leitlinien für das MM wird die V. saphena magna, sofern keine Kontraindikationen bestehen, mitentfernt,²⁶ auch wenn manche Chirurgen den Erhalt dieser Vene anstreben, um mögliche Komplikationen wie Lymphödeme zu minimieren.^{60,68} Bei präoperativem Verdacht oder Nachweis auf iliakalen Befall werden die iliakalen LK bis zur Iliakalbifurkation ausgeräumt und auch die Obturatorius-LK unter Schonung des N. obturatorius mitentfernt.²⁵ Neben dem N. obturatorius sind auch der gleichseitige Ureter, sowie A., V. und N. femoralis von einer Verletzung bedrohte Strukturen.

Früher war die Vorstellung verbreitet, dass der Metastasierungsweg des MM initial über die regionalen LK führt und es erst danach zu einer Fernmetastasierung kommt, sodass eine Entfernung jener das Potential zur Heilung von Patienten mit okkulten LK-Metastasen hat. Diese Überzeugung hat zur routinemäßigen Durchführung einer regionalen elektiven LK-Dissektion (ELND) bei allen Patienten ohne klinisch nachweisbare Fern- oder LK-Metastasen geführt, die aufgrund ihrer Tumorparameter als Hochrisikopatienten für eine regionale Tumorausbreitung galten (z. B. MM mit Tumordicke nach Breslow ≥ 1 mm).⁴⁹ Mehrere retro- und prospektive Studien konnten jedoch keinen signifikanten Überlebensvorteil für derartig behandelte Patienten im Vergleich zu solchen, die zunächst nur klinisch beobachtet wurden, nachweisen.^{6,14,75,87} Außerdem stellt die ELND für ca. 75 - 85 % der Patienten eine Übertherapie dar, da sie keine LK-Metastasen haben oder entwickeln werden.^{54,75} Durch Einführung der Wächterlymphknotenbiopsie durch Morton et al. 1992⁵³ kommt der ELND im Stamm- und Extremitätenbereich außerhalb von klinischen Studien keine Bedeutung mehr zu.²⁶ Das SLNB-Verfahren ist für alle

klinisch LK-negative Patienten geeignet.²⁶ Die Entfernung des Wächter-LK entspricht dabei lediglich einer Staging-Untersuchung (pathologisches Staging), sie ist also keine therapeutische Maßnahme im Hinblick auf eine Verlängerung der Überlebenszeit des Patienten.^{26,52} Dennoch verbessert sie die Rezidivfreiheit im regionären Lymphabstromgebiet und kann zur Entscheidung über die Anwendung einer adjuvanten Therapie herangezogen werden.²⁸ Bei histologisch positivem Sentinel-LK ist die selektive LK-Dissektion derzeit Therapiestandard, auch wenn deren prognostischer Nutzen im Hinblick auf einen Überlebensvorteil für den Patienten nicht belegt ist.⁸⁹ Zwar werden nur bei ca. 15 - 20 % der Patienten nach kompletter regionaler LK-Dissektion histologisch weitere Metastasen gefunden,⁸⁹ jedoch fehlen präzise Vorhersageparameter für Patienten mit nicht-Sentinel-LK-Metastasen, bei denen eine LK-Dissektion das Wiederauftreten von LK-Metastasen verhindern und potentiell eine Heilung zur Folge haben kann. Aus diesem Grund wird bei positivem Sentinel-LK weiterhin routinemäßig eine LK-Dissektion durchgeführt. Ein weiteres Argument für die sofortige selektive LK-Dissektion stellt die Tatsache dar, dass die Morbidität der Operation bei klinisch apparenten LK-Metastasen signifikant steigt.⁶⁸ Mögliche Ursachen sind u. a. eine lymphatische Obstruktion durch Tumoremboli und eine längere Operationszeit, welche die Wahrscheinlichkeit für Wundinfektionen erhöht, sowie die Notwendigkeit der Resektion von Muskeln und Nerven.

Auch bei klinisch manifesten LK-Metastasen wird eine regionale Lymphadenektomie erforderlich. Wie bei der selektiven steht bei der therapeutischen LK-Dissektion neben der möglichen Heilung durch Eradikation der LK-Metastasen auch die regionale Krankheitsbekämpfung im Vordergrund. Unkontrolliert wachsende LK-Metastasen erhöhen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fernmetastasen und mindern die Chancen für ein Langzeitüberleben.⁵⁴ Außerdem können sie mit bedeutender Morbidität und Leiden einhergehen, sodass auch bei Vorhandensein von Fernmetastasen (AJCC-Stadium IV) im Zuge einer Verbesserung der Lebensqualität eine LK-Dissektion sinnvoll sein kann.

Bedauerlicherweise kann weder die therapeutische noch die selektive regionale LK-Dissektion ein Wiederauftreten von LK-Metastasen im dissezierten Gebiet gänzlich verhindern. Rückfallraten von 2,6 - 13 % werden in der Literatur beschrieben.^{52,68,75,89} Auch eine distale Metastasierung kann bei Patienten, die initial keine Fernmetastasierung aufwiesen, nicht komplett verhindert werden. V. a. nach therapeutischer LK-Dissektion sind in Abhängigkeit vom Ausmaß des LK-Befalls aufgrund des häufigen Auftretens von Fernmetastasen oft nur 5-Jahres-Überlebensraten von 15 - 50 % zu verzeichnen^{51,54} und demnach nur in der Minderheit der Fälle eine Heilung möglich.

Trotz der niedrigen Mortalität erlangen die axilläre und inguinale LK-Dissektion auch durch die oft mit ihr einhergehende, nicht zu vernachlässigende, Morbidität große Bedeutung für den Patienten. Frühe postoperative Komplikationen, die in 50 % der Fälle oder mehr auftreten können,^{18,19,44,83} umfassen Blutungen, Hämatome, Wundinfektionen und -dehiszenzen, Wundrandnekrosen, sowie die Entstehung von Lymphozelen oder Lymphfisteln (s. Kapitel 1.4, S. 11ff.). Auch Langzeitkomplikationen wie die Ausbildung eines Lymphödems, funktionelle Einschränkung der Extremitätenbeweglichkeit, die Ausbildung einer Inguinalhernie, Schmerzen und Parästhesien können die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken.

1.4 Lymphozelen und Lymphfisteln als Komplikation der axillären und inguinalen Lymphknotendissektion

Trotz des stetigen Fortschritts und der Neuentwicklungen auf dem Gebiet der OP-Techniken und präventiven Maßnahmen, ist es bisher nicht gelungen, die Ausbildung von Lymphozelen und Lymphfisteln zu verhindern. Letztere treten nach Lymphadenektomien in der Axilla und der Leiste mit einer Häufigkeit von 5,4 - 56,8 % auf^{9,13,15,18,19,32,33,35,39,40,43,44,47,48,56,64,71,72,83,85,86} und bleiben im Hinblick auf die Morbidität des Eingriffs immer noch gefürchtete Komplikationen. Sekundäre Leiden wie Extremitätenschwellungen, Wundheilungsstörungen und -dehiszenzen, Hautlappennekrosen und aufsteigende Wundinfektionen stellen

keine Seltenheit dar. Sie können den Krankenhausaufenthalt der Patienten verlängern, konsekutiv die Behandlungskosten erhöhen, und in seltenen Fällen sogar den Beginn einer Chemotherapie verzögern.

Als Serom/Lymphozele wird eine abnormale, zystenähnliche, geschlossene, subkutane Ansammlung lymphatischer Flüssigkeit verstanden,^{3,50} die von Narbengewebe umgeben, und nicht mit Epithel ausgekleidet ist.⁷⁸ Einige Autoren sprechen nur von einer Lymphozele, wenn diese klinisch palpabel ist,^{16,42} weder eine Infektion noch ein Hämatom vorhanden sind,³¹ oder Aspirationen notwendig werden.^{12,47} Findet eine Sekretion der lymphatischen Flüssigkeit nach außen an die Körperoberfläche oder in eine Körperhöhle statt, ist eine Lymphfistel entstanden. Dabei existieren weder eine einheitliche Menge noch Dauer der Lymphproduktion, die eine Lymphfistel genau definieren, nur wenige Autoren geben überhaupt eine Definition dieser Komplikation an. Giovannacci et al.³¹ beispielsweise beschreiben eine Lymphfistel als signifikante Flüssigkeitsproduktion > 30 ml pro Tag für mehr als 3 Tage oder einen persistierenden Lymphabfluss für mehr als 5 Tage, unabhängig von der Menge. Auch die Ätiologie der genannten lymphatischen Komplikationen ist nicht hinreichend geklärt. Diskutiert werden eine Unterbrechung von Lymphgefäßen oder -kapillaren und die Bildung eines toten Raums während der Operation, sowie die Entstehung eines entzündlichen Exsudats, welches sich in diesem toten Raum ansammelt.¹³ Die eröffneten Lymphgefäße schließen sich in den meisten Fällen innerhalb der ersten 2 - 3 postoperativen Tage ohne Therapie.³¹ Da es sich bei der Lymphe jedoch um proteinreiche Flüssigkeit handelt, die arm an Thrombozyten und Koagulationsfaktoren ist, wird die Blutgerinnung negativ beeinflusst und die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung einer Lymphozele oder Lymphfistel steigt.

Viele verschiedene Theorien haben versucht zu erklären, warum einige Patienten eine Lymphozele bzw. Lymphfistel entwickeln, während es bei der großen Mehrheit zum spontanen Verschluss der eröffneten Lymphgefäße kommt (s. Tabelle 2, S. 13). Es existieren bislang jedoch keine Parameter, die eindeutig mit einer erhöhten Frequenz dieser lymphatischen Komplikationen

einhergehen, jeweils widersprüchliche Ergebnisse werden in der Literatur dargestellt.

Tabelle 2 Mögliche pathogenetische Einflussfaktoren für die Ausbildung einer Lymphozele/Lymphfistel

Mögliche pathogenetische Einflussfaktoren für die Ausbildung einer Lymphozele/Lymphfistel
<ul style="list-style-type: none"> ● Patient: <ul style="list-style-type: none"> - prädisponierende Faktoren: Alter, Diabetes, Adipositas, Nikotinabusus - Anzahl tumorbefallener LK - neoadjuvante Therapie
<ul style="list-style-type: none"> ● Operation: <ul style="list-style-type: none"> - Dissektionsort (Axilla, Leiste) - Schnittführung - Anwendung eines Elektrokauters - Anzahl entfernter LK - Reinterventionen
<ul style="list-style-type: none"> ● postoperativ: <ul style="list-style-type: none"> - frühe Mobilisation - frühe Drainageentfernung - hohe Drainagemenge in den ersten postoperativen Tagen - Wundheilungsstörung/-infektion

Als mögliche pathogenetische Einflussfaktoren spielen prädisponierende Faktoren wie fortgeschrittenes Lebensalter, Diabetes mellitus, Übergewicht und Nikotinabusus, die mit einer beeinträchtigten Wundheilung einhergehen können, eine Rolle. Von Bedeutung kann auch die Anzahl tumorbefallener LK sein.^{47,61} Eine neoadjuvante Therapie kann vermutlich die Ausbildung neuen Gewebes stören und ebenfalls die Wundheilung verzögern.⁸⁵ Gleiches gilt für eine Wundinfektion, welche somit nicht nur einen Risikofaktor für die Ausbildung von Lymphfisteln/Lymphozelen, sondern auch eine Komplikation derselben darstellen kann. Besonders häufig treten Lymphfisteln und Lymphozelen nach inguinaler Dissektion auf.^{44,50} Nicht zu vernachlässigen im pathogenetischen Geschehen sind auch eine schräge Schnittführung in der Leiste,^{66,78} die Anwendung eines Elektrokauters anstelle eines Skalpells³² und Reinterventionen.⁷³ Auch eine große Zahl entfernter LK⁴⁷ und eine zu frühe

Drainageentfernung könnten an der Ausbildung von Lymphozelen und Lymphfisteln beteiligt sein.⁴³ Postoperativ mag eine frühe Mobilisation den Lymphfluss anregen und jene Komplikationen begünstigen. Mehrfach wurde auch gezeigt, dass ein hoher Lymphfluss über die Drainage, v. a. in den ersten postoperativen Tagen, ein Prädiktor für die Formation einer Lymphozele sein kann.^{43,45,47}

Die Behandlung von Lymphfisteln und Lymphozelen ist bislang nicht standardisiert.⁷⁸ Uneinigkeit unter den Chirurgen herrscht sowohl über die optimale Behandlungsweise als auch den besten Behandlungszeitpunkt, sodass noch immer eine Vielzahl von therapeutischen Ansätzen Anwendung findet. Konservative Therapieoptionen stellen konsequente Bettruhe, Beinhochlagerung bzw. Schulterimmobilisation, Kompressionsverbände, Vakuumversiegelungstechnik und regelmäßiger Drainagewechsel dar, welche die Lymphproduktion reduzieren oder die Lymphe ableiten sollen. Der putative Mechanismus der Vakuumversiegelungstechnik ist die Zunahme des lokalen Blutflusses, der Vaskularisation und der Ausbildung von Granulationsgewebe um die geschädigten Lymphgefäße mit subsequentem Verschluss derselben.^{46,69} Weiterhin soll durch dieses Verfahren die Bakterienzahl reduziert werden.³ Bei Lymphozelen ist die gegebenenfalls wiederholte Aspiration eine zusätzliche Behandlungsmöglichkeit, welche allerdings hohe Rückfall- und Infektionsraten aufweist.⁴ Da die konservative Therapie jedoch oft lange Zeit in Anspruch nimmt, wurde nach alternativen Behandlungsverfahren gesucht. Mit sklerosierenden Mitteln wie Ethanol, Doxycyclin und Povidon-Iod, welche über einen inflammatorischen Prozess zur Obliteration eröffneter Lymphgefäße führen sollen, konnten teilweise gute Behandlungsergebnisse erzielt werden.^{4,17,90} Weiterhin kommen in der Therapie von Lymphfisteln und Lymphozelen auch Fibrinkleber, hergestellt aus menschlichem oder bovinem Plasma, zur Anwendung. Fibrinogen und Thrombin verbinden sich in der Anwesenheit von Kalziumionen zu einem Fibrinnetz, wirken so als Hämostat und haben außerdem die Fähigkeit Gewebe zu verkleben. Auch mit Fibrinklebern konnten Lymphfisteln erfolgreich behandelt werden.^{24,88} Dagegen kommen klinische Studien über den präventiven Nutzen von Fibrinklebern zu

widersprüchlichen Ergebnissen.^{16,31,42,67,77} Als eine wirksame und kosteneffektive Therapieoption für Lymphfisteln und Lymphozelen wird die niedrig dosierte Radiotherapie geschildert,^{50,55} die meist schon bei Gesamtdosen von weniger als 10 Gray (Gy) zum Erfolg führt. Die perkutane Bestrahlung von Lymphozelen und Lymphfisteln wird in der Literatur allerdings nur spärlich beschrieben. Erfahrung bestehen lediglich aus den Anfängen der Strahlentherapie in Form von Entzündungsbestrahlungen. Die analgetischen, antiinflammatorischen und immunsuppressiven Effekte der niedrig dosierten Radiatio sind gut bekannt, der zugrunde liegende molekulare Wirkungsmechanismus ist jedoch noch nicht hinreichend erforscht. *In-vitro*-Studien lassen vermuten, dass es über eine Änderung der Expression von Zelladhäsionsmolekülen³⁶ oder eine Modifikation der Zell-Motilität,⁵⁸ der Signaltransduktion und des Zellzyklus⁵⁹ zu einer Reorganisation von Gefäßendothelzellen und verminderter Leukozytenadhäsion mit konsekutivem Verschluss des lymphatischen Lecks kommt. Wegen der langen Zeit, die eine konservative Therapie oft in Anspruch nimmt, findet auch die operative Wundexploration mit Ligieren der undichten Lymphgefäße einige Befürworter.^{70,80} Sowohl Drainagedauer als auch der Krankenhausaufenthalt können deutlich reduziert werden. Optional ist es möglich zusätzlich eine Reihe unterschiedlicher Muskellappen, z. B. einen M. gracilis-Lappen, zu bilden, um den bei der Lymphadenektomie entstandenen toten Raum zu schließen.

2. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine retrospektive Analyse des Würzburger Patientengutes, welches sich in den Jahren 2002 bis 2008 systematischen LK-Dissektionen der Leiste oder Axilla unterzog, durchzuführen. Dabei stellen sich folgende Fragen:

1. Wie groß ist die Sicherheit dieser Eingriffe bezüglich Mortalität und Morbidität mit besonderer Berücksichtigung der Komplikationen Lymphfistel und Lymphozele?
2. Gibt es relevante Risikofaktoren für die Ausbildung von Lymphfisteln und Lymphozelen?
3. Gibt es Parameter, mit denen sich frühzeitig die Entstehung von Lymphfisteln oder Lymphozelen abschätzen lässt, um gegebenenfalls auch schon frühzeitig eine Therapie einleiten zu können?
4. Welche Therapieoptionen sind für die Behandlung von Lymphfisteln und Lymphozelen am besten geeignet?

3. Materialien und Methoden

3.1 Patientengut und Patientenauswahl

Die Erfassung der Patienten für diese retrospektive Studie erfolgte anhand der OP-Bücher vom 01.03.2002 bis zum 31.12.2008. In diesem Zeitraum wurden in der Abteilung der Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg 156 systematische LK-Dissektionen der Leiste oder Axilla im Zuge der Malignomchirurgie an 146 Patienten durchgeführt. Bei 2 Patienten, welche sowohl an der linken als auch an der rechten Axilla/Leiste lymphknotendisseziert wurden, wurde jeweils nur die zuerst versorgte Seite untersucht, um eine Verfälschung der Statistik (falsch positive oder negative Signifikanzen) bei Auswertungen z. B. der Ausbildung von Lymphfisteln und Lymphozelen in Abhängigkeit von Risikofaktoren und Komorbiditäten, zu vermeiden. Die Datenerhebung bei den genannten 146 Patienten beinhaltete auch 8 wiederholte Dissektionen derselben Region, welche aus oben genanntem Grund ebenfalls nicht betrachtet wurden. Insgesamt wurden somit 10 systematische axilläre und inguinale LK-Dissektionen nicht in die Untersuchung eingeschlossen.

3.2 Datenermittlung

3.2.1 Prä- und intraoperative Daten

Die Identifizierung der Patienten, die eine systematische axilläre oder inguinale LK-Dissektion erhielten, erfolgte anhand der lückenlosen OP-Bücher. Die weitere Datenerhebung und Dokumentation der prä- und intraoperativen Daten im Zuge dieser Studie erfolgte standardisiert anhand archivierter Krankenblätter. Diese umfassten u. a. Anamnesebögen, sonographische und CT-Befunde, Ergebnisse patho-histologischer Untersuchungen, OP-Protokolle

und Arztbriefe. Die für den postoperativen Verlauf herangezogenen Einflussgrößen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3 Prä- und intraoperativ erhobene Parameter

Prä- und intraoperativ erhobene Parameter
● Alter und Geschlecht der Patienten
● OP-Indikationen: MM (SSM, nodulär, ALM, amelanotisch, unklassifizierbar, unbekannter Primarius), andere Malignome
● Tumorlokalisation, Tumorstadien (Clark-Level, Tumordicke, TNM-Stadien bei LK-Dissektion), LK palpabel?
● Nebendiagnosen (Risikofaktoren und Komorbiditäten): Hypertonie, Herzerkrankungen, Nikotinabusus, Hyperlipidämie, Diabetes, Niereninsuffizienz, Dialyse, Adipositas, Z. n. Apoplex, Lebererkrankungen Alkoholabusus
● tumorspezifische Vor-Operationen außerhalb des OP-Gebietes: Tumorexzision/-biopsie, Nachexzision des Primärtumors, Exzision von In-transit- oder lokalen Hautmetastasen, Spalthaut/Defektverschluss, Wundrevision lokal, hypertherme Extremitätenperfusion, Resektion von Fernmetastasen
● tumorspezifische Vor-Operationen im OP-Gebiet: Sentinel-LK-Biopsie/Exzision lokaler LK/systematische LK-Dissektion
● Operateure
● OP-Lokalisation bzw. Umfang der LK-Entfernung
● adjuvante Therapie

3.2.2 Postoperative Daten

Bei den Ergebnissen wurde zwischen dem perioperativen und dem Langzeitverlauf unterschieden. Die Angaben über perioperative Ereignisse (≤ 30 Tage postoperativ) wurden ebenfalls aus den Krankenakten der Patienten entnommen. Tabelle 4, S. 19 stellt die perioperativ erhobenen Parameter dar.

Tabelle 4 Perioperativ erhobene Parameter (≤ 30 d postoperativ)

Perioperativ erhobene Parameter
● spezifische postoperative Komplikationen: Lymphfisteln, Lymphozelen, Wundheilungsstörungen, -infekte
● Dauer der Lymphdrainage, Dauer und Menge der Lymphsekretion
● Lymphfisteln/Lymphozelen: Klinik, Therapie
● Dauer der postoperativen Krankenhausaufenthalte

Als Lymphfistel wurde eine klinisch relevante Sekretion von mehr als 10 Tagen definiert. Dabei wurde eine Drainagemenge von 30 ml/Tag als klinisch relevant angenommen, da i. d. R. bei einer Sekretion von ≤ 30 ml/Tag auch eine Drainageentfernung erfolgte (wie auch z. B. bei Furrer et al.²⁴ und Chang et al.¹⁵). Aufgrund der meist fehlenden Definition und widersprüchlichen Angaben in der Literatur wurde die Lymphfistel als postoperative Komplikation nach den eigenen klinischen Beobachtungen und Angaben in den entsprechenden Patientenakten definiert.

Eine Lymphozele/Serom bezeichnete eine klinisch palpable oder sonographisch nachweisbare, subkutane Ansammlung lymphatischer Flüssigkeit, unabhängig von der Anwesenheit einer Infektion oder der Notwendigkeit einer Therapie.

Das Auftreten von Wundinfektionen wurde nach klinischen, mikrobiologischen und laborchemischen Kriterien festgestellt. Lokale Rötung, Schmerzen, Schwellung, Überwärmung und bakterieller Nachweis aus Wundsekreten, sowie Allgemeinsymptome wie Fieber und Schüttelfrost wurden zur Diagnose herangezogen. Wundheilungsstörungen umfassten des Weiteren auch Wunddehiszenzen und –randnekrosen.

Den primären Endpunkt der Langzeituntersuchung stellte der Tod des Patienten dar, sekundäre Endpunkte das Auftreten eines Rezidivs oder von Fernmetastasen. Zur Evaluation des Langzeitverlaufs wurden die Follow-up-Daten der Nachuntersuchungen anhand der Patientenakten ermittelt. Die im Zuge dieser Studie ausgewerteten Ergebnisse des Langzeitverlaufs zeigt Tabelle 5, S. 20.

Tabelle 5 Erhobene Parameter des Langzeitverlaufs (> 30 d postoperativ)

Erhobene Parameter des Langzeitverlaufs
• Überlebensraten der Patienten: Überlebenszeit und Todesursache
• Lokalrezidiv/Fernmetastasen: Lokalisation, Therapie
• Lymphödem
• aktuelles Tumorstadium

Die Datenerhebung endete für alle Patienten am 21.03.2010.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und Verarbeitung der erhobenen Daten, sowie das Erstellen von Grafiken und Tabellen erfolgte mit Microsoft Excel 2003, WinSTAT für Excel und IBM SPSS Statistics 18. Zusammenhänge zwischen verschiedenen nominalskalierten Variablen bzw. (Personen-)Gruppen wurden mit Hilfe von Kreuztabellen und den darin enthaltenen absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben und unter Anwendung des Chi-Quadrat- bzw. des Fisher's exact Tests bewertet. Bei 2 unabhängigen Stichproben derselben, normalverteilten und mindestens intervallskalierten Variablen (z. B. Anzahl der entfernten LK Leiste/Axilla) wurde der unabhängige t-Test, bei 2 unabhängigen Stichproben derselben, nicht normalverteilten und mindestens ordinalskalierten Variablen (z. B. postoperative Liegezeit) wurde der U-Test (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test) durchgeführt, um Unterschiede auf statistische Signifikanz zu prüfen. Die Kaplan-Meier-Schätzung diente der Darstellung und Beurteilung der Überlebensraten. Der Vergleich verschiedener Gruppen erfolgte hierbei mit Hilfe des Log-rank Tests nach Cox-Mantel.

Bei der Analyse des Auftretens von Lymphfisteln und Lymphozelen wurde zusätzlich eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den gegenseitigen Einfluss mehrerer Variablen zu kontrollieren. Um die Signifikanz des logistischen Regressionsmodells gegenüber einem solchen, in das nur eine

Konstante aufgenommen wird, zu testen, wurde der Omnibus-Test verwendet. Die ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic-Kurve) ist eine graphische Methode, die Genauigkeit eines Markers (diagnostischen Tests) darzustellen, zwei unterschiedliche Populationen gegeneinander abzugrenzen.²² Grundlage der ROC-Kurven ist ein binärer Entscheidungsprozess, wobei ein Test positiv ausfällt (Person wird als krank beurteilt), falls der Messwert eines getesteten Markers größer (oder gleich) als ein bestimmter Schwellenwert ist, und negativ ausfällt (Person wird als gesund beurteilt), falls der Messwert kleiner als der Schwellenwert bestimmt wird. Für jeden Schwellenwert können nun Sensitivität und Spezifität des diagnostischen Tests errechnet werden. Dabei ist die Sensitivität die Wahrscheinlichkeit, einen Kranken (Lymphfistel/Lymphozele) mit dem Test auch tatsächlich als krank zu erkennen, und die Spezifität die Wahrscheinlichkeit, einen Gesunden (keine Lymphfistel/Lymphozele) als gesund zu identifizieren. Die Wahrscheinlichkeit, einen Gesunden (keine Lymphfistel/Lymphozele) mit dem Test als krank zu erkennen (falsch-positiv-Rate), bezeichnet man als 1 - Spezifität. Für die graphische Darstellung der ROC-Kurve werden für jeden Schwellenwert Sensitivität und 1 - Spezifität gegeneinander aufgetragen (in der Regel 1 - Spezifität als Abszisse und Sensitivität als Ordinate). Es resultiert eine monoton anwachsende Kurve.

