

**Diplomarbeit**

**Der Stellenwert der regionalen Lymphadenektomie bei  
malignen Melanomen**

eingereicht von

**Andreas Neiss**

Geb.Dat.: 02.05.1989

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut / Klinik für**

Dermatologie und Venerologie und  
Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie / Chirurgie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Erika Richtig

Priv.-Doz. Dr.med. David Benjamin Lumenta

Graz, am 14.07.2014

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 14.07.2014*

*Andreas Neiss*



## Vorwort

Die Arbeit beinhaltet eine Analyse des Stellenwertes der Lymphknotendisektion und gibt Auskunft über die hohe Morbidität dieses Therapieverfahrens. Das Hauptaugenmerk wurde auf die Komplikationen, vor allem der Serombildung, gelegt. Bei den Empfehlungen wurde die S3-Leitlinie der „*Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie*“ herangezogen. Die Begriffe Lymphadenektomie und Lymphknotendisektion werden in dieser Arbeit synonym verwendet.

### Gleichheitsgrundsatz

Zur Erleichterung der Lesbarkeit der Arbeit wurde das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche geschlechtsspezifischen Ausdrücke sind somit beidergeschlechtlich zu verstehen.

## Danksagungen

Ich bedanke mich bei meinen Betreuern, Frau Priv.-Doz. Dr.med.univ. Richtig und vor allem Herrn Priv.-Doz. Dr.med. Lumenta, die mich in jeglicher Hinsicht unterstützten und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Auch Herrn Mag.rer.nat. Dr.techn. Quehenberger, der die statistische Analyse meiner Arbeit übernahm, bekunde ich meinen Dank.

Ein herzliches Dankeschön gilt meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und mich bei allem stets – nicht nur finanziell - unterstützt haben als auch meiner Schwester Lisa-Kristin und Freundin Manuela, die mir mit Rat und Tat allseits zur Seite standen.

# Zusammenfassung

## Hintergrund:

Die komplette Lymphadenektomie (LAD) wird nach heutigem Erkenntnisstand Leitlinien-konform einerseits bei Metastasen in der Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) und andererseits bei klinischem bzw. radiologischem Verdacht einer Metastasierung empfohlen. Die Lymphknotendisektion wird in der Literatur in Bezug auf die Effektivität kontrovers diskutiert, da sie mitunter mit einer hohen Morbidität assoziiert ist. Es gibt derzeit keine Empfehlungen bzw. Studien über die ideale Redon-Liegedauer nach der Lymphadenektomie beim malignen Melanom.

## Material und Methoden:

In die retrospektive Analyse wurden 219 Patienten mit der Diagnose eines malignen Melanoms mit erfolgter Lymphadenektomie eingeschlossen. Ziel der Studie war es, die Morbidität unter Zuhilfenahme der modifizierten Clavian-Dindo Klassifikation zu erheben. Hauptaugenmerk dieser Arbeit richtete sich auf die Drainage und die Risikofaktoren der Serombildung.

**Ergebnisse:** Die LAD wurde bei 58,90 % (n=129) aufgrund einer vorangehenden positiven SLNB und bei 41,10 % (n=90) aufgrund einer „therapeutischen“ Indikation gestellt. Die Komplikationsrate lag bei 67,6 % (n=148) und setzte sich aus folgenden Graden zusammen: 46,1 % (n=101) Grad I-, 8,2 % (n=18) Grad II-, 0,9 % (n=2) Grad IIIa- und 13,2 % (n=29) eine Grad IIIb-Komplikation. Bei 32,9 % (n=72) der Patienten entwickelte sich ein punktionswürdiges Serom. Weder Komorbiditäten und Rauchverhalten, noch die Tumorlast in den Lymphknoten bzw. im Sentinel zeigten einen statistischen Zusammenhang mit einer Serombildung. Hingegen stellten die letzte 24-Stundenmessung ( $p=2,62 \text{ e-}09$ ), die Gesamt-Redonfördermenge ( $p= 3,41 \text{ e-}06$ ) und die Redonliegedauer ( $p= 6,37 \text{ e-}03$ ) signifikante Risikofaktoren für punktionswürdige Serome dar.

## Konklusion:

Anhand des untersuchten Kollektivs konnte in Bezug auf Serompunktionen kein präoperativer Parameter herangezogen werden, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Komplikation statistisch vorherzusagen. Auch die Progression der Tumorerkrankung (Sentinel oder Lymphadenektomiebefund) hatte statistisch

keinen prognostischen Einfluss auf die Serompunktionswahrscheinlichkeit. Drainageparameter waren statistisch relevante Risikofaktoren für Serompunktionen. Da derzeit noch keine Veränderung des Therapiestandards bei malignen Melanomen in Bezug auf die Lymphadenektomie zu erwarten ist, sollten zukünftige Forschungsbestrebungen insbesondere auf das Komplikations(reduktions)management gerichtet werden.

## Abstract

### Background:

Current practice guidelines of malignant melanoma recommend lymphadenectomy after positive Sentinel lymph node biopsy or in case of clinical/radiological suspicion of metastasis. However, its effectiveness is discussed controversially, notably because of its associated high morbidity. Currently there are no recommendations available confirming the ideal placement or duration of suction drainage following lymphadenectomy.

### Material and methods:

In this retrospective analysis, we included 219 patients with a history of complete lymphadenectomy following surgery of malignant melanoma, in order to analyze the risk factors associated with seroma formation.

### Results:

Lymphadenectomy was performed following positive Sentinel lymph node biopsy and for therapeutic reasons in 58.90 % (n=129) and 41.10 % (n=90), respectively. The complication rate according to Clavien-Dindo was 67.6 % (n=148), further classified in grade I, II, IIIa and IIIB in 46.1 % (n=101), 8.2 % (n=18), 0.9 % (n=2), and 13.2 % (n=29) of cases, respectively. Altogether, 32.9 % (n=72) of patients developed seroma, requiring punctation and drainage. Neither co-morbidities or smoking habits, nor parameters of tumor progression demonstrated statistical significance with regard to seroma formation. The last 24-hour measurement ( $p=2.62 \text{ e-}09$ ), the totally drained fluid ( $p= 3.41 \text{ e-}06$ ) and the length-of-drain placement ( $p= 6.37 \text{ e-}03$ ) were significant risk factors for seromas requiring punctation.

### Conclusio:

In our patient collective we were unable to identify preoperative data or parameters associated with tumor progression relevant for prediction of seroma formation. Drainage measurements revealed to be significant risk factors. Future research efforts should be directed towards the improved surgical management of this complication.

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	iii
Danksagungen.....	iv
Zusammenfassung.....	v
Abstract.....	vii
Inhaltsverzeichnis.....	viii
Glossar und Abkürzungen.....	x
Abbildungsverzeichnis.....	xii
Tabellenverzeichnis.....	xiv
1 Einleitung.....	15
1.1 Malignes Melanom.....	15
1.1.1 Lokalisation.....	15
1.1.2 Metastasierung.....	16
1.1.3 Klinische Einteilung des malignen Melanoms.....	16
1.1.4 Klassifikation.....	17
1.1.5 Epidemiologie.....	21
1.1.6 Ätiologie.....	24
1.1.7 Diagnostik.....	25
1.1.8 MM-Therapieoptionen.....	31
1.2 Lymphadenektomie bzw. Lymphknotendisektion.....	34
1.2.1 Komplikationen der Lymphadenektomie.....	35
1.2.2 Serome und vermehrte Sekretion.....	36
1.2.3 Operationsmethoden.....	39
2 Material und Methoden.....	47
2.1 Studienziele.....	47
2.2 Studiendesign.....	47
2.2.1 Einschlusskriterien.....	47
2.2.2 Therapeutisches Prozedere.....	48
2.2.3 Erhobene Parameter.....	48
2.3 Datensammlung.....	52
2.4 Statistische Analyse.....	52
3 Ergebnisse – Resultate.....	53
3.1 Patientenkollektiv.....	53
3.2 Morbidität der Lymphadenektomie.....	56

3.3	Redon.....	60
3.4	Serompunktion .....	63
4	Diskussion.....	67
5	Literaturverzeichnis .....	75

## Glossar und Abkürzungen

A.	Arterie
Abb.	Abbildung
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
bzw.	beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
DCO	<i>Death Certificate Only</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ERND	erweiterte radikale Neck Dissektion
LAD	Lymphadenektomie
LDH	Laktatdehydrogenase (u.a. Tumormarker)
LN	Lymphknoten
LNN	mehrere Lymphknoten
M.	Muskel, Musculus
Medocs	medizinisches pflegerisches Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk
MM	malignes Melanom
Mm.	Musculi, mehrere Muskel
MRT	Magnetresonanztomographie
MRND	modifizierte radikale Neck Dissektion
MSLT-1	Multicenter Selective Lymphadenektomy Trial
N.	Nerv, Nervus
n	Anzahl
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
N-SNORE	<i>Non-Sentinel Node Risk Score</i>
OR	Odds-Ratio
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
POSSUM	<i>Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity</i>
RND	radikale Neck Dissektion
SA	Sicherheitsabstand

SND	selektive Neck Dissektion
SLN	Sentinel-Lymphnoten
SLNB	Sentinel-Lymphknotenbiopsie
ST	Sartorius-Transposition
TNM	Klassifikation maligner Tumore: T=Primärtumor, N=lokoregionäre Metastase, M=Fernmetastase
u./o.	und/oder
UV	ultraviolette Strahlung
V.	Vene
v.a.	vor allem
vs.	versus
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: anatomische Verteilung des Melanoms, adaptiert von (5).....	15
Abbildung 2: Überlebensrate des malignen Melanoms, adaptiert (15).....	21
Abbildung 3: Inzidenzrate in Deutschland, adaptiert von der S3-Leitlinie (11) .....	22
Abbildung 4: altersstandardisierte Inzidenzrate in der Steiermark 2001-2003, adaptiert von (32) .....	23
Abbildung 5: Ätiologie des malignen Melanoms, adaptiert von (39).....	24
Abbildung 6: Vorgehensweise in der Diagnostik, adaptiert von (49) .....	27
Abbildung 7: Drainierungsmuster des MM, adaptiert (9, 111) .....	39
Abbildung 8: Schema - axilläre LAD, in Anlehnung an Waldeyer – Anatomie des Menschen (115) .....	40
Abbildung 9: Inzision bei der axillären LAD, adaptiert von Oertli et al. (112).....	41
Abbildung 10: Schema des femoralen Dreiecks, in Anlehnung an Waldeyer – Anatomie des Menschen (115)) .....	42
Abbildung 11: Inzisionen bei der inguinalen LAD, adaptiert (10).....	43
Abbildung 12: Level der Halslymphknoten, adaptiert (124).....	44
Abbildung 13: Lymphabfluss des Kopfes, adaptiert von Waldeyer – Anatomie des Menschen (115) .....	46
Abbildung 14: Indikationen der Lymphadenektomie.....	53
Abbildung 15: Lymphadenektomie-Befund.....	54
Abbildung 16: Lymphadenektomie-Befund in Abhängigkeit von der LAD-Indikation .....	54
Abbildung 17: Starz-Klassifikation in Abhängigkeit vom LAD-Ergebnis.....	55
Abbildung 18: Operationsart der LAD.....	56
Abbildung 19: Grad der höchsten Komplikation .....	57
Abbildung 20: Komplikationen in Abhängigkeit von der Operationsart der Lymphadenektomie .....	58
Abbildung 21: Aufgliederung der Komplikationen.....	59
Abbildung 22: Übersicht über die Redonfördermengen.....	60
Abbildung 23: Punktionswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Redonmenge .....	62
Abbildung 24: Serompunktion .....	63
Abbildung 25: Boxplot (letzte 24-Stunden-Messung, Gesamtreidonfördermenge und die Redonliegedauer) .....	65

Abbildung 26: Serompunktion in Abhängigkeit von der Operationsart der  
Lymphadenektomie ..... 66

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Staging Kategorien für das MM, adaptiert (15) .....	19
Tabelle 2: Stadieneinteilung nach AJCC 2009, adaptiert (15).....	20
Tabelle 3: Empfehlung zum chirurgischen Sicherheitsabstand, adaptiert (17) .....	32
Tabelle 4: Aufgaben der Wunddrainage, adaptiert von Härle et al. (97).....	37
Tabelle 5: Radikalität der LAD lokalisationsabhängig, adaptiert Pflugfelder (11) .	39
Tabelle 6: Clavian Dindo Klassifikation, adaptiert und modifiziert nach Slankamenac et al. (127) .....	49
Tabelle 7: N-Kategorie der TNM-Klassifikation nach AJCC 2009, modifiziert nach Balch et al. (15) .....	51
Tabelle 8: Starz-Klassifikation, adaptiert von (26, 27) .....	51
Tabelle 9: logistische Regression - Risikofaktoren für ein punktionswürdiges Serom.....	64
Tabelle 10: Risikofaktoren für punktionswürdige Serome: Operationsparameter, Drainage-Parameter.....	65

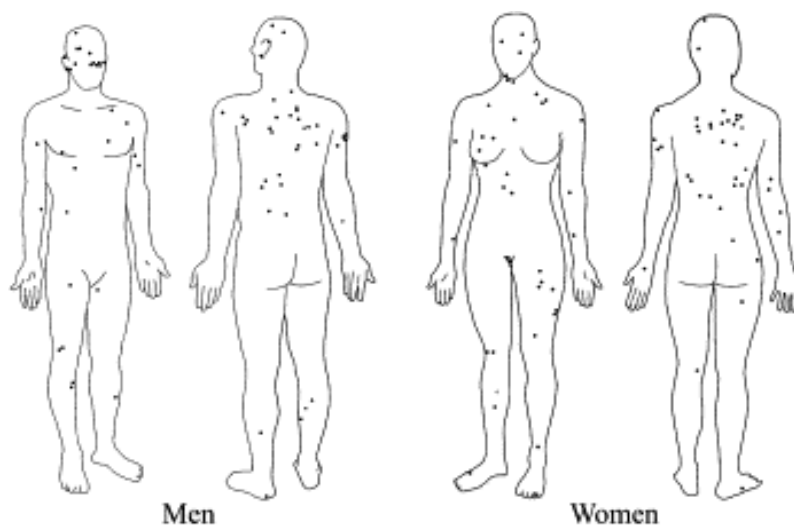
# 1 Einleitung

## 1.1 Malignes Melanom

Das maligne Melanom ist eine bösartige Entartung der pigmentbildenden Zellen, welche im Stratum basale der Epidermis lokalisiert sind. Diese Melanozyten haben ihren Ursprung von der Neuralleiste und migrieren im Laufe des dritten Fetalmonats in die Haut, die Haarfollikel, die Leptomeningen, die Cochlea und in die Uvea. Die Zellen bestimmen den Hauttyp und das von ihnen produzierte Farbpigment Melanin schützt die nukleäre DNA der Basalzellen vor schädigender UV-Exposition (1-4).

### 1.1.1 Lokalisation

Das kutane Melanom kann überall auf der Haut vorkommen. Historisch gesehen waren in den 1970-er Jahren die Prädilektionsstellen zumeist die Extremitäten bei Frauen und der Stamm bei den Männern. Diese haben sich durch eine Veränderung der Lebensgewohnheiten geändert. Eine im Jahr 2007 durchgeführte Studie an 152 Patienten zeigt in der Abb. 1 die nun häufigsten Lokalisationen nach Geschlecht. Bei Männern dominieren der Stamm (43 %), der obere Rückenbereich (32 %) und die Zervikal- und Kopfregeion (27 %), bei Frauen der Stamm (51 %), die obere Rückenhälfte (29 %) und die unteren Extremitäten (22 %) (1, 5, 6).



**Abbildung 1:** anatomische Verteilung des Melanoms, adaptiert von (5).

### **1.1.2 Metastasierung**

Das maligne Melanom kann lymphogen zu 90 %, aber auch hämatogen ausstreuen (7-10). Kutane Melanome zeigen die höchste Metastasierungsrate bei den Hauttumoren und sind für mehr als 90 % der Hautkrebs-assoziierten Todesfälle verantwortlich (11). Die Erstmetastasierung des malignen Melanoms begrenzt sich zu etwa  $\frac{2}{3}$  der Fälle auf das regionäre Lymphabflussgebiet und wird unterteilt in

- Satellitenmetastasen, welche 2 bis 5 cm um den Primärtumor,
- In-transit-Metastasen, die 5 cm vom Primärtumor entfernt, zwischen Primärtumor und regionalem Lymphknoten gelegen sind und
- regionäre Lymphknotenmetastasen.

Bei den Fernmetastasen dominieren die Lunge, die Leber, das Gehirn, die Haut sowie ferne Lymphknotengruppen (9, 10).

### **1.1.3 Klinische Einteilung des malignen Melanoms**

Im Jahre 1967 wurde vom amerikanischen Pathologen Dr. Wallace Clark eine histogenetische Klassifikation für das Melanom vorgeschlagen. Die Untergliederung geschieht auf der Basis von histopathologischen Merkmalen der intraepidermalen Komponente des Tumors neben der dermalen Invasionsstiefe (12, 13).

#### Subtypen mitsamt der Häufigkeit

- Superfiziell-spreitendes Melanom (ca. 56 %)
- Noduläres Melanom (ca. 20 %)
- Lentigo-maligna-Melanom (9 %)
- Akrolentiginöses Melanom (4 %)
- Sonderformen: amelanotisches malignes Melanom, Aderhautmelanom, Schleimhautmelanom, unklassifizierbare maligne Melanome (3, 9, 14).

In den 1960-er bis 1970-er Jahren wurde davon ausgegangen, dass die Subtypen mit einer unterschiedlichen Prognose und einem charakteristischen klinischen Verhalten assoziiert sind, doch dies konnte durch aktuellere, komplexere Analysen großer Datenbestände nicht bekräftigt werden (12).

### 1.1.4 Klassifikation

Die Klassifikation des Primärtumors nach der TNM<sup>1</sup> – Klassifikation nach AJCC<sup>2</sup> 2009 wird für die histopathologische Befundung des malignen Melanoms herangezogen. Sie ist von höchster Aussagekraft für den weiteren diagnostischen und therapeutischen Ansatz (11, 15).

#### 1.1.4.1 T-Klassifikation

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen erhöhter Mitoserate und sinkender Überlebensrate. Die Mitoserate ersetzt in diesem Klassifikations-Update die zuvor verwendete Invasionstiefe nach Clark, einer Angabe über die Eindringtiefe der Tumorzellen von der Epidermis bis zur Subkutis von I-V und ist nun gemeinsam mit der Breslow-Tumordicke Kriterium für die Definition der T1 ( $\leq 1$  mm)-Melanome verantwortlich. Nur in seltenen Fällen, wo die Mitoserate nicht genau bestimmt werden kann, wird der Clark-Level bei dünnen Melanomen zur Evaluierung, ob eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) indiziert ist, angewendet (1, 15-17). Die Tumordicke in absoluten Zahlen nach Breslow, die Ulzeration und die Mitoserate werden für die Definition der T-Klassifizierung verwendet (15, 18).

#### Die wichtigsten prognostischen Faktoren

- Die **Tumordicke nach Breslow** wird definiert als vertikale Distanz zwischen dem Stratum granulosum der Epidermis und dem am tiefsten gelegenen Tumorzellnest (9, 11, 19).
- Als **Ulzeration** wird das Fehlen der intakten Epidermis durch das neoplastische Wachstum definiert (9, 11, 20).
- Die **Mitoserate**  $\geq 1/\text{mm}^2$  ist mit einem erhöhten Risiko einer Metastasierung assoziiert und wird für die Definition der T1b Melanome herangezogen (11, 15, 18).

---

<sup>1</sup> TNM: T = Primärtumor, N = lokoregionäre Metastasierung, M = Fernmetastasierung

<sup>2</sup> = **American Joint Committee on Cancer**

#### 1.1.4.2 N-Klassifikation

Den Sentinel-Lymphknoten (SLN) definiert Uren et al. als „*jeder Lymphknoten, der direkt lymphatische Drainage vom Primärtumor erhält.*“ Er stellte fest, dass die lymphatische Drainage in einen einzelnen Sentinel-Lymphknoten (SLN) in 64 % der Patienten (n=1.963) erfolgt, in 26% (n=803) in zwei, in 7% (n=207) in drei, in 2% (n=62) in vier und in 1 % (n=7) in fünf Sentinel-Lymphknoten (21).

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) ist als Standard bei klinisch negativen Lymphknoten implementiert. Dies hat zur Folge, dass nun bereits mikroskopisch detektierbare Metastasen gefunden werden (15). Der Sentinel-Lymphknoten Status ist somit ein unabhängiger Vorhersagewert für das Überleben der Patienten mit mittlerer Tumordicke (1,2 bis 3,5 mm). Der Wert der Wächterlymphknotenbiopsie bei Tumordicken < 1 mm und > 4 mm wurde bei Mortons MSLT-1-Trial nicht behandelt. Diese prospektive Studie verglich zwei Patientenkollektive – einerseits die weite Exzision mit Observation der regionären Lymphknoten und andererseits die Tumorexzision mit SLNB und bei dessen Positivität die anschließende Lymphknotendisektion – auf das Gesamtüberleben (9, 22, 23). Das Vorhandensein von Mikrometastasen wurde mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung und Immunhistochemie mit den Antikörpern S-100, HMB-45 und MART-1 oder Melan-A, ermittelt (11, 18, 24).

Der nur immunhistochemisch positive Sentinel-Lymphknoten (N0(i+)) wird in der TNM-Klassifikation – unabhängig vom Ausmaß der Tumorlast – nach AJCC 2009 zur Kategorie N1a bzw. zu Stadium III gezählt (25).

Es implementierte sich eine neue Klassifikation, die die Tumorlast mittels maximaler Tumordicke – die maximale Distanz der im Wächterlymphknoten gelegenen Melanomzellen von der inneren Begrenzung der Sentinel-LN Kapsel – und Anzahl der Tumorareale im Wächterlymphknoten darstellt. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist die mikromorphometrische Starz-Klassifikation, die auch für die Vorhersage weiterer Metastasen im regionären Lymphknotenareal herangezogen wird und eine prognostische Signifikanz für den Nicht-SLN Status zeigte und ebenso signifikant mit der krankheitsfreien Überlebensrate assoziiert ist (24, 26-28).

**Tabelle 1:** TNM Staging Kategorien für das MM, adaptiert (15)

### 1.1.4.3 M-Klassifikation

Die M-Kategorie definiert die Fernmetastasierung und wird unterteilt in non-visceral (d.h. Haut, subkutanes Gewebe oder entfernte Lymphknotenstationen) (M1a), Lungenmetastasen (M1b) und alle anderen viszeralen Metastasen bzw. jegliche Fernmetastasen (M1c). Erhöhte Serum-Laktatdehydrogenase-Spiegel zeigten sich als starke Prädiktoren für das Überleben und werden ebenso bei der Definition der M-Kategorie verwendet (15, 18).

Classification	Thickness (mm)	Ulceration Status/Mitoses
<b>T</b>		
Tis	NA	NA
T1	≤ 1.00	a: Without ulceration and mitosis < 1/mm <sup>2</sup> b: With ulceration or mitoses ≥ 1/mm <sup>2</sup>
T2	1.01-2.00	a: Without ulceration b: With ulceration
T3	2.01-4.00	a: Without ulceration b: With ulceration
T4	> 4.00	a: Without ulceration b: With ulceration
<b>N</b>		
	No. of Metastatic Nodes	Nodal Metastatic Burden
N0	0	NA
N1	1	a: Micrometastasis* b: Macrometastasis†
N2	2-3	a: Micrometastasis* b: Macrometastasis† c: In transit metastases/satellites without metastatic nodes
N3	4+ metastatic nodes, or matted nodes, or in transit metastases/satellites with metastatic nodes	
<b>M</b>		
	Site	Serum LDH
M0	No distant metastases	NA
M1a	Distant skin, subcutaneous, or nodal metastases	Normal
M1b	Lung metastases	Normal
M1c	All other visceral metastases	Normal
	Any distant metastasis	Elevated
Abbreviations: NA, not applicable; LDH, lactate dehydrogenase. *Micrometastases are diagnosed after sentinel lymph node biopsy. †Macrometastases are defined as clinically detectable nodal metastases confirmed pathologically.		

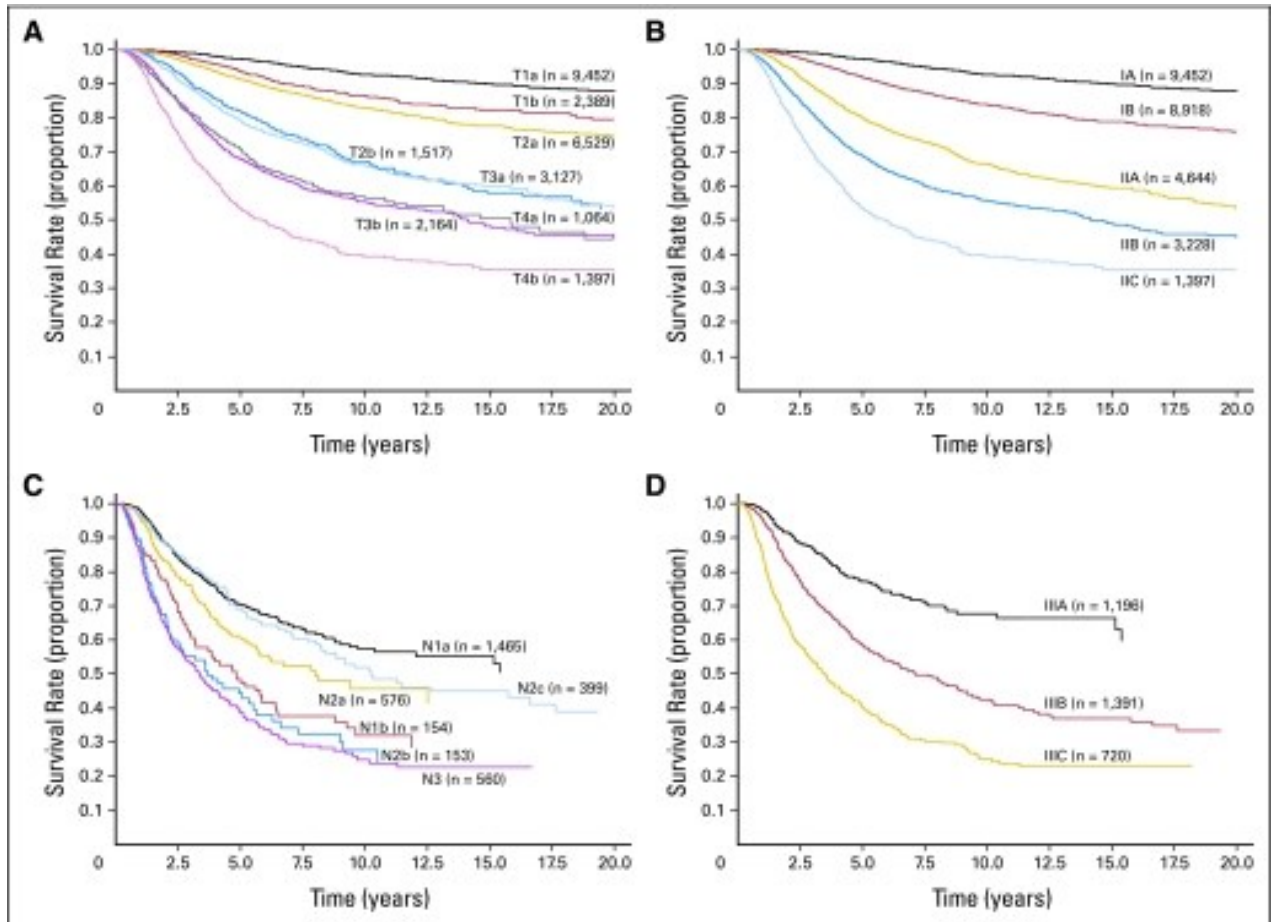
Die Stadieneinteilung nach AJCC 2009 ist in Tabelle 2 definiert und gliedert sich in ein klinisches und pathologisches Stadium. Bei jeglicher lokoregionalen intralymphatischen Metastasierung geht man zumindest vom Stadium III aus.