Ein Maß für die Güte eines diagnostischen Tests ist die Fläche unter dieser ROC-Kurve (AUC: area under the curve). Die Fläche kann Werte zwischen 0,5 (wertloser Test) und 1 (perfekter Test) annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Testgüte anzeigt. Eine ROC-Kurve nahe der Diagonalen (AUC = 0,5) deutet auf einen Zufallsprozess hin, da Trefferquote (richtige Diagnose) und Fehlerquote (falsche Diagnose) annähernd gleich groß sind. Die Signifikanz einer AUC gegenüber der Fläche unter der Diagonalen (bei Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5) kann mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgerechnet werden. Als weiteres Maß für die Güte eines diagnostischen Tests kann der Youden-Index dienen, welcher als „Sensitivität + Spezifität - 1“ definiert ist. Sind zwei Populationen durch einen Marker komplett voneinander zu trennen, so ergibt sich ein Youden-Index von 1, während aus einer kompletten Überlappung derselben ein Youden-Index von 0 resultiert. Zusätzlich bietet der Youden-Index

ein Auswahlkriterium für einen optimalen Schwellenwert (Cut-off-Wert), nämlich jenen, für den der Youden-Index maximal wird.²²

p gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass die bei der Auswertung beobachteten Differenzen zwischen verschiedenen Gruppen durch Zufall zustande kommen. p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angenommen.

3.4 Präoperative Daten

3.4.1 Demographische Daten

Das im Erfassungszeitraum betrachtete Gesamtkollektiv bestand aus 73 Männern (50,0 %) und 73 Frauen (50,0 %) zwischen 20 und 88 Jahren. Das durchschnittliche Alter betrug bei Lymphadenektomie für alle Patienten $61,4 \pm 14,0$ (Standardabweichung, STABW) Jahre, wobei das mittlere Alter der Männer bei $62,2 \pm 12,9$ (STABW) Jahren und das der Frauen bei $60,6 \pm 15,1$ Jahren lag (s. Tabelle 6).

Tabelle 6 Altersstruktur des Gesamtkollektivs

	gesamt (n = 146)	männlich (n = 73)	weiblich (n = 73)
mittleres Alter (STABW) [a]	61,4 (14,0)	62,2 (12,9)	60,6 (15,1)
Median [a]	63	64	62

3.4.2 Operationsindikationen

Indikationen für die regionale LK-Dissektion der Leiste oder Axilla stellten maligne Melanome, Merkelzell-Karzinome, Sarkome, Plattenepithelkarzinome (PE-Cas), Mammakarzinome (Mamma-Cas) und maligne Histiocytozytome dar.

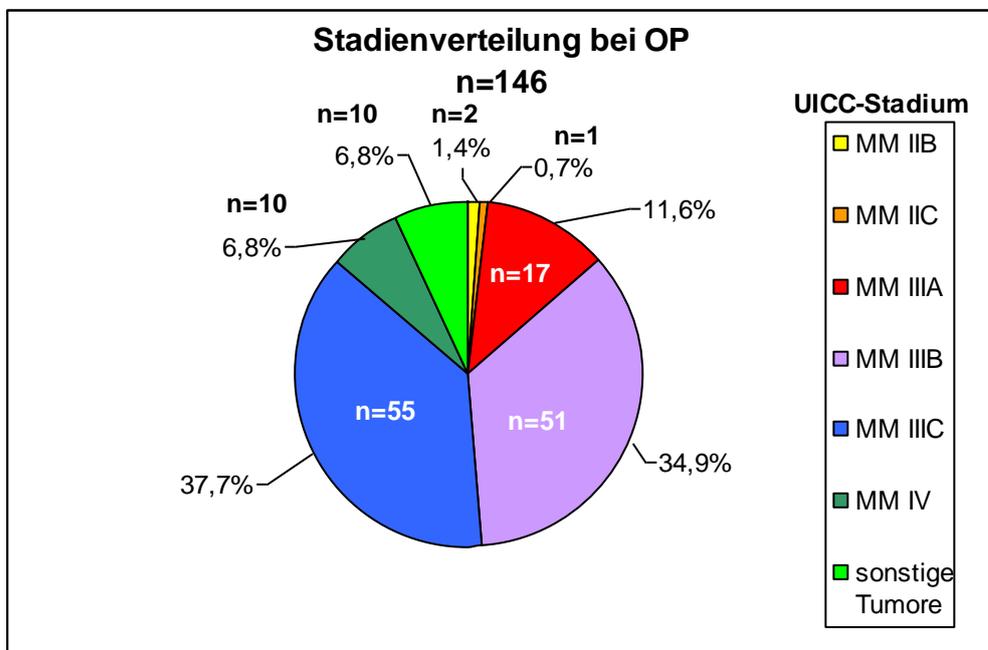
Ein MM der Haut wurde bei 136 Patienten (93,1 %) angegeben und macht somit den Hauptteil der zugrunde liegenden Tumorerkrankungen aus. Die Indikation zur Lymphadenektomie wurde eingegrenzt auf Personen, bei denen

histologisch ein befallener Sentinel-LK nachgewiesen wurde (selektive Lymphadenektomie) oder bei denen klinisch durch Palpation bzw. sonographisch oder durch andere bildgebende Verfahren der Verdacht auf LK-Metastasen bestand (therapeutische Lymphadenektomie). Der chirurgische Eingriff erfolgte in 3 Fällen (2,1 % des Gesamtkollektivs) im Stadium II (davon 2 im Stadium IIB und einer im Stadium IIC), in 123 Fällen (84,2 %) im Stadium III (davon 17 im Stadium IIIA, 51 im Stadium IIIB und 55 im Stadium IIIC) und 10-mal im Stadium IV (6,8 %) (s. Abbildung 3).

Bei den übrigen 10 Patienten handelte es sich um nicht-MM. Darunter waren 4 Merkelzellkarzinome (alle Stadium II), 2 PE-Cas (einmal Stadium III, einmal IV), 2 Sarkome (beide Stadium IV), 1 Mamma-Ca (Stadium IIIB) und ein malignes Histiozytom vertreten (keine Stadieneinteilung bekannt).

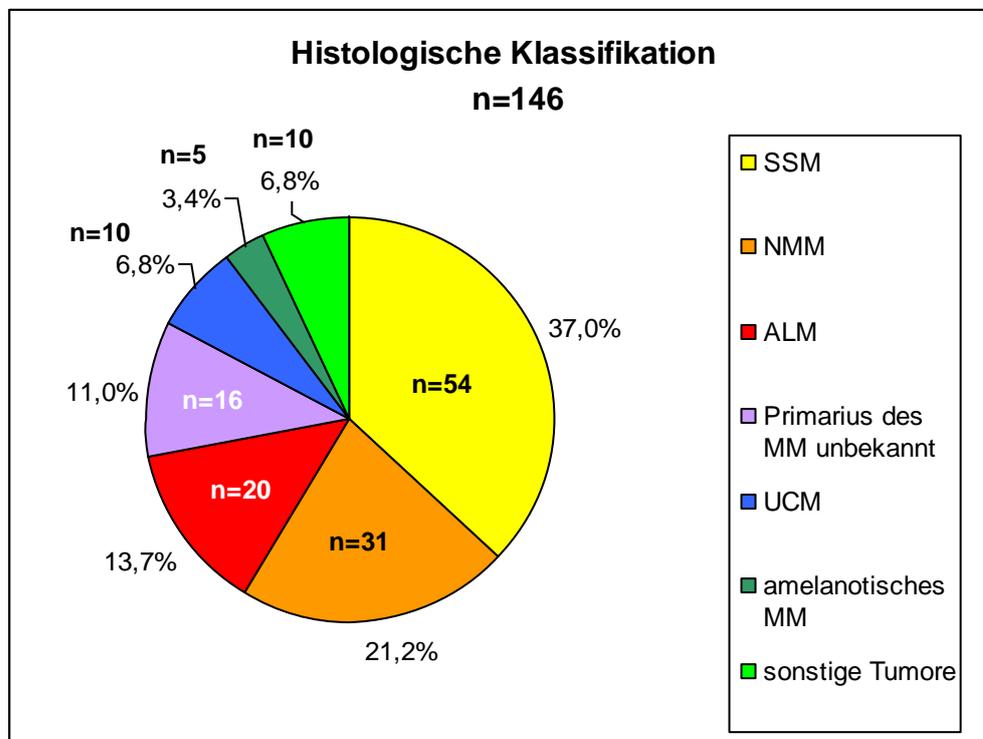
Insgesamt 93 Patienten (63,7 %) wiesen präoperativ in der Axilla/Leiste tastbar vergrößerte LK auf.

Abbildung 3 Stadienverteilung bei Operation



Von den 136 malignen Melanomen wurde klinisch-histologisch 54-mal (37,0 % des Gesamtkollektivs) ein SSM und 31-mal (21,2 %) ein NMM diagnostiziert. Die Indikation zur Operation basierte bei 20 Patienten (13,7 %) auf einem ALM und bei 5 Patienten (3,4 %) auf einem amelanotischen MM. 26 MM (19,1 % des Gesamtkollektivs) konnten nicht klassifiziert werden, der Primarius blieb bei 16 MM (11,0 %) unbekannt. Die übrigen 10 Tumoren wurden aufgrund der geringen Fallzahlen nicht weiter subtypisiert (s. Abbildung 4)

Abbildung 4 Histologische Klassifikation der Tumore



Bei 59 Patienten (40,4 %) befand sich der Primärtumor an der unteren, bei 37 Patienten (25,3 %) an der oberen Extremität einschließlich Schulter. 30 Tumore (20,5 %) nahmen ihren Ursprung vom Rumpf aus, jeweils 1 Tumor (0,7 %) war am Genitale bzw. der Mamma lokalisiert. Bei insgesamt 18 Malignomen (12,3 %) blieb der Primarius unbekannt (16 MM und 2 der sonstigen Tumore) (s. Tabelle 7, S. 25).

Tabelle 7 Lokalisation des Ursprungstumors

Sitz des Primarius (n = 146)	Häufigkeit	Prozent
obere Extremität	37	25,3
untere Extremität	59	40,4
Rumpf	30	20,5
unbekannt	18	12,3
Genitale	1	0,7
Mamma	1	0,7

3.4.3 Risikofaktoren und Komorbiditäten

Die häufigsten dokumentierten Nebendiagnosen im Gesamtkrankengut stellten die arterielle Bluthochdruckkrankheit mit 50,7 % (74 Patienten) und Adipositas mit 49,3 % (72 Patienten) dar, gefolgt von Hyperlipidämie mit 37,7 % (55 Patienten). Herzerkrankungen wie KHK, Herzinsuffizienz und Arrhythmie wurden bei 41 Patienten diagnostiziert (28,1 % des Gesamtkollektivs). 8 der 41 Patienten (5,5 % des Gesamtkollektivs) mit Herzerkrankung hatten in der Vorgeschichte bereits einen Myokardinfarkt erlitten. Eine hohe Prävalenz wiesen auch das Vorkommen eines syn- oder metachronen 2.-Malignoms mit 23,3 % (34 Patienten) und chronischer Nikotinabusus mit 20,5 % (30 Patienten) auf. Zu den seltenen Nebendiagnosen zählten Alkoholabusus (1,4 %), sowie die in 2 Fällen aufgrund chronischer Niereninsuffizienz notwendige Dialyse (1,4 %). Bei keinem Patienten war eine Leberzirrhose bekannt (s. Tabelle 8, S. 26).

Tabelle 8 Prävalenz bedeutsamer Begleiterkrankungen

Nebendiagnose (n = 146)	Häufigkeit	Prozent
Hypertonie	74	50,7
Adipositas	72	49,3
Hyperlipidämie	55	37,7
Herzerkrankung	41	28,1
2.-Malignom	34	23,3
Nikotinabusus	30	20,5
Diabetes	19	13,0
Niereninsuffizienz	18	12,3
Z. n. Apoplex	8	5,5
Dialyse	2	1,4
Alkoholabusus	2	1,4
Leberzirrhose	0	0,0

3.4.4 Tumorspezifische Vor-Operationen

Insgesamt 102 Patienten (69,9 %) unterzogen sich in der Vorgeschichte im OP-Gebiet einem oder mehreren chirurgischen Eingriffen. Dabei wurde bei 89 Patienten 1-mal, bei 12 Patienten 2-mal und bei einem Patienten 3-mal eine operative Maßnahme in der Axilla oder der Leiste notwendig. Bei 101 Patienten (69,2 %) wurde vor LK-Dissektion eine Sentinel-LK-Biopsie bzw. eine Exzision regionaler LK vorgenommen, bei 3 Patienten (2,1 %) fand bereits alio loco eine systematische LK-Dissektion statt.

Die am häufigsten durchgeführte Vor-OP außerhalb des betreffenden OP-Gebietes stellte die Exzision des Ursprungtumors dar, die bei 126 Patienten (86,3 % des Gesamtkollektivs) durchgeführt wurde. Jene beinhaltete auch eine brusterhaltende Therapie (BET) eines Mamma-Cas. Eine Tumorentfernung durch Minoramputation fand bei 6 Patienten (4,1 %) statt. 71-mal (46,8 %) mussten aufgrund unvollständiger oder ungenügender Tumorsektion sogar eine oder mehrere Nachresektionen vorgenommen werden. An 17 Patienten (11,6 %) wurde in der Vorgeschichte eine Exzision von In-transit-Metastasen oder lokaler Hautmetastasen vorgenommen. Zu den nur selten durchgeführten Eingriffen zählten Spalthautdeckungen/Defektverschlüsse mit insgesamt 8,2 % (12 Patienten) und lokale Wundrevisionen mit 2,1 % (3 Patienten). Eine

Resektion von Fernmetastasen, sowie eine hypertherme Extremitätenperfusion erfolgten an jeweils 2 Patienten (1,4 %) (s. Tabelle 9).

Tabelle 9 Tumorspezifische Vor-Operationen

Vor-Eingriff (n = 146)	Häufigkeit	Prozent
im OP-Gebiet		
Sentinel-LK-Biopsie/Exzision lokaler LK	101	69,2
Z. n. systematischer LK-Dissektion	3	2,1
außerhalb des OP-Gebietes		
Tumorexzision/-biopsie	126 (inklusive einer BET bei Mamma-Ca)	86,3
lokale Nachexzision des Primärtumors	71	48,6
Exzision von In-transit- oder lokalen Hautmetastasen	17	11,6
Spalthaut/Defektverschluss	12	8,2
Minoramputation	6	4,1
Wundrevision lokal	3	2,1
hypertherme Extremitätenperfusion	2	1,4
Resektion Fernmetastasen	2	1,4

Die Mittlere Zeit seit Erstdiagnose betrug für das gesamt Patientengut $2,2 \pm 8,6$ (STABW) Jahre. Aufgrund der überwiegend zeitnahen LK-Dissektion war der Median mit 0,4 Jahren erheblich niedriger als der Mittelwert (s. Tabelle 10).

Tabelle 10 Zeit seit Erstdiagnose

	n = 146
mittlere Zeit seit Erstdiagnose (STABW) [a]	2,2 (8,6)
Median [a]	0,4

3.5 Intraoperative Daten

3.5.1 Lymphknotendisektion

Alle 146 Patienten wurden systematisch lymphadenektomiert, davon 69 axillär (47,3 %) und 77 inguinal (52,7 %). Routinemäßig wurden bei den LK-Dissektionen der Axilla die Levels I und II entfernt, bei einem Patienten alle 3 Levels mit zusätzlicher supraklavikulärer LK-Ausräumung. 11-mal wurde neben der inguinalen auch eine iliakale Lymphadenektomie durchgeführt, bei einem Patienten wurde die Segmentresektion der V. saphena magna vorgenommen. Nur bei einer LK-Dissektion wurde bei breiter Infiltration des Pl. brachialis und der V. axillaris lediglich ein Tumordebülking der LK-Metastasen dokumentiert, sodass bei allen anderen Patienten von einer makroskopisch vollständigen LK-Ausräumung ausgegangen wird. In erstgenanntem Fall erfolgte eine perkutane Nachbestrahlung des Lymphabstromgebietes. Am Operationsende wurden alle Patienten mit mindestens einer Drainage versorgt.

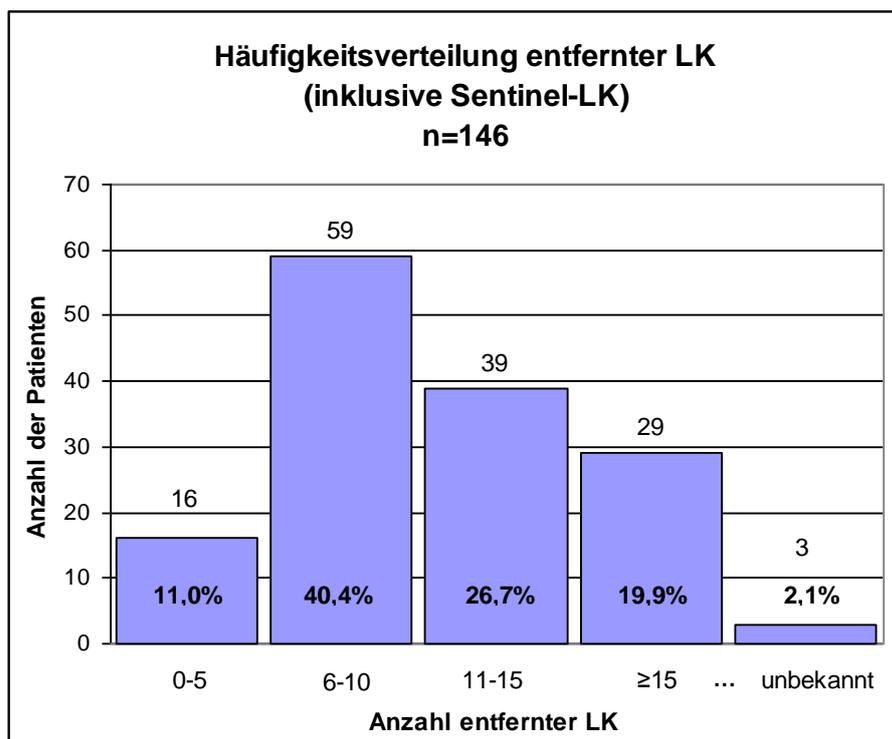
Die mittlere Anzahl entfernter LK (inklusive zuvor exstirpierter Sentinel-LK) lag bei $11,6 \pm 6,0$ (STABW) mit einem Median von 10 LK. Bei einem Patienten konnte im Resektat kein lymphatisches Gewebe nachgewiesen werden, maximal wurden 34 LK disseziert (s. Tabelle 11).

Tabelle 11 Struktur entfernter und entfernter positiver LK (inklusive Sentinel-LK)

n = 146	entfernte LK gesamt	positive LK
Mittelwert (STABW)	11,6 (6,0)	2,5 (2,5)
Minimum	0	0
Maximum	34	13
Median	10	1

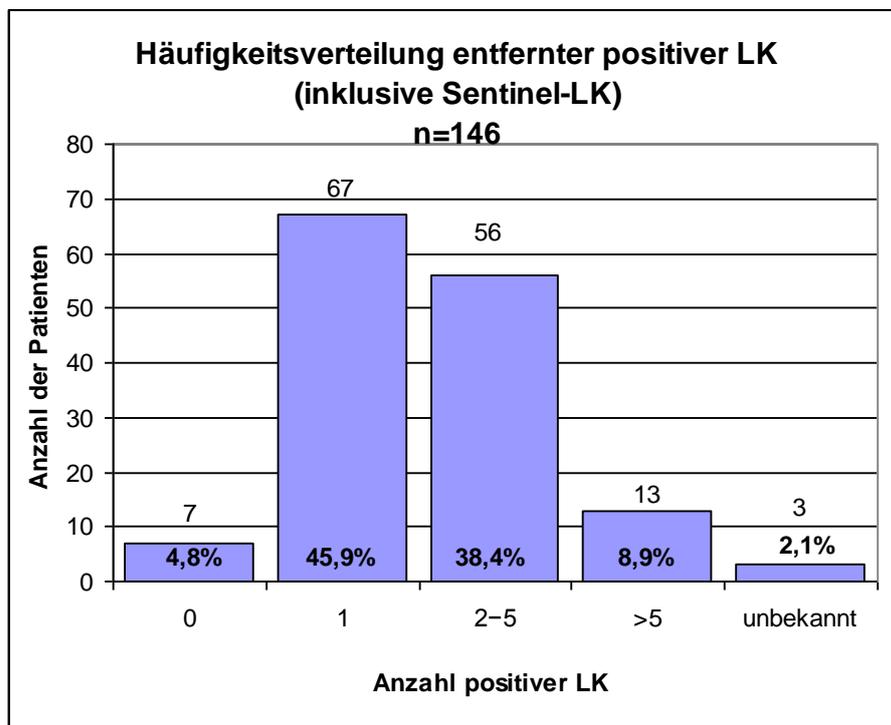
Mit 40,4 % wurde am häufigsten eine Anzahl von 6 - 10 LK entfernt (59 Patienten). In 11,0 % der Fälle (16 Patienten) konnten im histologischen Präparat 0 - 5 und in 19,9 % der Fälle (29 Patienten) ≥ 15 LK nachgewiesen werden. Bei 3 Patienten (2,1 %) blieb die Anzahl der exstirpierten LK unbekannt (s. Abbildung 5).

Abbildung 5 Häufigkeitsverteilung entfernter LK (inklusive Sentinel-LK)



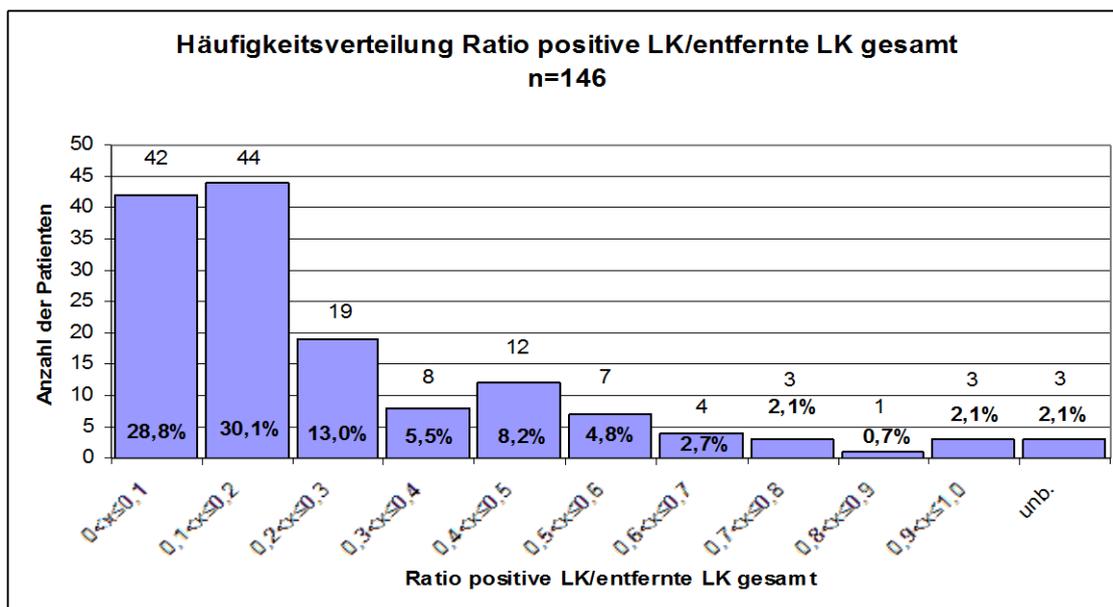
Die mittlere Anzahl entfernter positiver LK inklusive zuvor exstirpierter Sentinel-LK betrug $2,4 \pm 2,5$ (STABW) mit einem Median von 1 LK. Maximal konnten bei einem Patienten 13 tumorbefallene LK im Resektat nachgewiesen werden (s. Tabelle 11, S. 28). Mit 45,9 % (67 Patienten) wurde histologisch am häufigsten 1 tumorbefallener LK gefunden. Die regionalen LK von 7 Patienten waren histologisch tumorfrei (s. Abbildung 6, S. 30).

Abbildung 6 Häufigkeitsverteilung entfernter positiver Lymphknoten (inklusive Sentinel-LK)



Die Ratio entfernter positiver LK zu der Anzahl der gesamt entfernten LK nahm vornehmlich Werte zwischen 0 und 0,1 mit 28,8 % (42 Patienten) und zwischen 0,1 und 0,2 mit 30,1 % (44 Patienten) an. In 2,1 % der Fälle lag der Betrag jener Ratio zwischen 0,9 und 1,0. Bei 3 Patienten konnte aufgrund fehlender Angaben zur Anzahl tumorbefallener LK oder zur Anzahl der gesamt entfernten LK keine Ratio angegeben werden (s. Abbildung 7, S. 31).