	Clinical Staging*				Pathologic Staging†						
	T	N	M		T	N	M				
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0				
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0				
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0				
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0				
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0				
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0				
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0				
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0				
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0				
III	Any T	N > N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0				
					T1-4a	N2a	M0				
				IIIB	T1-4b	N1a	M0				
					T1-4b	N2a	M0				
					T1-4a	N1b	M0				
				IIIC	T1-4a	N2b	M0				
					T1-4a	N2c	M0				
					T1-4b	N1b	M0				
					T1-4b	N2b	M0				
									T1-4b	N2c	M0
									Any T	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1				

**Tabelle 2:** Stadieneinteilung nach AJCC 2009, adaptiert (15)

#### 1.1.4.4 Prognose

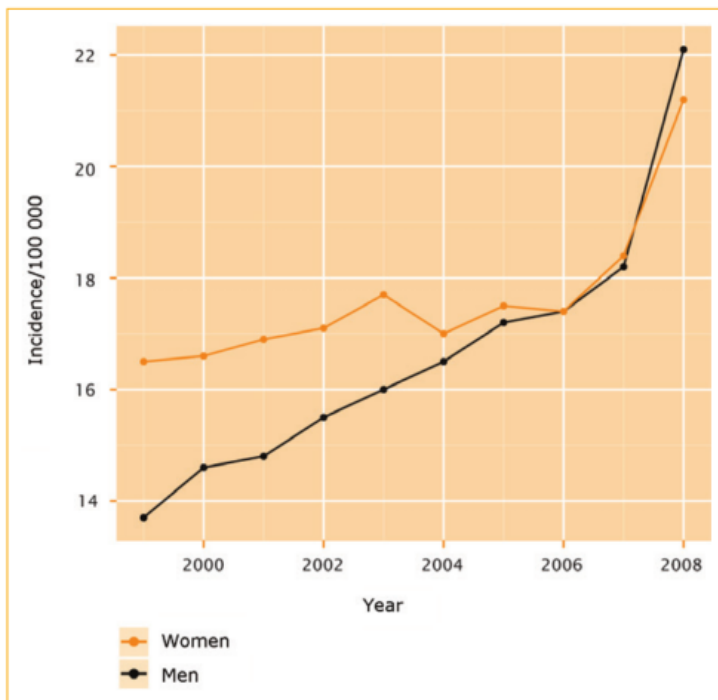
Die aktualisierte „*Melanoma Staging Database*“ konnte das Überleben bei malignem Melanom gemäß der Stadienzuteilung darstellen. Bei der untersuchten Population zeigte sich eine 10-Jahres-Überlebensrate bei T1 Melanomen (n=11.841) von 92 %, bei T2-Melanomen (n=8.046) von 80 %, bei T3-Melanomen (n=5.291) von 63 % und bei T4-Melanomen (n=2.461) von 50 %. Die Überlebensrate verschlechtert sich bei ulzeriertem Melanom. Beispiel hierfür wäre eine 5-Jahres-Überlebensrate bei T2b von 82 %, die nächst höhere T Kategorie T3a von 79 %. Beide gehören gemäß AJCC 2009 dem Stadium IIA an. Die 1-Jahres-Überlebensrate bei insgesamt 7.972 Patienten im Stadium IV war 62 % für M1a, 53 % für M1b und 33 % für M1c (15).



**Abbildung 2:** Überlebensrate abhängig von a) unterschiedlicher T-Kategorien, b) unterschiedlichen Stadien (Ia-IIIc), c) unterschiedlicher N-Kategorie, d) unterschiedliche Stadien (IIIA-IIIc), adaptiert (15)

### 1.1.5 Epidemiologie

Obwohl das Melanom nur 4 % aller Hauttumoren repräsentiert, ist es für 90 % der Todesfälle verantwortlich (11, 29). Das maligne Melanom hat weltweit einen konstanten Anstieg der Inzidenz bei der hellhäutigen Bevölkerung und eine nahezu stabile Mortalität in den letzten Dekaden vorzuweisen (1, 30, 31). Ein Kriterium für diesen Anstieg sieht man in der Veränderung des Freizeit- und Reiseverhaltens mit resultierender, erhöhter UV-Exposition (11). In Deutschland stehen exakte Daten zur Mortalität zur Verfügung, die Inzidenz kann nur unter Berücksichtigung von Daten aus den jedoch unvollständigen Krebsregistern geschätzt werden (11).



**Abbildung 3:** Inzidenzrate in Deutschland des Robert Koch Institutes, adaptiert von der S3-Leitlinie (11)

Es lässt sich eine Variabilität der Inzidenzraten je nach geografischer Lage in einem „Nord-Süd- bzw. Ost-West-Gefälle“ feststellen. Im Osten Europas liegt der Grund möglicherweise in einer verpassten Chance zur

frühen Diagnose und inkompletten Berichterstattung (32, 33).

Richtig et al. analysierte die Epidemiologie invasiver kutaner maligner Melanome in der Steiermark/ Österreich, im Zeitraum von 2001 bis 2003. Ergebnis dieser Analyse war eine jährliche altersstandardisierte Inzidenz von 24,5 pro 100.000, das kumulative Risiko (0 bis 74 Jahre) betrug 1,92 und das Risiko im Leben ein Melanom zu bekommen trifft 1 von 52 Personen (32, 34). Im Vergleich zu dem offiziellen Krebsregister, der Statistik Austria mit den Werten von 2001 bis 2003 von 9,5; 9,6 und 10,2, fand man bei dieser Studie erhöhte Inzidenzraten vor. Ein Grund hierfür wird in der freiwilligen Weiterleitung der Daten an das offizielle Krebsregister gesehen, wobei einige Patientendaten nicht übermittelt werden. Somit sind die Werte der Statistik Austria kritisch zu betrachten und in der Realität viel höher (32, 35). In Österreich betrug die Inzidenz laut Statistik Austria im Jahr 2011 in absoluten Zahlen<sup>3</sup> 1.534, davon 770 bei Männern und 764 bei Frauen.

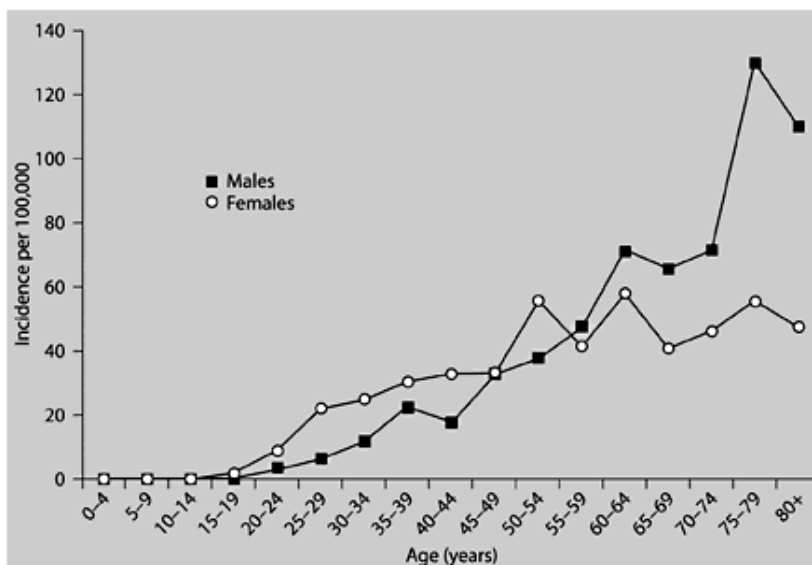
Dominkus berichtete, dass in einer aktiven Untersuchung von Rappersberger et al. 2011 bei insgesamt 5986 Patienten die histopathologische Diagnose „Melanom“ gestellt wurde, also eine fast viermal so hohe Rate, was die Lücke in der Meldung der Statistik Austria erneut verdeutlichte (36). Im Zeitraum von 2000 bis 2011 zeigte sich eine deutliche Steigerung der altersstandardisierten Rate<sup>4</sup> von

<sup>3</sup> Maligne invasive Fälle, inkl. DCO-Fälle

<sup>4</sup> Jeweils auf 100.000 Personen / Männer / Frauen, Standardbevölkerung = WHO-Weltbevölkerung, 2001

insgesamt 9,5 auf 12,2, was einer prozentuellen Steigerung von 28 % entspricht (35).

Wie man der Abbildung 4 entnehmen kann, ist das Vorkommen des MM in der Kindheit sehr selten und steigt mit dem Alter an. Die Inzidenz in der Altersgruppe 15 bis 55 Jahre ist bei Frauen höher, im Alter überwiegt sie bei Männern (32, 37). Trotz der Detektion des Melanoms in frühen Stadien und das damit einhergehende verbesserte Überleben, blieb die Rate an dicken Melanomen konstant oder erhöhte sich sogar, v.a. bei der älteren Bevölkerungsgruppe (30).



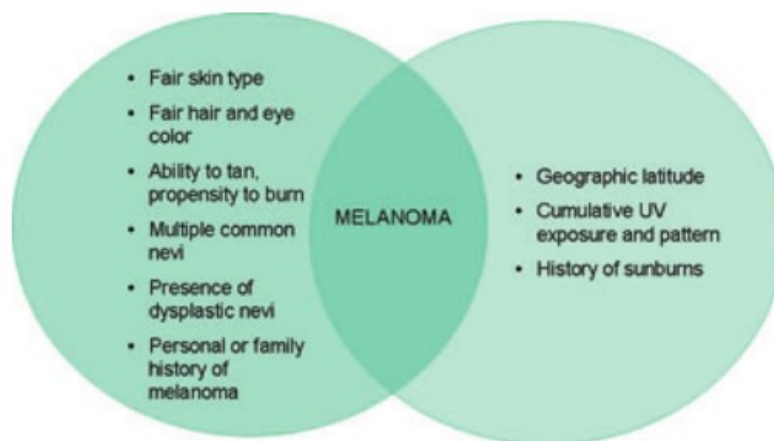
**Abbildung 4:** altersstandardisierte Inzidenzrate nach Geschlecht per 100.000 in der Steiermark 2001-2003, adaptiert von (32)

### 1.1.5.1 Mortalität

Die Mortalitätsrate blieb annähernd stabil, jedoch zeigte sich eine geringere Rate bei Frauen, was ebenso in anderen Studien bestätigt wurde. Gemäß den offiziellen Zahlen der Statistik Austria betrug die altersstandardisierte Rate in Österreich im Jahre 2011 insgesamt 2,2 – 2,8 bei Männern und 1,8 bei Frauen (35, 38). In der sekundären Prävention, präsentierten Frauen mehr in-situ und weniger fortgeschrittene Läsionen (39). Der wichtigste Grund für das Stagnieren der Mortalitätsraten bei steigenden Inzidenzraten dürfte in der verbesserten Frühdiagnose von prognostisch günstigeren Tumoren und in den verbesserten Behandlungsmöglichkeiten liegen (9).

### 1.1.6 Ätiologie

Die genetische Prädisposition spielt in der Melanomentstehung eine große Rolle und einige Suszeptibilitätsgene wurden bereits identifiziert – allen voran das CDKN2A-Tumorsuppressorgen, welches auf der chromosomalen Region 9p21 lokalisiert ist (1, 9). Dieses und CDK4 (lokalisiert in der chromosomalen Region 12q13) haben eine hohe, MC1R (auf Chromosom 16q24.3 lokalisiert) eine niedere Penetranz (9).



**Abbildung 5:** Ätiologie des malignen Melanoms ist ein multifaktorielles Geschehen mit genetischer (links) und Umwelt-Risikofaktoren (rechts) die zur Entwicklung des Melanoms beitragen, adaptiert von (40)

Die Abbildung 5 stellt die Ätiologie des malignen Melanoms als multifaktorielles Geschehen dar. Es gliedert sich einerseits in eine nicht änderbare genetische Ursache und andererseits in änderbare Umweltfaktoren, welche zur Melanomentstehung beitragen. Jeder der Risikofaktoren korrespondiert mit einer genetischen Prädisposition oder einem Umweltauslöser, welcher bei der Entstehung des Melanoms mitwirkt (29, 40).

Die UV-Strahlung stellt einen wichtigen ätiologischen Faktor für die Melanomentstehung dar – v.a. intermittierende Exposition hoher UV-Dosen. Risikomarker für akute sowie chronische Sonnenexposition beinhalten Sommersprossen, aktinische Hautschädigung und Sonnenbrände in der Langzeitanamnese. Zur Prävention sollten Personen mit heller Haut und insbesondere Kinder keine Sonnenbrände bekommen, denn die in der Kindheit stattgehabten Sonnenbrände stellen einen Risikofaktor dar (41-44). Beim

Phänotyp des Patienten ist v.a. Hauttyp I und II mit heller Haut- und Haarfarbe sowie Sommersprossen als Risikofaktor zu nennen (9).

Die Bräunung in Solarien repräsentiert die steigende künstliche UV-Exposition in der hellhäutigen Bevölkerung. Sieben Studien zeigten, dass es das Melanomrisiko vor dem 35. Lebensjahr signifikant erhöht (45).

Multiple benigne gewöhnliche Nävi, ein vorhergegangenes primäres Melanom repräsentieren ein moderat erhöhtes Risiko, wohingegen große kongenitale pigmentierte haarige Nävi, dysplastische Nävi und das Vorhandensein von Melanomen in der Eigen- und/oder Familienanamnese ein stark erhöhtes Risiko darstellen. Eine chronische Immunsuppression, insbesondere eine Organtransplantation, erhöht ebenso die Wahrscheinlichkeit ein malignes Melanom zu bekommen (1, 29, 41, 44).

### **1.1.7 Diagnostik**

Die frühe Detektion des malignen Melanoms ist ausschlaggebend zur Reduktion der Krankheitslast, zur Vorbeugung der Tumorprogression und Metastasierung. Dies bewirkt somit eine Senkung der Mortalität. Die Aufklärung (= primäre Prävention) der Bevölkerung über das kutane maligne Melanom, als auch die Früherkennung (= sekundäre Prävention) stellen entscheidende Faktoren dar (1, 46, 47).

Das erste klinische Erscheinungsbild eines malignen Melanoms kann ein atypisch aussehender Fleck oder ein atypisches Muttermal sein (37).

Verdächtig sind folgende Faktoren:

- Vorhandensein eines neuen Muttermals nach dem Beginn der Pubertät
- ein vorhandenes Muttermal, das sich in Form, Farbe oder Größe verändert
- jedes Muttermal, das mehr als drei Farben vorweist
- wenn die Symmetrie verloren geht
- ein Muttermal, das juckt oder blutet
- jegliche Hautläsion, die wächst, pigmentiert oder vaskularisiert ist.

Wenn eine Diagnose nicht sicher zu stellen ist, sollte eine weitere Abklärung in Erwägung gezogen werden. Generell ist bei Melanom-verdächtigen Läsionen eine dermatologische Untersuchung binnen zwei Wochen angezeigt (37, 41).

Die 1985 eingeführte „*ABCD*“-Formel nach Friedmann wurde mit „*E*“ durch Brodell erweitert. Diese, die Glasgow 7-Punkte Checkliste und das „hässliche Entlein“-Zeichen (*ugly duckling sign*) können bei der Identifizierung von Melanomen hilfreich sein (41, 46, 48-50).

**A** = *Asymmetry*: Asymmetrie

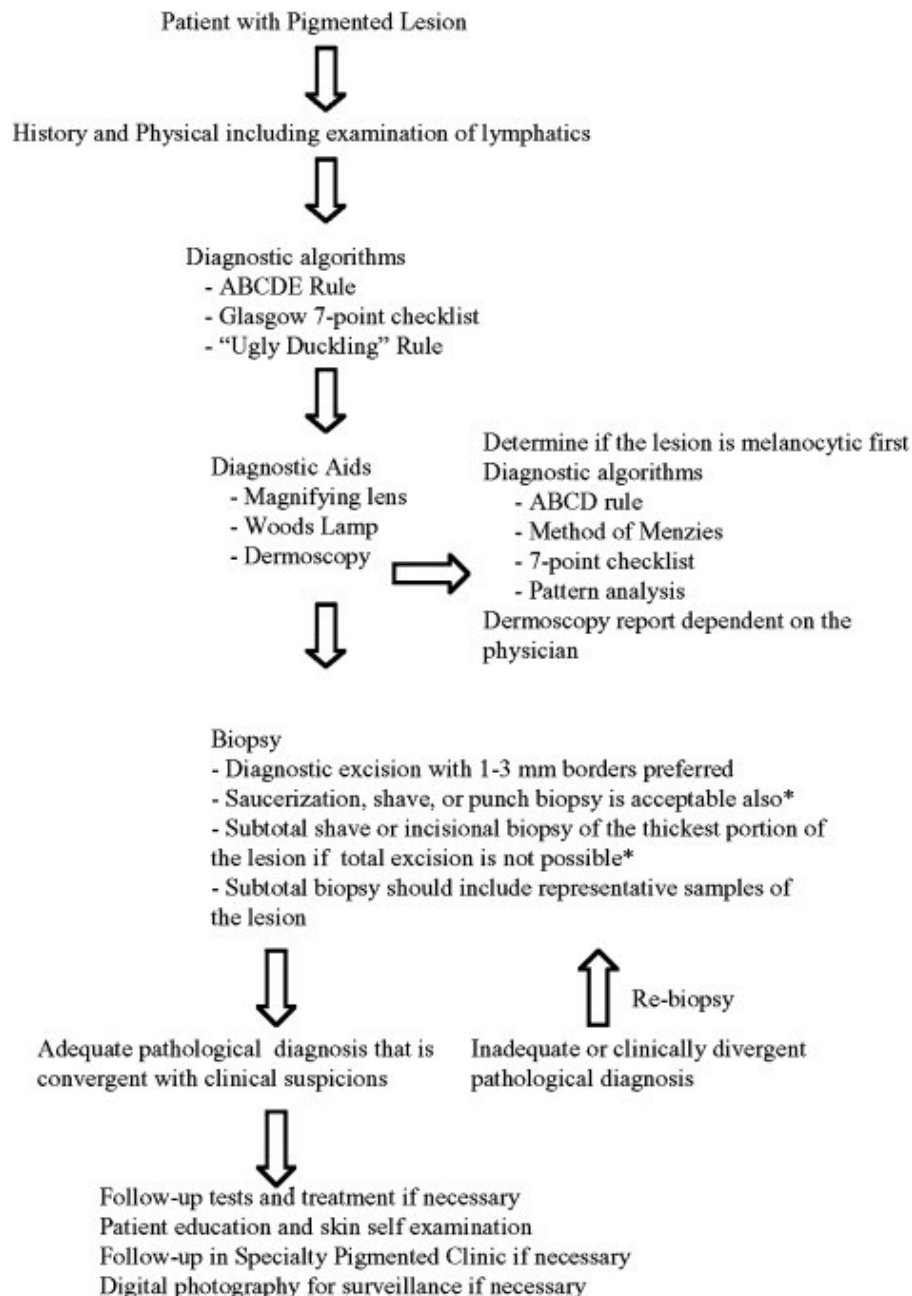
**B** = *Border irregularity*: unscharfe und unregelmäßige Begrenzung

**C** = *Colour*: unterschiedliche Farbe

**D** = *Diameter*: Durchmesser > 6 mm

**E** = „*Evolutionary change*“: Rasche Veränderung innerhalb der letzten drei Monate (9, 14, 46)

Für die Diagnostik von pigmentierten Läsionen sind die klinische Untersuchung und die Dermatoskopie die gängigsten Modalitäten (41, 46). Die Ganzkörperuntersuchung beinhaltet die Inspektion des gesamten Integuments einschließlich der angrenzenden und sichtbaren Schleimhäute und die Palpation der lymphatischen Drainagewege und –areale. Bei höheren Stadien werden zusätzliche diagnostische Untersuchungen eingesetzt. Gemäß der S3-Leitlinie sind die Lymphknoten-Sonografie und die Tumormarker S100B-Bestimmung ab dem Stadium IB empfohlen. Beim Stadium IIC und III kommen zusätzlich bildgebende Verfahren, wie zum Beispiel CT oder MR und die Bestimmung des Tumormarkers LDH hinzu (12).



\* Lesions with low suspicion for malignancy, large lesions, or lesions in cosmetically important or functional sites (ie. face, ears, palms, soles, nail units)

Abbildung 6: Vorgehensweise in der Diagnostik, adaptiert von (50)

### 1.1.7.1 Dermatoskopie

Diese nicht invasive, in vivo Methode (Epilumineszenz-, Hautoberflächenmikroskopie und Dermoskopie) für die Untersuchung pigmentierter Läsionen erhöht in Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers die diagnostische Genauigkeit. Sie war bei Kittler et al. mit Dermatoskopie signifikant höher als ohne diese Technik (OR 4,0 versus 2,7), was

einer Verbesserung von 49 % ( $p = 0,001$ ) entspricht (51). Dabei werden die Hautstrukturen bis zum oberen Stratum reticulare durch die darüber liegenden Hautschichten beurteilt (9, 52). Die Auflichtmikroskopie kann eine deutliche Verbesserung der präoperativen Diagnostik der Melanome in frühen Stadien erzielen und so die Zahl der Exzisionen von benignen Läsionen verringern (53). Für die Dignitätsbeurteilung der Läsion werden in der Dermatoskopie ebenso weitere Algorithmen beschrieben wie z.B. die Methode nach Menzies, die 7-Punkte Checkliste und die Musteranalyse (50).

### **1.1.7.2 Biopsie**

Der erste Schritt zur Sicherung der Diagnose des Melanoms ist die Biopsie. Diese kann einerseits mittels Inzisionsbiopsie, wo nur ein Teil der Läsion entfernt wird oder Exzisionsbiopsie, wo die gesamte Läsion entfernt wird, erfolgen. Erstgenanntes kann unter speziellen Umständen durchgeführt werden, wohingegen Zweitgenanntes den Standard darstellt. Pflugfelder et al. konnte feststellen, dass die Inzisionsbiopsie keinen negativen Einfluss auf die Prognose hat (11, 14, 17, 54). Die diagnostische Exzisionsbiopsie soll den ganzen Tumor mit einem klinischen Sicherheitsabstand von 1 bis 3 mm der normalen Haut betragen und einen Teil des Subkutangewebes miterfassen (41, 50).

### **1.1.7.3 Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB)<sup>5</sup>, Wächterlymphknotenbiopsie**

Als Standard neben der weiten chirurgischen Exzision hat sich die Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei der frühen Detektion regionaler Metastasen bewährt (14). Als Sentinel-Lymphknoten – auch Wächter-Lymphknoten genannt – bezeichnet man den ersten und somit für die gesamten regionären Lymphknoten repräsentativen, im Lymphabflussgebiet vom Primärtumor gelegenen Lymphknoten. Die Wächterlymphknotenbiopsie wurde 1992 eingeführt und kann mit einer hohen Genauigkeit eine subklinische Metastase bei lokalisiertem Primärtumor identifizieren. Dies soll helfen, Patientengruppen, die von einer

---

<sup>5</sup> Wächterlymphknotenbiopsie und Sentinel-Lymphknotenbiopsie werden synonym verwendet.

radikalen Lymphadenektomie (LAD) oder adjuvanten systemischen Therapie profitieren, zu erkennen (8, 10, 22, 55).

### Indikation zur SLNB

Die derzeitigen Leitlinien sehen bei Melanomen  $\geq 1$  mm Tumordicke ohne Vorhandensein von lokoregionärer oder Fernmetastasierung eine SLNB vor. Die S3-Leitlinie der „Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie“ empfiehlt ebenso die SLNB bei Tumoren  $\leq 0,75$  mm bei Vorhandensein von Risikofaktoren wie Ulzeration, u./o. erhöhte Mitoserate, u./o. junges Alter ( $< 40$  Jahre), wohingegen bei den NCCN<sup>6</sup>-Guidelines keine SLNB vorgesehen ist. In Conclusio ist zu sagen, dass diesbezüglich ungenügend Beweise vorliegen, die eine Routine-SLNB bei dünnen Tumordicken ( $< 1$ mm) rechtfertigen würde, obwohl dies bei einer selektiven Patientengruppe mit hohen Risikofaktoren in Betracht gezogen werden soll, wenn die Erkenntnisse des Tumorstadiums gegenüber dem Risiko des Eingriffs überwiegen (11, 22, 56, 57). Dies hat vor allem für klinische Studien Bedeutung, die adjuvante Therapien untersuchen.

Das Staging bei malignem Melanom der mittleren Tumordicken (1,2 bis 3,5 mm) betreffend der Ergebnisse der SLNB bietet wichtige prognostische Information und identifiziert Patienten mit Mikrometastasen, bei denen das Überleben durch eine sofortige LAD verlängert wird (58). Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie ist nicht indiziert bei Patienten mit großen Tumordicken ( $> 4$ mm) (59), doch kann die SLNB aufgrund der Staging-Erkenntnisse und Förderung der regionalen Tumorkontrolle durchgeführt werden (57).

### Technik

Bei der SLNB wird ein radioaktiver Tracer und blauer Farbstoff an die Stelle des Primärtumors injiziert, um die Lymphflüssigkeit-sammelnden Gefäße, die in den Sentinel-LN drainieren, kenntlich zu machen. Die Stelle der SLN wird unter Verwendung von Lymphoszintigraphie identifiziert und durch die perioperative Verwendung der Gamma-Sonde und Inspektion der blauen Verfärbung bekräftigt. Unter dem Mikroskop erfolgt die pathologische Analyse des Sentinel-Lymphknotens (21, 60, 61).

---

<sup>6</sup> NCCN = National Comprehensive Cancer Network

## SLN-Status

Der SLN-Status stellt den wichtigsten prognostischen Faktor bei Patienten mit Stadium I und II Melanomen dar. Die Inzidenz der okkulten Metastasen bei Patienten mit dünnen Melanomen ( $\leq 1$  mm), welche derzeit einem Patientenkollektiv von ungefähr 70 % entspricht, ist niedrig und die Empfehlung, ob eine Wächterlymphknotenbiopsie bei dieser Patientengruppe durchgeführt werden soll, wird kontrovers diskutiert (56). Die derzeit verfügbare Evidenz unterstützt den SLN Status als den wichtigsten Faktor des krankheitsspezifischen Überlebens der Patienten, bei denen die Tumordicke  $> 1$  mm beträgt (17). Die Detektion von Mikrometastasen bei der SLNB ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Diese korreliert mit der Tumorlast und der Lokalisation der tumorösen Zellen im Sentinel-Lymphknoten (11).

Vor einer Dekade dachte man, dass die SLNB eine Therapie für sich darstellt und das Überleben von Patienten mit Melanom verlängert. Dies konnte jedoch in der *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-1)* nicht bestätigt werden. Fakt ist, dass die Patienten signifikant weniger regionäre Lymphknotenrezidive entwickelten, was ebenso von anderen unabhängigen Studien bekräftigt wurde (11, 58, 62, 63). Die Identifikationsrate der Sentinel-Lymphknoten betrug laut Morton et al. in seiner Studie von 2005 insgesamt 95,3 %. Dies entspricht 99,3 % für die Leistengegend, 95,3 % für die Axilla und 84,5 % für den Halsbereich (64). Die Wächterlymphknotenbiopsie weist eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Detektion des mikrometastasierten Melanoms in den regionären Lymphknoten vor und ist seit seiner Einführung im AJCC-Staging und -Klassifikation fest implementiert (15, 41, 64). Eine Meta-Analyse von 71 Studien, welche 25.240 Patienten inkludiert, kam zur Erkenntnis, dass ein geschätztes Risiko einer Metastasen-Rekurrenz nach einer negativen SLNB  $\leq 5\%$  betrug und somit die Verwendung dieser Technik für das Staging rechtfertigt (65). Scoggins et al. konnte in seiner 2010 veröffentlichten Studie eine Rate an falsch negativen Ergebnissen von 10,8 % feststellen. Diese Resultate sind assoziiert mit einem erhöhten Patientenalter, geringer Breslow-Tumordicke, weniger häufigeren lymphovaskulären Infiltrationen und erhöhtem Risiko an lokal und In-transit-Rezidiven. Das Überleben der Patienten mit falsch-negativen Ergebnissen ist statistisch jedoch nicht schlechter als bei richtig-positiven Sentinel-Lymphknoten

(66). In der MSLT-1-Studie von Morton zeigte sich eine höhere 5-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate in der Biopsie-Gruppe als in der Observations-Gruppe (78 % vs. 73 %; Risikorate für den Tod 0,74;  $p = 0,009$ ), die Melanom-spezifische Mortalität war jedoch ident (58, 67).

### Komplikationen der SLNB

Die SLNB ist ein zuverlässiges Verfahren und hatte in der MSLT-1 Studie eine moderate Komplikationsrate von 10 % (62, 68, 69). Eine Studie nahm sich eine Analyse der verspäteten im Vergleich zu einer am gleichen Tag erfolgten SLNB zum Ziel. Die Komplikationsrate, das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben waren bei den Vergleichsgruppen ident (70).

Als Komplikationen bei der Sentinel-Lymphknotenbiopsie wird Folgendes angeführt: allergische Reaktion auf den blauen Farbstoff, Wundheilungsstörung, Hämatom, Wundinfektion, Serom, persistierendes Tattoo, funktionelle Defizite, Nervendysfunktion, Schmerz und Schwellung. Eine Studie nahm sich die Analyse der kurzzeitigen zu den langfristigen Komplikationen zum Ziel. Die Inzidenz erstgenannter Komplikation war zumindest 11,3 % (allergische Reaktion auf den blauen Farbstoff 0 %, Wundheilungsstörung 0 %, Hämatome, die eine chirurgische Intervention bedurften 0 %, Wundinfektion 3,6 %, punktionwürdige Serome 4,0 %) und Zweitgenannte 4,1 % (persistierendes Tattoo 0,4 %, funktionelle Defizite 0,4 %, Nervendysfunktion/ Schmerz 0,7 %, Schwellung 2,5 %); alle Komplikationen waren von milder Schwere (71).

Früher dachte man, dass eine SLNB bei Patienten mit vorangegangener weiter Resektion des kutanen Melanoms vermieden werden sollte, da an eine Änderung des Lymphabflusses gedacht wurde. Einige Studien zeigten, dass es keine Kontraindikation für die Wächterlymphknotenbiopsie darstellt. Die falsch-negative Rate bei Rotationslappen-Verschluss sollte laut Mc Cready berücksichtigt werden (72-75).

### **1.1.8 MM-Therapieoptionen**

Die Chirurgie stellt die Primärbehandlung des Melanoms mit möglicher kurativer Zielsetzung dar (14). Der Sicherheitsabstand (SA) bei der therapeutischen Exzision beträgt bei Tumoren, die < 2 mm sind, 1 cm und jeglicher Tumor mit

> 2 mm Dicke 2 cm (1, 17). Die Tiefe der therapeutischen Exzision wird bis zur Muskelfaszie oder tiefer empfohlen (11, 41). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer engen (1 cm SA) im Vergleich zu einer weiten (> 3 cm SA) Exzision festgestellt werden. Dies bekräftigte die Annahme, dass eine Exzision mit engem SA eine sichere und effektive Prozedur darstellt (76). In einer multi-institutionellen randomisierten chirurgischen Studie konnte bewiesen werden, dass ein Sicherheitsabstand von 2 cm den gleichen Effekt in Bezug auf die lokale Kontrolle und das Überleben bei mittleren Tumordicken (1,2 bis 3,5 mm) wie ein Sicherheitsabstand von 4 cm hat (77).

Tumor-Dicke	Sicherheitsabstand*
In situ	0,5-1,0 cm
≤ 1,0 mm	1 cm
1,01-2,0 mm	1-2 cm
> 2,0 mm	2 cm
* erweiterte Grenzen bei Lentigo maligna Subtyp nötig	

**Tabelle 3:** Empfehlung zum chirurgischen Sicherheitsabstand beim primären kutanen Melanom, adaptiert (17)

Bei Vorhandensein einer lokoregionären Metastasierung wird die Indikation einer LAD gestellt, welche in Kapitel 1.2. näher erläutert wird (11, 14, 41). Patienten des Stadiums IIC werden aufgrund der erhöhten Rezurrenzrate wie ein Stadium III-Melanom behandelt (11).

### 1.1.8.1 Adjuvante Therapien

Wheatleys Meta-Analyse zeigte bei einer Interferon-alpha Applikation ein erhöhtes rezidivfreies Überleben, das Gesamtüberleben variierte von keinem bis moderatem, jedoch klinisch wertvollem Vorteil. Es gab einige Hinweise für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung mit einem signifikanten Trend zugunsten von Interferon-alpha. Mit zunehmender Dosis wurde ein erhöhtes rezidivfreies Überleben beobachtet, das Gesamtüberleben blieb jedoch unbeeinflusst (78). Das klinische Ergebnis war besser bei Patienten, die die längere Therapie bekamen (79). Mocellin et al. unterstützte in seiner Meta-Analyse den therapeutischen Effekt vom Interferon alpha bei der Behandlung des kutanen Melanoms der Stadien II

und III – gemäß AJCC 2009 – in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben als auch (jedoch in geringerem Umfang) des Gesamtüberlebens (80).

Die adjuvante Radiotherapie scheint das Risiko einer Rekurrenz des Tumors im Halsbereich zu minimieren (81). Die Empfehlung der adjuvanten Radiotherapie nach LAD richtet sich gemäß der S3-Leitlinie nach folgenden Kriterien:

- Drei betroffene Lymphknoten
- Durchdringen der Kapsel
- Lymphknotenmetastase > 3 cm (11)

Keine adjuvante Chemotherapie zeigte bis dato einen Vorteil (11). Fortschritte in der Krebs-Immuntherapie und zielgeführten molekularen Therapie haben drei mittlerweile zugelassene Substanzen hervorgebracht. Einerseits Ipilimumab, ein monoklonaler T-Zell Antikörper und andererseits Vemurafenib und Dabrafenib, Inhibitoren des BRAF-Enzyms. Sie konnten ein verbessertes Überleben bei Patienten mit metastasiertem Melanom zeigen (14, 22).

## 1.2 **Lymphadenektomie bzw. Lymphknotendissektion**<sup>7</sup>

Die komplette Lymphadenektomie wird nach heutigem Erkenntnisstand Leitlinienkonform einerseits bei Metastasen in den Sentinel-Lymphknoten in der histopathologischen Befundung oder andererseits bei klinischer Indikation empfohlen. Den Sentinel-Lymphknoten-negativen Patienten kann die potentielle Morbidität dieses chirurgischen Eingriffes erspart werden. Die Indikation für eine „therapeutische“ Lymphknotendissektion stellen klinisch palpable oder radiologisch verdächtige Lymphknoten bei vorherigem Ausschluss von Fernmetastasen dar (10, 11, 14, 82).

### Indikationen einer therapeutischen Lymphadenektomie

- nach zytologischer oder histologischer Sicherung einer Metastase z.B.: positive SLNB
- klinisch eindeutige Zeichen:
  - derbe, vergrößerte oder sich vergrößernde LNN bei der klinischen Untersuchung
  - begründeter Verdacht einer Metastase auf der Basis sonomorphologischer Kriterien bei der Sonografie der Lymphknoten
  - Detektion mittels weiterer Bildgebung (CT, MRT oder PET) (11, 61).

Eine Rechtfertigung für eine elektive Lymphknotendissektion bestand in der Hypothese, dass die Melanom-Metastasierung über die regionalen Lymphknoten zu den Fernmetastasen erfolgt (83). Die Studie von Lens et al. konnte bei der elektiven, d.h. prophylaktischen LAD keinen Überlebensvorteil im Vergleich zu einer therapeutischen LAD zeigen (84). So wird gemäß der S3-Leitlinie die prophylaktische Lymphknotendissektion beim malignen Melanom – unabhängig von der vertikalen Tumordicke nach Breslow – nicht empfohlen (11). Es konnte kein signifikanter Unterschied eines verlängerten Gesamtüberlebens oder ein Metastasen-freies Intervall einer verspäteten LAD im Vergleich zu einer sofort durchgeführten LAD gefunden werden (85, 86).

Primäre und SN-Tumorlast-Parameter (Alter, Tumordicke, Mitoserate, anatomische Lokalisation des Primärtumors, Ulzeration und die Zahl der positiven

---

<sup>7</sup> Die Begriffe Lymphadenektomie und Lymphknotendissektion werden synonym verwendet.

Lymphknoten) und Komorbiditäten sollen für die Indikationsstellung einer LAD berücksichtigt werden (11, 87).

In der Zukunft werden Studien wie MSLT<sup>8</sup>-II und EORTC<sup>9</sup> 1208 (MINITUB Registration Study) Antworten geben, ob die Lymphknotendisektion nach positiver SLNB einen therapeutischen Vorteil mit sich bringt und welcher Patientengruppe dieses Verfahren erspart bleiben kann (87). Mortons MSLT-II Studie wird voraussichtlich im September 2022 Ergebnisse hierfür geben (61, 88). Die Sentinel-LN-Dissektion reduziert nachfolgende Lymphknotenmetastasen und verbessert das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zu Patienten ohne Sentinel-Lymphknotendisektion, doch das Gesamtüberleben bleibt unberührt (89).

Die Leitlinie des „*National Comprehensive Cancer Network*“ empfiehlt eine Entnahme von zumindest 15 Lymphknoten bei der axillären Dissektion und 10 Lymphknoten bei der inguinalen LAD, um ein adäquates Ergebnis zu erhalten (14). Rossi et al. untersuchte die Assoziation zwischen der Anzahl der entnommenen regionalen Lymphknoten und dem Melanom-spezifischen Überleben. Das Resultat war, dass man  $\geq 11$  Lymphknoten benötigte, damit die AJCC N-Stadieneinteilung korrekt durchgeführt werden kann (90).

### 1.2.1 Komplikationen der Lymphadenektomie

Die radikale Lymphknotendisektion ist mit einer signifikanten Morbidität assoziiert. Diese variiert in der Literatur zwischen 37 bis 66 % und auch der Schweregrad erhöht sich (64, 71, 91-93).

Eine retrospektive Studie im Zeitraum 2001 bis 2009 mit 74 Patienten zeigte folgende Komplikationen, wobei bei jeder Angabe auf die Gesamtanzahl von 74 Patienten bezogen wird.

- Frühe Komplikationen: postoperative Infektion (n=9; 12 %), Lymphocele (n=22; 30 %), chronisches Serom (n=9; 12 %), postoperatives Hämatom (n=6; 8 %) und ein Wundklaffen (n=7; 9 %).

---

<sup>8</sup> = Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II

<sup>9</sup> = European Organisation for Research and Treatment of Cancer

- Späte Komplikationen: Lymphödem (n=30; 41 %), Gelenkskomplikationen (n=10; 14 %), fibröse Narbe (n=11; 15 %), chronischer Schmerz (n=6; 8 %) und Sensibilitätsstörung (n=6; 8%) (91).

Die Komplikationsrate betrug 47 % bis 53 % bei der axillären und 71 % bis 84 % bei der inguinalen Lymphadenektomie (71, 91, 94).

Pasquali et al. fand in seiner Publikation, die aus seiner Eigenerfahrung als auch einer Meta-Analyse bestand, dass eine vorgeschaltete positive SLNB ein besseres Ergebnis bringt, als eine therapeutische Lymphadenektomie bei klinisch evidenten Lymphknoten (95). Patienten, die eine inguinale Lymphknotendisektion nach einer positiven SLNB erhielten, hatten ein signifikant geringeres Risiko postoperativer Komplikationen oder Lymphödeme als Patienten, bei denen die Indikation aufgrund einer klinisch palpablen Lymphknotenbeteiligung gestellt wurde (96). Aufgrund der hohen Komplikationsrate stellte eine Studie fest, dass nur die Hälfte der Lymphknotendisektionen, die Leitlinien-konform wären, durchgeführt wird. So erhielten Patienten über 75 Jahre oder mit Melanomen, die an der unteren Extremität lokalisiert sind, seltener eine Lymphadenektomie (97). Nach vorangegangener positiver SLNB hatten nur 10 bis 20 % der Patienten weitere positive (Nicht-SLN) Lymphknoten in der Lymphknotendisektion (87). Da das Risiko weiterer tumorpositiver Nicht-SLN möglicherweise von der SLN-Tumorlast abhängt, ist es möglich, dass die Morbidität der kompletten Lymphknotendisektion für die meisten Patienten mit Melanomen in den frühen Stadien und klinisch okkulten Lymphknoten, vermieden werden kann (64).

### **1.2.2 Serome und vermehrte Sekretion**

Da die Serombildung – eine anormale Ansammlung seröser Flüssigkeit – nach einer Lymphknotendisektion eine sehr häufige Komplikation mit Inzidenzen von 12 bis 42 % darstellt, wird standardmäßig die prophylaktische „Redon-Drainage“ zur Ableitung des Wundsekretes angewandt (91, 98-102) Dieses durch Redon, Jost und Troques modifizierte Unterdruck-Dauersog-Prinzip ist seit 1954 fest im klinischen Alltag implementiert, um einen komplikationsfreien postoperativen Verlauf zu gewährleisten. Die Rate an Hämatom- und Serombildungen konnte

infolge dieses Verfahrens minimiert und Wundheilungsstörungen verhindert werden (98, 99, 103, 104).

Ableitung von Blut und Sekret aus den Wundspalten
Hämatom- und Serom-Prophylaxe
Adaptation und Stabilisierung der Wundflächen
Verringerung der erforderlichen Verbandswechsel
Senkung der Wundinfektionsquote
Verkürzung der postoperativen Krankenhausverweildauer
Verringerung des Antibiotika-Verbrauchs
Postoperative Wunddiagnostik (bakterielle Besiedlung, Antibiotika-Empfindlichkeit, Leukozyten-Verhalten)

**Tabelle 4:** Aufgaben der Wunddrainage, adaptiert von Härle et al. (98)

### 1.2.2.1 Erhöhte Serombildung

Chirurgische Risikofaktoren beinhalten die Technik, das Ausmaß der Dissektion als auch die chirurgischen Geräte, die für die Präparation verwendet werden. Je radikaler die chirurgische Intervention war, desto mehr Blut- und Lymphgefäße wurden zerstört und dies spiegelte sich in einer erhöhten Rate an Seromen wider (102, 105). Die Serombildung nach ilioinguinaler LAD wird häufiger beschrieben als nach der axillären LAD ( $p = 0,0002$ ) (71).

### 1.2.2.2 Redonwechsel - Empfehlung

Härle et al bekräftigt die üblichen täglichen – d.h. alle 24-Stunden – Wechsel der Redonflaschen, da dadurch die Aufnahmekapazität stets gegeben ist. Abhängig vom vorgegebenen Vakuum kann die Saugflasche bis 95 % ihres Rauminhaltes mit Wundsekret auffüllen (98).

Ein negativer Effekt der Unterdruck-Saug-Methode ist, dass sich zu Beginn der Drainage nekrotische Muskelzellen an die Drainage-Öffnungen anheften und diese mechanisch verstopfen. Es konnte festgestellt werden, dass je stärker die Saugwirkung auf das Gewebe ist, desto mehr lebende Fettzellen und kleine Gefäße treten in das Redonsystem ein. Dieser Mechanismus wird ursächlich für

das „sekundäre Hämatom“ nach Redonzug verantwortlich gemacht. Im geschlossenen Redonsystem beschrieb Werner et al. bei maximal erreichbaren 50 % Vakuum, dass sich die Saugwirkung erhöht, die Blutung nach Redonzug senkt und die besten Heilungserfolge beobachtet wurden (106, 107).

Wedderburn et al. verglich Drainagesysteme mit niedriger und hoher Sogstärke und kam zum Schluss, dass die beiden Systeme in ihrer Drainagefähigkeit gleichwertig sind, obwohl das Niederdrucksystem seine Vorteile hat. So entfällt zum Beispiel der Flaschenwechsel und es benötigt weniger Zeit dies zu managen (108).

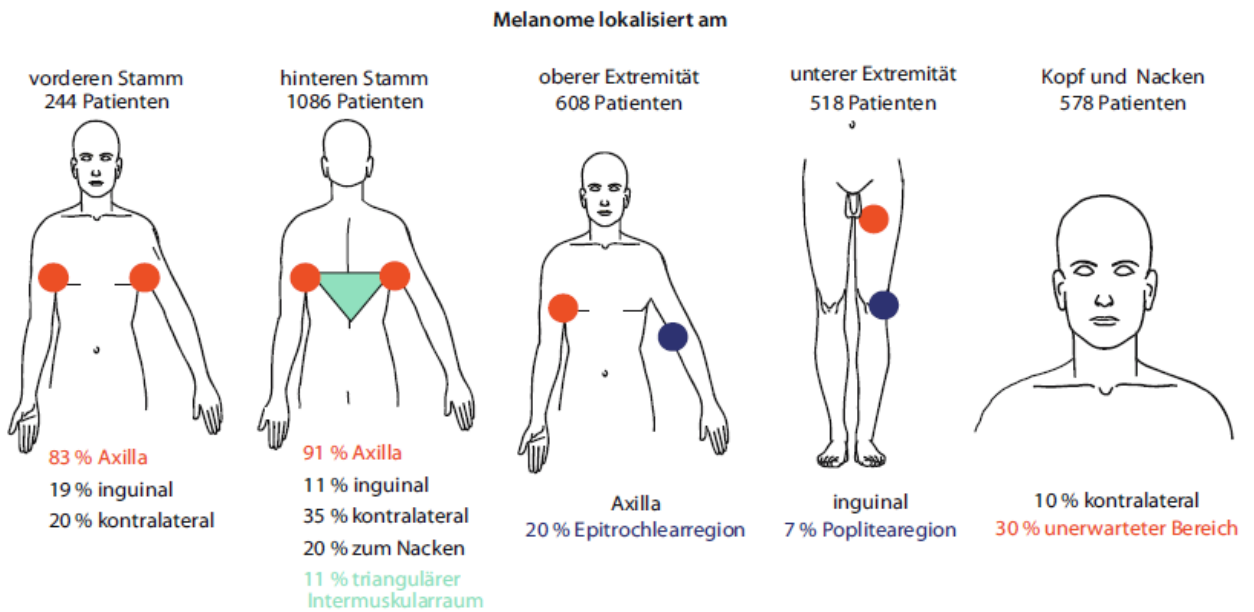
### Redonzug

Wenn die Drainage mehr als 30 ml Sekret pro Tag fördert, sollte sie belassen werden (99). Kopelman et al. stellte fest, dass der frühe Redonzug mit einem signifikant höheren Auftreten von Seromen assoziiert ist. Seine Empfehlung richtete sich nach der Fördermenge in den ersten drei postoperativen Tagen. Sofern diese weniger als 250 ml beträgt, kann das Redon gezogen werden (109). Auch wenn nach dem Redonzug weiterhin seröse Flüssigkeit gebildet wird, kann sich ein Serom entwickeln (110).

### Zusammensetzung der serösen Flüssigkeit

Am ersten postoperativen Tag beinhaltet die Drainageflüssigkeit eine hohe Konzentration an Creatinin-Phosphokinase, welche möglicherweise durch die Gewebszerstörung im Zuge der vorangegangenen Operation verursacht wurde. Am zweiten Tag ändert sich die Flüssigkeit in eine periphere Lymph-ähnliche Flüssigkeit, die unterschiedliche Zellen, mehr Protein und kein Fibrinogen und somit keine Koagulation ermöglicht, beinhaltet. Mit der Zeit nimmt der Anteil an Zellen rapide ab. Die Konzentration an Protein ist niedriger als im Plasma, aber höher als in peripherer Lymphflüssigkeit. Die Seromflüssigkeit teilt eine gewisse Ähnlichkeit mit einem Wundexsudat aufgrund der niedrigen Konzentration an Zellen, der Abwesenheit von Fibrinogen und des niedrigen Proteingehalts (111).

## 1.2.3 Operationsmethoden



**Abbildung 7:** Drainagemuster im Rahmen der Markierung des Wächterlymphknotens in verschiedene Lokalisationen des Körpers, adaptiert (9, 112)

Die Abbildung 7 zeigt die bevorzugte Drainierung der Melanome abhängig von der Lokalisation. Die Tabelle 5 fasst die unterschiedlichen Operationsmethoden mitsamt den Erweiterungen zusammen.

**Tabelle 5:** Radikalität der LAD lokalisationsabhängig, adaptiert Pflugfelder (11)

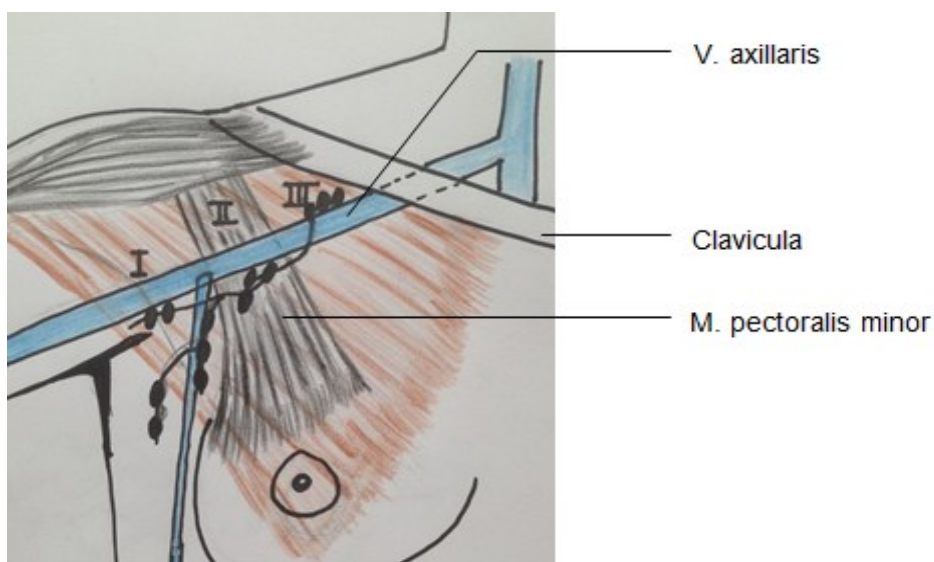
Area	Extent	Extension
Head/neck region	Modified radical neck dissection (MRND)	Superficial (lateral, nerve-conserving) parotidectomy Posterolateral neck dissection (retro-auricular, suboccipital LN groups, lateral neck triangle, parts of level II–IV dorsal of internal jugular vein)
Axillary (upper extremities, trunk)	Level I -III, depending on the site of the primary tumor	
Inguinal (lower extremities, trunk)	Femoral triangular lymph nodes	Iliacal and obturator lymph nodes

### 1.2.3.1 Axilläre LAD

Primäre Tumore der oberen Extremität bzw. des Stammes drainieren meist in die axillären Lymphknoten, sind somit der axillären Lymphadenektomie vorbehalten (11, 113). Nur eine Minderheit der Patienten mit Melanomen der oberen Extremität bzw. des Stammes zeigen einen lymphatischen Abstrom in die zervikale Lymphregion, vorzugsweise in die Level IV und Vb (siehe Abb. 12). Das aktuelle Dissektionsprotokoll der Halslymphknoten-Level II bis V mit oder ohne Erweiterung zur suboccipitalen Region bei Patienten mit positiven SLN scheint ausreichend zu sein (114).

Die meisten Autoren stimmen überein, dass das Ausmaß der axillären LAD die Level I, II und III nach Berg der axillären Lymphknotenbahn beinhalten soll. Hierzu gehören die axillären Lymphonoduli:

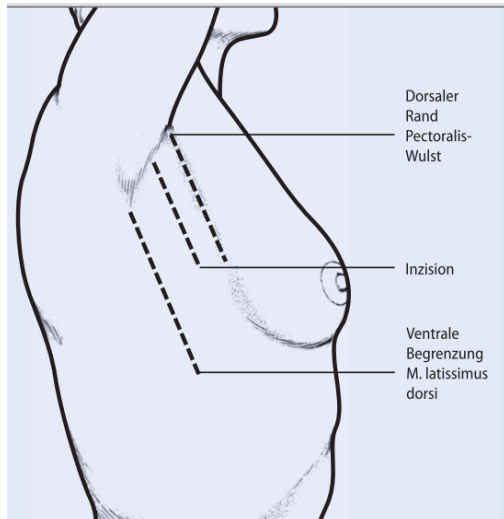
- Lnn. axillares lateralis
- Lnn. axillares pectoralis
- Lnn. axillares subscapularis
- Lnn. axillares centralis subpectoralis
- Lnn. axillares apicalis (4, 9, 113, 115).



**Abbildung 8:** Schema - axilläre LAD, selbst skizziert in Anlehnung an Waldeyer – Anatomie des Menschen (116)

Der Musculus pectoralis minor dient als Leitstruktur für die Einteilung der verschiedenen axillären Level:

- Level I: lateral des musculus pectoralis minor
- Level II: dorsal des Muskels
- Level III: medial des Muskels und kranial der Vena axillaris. (11, 113)



Die Faszie der umgebenden Muskeln kann während der LAD generell erhalten werden und daraus resultiert eine geringere Inzidenz permanenter Ödeme mit keinem erhöhten Risiko eines Rezidivs (117).