Abbildung 7 Häufigkeitsverteilung Ratio positive LK/entfernte LK gesamt

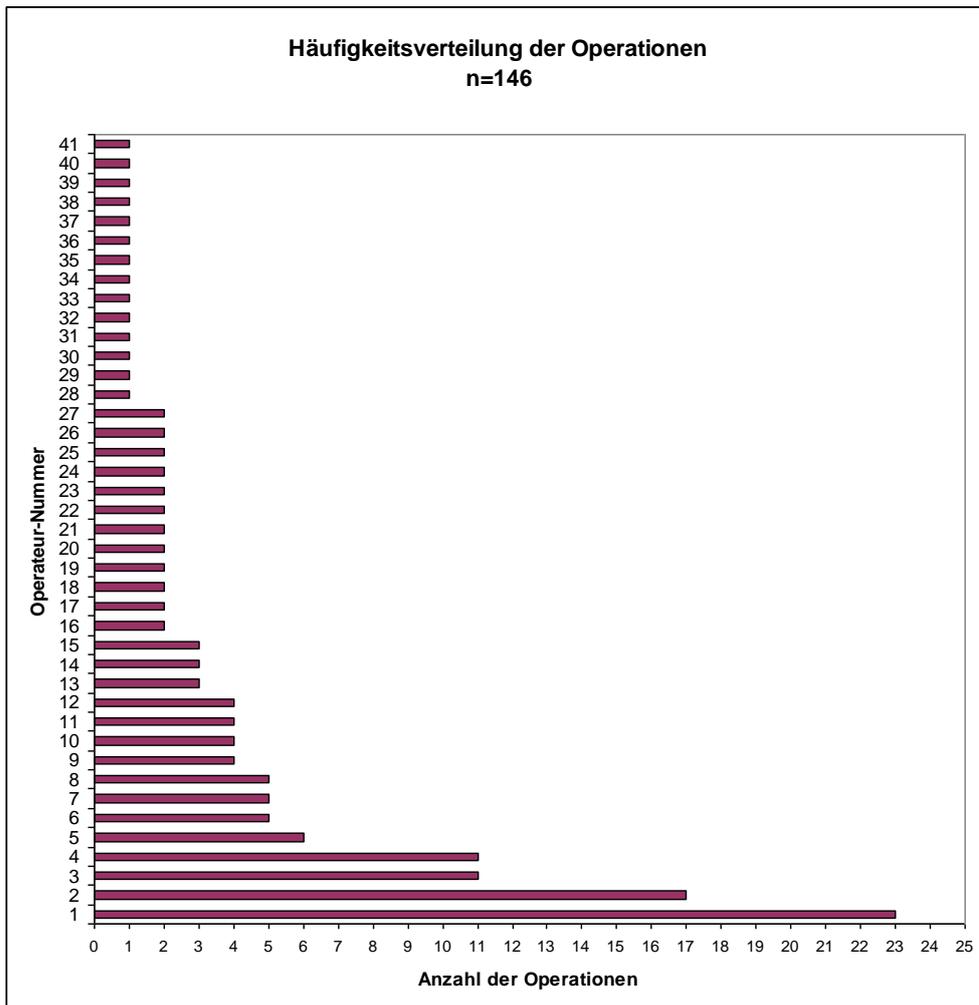


30 Patienten erhielten eine additive oder adjuvante Therapie. Diese beinhalteten Chemotherapien mit unterschiedlichen Chemotherapieschemata, perkutane Radiatio und Immuntherapien (z. B. IFN α).

3.5.2 Operateur

Die 146 systematischen LK-Dissektionen wurden durch 41 verschiedene Operateure durchgeführt (s. Abbildung 8, S. 32). Die mit 23 durchgeführten Eingriffen (15,8 %) größte Anzahl an Operationen konnte bei einem erfahrenen Viszeralchirurgen beobachtet werden (Operateurnummer 1). Nur 3 Operateure (7,3 %) führten mehr als 10 LK-Dissektionen durch, 26 (63,4 %) Chirurgen dagegen nur 1 oder 2.

Abbildung 8 Häufigkeitsverteilung der Operationen



4. Ergebnisse

4.1 Frühe postoperative Ergebnisse

4.1.1 Menge und Dauer der Lymphsekretion/Lymphfisteln und Lymphozelen

Die mittlere Dauer der Lymphsekretion betrug für das gesamte Patientengut $21,5 \pm 62,2$ (STABW) Tage bei einem Median von 13 Tagen (s. Tabelle 13, S. 34). 83 von 146 Patienten (56,8 %) entwickelten eine Lymphfistel mit einer Drainagedauer von mehr als 10 Tagen bei gleichzeitiger Drainagemenge > 30 ml/Tag. Bei 58 Patienten (39,7 %) entstand postoperativ eine Lymphozele, 36 Patienten (24,7 %) wiesen sowohl eine Lymphozele als auch eine Lymphfistel auf, sodass insgesamt 71,9 % (105 Patienten) mindestens an einer der beiden Komplikation litten (s. Tabelle 12). Insgesamt 37,7 % der Patienten litten nach axillärer (26 von 69 Patienten) und 41,6 % (32 von 77 Patienten) nach inguinaler LK-Dissektion an einer Lymphozele ($p = 0,633$, Chi-Quadrat-Test). Die Entstehungsraten der Lymphfisteln betrugen 40,6 % (28 von 69 Patienten) bzw. 71,4 % (55 von 77 Patienten) ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 12 Häufigkeiten postoperativer lymphatischer Komplikationen

	Lymphfistel	Lymphozele	Lymphfistel und/oder Lymphozele
Axilla (n = 69)	28 (40,6 %)	26 (37,7 %)	43 (62,3 %)
Leiste (n = 77)	55 (71,4 %)	32 (41,6 %)	62 (80,5 %)
gesamt (n = 146)	83 (56,8 %)	58 (39,7 %)	105 (71,9 %)

Differenziert man die Sekretionsdauer nach Auftreten einer Lymphfistel, so ergibt sich bei Ausbildung einer solchen eine mittlere Drainagedauer von

33,0 ± 80,2 (STABW) Tagen mit einem Median von 20 Tagen. Trat keine Lymphfistel auf, kam es im Mittel 6,0 ± 2,1 (STABW) Tage lang zu einer Lymphsekretion.

Tabelle 13 Dauer der postoperativen Lymphsekretion

	gesamt (n = 146)	Lymphfistel (n = 83)	keine Lymphfistel (n = 63)
mittlere Dauer der Lymphsekretion (STABW) [d]	21,5 (62,2)	33,0 (80,2)	6,0 (2,1)
Median [d]	13	20	6

Bei 21,2 % des Gesamtkollektivs (31 Patienten) konnte eine Sekretionsdauer von 5 - 7 Tagen beobachtet werden, per definitionem der Lymphfistel bei 63 Patienten (43,2 %) eine Sekretionsdauer von ≤ 10 Tagen. Bei 4 der letztgenannten Patienten blieb jedoch die genaue Sekretionszeit unbekannt. 8,2 % (12 Patienten) des Patientengutes wiesen sogar eine Sekretionsdauer von ≥ 35 Tagen auf (s. Abbildung 9, S. 35).

Abbildung 9 Dauer der postoperativen Lymphsekretion

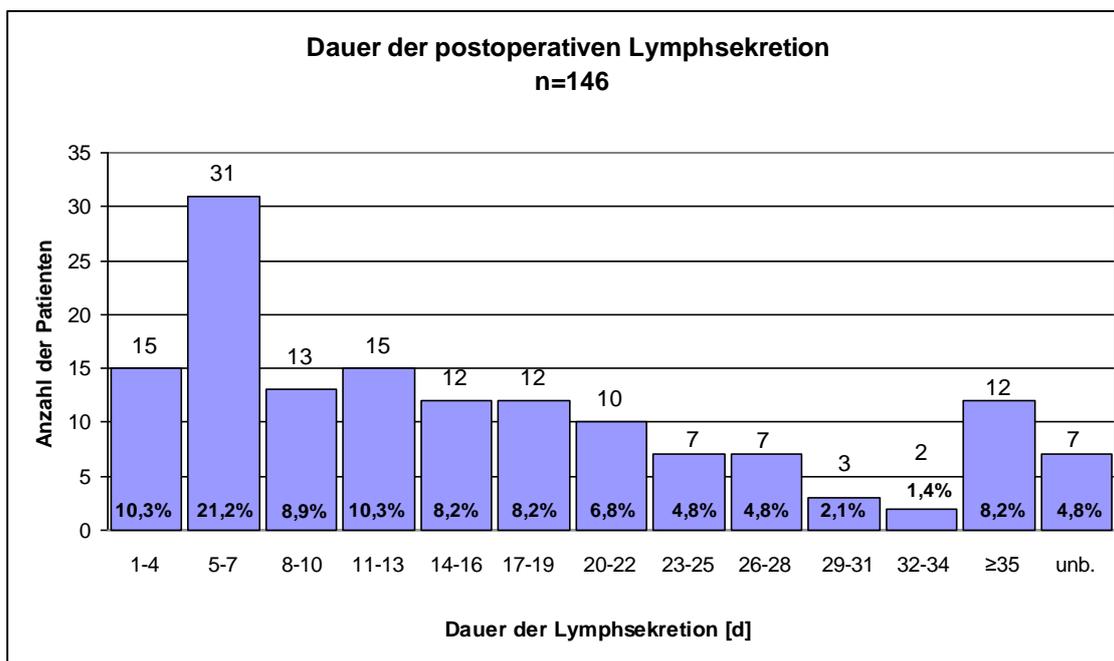
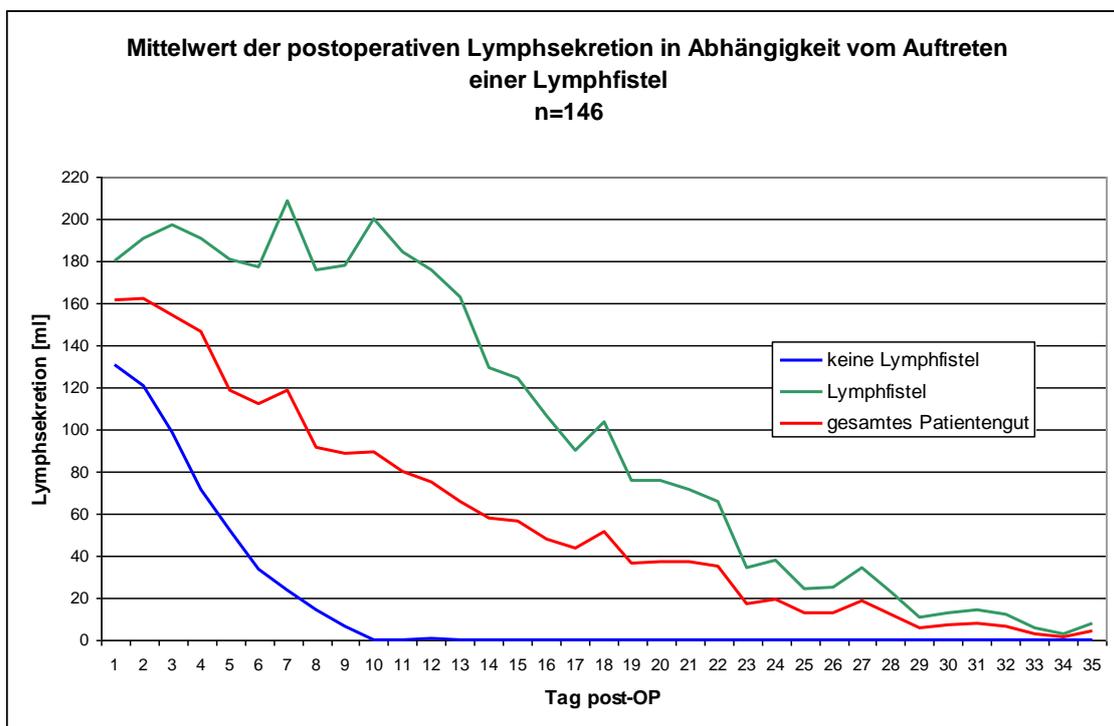


Abbildung 10, S. 36 zeigt, dass die mittlere Lymphsekretionsmenge mit zunehmender Zeit abnimmt. Dabei liegt die mittlere Drainagemenge derjenigen Patienten, die eine Lymphfistel entwickelten, deutlich über derjenigen ohne Lymphfistel. Während die maximale mittlere Sekretionsmenge ohne Lymphfistel bereits am 1. postoperativen Tag erreicht ist, ist dies bei Ausbildung einer Lymphfistel erst am 7. Tag post-OP zu beobachten. Daraus lässt sich aber nicht folgern, dass eine im Gegensatz zum 1. postoperativen Tag höhere Sekretionsmenge am 2. Tag in jedem Fall zu einer Lymphfistel führt. Dies war nur bei knapp $\frac{2}{3}$ der Patienten (64,0 %) der Fall.

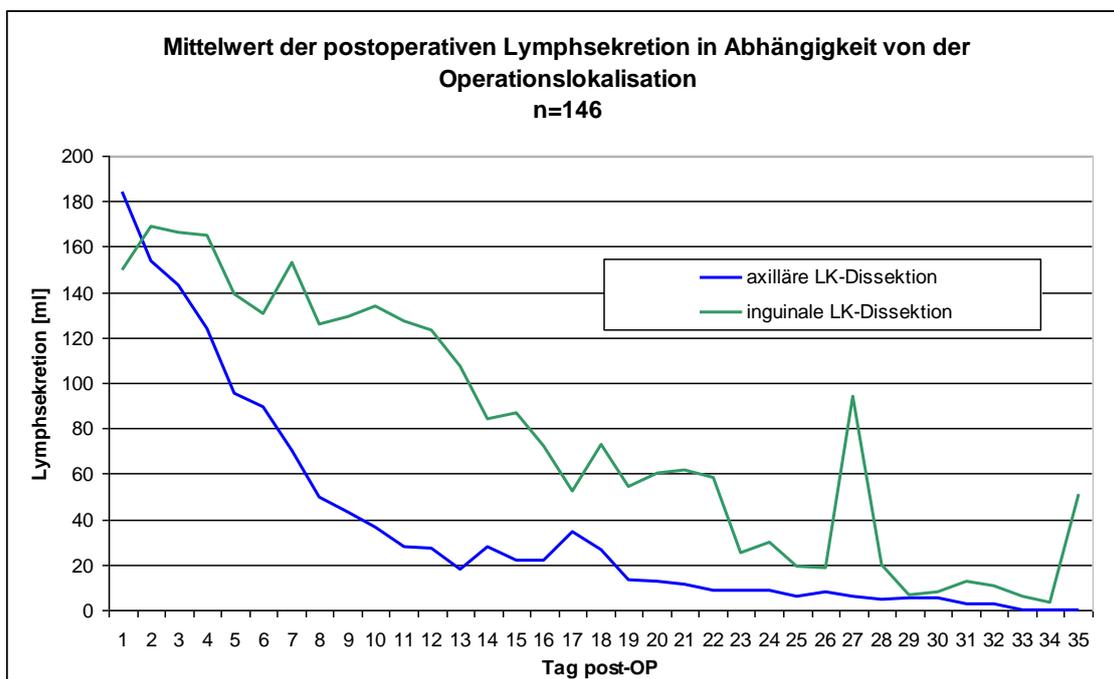
Naturgemäß ist auch die Zeit, bis die mittlere Sekretionsmenge unter 30 ml (mit anschließendem Drainagezug) fällt, bei Ausbildung einer Lymphfistel länger. Während dies bei jener erst nach 25 Tagen der Fall ist, dauerte es bei Patienten ohne Lymphfistel nur 7 Tage.

Abbildung 10 Mittelwert der postoperativen Lymphsekretion in Abhängigkeit vom Auftreten einer Lymphfistel



Betrachtet man die Lymphsekretionsmenge nach axillärer und inguinaler Lymphadenektomie getrennt, so zeigen sich auch hier deutliche Unterschiede. Bis auf den 1. postoperativen Tag lag die Drainagemenge nach inguinaler LK-Dissektion immer über der nach axillärer. Während bei ersterer der Betrag der mittleren Lymphsekretion am 23. postoperativen Tag erstmals unter 30 ml fiel, war dies bei axillärer Lymphadenektomie schon am 11. Tag der Fall (s. Abbildung 11, S. 37).

Abbildung 11 Mittelwert der postoperativen Lymphsekretion in Abhängigkeit von der Operationslokalisation



Wegen der unterschiedlichen Höhe der Sekretionsmengen wurde die Darstellung der ROC-Kurven für die axilläre und inguinale Lymphadenektomie getrennt vorgenommen.

Den ROC-Kurven der axillären LK-Dissektion für Tag 3, 5 und 7 (s. [Abbildung 12](#), S. 38 und [Tabelle 14](#), S. 39) kann man entnehmen, dass die AUC am 7. postoperativen Tag am größten ist, während sie an den Tagen 3 und 5 nahezu identisch und bedeutend kleiner ausfällt. Für alle 3 Tage jedoch ist die AUC gegenüber der Fläche unter Diagonalen signifikant verschieden (Mann-Whitney-U-Test), d. h. Patienten mit Lymphfistel lassen sich von denen ohne trennen.

Der Youden-Index (und damit die Summe aus Sensitivität und Spezifität - 1) fällt für die ausgewerteten Tage ebenfalls am 7. postoperativen Tag mit 0,843 am größten aus (s. [Tabelle 14](#), S. 39, [Anhang Tabelle 3](#), S. 100, [Anhang Tabelle 4](#), S. 101 und [Anhang Tabelle 5](#), S. 102): Bei einer Sekretionsmenge von größer oder gleich 97,5 ml würde man bei einer Spezifität von 92,6 % 91,7 %, der Patienten, die eine Lymphfistel entwickeln werden, erkennen (Sensitivität

91,7 %). Dies heißt aber auch, dass man bei diesem Cut-off-Wert 8,3 % der Patienten mit Lymphfistel, also gerundet 2 Patienten, übersieht, welche bei einer Sekretionsmenge < 97 ml trotzdem eine Lymphfistel entwickelten. Am 3. Tag ist der Youden-Index für eine Sekretionsmenge von größer oder gleich 175,0 ml (in 24 Stunden) am höchsten: mit einer Spezifität von 87,9 %, und demnach einer Fehlerquote von 12,1 % (falsch-positiv-Rate), könnte man mit diesem Wert als Cut-off-Wert eine Sensitivität von 61,9 % erreichen (Anmerkung: die jeweiligen Sekretionsmengen zu den entsprechenden Youden-Indizes, Sensitivitäten und 1 - Spezifitäten sind Anhang Tabelle 3, S. 100 bis Anhang Tabelle 8, S. 105 zu entnehmen).

Abbildung 12 ROC-Kurve der axillären Lymphfisteln in Abhängigkeit von der Lymphsekretionsmenge für Tag 3, 5 und 7

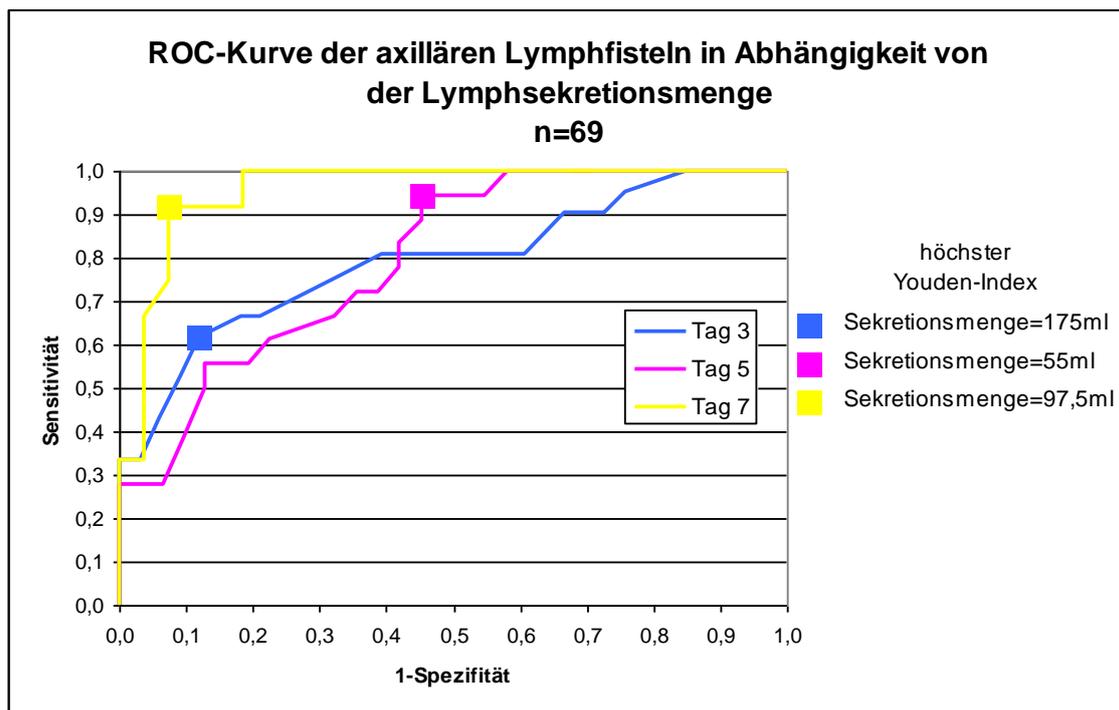


Tabelle 14 AUC und asymptotische Signifikanz (p, Mann-Whitney-U-Test) der ROC-Kurve der axillären Lymphfisteln in Abhängigkeit von der Lymphsekretionsmenge für Tag 3, 5 und 7

Patienten mit axillärer LK-Dissektion (n = 69)	AUC	größter Youden-Index	p
Tag 3	0,794	0,498	< 0,001
Tag 5	0,799	0,492	0,001
Tag 7	0,955	0,843	< 0,001

Die ROC-Kurven der inguinalen LK-Dissektion für Tag 3, 5 und 7 (s. Abbildung 13, S. 40 und Tabelle 15, S. 40) zeigen, dass die AUC von Tag 3 bis 5 zunimmt, um am 7. Tag wieder abzufallen. Auch hier ist für alle 3 ausgewerteten Tage die AUC gegenüber der Fläche unter der Diagonalen signifikant verschieden (Mann-Whitney-U-Test).

Der Youden-Index nimmt bei inguinaler Lymphadenektomie (genau wie nach axillärer LK-Dissektion) für die ausgewerteten Tage am 7. postoperativen Tag mit 0,868 den höchsten Wert an (s. Tabelle 15, S. 40, Anhang Tabelle 6, S. 103, Anhang Tabelle 7, S. 104 und Anhang Tabelle 8, S. 105): bei einer Sekretionsmenge von größer oder gleich 57,5 ml würde man bei einer Spezifität von 89,5 % 97,3 % der Patienten, die eine Lymphfistel entwickeln werden, erkennen.

Am 3. Tag entfällt der Youden-Index für eine Sekretionsmenge von größer oder gleich 77,5 ml am größten aus. Bei einer Sensitivität von 90,2 % liegt die falsch-positiv-Rate bei 33,3 %. 5 Patienten entwickelten bei einer Drainagemenge < 77,5 % eine Lymphfistel.

Abbildung 13 ROC-Kurve der inguinalen Lymphfisteln in Abhängigkeit von der Lymphsekretionsmenge für Tag 3, 5 und 7

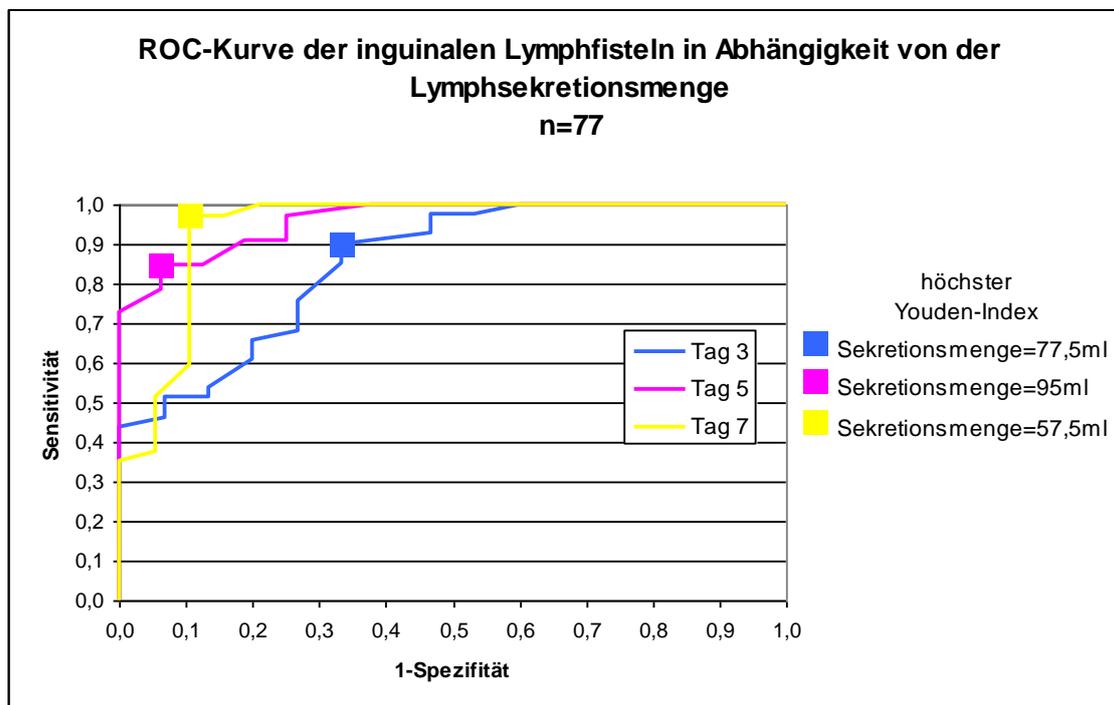


Tabelle 15 AUC und asymptotische Signifikanz (p, Mann-Whitney-U-Test) der ROC-Kurve der inguinalen Lymphfisteln in Abhängigkeit von der Lymphsekretionsmenge für Tag 3, 5 und 7

Patienten mit inguinaler LK-Dissektion (n = 77)	AUC	größter Youden-Index	p
Tag 3	0,854	0,569	< 0,001
Tag 5	0,960	0,785	< 0,001
Tag 7	0,941	0,868	< 0,001

4.1.2 Risikofaktoren für die Ausbildung von Lymphfisteln und Lymphozelen

Unter den 105 Patienten, die eine Lymphfistel und/oder Lymphozele entwickelten, befanden sich 43 mit axillärer Lymphadenektomie (62,3 % der Patienten mit axillärer LK-Dissektion) und 62 mit inguinaler Lymphadenektomie (80,5 % der Patienten mit inguinaler Lymphadenektomie). Dieser Unterschied

war mit $p = 0,015$ statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test). Aufgrund der unterschiedlichen Operationslokalisationen mit signifikant verschiedenen Raten des Auftretens von Lymphfisteln und Lymphozelen, wurden die Einflussfaktoren auf das Entstehen jener Komplikationen für die axilläre und inguinale LK-Dissektion getrennt betrachtet.

Bei der univariaten Analyse (Chi-Quadrat- bzw. Fisher's exact Test) zeigte sich für die axilläre Operationslokalisation bei nur einem Einflussfaktor eine signifikant erhöhte Entstehungsrate von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen: Patienten mit Diabetes mellitus entwickelten zu 90,0 % mindestens eine der beiden genannten Komplikationen, während dies bei Patienten ohne Diabetes nur in 57,6 % der Fall war ($p = 0,049$) (s. Tabelle 16, S. 42). Für die nicht-kategorialen Variablen wurde jeweils ein unabhängiger t- bzw. Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Patienten mit späterer Lymphfistel/Lymphozelenbildung wurden im Mittel $15,0 \pm 2,5$ axilläre LK, Patienten ohne diese Komplikation $12,1 \pm 2,8$ LK entfernt. Dieser Unterschied war jedoch genau wie die Differenzen für die anderen nicht-kategorialen Variablen „LK positiv entfernt“ und die „Ratio LK positiv/entfernt gesamt“ statistisch nicht signifikant.