**Abbildung 9:** Inzision bei der axillären LAD, adaptiert von Oertli et al. (113)

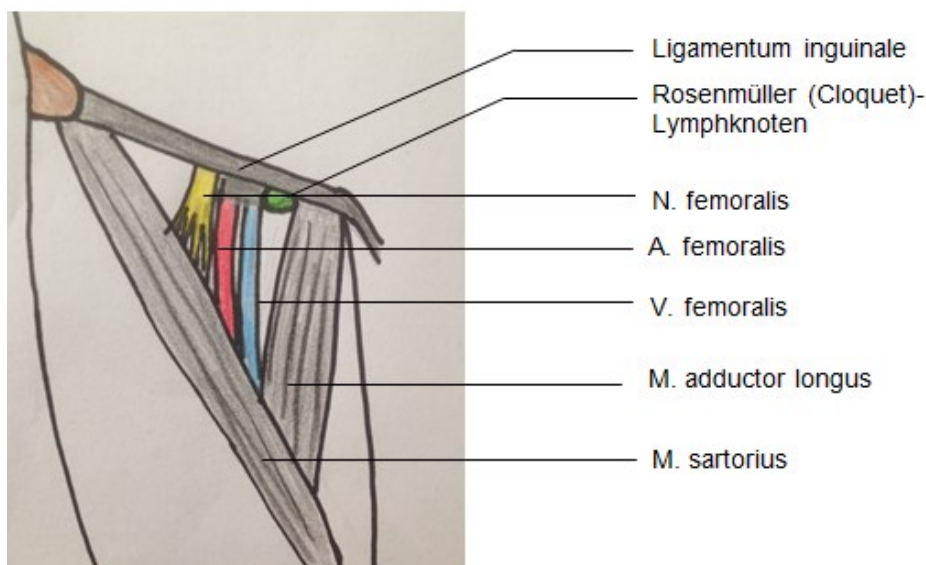
Die Begrenzung der axillären Dissektion ist kranial die A./V. axillaris, kaudal der vierte Intercostalraum, dorsal begrenzt der ventrale Rand des Musculus latissimus dorsi und die mittlere Grenze bilden die Mm. intercostalii und der M. serratus anterior (9, 113). Der Nervus thoracicus longus, der N. thoracodorsalis und der N. pectoralis lateralis sind nach Möglichkeit zu schonen und zu erhalten (113, 115, 118).

Bei klinisch palpablen Metastasen führte in einer Studie von Kretschmer die Lymphadenektomie zu einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, jedoch zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens (118). Die Level III Dissektionen sind mit einer höheren Komplikationsrate vergesellschaftet (11).

### 1.2.3.2 Inguinale LAD

Die inguinale Lymphadenektomie ist den Tumoren der unteren Extremität, des Stammes und der Hüftregion vorbehalten (11).

Die oberflächlichen, auch epifaszialen Lymphknoten genannt, sind einerseits als horizontaler Zug (tractus horizontalis) parallel zum Leistenband (= superficial inguinal lymph nodes) und andererseits als vertikaler Zug (tractus verticalis) im Verlauf der V. saphena magna bevor sie durch die fossa ovalis femoris in die V. femoralis mündet (= superficial femoral lymph nodes), angeordnet. Diese oberflächlichen Lymphknotenstationen stehen mit den tiefen femoralen oder inguinalen Lymphknoten durch die Fascia cribrosa in Verbindung und geben die Lymphe dorthin ab. Diese tiefen Lymphknoten sind immer in der Fossa ovalis medial der Femoralisvene gelegen (4, 9, 119).



**Abbildung 10:** Schema des femoralen Dreiecks, selbst skizziert in Anlehnung an Waldeyer – Anatomie des Menschen (116)

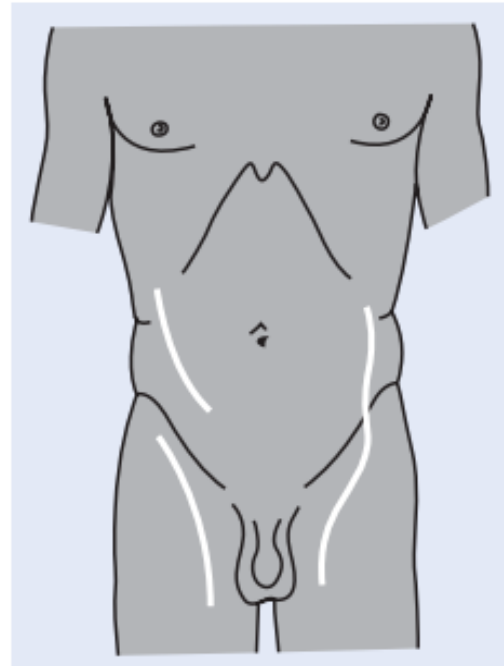
Die inguinale LAD umfasst das gesamte femorale Dreieck unterhalb des inguinalen Ligaments, welches von der Spina iliaca anterior superior zum Tuberculum pubicum zieht. Als Begrenzung dient kranial das Ligamentum inguinale, lateral der mediale Teil des M. sartorius, medial die laterale Grenze des M. adductor longus. Die kaudale Begrenzung bildet die in etwa 15 cm unterhalb der Einmündung der V. saphena magna in den Hiatus saphenus durch die Fascia cribrosa gelegene Stelle, was in etwa der Höhe des Adduktorenkanals im oberen Oberschenkeldrittel entspricht (9, 11, 119-122). Der Boden der inguinalen/femoralen (= oberflächlichen) LAD definiert die Fascia lata. Eine Entfernung der

tiefen Lymphknoten bedarf einer Dissektion unter diese Faszie und die Eröffnung des Ligamentum inguinale (11).

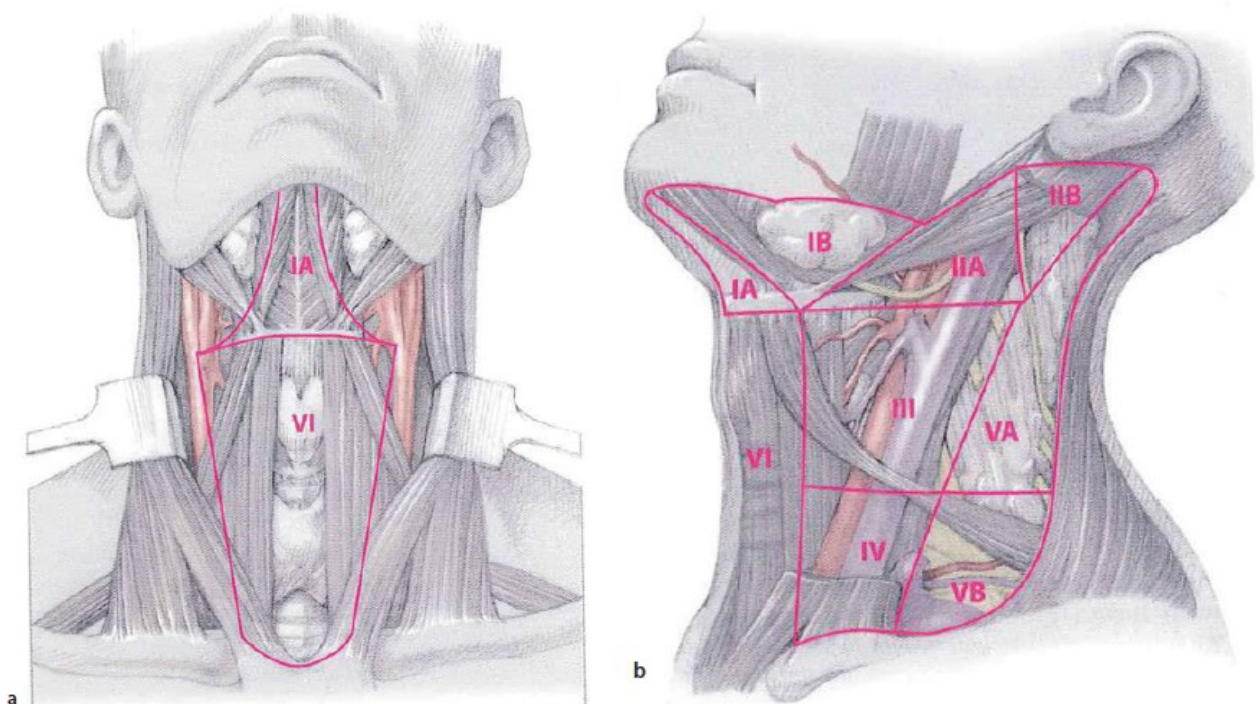
Ein Sartorius–Transpositions-Muskellappen soll unter ungünstigen Umständen in Betracht gezogen werden, wenn zu wenig Weichgewebe für die Deckung der inguinalen Gefäße vorhanden ist (11). Der Erhalt der Fascia lata und der V. saphena magna soll wegen der möglichen Reduktion von Komplikationen in Betracht gezogen werden (121, 123).

**Abbildung 11:** Inzisionen bei der inguinalen LAD, adaptiert (10)

Der Cloquet'sche, auch Rosenmüller'sche Lymphknoten genannt, dient als Bindeglied der inguinalen mit der iliakalen Lymphknotenregion (120). Der pathologische Status des Cloquet Lymphknotens reflektiert signifikant den LN-Status der iliakalen Lymphknoten und soll bei Positivität eine iliakale LAD nach sich ziehen. Die Sensitivität wurde in der Studie von Shen et al. mit 82 % für die Vorhersage einer iliakalen Lymphknotenbeteiligung festgestellt (82, 124).



### 1.2.3.3 Zervikale LAD



**Abbildung 12:** Level der Halslymphknoten- a) ventrale Ansicht b) laterale Ansicht, adaptiert (125)

Die Einteilung der Halslymphknoten erfolgt nach der Level-Klassifikation nach der überarbeiteten Version durch das „*Committee for Neck Dissection Classification*“ unter Robbins. Die retroaurikulären, subokzipitalen, parotidealen und retropharyngealen Lymphknoten werden jedoch hier nicht erfasst (126, 127).

#### Level-Einteilung nach Robbins

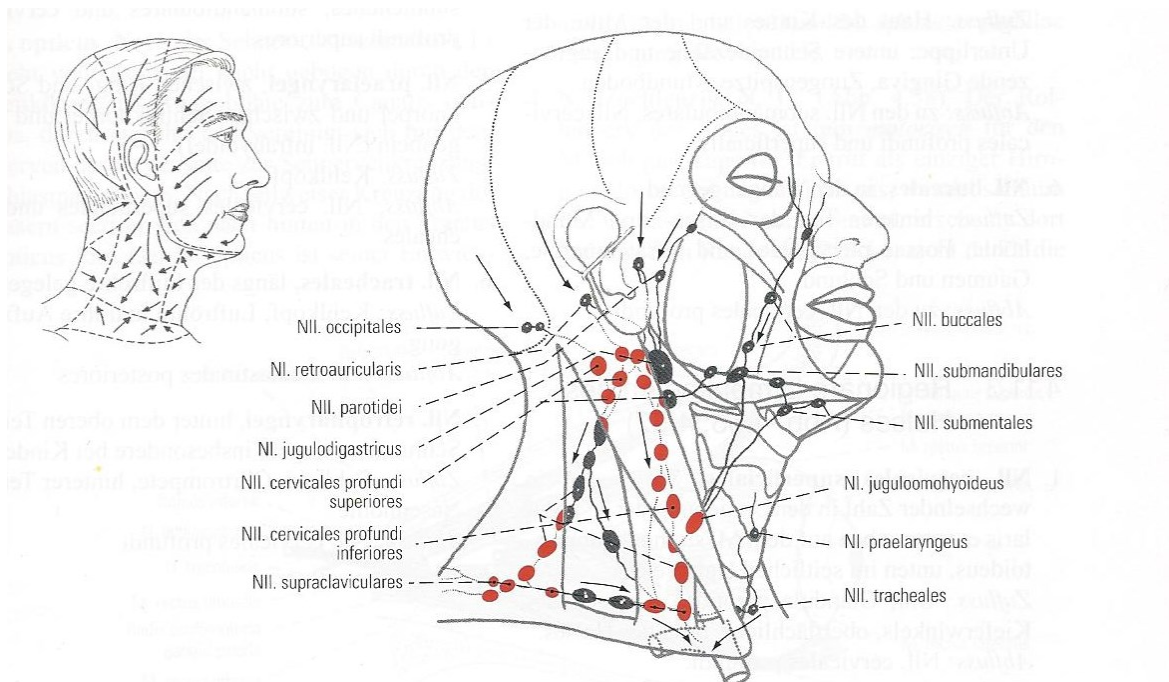
- Ia: submentale Gruppe
- Ib: submandibuläre Gruppe
- Ila: }  
- Iib: } Kraniojuguläre Gruppe: Unterteilung durch den N. accessorius
- III: mediojuguläre Gruppe
- IV: kaudojuguläre Gruppe
- Va: }  
- Vb: } Hinteres Halsdreieck
- VI: Gruppe des vorderen Kompartments (125, 127)

Das kutane maligne Melanom der Kopf-Halsregion tendiert einerseits in die Parotisregion und andererseits in die zervikalen Lymphknotengruppen zu metastasieren. Zur genauen Darstellung des Lymphdrainagemusters dient die Lymphoszintigraphie (11).

Die modifizierte radikale Halslymphknotendisektion (= MRND) ist eine komplette Entfernung der ipsilateralen Lymphknoten der Level I-V zwischen dem Mandibularrand und der Clavicula unter Erhalt des Musculus sternocleidomastoideus, Vena jugularis interna und des Nervus accessorius. Die selektive Neck Dissektion (= SND) sieht die Entfernung von mindestens 2, aber weniger als 5 der zervikalen Level vor. Der Umfang wird durch die Benennung der Level und Sublevel gekennzeichnet (125).

Eine Erweiterung wäre die zusätzliche laterale (= superfizielle) Fazialisnerv-erhaltende Parotidektomie (ERND = erweiterte radikale Lymphknotendisektion). Die radikale Neck-Dissektion (= RND) und zusätzliche Entfernung von Lymphknotengruppen (z.B. parotideale Lymphknoten) oder Strukturen (z.B. Glandula parotis, N. hypoglossus, A. carotis externa, äußere Haut), die bei der RND nicht erfasst werden (125).

Die radikale Neck Dissektion inkludiert ebenfalls die Entfernung der Vena jugularis interna, den Nervus accessorius, und/oder des Musculus sternocleidomastoideus. Letztgenannte Operationstechnik soll nur mehr bei einer Infiltration der erwähnten Strukturen, bei Vorhandensein großer oder nicht zu entfernenden Metastasen oder bei Re-Dissektionen durchgeführt werden (115, 125). Bei Melanomen der Kopfregion ist das Ausmaß der Lymphadenektomie abhängig von der Lokalisation des Primärtumors (11).



**Abbildung 13:** Lymphabfluss des Kopfes, adaptiert von Waldeyer – Anatomie des Menschen (116)

Primäre kutane Melanome, welche frontal/parietal, temporal, fronto-lateral, buccal, und in der auriculären Region gelegen sind, ist eine laterale Parotidektomie in Kombination mit einer MRND (= ERND) vorgesehen. Bei Tumoren der Kinn- und Halsregion ist für gewöhnlich eine Parotidektomie nicht notwendig und so hat sich hier als Standard die MRND oder die SND I–IV etabliert. Okzipital und parietal gelegene Melanome erfordern eine posterolaterale Neck Dissektion (11).

Das Wiederauftreten des Tumors im zervikalen Bereich lag in der Studie von O'Brien bei 14 % nach radikaler, bei 0 % nach der modifizierten und 23 % nach der selektiven Dissektion. Dies zeigt uns die Effektivität der modifizierten radikalen Neck Dissektion bei der Tumorkontrolle in der selektiven Patientengruppe. Die SND scheint weniger effektiv zu sein und bedarf weiterer Studien (81).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienziele**

- Erfassen der mit Lymphadenektomie assoziierten Morbidität
- Erfassen der Risikofaktoren für punktionswürdige Serome
- klinische Umsetzung/Anwendbarkeit:
  - Empfehlung/Überarbeitung des Drainage-Protokolls

### **2.2 Studiendesign**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patienten, die eine Lymphadenektomie an der Klinischen Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie des Universitätsklinikums Graz im Zeitraum von Jänner 2005 bis Oktober 2013 erhielten. Das Patientenkollektiv bestand – unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien – aus 219 Patienten. Davon waren 116 männlichen (53 %) und 103 Patienten weiblichen (47 %) Geschlechts. Das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose des kutanen Melanoms betrug 57,2 (im Bereich von 18,0 bis 86,6) Jahren, zum Zeitpunkt der Lymphknotendisektion 58,5 (im Bereich von 18,1 bis 87,5) Jahre und zum Studienende 61,7 (im Bereich von 20,6 bis 89,5) Jahre.

Die Studie wurde interdisziplinär an der Klinischen Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie und an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie ins Leben gerufen. Der Cut-off des Nachbeobachtungszeitraumes wurde mit 13.10.2013 als Stichtag definiert.

#### **2.2.1 Einschlusskriterien**

In die retrospektive Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die seit 2005 folgende Eigenschaften aufwiesen:

- histologisch gesicherte Diagnose des malignen Melanoms
- eine Lymphadenektomie an der Plastisch Ästhetischen und Rekonstruktiven Chirurgie Graz

Die Indikation hierfür wurde einerseits durch eine zuvor positive SLNB (58,90 %, n=129) gestellt oder aufgrund einer entsprechenden Klinik und/ oder suspektem Ergebnis in der Bildgebung (41,10 %, n=90).

### **2.2.2 Therapeutisches Prozedere**

Die Patienten erhielten die Standard-Behandlung gemäß den derzeitigen Leitlinien:

- weite Exzision mit den empfohlenen Sicherheitsabständen abhängig von der Breslow-Tumordicke
- bei unzureichendem Sicherheitsabstand (SA) erfolgte eine Nachexzision
- Durchführung einer SLNB bei Breslow-Tumordicken  $\geq 1$  mm oder unter gewissen Umständen bei  $< 1$  mm (z.B. bei Mitosen  $\geq 1/\text{mm}^2$ )
  - o Bei einem SLNB-positiven Ergebnis folgte eine LAD, wohingegen bei einem
  - o SLNB-negativen Befund die „*wait and see*“-Strategie mit engmaschigen Kontrollen angewandt wurde.
- Bei Vorhandensein eines Metastasierungsverdachts in die regionäre Lymphknotenregion erfolgte eine sofortige LAD und wurde in dieser Arbeit als „therapeutische“ Indikation deklariert.

Die Lymphadenektomie wurde in der etablierten üblichen standardisierten Technik durchgeführt und umfasste die zervikale, axilläre, inguinale und iliakale Region bzw. in einzelnen Fällen eine Kombination aus diesen.

### **2.2.3 Erhobene Parameter**

Um die Effektivität der Lymphadenektomie zu evaluieren, wurde die Morbidität unter Zuhilfenahme einer „modifizierten“ Clavian Dindo Klassifikation erhoben (128).

Grade	Definition
Grad I	Jegliche Abweichung vom postoperativen Verlauf ohne den Gebrauch von pharmakologischer Therapie oder chirurgischer, endoskopischer und radiologischer Intervention Erlaubt: Medikamente (Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie). Dieser Grad inkludiert Wundinfektionen, die am Patientenbett geöffnet wurden. *
Grad II	Verwendung von anderen Medikamenten als die in Grad I erwähnten. Bluttransfusion und totale parenterale Ernährung werden ebenso zu diesem Grad gezählt. **
Grad III	Erfordert eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention
IIIa	Intervention nicht unter Allgemeinanästhesie
IIIb	Intervention unter Allgemeinanästhesie
<p>* dazu zählen ebenso Serompunktionen, da diese ambulant ohne jegliche Anästhesie durchgeführt werden können. ** dieser Grad enthält Antibiotika und somit jegliche Wundinfektion.</p>	

**Tabelle 6:** Clavian Dindo Klassifikation, adaptiert und modifiziert nach Slankamenac et al. (128)

Zur besseren Veranschaulichung wurden die Komplikationen weiters in spezifische Klassen untergliedert:

Minor-Komplikation, welche eine konservative Therapie erforderten: vermehrte Sekretion, Serom, Hämatom, Fistel, Wundheilungsstörung (beinhalten Wunddehiszenzen, geringe Wundheilungsstörungen, Nekrosen usw.), hypertrophe Narbe, Narbenkontraktur mit anschließender Physiotherapie, Lymphödem, Sensibilitätsstörung und Rötung/ Infektion/Abszess – mit Antibiose.

Major-Komplikation, die eine chirurgische Therapie benötigten: Revision/ Nekrektomie/ Sekundärnaht, operative Hämatomausräumung/ Blutstillung und Narbenhernie/ Herniotomie.

Das derzeitige Protokoll bei Drainagen sieht für den Redonzug folgende Voraussetzung vor:

- Fördermenge < 30 ml innerhalb der letzten 24 Stunden
- spätestens am 14. postoperativen Tag

Die Parameter zur Erhebung der Drainagen-Fördermengen waren:

- eine tageweise Aufschlüsselung der Redonfördermengen
- die letzte 24-Stunden-Messung
- die Gesamtmenge in ml
- Datum der Redonentfernung bzw. Gesamtreonoliegedauer

Da das Serom die häufigste Komplikation darstellt, sollte dies in dieser Arbeit näher analysiert werden. Serome wurden als palpable oder in der Sonographie vorhandene Flüssigkeitsansammlung der lymphadenektomierten Seite mit oder ohne anschließende Serompunktion definiert.

#### Serompunktionen nach Redonzug<sup>10</sup>:

- Serome wurden unter folgenden Aspekten punktiert: Sensibilitätsausfälle aufgrund Verdrängungssymptomatik, große, schmerzhaft, gespannte, an der Hautoberfläche gerötete Serome oder auf Wunsch des Patienten.
- Kleine asymptomatische Serome wurden als nicht punktionswürdig erachtet, da sie sich mit der Zeit selbst resorbierten.

Für die Serompunktionen wurde weder eine lokale Anästhesie noch eine prophylaktische Antibiotikagabe verwendet. Aufgrund dieser Tatsache wurde der Eingriff gemäß der Clavian-Dindo Klassifikation überwiegend zum Grad I bzw. bei Rötung und lokaler Entzündung in Einzelfällen auch zum Grad II gezählt.

Zur Evaluierung, ob gewisse Komorbiditäten in der Krankenvorgeschichte der Patienten eine punktionswürdige Serombildung förderten, wurden diese aus den Ambulanzkarten erhoben.

Das Ergebnis der Sentinel-Lymphknotenbiopsie wurde einerseits mittels der N-Kategorie der TNM-Klassifikation nach AJCC 2009 quantitativ und andererseits mittels der Starz-Klassifikation qualitativ erhoben.

---

<sup>10</sup> Erhebung an Universitätsklinikum Graz

N		Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten	Tumorlast im Lymphknoten
NX		X	Lymphknoten, welche nicht aufgefunden werden konnten
N0		0	Keine regionäre Metastasierung
N1a	N0 (i+)		immunhistochemisch isolierte Tumorzellen, Cluster $\leq 0,2$ mm
	N1a	1	Mikrometastasen*
N1b	Makrometastasen <sup>+</sup>		
N2a		2-3	Mikrometastasen*
N2b			Makrometastasen <sup>+</sup>
N2c			In-transit oder Satelliten-Metastasen ohne metastatisch befallene Lymphknoten.
N3		> 4, metastasierte LNN, Satelliten oder In-Transit Metastasen + LN-Befall	

\* Mikrometastasen = nach SLNB diagnostiziert.  
<sup>+</sup> Makrometastasen = definiert als klinisch detektierte Metastasen

Glossar:  
LN = ein Lymphknoten  
LNN= mehrere Lymphknoten

**Tabelle 7:** N-Kategorie der TNM-Klassifikation nach AJCC 2009, modifiziert nach Balch et al. (15)

Starz-Klassifikation		d = Tiefe der Invasion	n = Anzahl der positiven Areale
S I	äußerst peripherer Befall	$d \leq 0,3$ mm	$1 < n < 2$
S II	mittlerer Befall	$d = 0,3$ bis $\leq 1$ mm	$n > 2$
S III	tiefer Befall	$d > 1$ mm	

**Tabelle 8:** Starz-Klassifikation, adaptiert von (26, 27)

## 2.3 **Datensammlung**

Die Daten wurden mithilfe der „Medocs“<sup>11</sup>-Datenbank des Universitätsklinikums Graz gesammelt, welche die gesamte Krankengeschichte der Patienten beinhaltet. Zur Datenerhebung dienten Ambulanzkarten, Operationsberichte und Arztbriefe. Die Informationen wurden anonymisiert in einem elektronischen Datenanalyseprogramm (Microsoft Excel 2010<sup>®</sup>, Microsoft, Redmond, USA) gesammelt.

## 2.4 **Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 21<sup>®</sup> und R 3.0.2 (www.r-project.org) und der Pakete mutoss 0.1-8 und isotone 1.0-1. Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mithilfe des nichtparametrischen Tests – Kolmogorov-Smirnov-Test. Die Erhebung der Morbidität bzw. aller Häufigkeiten erfolgte unter Zuhilfenahme der deskriptiven Statistik, statistische Signifikanzen wurden mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt. Der Zusammenhang der Komorbiditäten mit der Inzidenz eines punktionswürdigen Seroms wurde mittels logistischer Regression durchgeführt. Die tageweise Aufschlüsselung der Fördermengen in Korrelation mit der Punktion wurde mittels Spearman-Korrelationstest durchgeführt. Zusätzlich wurde die Wahrscheinlichkeit für eine Serompunktion geschätzt unter der Annahme, dass diese Wahrscheinlichkeit monoton zunimmt. Dazu wurde *pool adjacent violators algorithm* (PAVA) angewendet. Die p-Werte von  $\leq 0,05$ , die der Irrtumswahrscheinlichkeit entsprechen, wurden als statistisch signifikant definiert. Für Fragestellungen, für die mehrere Tests berechnet wurden, wurde die Signifikanzschwelle Bonferroni-korrigiert. Die Korrektur besteht darin, dass die Signifikanzschwelle durch die Anzahl der Tests dividiert wird. Dadurch wird die familienweise Fehlerwahrscheinlichkeit eingehalten; das heißt, dass die Wahrscheinlichkeit für ein falsch positives Testergebnis unter allen Teiltests kleiner als die Irrtumswahrscheinlichkeit 0,05 ist. Wenn zumindest einer der multiplen Tests signifikant ist, wurden mit der Hochbergprozedur gegenüber der Bonferroni Methode leicht verbesserte Signifikanzschwellen berechnet.

---

<sup>11</sup> Medocs = medizinisches pflegerisches Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk

### 3 Ergebnisse – Resultate

#### 3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv erhielt im Mittel zwei Voroperationen (von 0 bis 12). Gemäß den Einschlusskriterien erfolgte eine Lymphadenektomie aufgrund einer vorangegangenen positiven SLNB (58,90 %, n=129) oder einer entsprechenden Klinik u./o. einem radiologisch suspektem Befund (41,10 %, n=90).

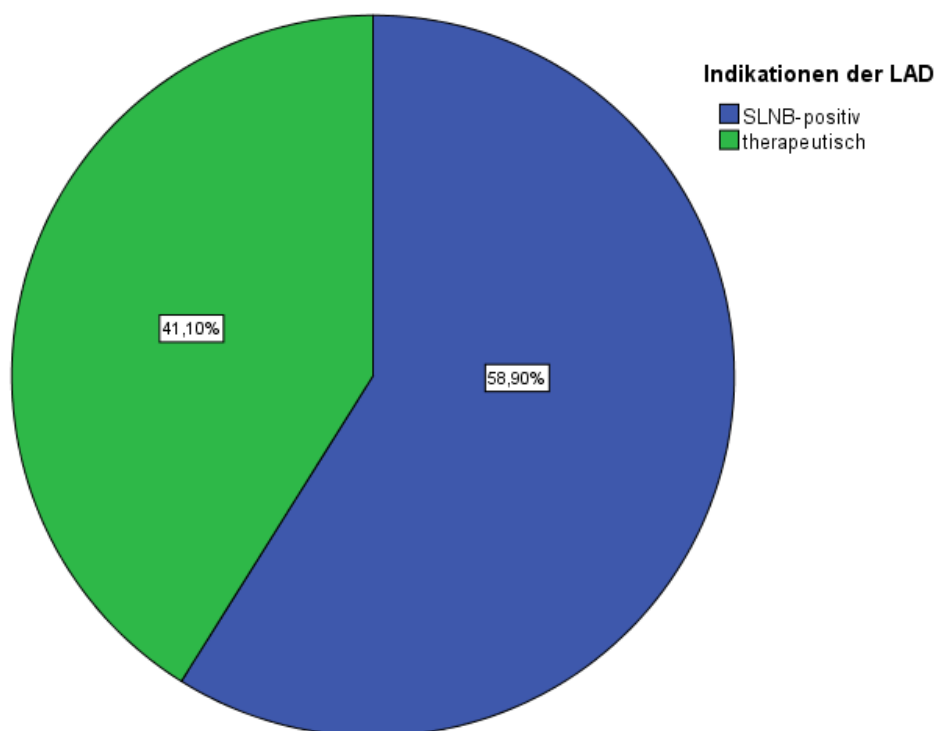
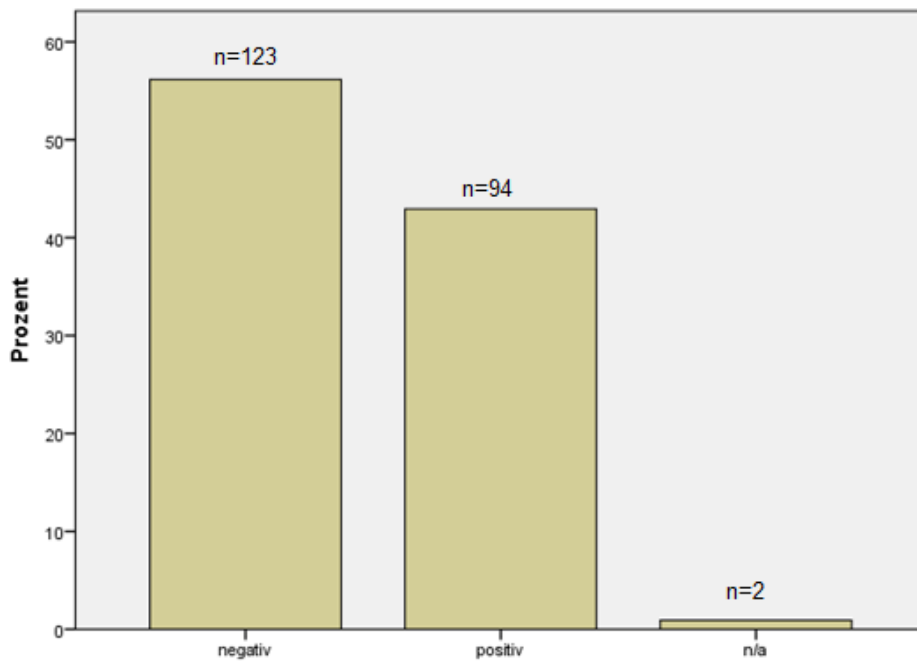
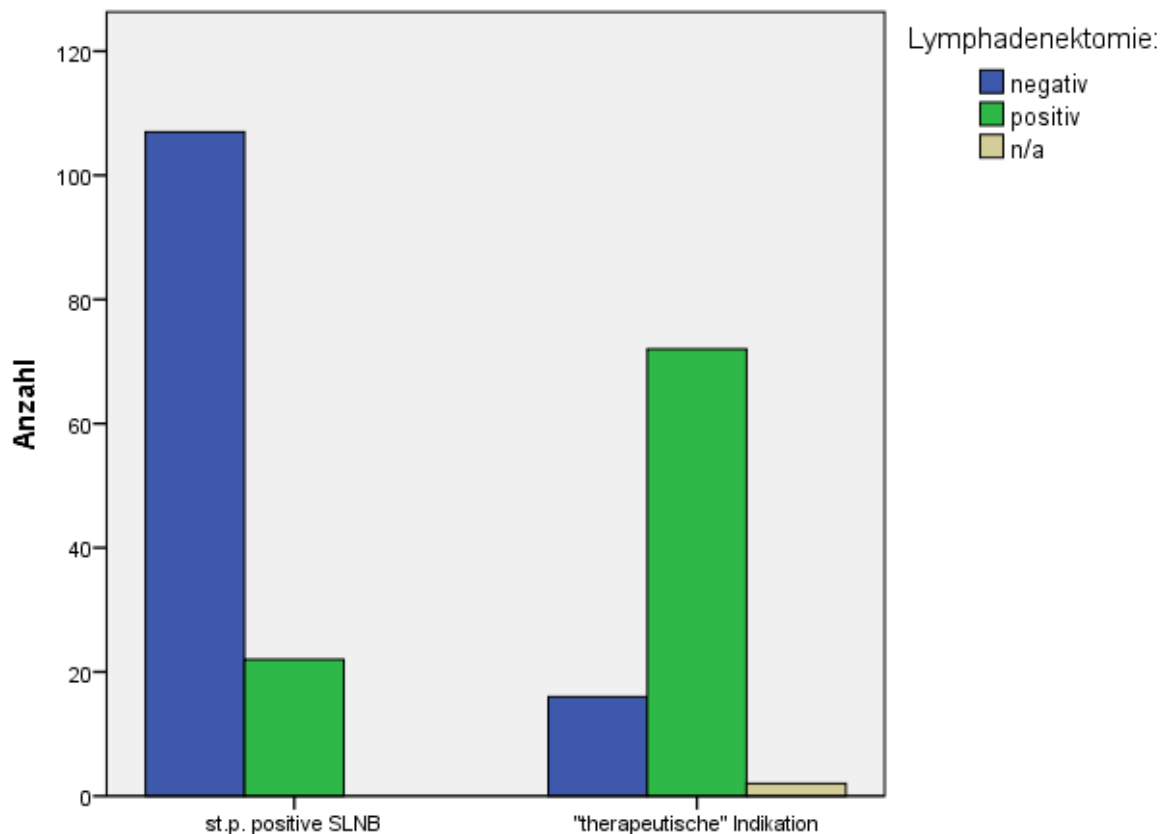


Abbildung 14: Indikationen der Lymphadenektomie



**Abbildung 15:** Lymphadenektomie-Befund

Diese Abbildung zeigt die festgestellten LAD-Befunde. Sie waren in 56,2 % (n=123) der Fälle negativ, bei 42,9 % (n=94) der Fälle positiv, von 0,9 % (n=2) waren die histologischen Daten nicht verfügbar.

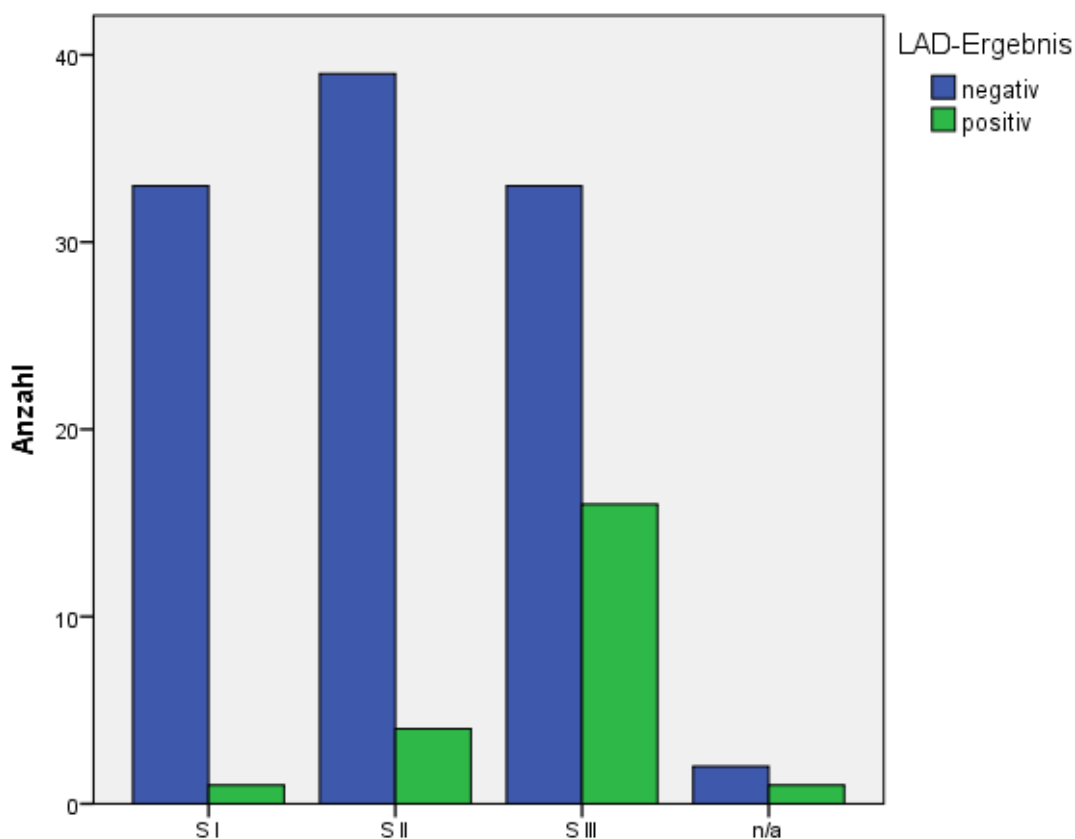


**Abbildung 16:** Lymphadenektomie-Befund in Abhängigkeit von der LAD-Indikation

Der Abbildung 16 kann man entnehmen, dass ein Großteil der positiven Befunde auf die LAD mit klinisch eindeutigen Zeichen zurückzuführen war (76,6 %; n=72 versus 23,4 %; n=22 bei Patienten mit positiver Sentinel-Lymphknotenbiopsie). 17,8 % (n=16) der LAD mit therapeutischer Indikation hatten keine Metastasen im regionalen Lymphknotenareal vorzuweisen.

#### Subanalyse – nach positiver Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Eine Subanalyse des Patientenkollektivs mit positiver SLNB ergab eine additive Positivität der Lymphadenektomie in 17,1 % (n=22) der Fälle. Im Vergleich dazu hatten 82,9 % der Patienten (n=107) keine zusätzliche Metastasierung im regionären Lymphknotenareal vorzuweisen.

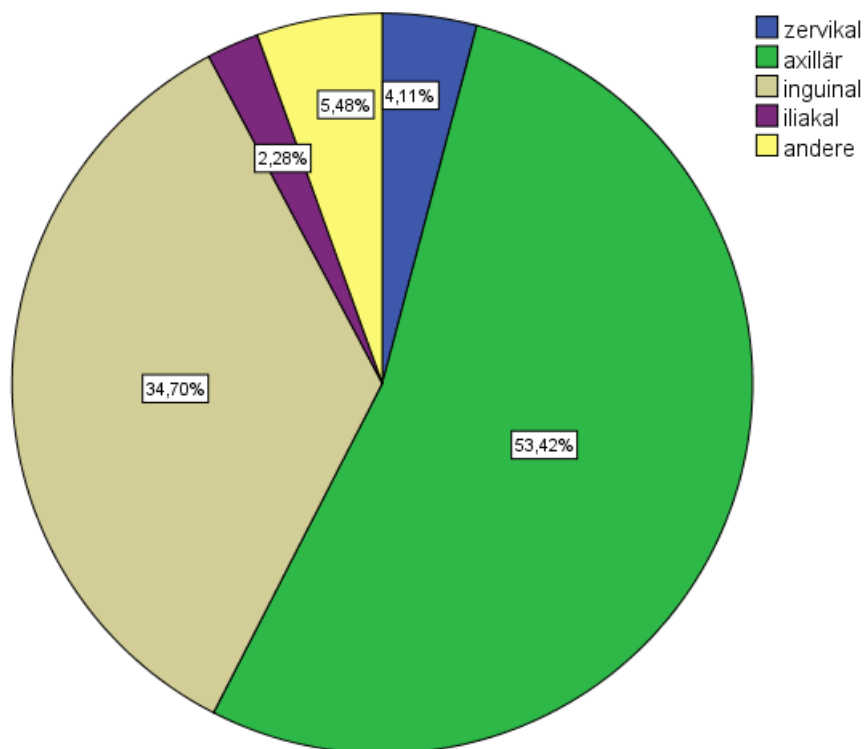


**Abbildung 17:** Starz-Klassifikation der Subanalyse (Patienten mit positiver SLNB; n=129) in Abhängigkeit vom LAD-Ergebnis

SI-Patienten hatten in 2,9 % (1/34), SII-Patienten in 9,3 % (4/43) und SIII-Patienten in 32,7 % (16/49) der Fälle eine additive metastatische regionale Lymphknotenbeteiligung in der Lymphadenektomie. Bei drei Patienten war die Starz-Klassifikation aufgrund mangelnder Daten nicht erhebbar.

### 3.2 Morbidität der Lymphadenektomie

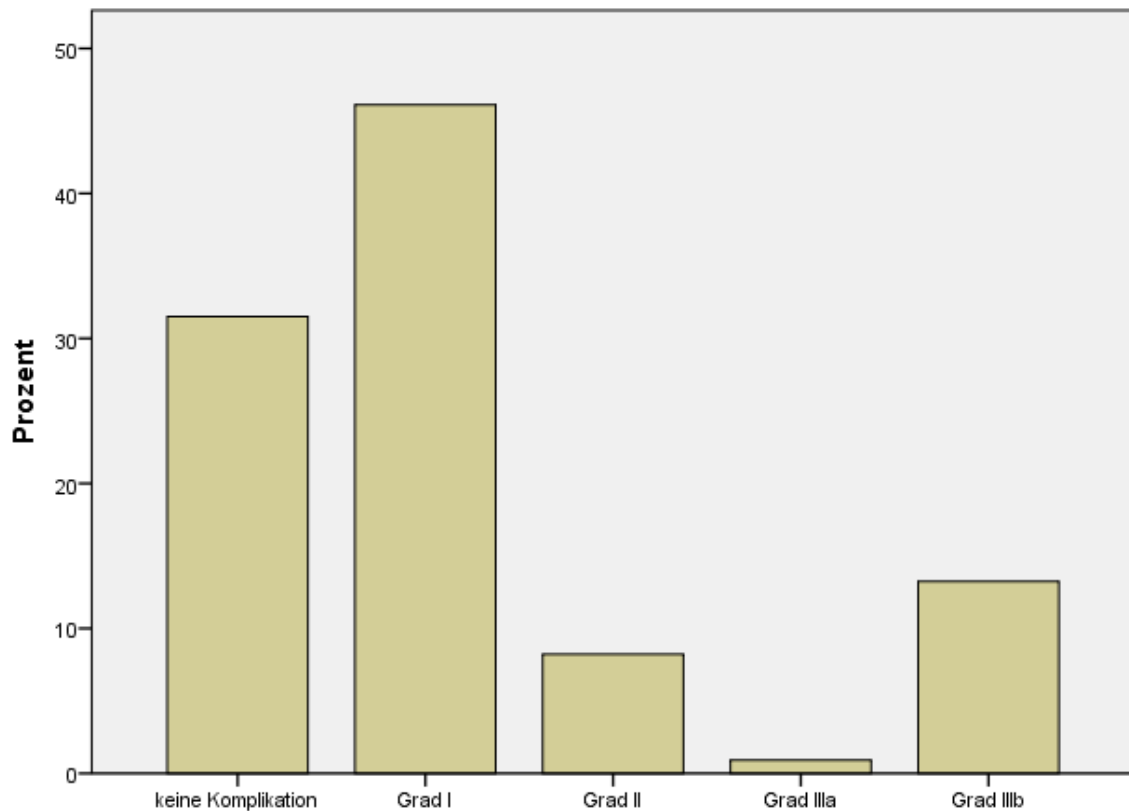
Die Lymphadenektomie erfolgte zum Großteil axillär (53,42 %, n=117) und inguinal (34,70 %, n=76). Die LAD wurde in 4,1 % (n = 9) der Fälle zervikal durchgeführt. 2,3 % (n=5) der Fälle bezogen sich auf die iliakale Region und 5,5 % (n=12) erhielten eine Kombination aus diesen und wurden als „andere“ definiert. Die Grafik 18 zeigt die Verteilung der Operationsarten.



**Abbildung 18:** Operationsart der LAD

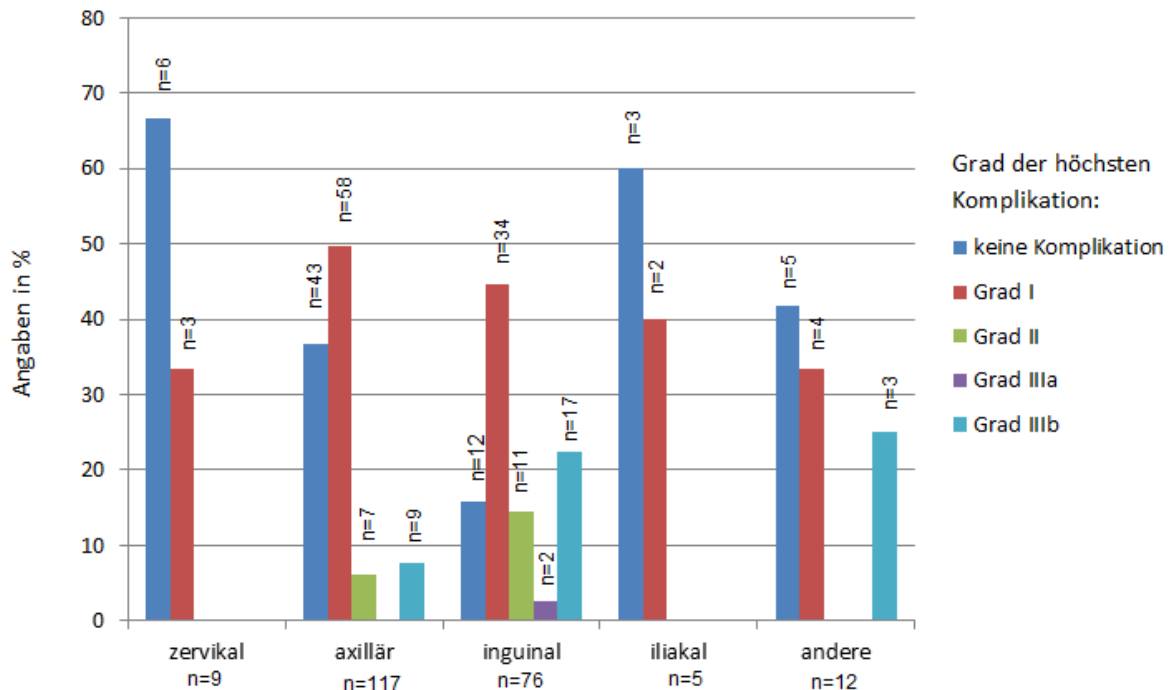
Die Komplikationsrate lag bei der vorliegenden Studie bei 67,6 % (n=148): 2 % (n=3) zervikal, 48,6 % (n=72) axillär, 43,2 % (n=64) inguinal, 1,4 % (n=2) iliakal und 4,7 % (n=7) andere. 32,4% (n=71) der Patienten wiesen keine Komplikation auf.

Gemäß der in dieser Studie verwendeten „modifizierten“ Clavian-Dindo-Klassifikation wurde die Komplikationsrate in Grade unterteilt.



**Abbildung 19:** Grad der höchsten Komplikation (Erhebung mittels der modifizierten Clavian-Dindo-Klassifikation)

Der Abbildung 19 kann man entnehmen, dass 46,1 % (n=101) eine Grad I-, 8,2 % (n=18) eine Grad II-, 0,9 % (n=2) eine Grad IIIa- und 13,2 % (n=29) eine Grad IIIb-Komplikation aufwiesen. In Bezug auf die Clavian-Dindo-Klassifikation betraf der Großteil der Komplikationen den Grad I, am zweithäufigsten fand man Grad IIIb-Komplikationen, die einer operativen Intervention bedurften. Der Grad II beinhaltetete alle Patienten mit Infektionen, die einer Antibiose bedurften, was in der Auswertung in 8,2 % (n=18) der Fälle vorkam. Der Grad IIIa beinhaltetete alle chirurgischen Eingriffe, die keiner allgemeinen Anästhesie bedurften.



**Abbildung 20:** Komplikationen in Abhängigkeit von der Operationsart der Lymphadenektomie

Eine Interpretation der zervikalen-, iliakalen- und Kombinationsoperationsart ist aufgrund mangelnder Fälle nicht möglich. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang sind die axilläre und inguinale Operationsart, die an der Plastisch Ästhetischen und Rekonstruktiven Chirurgie am häufigsten durchgeführt wurden. Die axilläre vs. inguinale Komplikationsrate betrug 61,5 % (72/117) vs. 84,2 % (64/76). Diese Abbildung zeigte jedoch einen Trend, dass die inguinale Lymphknoten-Dissektion mehr schwerwiegende Komplikationen, die einer chirurgischen Intervention bedurfte, aufwies. Zahlenmäßig ergaben sich bei der axillären Operationsart mehr Grad I-Komplikationen. Dies ist jedoch durch die Fallzahl-Verteilung erklärbar (axilläre vs. inguinale Fälle = 117 vs. 76). Die Grad IIIb-Komplikationen, die eine operative Intervention unter Allgemeinanästhesie bedurften, kamen inguinal in 22,4 % (17/76) und axillär in 7,7 % (9/117) der Fälle vor, die Grad IIIa-Komplikationen kamen nur nach der inguinalen LAD vor (2,6% (2/76)).

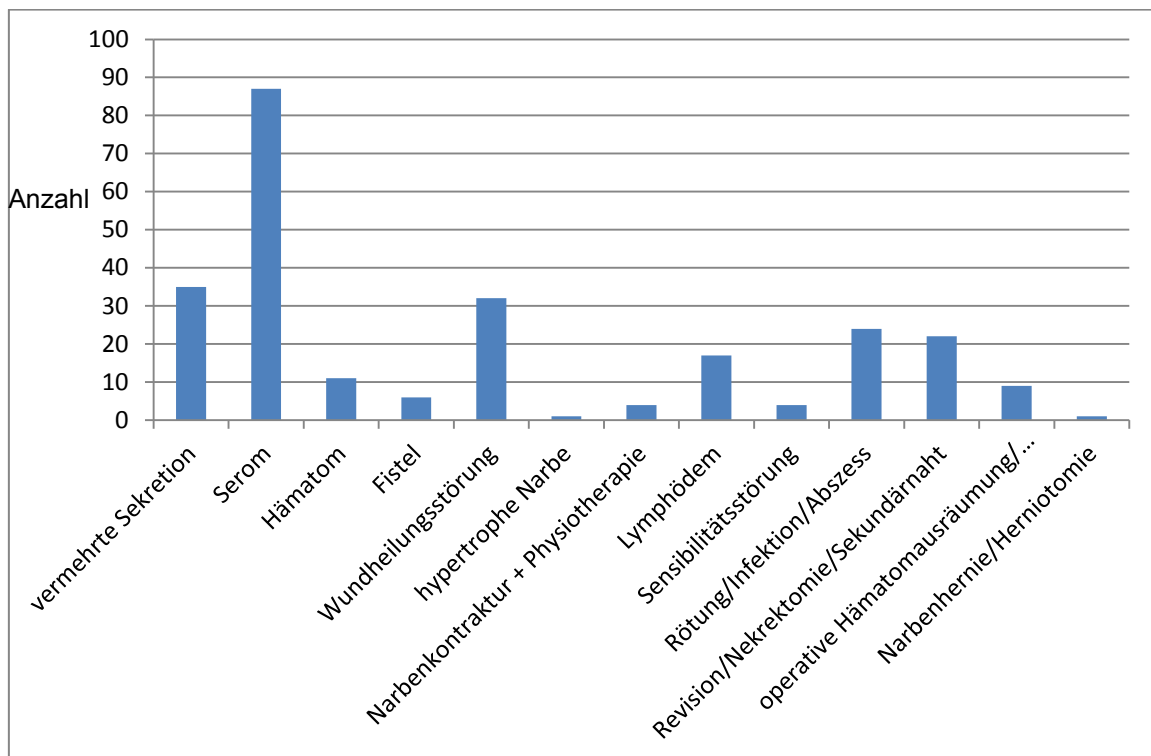
Zur besseren Veranschaulichung wurden die Komplikationen weiter aufgegliedert: einerseits in minor-Komplikationen, die eine konservative und major-Komplikationen, die eine chirurgische Intervention erforderten. Daraus lässt sich schließen, dass Erstgenannte (minor) dem Grad I und II, Zweitgenannte (major) dem Grad IIIa und IIIb entsprechen.

### Minor-Komplikationen

- Vermehrte Sekretion: 16 % (n=35)
- Serom: 39,7 % (n=87)
- Hämatom: 5 % (n=11)
- Fistel: 2,7 % (n=6)
- Wundheilungsstörung: 14,6 % (n=32)
- Hypertrophe Narbe: 0,5 % (n=1)
- Narbenkontraktur mit anschließender Physiotherapie: 1,8 % (n=4)
- Lymphödem: 7,8 % (n=17)
- Sensibilitätsstörung: 1,8 % (n=4)
- Rötung/ Infektion/Abszess – mit Antibiose: 11 % (n=24)

### Major-Komplikationen

- Revision/Nekrektomie/Sekundärnaht: 10 % (n=22)
- Operative Hämatomausräumung/ Blutstillung: 4,1 % (n=9)
- Narbenhernie/Herniotomie: 0,5 % (n=1)



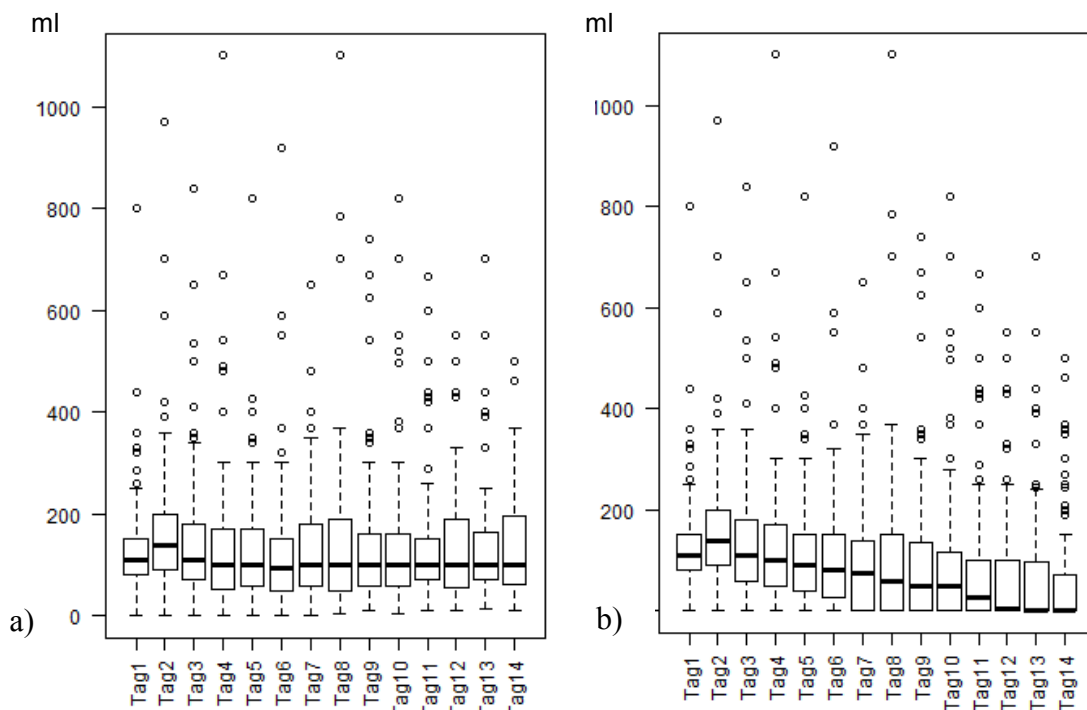
**Abbildung 21:** Aufgliederung der Komplikationen

### 3.3 Redon

Die Werte der Redonliegedauer waren normal verteilt. Da die Standardabweichung (4,27) relativ niedrig war, konnte man den Mittelwert, der anfällig für Ausreißer ist, als repräsentativ ansehen. Der Mittelwert, der Median, die 25. Perzentile und die 75. Perzentile betragen 10,9 (im Bereich von 1 bis 31); 12; 7,75 und 14 Tage.