Auch für die übrigen untersuchten Parameter „UICC-Stadium, LK palpabel, Fettstoffwechselstörung, Diabetes, Nikotinabusus, Adipositas, Niereninsuffizienz, Dialyse, Alkoholabusus, voroperierte Axilla, adjuvante Therapie und Wundinfekt/Wundheilungsstörung“ fanden sich keine statistisch relevanten Unterschiede in den Häufigkeiten lymphatischer Komplikationen (Chi-Quadrat bzw. Fisher's exact Test) (s. Anhang Tabelle 9, S. 106).

Tabelle 16 Entstehungsraten von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen bei axillärer Lymphadenektomie bei in der univariaten Analyse signifikanten Einflussfaktoren (Fisher's exact Test)

unabhängige Variable	Anzahl der Patienten	Anzahl Lymphfisteln und/oder Lymphozelen	Lymphfisteln und/oder Lymphozelen in %	p
Diabetes? (n = 69)				
ja	10	9	90,0	0,049
nein	59	34	57,6	

Bei der univariaten Analyse (Chi-Quadrat- bzw. Fisher's exact Test) für die inguinale Operationslokalisation ergaben sich für 3 Einflussfaktoren signifikant unterschiedliche Entstehungsraten von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen (s. Tabelle 17, S. 43). Eine voroperierte Leiste und postoperative Wundheilungsstörungen gingen mit signifikant erhöhten Entstehungsraten der genannten Komplikationen einher ($p = 0,039$ bzw. $0,003$). Dabei konnte für die Patienten mit Wundinfektionen bzw. Wundheilungsstörungen keine Differenzierung in primäre und sekundäre getroffen werden, und somit keine Entscheidung, ob Wundheilungsstörungen als Einflussfaktor für die Entstehung von Lymphfisteln und Lymphozelen eine Rolle spielen können, oder ob sie lediglich eine Folge derselben sind. Auch für das UICC-Stadium fanden sich signifikant verschiedene Verhältnisse. Für alle anderen getesteten Einflussfaktoren, inklusive der nicht-kategorialen Variablen (unabhängiger t- bzw. Mann-Whitney-U-Test) konnten keine signifikant unterschiedliche Entstehungsraten von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen festgestellt werden (s. Anhang Tabelle 10, S. 107).

Tabelle 17 Entstehungsraten von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen bei inguinaler Lymphadenektomie bei in der univariaten Analyse signifikanten Einflussfaktoren (Chi-Quadrat- bzw. Fisher's exact Test)

unabhängige Variable	Anzahl der Patienten	Anzahl Lymphfisteln und/oder Lymphozelen	Lymphfisteln und/oder Lymphozelen in %	p
UICC-Stadium (n = 76)				
II	4	3	75,0	0,005
III	66	57	86,4	
IV	6	2	33,3	
voroperierte Leiste? (n = 77)				
ja	53	46	86,8	0,039
nein	24	16	66,7	
Wundinfekt/Wundheilungsstörung? (n = 77)				
ja	30	29	96,7	0,003
nein	47	33	70,2	

Um den gegenseitigen Einfluss der in der univariaten Analyse getesteten Variablen zu überprüfen (falsch-positive und -negative Signifikanzen), wurde mit den genannten Faktoren eine multiple logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurde die abhängige Variable "Lymphfistel und/oder Lymphozele" als Funktion dieser unabhängigen Variablen beschrieben.

Für die axilläre LK-Dissektion erwies sich in dieser Analyse nicht nur der Risikofaktor „Diabetes“ als signifikanter Einflussfaktor für das Entstehen einer Lymphfistel und/oder Lymphozele ($p = 0,023$, Referenzkategorie: „Diabetes vorhanden“ bei negativem Regressionskoeffizienten), sondern auch eine hohe Anzahl entfernter LK (inkl. Sentinel-LK), d. h. die Radikalität des operativen Eingriffes spielte bei axillärer Lymphadenektomie eine Rolle ($p = 0,024$, positiver Regressionskoeffizient) (s. Tabelle 18, S. 44). Alle anderen Einflussfaktoren waren statistisch nicht signifikant (s. Anhang Tabelle 11, S. 108).

Tabelle 18 Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für die Entstehung von axillären Lymphfisteln und/oder Lymphozelen unter Verwendung aller getesteten Einflussfaktoren (gezeigt: nur signifikante Einflussfaktoren)

Referenzkategorie bei dichotomen Variablen jeweils: Merkmalsausprägung vorhanden	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	p	e ^B
LK gesamt entfernt	0,214	0,095	0,024	1,239
Diabetes	-2,856	1,252	0,023	0,057

Unter Verwendung der untersuchten Variablen lassen sich durch das logistische Regressionsmodell bezüglich des Entstehens von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen in axillärer Region 71,6 % der Patienten richtig einordnen. Wird lediglich eine Konstante in das Modell aufgenommen, so sind dies nur 61,2 %. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,150$, Omnibus-Test der Modellkoeffizienten).

Für die inguinale LK-Dissektion wurden bei der multiplen logistischen Regressionsanalyse nur noch das UICC-Stadium und Wundinfekt/Wundheilungsstörung als statistisch signifikant beobachtet (s. Tabelle 19, S. 45 und Anhang Tabelle 12, S. 109). Wundinfekte gingen mit einer signifikant erhöhten Entstehungsrate von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen einher ($p = 0,035$, Referenzkategorie: „Wundinfekt/Wundheilungsstörung vorhanden“ bei negativem Regressionskoeffizienten). Statistisch signifikant vermehrt Lymphfisteln und/oder Lymphozelen traten auch bei Patienten mit UICC-Stadium III gegenüber dem Stadium IV (Referenzkategorie) auf ($p = 0,036$, positiver Regressionskoeffizient für Stadium III).

Tabelle 19 Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für die Entstehung von inguinalen Lymphfisteln und/oder Lymphozelen unter Verwendung aller getesteten Einflussfaktoren (gezeigt: nur signifikante Einflussfaktoren)

Referenzkategorie bei dichotomen Variablen jeweils: Merkmalsausprägung vorhanden	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	p	e ^B
UICC-Stadium IV (Referenzkategorie)			0,110	
UICC-Stadium II	9,461	4,826	0,050	12845,307
UICC-Stadium III	8,870	4,229	0,036	7115,715
Wundinfekt/Wundheilungsstörung	-2,689	1,273	0,035	0,068

Wird lediglich eine Konstante in das logistische Regressionsmodell aufgenommen, so lassen sich bei inguinaler LK-Dissektion bezüglich des Entstehens von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen 81,1 % der Patienten richtig einordnen. Berücksichtigt man die untersuchten Variablen und nimmt diese mit in das Modell auf, so können 90,5 % korrekt eingeordnet werden. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,007$, Omnibus-Test der Modellkoeffizienten).

4.1.3 Therapie der Lymphfisteln und Lymphozelen

55 Patienten mit Lymphfistel und/oder Lymphozele erhielten eine Rotlichttherapie, dazu weitere 9 Patienten prophylaktisch. Die mittlere Behandlungsdauer mit Rotlicht betrug $5,5 \pm 3,9$ (STABW) Tage. Bei 42 von 55 Patienten (76,4 %) reichte die alleinige Rotlichtbehandlung zur Heilung der Lymphfisteln und Lymphozelen nicht aus, später wurden 35 Röntgenreizbestrahlungen und 14 Wundrevisionen notwendig, wobei 7 Patienten nach Rotlichttherapie sowohl eine Röntgenreizbestrahlung als auch eine Wundrevision erhielten.

Insgesamt wurden 58 von 105 Patienten mit Lymphfistel und/oder Lymphozele röntgenreizbestrahlt. Unter diesen 58 befanden sich 13 Patienten (22,4 %), bei

denen eine spätere Wundrevision zur Therapie der genannten Komplikationen erforderlich wurde. Der Mittelwert der Energiedosis der Röntgenreizbestrahlung betrug $6,6 \pm 2,3$ (STABW) Gy, bei einem Median von 6 Gy (Bereich 2,0 - 16,0 Gy) (s. Tabelle 20). Üblicherweise wurde mit einer Einzeldosis von 1 Gy an 5 Tagen pro Woche bestrahlt. Am häufigsten erhielten die Patienten eine Gesamtenergiedosis von 6 Gy (19 Patienten, 32,8 % der Bestrahlten), die Häufigkeiten von niedrigeren und höheren Energiedosen waren geringer. Bei 3 Patienten blieb die Energiedosis der Röntgenreizbestrahlung unbekannt (s. Abbildung 14, S. 47).

Insgesamt 24 Patienten mit Lymphfistel und/oder Lymphozele mussten sich einer Wundrevision unterziehen, 4 davon mehr als einmal. Mindestens eine Punktion einer Lymphozele wurde bei 24 Patienten notwendig.

Für die Raten der Lymphfistelrezidive unter den 3 unterschiedlichen Therapien lassen sich signifikante Unterschiede beobachten ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test). Jedoch ist die Versagerquote von 22,4 % bei Röntgenreizbestrahlung statistisch nicht signifikant höher als diejenige nach Wundrevision von 16,7 % (4 von 24 Patienten; $p = 0,397$, Fisher's exact Test).

Bei 19 Patienten wurde wegen der Ausbildung einer Lymphfistel und/oder Lymphozele ein weiterer stationären Aufenthalt notwendig (3 davon 2 weitere stationäre Aufenthalte), im Mittel für weitere $11,2 \pm 7,1$ (STABW) Tage.

Tabelle 20 Energiedosen der Röntgenreizbestrahlung

	n = 58
mittlere Energiedosis der Röntgenreizbestrahlung (STABW) [Gy]	6,6 (2,3)
Median [Gy]	6
Minimum [Gy]	2,0
Maximum [Gy]	16,0

Abbildung 14 Verteilung der Gesamtenergiedosen der Röntgenreizbestrahlung

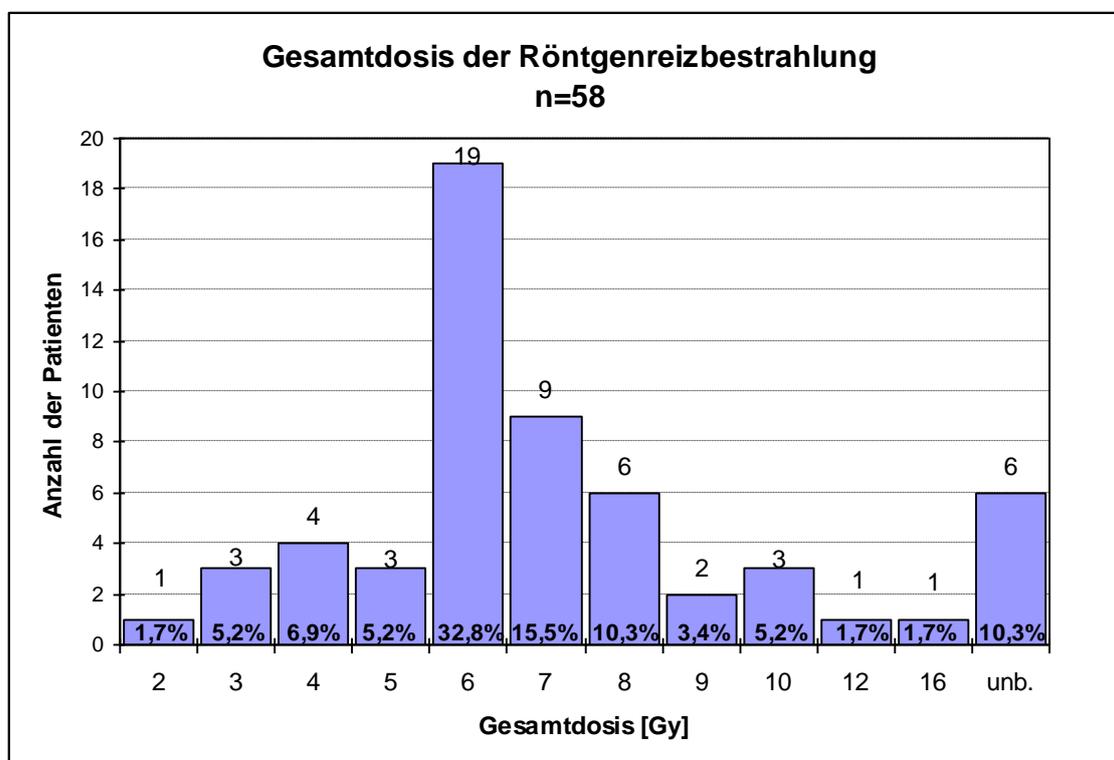
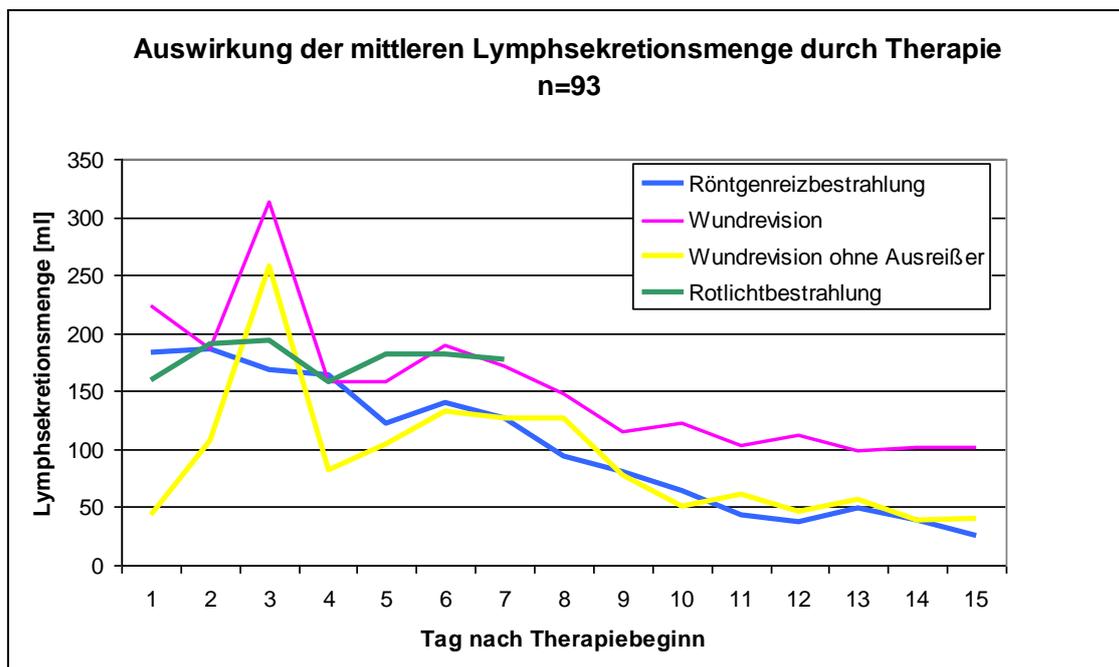


Abbildung 15, S. 48 zeigt die Auswirkungen auf die Lymphsekretion durch Rotlichttherapie, Röntgenreizbestrahlung und Wundrevision. Eine Rotlichttherapie führte zu keiner merklichen Reduktion der mittleren Lymphdrainagemenge. Bei Röntgenreizbestrahlung erfolgte mit zunehmender Therapiedauer eine Abnahme der mittleren Sekretionsmenge bis diese am 15. Tag nach Therapiebeginn unter 30 ml/Tag fiel. Die Kurve der Drainagemenge nach Wundrevision verläuft oberhalb derjenigen nach Röntgenreizbestrahlung, ab dem 6. Tag post Therapiebeginn annähernd parallel. Nach chirurgischer Behandlung kam es allerdings in den ersten 3 postoperativen Tagen zunächst zu einem deutlichen Anstieg der mittleren Lymphdrainagemenge. Betrachtet man die Sekretionsmenge der Wundrevision ohne einen Patienten, der über den ganzen Therapiezeitraum zwischen 890 und 1100 ml Lymphsekretion/Tag aufwies (Ausreißer), so ergibt sich ab dem 6. Tag nach Therapiebeginn eine mittlere Lymphsekretionsmenge, die mit derjenigen nach Röntgenreiz-

bestrahlung vergleichbar ist. Ohne diesen Ausreißer sank die mittlere Lymphsekretionsmenge am 16. Tag nach Wundrevision unter 30 ml/Tag. Nur 4 Patienten mit Lymphfistel wurden keiner oder einer unbekanntem Therapie zugeführt. Aufgrund der geringen Anzahl erscheint jedoch eine graphische Darstellung der mittleren Sekretionsmenge im Verlauf nicht sinnvoll.

Abbildung 15 Auswirkung der Lymphsekretionsmenge durch Therapie



4.1.4 Wundinfekt/Wundheilungsstörung

Ein Wundinfekt oder eine Wundheilungsstörung trat postoperativ bei insgesamt 40 Patienten auf (27,4 % des Patientengutes). Bei axillärer Lymphadenektomie wurde der postoperative Verlauf in 14,5 % der Fälle (10 von 69 Patienten) durch einen Wundinfekt/Wundheilungsstörung verkompliziert, bei inguinaler LK-Dissektion in 39,0 % (30 von 77 Patienten). Dieser Unterschied war mit $p < 0,001$ statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test). Auch hier konnte für die Patienten mit Wundinfektionen bzw. Wundheilungsstörungen keine Differenzierung in primär und sekundär (durch Lymphfistel/Lymphozele)

entstandene getroffen werden. Zum Auftreten von Wundheilungsstörungen und Wundinfekten bei Lymphfisteln/Lymphozelen s. Kapitel 4.1.2, S. 40ff.

4.1.5 Postoperative Liegezeit

Die mittlere postoperative Dauer des Krankenhausaufenthaltes (ohne Therapie des Primärtumors, d. h. Zeit von LK-Dissektion bis Entlassung) betrug für das Gesamtkollektiv $14,5 \pm 11,4$ (STABW), der Median 12 Tage. Patienten mit Lymphfistel wiesen im Mittel eine Gesamtverweildauer im Krankenhaus von $18,9 \pm 13,1$ (STABW) Tagen bei einem Median von 17 Tagen auf, während Patienten ohne Lymphfistel nach einer mittleren Zeit von $8,8 \pm 4,1$ (STABW) Tagen entlassen werden konnten (Median 8 Tage). Für Patienten, die eine Lymphfistel und/oder Lymphozele entwickelten, betrug die mittlere Liegezeit $16,8 \pm 12,6$ (STABW) Tage, bei Patienten ohne diese Komplikationen $8,7 \pm 3,1$ (STABW) Tage. Auch der Median der postoperativen mittleren Krankenhausaufenthaltsdauer war bei der ersten Gruppe mit 15 Tagen gegenüber letzterer mit 8 Tagen deutlich erhöht. Die mittleren postoperativen Liegezeiten unterschieden sich bezüglich der beiden Gruppen jeweils signifikant ($p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test) (s. Tabelle 21).

Tabelle 21 Postoperative Liegezeiten differenziert nach Auftreten einer Lymphfistel bzw. Lymphfistel und/oder Lymphozele

	gesamt (n = 146)	Lymph- fistel (n = 83)	keine Lymph- fistel (n = 63)	Lymph- fistel und/oder Lympho- zele (n = 105)	keine Lymph- fistel und/oder Lympho- zele (n = 41)
mittlere Liegezeit (STABW) [d]	14,5 (11,4)	18,9 (13,1)	8,8 (4,1)	16,8 (12,6)	8,7 (3,1)
Median [d]	12	17	8	15	8

4.2 Ergebnisse im Langzeitverlauf

4.2.1 Überlebensraten

Während die 30-Tage-Letalität 0 % betrug, traten im weiteren Verlauf mit einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 2,2 Jahren (15 – 2 254 Tage) 20 Todesfälle auf, davon 15 Männer (75,0 % der Verstorbenen) und 5 Frauen (25,0 %). Sämtliche Todesursachen waren tumorassoziiert. 3 Todesfälle traten bei Melanom-Patienten auf, die sich zum Zeitpunkt der systematischen Lymphadenektomie im AJCC-Stadium IV befanden (30,0 % der Patienten im Stadium IV) und 17 Todesfälle bei Stadium III (13,8 % der Patienten im Stadium III). Alle Patienten mit Stadium II bei LK-Dissektion, sowie alle Patienten mit nicht-MM waren bei Abschluss der Datenerhebung noch am Leben.

Für das Gesamtkollektiv der Melanom-Patienten ergaben sich somit ab dem Zeitpunkt der Lymphadenektomie Überlebensraten für 1, 2 und 5 Jahre von 94,1 %, 83,7 % sowie 74,4 %. Die Überlebensraten bezüglich des AJCC-Stadiums unterschieden deutlich, jedoch nicht signifikant ($p = 0,159$, Log-rank Test nach Cox-Mantel (ohne Berücksichtigung der nicht-MM)) (s. Abbildung 16, S. 51 und Tabelle 22, S. 51). Da im Stadium II keine Todesfälle bekannt wurden, lagen die Überlebensraten bei je 100 % nach 1, 2 und 5 Jahren. Bei Auftreten von LK-Metastasen oder Fernmetastasen reduzierten sich das Überleben nach 1, 2 und 5 Jahren mit 96,2 %, 84,6 %, 74,4 % für das Stadium III und je 63,5 % für das Stadium IV erheblich.

Abbildung 16 Überlebensrate von MM-Patienten differenziert nach AJCC-Stadium

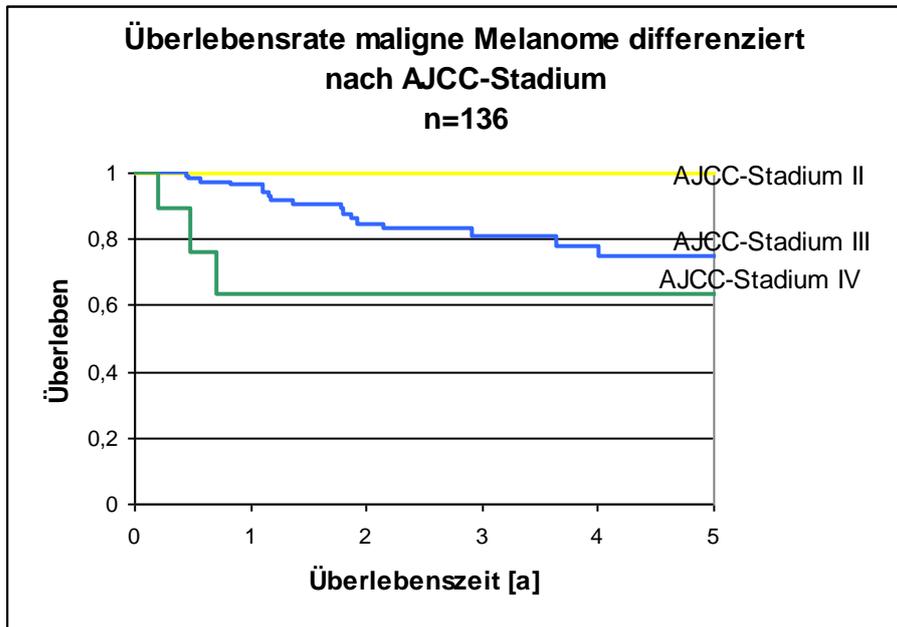


Tabelle 22 Überlebensrate von MM-Patienten differenziert nach AJCC-Stadium

OP-Indikation (n = 136)	Jahre		
	1	2	5
Malignes Melanom AJCC II (n = 3)	100,0 %	100,0 %	100,0 %
Malignes Melanom AJCC III (n = 123)	96,2 %	84,6 %	74,4 %
Malignes Melanom AJCC IV (n = 10)	63,5 %	63,5 %	63,5 %

Aufgrund der geringen Fallzahl bei Patienten mit nicht-MM, erschien eine Analyse der Überlebensraten nicht sinnvoll, weshalb auf eine Darstellung derselben verzichtet wurde.

Die Ausbildung einer Lymphfistel und/oder Lymphozele hatte keine signifikanten Auswirkung auf die Überlebensrate der Patienten ($p = 0,666$, Log-rank Test nach Cox-Mantel). Während nach 1 und 2 Jahren das Überleben der Patienten mit Lymphfistel und/oder Lymphozele mit 93,0 % und 83,1 % noch

geringfügig unter dem derjenigen ohne diese Komplikation lag (96,9 % und 85,3 %), ließ sich mit 79,2 % nach 5 Jahren sogar eine höhere Überlebensrate bei Ausbildung einer Lymphfistel und/oder Lymphozele beobachten als ohne (65,6 %) (s. Abbildung 17 und Tabelle 23).

Abbildung 17 Überlebensrate von MM-Patienten differenziert Auftreten einer Lymphfistel und/oder Lymphozele

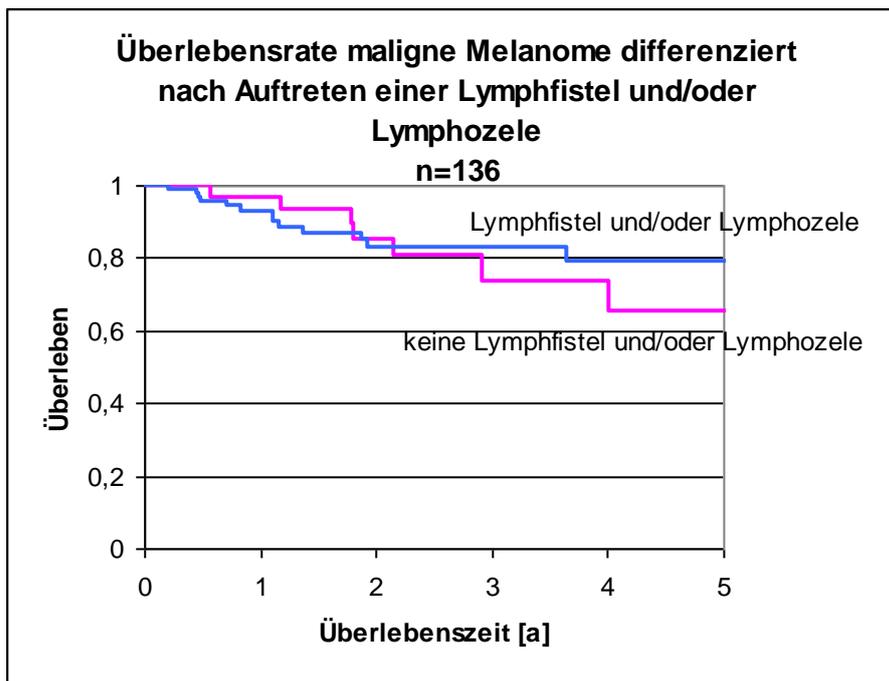


Tabelle 23 Überlebensrate von MM-Patienten differenziert Auftreten einer Lymphfistel und/oder Lymphozele

Lymphfistel und/oder Lymphozele (n = 136)	Jahre		
	1	2	5
ja (n = 98)	93,0 %	83,1 %	79,2 %
nein (n = 38)	96,9 %	85,3 %	65,6 %

4.2.2 Rezidivfreie Überlebensraten

Im Nachbeobachtungszeitraum kam es bei 83 Patienten zu Lokal- oder LK-Rezidiven bzw. Fernmetastasen, davon 76 bei MM-Patienten (55,9 % der MM-

Patienten). 1 Rezidiv/Fernmetastase trat bei einem Melanom-Patienten auf, der sich zum Zeitpunkt der systematischen Lymphadenektomie im AJCC-Stadium II befand (33,3 % der Patienten im Stadium II) und 68-mal bei Stadium III (55,3 % der Patienten im Stadium III). Auch je 7 von 10 MM-Patienten mit Stadium IV bei LK-Dissektion (70,0 %), sowie Patienten mit nicht-MM waren von Rezidiven/Fernmetastasen betroffen.