Die Gesamtmenge der Drainagenförderung lag im Mittel bei 1423 ml (im Bereich von 20 bis 13460 ml). Da die Standardabweichung erhöht war (1549,61) konnte man den Mittelwert nicht als repräsentativ ansehen und so ergaben sich für die 25. Perzentile, den Median und die 75. Perzentile gerundet: 445; 1060 und 1984 ml.

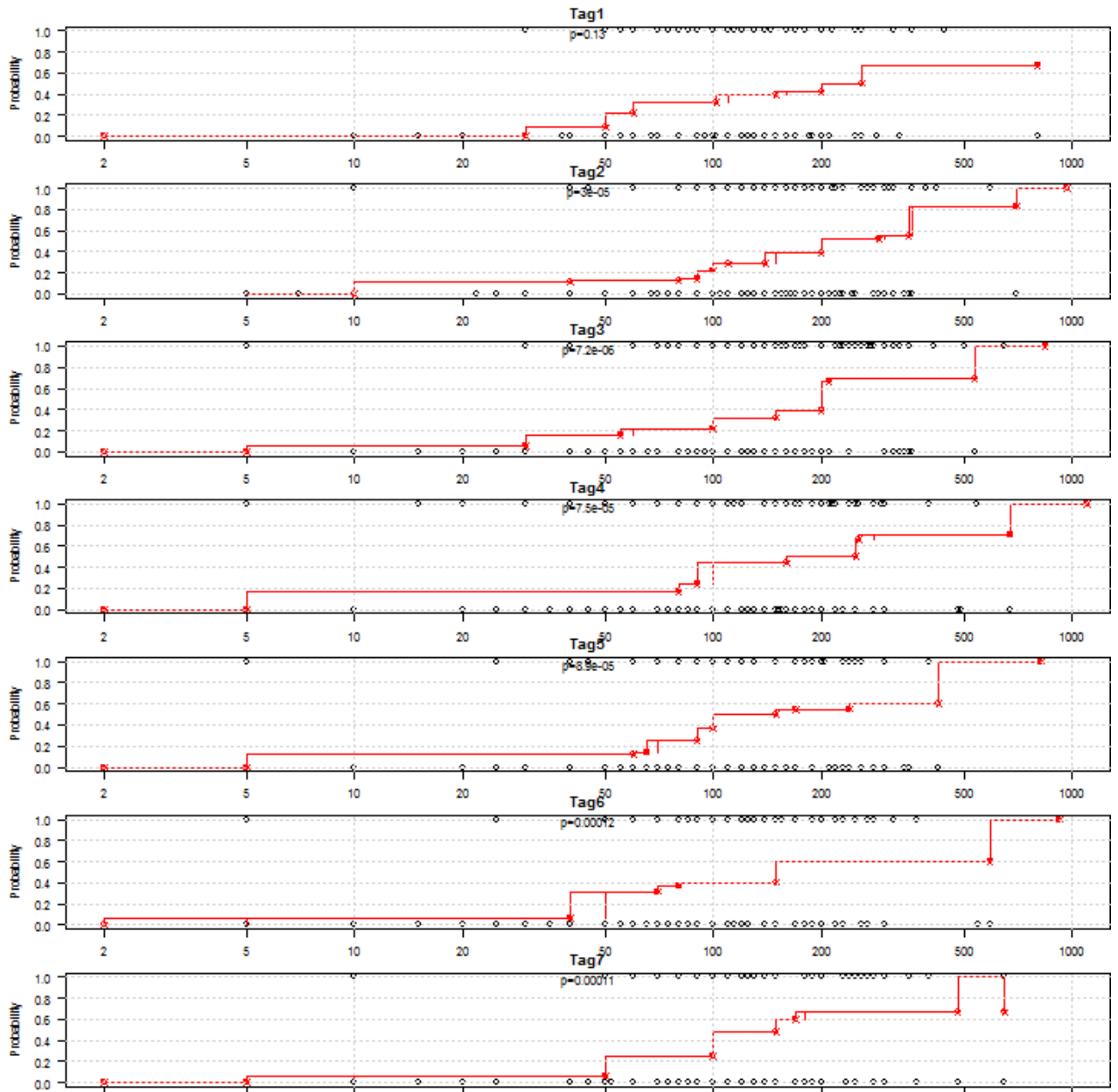
Die letzte 24-Stunden-Messung betrug im Mittel 82,70 ml (im Bereich von 0 bis 700), die 25., 50. (Median) und 75. Perzentile ergaben: 20, 50 und 100 ml.

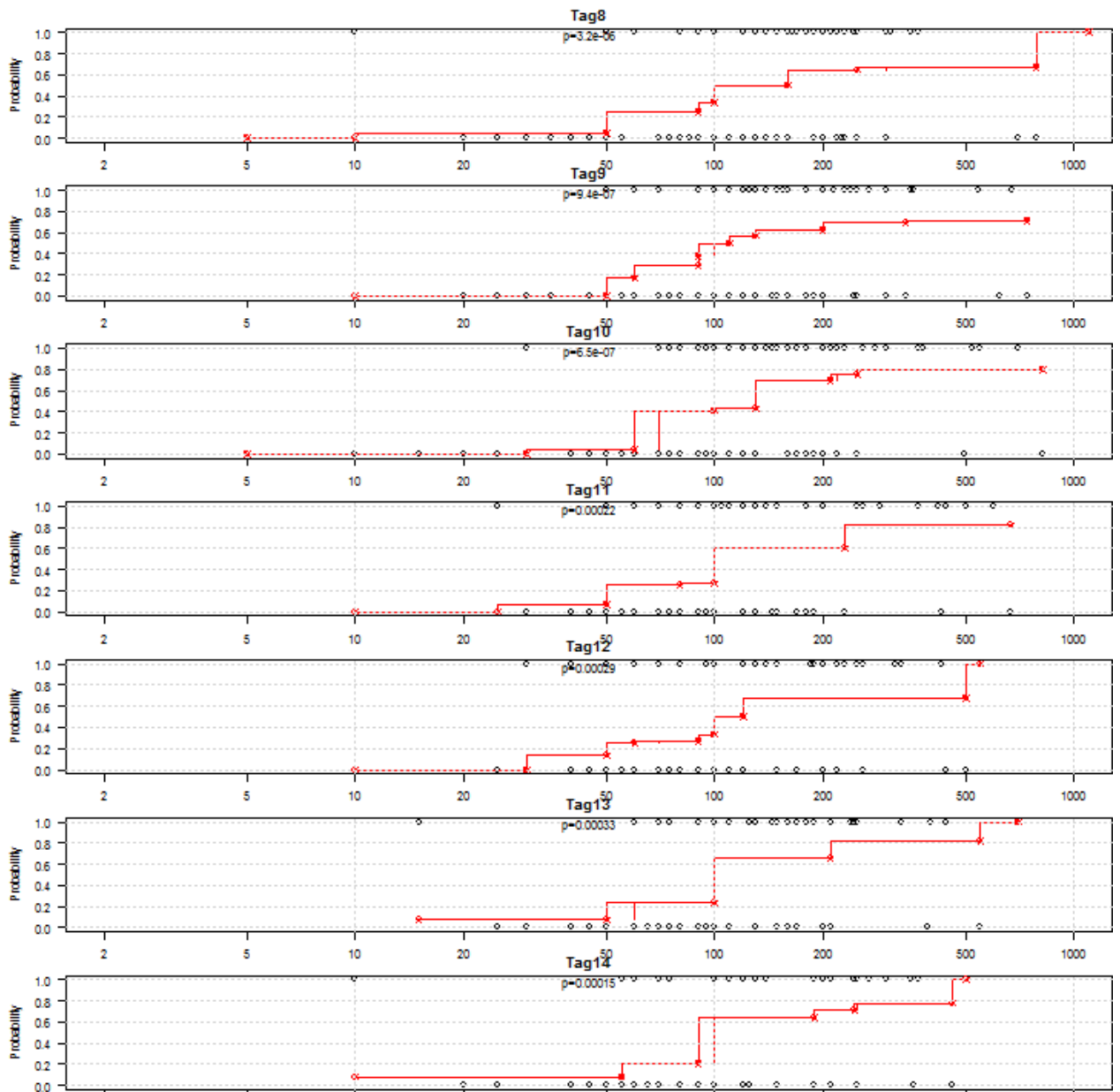


**Abbildung 22:** Übersicht über die Redonfördermengen. In der zweiten Graphik (b) wurden Patienten mit fehlenden Werten am Tag 1 herausgenommen, fehlende Werte an Folgetagen wurden auf „Null“ gesetzt. Dadurch können Patienten ohne Redon in das Diagramm einbezogen werden.

Dieser Abbildung der tageweise aufgeschlüsselten Redonfördermengen kann man entnehmen, dass die Drainagemenge in den ersten drei Tagen am höchsten war

und diese sukzessive mit der Zeit abnahm. Abbildung 22.a zeigte ab Tag 4 eine einigermaßen stabile Drainagenmenge.



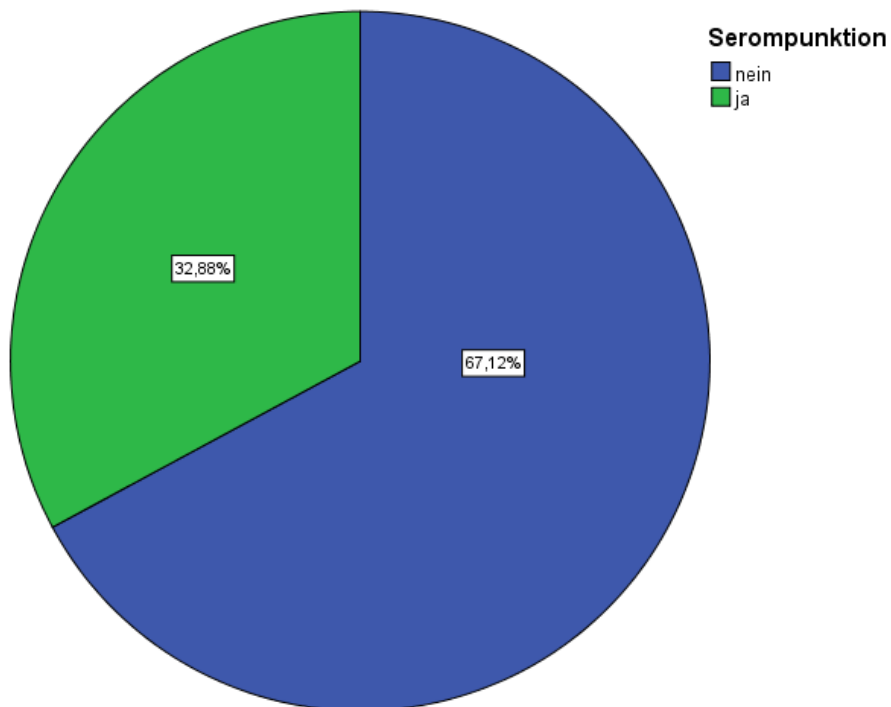


**Abbildung 23:** Punktionswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Redonfördermenge, non-parametrisch geschätzt, p-Werte des Spearman-Tests.

Immer dann, wenn die Redon-Fördermenge sehr niedrig war (kleiner als 50 ml), konnte man die Punktion gut vorhersagen. Ansonsten stieg die Punktionswahrscheinlichkeit rasch an. In den ersten Tagen konnte man nur sehr schlechte Vorhersagen für eine mögliche Punktion treffen.

### 3.4 Serompunktion

Bei 32,9 % (n=72) der Patienten entwickelte sich nach Redondrainagenzug ein punktionswürdiges Serom.



**Abbildung 24:** Serompunktion

#### Subanalyse der Patienten mit Serompunktion (n=72)

Der Zeitraum, in dem die Punktionen durchgeführt wurden, betrug im Mittel 19,8 Tage (im Bereich von 1 bis 359 Tage). Die 25., 75. Perzentile und der Median ergaben 3; 20,25 und 8,5 Tage.

Es fanden im Durchschnitt 5,63 (im Bereich von 1 bis 100) Punktionen an Patienten statt. Die 25. Perzentile, der Median und die 75. Perzentile betragen 2; 3 und 4.

#### Komorbiditäten

Die Patienten hatten folgende Komorbiditäten: Diabetes: 11 % (n=24), periphere vaskuläre Erkrankung: 11,9 % (n=26), Rauchen: 6,4 % (n=14), Alkohol: 0,5 % (n=1), renale Erkrankungen: 6,8 % (n=15), kardiale Erkrankungen: 37,9 % (n=83), pulmonale Erkrankungen: 7,8 % (n=17), gastrointestinale Erkrankungen: 8,7 %

(n=19), endokrinologische Erkrankungen (andere als Diabetes): 7,8 % (n=17), neoplastische (andere als malignes Melanom): 17,8 % (n=39), neurologische Erkrankungen: 5,5 % (n=12), rheumatologische Erkrankungen: 0,9 % (n=2), Allergien: 11,9 % (n=26), dermatologische Erkrankungen: 20,1 % (n=44), andere: 44,7 % (n=98).

Komorbiditäten	OR	low	upp	p-value	mit Serom (in %)
Periphere vaskuläre Erkrankung	0,73	0,29	1,81	0,49	26,92
Rauchen	1,58	0,53	4,74	0,41	42,86
Alkohol	0,68	0,00	31,87	1,00	0,00
Renal	1,39	0,48	4,08	0,54	40,00
Kardial	1,64	0,92	2,92	0,09	39,76
Pulmonal	1,12	0,40	3,17	0,83	35,29
Gastrointestinal	0,94	0,34	2,58	0,90	31,58
Endokrinologisch	1,48	0,54	4,05	0,45	41,18
Neoplastisch (außer MM)	0,89	0,42	1,88	0,76	30,77
Neurologisch	3,06	0,94	10,00	0,05	58,33
Rheumatologisch	0,41	0,00	2,08	0,11	0,00
Allergisch	0,73	0,29	1,81	0,49	26,92
Dermatologisch	1,21	0,61	2,42	0,58	36,36
andere	0,76	0,43	1,35	0,35	29,59

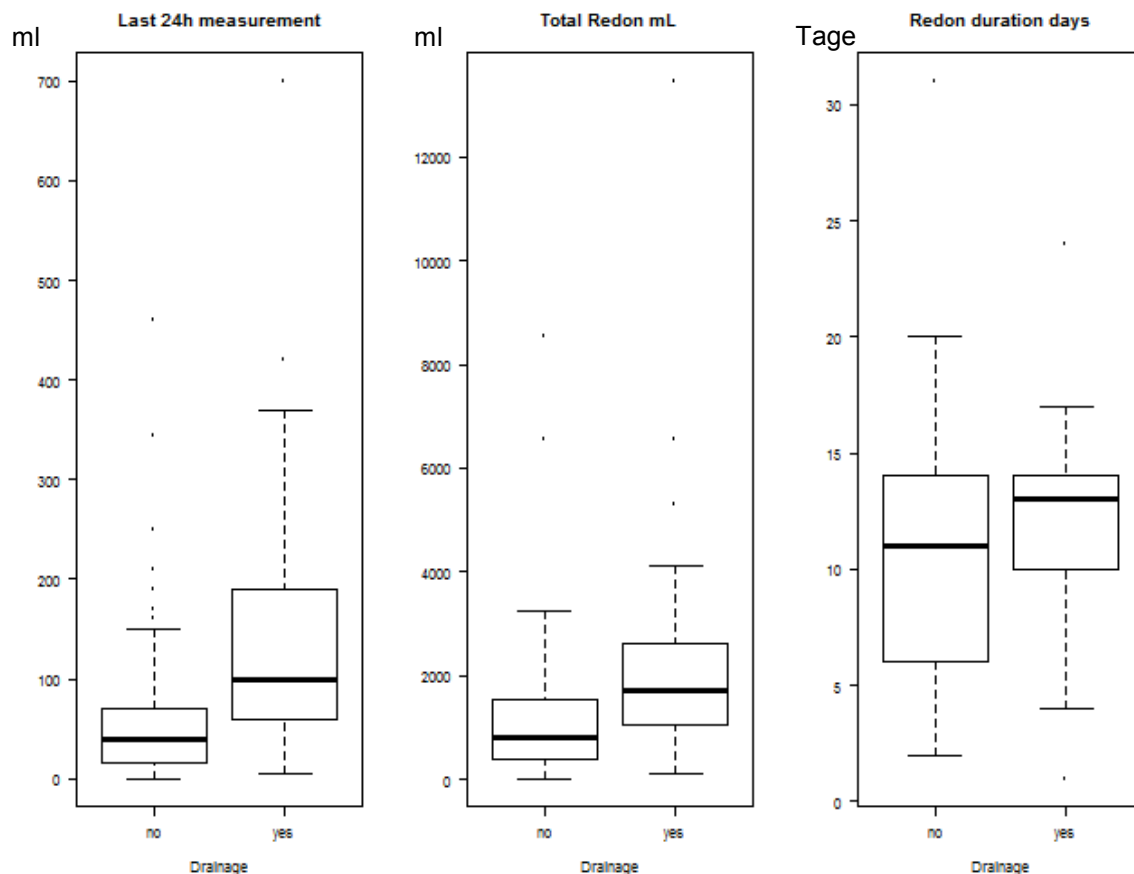
**Tabelle 9:** logistische Regression - Risikofaktoren für ein punktionswürdiges Serom

Der Tabelle 9 kann man entnehmen, dass keiner der genannten Risikofaktoren eine Vorhersage für eine Serompunktion darstellte. Es wurden 14 Risikofaktoren getestet. Daher ist die Bonferroni-korrigierte Signifikanzschwelle 0,0036. Der niedrigste p-Wert der Tabelle 9 ist Neurologische Krankengeschichte mit 0.05. Daher unterschreitet kein Test die Signifikanzschwelle. Die letzte Spalte gibt die Anzahl der Serompunktionen (in %) innerhalb der verschiedenen Vorerkrankungen an.

	Serompunktion		p-Wert
	Nein §	Ja §	
Letzte 24-Stunden-Messung	40	100	<b>2,62 e-09</b>
Gesamtmenge [ml]	805	1712	<b>3,41 e-06</b>
Redonliegedauer [d]	11	13	<b>6,37 e-03</b>
Starz-Klassifikation	2	2	2,08 e-01
LAD- Gesamtlymphknotenanzahl	11	12	6,21 e-01
LAD- Anzahl positiver LN	0	0	6,30 e-01
§ Medianwert			

**Tabelle 10:** Risikofaktoren für punktionwürdige Serome: Operationsparameter, Drainage-Parameter

Der Tabelle 10 kann man entnehmen, dass die letzte 24-Stundenmessung ( $p=2,62 e-09$ ), die Gesamtmenge ( $p=3,41 e-06$ ) und die Redonliegedauer ( $p=6,37 e-03$ ) signifikante Risikofaktoren für punktionwürdige Serome darstellten. Dies bedeutet, dass Patienten mit einer hohen Redonfördermenge in Folge auch häufiger punktiert wurden. Hingegen gab es keinen statistischen Zusammenhang einer nachfolgenden Punktion mit dem LAD-Ergebnis.

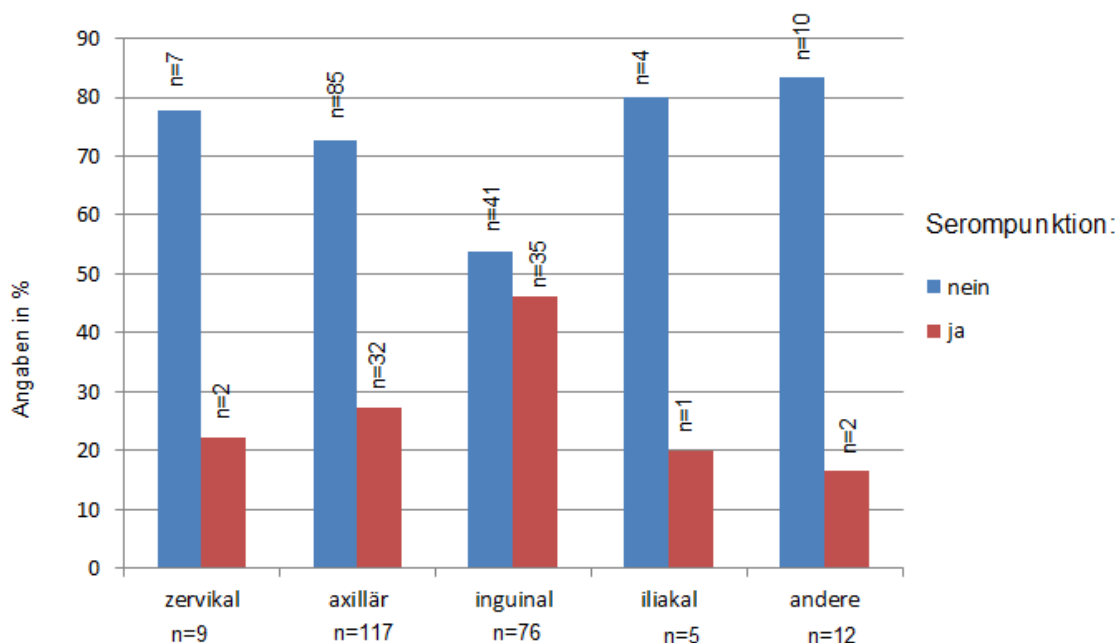


**Abbildung 25:** Boxplot (letzte 24-Stunden-Messung (in ml), Gesamtreonfördermenge (in ml) und die Redonliegedauer)

Der Median der letzten 24-Stunden-Messung befand sich bei Patienten mit Serompunktionen (n=61, von 11 Patienten waren diese Daten nicht verfügbar) bei 100 ml (Mittelwert, ganzzahlig gerundet: 136 ml (im Bereich von 5 bis 700)). Bei Patienten ohne anschließende Serompunktion (n=123, von 24 fehlend) lag der Median bei 40 ml und der Mittelwert bei 56,20 ml (im Bereich von 0 bis 460).

Patienten mit Serompunktion hatten eine totale Redonfördermenge (n=58, von 14 fehlend) mit einem Median von 1713 ml, einem Mittelwert von 2060 ml (im Bereich von 115 bis 13460). Patienten ohne Serompunktion (n=114, von 33 fehlend) wiesen eine Redonfördermenge mit einem Median von 805 ml, einem Mittelwert von 1098 ml (im Bereich von 20 bis 8535) auf.

Die Redonliegedauer betrug bei Patienten mit Serompunktion (n=69, von 3 fehlend) im Median 13 Tage, im Mittel 11,884 Tage (von 1 bis 24). Patienten ohne Serompunktion (n=141, von 6 fehlend) lag die Redonliegedauer im Median bei 11 Tagen, im Mittel bei 10,41 Tagen (von 2 bis 31).



**Abbildung 26:** Serompunktion in Abhängigkeit von der Operationsart der Lymphadenektomie (n=219)

Die inguinale hat eher mehr (35/76), die axilläre LAD eher weniger Punktionen (32/117). Die Abhängigkeit der Serompunktionen von der LAD-Operationsart hatte einen p-Wert nur knapp unter 0.05 ( $p = 0,043$ ).

## 4 Diskussion

Der Stellenwert der Lymphadenektomie wird in der Literatur noch sehr kontrovers behandelt. Die Lymphknotendisektion ist gemäß den derzeitigen Leitlinien in der Behandlung des malignen kutanen Melanoms des Stadiums III das Standardvorgehen (11, 14). Damit einhergehend hat sich die Verwendung der Redon-Drainagen im Zuge des Wundverschlusses als Routine im klinischen Alltag zur Ableitung des Wundsekretes und somit zur Reduzierung der Serombildungen etabliert (98). Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie identifiziert mit einer hohen Genauigkeit okkulte Metastasen im Wächterlymphknoten und erkennt somit Patienten, die von einer anschließenden LAD profitieren (64, 129). Einen Anstoß zur Diskussion gab die MSLT-1-Studie von Morton et al., indem er zeigte, dass es in Bezug auf die Melanom-spezifische Mortalität keinen Unterschied gibt, ob die LAD aufgrund einer positiven SLNB oder einer therapeutischen Indikation durchgeführt wurde. Trotz dieser Tatsache empfehlen die aktuellen Guidelines bei einer positiven Sentinel-Lymphknotenbiopsie die anschließende Lymphadenektomie, obwohl es derzeit keine Daten bezüglich eines positiven Einflusses der LAD auf das Melanom-spezifische Überleben gibt. Tatsache ist, dass die SLNB mit sofortiger LAD das krankheitsfreie Überleben verlängert und das damit einhergehende Trauma eines Rezidivs verringert (58, 67). Beim Mamma-Karzinom wird die SLNB ebenso routinemäßig angewandt. Die Studie von Giuliano et al. bei den T1- und T2-Mamma-Karzinomen zeigte, dass die Anwendung der Sentinel-Lymphknoten-Dissektion (SLND) alleine im Vergleich zur axillären Dissektion kein geringeres Überleben aufwies. Dies zeigt, dass bei der weniger invasiven chirurgischen Intervention das Resultat nicht wesentlich schlechter ist (130). Die SLND alleine im Vergleich zur SLND mit axillärer Lymphknotendisektion zeigte keinen signifikanten Unterschied bei den lokalen als auch regionalen Rezidiven. Als Conclusio dieser Studie sah Giuliano et al., dass die LAD die loko-regionale Rezidivrate nicht reduziert (131).

Da die komplette Lymphknotendisektion auch eine enorme Morbidität mit sich bringt, versucht man Prognosefaktoren für eine weitere Metastasierung im regionären Lymphareal, d.h. im Nicht-SLN-Gebiet zu finden. Während eine Reduktion der Komplikationsrate durch technische Modifikationen schwierig bleibt,

zeigten sich Verfahren zur Limitierung der LAD bei definierten Patienten-Subgruppen als vielversprechender Ansatz (93).

Die Wahrscheinlichkeit bei einer LAD nach vorangegangener positiver SLNB weitere Metastasen zu finden, lag in der vorliegenden Arbeit bei 17,1 % (n=22). In der Literatur variiert die Wahrscheinlichkeit eines additiven metastatischen Befalls im regionären Lymphgebiet zwischen 14 bis 25% (132-139).

Aufgrund dieser Tatsache haben sich Studien mit Hauptaugenmerk auf die Vorhersage eines Nicht-SLN Befalls bei der histologischen Aufarbeitung der Sentinel-Lymphknoten beschäftigt. Pasquali et al. bestätigte den Nicht-SLN-Status als unabhängigen Prognosefaktor und schlägt vor, dass diese Information als Routine-Staging bei Melanompatienten in Erwägung gezogen werden soll (136).

Da nur ein Bruchteil des Patientenkollektivs von einer kompletten Lymphknotendissektion profitiert, haben sich einige Scores bzw. Klassifikationen basierend auf der SLN-Befundung etabliert. Die Starz-Klassifikation, die Rotterdam-Kriterien, die mikroanatomische Lokalisation der Metastasen gemäß der Dewar-Kriterien als auch der N-SNORE haben sich in diesem Zusammenhang etabliert (87, 135, 140). Gemäß der S3-Leitlinie soll eine Empfehlung zur LAD eine Risikostratifizierung gemäß dem N-SNORE beinhalten, welche durch weitere Studien bestätigt wurde (11, 134, 140, 141). Satzger et al. schlug aufgrund mangelnder Korrelation einiger Parameter des N-SNORE eine Modifikation vor (142).

Die SLN Tumorlast, die Primärtumordicke und die Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten wurden für die Identifikation der Niedrig-Risikogruppe einer weiteren positiven Nicht-SLN benötigt (132). Die Meta-Analyse von Nagaraja et al. identifizierte neun Faktoren, die Nicht-SLN Metastasen voraussagen: Ulzeration (OR: 1.88, 95% CI: 1.53-2.31), Satellitose (OR: 3.25, 95% CI: 1.86-5.66), Neurotropismus (OR: 2.51, 95% CI: 1.39-4.53), >1 positiver SLN (OR: 1.77, 95% CI: 1.2-2.62), Starz III (OR: 1.83, 95% CI: 0.89-3.76), Angiolymphatische Invasion (OR: 2.46, 95% CI: 1.34-4.54), extensive Lokalisation (Dewar-Klassifikation) (OR: 2.22, 95% CI: 1.74-2.81), Makrometastasen > 2 mm (OR: 1.95, 95% CI: 1.61-2.35), extranodale Ausbreitung (OR: 3.38, 95% CI: 1.79-6.40) und Kapselbeteiligung (OR: 3.16, 95% CI: 1.37-7.27) Diese sollten gemäß Nagaraja et al. routinemäßig im Zuge der Diagnostik erhoben werden (143).

Die Starz-Klassifikation konnte bei SLN-positiven Patienten feststellen, ob ein Vorteil für die Lymphadenektomie besteht (27, 28). Weitere Studien bestätigten, dass die S I- und S II-Kategorien der Starz-Klassifikation mit einem geringeren Risiko einer weiteren Metastasierung einhergehen, speziell für die S I-Subgruppe wurden Werte zwischen 0–5 % genannt (135). Fink et al. schlüsselte das Risiko einer Nicht-SLN-Metastasierung bei dem Patientenkollektiv von 124 Patienten mit positiver SLNB gemäß der S-Klassifikation auf: Demzufolge kommen Nicht-SLN-Metastasen bei S I-Patienten in 4 % (1/25), bei S II-Patienten in 14,3 % (5/35) und bei S III-Patienten in 38,1 % (24/64) der Fälle vor (135). Die in der vorliegenden Arbeit vorkommenden Werte sahen eine ähnliche Wahrscheinlichkeit: bei S I-Patienten in 2,9 % (1/4), bei S II-Patienten in 9,3 % (4/43) und bei S III-Patienten in 32,7 % (16/49) der Fälle.

Bei der S III-Klassifikation besteht ein 50 %-iges Risiko für das Vorhandensein einer Nicht-Sentinel-Lymphknoten-Metastase und für die Entstehung einer Fernmetastase innerhalb von 5 Jahren, wohingegen S I und S II Metastasen 15 % nicht überschreiten. Das Überleben der Patienten mit initial entfernten S I und S II Metastasen ist ähnlich der Patienten mit S 0-Metastasen. Younan et al. stellte in seiner Studie fest, dass kein Patient mit einem S I-Status eine Metastase im Nicht-SLN-Areal hatte. Patienten, bei denen die Metastase im SLN < 0,1 mm und obendrein im subkapsulären Areal lag, scheinen eine ähnliche Prognose wie SLN-negative Patienten zu haben (26, 87, 133, 144). Die Conclusio bei der Studie von van der Ploeg et al. im Jahr 2009 war, dass eine weitere chirurgische Intervention bei S I- und S II-Patienten unnötig, wohingegen sie bei S III-Patienten dringend anzuraten sei (27, 28). Die MSLT-II und EORTC MINITUB Studien sind in Arbeit und sollen Auskunft darüber geben, welchen Patienten eine mögliche Lymphknotendisektion erspart bleiben kann (143). Um die Kontroversität in der Literatur darzustellen, konnte Guggenheim et al. – im Gegensatz zu anderen Studien – keine Empfehlung für das Ausbleiben der LAD basierend auf der Tumorlast im Sentinel-Lymphknoten geben (145).

Ein Teil der Kontroverse der kompletten Lymphknotendisektion als ein Staging-Procedere bezog sich auf die Effektivität versus der erheblichen Morbidität und den damit einhergehenden Kosten (64).

Die radikale Lymphknotendisektion nach positiver SLNB war mit einem signifikant besseren Ergebnis im Vergleich mit der therapeutischen LAD wegen klinisch evidenter Lymphknotenbeteiligung assoziiert (95). Eine Rechtfertigung der LAD bestand in den Zielen einer niedrigen lokalen Rezidiv-Rate und Einschränkung der potenziellen Morbidität einer unkontrollierten Metastasierung (94). Die Komplikationsrate nach SLNB variiert in der Literatur zwischen 6 bis 14% und diese erhöht sich durch eine anschließende LAD mit Werten zwischen 37 bis 66 % und auch der Schweregrad erhöht sich (64, 71, 91-93).

Die Komplikationsrate in dieser Arbeit betrug 67,6 %, die sich im Vergleich mit der verfügbaren Literatur im oberen Bereich befindet. Dies kann sich durch Wasserberg's Vermutung, dass die Komplikationsrate weitaus höher als in der Literatur beschrieben ist, erklären (146).

Nach Guggenheim et al. vom Jahr 2008 war die Morbidität der inguinalen und axillären LAD annähernd gleich (47,6 %; 46,8 %), doch die Schwere der Komplikationen war in der inguinalen Gruppe größer, erforderte zusätzliche chirurgische Intervention in 25,6% (11/43) vs. 8,5 % (4/47) bei der axillären Gruppe (93). Die vorliegende Arbeit hatte eine Komplikationsrate axillär vs. inguinal von 61,5 % (72/117) vs. 84,2 % (64/76). Es zeigte sich auch ein Trend, dass die inguinale LAD mehr schwerwiegendere Komplikationen, die einer chirurgischen Intervention bedurften (entspricht Clavian-Dindo-Klassifikation IIIa und IIIb), aufwies (inguinal vs. axillär: 22,4% (17/76) vs. 7,7 % (9/117)).

Mall et al. stellte fest, dass bei ca. einem Drittel der Patienten, die eine radikale inguinale LAD erhielten, eine behandlungsbedürftige Komplikation auftrat (120).

Versuche, eine präoperative Risikostratifizierung bezüglich der postoperativen Morbidität und Mortalität einzuführen, wie zum Beispiel der POSSUM-Score<sup>12</sup>, scheiterten an der Genauigkeit. Somit hatte die präoperative Sentinel Lymphknotenbiopsie einen größeren Einfluss auf die postoperative Morbidität als der POSSUM-Score (147).

Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich grundsätzlich mit denen von der Studie von UI-Mulk et al., da auch in der vorliegenden Arbeit keine Assoziation zwischen den Komorbiditäten der Patienten und dem Rauchen mit einem punktionswürdigen Serom festgestellt werden konnte. Die Drainagenliegedauer lag im Mittel bei dieser Arbeit höher als die bei UI-Mulk et al. (10,89 (im Bereich von 1-31) vs. 7 (im

---

<sup>12</sup> Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity

Bereich von 2-15 Tagen)). Die Häufigkeit der Serompunktionen kam annähernd gleich häufig vor (32,9 % (72/219) vs. 42 % (40/96)) (101). Dies zeigte, dass präoperativ noch keine Aussage über eine mögliche Serombildung getroffen werden kann und somit der Ablauf bzw. der postoperative Verlauf der Drainage darüber entscheiden, ob ein punktionswürdiges Serom entstehen wird. Es gibt derzeit keine Studien über die ideale Redonliegedauer oder Empfehlungen zum optimalen Redonzug zur Minimierung der Serombildung nach der Lymphknotendisektion beim malignen Melanom. Jedoch gibt es in der Literatur zu oben genannten Themen bei der axillären Lymphknotendisektion beim Mammakarzinom zahlreiche Studien. Man kann diese Empfehlungen jedoch nicht 100-prozentig mit dieser Arbeit vergleichen, da es gewisse Einschränkungen gibt. In diesem Fall wird die Empfehlung nur auf die axilläre Lymphadenektomie bezogen und routinemäßig in den Levels I und II durchgeführt vs. Level I, II und III beim malignen Melanom. Das Patientenkollektiv besteht obendrein ausschließlich aus Frauen. Die Redondrainagen sollen nach einer axillären Dissektion nur dann entfernt werden, wenn die tägliche Fördermenge gering ist, außer die Drainage förderte in den ersten 48 Stunden bzw. 72 Stunden weniger als 150 bzw. 250 ml. (109, 148).

Barwell et al. stellte fest, dass 74 % des totalen drainierten Volumens innerhalb der ersten 48 Stunden gesammelt wird und somit Serome durch eine verlängerte Redonliegedauer nicht verhindert werden. Es scheint, dass Redondrainagen > 4 Tage postoperativ nicht mehr Serom-protektiv sind. Die verlängerte Redonliegedauer führte zu einer verzögerten Entlassung und zu Unbequemlichkeiten für den Patienten (110). In der vorliegenden Arbeit ist man zu dem Entschluss gekommen, dass die Vorhersage einer Punktion bei < 50 ml Redonfördermenge gut vorhersagbar ist, ansonsten steigt die Punktionswahrscheinlichkeit rasch an. So kann man den Empfehlungen der Studien von Kopelman et al. und Yii et al. nicht nachkommen, wo das Redon bei gewissen Drainagefördermengen in den ersten drei Tagen gezogen wurde. In den ersten Tagen kann man nur sehr schlechte Vorhersagen für eine mögliche Serompunktion treffen.

Mall et al. verwendete in seiner Publikation über die Technik und Morbidität der radikalen inguinal/ iliakalen Lymphknotendisektion beim metastasierten malignen Melanom folgendes Drainagen-Prozedere:

- Bei einer Sekretion von  $\leq 50\text{ml}/24\text{h}$  wurden die Drainagen entfernt.
- Die extraperitoneale, iliakale Drainage wurde bei einer Sekretion von unter 30 ml entfernt (120).

Kopelman et al. konnte feststellen, dass es bei kurzer im Vergleich zu verlängerter Redonliegedauer einen signifikanten Unterschied in der Serominzidenz gibt, die Wundinfektionsrate blieb jedoch annähernd dieselbe. Der frühe Redonzug war vergesellschaftet mit einem kürzeren Krankenhausaufenthalt und damit weniger Kosten und der Minimierung „postoperativer Beschwerden“. Der Redonzug bei einer Fördermenge  $< 35\text{ ml}/24\text{ Stunden}$  oder bis maximal 12 Tage zog einen verlängerten Spitalsaufenthalt nach sich (109). Van Bommel hingegen sah in einer zu kurzen Redonliegedauer eine finanzielle Belastung, da ein verfrühter Redonzug Serompunktionen nach sich ziehen konnte, die mit mehreren Visiten und etwaigen Punktionen begründet wurden. Eine Alternative, um die Kosten zu reduzieren, war die Entlassung der Patienten mit dem in situ-liegenden Redon nach Hause (102). Die erhöhte Spannung auf die Narbe durch die Serome konnte eine möglicherweise schlechtere Wundheilung nach sich ziehen.

Kopelman et al. berichtete hier jedoch von Problemen, denn bei seiner durchgeführten Studie weigerten sich einige Patienten mit liegenden Drainagen entlassen zu werden. Manche hatten Probleme diese zu Hause zu versorgen, was in einigen Fällen sogar zu Wundinfektionen führte (109). Die Praxis sah eine Drainage für ein paar Tage nach axillärer Lymphadenektomie vor, um die Serombildung zu unterbinden. In einer Studie verglich man Patienten, die einerseits eine kurze ( $n=50$ ; 24-Stunden Drainage) und andererseits eine lange ( $n=50$ ; maximal sieben Tage oder früher bei Fördermenge  $< 50\text{ ml}/24\text{ Std.}$ ) Redonliegedauer vorwiesen. Serompunktionen wurden bei 76 % der Patienten mit der 24 Stunden-Drainage und 64 % nach Langzeitdrainage nötig ( $p = 0,19$ ) (104).

Agrawal et al. berichtete auch von einer Erhöhung der Inzidenz der Serome wegen thermalen Traumas durch die Verwendung des Elektrokauters während der LAD-Operation, welcher jedoch für die chirurgische Blutstillung unverzichtbar ist (149).

He et al. kam in seinem Review zur Erkenntnis, dass das Einbringen eines Drains in die Axilla nach einer Brustkarzinom-Operation zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Rate an Seromen, des Punktions-Volumens und der Häufigkeit von

Serom-Punktionen führten, jedoch verlängerte es die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (150).

Harada et al. untersuchte den Zusammenhang von Fibrinkleber zum Risiko postoperativer Flüssigkeitsansammlungen und stellte fest, dass die mit Fibrinkleber behandelten Ratten statistisch weniger Flüssigkeitsansammlung hatten und man fand eine größere adhäsive Bindung zwischen dem Hautlappen und der Thoraxwand vor (151). Bei der axillären Lymphadenektomie beim Mamma-Karzinom bei älteren Patientinnen wurde durch die Verwendung des Fibrinklebers nicht immer ein Serom verhindert, aber es konnte die Seromgröße als auch die Dauer und notwendige Punktionen reduzieren (152). Bonjar et al. sah aufgrund der hohen Kosten keinen Vorteil bei der Verwendung von Fibrinkleber neben der Redon-Drainage (153).

Die Obliteration von totem Raum durch verschiedene Lappen-Appositionstechniken schien Vorteile in Bezug auf die Reduzierung der Inzidenz des Seroms und des Serom-Volumens mit sich zu bringen. Niederdruck-Systeme reduzierten das Serom-Volumen und die Dauer der Drainagen-Liegedauer, was sich in einem frühzeitigen Redonzug widerspiegelte. Präventive Maßnahmen müssten nach den einzelnen Patienten und operativen Faktoren angepasst werden (149).

Bei der inguinalen LAD konnte die Morbidität durch eine Musculus sartorius Transposition minimiert werden. Bartlett et al. beschrieb eine Minimierung der Wundheilungsstörungen von 23 % in Nicht-ST verglichen mit 8 % bei ST - Patienten (154). Eine prophylaktische Etablierung dieser Maßnahme war aufgrund einer möglichen Streuung der Melanomzellen bei der Mobilisierung des Muskels als kritisch zu erachten. Namm et al. zeigte in seiner Studie, dass die Komplikationsrate als auch ein regionales Rezidiv bei axillärer LAD der Level I und II geringer oder gleich war als die axilläre LAD der gesamten drei Level. Er schlug vor, dass in diesem Setting die zusätzliche Dissektion des Levels III von minimalem Vorteil ist (155). Gong et al. verglich zwei operative Methoden, einerseits das Ligieren aller gewebsverbindenden axillären Gefäße und das Annähen des vorderen Randes des Musculus latissimus dorsi an der Brustwand und das Fixieren der Hautlappen an die darunter liegende Muskulatur durch subkutane Nähte und andererseits die konventionelle Chirurgie. Das Drainagen-Volumen in den ersten drei Tagen für die Patienten der erstgenannten Technik war signifikant geringer als bei Patienten mit der konventionellen Chirurgie. Die

Dauer der Drainagen war kleiner und auch die Inzidenz der Serombildung war mit der modifizierten chirurgischen Technik deutlich niedriger als mit der konventionellen (156). Delman et al. beschrieb mit seiner minimal-invasiven Technik Vorteile in Bezug auf die Komplikationsrate, Wunddehiszenz und der exponierten Gefäße, da die inguinale Inzision entfiel. Diese videoskopische inguinale Lymphadenektomie ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht valide und so bedarf es größerer Fallzahlen, um den Stellenwert dieser Technik in der derzeit verfügbaren Behandlung zu eruieren (122).

Eine weltweite Web-basierte Umfrage, die von Pasquali et al. von Jänner bis Juli 2011 durchgeführt wurde, kam zu der Erkenntnis, dass die Mehrheit der Chirurgen die komplette Lymphknotendissektion bei SLN-positiven Patienten empfiehlt. Die Stärke der Empfehlung richtete sich hauptsächlich nach den Komorbiditäten der Patienten (64,7 %) und der SLN-Tumorlast (59,2 %). Bei den zervikalen Lymphknotendissektionen empfahlen 35 % der Antwortenden die Dissektion der Level 1 bis 5, wohingegen 62 % die Entscheidung über das Dissektionsausmaß auf Basis der Primärtumorlokalisierung und des Lymphdrainagemusters trafen. Nur die inguinale oder ilioinguinalen Dissektion wurde von 36 bzw. 30% der Chirurgen durchgeführt. Die restlichen 34 % wählten das Verfahren entweder nach Anzahl der positiven SN, Cloquet Lymphnoten-Status und dem Lymphdrainage Muster. Die meisten Chirurgen (81%) empfahlen die Dissektion aller drei Level bei der axillären Dissektion bei positiven SN-Fällen (157).

Der Stellenwert der Lymphadenektomie wird in der Literatur kontrovers diskutiert und es gibt einige gute Ansätze, die Indikationsstellung einer LAD zu überdenken. Letztlich wird die MSLT-2 Studie Aufschluss darüber geben, ob diese chirurgische Intervention, die mit einer enormen Morbidität vergesellschaftet ist, als Routine nach positiver SLNB bleibt. Fazit dieser vorliegenden Arbeit in Bezug auf die Serompunktion ist, dass präoperativ nicht abschätzbar ist, welche Patienten eher dazu neigen. Die Progression der Tumorerkrankung scheint auch keinen Einfluss darauf zu haben, da weder der SLNB- noch der Lymphadenektomie-Befund statistische Signifikanzen zeigte. Drainageparameter wiesen eine Korrelation mit Serompunktionen auf und verdeutlichten, dass eine genaue Dokumentation der Fördermengen essentiell ist. Welches Drainagesystem zu bevorzugen ist – Unterdruck-Dauersog oder Niedersog-System -, kann beispielsweise in prospektiv angelegten Studien zukünftig geklärt werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Ingraffea A. Melanoma. Facial plastic surgery clinics of North America. 2013 Feb;21(1):33-42. PubMed PMID: 23369587.
2. Sadler TW. Medizinische Embryologie: Thieme Verlag; 2003.
3. Moll I. Dermatologie: Georg Thieme Verlag KG; 2010.
4. Benninghoff, Drenckhahn. Anatomie: Urban & Fischer Verlag; 2004.
5. Clark LN, Shin DB, Troxel AB, Khan S, Sober AJ, Ming ME. Association between the anatomic distribution of melanoma and sex. Journal of the American Academy of Dermatology. 2007 May;56(5):768-73. PubMed PMID: 17337091. Epub 2007/03/06. eng.
6. Youl PH, Youlden DR, Baade PD. Changes in the site distribution of common melanoma subtypes in Queensland, Australia over time: implications for public health campaigns. The British journal of dermatology. 2013 Jan;168(1):136-44. PubMed PMID: 22612718. Epub 2012/05/23. eng.
7. Karakousis CP. Surgical treatment of malignant melanoma. The Surgical clinics of North America. 1996 Dec;76(6):1299-312. PubMed PMID: 8977552. Epub 1996/12/01. eng.
8. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960). 1992 Apr;127(4):392-9. PubMed PMID: 1558490. Epub 1992/04/01. eng.
9. Garbe C. Management des Melanoms 2006.
10. Vogt PM, Lahoda LW, Meyer-Marcotty M, Spies M, Busch KH. [Lymphadenectomy of the inguinal region and pelvis]. Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin. 2007 Mar;78(3):226-32, 34-5. PubMed PMID: 17310353. Epub 2007/02/21. Lymphadenektomie der Leisten- und Beckenregion. ger.
11. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2013 Aug;11 Suppl 6:1-116, 1-26. PubMed PMID: 24028775. Epub 2013/09/18. eng
12. Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. Molecular oncology. 2011 Apr;5(2):124-36. PubMed PMID: 21482206. Epub 2011/04/13. eng.
13. Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer research. 1969 Mar;29(3):705-27. PubMed PMID: 5773814. Epub 1969/03/01. eng.
14. Dzwierzynski WW. Managing malignant melanoma. Plastic and reconstructive surgery. 2013 Sep;132(3):446e-60e. PubMed PMID: 23985656. Epub 2013/08/30. eng.
15. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009 Dec 20;27(36):6199-206. PubMed PMID: 19917835. Pubmed Central PMCID: PMC2793035. Epub 2009/11/18. eng.
16. Bartlett EK, Gimotty PA, Sinnamon AJ, Wachtel H, Roses RE, Schuchter L, et al. Clark Level Risk Stratifies Patients with Mitogenic Thin Melanomas for Sentinel Lymph Node Biopsy. Annals of surgical oncology. 2013 Oct 12. PubMed PMID: 24121883. Epub 2013/10/15. Eng.
17. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Foote Hood A, Grichnik JM, Swetter SM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. Journal of the American Academy of Dermatology. 2011 Nov;65(5):1032-47. PubMed PMID: 21868127.
18. AJCC. Cancer Staging Atlas 2012.

19. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Annals of surgery*. 1970 Nov;172(5):902-8. PubMed PMID: 5477666. Pubmed Central PMCID: PMC1397358. Epub 1970/11/01. eng.
20. Balch CM, Mihm MC. Reply to the article "The AJCC staging proposal for cutaneous melanoma: comments by the EORTC Melanoma Group", by D. J. Ruiter et al. (*Ann Oncol* 2001; 12: 9-11). American Joint Committee on Cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2002 Jan;13(1):175-6. PubMed PMID: 11863103. Epub 2002/02/28. eng.
21. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF. Patterns of lymphatic drainage from the skin in patients with melanoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2003 Apr;44(4):570-82. PubMed PMID: 12679402. Epub 2003/04/08. eng.
22. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE, 3rd, Daud A, et al. Melanoma, version 2.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2013 Apr 1;11(4):395-407. PubMed PMID: 23584343. Epub 2013/04/16. eng.
23. Health USNIo. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT). Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00275496>.
24. Starz H. Pathology of the sentinel lymph node in melanoma. *Seminars in oncology*. 2004 Jun;31(3):357-62. PubMed PMID: 15190493. Epub 2004/06/11. eng.
25. Forsea AM. Melanoma staging and sentinel lymph node biopsy. *Acta dermatovenerologica Croatica : ADC*. 2010;18(4):279-88. PubMed PMID: 21251448. Epub 2011/01/22. eng.
26. Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2004 Mar;11(3 Suppl):162S-8S. PubMed PMID: 15023745. Epub 2004/03/17. eng.
27. Migliano E, Bellei B, Govoni FA, Paolino G, Catricala C, Bucher S, et al. SLN melanoma micrometastasis predictivity of nodal status: a long term retrospective study. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2013;32:47. PubMed PMID: 23902987. Pubmed Central PMCID: PMC3737095. Epub 2013/08/02. eng.
28. van der Ploeg IM, Kroon BB, Antonini N, Valdes Olmos RA, Nieweg OE. Is completion lymph node dissection needed in case of minimal melanoma metastasis in the sentinel node? *Annals of surgery*. 2009 Jun;249(6):1003-7. PubMed PMID: 19474678. Epub 2009/05/29. eng.
29. Miller AJ, Mihm MC, Jr. Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2006 Jul 6;355(1):51-65. PubMed PMID: 16822996. Epub 2006/07/11. eng.
30. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *The British journal of dermatology*. 2013 Jul 1. PubMed PMID: 23815297. Epub 2013/07/03. Eng.
31. Lasithiotakis KG, Petrakis IE, Garbe C. Cutaneous melanoma in the elderly: epidemiology, prognosis and treatment. *Melanoma research*. 2010 Jun;20(3):163-70. PubMed PMID: 20375923. Epub 2010/04/09. eng.
32. Richtig E, Berghold A, Schwantzer G, Ott A, Wolfelmaier F, Karner B, et al. Clinical epidemiology of invasive cutaneous malignant melanoma in the Austrian province Styria in the years 2001-2003 and its relationship with local geographical, meteorological and economic data. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2007;214(3):246-52. PubMed PMID: 17377387. Epub 2007/03/23. eng.
33. Forsea AM, Del Marmol V, de Vries E, Bailey EE, Geller AC. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *The British journal of dermatology*. 2012 Nov;167(5):1124-30. PubMed PMID: 22759278. Epub 2012/07/05. eng.
34. Richtig E, Gerger A, Berghold A, Schwantzer G, Ott A, Kerl H, et al. Natural history of invasive cutaneous melanoma in Styria, Austria 2001-2003. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2007 Apr;5(4):293-9. PubMed PMID: 17376093. Epub 2007/03/23. eng

ger.

35. STATISTIK AUSTRIA - Haut 2013 [updated 02 Nov 2013; cited 2013 Nov 2]. Available from: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/haut/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/haut/index.html).
36. Dominkus C. Epidemiologie: malignes Melanom häufigste Tumordiagnose 2014 [updated 23 Juni, 2014; cited 2014 July 11]. Available from: <http://dermatologie-allergologie.universimed.com/artikel/epidemiologie-malignes-melanom-h%C3%A4ufigste-tumordiagnose>.
37. Holme SA. GPs have role in early detection of melanoma. *The Practitioner*. 2013 Jun;257(1762):27-30, 3. PubMed PMID: 23905286. Epub 2013/08/03. eng.
38. de Vries E, Nijsten TE, Visser O, Bastiaannet E, van Hattem S, Janssen-Heijnen ML, et al. Superior survival of females among 10,538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008 Mar;19(3):583-9. PubMed PMID: 17974555. Epub 2007/11/03. eng.
39. Duschek N, Skvara H, Kittler H, Delir G, Fink A, Pinkowicz A, et al. Melanoma epidemiology of Austria reveals gender-related differences. *European journal of dermatology : EJD*. 2013 Nov 4. PubMed PMID: 24184485. Epub 2013/11/05. Eng.
40. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *International journal of dermatology*. 2010 Apr;49(4):362-76. PubMed PMID: 20465687. Epub 2010/05/15. eng.
41. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *The British journal of dermatology*. 2010 Aug;163(2):238-56. PubMed PMID: 20608932.
42. Marks R, Whiteman D. Sunburn and melanoma: how strong is the evidence? *BMJ (Clinical research ed)*. 1994 Jan 8;308(6921):75-6. PubMed PMID: 8298417. Pubmed Central PMCID: PMC2539182. Epub 1994/01/08. eng.
43. Abdulla FR, Feldman SR, Williford PM, Krowchuk D, Kaur M. Tanning and skin cancer. *Pediatric dermatology*. 2005 Nov-Dec;22(6):501-12. PubMed PMID: 16354251. Epub 2005/12/16. eng.
44. Seykora J, Elder D. Dysplastic nevi and other risk markers for melanoma. *Seminars in oncology*. 1996 Dec;23(6):682-7. PubMed PMID: 8970587. Epub 1996/12/01. eng.
45. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2007 Mar 1;120(5):1116-22. PubMed PMID: 17131335. Epub 2006/11/30. eng.
46. Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010 Sep-Oct;60(5):301-16. PubMed PMID: 20671054. Epub 2010/07/31. eng.
47. Blum A, Garbe C, Rassner G. [Prevention of malignant melanoma]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 1998 Nov;49(11):826-34. PubMed PMID: 9879481. Epub 1999/01/08. Pravektion des malignen Melanoms. ger.
48. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004 Dec 8;292(22):2771-6. PubMed PMID: 15585738. Epub 2004/12/09. eng.
49. Hazen BP, Bhatia AC, Zaim T, Brodell RT. The clinical diagnosis of early malignant melanoma: expansion of the ABCD criteria to improve diagnostic sensitivity. *Dermatology online journal*. 1999 Nov;5(2):3. PubMed PMID: 10673456. Epub 2000/02/16. eng.
50. Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion--when and how. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008 Nov;59(5):852-71. PubMed PMID: 18762353. Epub 2008/09/03. eng.
51. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *The lancet oncology*. 2002 Mar;3(3):159-65. PubMed PMID: 11902502. Epub 2002/03/21. eng.