Auch die rezidivfreien Überlebensraten bezüglich des AJCC-Stadiums unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,178$, Log-rank Test nach Cox-Mantel (ohne Berücksichtigung der nicht-MM)) (s. [Abbildung 18](#) und [Tabelle 24](#), S. 54). Für das Stadium II lagen die rezidivfreien Überlebensraten ab dem Zeitpunkt der Lymphadenektomie bei je 66,7 %, für das Stadium III bei 50,4 %, 42,6 % und 35,7 % und für das Stadium IV bei 33,3 %, 22,2 % und 22,2 % nach 1, 2 und 5 Jahren.

Abbildung 18 Rezidivfreie Überlebensrate von MM-Patienten differenziert nach AJCC-Stadium

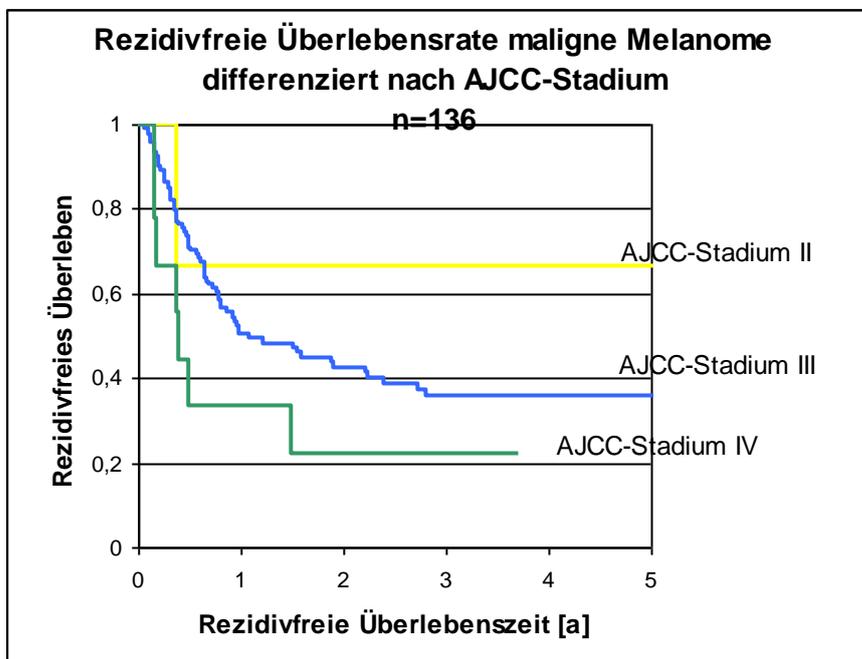


Tabelle 24 Rezidivfreie Überlebensrate von MM-Patienten differenziert nach AJCC-Stadium

OP-Indikation (n = 136)	Jahre		
	1	2	5
Malignes Melanom AJCC II (n = 3)	66,7 %	66,7 %	66,7 %
Malignes Melanom AJCC III (n = 123)	50,4 %	42,6 %	35,7 %
Malignes Melanom AJCC IV (n = 10)	33,3 %	22,2 %	22,2 %

Die Ausbildung einer Lymphfistel und/oder Lymphozele hatte ebenfalls keine signifikante Auswirkung auf die rezidivfreie Überlebensrate der Patienten ($p = 0,849$, Log-rank Test nach Cox-Mantel). Während nach einem Jahr das rezidivfreie Überleben der Patienten mit Lymphfistel und/oder Lymphozele mit 48,3 % noch geringfügig unter dem derjenigen ohne diese Komplikation lag (53,9 %), ließen sich mit 42,8 % und 37,1 % nach 2 und 5 Jahren sogar höhere rezidivfreie Überlebensraten bei Ausbildung einer Lymphfistel und/oder Lymphozele beobachten als ohne (38,9 % und 30,2 %) (s. Abbildung 19, S. 55 und Tabelle 25, S. 55).

Abbildung 19 Rezidivfreie Überlebensrate von MM-Patienten differenziert Auftreten einer Lymphfistel und/oder Lymphozele

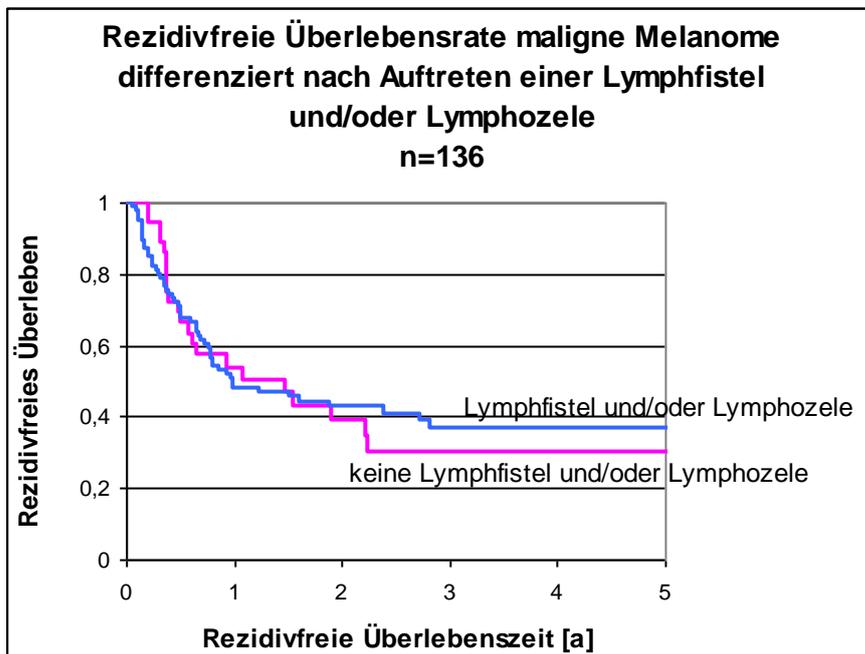


Tabelle 25 Rezidivfreie Überlebensrate von MM-Patienten differenziert Auftreten einer Lymphfistel und/oder Lymphozele

Lymphfistel und/oder Lymphozele (n = 136)	Jahre		
	1	2	5
ja (n = 98)	48,2 %	42,8 %	37,1 %
nein (n = 38)	53,9 %	38,9 %	30,2 %

4.2.3 Lymphödeme

Ein klinisch relevantes Lymphödem entstand im Langzeitverlauf bei 57 Patienten (39,0 % des Gesamtkollektivs). Dabei fand routinemäßig keine prä- und postoperative Umfangsmessung der Extremitäten statt, sodass jene Komplikation lediglich auf klinischen Angaben beruht. Während bei 18,8 % der Patienten mit axillärer Lymphadenektomie ein Lymphödem beschrieben wurde (13 Patienten), war dies bei inguinaler LK-Dissektion in 57,1 % der Fall (44 Patienten). Dieser Unterschied erreichte mit $p < 0,001$ statistische Signifikanz (Chi-Quadrat-Test). Die Ausbildung von lymphatischen Komplikationen hatte

jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Entstehen eines Lymphödems. Patienten mit Lymphfistel und/oder Lymphozele entwickelten in 40,0 % der Fälle, Patienten ohne diese Komplikationen in 36,6 % der Fälle ein Lymphödem (s. Tabelle 26).

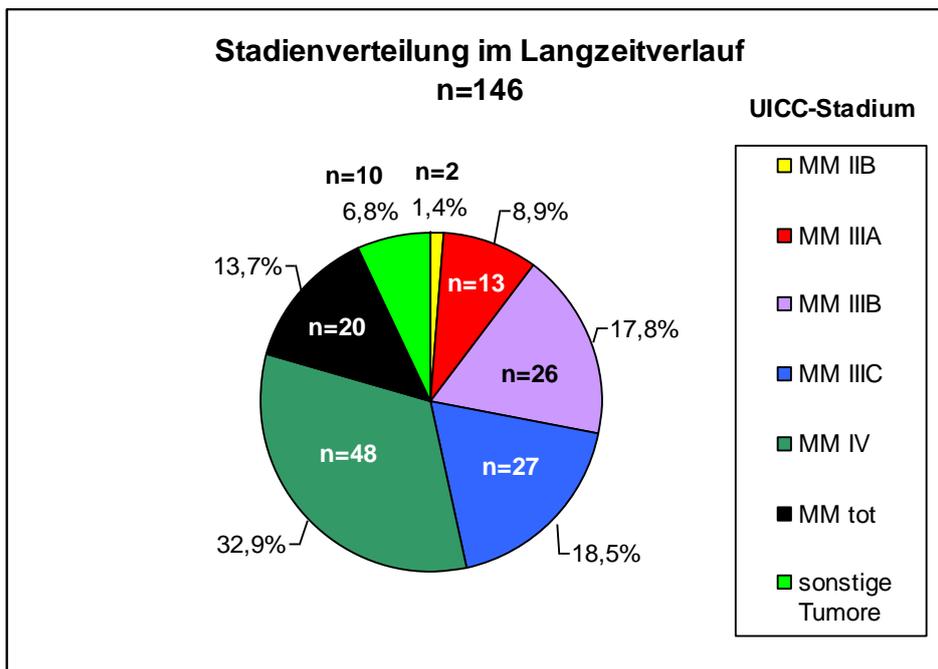
Tabelle 26 Entstehungsrate von Lymphödemen differenziert nach Operationslokalisation/Ausbildung einer lymphatischen Komplikation (Chi-Quadrat-Test)

unabhängige Variable	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten mit Lymphödem	Lymphödem in %	p
Operationslokalisation (n = 146)				
Axilla	69	13	18,8	< 0,001
Leiste	77	44	57,1	
Lymphfistel und/oder Lymphozele (n = 146)				
ja	105	42	40,0	0,704
nein	41	15	36,6	

4.2.4 Nachuntersuchungsbefund

Zum Abschluss der Datenerhebung ließ sich bei Vergleich der präoperativen Tumor-Stadien mit den postoperativen feststellen, dass der Anteil der MM-Patienten, die weder ein Rezidiv noch Fernmetastasen entwickelten bzw. verstorben waren 52,2 % betrug (71 Patienten). Bei 65 von 136 Melanom-Patienten (47,8 %) hat sich im Nachbeobachtungszeitraum das AJCC-Stadium verschlechtert oder sie waren bereits nicht mehr am Leben. So wiesen 2 Patienten AJCC-Stadium II(B) auf (1,4 % des Gesamtkollektivs), 66 Patienten (45,2 %) Stadium III (davon 13 im Stadium IIIA, 26 im Stadium IIIB und 27 im Stadium IIIC) und 48 Stadium IV (32,9 %). 20 Patienten waren verstorben (s. Kapitel 4.2.1, S. 50 und Abbildung 20, S. 57). Bei den übrigen 10 Patienten verschlechterte sich bei 4 weiteren ebenfalls das Tumorstadium, bei den 4 Merkelzellkarzinomen 3 Patienten von Stadium II auf III und bei den beiden PE-Cas ein Patient von Stadium III auf IV.

Abbildung 20 Stadienverteilung im Langzeitverlauf



5. Diskussion der Ergebnisse und Literaturvergleich

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Aussagen sowohl über die Inzidenz von postoperativen Komplikationen nach axillärer und inguinaler Lymphadenektomie mit besonderem Augenmerk auf die Ausbildung von Lymphfisteln und Lymphozelen, als auch über das Vorhandensein von prädiktiven Faktoren letztgenannter Komplikationen und Auswirkungen der unterschiedlichen Therapieoptionen zu treffen. Diese Aussagen hängen entscheidend von der Art und dem Stadium der Grunderkrankung bzw. der OP-Indikation und den angegebenen Komorbiditäten ab. Das beschriebene Patientengut stellt sich jedoch nicht nur hinsichtlich der Grund- und Nebenerkrankungen, sondern auch bezüglich der Operationslokalisationen heterogen dar. Dies trägt zur Erklärung der Differenzen in den postoperativen Verläufen und Inzidenzen der Komplikationen bei. Diese Heterogenität der Patientenkollektive findet sich auch in früher veröffentlichten Studien wieder, was den Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur erschwert.

Den wichtigsten Faktor für die Bewertung der Operationsergebnisse stellt die Lokalisation der Lymphadenektomie dar, sodass die Interpretation und Vergleiche mit der Literatur unter besonderer Berücksichtigung dieses Aspekts erfolgen.

5.1 Frühe postoperative Ergebnisse: Lymphfisteln/Lymphozelen und Wundheilungsstörungen

Als Folge der erheblich angestiegenen Inzidenz maligner Melanome^{23,81} ist auch die Notwendigkeit regionaler Lymphadenektomien gestiegen.⁹ Die technischen Fortschritte der SLNB und regionalen LK-Dissektion in der Behandlung nicht nur maligner Melanome haben neben prognostischen Verbesserungen auch operationsbedingte Komplikationen mit sich gebracht. Während für die SLNB niedrige Komplikationsraten von meist geringem

Ausmaß und kurzer Dauer demonstriert werden konnten, werden inguinale und axilläre Lymphadenektomien als bedeutende operative Eingriffe angesehen, die potentiell selbst die Gesundheit des Patienten schädigen.⁴⁴ Die meisten Patienten werden die erhöhte operative Morbidität jedoch akzeptieren, in der Hoffnung, dass dies die Überlebenswahrscheinlichkeit und die Aussicht auf lokale Tumorkontrolle erhöht.⁴⁴

Während die axilläre und inguinale LK-Dissektion bezüglich der Mortalität in der Literatur als sichere Operationen dargestellt werden, so ist die Morbidität dieser Eingriffe v. a. durch frühe postoperative Wundkomplikationen hoch. Beide Beobachtungen konnten beim eigenen Patientengut bestätigt werden. Wie in früheren Studien, in denen die intraoperative und 30-Tage-Letalität mit 0 - 1,5 % angegeben wird,^{48,51,64} konnten in der vorliegenden Untersuchung mit einer 30-Tage-Letalität von 0 % gute Ergebnisse erzielt werden.

Beim untersuchten Patientengut kam es in der postoperativen Phase in 83 von 146 Fällen (56,8 %) zur Ausbildung einer Lymphfistel mit einer Drainagedauer von mehr als 10 Tagen bei gleichzeitiger Drainagemenge > 30 ml/Tag, bei 39,7 % (58 von 146) der Patienten lag eine Lymphozele vor. Die Inzidenz postoperativer Lymphozelen nach Lymphadenektomien in der Axilla und der Leiste wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 7 - 56,8 %, ^{9,13,15,18,19,32,33,35,39,40,43,44,47,48,56,64,71,72,83,85,86} die Inzidenz von Lymphfisteln mit 5,4 - 32,8 % ^{40,48,56,72} beschrieben. Während der Anteil an Lymphozelen also mit dem in früheren Untersuchungen übereinstimmt, liegt der Anteil an Lymphfisteln doch deutlich darüber.

Grundsätzlich kann die Komplikationsrate unterschiedlicher Autoren doch nur als ungefähre Richtlinie für das durchschnittliche Risiko der Ausbildung von Lymphfisteln und Lymphozelen nach LK-Dissektionen gelten. Derartige Statistiken sind hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit aus folgenden Gründen kritisch zu bewerten:

1. Die Patientenkollektive unterscheiden sich teilweise erheblich hinsichtlich Alter, Stadium der Krebserkrankung und potentiell prädisponierenden Faktoren.
2. Die meisten Studien ermittelten postoperative Komplikationen retrospektiv. Die unterschiedliche Inzidenz der postoperativen Komplikationen spiegelt wahrscheinlich die eingeschränkte Möglichkeit wider, Daten über Komplikationen retrospektiv zu erfassen.¹⁵
3. Sowohl Lymphozelen als auch Lymphfisteln werden in der Literatur nicht einheitlich definiert oder eine solche Definition fehlt vollständig.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Vergleichbarkeit der Entstehungsraten von Lymphfisteln und Lymphozelen ergibt sich aus der Tatsache, dass in der Literatur Verwirrungen um die Begriffe „Lymphfistel“, „Lymphozele“ und „Serom“ bestehen. Guggenheim et al.³³ beispielsweise subsumieren unter Seromen sowohl Lymphfisteln als auch Lymphozelen und zitieren gleichzeitig eine Entstehungsrate von Seromen bei Serpell et al.⁷¹ von 44 %, während diese Serome eindeutig lediglich als palpable Ansammlung von Serum am Ort der Lymphadenektomie, unabhängig von der Notwendigkeit einer Aspiration, definieren (Lymphozele).

Auch bei näherer Betrachtung der regionalen Verteilung des Auftretens von Lymphfisteln und Lymphozelen zeigt sich eine große Variationsbreite der Inzidenz. Tabelle 27, S. 61 und Tabelle 28, S. 62 geben einen Überblick über die Häufigkeiten von Lymphfisteln und Lymphozelen nach axillärer und inguinaler Lymphadenektomie in der Literatur.

Nach axillärer LK-Dissektion schwankt die Rate an postoperativen Lymphozelen in der Literatur zwischen 7 % und 38,6 %. Mit 37,7 % zeigt sich beim eigenen Patientengut somit eine relativ hohe Inzidenz. Bis auf Unalp und Onal⁸⁵ gibt jedoch keine der in Tabelle 27, S. 61 aufgeführten Studien mit einer Serominzidenz von unter 20 % eine Definition von Lymphozelen/Seromen an. Somit ist auch unbekannt, ob dies lediglich die Komplikationen einschließt, bei denen eine Aspiration notwendig wurde. Sowohl Burak et al.¹³ als auch Serpell et al.⁷¹ definieren ein Serom als klinisch palpable Flüssigkeitsansammlung

unabhängig von einer erforderlichen Therapie und verzeichneten mit 38,6 % bzw. 32 % Lymphozelen ebenfalls relativ hohe Inzidenzen. Lumachi et al.⁴⁷ bezeichnen jedoch nur solche Komplikationen als Serome, wenn eine Aspiration notwendig wurde. Somit ist davon auszugehen, dass deren Serominzidenz von 30,4 % sogar noch höher liegen würde, läge man die Definition der eigenen Untersuchung zugrunde. Beim eigenen Patientengut wurde bei 15,9 % der Serome eine Aspiration durchgeführt.

Tabelle 27 Inzidenz von Lymphfisteln und Lymphozelen nach axillärer Lymphadenektomie in der Literatur

Autor	Jahr	Grund- erkrankung	Anzahl der Patienten/ Dissek- tionen	Lymph- fisteln	Lympho- zelen/ Serome
Urist et al. ⁸⁶	1983	MM	98	unb.	27 %
Karakousis et al. ³⁹	1990	MM	133	unb.	7 %
Shaw und Rumball ⁷²	1990	versch. maligne Tumoren	51	5,9 %	11,8 %
Burak et al. ¹³	1997	Mamma-Ca	101	unb.	38,6 %
Kopelman et al. ⁴³	1999	Mamma-Ca	90	unb.	12,2 %
Gonzalez et al. ³²	2003	Mamma-Ca	359	unb.	15,9 %
Serpell et al. ⁷¹	2003	MM	34	unb.	32 %
Lumachi et al. ⁴⁷	2004	Mamma-Ca	92	unb.	30,4 %
de Vries et al. ¹⁸	2005	MM	14	unb.	35,7 %
Unalp und Onal ⁸⁵	2007	Mamma-Ca	119	unb.	14,3 %
Neuss et al. ⁵⁶	2008	MM (3 Patienten mit anderen Tumor- entitäten)	58	29,3 %	10,3 %
Kretschmer et al. ⁴⁴	2008	MM	66	unb.	18,9 %

Tabelle 28 Inzidenz von Lymphfisteln und Lymphozelen nach inguinaler Lymphadenektomie in der Literatur

Autor	Jahr	Grund- erkrankung	Anzahl der Patienten/ Dissek- tionen	Lymph- fisteln	Lympho- zelen/ Serome
Urist et al. ⁸⁶	1983	MM	58	unb.	23 %
Shaw und Rumball ⁷²	1990	versch. maligne Tumoren	58	22,4 %	20,7 %
Beitsch und Balch ⁹	1992	MM	177	unb.	14 %
Karakousis und Driscoll ⁴⁰	1994	MM	204	5,4 %	10,8 %
Serpell et al. ⁷¹	2003	MM	28	unb.	46 %
Tonouchi et al. ⁸³	2004	versch. maligne Tumoren	25	unb.	32,0 %
de Vries et al. ¹⁹	2006	MM	14	unb.	7,1 %
Kretschmer et al. ⁴⁴	2008	MM	45	unb.	56,8 %
Mall et al. ⁴⁸	2009	MM	67	32,8 %	34,3 %
Poos et al. ⁶⁴	2009	MM	139	unb.	21,8 %
Chang et al. ¹⁵	2010	MM	53	unb.	28,3 %

Die Inzidenz von Seromen nach inguinaler LK-Dissektion wird in der Literatur mit 7,1 % bis 56,8 % angegeben. In der eigenen Untersuchung kam es nach jener Operation in 41,6 % der Fälle zur Ausbildung einer Lymphozele. Aber auch in Studien, die die Morbidität nach inguinaler Lymphadenektomie untersuchen, fehlen oft suffiziente Definitionen genannter Komplikation. Bei Chang et al.¹⁵, welche jedes klinisch apparente Serom als postoperative Komplikation aufzeichneten, wiesen 28,3 % ein solches auf. Serpell et al.,⁷¹ Tonouchi et al.⁸³ und Poos et al.⁶⁴, welche sich nur bei notwendiger Aspiration oder anderer nicht-konservativer Therapie auf ein Serom beziehen, verzeichneten Häufigkeiten von 46 %, 32 % bzw. 21,8 %. Auch hier ist anzunehmen, dass jene Häufigkeiten bei einer Definition, unabhängig von einer notwendigen interventionellen oder chirurgischen Therapie, wohl noch höher

liegen würden. Beim eigenen Patientengut wurden 16,9 % der inguinalen Lymphozelen durch Aspiration behandelt.

Aufgrund der hohen Inzidenzen von Seromen nach inguinaler Lymphadenektomie gehen Serpell et al.⁷¹ sogar so weit zu sagen, dass jene eher als unvermeidbare Konsequenz als eine wirkliche Komplikation bezeichnet werden sollten und es wahrscheinlich erscheint, dass geringe Grade von Seromen immer auftreten.

Angaben zu Häufigkeiten von Lymphfisteln nach axillärer und inguinaler Lymphadenektomie finden sich im Gegensatz zu denen von Seromen/Lymphozelen nur selten in der Literatur. Bei axillärer Operationslokalisation lagen die Inzidenzen von Lymphfisteln mit 5,9 % und 29,3 % im Gegensatz zur eigenen Studie mit 40,6 % sehr niedrig. Gleiche Beobachtung lässt sich nach inguinaler LK-Dissektion anstellen, bei der die Inzidenzen in früheren Studien zwischen 5,4 % und 32,8 % lagen, während in dieser sogar eine Rate von 71,4 % verzeichnet werden musste. Von den in Tabelle 27, S. 61 und Tabelle 28, S. 62 aufgeführten Untersuchungen, welche eine Aussage über Häufigkeiten von Lymphfisteln treffen, führen lediglich Mall et al.⁴⁸ eine Definition jener Komplikation an: 32,8 % der Patienten wiesen am 6. postoperativen Tag noch eine Lymphsekretionsmenge aus den intraoperativ gelegten Drainagen von > 50 ml/24 Stunden auf. Wendet man diese Definition auf das eigene Patientengut an, so ergibt sich für die inguinale Operationslokalisation mit 74,0 % eine sogar noch höhere Lymphfistelrate.

Viele verschiedene Ansätze wurden gesucht, um die hohe Inzidenz von postoperativen Komplikationen nach LK-Dissektion in der Leiste zu erklären. Der Lymphzufluss zu den inguinalen LK soll viel größer sein, als der zu den axillären oder zervikalen LK, was die höhere Anzahl von Seromen in der Leiste erklären soll.⁷² Andere Erklärungsversuche für vermehrte Wundkomplikationen in der Inguinalregion schließen eine größere dissezierte Oberfläche, die relativ arme Blutversorgung der Haut und des Subkutangewebes in dieser Region, Dichte und Pathogenität der bakteriellen Besiedelung und Schwierigkeiten mit der Körperpflege, v. a. bei übergewichtigen Personen, ein.^{15,71,72,76}

Besondere Bedeutung erhält die Ausbildung von Lymphfisteln und Lymphozelen in der Leiste auch durch die Tatsache, dass die Leiste der Ort mit den meisten gefäßchirurgischen Eingriffen ist.⁵⁵ Lymphfisteln und Lymphozelen nach gefäßchirurgischen Eingriffen stellen zwar eher seltene Komplikationen dar, wenn diese jedoch auftreten, so sind sie v. a. in der Leiste Gegenstand besonderen Interesses.⁶⁶ Die Inzidenzen dieser lymphatischen Komplikationen werden mit 0,5 % - 8,1 % angegeben.^{5,66,84} Sekundäre Infektionsraten von bis zu 57 % sind beschrieben⁷⁰ und können gravierende Folgen wie Infektion des Prothesenmaterials, Verlust der Gefäßrekonstruktion oder sogar einer Extremität nach sich ziehen.³ Auch bei sorgfältigem Ligieren kann eine Durchtrennung von Lymphgefäßen jedoch nicht immer verhindert werden, da jene anatomisch in der Nähe von großen Gefäßen lokalisiert sind.³

Schon an den mittleren Drainagemengen lässt sich eine erhöhte Entstehungsrate von Lymphfisteln nach inguinaler LK-Dissektion vermuten. Bis auf den 1. postoperativen Tag lag die Drainagemenge nach inguinaler LK-Dissektion immer über der nach axillärer. Tatsächlich führte dies auch zu einer verlängerten Zeitspanne von 12 Tagen, bis die mittlere Sekretionsmenge unter 30 ml/24 Stunden fiel.

Während die maximale mittlere Sekretionsmenge ohne Lymphfistel bereits am 1. postoperativen Tag erreicht ist, ist dies bei Ausbildung einer Lymphfistel erst am 7. Tag post-OP der Fall. Im Umkehrschluss lässt sich aber nicht verallgemeinern, dass eine im Gegensatz zum 1. postoperativen Tag höhere Sekretionsmenge am 2. Tag in jedem Fall zu einer Lymphfistel führt. Dies konnte nur bei knapp $\frac{2}{3}$ der Patienten (64,0 %) beobachtet werden.

Der Vergleich der durchschnittlichen Drainagemengen von Patienten mit Ausbildung einer Lymphfistel gegenüber denjenigen ohne Lymphfistel lässt ebenfalls vermuten, dass schon eine initial hohe Lymphsekretion zu einer verlängerten Sekretionsdauer und damit zu einer Lymphfistel führt. Mit der Darstellung der ROC-Kurven konnte dies bestätigt werden. Sowohl für die axilläre als auch für die inguinale Lymphadenektomie sind die AUCs gegenüber

der Fläche unter Diagonalen für die ausgewerteten Tage signifikant verschieden, d. h. Patienten mit Lymphfisteln lassen sich über die Sekretionsmenge von denen ohne trennen.

5.1.1 Diskussion der axillären ROC-Kurven

Nach axillärer LK-Dissektion fällt auf, dass sowohl die AUC, als auch der Youden-Index für Tag 7 am größten sind. An diesem Tag würde man bei einer Sekretionsmenge von größer oder gleich 97,5 ml/24 Stunden bei einer Spezifität von 92,6 % 91,7 % der Patienten, die eine axilläre Lymphfistel entwickeln werden, erkennen. Will man eine frühzeitige Therapie von Lymphfisteln anstreben, so könnte man (bei Kenntnis der entsprechenden ROC-Kurve) schon am 3. postoperativen Tag über die Hälfte (61,9 %) der Patienten mit zukünftiger Lymphfistel behandeln, wenn man eine fälschliche Behandlung von 12,1 % der Patienten in Kauf nimmt (höchster Youden-Index für Tag 3). Das hieße aber auch, dass bei diesem Cut-off-Wert (Sekretionsmenge \geq 175 ml/24 Stunden) 38,1 % der Lymphfisteln unerkannt bleiben.

Zu bedenken ist allerdings, dass unter medizinischen Gesichtspunkten, der größte Youden-Index nicht zwangsläufig den besten Cut-off-Punkt liefert, da niedrige Spezifitäten bzw. hohe falsch-positiv-Raten mit folgender unnötiger Behandlung meist nicht akzeptabel sind. Aus diesem Grunde ist es manchmal notwendig, von diesem Schwellenwert abzuweichen und eine niedrigere Sensitivität in Kauf zu nehmen. Möchte man eine Fehlerquote unter 10 % anstreben, so hätte man am 3. Postoperativen Tag bei einem Cut-off-Wert von 185 ml/24 Stunden noch eine Sensitivität von 52,4 % erreichen können.

Andererseits ist es schwer, Sekretionsmengen zu bestimmen, unter denen eine Drainageentfernung risikoarm möglich ist. Bei einer Sekretionsmenge von 85 ml/24 Stunden betrug die Sensitivität für die Ausbildung einer Lymphfistel am Tag 3 90,5 %. D. h. mit anderen Worten, 9,5 % der axillären Lymphfisteln entstanden bei Sekretionsmengen von $<$ 85 ml/Tag. Dies entspricht 15,4 % der Patienten (2 von 13 Patienten) mit Sekretionsmenge $<$ 85 ml/24 Stunden. Zu beachten ist, dass alle angegebenen Werte nur für das angegebene

Patientengut zutreffend und diese nicht ohne Weiteres auf ein anderes zu übertragen sind.

5.1.2 Diskussion der inguinalen ROC- Kurven

Für die inguinale Lymphadenektomie lässt sich feststellen, dass die AUC, im Gegensatz zur axillären LK-Dissektion, schon am 5. postoperativen Tag den höchsten Wert annimmt. Sowohl die AUCs als auch die Youden-Indizes sind für den 3. und 5. postoperativen Tag nach inguinaler LK-Dissektion bedeutend höher als nach axillärer. Somit stellt die Lymphdrainagemenge für die postoperativen Tage 3 und 5 einen besseren Marker (diagnostischen Test) für die Ausbildung inguinaler Lymphfisteln dar als für die Ausbildung axillärer.

Der Youden-Index nimmt bei inguinaler Lymphadenektomie für die ausgewerteten Tage am 7. postoperativen Tag mit 0,868 den höchsten Wert an: bei einer Sekretionsmenge von größer oder gleich 57,5 ml/24 Stunden würde man bei einer Spezifität von 89,5 % 97,3 % der Patienten, die eine Lymphfistel entwickeln werden, erkennen.

Will man auch mit der Therapie inguinaler Lymphfisteln frühzeitig beginnen, so könnte man bei einer angestrebten fälschlichen Behandlung von $\leq 10\%$ am 3. postoperativen Tag eine fast identische Sensitivität wie bei axillären Lymphfisteln erreichen. Bei einem Cut-off-Wert von ≥ 175 ml Drainagemenge innerhalb von 24 Stunden würde man beim eigenen Patientengut 51,2 % aller Patienten mit sich entwickelnder Lymphfistel erfassen.

Möchte man aber nun mehr Patienten mit sich entwickelnder Lymphfistel erkennen, z. B. über 90 % (Sensitivität), muss man den Cut-off-Wert entsprechend niedriger wählen. Am 3. postoperativen Tag erkennt man bei einer Sekretionsmenge $\geq 77,5$ ml/24 Stunden 90,2 % der Lymphfisteln. Dadurch sinkt aber die Spezifität auf 66,7 %. 33,3 % der Patienten würden also fälschlich behandelt. Die restlichen 9,8 % der Lymphfisteln würde man dann bei einer Drainagemenge von nur $< 77,5$ ml/24 Stunden erwarten. Dies trifft für 28,6 % der Patienten mit Sekretionsmenge $< 77,5$ ml/24 Stunden zu. D. h. also, dass bei über einem Viertel der Patienten mit Drainagemenge $< 77,5$ ml/24 Stunden trotzdem eine Lymphfistel entstand. Es ist somit auch nach inguinaler LK-

Dissektion nicht einfach, Sekretionsmengen zu bestimmen, unter denen die Ausbildung einer Lymphfistel sehr unwahrscheinlich ist.

Interessant sind die Kurven der ausgewerteten Tage auch deshalb, da einige der Patienten nach 3 Tagen entlassfähig sind, und zum anderen, weil von verschiedenen Autoren unterschiedliche Verfahren der Drainageentfernung favorisiert werden. Kopelman et al.⁴³ fanden eine signifikant erhöhte Entstehungsrate von Seromen, wenn die Drainage am 3. postoperativen Tag gezogen wurde (außer die Gesamtdrainagemenge in den ersten 3 postoperativen Tagen betrug weniger als 250 ml) im Vergleich zu einem Drainagezug bei Sekretionsmenge < 35 ml/Tag. Sie folgern deshalb, dass eine Drainageentfernung nach 3 Tagen nur sicher ist, wenn die Sekretionsmenge in dieser Zeit niedrig ist. Die eigenen Ergebnisse können das Risiko persistierender Sekretion mit möglicherweise folgender subkutaner Lymphansammlung bestätigen. Andere Autoren bevorzugen eine Drainageentfernung nach (höchstens) 7 Tagen und akzeptieren lieber wahrscheinlich notwendige Aspirationen als das Risiko sekundärer Wundinfektionen.³⁹ Während einige Chirurgen eine frühe Krankenhausentlassung, oft noch mit Drainage in situ, empfehlen,⁸² um die medizinischen Kosten gering zu halten, so wird, wegen möglicher sekundärer Infektionen und Handhabungsschwierigkeiten mit den Drainagen, wie in der eigenen Studie, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Entlassung nach Drainageentfernung angestrebt. Nichts desto trotz könnte die Hospitalisationszeit der Patienten ohne Lymphfistel im eigenen Krankengut verkürzt werden, da die mittlere Liegezeit 8,8 Tage, die durchschnittliche Sekretionszeit jedoch nur 6,0 Tage betrug.

Die Morbidität von LK-Dissektionen wird durch allgemeine Faktoren und Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus und Adipositas, sowie die chirurgische Technik bestimmt.⁴⁸ eine Vielzahl von möglichen pathogenetischen Einflussfaktoren auf die Ausbildung von allgemeinen Wundkomplikationen, Lymphfisteln und Lymphozelen wurden mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht.

5.1.3 Diskussion der Risikofaktoren für axilläre Lymphfisteln und/oder Lymphozelen

Nach axillärer Lymphadenektomie spiegelt sich beim eigenen Patientengut sowohl in der univariaten Analyse, als auch bei der logistischen Regression eine erhöhte Rate an postoperativen Lymphfisteln und Lymphozelen bei Vorhandensein eines Diabetes mellitus wider. Diese Beobachtung kann durch frühere Studien nicht bestätigt werden, was v. a. aber daran liegt, dass dieser Einflussfaktor auf die Entstehung von Lymphfisteln/Lymphozelen in der Axilla meist nicht untersucht wurde.

Die Tatsache, dass Diabetiker eine Beeinträchtigung der Heilung sowohl akuter, als auch chronischer Wunden aufweisen, ist hinreichend bekannt. Dieser Umstand beinhaltet mehrere komplexe pathophysiologische Mechanismen.³⁴ Diskutiert werden z. B. eine defekte T-Zell-Immunität, fehlerhafte Fibroblastenaktivität, Leukozytenchemotaxis und Phagozytose, oxidativer Stress durch Hyperglykämie, Ausbildung von sog. advanced glycation end products und die Interaktion mit deren Rezeptoren, sowie eine inadäquate Angiogenese.^{30,34,37,41,65,74} Diese Faktoren sollen zu einer prolongierten inflammatorischen Phase der Wundheilung führen und so die Progression von nachfolgenden Phasen behindern.^{30,41} Außerdem sollen die zellulären Dysfunktionen Ursache einer unzureichenden Beseitigung von Bakterien aus Wunden sein.³⁴

Ein weiterer Faktor, der nur in der logistischen Regressionsanalyse zu signifikant mehr Lymphfisteln und/oder Lymphozelen in der Axilla führte, war eine hohe Zahl entfernter LK. Auch Burak et al.¹³ verzeichneten bei Patienten mit Seromentwicklung eine größere Zahl entfernter LK als bei Patienten ohne diese postoperative Komplikation (21.9 ± 9.3 (STABW) versus 22.7 ± 9.5 (STABW)). Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,068$). Zu gleichem Ergebnis kommen auch Lumachi et al.,⁴⁷ welche ebenfalls mehr LK bei Serom-Patienten entfernten (18.5 ± 4.6 (STABW)) als bei nicht Serom-Patienten (17.1 ± 3.7 (STABW)), wobei auch dieser Unterschied nicht signifikant war. Zu bedenken ist hierbei, dass bei beiden genannten Studien immer die axillären LK-Level I bis III entfernt wurden und zum anderen

die zugrunde liegende Tumorerkrankungen Mamma-Cas darstellten. Die behandelten Patienten erhielten neben der axillären LK-Dissektion auch eine BET oder modifizierte radikale Mastektomie, es handelte sich hierbei also um andere chirurgische Eingriffe. Auch Gonzalez et al.³² und Unalp und Onal⁸⁵ konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der Anzahl entfernter LK und Ausbildung von Seromen erkennen. Die Ergebnisse der beiden letztgenannten Studien entstammen wiederum den Erfahrungen an Mamma-Ca-Patienten.

Die Vermutung liegt nahe, dass die Zahl der entfernten LK in Beziehung zum Umfang der LK-Dissektion steht. Gonzalez et al.³² teilen diese Meinung jedoch nicht, da in allen Fällen ihrer Untersuchung im Wesentlichen dieselbe Dissektionstechnik verwendet wurde und trotzdem die Zahl der entfernten LK zwischen 5 und 30 schwankte. Dies würde wahrscheinlich jedoch nicht z. B. einer Studie von Petrek et al.⁶¹ widersprechen, in der eine Assoziation von Ausmaß der axillären Dissektion und Seromhäufigkeit gefunden wurde. Zudem fanden z. B. Sabel et al.⁶⁸ mit einem Mittelwert von 18 sehr wohl eine höhere Anzahl entfernter LK nach oberflächlicher und tiefer Leisten-Dissektion als nach oberflächlicher alleine (Mittelwert: 12,9 LK).

Mit dem logistischen Regressionsmodell lässt sich unter Verwendung der untersuchten Variablen bei 71,6 % der Patienten eine richtige Aussage über das Entstehen von axillären Lymphfisteln und/oder Lymphozelen treffen. Dabei kann jedoch keine statistisch signifikant bessere Vorhersage getroffen werden, als mit einem Modell, in das nur eine Konstante aufgenommen wird (61,2 %, $p = 0,150$, Omnibus-Test der Modellkoeffizienten). Diese Tatsache verdient besondere Berücksichtigung, wenn man bedenkt, dass mit 62,3 % sowieso ein sehr hoher Anteil der Patienten nach axillärer LK-Dissektion mindestens eine der beiden Komplikationen aufwies (s. Tabelle 12, S. 33).

5.1.4 Diskussion der Risikofaktoren für inguinale Lymphfisteln und/oder Lymphozelen

Bezogen auf das gesamte Patientengut trat postoperativ bei 27,4 % ein Wundinfekt oder eine Wundheilungsstörung auf (40 Patienten). Nach inguinaler Lymphadenektomie lag die Inzidenz dieser Komplikationen mit 39,0 % signifikant höher als nach axillärer mit 14,5 % der Fälle ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test). In der Literatur werden Wundinfekte bzw. Wundheilungsstörungen nach axillärer LK-Dissektion mit einer Häufigkeit von 0 - 45,8 %^{18,33,39,43,44,47,71,72,86} angegeben, nach inguinaler Lymphadenektomie traten jene in 5 - 54,7 %^{9,15,19,33,40,44,48,64,68,71,72,83,86} der Fälle auf. Signifikant erhöhte Entstehungsraten von Wundheilungsstörungen/Wundinfekten nach inguinaler LK-Dissektion konnten ebenfalls in früheren Untersuchungen beobachtet werden,^{18,19,71,72} auch wenn andere Autoren dies jedoch nicht bestätigen konnten.^{33,86} Mögliche Erklärungen hierfür stellen neben der höheren Inzidenz von Seromen in der Leiste, die nicht selten sekundär infiziert sind, auch die auf S. 63f. erwähnten Ansätze dar.

Das Vorhandensein einer Infektion oder Wundheilungsstörung (Wunddehiszenzen, Wundrandnekrosen) nach inguinaler Lymphadenektomie war sowohl in der univariaten als auch in der logistischen Regressionsanalyse signifikant mit dem Auftreten von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen assoziiert. Obwohl es aus den Patientenakten nicht bei allen eindeutig hervorgeht, so ist davon auszugehen, dass der Großteil der Lymphfisteln und Lymphozelen sekundär infiziert ist bzw. es zu einer sekundären Wundheilungsstörung kam. Somit sind diese sekundären Komplikationen nicht als eigentliche Ursachen oder prädisponierende Faktoren anzusehen, sondern Folge der Lymphfisteln und Lymphozelen. Tonouchi et al.⁸³ berichten über eine verlängerte Drainagezeit bei Patienten mit Wundinfektionen gegenüber solchen ohne (Median 12 versus 6 Tage), obwohl dieser Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,068$). Über eine große Häufigkeit sekundär infizierter Serome berichten sowohl Stadelmann und Tobin,⁷⁸ als auch Chang et al.,¹⁵ die bei 29 % bzw. über $\frac{1}{3}$ der Fälle über diese Komplikation berichten. Bei Shermak et al.⁷³ lag die Rate sogar bei 67,6 %.

2 weitere Faktoren, die in der univariaten statistischen Analyse signifikant mehr Lymphfisteln und/oder Lymphozelen mit sich brachten, waren eine voroperierte Leiste (inklusive Sentinel-LK-Biopsien), sowie das Tumorstadium III nach UICC gegenüber dem Stadium IV. Die Raten an Lymphfisteln/Lymphozelen betragen bei Patienten, bei denen vor der Dissektion bereits ein chirurgischer inguinaler Eingriff erfolgte, 86,8 %, bei solchen ohne voroperierte Leiste 66,7 %. Während sich bezüglich der Tumorstadien keine Angaben in der Literatur über die Häufigkeiten postoperativer lymphatischer Komplikationen finden, entsprechen die Ergebnisse bei voroperierter Leiste denen von Shaw und Rumball.⁷² Präoperative LK-Biopsie brachte mit 17,4 % eine höhere Seromrate mit sich als Fälle, in denen auf diese verzichtet wurde (13,9 %). Dabei wurden allerdings keine Angaben über statistische Signifikanz gemacht und es muss außerdem angemerkt werden, dass dieser Sachverhalt in jener Studie sowohl für inguinale, als auch für axilläre und zervikale Lymphadenektomien untersucht wurde.

Eine hohe Anzahl der gesamt entfernten inguinalen LK führte in der eigenen Studie weder in der univariaten noch in der logistischen Regressionsanalyse zu einem vermehrten Auftreten von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen. Letztgenannte Komplikationen traten also unabhängig vom Operationsausmaß auf.

Das logistische Regressionsmodell für die inguinale LK-Dissektion stellt sich bezüglich des Entstehens von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen bedeutend besser dar als jenes für die axilläre Lymphadenektomie, da 90,5 % der Patienten richtig eingeordnet werden können und auch der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten mit $p = 0,007$ statistisch signifikant ausfällt. Das bedeutet, dass mit diesen Modellen für die inguinale Lymphadenektomie eine bessere Voraussage über das Entstehen einer Lymphfistel und/oder Lymphozele getroffen werden kann als für die axilläre und mehr Patienten bezüglich dieses Ereignisses richtig eingeordnet werden.

Bei allen genannten Studien in der Literatur muss angemerkt werden, dass sich die Analyse der Risikofaktoren meist nur auf Serome/Lymphozelen bezieht. Lymphfisteln werden hierbei meist nicht berücksichtigt, nur in wenigen Untersuchungen wird überhaupt eine Aussage über Häufigkeiten von Lymphfisteln gemacht (s. Tabelle 27, S. 61 und Tabelle 28, S. 62). Auch muss festgehalten werden, dass in der eigenen Studie 41 verschiedene Operateure mit unterschiedlicher Erfahrung und teilweise nur geringer Eingriffzahl an der Durchführung der LK-Dissektionen beteiligt waren. Aufgrund dieser Tatsachen erschien eine Differenzierung der unterschiedlichen postoperativen Komplikationsraten nach Operateur nicht sinnvoll. Als Beispiel kann jedoch der Operateur mit den meisten durchgeführten LK-Dissektionen dienen: seine Operationen waren von 26,1 % Lymphozelen (gesamt: 39,7 %) und 56,5 % Lymphfisteln (gesamt: 56,8 %) gefolgt.

5.1.5 Diskussion der Therapie lymphatischer Komplikationen

Bezüglich der Therapie lymphatischer Komplikationen zeigt sich in dieser Studie, dass eine konservative Vorgehensweise mit Rotlicht in den meisten Fällen allein nicht ausreicht. In 76,4 % der Fälle war eine alleinige Rotlichtbestrahlung zur Heilung von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen nicht erfolgreich. Die Rezidivraten für die Röntgenreizbestrahlung und die operative Revision lagen dagegen nur bei 22,4 % und 16,7 %.

Lässt man die Sekretionsmenge eines Patienten (Ausreißers) nach Wundrevision außer Acht, so ergeben sich für die Röntgenreizbestrahlung und für die operative Therapie ab dem 6. Tag post Behandlungsbeginn ähnliche mittlere Sekretionsmengen, welche am 15. bzw. 16. Tag unter 30 ml/24 Stunden fielen, und damit ein Drainagezug erfolgen konnte.

Während weder für den Wirkmechanismus von Rotlicht, noch für Ergebnisse über Erfolge oder Misserfolge bei der Behandlung von Lymphfisteln und Lymphozelen Angaben in der Literatur vorhanden sind, konnten mit Röntgenreizbestrahlungen, wie in der eigenen Studie, auch in früheren Untersuchungen gute Ergebnisse erzielt werden. Dietl et al.²⁰ berichten bei Patienten mit Lymphfisteln (aktuelle Lymphsekretionsmenge ≥ 50 ml/24

Stunden) nach gefäßchirurgischen Eingriffen über eine durchschnittliche Abnahme der Lymphsekretionsmenge von 78 ml/24 Stunden unter Therapie bei einer mittleren Ausgangssekretion von 203 ml/24 Stunden. Bestrahlt wurde hierbei i. d. R. mit 3-mal 3 Gy an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Redondrainagen konnten im Mittel nach 10,5 Tagen gezogen werden, wobei allerdings nicht spezifiziert wurde, ab welcher Sekretionsmenge ein Drainagezug erfolgte. Die Bestrahlung wurde von allen Patienten gut toleriert. Beim eigenen Patientengut betrug die mittlere Behandlungsdauer durch eine Bestrahlungspause am Wochenende 8 Tage. Nach 8 Behandlungstagen sank die Lymphsekretionsmenge um 90 ml/24 Stunden von 184 ml auf 94 ml/24 Stunden. Mayer et al.⁵⁰ verzeichneten bei 76,5 % der bestrahlten Patienten eine komplette Obliteration der nach vaskulären Eingriffen entstandenen Lymphfisteln. Auch Neu et al.⁵⁵ konnten mit einem Bestrahlungsschema, welches dem der eigenen Studie entspricht, nur in 3,6 % (1 von 28 Patienten) der Fälle ein definitives Nichtansprechen der Behandlung feststellen. Bei allen anderen Patienten kam es noch während der Therapie zum Sistieren der Sekretion oder die Drainagemenge nahm deutlich ab. Die Röntgenreizbestrahlung wurde auch hier von allen Patienten komplikationslos und nebenwirkungsfrei vertragen. Wiederum muss allerdings festgehalten werden, dass es sich in der überwiegenden Zahl der Fälle um Lymphfisteln und Lymphozelen nach gefäßchirurgischen Eingriffen handelte.

Von manchen Autoren wird auch aufgrund der Infektionsgefahr bei langer Drainagedauer ein radikaleres Verfahren bevorzugt. Für operative Explorationen mit Ligatur der eröffneten Lymphgefäße zeigten Steele et al.⁸⁰ eine signifikant reduzierte Gesamtdauer für die chirurgische Behandlung gegenüber der rein konservativen Therapie. Die Dauer letztgenannter betrug durchschnittlich 47,6 Tage. Mit einer mittleren postoperativen Drainagezeit von 1,8 Tagen für die OP-Gruppe konnte allerdings ein besseres Ergebnis als beim eigenen Patientengut erzielt werden. Die Parameter für eine Drainageentfernung wurden auch hier nicht angegeben und die Erfahrungen stammen, genau wie bei Schwartz et al.,⁷⁰ von Komplikationen

gefäßrekonstruktiver Maßnahmen. Bei beiden letztgenannten Studien lag die Rückfallrate mit nur 10 % bzw. 0 % sehr niedrig.

5.2 Ergebnisse im Langzeitverlauf: Lymphödem und Überlebensraten

Das sekundäre Lymphödem ist ein chronischer, progressiver Prozess, welcher im Anschluss an LK-Dissektionen bei MM und anderen Malignomen auftreten kann.¹⁵ Es wird charakterisiert durch eine abnormale Absorption proteinreicher Flüssigkeit aus dem Interstitium als Resultat einer Lymphgefäßobstruktion.⁵⁷ Potentielle Risikofaktoren stellen u. a. die inguinale Operationslokalisation, adjuvante Radiatio, frühe postoperative Wundheilungsstörungen und eine hohe Anzahl entfernter LK dar.^{51,57,68,71,83} Der Langzeitverlauf (> 30 Tage postoperativ) wurde beim eigenen Patientengut in 18,8 % nach axillärer und in 57,1 % Fälle nach inguinaler LK-Dissektion durch ein Lymphödem verkompliziert ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test). Die Angaben in der Literatur schwanken dabei zwischen 7 - 85 %^{9,15,40,44,51,71,72,86} nach inguinaler und von 0 - 19 %^{44,71,72,86} nach axillärer Lymphadenektomie. Die große Breite der Inzidenz von Lymphödemem bei den unterschiedlichen Autoren ist wahrscheinlich Ausdruck der fehlenden oder unterschiedlichen Definitionen dieser Komplikation. Auch in dieser Studie wurden keine objektiven Umfangsmessungen der Extremitäten vorgenommen, sondern lediglich die subjektive Beurteilung der nachuntersuchenden Ärzte und deren Dokumentation in den Patientenakten mussten zur Evaluierung dieses Parameters herangezogen werden. Die beim eigenen Patientengut deutlich höhere Rate an Lymphödemem nach inguinaler Lymphadenektomie konnte auch von anderen Autoren festgestellt werden.^{44,71,72,86} Die niedrigere Inzidenz von Lymphödemem als Folge von axillären LK-Dissektionen lässt vermuten, dass am Arm ein umfangreicher kollateraler Lymphfluss entlang des subkutanen Gewebes existiert.³⁹ Die epifaszialen Lymphkollektoren bilden ein mediales und ein dorsolaterales Oberarmbündel aus. Letzteres hat neben den axillären LK einen zusätzlichen Anschluss an die supraklavikulären LK. Wenn

das dorsolaterale Oberarmbündel auch den Unterarm drainiert, kommt es i. d. R. nicht zur Ausbildung eines postoperativen Lymphödems.¹⁰ Des Weiteren könnte auch die höhere Inzidenz an Wundinfekten und -heilungsstörungen der Leiste, welche den Lymphabfluss stören, eine Erklärung für die höhere Lymphödemrate nach inguinale LK-Dissektion liefern. Mit 53,3 % ließen sich bei Patienten mit Wundheilungsstörungen allerdings sogar niedrigere Lymphödemraten erzielen als bei Patienten ohne Wundheilungsstörungen mit 59,6 %. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,589$, Chi-Quadrat-Test).

Im postoperativen Verlauf (> 30 d) kam es bei einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 2,2 Jahren zu 20 Todesfällen. Alle Todesursachen waren tumorassoziiert. Die 2-Jahres-Überlebensraten betragen ab dem Zeitpunkt der Lymphadenektomie 100 % für das Stadium II, 84,6 % für das Stadium III und 63,5 % für das Stadium IV. Als Vergleich hierzu kann die alterskorrigierte Lebenserwartung der deutschen Allgemeinbevölkerung dienen. Nach der Sterbetafel 2007/2009 liegt die durchschnittliche Lebenserwartung für Frauen im Alter von 60 Jahren bei 24,8 Jahren, für 62-jährige Männer bei 19,5 Jahren.⁷⁹

Balch et al.,⁸ welche prognostische Faktoren für maligne Melanome an 17 600 Patienten untersuchten, konnten, abhängig von der weiteren Unterteilung der AJCC-Stadien, nach 2 Jahren Überlebensraten zwischen 92,9 % und 70,7 % für Stadium II verzeichnen. Für Stadium III lag das Überleben zwischen 88,0 % und 44,1 % und für Stadium IV zwischen 36,7 % und 23,1 %. Zu den meist deutlich besseren Überlebensraten der eigenen Patienten muss angemerkt werden, dass die Patientenzahl hier limitiert ist, es sich um ein sehr selektiertes Patientengut handelt und bei zitierter Studie Überlebensraten auf die Zeit seit Erstdiagnose bezogen wurden. Allerdings war die Untersuchung des Langzeitüberlebens auch nicht Ziel dieser Studie, weshalb auf eine weitere Darstellung derselben verzichtet wird.

Erwähnenswert bleibt allerdings die Tatsache, dass in dieser Untersuchung die Ausbildung von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen weder eine statistisch

signifikante Auswirkung auf die Überlebensrate, noch auf das rezidivfreie Überleben hatte. Angaben dazu lassen sich in der Literatur nicht finden.

6. Beantwortung der Fragen

1. Wie groß ist die Sicherheit systematischer LK-Dissektionen der Leiste oder Axilla bezüglich Mortalität und Morbidität mit besonderer Berücksichtigung der Komplikationen Lymphfistel und Lymphozele?

Axilläre und inguinale LK-Dissektionen sind trotz niedriger Mortalität immer noch mit einer erheblichen Morbidität behaftet. V. a. Lymphadenektomien der Leiste sind von hohen Raten lymphatischer Komplikationen gefolgt. Während in der vorliegenden Untersuchung mit einer 30-Tage-Letalität von 0 % ein gutes Ergebnis erzielt werden konnte, kam es beim untersuchten Patientengut postoperativ in 56,8 % der Fälle zur Ausbildung einer Lymphfistel bei 39,7 % der Patienten lag eine Lymphozele vor. An mindestens einer der beiden Komplikationen litten 71,9 % der Patienten. Nach inguinaler Lymphadenektomie kam es mit 80,5 % zu signifikant mehr Lymphfisteln und/oder Lymphozelen als nach axillärer mit 62,3 %.

2. Gibt es relevante Risikofaktoren für die Ausbildung von Lymphfisteln und Lymphozelen?

Einzelne Risikofaktoren, die die Entstehungsrate von Lymphfisteln und Lymphozelen signifikant erhöhen, lassen sich schwer erkennen. Vielmehr muss davon ausgegangen werden, dass eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren zu den genannten lymphatischen Komplikationen beiträgt.

Nach axillärer Lymphadenektomie gingen das Vorhandensein eines Diabetes mellitus, sowie eine hohe Anzahl entfernter LK in der logistischen Regressionsanalyse mit signifikant mehr Lymphfisteln und/oder Lymphozelen einher. Insgesamt 20,9 % der Patienten mit Lymphfistel und/oder Lymphozele in der Axilla wiesen diese Allgemeinerkrankung auf (Gesamtinzidenz von Diabetes mellitus bei Patienten mit axillärer Lymphadenektomie: 14,5 %). Die Häufigkeit

der Lymphfisteln/Lymphozelen war somit bei Diabetes mit 90,0 % gegenüber 57,6 % ohne Diabetes signifikant erhöht. In der eigenen Studie wurden Patienten mit späterer Lymphfistel/Lymphozelenbildung im Mittel $15,0 \pm 2,5$ (STABW) axilläre LK, Patienten ohne diese Komplikation $12,1 \pm 2,8$ (STABW) LK entfernt.

Nach inguinaler LK-Dissektion brachten das postoperative Auftreten einer Wundinfektion, sowie das UICC-Stadium III (gegenüber dem Stadium IV) signifikant mehr Lymphfisteln und/oder Lymphozelen mit sich. 96,7 % der Patienten mit Infektion/Wundheilungsstörung wiesen eine lymphatische Komplikation auf, während dies bei 70,2 % der Patienten ohne Wundheilungsstörung der Fall war. Nur 3 Patienten, die eine Wundheilungsstörung entwickelten, litten nicht an einer Lymphfistel und/oder Lymphozele. Insgesamt waren 46,8 % der Patienten mit lymphatischer Komplikation von einer Wundinfektion oder Wundheilungsstörung betroffen.

Bei 86,4 % der Patienten im Stadium III wurde die inguinale LK-Dissektion durch Lymphfisteln/Lymphozelen verkompliziert, während dies nur bei 33,3 % der Patienten im Stadium IV berichtet werden musste. Dabei sind jedoch die sehr unterschiedlichen Gruppengrößen zu beachten (Stadium III mit 66 Patienten und Stadium IV mit 6 Patienten).

3. Gibt es Parameter, mit denen sich frühzeitig die Entstehung von Lymphfisteln oder Lymphozelen abschätzen lässt, um gegebenenfalls auch schon frühzeitig eine Therapie einleiten zu können?

Über die postoperative Lymphdrainagemenge lässt sich schon frühzeitig die Ausbildung einer Lymphfistel abschätzen, und dies meist umso besser, je länger die Operation zurückliegt. ROC-Kurven können dabei sowohl für einen frühzeitigen Therapiebeginn, als auch für die Entscheidung über einen Drainagezug herangezogen werden.

Nach axillärer LK-Dissektion fällt sowohl die AUC als auch der Youden-Index für Tag 7 entschieden höher aus als für die Tage 3 und 5. Somit sind die

Trennung von Patienten mit bzw. ohne Lymphfistel, sowie die Voraussage über die Entwicklung einer solchen Komplikation über die Sekretionsmenge am 7. postoperativen Tag entschieden besser als an den vorherigen Tagen. An jenem Tag würde man bei einer Sekretionsmenge von größer oder gleich 97,5 ml/24 Stunden bei einer Spezifität von 92,6 % 91,7 % der Patienten, die eine axilläre Lymphfistel entwickeln werden, erkennen. Schon am 3. postoperativen Tag wäre eine Behandlung von 61,9 % der Patienten mit zukünftiger Lymphfistel möglich (höchster Youden-Index für Tag 3). Dabei müsste man eine Fehlerquote von 12,1 % akzeptieren.

Der Youden-Index nimmt bei inguinaler Lymphadenektomie für die ausgewerteten Tage ebenfalls am 7. postoperativen Tag den höchsten Wert an: bei einer Sekretionsmenge von größer oder gleich 57,5 ml/24 Stunden würde man bei einer Spezifität von 89,5 % 97,3 % der Patienten, die eine Lymphfistel entwickeln werden, erkennen. Am 3. postoperativen Tag erkennt man bei einer Sekretionsmenge $\geq 77,5$ ml/24 Stunden 90,2 % der Lymphfisteln (höchster Youden-Index für Tag 3). Dabei beträgt die Spezifität allerdings nur 66,7 %. 33,3 % der Patienten würden also fälschlich behandelt. Möchte man schon am 3. Postoperativen Tag mit einer Therapie beginnen und dabei weniger als 10 % der Patienten irrtümlich behandeln, so sinkt entsprechend die Sensitivität auf 51,2 % ab.

4. Welche Therapieoptionen sind für die Behandlung von Lymphfisteln und Lymphozelen am besten geeignet?

Die Therapie der Lymphfisteln und Lymphozelen ist bislang nicht standardisiert. Während mit Röntgenreizbestrahlung und operativer Revision gute Ergebnisse erzielt werden konnten, scheint eine alleinige konservative Therapie, welche eine Rotlichtbehandlung einschließt, langwierig, zeitverzögernd und weniger erfolgreich. 76,4 % (42 von 55 Patienten) der mit Rotlicht behandelten Patienten mussten sich im weiteren Verlauf einer Röntgenreizbestrahlung oder operativen Revision unterziehen. Auch nimmt die mittlere Lymphsekretionsmenge über die

Drainage im Verlauf nicht merklich ab, sodass nach einer durchschnittlichen Therapiedauer von $5,5 \pm 3,9$ (STABW) Tagen, meist wegen Nichtansprechen der Behandlung, diese abgebrochen wurde. Bei 22,4 % (13 von 58 Patienten) der röntgenreizbestrahlten Patienten versagte die Therapie und eine Revisions-OP wurde notwendig. Die Rezidivrate der chirurgischen Therapie wiederum lag bei 16,7 % (4 von 24 Patienten). Die Versagerquoten der 3 unterschiedlichen Therapien verhalten sich signifikant verschieden ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test), jedoch lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied beobachten, wenn man ausschließlich Röntgenreizbestrahlung und chirurgische Intervention betrachtet ($p = 0,397$, Fisher's exact Test).

7. Zusammenfassung

Einleitung:

Die Lymphadenektomie gilt seit mehr als einem Jahrhundert als Standardverfahren der Krebschirurgie. Neben der potentiellen Heilung kann sie aber auch erhebliche Komplikationen, wie die Ausbildung von Lymphozelen und Lymphfisteln, nach sich ziehen.

Materialien und Methoden:

In dieser Studie wurden 146 systematische LK-Dissektionen der Leiste oder Axilla untersucht, welche im Zeitraum von März 2002 bis Dezember 2008 in der Abteilung der Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg durchgeführt wurden. Mit 93,1 % stellte die Hauptindikation für diese Operationen das MM (maligne Melanom) der Haut dar. Der chirurgische Eingriff erfolgte dabei in 2,1 % der Fälle im Stadium II, in 84,2 % im Stadium III und in 6,8 % im Stadium IV. Alle 146 Patienten wurden systematisch lymphadenektomiert, davon 69 axillär (47,3 %) und 77 inguinal (52,7 %).

Als Lymphfistel wurde eine klinisch relevante Sekretion (> 30 ml/Tag) von mehr als 10 Tagen definiert. Eine Lymphozele/Serom bezeichnete eine klinisch palpable oder sonographisch nachweisbare, subkutane Ansammlung lymphatischer Flüssigkeit, unabhängig von der Anwesenheit einer Infektion oder der Notwendigkeit einer Therapie.

Ergebnisse:

Während die 30-Tage-Mortalität 0 % betrug, wurden die untersuchten Lymphknoten(LK-)dissektionen von erheblicher Morbidität gefolgt. 83 von 146 Patienten (56,8 %) entwickelten eine Lymphfistel, 58 Patienten (39,7 %) eine Lymphozele. 36 Patienten (24,7 %) wiesen sowohl eine Lymphozele als auch eine Lymphfistel auf. Insgesamt litten somit 71,9 % (105 Patienten) an mindestens einer der beiden Komplikationen. Die mittlere Dauer der

Lymphsekretion betrug für das gesamte Patientengut $21,5 \pm 62,2$ (Standardabweichung, STABW) Tage bei einem Median von 13 Tagen. Die mittleren Drainagemengen der Patienten, die eine Lymphfistel entwickelten, lagen deutlich über denjenigen ohne Lymphfistel.

Auch bezüglich der Operationslokalisation ließen sich wesentliche Unterschiede in den mittleren Sekretionsmengen erheben. Bis auf den 1. postoperativen Tag lag die Drainagemenge nach inguinaler LK-Dissektion immer über der nach axillärer. Die Entstehungsrate von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen war nach inguinaler Lymphadenektomie mit 80,5 % signifikant höher als nach axillärer mit 62,3 %.

In der weiterführenden Statistik konnte mit Hilfe der ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic-Kurven) und der sich ergebenden AUCs (area under the curve) und der Youden-Indices (Summe aus Sensitivität und Spezifität - 1) festgestellt werden, dass sich Patienten mit bzw. ohne Lymphfistel schon früh über die Drainagemenge voneinander trennen lassen. Dabei stellte jedoch die Lymphdrainagemenge einen besseren Marker (diagnostischen Test) für die Ausbildung inguinaler Lymphfisteln als für die Entwicklung axillärer Lymphfisteln dar.

Nach axillärer LK-Dissektion fällt der Youden-Index am 7. postoperativen Tag mit 0,843 am größten aus: Bei einer Sekretionsmenge von größer oder gleich 97,5 ml würde man bei einer Spezifität von 92,6 % 91,7 %, der Patienten, die eine Lymphfistel entwickeln werden, erkennen (Sensitivität 91,7 %). In einer logistischen Regressionsanalyse konnte festgestellt werden, dass bei axillärer LK-Dissektion das Vorhandensein eines Diabetes mellitus, sowie eine hohe Anzahl entfernter LK mit signifikant mehr Lymphfisteln und/oder Lymphozelen einhergingen. Unter Verwendung der untersuchten Variablen lassen sich durch das logistische Regressionsmodell bezüglich des Entstehens von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen in axillärer Region 71,6 % der Patienten richtig einordnen.

Bei inguinaler Lymphadenektomie nimmt der Youden-Index mit 0,868 für die ausgewerteten Tage ebenfalls am 7. postoperativen Tag den höchsten Wert an: bei einer Sekretionsmenge von größer oder gleich 57,5 ml würde man bei einer Spezifität von 89,5 % 97,3 % der Patienten, die eine Lymphfistel entwickeln werden, erkennen. In einer logistischen Regressionsanalyse zeigte sich nach inguinaler Operationslokalisation für das postoperative Auftreten einer Wundinfektion, sowie für das UICC-Stadium III (gegenüber dem Stadium IV) eine signifikant höhere Rate an Lymphfisteln und Lymphozelen. Mit dem logistischen Regressionsmodell für inguinale Lymphfisteln lassen sich 90,5 % der Patienten bezüglich des Auftretens lymphatischer Komplikationen korrekt einordnen.

Die Rezidivraten für die Rotlicht-, Röntgenreizbestrahlung, sowie die operative Revision lagen bei 76,4 %, 22,4 % und 16,7 % und verhielten sich statistisch signifikant verschieden. Für die Röntgenreizbestrahlung und für die operative Therapie ergaben sich, ohne Betrachtung eines Ausreißers, ab dem 6. Tag post Behandlungsbeginn ähnliche mittlere Sekretionsmengen bei fast identischer mittlerer Sekretionsdauer von 15 bzw. 16 Tagen.

Ein klinisch relevantes Lymphödem entstand im Langzeitverlauf bei 57 Patienten (39,0 %). Die Ausbildung einer Lymphfistel und/oder Lymphozele hatte dabei weder signifikanten Auswirkung auf das Entwickeln eines Lymphödems noch auf die (rezidivfreie) Überlebensrate der Patienten.

Diskussion:

Die Inzidenz lymphatischer Komplikationen war bei unserem Patientengut auch im Literaturvergleich relativ hoch. Dies könnte mit den jeweils sehr uneinheitlichen Definitionen für Lymphfisteln und Lymphozelen bei verschiedenen Autoren einhergehen. Auch die Verschiedenheit der Patientenkollektive könnte eine Erklärung bieten.

Als Ursachen, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen, konnten das postoperative Auftreten einer Wundinfektion, sowie das UICC-Stadium III gegenüber dem Stadium IV herausgearbeitet werden, wobei dies

interessanterweise nur für die Leiste gilt. Für die Axilla waren ein Diabetes mellitus und eine hohe Anzahl entfernter LK als Risikofaktoren zu beschreiben. Anhand der statistischen Analyse konnten Grenzmengen der Lymphsekretion identifiziert werden, die zu bestimmten Zeitpunkten ein Auftreten einer relevanten Lymphkomplikation wahrscheinlich machen. Dies könnte man sich im klinischen Alltag für eine frühzeitige Therapieeinleitung zunutze machen. Als Therapieoptionen für lymphatische Komplikationen waren in unserem Patientengut Operation und Röntgenreizbestrahlung gleichwertig, Rotlicht hatte zu keiner nennenswerten Lymphsekretion geführt.

8. Literaturverzeichnis

1. Chirurgie Schnitt für Schnitt. In: Hirner A, Weise K, editors. 1 ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2004. p. 400-1.
2. Duale Reihe Dermatologie. In: Moll I, editor. 6 ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2005. p. 323-36.
3. Abai B, Zickler RW, Pappas PJ, Lal BK, Padberg FT, Jr. Lymphorrhea responds to negative pressure wound therapy. *J Vasc Surg.* 2007 Mar;45(3):610-3.
4. Akhan O, Karcaaltincaba M, Ozmen MN, Akinci D, Karcaaltincaba D, Ayhan A. Percutaneous transcatheter ethanol sclerotherapy and catheter drainage of postoperative pelvic lymphoceles. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007 Mar-Apr;30(2):237-40.
5. al-Salman MM, Rabee H, Shibli S. Groin lymphorrhea postoperative nuisance. *Int Surg.* 1997 Jan-Mar;82(1):60-2.
6. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Ross MI, Jewell WR, Mihm MC, Barnhill RL, Wanebo HJ. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg.* 1996 Sep;224(3):255-63; discussion 63-6.

7. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, 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. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3635-48.
8. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3622-34.
9. Beitsch P, Balch C. Operative morbidity and risk factor assessment in melanoma patients undergoing inguinal lymph node dissection. *Am J Surg*. 1992 Nov;164(5):462-5; discussion 5-6.
10. Benninghoff A, Drenckhahn D. Taschenbuch Anatomie. In: Drenckhahn D, Waschke J, editors. 1 ed. München: Urban & Fischer; 2008. p. 59-61.
11. Benninghoff A, Drenckhahn D. Taschenbuch Anatomie. In: Drenckhahn D, Waschke J, editors. 1 ed. München: Urban & Fischer; 2008. p. 111-2.
12. Boostrom SY, Throckmorton AD, Boughey JC, Holifield AC, Zakaria S, Hoskin TL, Degnim AC. Incidence of clinically significant seroma after breast and axillary surgery. *J Am Coll Surg*. 2009 Jan;208(1):148-50.
13. Burak WE, Jr., Goodman PS, Young DC, Farrar WB. Seroma formation following axillary dissection for breast cancer: risk factors and lack of influence of bovine thrombin. *J Surg Oncol*. 1997 Jan;64(1):27-31.

14. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet*. 1998 Mar 14;351(9105):793-6.
15. Chang SB, Askew RL, Xing Y, Weaver S, Gershenwald JE, Lee JE, Royal R, Lucci A, Ross MI, Cormier JN. Prospective assessment of postoperative complications and associated costs following inguinal lymph node dissection (ILND) in melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2010 Oct;17(10):2764-72.
16. Cipolla C, Fricano S, Vieni S, Graceffa G, Licari G, Torcivia A, Latteri MA. Does the use of fibrin glue prevent seroma formation after axillary lymphadenectomy for breast cancer? A prospective randomized trial in 159 patients. *J Surg Oncol*. 2010 Jun 1;101(7):600-3.
17. Cnotliwy M, Gutowski P, Petriczko W, Turowski R. Doxycycline treatment of groin lymphatic fistulae following arterial reconstruction procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001 May;21(5):469-70.
18. de Vries M, Vonkeman WG, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Morbidity after axillary sentinel lymph node biopsy in patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Sep;31(7):778-83.
19. 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 Sep;32(7):785-9.
20. Dietl B, Pfister K, Aufschlager C, Kasprzak PM. Die Strahlentherapie inguinaler Lymphfisteln nach gefäßchirurgischen Eingriffen. Eine retrospektive Analyse. *Strahlenther Onkol*. 2005 Jun;181(6):396-400.

21. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. Gray's Anatomy für Studenten. In: Paulsen F, editor. 1 ed. München: Urban & Fischer; 2007. p. 688-9.
22. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J.* 2005 Aug;47(4):458-72.
23. Fritsch P. Dermatologie und Venerologie für das Studium. 1 ed. Heidelberg: Springer Medizin; 2009. p. 398-410.
24. Furrer M, Inderbitzi R, Nachbur B. Verhindert die Applikation von Fibrinkleber die Entwicklung von Lymphocelen nach radikalen Lymphadenektomien? *Chirurg.* 1993 Dec;64(12):1044-9.
25. Garbe C, Ellwanger U, Tronnier M, Brocker EB, Orfanos CE. The New American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma: a critical analysis based on data of the German Central Malignant Melanoma Registry. *Cancer.* 2002 Apr 15;94(8):2305-7.
26. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R. Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom. In: Garbe C, editor. Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2005. p. 23-55.
27. 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 Dec;17(6):393-9.

28. Garbe C, Schadendorf D, Stolz W, Volkenandt M, Reinhold U, Kortmann R-D, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R, Hauschild A. Kurzleitlinie - Malignes Melanom der Haut. JDDG. 2008;6(Suppl. 1):9-14.
29. Garbe C, Terheyden P, Keilholz U, Kolbl O, Hauschild A. Treatment of melanoma. Dtsch Arztebl Int. 2008 Dec;105(49):845-51.
30. Gary Sibbald R, Woo KY. The biology of chronic foot ulcers in persons with diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S25-30.
31. Giovannacci L, Renggli JC, Eugster T, Stierli P, Hess P, Gurke L. Reduction of groin lymphatic complications by application of fibrin glue: preliminary results of a randomized study. Ann Vasc Surg. 2001 Mar;15(2):182-5.
32. Gonzalez EA, Saltzstein EC, Riedner CS, Nelson BK. Seroma formation following breast cancer surgery. Breast J. 2003 Sep-Oct;9(5):385-8.
33. 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 Apr;247(4):687-93.
34. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. J Dent Res. 2010 Mar;89(3):219-29.
35. Gupta TK. Results of treatment of 269 patients with primary cutaneous melanoma: a five-year prospective study. Ann Surg. 1977 Aug;186(2):201-9.

36. Hildebrandt G, Maggiorella L, Rodel F, Rodel V, Willis D, Trott KR. Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro. *Int J Radiat Biol.* 2002 Apr;78(4):315-25.
37. Huijberts MS, Schaper NC, Schalkwijk CG. Advanced glycation end products and diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S19-24.
38. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. In: Koch-Institut R, V. GdeKiDe, editors. 7 ed. Berlin; 2010. p. 52-5.
39. Karakousis CP, Hena MA, Emrich LJ, Driscoll DL. Axillary node dissection in malignant melanoma: results and complications. *Surgery.* 1990 Jul;108(1):10-7.
40. Karakousis CP, Driscoll DL. Groin dissection in malignant melanoma. *Br J Surg.* 1994 Dec;81(12):1771-4.
41. Khanna S, Biswas S, Shang Y, Collard E, Azad A, Kauh C, Bhasker V, Gordillo GM, Sen CK, Roy S. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS One.* 2010;5(3):e9539.
42. Ko E, Han W, Cho J, Lee JW, Kang SY, Jung SY, Kim EK, Hwang KT, Noh DY. Fibrin glue reduces the duration of lymphatic drainage after lumpectomy and level II or III axillary lymph node dissection for breast cancer: a prospective randomized trial. *J Korean Med Sci.* 2009 Feb;24(1):92-6.

43. Kopelman D, Klemm O, Bahous H, Klein R, Krausz M, Hashmonai M. Postoperative suction drainage of the axilla: for how long? Prospective randomised trial. *Eur J Surg*. 1999 Feb;165(2):117-20; discussion 21-2.
44. Kretschmer L, Thoms KM, Peeters S, Haenssle H, Bertsch HP, Emmert S. Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection. *Melanoma Res*. 2008 Feb;18(1):16-21.
45. Kuroi K, Shimosuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Ohsumi S, Saito S. Evidence-based risk factors for seroma formation in breast surgery. *Jpn J Clin Oncol*. 2006 Apr;36(4):197-206.
46. Lemaire V, Brilmaker J, Kerzmann A, Jacquemin D. Treatment of a groin lymphatic fistula with negative pressure wound therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008 Oct;36(4):449-51.
47. Lumachi F, Brandes AA, Burelli P, Basso SM, Iacobone M, Ermani M. Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasound scissors: a prospective clinical study. *Eur J Surg Oncol*. 2004 Jun;30(5):526-30.
48. Mall JW, Reetz C, Koplín G, Schafer-Hesterberg G, Voit C, Neuss H. Technik und Morbidität der radikalen inguinal/iliakalen Lymphknotendissektion - eine prospektive Untersuchung an 67 Patienten mit lymphogen metastasiertem malignen Melanom. *Zentralbl Chir*. 2009 Sep;134(5):437-42.
49. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, Vachon CM, Schild SE, McWilliams RR, Hand JL, Laman SD, Kottschade LA, Maples WJ, Pittelkow MR, Pulido JS, Cameron JD, Creagan ET. Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2007 Apr;82(4):490-513.

50. Mayer R, Sminia P, McBride WH, Stranzl H, Prettenhofer U, Fruhwirth J, Poschauko J. Lymphfisteln: Verschluss durch niedrigdosierte Strahlentherapie. *Strahlenther Onkol.* 2005 Oct;181(10):660-4.
51. McCarthy JG, Haagensen CD, Herter FP. The role of groin dissection in the management of melanoma of the lower extremity. *Ann Surg.* 1974 Feb;179(2):156-9.
52. McMasters KM. Why does no one want to perform lymph node dissection anymore? *Ann Surg Oncol.* 2010 Feb;17(2):358-61.
53. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992 Apr;127(4):392-9.
54. 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 Sep 28;355(13):1307-17.
55. Neu B, Gauss G, Haase W, Dentz J, Husfeldt KJ. Strahlentherapie von Lymphfisteln und Lymphozelen. *Strahlenther Onkol.* 2000 Jan;176(1):9-15.
56. Neuss H, Raue W, Koplín G, Schwenk W, Reetz C, Mall JW. Intraoperative application of fibrin sealant does not reduce the duration of closed suction drainage following radical axillary lymph node dissection in melanoma patients: a prospective randomized trial in 58 patients. *World J Surg.* 2008 Jul;32(7):1450-5.
57. Ohba Y, Todo Y, Kobayashi N, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sudo S, Kudo M, Kato H, Sakuragi N. Risk factors for lower-limb lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Clin Oncol.* 2011 Jan 7.

58. Onoda JM, Kantak SS, Diglio CA. Radiation induced endothelial cell retraction in vitro: correlation with acute pulmonary edema. *Pathol Oncol Res.* 1999;5(1):49-55.
59. Pajonk F, McBride WH. Ionizing radiation affects 26s proteasome function and associated molecular responses, even at low doses. *Radiother Oncol.* 2001 May;59(2):203-12.
60. Pearlman NW, Robinson WA, Dreiling LK, McIntyre RC, Jr., Gonzales R. Modified ilioinguinal node dissection for metastatic melanoma. *Am J Surg.* 1995 Dec;170(6):647-9; discussion 9-50.
61. Petrek JA, Peters MM, Nori S, Knauer C, Kinne DW, Rogatko A. Axillary lymphadenectomy. A prospective, randomized trial of 13 factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization. *Arch Surg.* 1990 Mar;125(3):378-82.
62. Petres J, Rompel R. *Operative Dermatologie.* 2 ed. Heidelberg: Springer Medizin; 2007. p. 687.
63. Petres J, Rompel R. *Operative Dermatologie.* 2 ed. Heidelberg: Springer Medizin; 2007. p. 677-8.
64. Poos HP, Kruijff S, Bastiaannet E, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Therapeutic groin dissection for melanoma: risk factors for short term morbidity. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Aug;35(8):877-83.
65. Rafehi H, El-Osta A, Karagiannis TC. Genetic and epigenetic events in diabetic wound healing. *Int Wound J.* 2011 Feb;8(1):12-21.
66. Roberts JR, Walters GK, Zenilman ME, Jones CE. Groin lymphorrhea complicating revascularization involving the femoral vessels. *Am J Surg.* 1993 Mar;165(3):341-4.

67. Ruggiero R, Procaccini E, Piazza P, Docimo G, Iovino F, Antoniol G, Irlandese E, Gili S, Lo Schiavo F. Effectiveness of fibrin glue in conjunction with collagen patches to reduce seroma formation after axillary lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg.* 2008 Aug;196(2):170-4.
68. 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 Jun;141(6):728-35.
69. Scherer SS, Pietramaggiore G, Mathews JC, Prsa MJ, Huang S, Orgill DP. The mechanism of action of the vacuum-assisted closure device. *Plast Reconstr Surg.* 2008 Sep;122(3):786-97.
70. Schwartz MA, Schanzer H, Skladany M, Haimov M, Stein J. A comparison of conservative therapy and early selective ligation in the treatment of lymphatic complications following vascular procedures. *Am J Surg.* 1995 Aug;170(2):206-8.
71. Serpell JW, Carne PW, Bailey M. Radical lymph node dissection for melanoma. *ANZ J Surg.* 2003 May;73(5):294-9.
72. Shaw JH, Rumball EM. Complications and local recurrence following lymphadenectomy. *Br J Surg.* 1990 Jul;77(7):760-4.
73. Shermak MA, Yee K, Wong L, Jones CE, Wong J. Surgical management of groin lymphatic complications after arterial bypass surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2005 Jun;115(7):1954-62.

74. Siqueira MF, Li J, Chehab L, Desta T, Chino T, Krothpali N, Behl Y, Alikhani M, Yang J, Braasch C, Graves DT. Impaired wound healing in mouse models of diabetes is mediated by TNF-alpha dysregulation and associated with enhanced activation of forkhead box O1 (FOXO1). *Diabetologia*. 2010 Feb;53(2):378-88.
75. Slingluff CL, Jr., Stidham KR, Ricci WM, Stanley WE, Seigler HF. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. *Ann Surg*. 1994 Feb;219(2):120-30.
76. Smith G. Primary postoperative wound infection due to *Staphylococcus pyogenes*. *Curr Probl Surg*. 1979 Jul;16(7):1-56.
77. Spotnitz WD. Fibrin sealant: past, present, and future: a brief review. *World J Surg*. 2010 Apr;34(4):632-4.
78. Stadelmann WK, Tobin GR. Successful treatment of 19 consecutive groin lymphoceles with the assistance of intraoperative lymphatic mapping. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Apr 1;109(4):1274-80.
79. Statistisches Bundesamt. 2010 [cited; Available from: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaelle/Tabellen/Content100/SterbetafelDeutschland,property = file.xls>
80. Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, Olsen SB, Andersen CA. Intraoperative use of isosulfan blue in the treatment of persistent lymphatic leaks. *Am J Surg*. 2003 Jul;186(1):9-12.
81. Sterry W, Paus R. Checkliste Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Phlebologie, Andrologie. 5 ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2004. p. 466.

82. Swan MC, Furniss D, Cassell OC. Surgical management of metastatic inguinal lymphadenopathy. *BMJ*. 2004 Nov 27;329(7477):1272-6.
83. Tonouchi H, Ohmori Y, Kobayashi M, Konishi N, Tanaka K, Mohri Y, Mizutani H, Kusunoki M. Operative morbidity associated with groin dissections. *Surg Today*. 2004;34(5):413-8.
84. Tyndall SH, Shepard AD, Wilczewski JM, Reddy DJ, Elliott JP, Jr., Ernst CB. Groin lymphatic complications after arterial reconstruction. *J Vasc Surg*. 1994 May;19(5):858-63; discussion 63-4.
85. Unalp HR, Onal MA. Analysis of risk factors affecting the development of seromas following breast cancer surgeries: seromas following breast cancer surgeries. *Breast J*. 2007 Nov-Dec;13(6):588-92.
86. Urist MM, Maddox WA, Kennedy JE, Balch CM. Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer*. 1983 Jun 1;51(11):2152-6.
87. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd O, Caceres E, Cascinelli N, Claudio F, Ikonopisov RL, Javorski VV, Kirov S, Kulakowski A, Lacour J, Lejeune F, Mechl Z, Morabito A, Rode I, Sergeev S, van Slooten E, Szczygiel K, Trapeznikov NN, Wagner RI. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer*. 1982 Jun 1;49(11):2420-30.
88. Waclawiczek HW, Pimpl W. Lymphfisteln nach Lymphknotendissektionen - Verhütung und Behandlung mit Hilfe der Fibrinklebung. *Chirurg*. 1986 May;57(5):330-1.

89. 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 Jun;13(6):809-16.
90. Zomorodi A, Buhluli A. Instillation of povidone iodine to treat lymphocele and leak of lymph after renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2007 Nov;18(4):621-4.
91. Zylka-Menhorn V. Karzinomchirurgie: Ist die Lymphadenektomie nicht mehr zeitgemäß? *Dtsch Arztebl.* 2009;106(26):A-1353 / B-151 / C-123.

9. Anhang

Anhang Tabelle 1 TNM-Klassifikation des malignen Melanoms [AJCC 2002]

T	Tumordicke	Ulzerationsstatus
Tx	Tumordicke kann nicht festgestellt werden	
T0	kein Nachweis eines Primärtumors	
Tis	Melanoma in situ	
T1	≤ 1,0 mm	a: ohne Ulzeration und 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
N	Anzahl metastasierter LK	Art der LK-Metastasen
Nx	LK-Status kann nicht ermittelt werden	
N0	keine LK-Metastasen vorhanden	
N1	1 LK	a: Mikrometastase(n)* b: Makrometastase(n)**
N2	2 - 3 LK	a: Mikrometastase(n)* b: Makrometastase(n)** c: In-transit-/Satellitenmetastase(n) ohne metastasierte LK
N3	4 oder mehrere Knoten oder zusammengewachsene Knoten oder In-transit-/Satelliten-Metastase(n) mit metastasierten Knoten	
M	Lokalisation	Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)
Mx	es kann nicht festgestellt werden, ob Fernmetastasen vorhanden sind	
M0	keine Fernmetastasen vorhanden	
M1a	entfernte Hautlokalisierung, subkutan oder knotige Metastase(n)	normal
M1b	Lungenmetastase(n)	normal
M1c	alle anderen viszerale Metastasen jede Fernmetastase	normal oder erhöht
<p>* Mikrometastasen: nach elektiver oder Sentinel-LK-Biopsie ** Makrometastasen: klinisch festgestellte LK-Metastasen durch therapeutische Lymphadenektomie bestätigt oder LK-Metastasen mit großer extrakapsulärer Ausdehnung</p>		

Anhang Tabelle 2 Stadieneinteilung des malignen Melanoms [AJCC 2002]

Stadium	pathologisches Stadium		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1 - 4a	N1a	M0
	T1 - 4a	N2a	M0
IIIB	T1 - 4b	N1a	M0
	T1 - 4b	N2a	M0
	T1 - 4a	N1b	M0
	T1 - 4a	N2b	M0
	T1 - 4a/b	N2c	M0
IIIC	T1 - 4b	N1b	M0
	T1 - 4b	N2b	M0
	jedes T	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

Anhang Tabelle 3 Datensatz der ROC-Kurve der axillären Lymphfisteln in Abhängigkeit von der Lymphsekretionsmenge für Tag 3

Sekretionsmenge größer/gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index
-1,0	1,000	1,000	0,000	0,000
12,5	1,000	0,939	0,061	0,061
32,5	1,000	0,879	0,121	0,121
45,0	1,000	0,848	0,152	0,152
55,0	0,952	0,758	0,242	0,194
65,0	0,905	0,727	0,273	0,178
85,0	0,905	0,667	0,333	0,238
102,5	0,810	0,606	0,394	0,204
107,5	0,810	0,576	0,424	0,234
115,0	0,810	0,485	0,515	0,325
125,0	0,810	0,455	0,545	0,355
132,5	0,810	0,424	0,576	0,386
137,5	0,810	0,394	0,606	0,416
145,0	0,762	0,333	0,667	0,429
155,0	0,667	0,212	0,788	0,455
165,0	0,667	0,182	0,818	0,485
175,0	0,619	0,121	0,879	0,498
185,0	0,524	0,091	0,909	0,433
195,0	0,429	0,061	0,939	0,368
205,0	0,333	0,030	0,970	0,303
215,0	0,333	0,000	1,000	0,333
235,0	0,286	0,000	1,000	0,286
255,0	0,190	0,000	1,000	0,190
265,0	0,143	0,000	1,000	0,143
285,0	0,095	0,000	1,000	0,095
365,0	0,048	0,000	1,000	0,048
431,0	0,000	0,000	1,000	0,000

Anhang Tabelle 4 Datensatz der ROC-Kurve der axillären Lymphfisteln in Abhängigkeit von der Lymphsekretionsmenge für Tag 5

Sekretionsmenge größer/gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index
-1,0	1,000	1,000	0,000	0,000
2,5	1,000	0,774	0,226	0,226
7,5	1,000	0,710	0,290	0,290
20,0	1,000	0,677	0,323	0,323
35,0	1,000	0,581	0,419	0,419
45,0	0,944	0,548	0,452	0,396
55,0	0,944	0,452	0,548	0,492
65,0	0,889	0,452	0,548	0,437
72,5	0,833	0,419	0,581	0,414
77,5	0,778	0,419	0,581	0,359
82,5	0,722	0,387	0,613	0,335
87,5	0,722	0,355	0,645	0,367
95,0	0,667	0,323	0,677	0,344
105,0	0,611	0,226	0,774	0,385
115,0	0,556	0,194	0,806	0,362
125,0	0,556	0,161	0,839	0,395
135,0	0,556	0,129	0,871	0,427
145,0	0,500	0,129	0,871	0,371
155,0	0,389	0,097	0,903	0,292
162,5	0,278	0,065	0,935	0,213
167,5	0,278	0,032	0,968	0,246
175,0	0,278	0,000	1,000	0,278
200,0	0,222	0,000	1,000	0,222
235,0	0,167	0,000	1,000	0,167
275,0	0,111	0,000	1,000	0,111
360,0	0,056	0,000	1,000	0,056
421,0	0,000	0,000	1,000	0,000

Anhang Tabelle 5 Datensatz der ROC-Kurve der axillären Lymphfisteln in Abhängigkeit von der Lymphsekretionsmenge für Tag 7

Sekretionsmenge größer/gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index
-1,0	1,000	1,000	0,000	0,000
5,0	1,000	0,370	0,630	0,630
15,0	1,000	0,296	0,704	0,704
22,5	1,000	0,259	0,741	0,741
35,0	1,000	0,222	0,778	0,778
55,0	1,000	0,185	0,815	0,815
72,5	0,917	0,185	0,815	0,732
82,5	0,917	0,148	0,852	0,769
90,0	0,917	0,111	0,889	0,806
97,5	0,917	0,074	0,926	0,843
107,5	0,833	0,074	0,926	0,759
117,5	0,750	0,074	0,926	0,676
122,5	0,667	0,037	0,963	0,630
137,5	0,583	0,037	0,963	0,546
160,0	0,333	0,037	0,963	0,296
185,0	0,333	0,000	1,000	0,333
215,0	0,250	0,000	1,000	0,250
250,0	0,167	0,000	1,000	0,167
335,0	0,083	0,000	1,000	0,083
401,0	0,000	0,000	1,000	0,000

Anhang Tabelle 6 Datensatz der ROC-Kurve der inguinalen Lymphfisteln in Abhängigkeit von der Lymphsekretionsmenge für Tag 3

Sekretionsmenge größer/gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index
-1,0	1,000	1,000	0,000	0,000
10,0	1,000	0,867	0,133	0,133
22,5	1,000	0,800	0,200	0,200
30,0	1,000	0,733	0,267	0,267
37,5	1,000	0,667	0,333	0,333
45,0	1,000	0,600	0,400	0,400
55,0	0,976	0,533	0,467	0,443
65,0	0,976	0,467	0,533	0,509
72,5	0,927	0,467	0,533	0,460
77,5	0,902	0,333	0,667	0,569
85,0	0,854	0,333	0,667	0,521
105,0	0,756	0,267	0,733	0,489
122,5	0,707	0,267	0,733	0,440
127,5	0,683	0,267	0,733	0,416
137,5	0,659	0,200	0,800	0,459
147,5	0,610	0,200	0,800	0,410
155,0	0,537	0,133	0,867	0,404
165,0	0,512	0,133	0,867	0,379
175,0	0,512	0,067	0,933	0,445
185,0	0,463	0,067	0,933	0,396
195,0	0,439	0,000	1,000	0,439
207,5	0,317	0,000	1,000	0,317
217,5	0,293	0,000	1,000	0,293
222,5	0,268	0,000	1,000	0,268
232,5	0,244	0,000	1,000	0,244
245,0	0,220	0,000	1,000	0,220
275,0	0,171	0,000	1,000	0,171
310,0	0,146	0,000	1,000	0,146
340,0	0,122	0,000	1,000	0,122
395,0	0,073	0,000	1,000	0,073
465,0	0,049	0,000	1,000	0,049
640,0	0,024	0,000	1,000	0,024
781,0	0,000	0,000	1,000	0,000

Anhang Tabelle 7 Datensatz der ROC-Kurve der inguinalen Lymphfisteln in Abhängigkeit von der Lymphsekretionsmenge für Tag 5

Sekretionsmenge größer/gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index
-1,0	1,000	1,000	0,000	0,000
5,0	1,000	0,500	0,500	0,500
25,0	1,000	0,438	0,562	0,562
45,0	1,000	0,375	0,625	0,625
57,5	0,970	0,250	0,750	0,720
67,5	0,939	0,250	0,750	0,689
72,5	0,909	0,250	0,750	0,659
77,5	0,909	0,188	0,812	0,721
85,0	0,848	0,125	0,875	0,723
95,0	0,848	0,063	0,937	0,785
105,0	0,788	0,063	0,937	0,725
112,5	0,727	0,000	1,000	0,727
117,5	0,667	0,000	1,000	0,667
122,5	0,576	0,000	1,000	0,576
137,5	0,515	0,000	1,000	0,515
152,5	0,455	0,000	1,000	0,455
157,5	0,424	0,000	1,000	0,424
165,0	0,364	0,000	1,000	0,364
180,0	0,303	0,000	1,000	0,303
205,0	0,273	0,000	1,000	0,273
225,0	0,242	0,000	1,000	0,242
240,0	0,212	0,000	1,000	0,212
310,0	0,121	0,000	1,000	0,121
385,0	0,091	0,000	1,000	0,091
440,0	0,061	0,000	1,000	0,061
790,0	0,030	0,000	1,000	0,030
1101,0	0,000	0,000	1,000	0,000

Anhang Tabelle 8 Datensatz der ROC-Kurve der inguinalen Lymphfisteln in Abhängigkeit von der Lymphsekretionsmenge für Tag 7

Sekretionsmenge größer/gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index
-1,0	1,000	1,000	0,000	0,000
15,0	1,000	0,211	0,789	0,789
37,5	0,973	0,158	0,842	0,815
57,5	0,973	0,105	0,895	0,868
72,5	0,919	0,105	0,895	0,814
77,5	0,865	0,105	0,895	0,760
82,5	0,784	0,105	0,895	0,679
92,5	0,757	0,105	0,895	0,652
105,0	0,703	0,105	0,895	0,598
115,0	0,649	0,105	0,895	0,544
135,0	0,595	0,105	0,895	0,490
155,0	0,514	0,053	0,947	0,461
165,0	0,486	0,053	0,947	0,433
172,5	0,459	0,053	0,947	0,406
177,5	0,432	0,053	0,947	0,379
185,0	0,405	0,053	0,947	0,352
195,0	0,378	0,053	0,947	0,325
210,0	0,351	0,000	1,000	0,351
225,0	0,324	0,000	1,000	0,324
235,0	0,297	0,000	1,000	0,297
245,0	0,270	0,000	1,000	0,270
255,0	0,216	0,000	1,000	0,216
290,0	0,189	0,000	1,000	0,189
330,0	0,162	0,000	1,000	0,162
345,0	0,135	0,000	1,000	0,135
370,0	0,108	0,000	1,000	0,108
395,0	0,081	0,000	1,000	0,081
425,0	0,054	0,000	1,000	0,054
1025,0	0,027	0,000	1,000	0,027
1601,0	0,000	0,000	1,000	0,000

Anhang Tabelle 9 Entstehungsraten von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen bei axillärer Lymphadenektomie bei allen getesteten Einflussfaktoren (Chi-Quadrat-, Fisher's exact bzw. unabhängiger t-/ Mann-Whitney-U-Test)

Unabhängige Variable	Anzahl der Patienten	Anzahl Lymphfisteln	Lymphfisteln in %	p
UICC-Stadium (n = 69)				
II	3	2	66,7	0,390
III	59	35	59,3	
IV	7	6	85,7	
LK palpabel? (n = 69)				
ja	42	27	64,3	0,674
nein	27	16	59,3	
Fettstoffwechselstörung? (n = 69)				
ja	27	16	59,3	0,674
nein	42	27	64,3	
Diabetes? (n = 69)				
ja	10	9	90,0	0,049
nein	59	34	57,6	
Nikotinabusus? (n = 69)				
ja	11	7	63,6	0,602
nein	58	36	62,1	
Adipositas? (n = 69)				
ja	34	23	67,4	0,368
nein	35	20	57,1	
Niereninsuffizienz? (n = 69)				
ja	11	7	63,6	0,602
nein	58	36	62,1	
Dialyse? (n = 69)				
ja	1	1	100,0	0,623
nein	68	42	61,8	
Alkoholabusus? (n = 69)				
ja	1	1	100,0	0,623
nein	68	42	61,8	
voroperierte Axilla? (n = 69)				
ja	49	31	63,3	0,780
nein	20	12	60,0	
adjuvante Therapie? (n = 69)				
ja	13	9	69,2	0,407
nein	56	34	60,7	
Wundinfekt/Wundheilungsstörung? (n = 69)				
ja	10	8	80,0	0,187
nein	59	35	59,3	
LK entfernt gesamt (n = 68)				0,082
LK positiv entfernt (n = 68)				0,914
Ratio LK positiv/entfernt gesamt (n = 68)				0,336

Anhang Tabelle 10 Entstehungsraten von Lymphfisteln und/oder Lymphozelen bei inguinaler Lymphadenektomie bei allen getesteten Einflussfaktoren (Chi-Quadrat-, Fisher's exact bzw. unabhängiger t-/ Mann-Whitney-U-Test)

Unabhängige Variable	Anzahl der Patienten	Anzahl Lymphfisteln	Lymphfisteln in %	p
UICC-Stadium (n = 76)				
II	4	3	75,0	0,005
III	66	57	86,4	
IV	6	2	33,3	
LK palpabel? (n = 77)				
ja	51	41	80,4	0,968
nein	26	21	64,3	
Fettstoffwechselstörung? (n = 77)				
ja	28	21	75,0	0,355
nein	49	41	83,7	
Diabetes? (n = 77)				
ja	9	7	77,8	0,760
nein	68	55	80,9	
Nikotinabusus? (n = 77)				
ja	19	14	73,7	0,386
nein	58	48	82,8	
Adipositas? (n = 77)				
ja	38	31	81,6	0,817
nein	39	31	79,5	
Niereninsuffizienz? (n = 77)				
ja	7	6	85,7	0,588
nein	70	56	80,0	
Dialyse? (n = 77)				
ja	1	1	100,0	0,805
nein	76	61	80,3	
Alkoholabusus? (n = 77)				
ja	1	1	100,0	0,805
nein	76	61	61,8	
voroperierte Leiste? (n = 77)				
ja	53	46	86,8	0,039
nein	24	16	66,7	
adjuvante Therapie? (n = 77)				
ja	17	13	76,5	0,799
nein	60	49	81,7	
Wundinfekt/Wundheilungsstörung? (n = 77)				
ja	30	29	96,7	0,003
nein	47	33	70,2	
LK entfernt gesamt (n = 75)				0,590
LK positiv entfernt (n = 75)				0,104
Ratio LK positiv/entfernt gesamt (n = 75)				0,239

Anhang Tabelle 11 Ergebnisse der Multiregressionsanalyse für die Entstehung von axillären Lymphfisteln und/oder Lymphozelen unter Verwendung aller getesteten Einflussfaktoren (vollständige Tabelle)

Referenzkategorie bei dichotomen Variablen jeweils: Merkmalsausprägung vorhanden	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	p	e ^B
UICC-Stadium IV (Referenzkategorie)			0,300	
UICC-Stadium II	-2,113	2,206	0,338	0,121
UICC-Stadium III	-2,367	1,533	0,123	0,094
LK gesamt entfernt	0,214	0,095	0,024	1,239
LK positiv	-0,456	0,362	0,207	0,634
Ratio LK positiv/gesamt entfernt	4,460	4,535	0,325	86,528
LK palpabel	-0,929	0,730	0,203	0,395
Fettstoffwechselstörung	0,300	0,658	0,648	1,350
Diabetes	-2,856	1,252	0,023	0,057
Nikotinabusus	0,733	0,915	0,423	2,082
Adipositas	-0,869	0,679	0,200	0,419
Niereninsuffizienz	0,160	1,040	0,878	1,174
Dialyse	-21,863	40192,984	1,000	0,000
Alkoholabusus	-21,121	40192,965	1,000	0,000
voroperierte Leiste	-0,868	0,907	0,339	0,420
adjuvante Therapie	0,204	1,008	0,840	1,226
Wundinfekt/Wundheilungsstörung	-1,735	1,183	0,143	0,176
Konstante	46,952	56841,516	0,999	2,461E20

Anhang Tabelle 12 Ergebnisse der Multiregressionsanalyse für die Entstehung von inguinalen Lymphfisteln und/oder Lymphozelen unter Verwendung aller getesteten Einflussfaktoren (vollständige Tabelle)

Referenzkategorie bei dichotomen Variablen jeweils: Merkmalsausprägung vorhanden	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	p	e ^B
UICC-Stadium IV (Referenzkategorie)			0,110	
UICC-Stadium II	9,461	4,826	0,050	12845,307
UICC-Stadium III	8,870	4,229	0,036	7115,715
LK gesamt entfernt	0,475	0,315	0,132	1,609
LK positiv	0,204	0,962	0,832	1,226
Ratio LK positiv/entfernt gesamt	7,068	7,308	0,333	1174,071
LK palpabel	1,394	1,190	0,242	4,030
Fettstoffwechselstörung	1,034	1,056	0,327	2,813
Diabetes	-0,414	1,592	0,795	0,661
Nikotinabusus	-0,642	1,172	0,583	0,526
Adipositas	-0,907	0,976	0,353	0,404
Niereninsuffizienz	1,491	1,764	0,398	4,441
Dialyse	-22,613	40192,844	1,000	0,000
Alkoholabusus	-19,277	40192,966	1,000	0,000
voroperierte Leiste	-1,370	1,073	0,202	0,254
adjuvante Therapie	1,281	1,206	0,288	3,599
Wundinfekt/Wundheilungsstörung	-2,689	1,273	0,035	0,068
Konstante	6,601	40192,967	1,000	736,140

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. Larena-Avellaneda, für die Überlassung des Themas, und die wiederholt engagierte und professionelle Betreuung, für die netten, aufmunternden Worte, die schnellen Korrekturen, sowie die Unterstützung während aller Phasen dieser Arbeit.

Bei meinem Korreferenten bedanke ich mich herzlich für die Übernahme des Korreferats.

Ebenso möchte ich mich herzlich bei meiner Schwester Annegret bedanken, die mich bei der Auswertung der Ergebnisse sehr unterstützt hat, und ohne deren Hilfe eine Statistik in der Form nicht möglich gewesen wäre.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich auch bei meiner Mutter Christa und meinen Freunden, insbesondere Ulrike, für den liebevollen Beistand, die Motivation und Geduld während dieser Arbeit.