52. Gurfinkel PC, Campos-do-Carmo G, Ishida CE, Pineiro-Maceira J, Valiante PM, Ramos ESM. A lesion suspected of melanoma by dermoscopy: we must trust this diagnostic tool. *Journal of dermatological case reports*. 2013;7(3):88-92. PubMed PMID: 24133563. Pubmed Central PMCID: PMC3797016. Epub 2013/10/18. eng.
53. Salerni G, Teran T, Puig S, Malveyh J, Zalaudek I, Argenziano G, et al. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2013 Jul;27(7):805-14. PubMed PMID: 23181611. Epub 2012/11/28. eng.
54. Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK, Forschner A, Leiter U, Held L, et al. Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010 May-Jun;28(3):316-8. PubMed PMID: 20541685. Epub 2010/06/15. eng.
55. Sondak VK, Wong SL, Gershenwald JE, Thompson JF. Evidence-based clinical practice guidelines on the use of sentinel lymph node biopsy in melanoma. *American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting*. 2013:320-5. PubMed PMID: 23714536. Epub 2013/05/30. eng.
56. Andtbacka RH, Gershenwald JE. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2009 Mar;7(3):308-17. PubMed PMID: 19401063. Epub 2009/04/30. eng.
57. Wong SL, Balch CM, Hurley P, Agarwala SS, Akhurst TJ, Cochran A, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Aug 10;30(23):2912-8. PubMed PMID: 22778321. Epub 2012/07/11. eng.
58. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *The New England journal of medicine*. 2006 Sep 28;355(13):1307-17. PubMed PMID: 17005948.
59. de Oliveira Filho RS, da Silva AM, de Oliveira DA, Oliveira GG, Nahas FX. Sentinel node biopsy should not be recommended for patients with thick melanoma. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*. 2013 Mar-Apr;40(2):127-9. PubMed PMID: 23752639. Epub 2013/06/12. eng  
por.
60. Torjesen I. Sentinel node biopsy for melanoma: unnecessary treatment? *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;346:e8645. PubMed PMID: 23299845. Epub 2013/01/10. eng.
61. Lens M. Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010 Sep;24(9):1005-12. PubMed PMID: 20158587. Epub 2010/02/18. eng.
62. Dixon AJ. Is sentinel node biopsy in melanoma a test or a treatment? *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;346:f677. PubMed PMID: 23390237. Epub 2013/02/08. eng.
63. Calista D, Vitali P, Arcangeli F. Sentinel lymph node biopsy or nodal observation in melanoma: study of an Italian series. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2013 Jun;148(3):299-305. PubMed PMID: 23670067. Epub 2013/05/15. eng.
64. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Annals of surgery*. 2005 Sep;242(3):302-11; discussion 11-3. PubMed PMID: 16135917. Pubmed Central PMCID: PMC1357739. Epub 2005/09/02. eng.
65. Valsecchi ME, Silbermins D, de Rosa N, Wong SL, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011 Apr 10;29(11):1479-87. PubMed PMID: 21383281. Epub 2011/03/09. eng.
66. Scoggins CR, Martin RC, Ross MI, Edwards MJ, Reintgen DS, Urist MM, et al. Factors associated with false-negative sentinel lymph node biopsy in melanoma patients.

- Annals of surgical oncology. 2010 Mar;17(3):709-17. PubMed PMID: 19967459. Epub 2009/12/08. eng.
67. Balch CM, Cascinelli N. Sentinel-node biopsy in melanoma. The New England journal of medicine. 2006 Sep 28;355(13):1370-1. PubMed PMID: 17005955. Epub 2006/09/29. eng.
68. Tremblay F, Louffi A, Shibata H, Meterissian S. Sentinel lymph-node biopsy for melanoma of the trunk and extremities: the McGill experience. Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie. 2001 Dec;44(6):428-31. PubMed PMID: 11764875. Pubmed Central PMCID: PMC3692676. Epub 2002/01/05. eng.
69. Cigna E, Gradilone A, Ribuffo D, Gazzaniga P, Fino P, Sorvillo V, et al. Morbidity of selective lymph node biopsy for melanoma: meta-analysis of complications. Tumori. 2012 Jan-Feb;98(1):94-8. PubMed PMID: 22495708. Epub 2012/04/13. eng.
70. Rodgaard JC, Kramer S, Stolle LB. Sentinel node biopsy (SNB) in malignant melanoma as same day procedure vs delayed procedure: clinical and economic outcome. Journal of plastic surgery and hand surgery. 2013 Dec 16. PubMed PMID: 24328901. Epub 2013/12/18. Eng.
71. 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 research. 2008 Feb;18(1):16-21. PubMed PMID: 18227703. Epub 2008/01/30. eng.
72. Leong SP, Thelmo MC, Kim RP, Gokhale R, Rhee JY, Achtem TA, et al. Delayed harvesting of sentinel lymph nodes after previous wide local excision of extremity melanoma. Annals of surgical oncology. 2003 Mar;10(2):196-200. PubMed PMID: 12620917. Epub 2003/03/07. eng.
73. McCready DR, Ghazarian DM, Hershkop MS, Walker JA, Ambus U, Quirt IC. Sentinel lymph-node biopsy after previous wide local excision for melanoma. Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie. 2001 Dec;44(6):432-4. PubMed PMID: 11764876. Pubmed Central PMCID: PMC3692677. Epub 2002/01/05. eng.
74. Gannon CJ, Rousseau DL, Jr., Ross MI, Johnson MM, Lee JE, Mansfield PF, et al. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. Cancer. 2006 Dec 1;107(11):2647-52. PubMed PMID: 17063497. Epub 2006/10/26. eng.
75. Kelemen PR, Essner R, Foshag LJ, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after wide local excision of primary melanoma. Journal of the American College of Surgeons. 1999 Sep;189(3):247-52. PubMed PMID: 10472924. Epub 1999/09/03. eng.
76. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C, Bandiera D, Barchuk A, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. The New England journal of medicine. 1988 May 5;318(18):1159-62. PubMed PMID: 3079582. Epub 1988/05/05. eng.
77. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, Ross MM, Smith TJ, Bartolucci AA. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. Annals of surgical oncology. 1996 Sep;3(5):446-52. PubMed PMID: 8876886. Epub 1996/09/01. eng.
78. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci S. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. Cancer treatment reviews. 2003 Aug;29(4):241-52. PubMed PMID: 12927565. Epub 2003/08/21. eng.
79. Payne MJ, Argyropoulou K, Lorigan P, McAleer JJ, Farrugia D, Davidson N, et al. Phase II pilot study of intravenous high-dose interferon with or without maintenance treatment in melanoma at high risk of recurrence. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014 Jan 20;32(3):185-90. PubMed PMID: 24344211. Epub 2013/12/18. eng.
80. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;6:CD008955. PubMed PMID: 23775773. Epub 2013/06/19. eng.

81. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Ruark D, Coates AS, Menzie SJ, Harrison RI. Radical, modified, and selective neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *Head & neck*. 1995 May-Jun;17(3):232-41. PubMed PMID: 7782208. Epub 1995/05/01. eng.
82. Essner R, Scheri R, Kavanagh M, Torisu-Itakura H, Wanek LA, Morton DL. Surgical management of the groin lymph nodes in melanoma in the era of sentinel lymph node dissection. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2006 Sep;141(9):877-82; discussion 82-4. PubMed PMID: 16983031. Epub 2006/09/20. eng.
83. Balch CM. The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results, and controversies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1988 Jan;6(1):163-72. PubMed PMID: 3275746. Epub 1988/01/01. eng.
84. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2002 Apr;137(4):458-61. PubMed PMID: 11926952. Epub 2002/04/03. eng.
85. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd IO, Caceres E, Cascinelli N, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. *The New England journal of medicine*. 1977 Sep 22;297(12):627-30. PubMed PMID: 895764. Epub 1977/09/22. eng.
86. Sim FH, Taylor WF, Ivins JC, Pritchard DJ, Soule EH. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer*. 1978 Mar;41(3):948-56. PubMed PMID: 638981. Epub 1978/03/01. eng.
87. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Verhoef C, Eggermont AM. Completion lymph node dissection after a positive sentinel node: no longer a must? *Current opinion in oncology*. 2013 Mar;25(2):152-9. PubMed PMID: 23328628. Epub 2013/01/19. eng.
88. ClinicalTrials.gov: U.S. National Institutes of Health; 2014. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00297895>.
89. Leiter U, Buettner PG, Bohnenberger K, Eigentler T, Meier F, Moehrle M, et al. Sentinel lymph node dissection in primary melanoma reduces subsequent regional lymph node metastasis as well as distant metastasis after nodal involvement. *Annals of surgical oncology*. 2010 Jan;17(1):129-37. PubMed PMID: 19866238. Epub 2009/10/30. eng.
90. Rossi CR, Mozzillo N, Maurichi A, Pasquali S, Quaglino P, Borgognoni L, et al. The number of excised lymph nodes is associated with survival of melanoma patients with lymph node metastasis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014 Jan;25(1):240-6. PubMed PMID: 24356635. Epub 2013/12/21. eng.
91. Litrowski N, Duval Modeste AB, Coquerel D, Courville P, Milliez PY, Joly P. [Complication of radical lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma]. *Annales de dermatologie et de venerologie*. 2013 Jun-Jul;140(6-7):425-30. PubMed PMID: 23773739. Epub 2013/06/19. Complications du curage ganglionnaire realise apres exeresse du ganglion sentinelle dans le melanome. fre.
92. Chakera AH, Drzewiecki KT, Eigtved A, Juhl BR. Sentinel node biopsy for melanoma: a study of 241 patients. *Melanoma research*. 2004 Dec;14(6):521-6. PubMed PMID: 15577324. Epub 2004/12/04. eng.
93. Guggenheim MM, Hug U, Jung FJ, Rousson V, Aust MC, Calcagni M, et al. Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Annals of surgery*. 2008 Apr;247(4):687-93. PubMed PMID: 18362633. Epub 2008/03/26. eng.
94. Serpell JW, Carne PW, Bailey M. Radical lymph node dissection for melanoma. *ANZ journal of surgery*. 2003 May;73(5):294-9. PubMed PMID: 12752285. Epub 2003/05/20. eng.
95. Pasquali S, Mocellin S, Campana LG, Bonandini E, Montesco MC, Tregnaghi A, et al. Early (sentinel lymph node biopsy-guided) versus delayed lymphadenectomy in melanoma patients with lymph node metastases : personal experience and literature

- meta-analysis. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1201-9. PubMed PMID: 20066719. Epub 2010/01/13. eng.
96. Sabel MS, Griffith KA, Arora A, Shargorodsky J, Blazer DG, 3rd, Rees R, et al. Inguinal node dissection for melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. *Surgery*. 2007 Jun;141(6):728-35. PubMed PMID: 17560249. Epub 2007/06/15. eng.
97. Bilimoria KY, Balch CM, Bentrem DJ, Talamonti MS, Ko CY, Lange JR, et al. Complete lymph node dissection for sentinel node-positive melanoma: assessment of practice patterns in the United States. *Annals of surgical oncology*. 2008 Jun;15(6):1566-76. PubMed PMID: 18414952. Epub 2008/04/17. eng.
98. Harle A. [Postoperative wound suction drainage and its effect on wound healing]. *Zeitschrift fur Orthopadie und ihre Grenzgebiete*. 1985 May-Jun;123(3):395-402. PubMed PMID: 3901569. Epub 1985/05/01. Die postoperative Wund-Saug-Drainage und ihr Einfluss auf die Wundheilung. ger.
99. Willy C, Sterk J, Gerngross H, Schmidt R. [Drainage in soft tissue surgery. What is "evidence based"?]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizin*. 2003 Feb;74(2):108-14. PubMed PMID: 12599027. Epub 2003/02/25. Drainagen in der Weichteilchirurgie. Was ist "evidence based"? ger.
100. Stuver MM, Westerduin E, Ter Meulen S, Vincent AD, Nieweg OE, Wouters MW. Surgical wound complications after groin dissection in melanoma patients - A historical cohort study and risk factor analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014 Feb 20. PubMed PMID: 24612654. Epub 2014/03/13. Eng.
101. Ul-Mulk J, Holmich LR. Lymph node dissection in patients with malignant melanoma is associated with high risk of morbidity. *Danish medical journal*. 2012 Jun;59(6):A4441. PubMed PMID: 22677239. Epub 2012/06/09. eng.
102. van Bommel AJ, van de Velde CJ, Schmitz RF, Liefers GJ. Prevention of seroma formation after axillary dissection in breast cancer: a systematic review. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2011 Oct;37(10):829-35. PubMed PMID: 21849243. Epub 2011/08/19. eng.
103. Pagliughi G, Vespasiani A. [Closure of wounds with the Redon, Jost and Troques method]. *Chirurgia italiana*. 1976 Dec;28(6):917-20. PubMed PMID: 800961. Epub 1976/12/01. La chiusura delle ferite secondo il metodo di Redon, Jost e Troques. ita.
104. Baas-Vrancken Peeters MJ, Kluit AB, Merkus JW, Breslau PJ. Short versus long-term postoperative drainage of the axilla after axillary lymph node dissection. A prospective randomized study. *Breast cancer research and treatment*. 2005 Oct;93(3):271-5. PubMed PMID: 16172795. Epub 2005/09/21. eng.
105. Srivastava V, Basu S, Shukla VK. Seroma formation after breast cancer surgery: what we have learned in the last two decades. *Journal of breast cancer*. 2012 Dec;15(4):373-80. PubMed PMID: 23346164. Pubmed Central PMCID: PMC3542843. Epub 2013/01/25. eng.
106. Werner HP. [Complications and risks of suction drainage]. *Zeitschrift fur die gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete*. 1990 Feb;36(2):94-9. PubMed PMID: 2183501. Epub 1990/02/01. Komplikationen und Risiken der Unterdruckdrainage. ger.
107. Graf J, Stofft E, Tittel K. [Muscular changes caused by suction drainage. Scanning electron microscopy, transmission electron microscopy, light microscopy and morphometric studies of dorsal muscles of the rat (*Rattus rattus*) using drainage]. *Unfallchirurgie*. 1983 Aug;9(4):223-8. PubMed PMID: 6623715. Epub 1983/08/01. Muskelveränderungen durch Saugdrainagen. Eine raster-elektronenmikroskopische, transmissionselektronenmikroskopische, lichtmikroskopische und morphometrische Untersuchung an mit Drainagen behandelter Rückenmuskulatur der Ratte (*Rattus rattus*). ger.
108. Wedderburn A, Gupta R, Bell N, Royle G. Comparison between low and high pressure suction drainage following axillary clearance. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British*

- Association of Surgical Oncology. 2000 Mar;26(2):142-4. PubMed PMID: 10744931. Epub 2000/04/04. eng.
109. Kopelman D, Klemm O, Bahous H, Klein R, Krausz M, Hashmonai M. Postoperative suction drainage of the axilla: for how long? Prospective randomised trial. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 1999 Feb;165(2):117-20; discussion 21-2. PubMed PMID: 10192568. Epub 1999/04/07. eng.
110. Barwell J, Campbell L, Watkins RM, Teasdale C. How long should suction drains stay in after breast surgery with axillary dissection? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1997 Nov;79(6):435-7. PubMed PMID: 9422871. Pubmed Central PMCID: PMC2502968. Epub 1998/01/10. eng.
111. Bonnema J, Ligtenstein DA, Wiggers T, van Geel AN. The composition of serous fluid after axillary dissection. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 1999 Jan;165(1):9-13. PubMed PMID: 10069628. Epub 1999/03/09. eng.
112. Uren RF. Lymphatic drainage of the skin. *Annals of surgical oncology*. 2004 Mar;11(3 Suppl):179S-85S. PubMed PMID: 15023748. Epub 2004/03/17. eng.
113. Oertli D. [Axillar lymphadenectomy]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2007 Mar;78(3):194, 6-202. PubMed PMID: 17310354. Epub 2007/02/21. Lymphadenektomie der Axilla. ger.
114. Veenstra HJ, Klop WM, Speijers MJ, Lohuis PJ, Nieweg OE, Hoekstra HJ, et al. Lymphatic drainage patterns from melanomas on the shoulder or upper trunk to cervical lymph nodes and implications for the extent of neck dissection. *Annals of surgical oncology*. 2012 Nov;19(12):3906-12. PubMed PMID: 22576065. Pubmed Central PMCID: PMC3478514. Epub 2012/05/12. eng.
115. Mack LA, McKinnon JG. Controversies in the management of metastatic melanoma to regional lymphatic basins. *Journal of surgical oncology*. 2004 Jul 1;86(4):189-99. PubMed PMID: 15221926. Epub 2004/06/29. eng.
116. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. *Waldeyer - Anatomie des Menschen*.
117. Lawton G, Rasque H, Ariyan S. Preservation of muscle fascia to decrease lymphedema after complete axillary and ilioinguinofemoral lymphadenectomy for melanoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002 Sep;195(3):339-51. PubMed PMID: 12229941. Epub 2002/09/17. eng.
118. Kretschmer L, Preusser KP. Standardized axillary lymphadenectomy improves local control but not survival in patients with palpable lymph node metastases of cutaneous malignant melanoma. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 2001 Nov;386(6):418-25. PubMed PMID: 11735014. Epub 2001/12/06. eng.
119. Micheletti L, Preti M, Zola P, Zannotto Valentino MC, Bocci C, Bogliatto F. A proposed glossary of terminology related to the surgical treatment of vulvar carcinoma. *Cancer*. 1998 Oct 1;83(7):1369-75. PubMed PMID: 9762938. Epub 1998/10/08. eng.
120. Mall JW, Reetz C, Koplín G, Schafer-Hesterberg G, Voit C, Neuss H. [Surgical technique and postoperative morbidity following radical inguinal/iliacal lymph node dissection--a prospective study in 67 patients with malignant melanoma metastatic to the groin]. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2009 Sep;134(5):437-42. PubMed PMID: 19757344. Epub 2009/09/17. Technik und Morbidität der radikalen inguinal / iliakalen Lymphknoten-dissektion--eine prospektive Untersuchung an 67 Patienten mit lymphogen metastasiertem malignen Melanom. ger.
121. Micheletti L, Bogliatto F, Massobrio M. Groin lymphadenectomy with preservation of femoral fascia: total inguinofemoral node dissection for treatment of vulvar carcinoma. *World journal of surgery*. 2005 Oct;29(10):1268-76. PubMed PMID: 16136289. Epub 2005/09/02. eng.
122. Delman KA, Kooby DA, Ogan K, Hsiao W, Master V. Feasibility of a novel approach to inguinal lymphadenectomy: minimally invasive groin dissection for melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2010 Mar;17(3):731-7. PubMed PMID: 20183910. Epub 2010/02/26. eng.

123. Dardarian TS, Gray HJ, Morgan MA, Rubin SC, Randall TC. Saphenous vein sparing during inguinal lymphadenectomy to reduce morbidity in patients with vulvar carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2006 Apr;101(1):140-2. PubMed PMID: 16364412. Epub 2005/12/21. eng.
124. Shen P, Conforti AM, Essner R, Cochran AJ, Turner RR, Morton DL. Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group? *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2000 Mar-Apr;6(2):93-7. PubMed PMID: 11069226. Epub 2000/11/09. eng.
125. Hausamen JE, Machtens E, Reuther J, Eufinger H, Kübler A, Schliephake H. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012. 4., vollständig überarbeitete Auflage.
126. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2008 May;134(5):536-8. PubMed PMID: 18490577. Epub 2008/05/21. eng.
127. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2002 Jul;128(7):751-8. PubMed PMID: 12117328. Epub 2002/07/16. eng.
128. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Annals of surgery*. 2013 Jul;258(1):1-7. PubMed PMID: 23728278. Epub 2013/06/04. eng.
129. Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, Camerini T, Carbone A, Clemente C, et al. Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 Sep 20;24(27):4464-71. PubMed PMID: 16983115. Epub 2006/09/20. eng.
130. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011 Feb 9;305(6):569-75. PubMed PMID: 21304082. Epub 2011/02/10. eng.
131. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Annals of surgery*. 2010 Sep;252(3):426-32; discussion 32-3. PubMed PMID: 20739842. Epub 2010/08/27. eng.
132. Gershenwald JE, Andtbacka RH, Prieto VG, Johnson MM, Diwan AH, Lee JE, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Sep 10;26(26):4296-303. PubMed PMID: 18606982. Pubmed Central PMCID: PMC2653121. Epub 2008/07/09. eng.
133. Younan R, Bougrine A, Watters K, Mahboubi A, Bouchereau-Eyegue M, Louffi A, et al. Validation study of the s classification for melanoma patients with positive sentinel nodes: the Montreal experience. *Annals of surgical oncology*. 2010 May;17(5):1414-21. PubMed PMID: 20131017. Epub 2010/02/05. eng.
134. Feldmann R, Fink AM, Jurecka W, Rappersberger K, Steiner A. Accuracy of the non-sentinel node risk score (N-SNORE) in patients with cutaneous melanoma and positive sentinel lymph nodes: A retrospective study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014 Jan;40(1):73-6. PubMed PMID: 24075029. Epub 2013/10/01. eng.
135. Fink AM, Weihsengruber F, Duschek N, Schierl M, Wondratsch H, Jurecka W, et al. Value of micromorphometric criteria of sentinel lymph node metastases in predicting

- further nonsentinel lymph node metastases in patients with melanoma. *Melanoma research*. 2011 Apr;21(2):139-43. PubMed PMID: 21317817. Epub 2011/02/15. eng.
136. Pasquali S, Mocellin S, Mozzillo N, Maurichi A, Quaglino P, Borgognoni L, et al. Nonsentinel Lymph Node Status in Patients With Cutaneous Melanoma: Results From a Multi-Institution Prognostic Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014 Feb 10. PubMed PMID: 24516022. Epub 2014/02/12. Eng.
137. Baehner FL, Li R, Jenkins T, Hwang J, Kashani-Sabet M, Allen RE, et al. The impact of primary melanoma thickness and microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes on melanoma patient survival. *Annals of surgical oncology*. 2012 Mar;19(3):1034-42. PubMed PMID: 21989664. Epub 2011/10/13. eng.
138. Ghaferi AA, Wong SL, Johnson TM, Lowe L, Chang AE, Cimmino VM, et al. Prognostic significance of a positive nonsentinel lymph node in cutaneous melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2009 Nov;16(11):2978-84. PubMed PMID: 19711133. Epub 2009/08/28. eng.
139. Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, et al. Analysis of predictive factors for the outcome of complete lymph node dissection in melanoma patients with metastatic sentinel lymph nodes. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011 Apr;64(4):655-62; quiz 37. PubMed PMID: 21315477. Epub 2011/02/15. eng.
140. Murali R, Desilva C, Thompson JF, Scolyer RA. Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 Oct 10;28(29):4441-9. PubMed PMID: 20823419. Epub 2010/09/09. eng.
141. Wevers KP, Murali R, Bastiaannet E, Scolyer RA, Suurmeijer AJ, Thompson JF, et al. Assessment of a new scoring system for predicting non-sentinel node positivity in sentinel node-positive melanoma patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2013 Feb;39(2):179-84. PubMed PMID: 23137997. Epub 2012/11/10. eng.
142. Satzger I, Meier A, Alter M, Kapp A, Gutzmer R. Which parameters to choose for prediction of non-sentinel lymph node positivity in melanoma? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011 Apr 10;29(11):e315; author reply e6-7. PubMed PMID: 21383303. Epub 2011/03/09. eng.
143. Nagaraja V, Eslick GD. Is complete lymph node dissection after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? A meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2013 Apr 6. PubMed PMID: 23571104. Epub 2013/04/11. Eng.
144. Francischetto T, Spector N, Neto Rezende JF, de Azevedo Antunes M, de Oliveira Romano S, Small IA, et al. Influence of sentinel lymph node tumor burden on survival in melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2010 Apr;17(4):1152-8. PubMed PMID: 20087785. Epub 2010/01/21. eng.
145. Guggenheim M, Dummer R, Jung FJ, Mihic-Probst D, Steinert H, Rousson V, et al. The influence of sentinel lymph node tumour burden on additional lymph node involvement and disease-free survival in cutaneous melanoma--a retrospective analysis of 392 cases. *British journal of cancer*. 2008 Jun 17;98(12):1922-8. PubMed PMID: 18506141. Pubmed Central PMCID: PMC2441963. Epub 2008/05/29. eng.
146. Wasserberg N, Tulchinsky H, Schachter J, Feinmesser M, Gutman H. Sentinel-lymph-node biopsy (SLNB) for melanoma is not complication-free. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2004 Oct;30(8):851-6. PubMed PMID: 15336731. Epub 2004/09/01. eng.
147. Egberts F, Hartje C, Schafmayer C, Kaehler KC, von Schonfels W, Hauschild A, et al. Risk evaluation in cutaneous melanoma patients undergoing lymph node dissection:

impact of POSSUM. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2011 Oct;93(7):514-22. PubMed PMID: 22004633. Pubmed Central PMCID: PMC3604920. Epub 2011/10/19. eng.

148. Yii M, Murphy C, Orr N. Early removal of drains and discharge of breast cancer surgery patients: a controlled prospective clinical trial. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1995 Sep;77(5):377-9. PubMed PMID: 7486767. Pubmed Central PMCID: PMC2502443. Epub 1995/09/01. eng.

149. Agrawal A, Ayantunde AA, Cheung KL. Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. *ANZ journal of surgery*. 2006 Dec;76(12):1088-95. PubMed PMID: 17199696. Epub 2007/01/04. eng.

150. He XD, Guo ZH, Tian JH, Yang KH, Xie XD. Whether drainage should be used after surgery for breast cancer? A systematic review of randomized controlled trials. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2011 Dec;28 Suppl 1:S22-30. PubMed PMID: 20827578. Epub 2010/09/10. eng.

151. Harada RN, Pressler VM, McNamara JJ. Fibrin glue reduces seroma formation in the rat after mastectomy. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1992 Nov;175(5):450-4. PubMed PMID: 1440175. Epub 1992/11/01. eng.

152. Docimo G, Limongelli P, Conzo G, Gili S, Bosco A, Rizzuto A, et al. Axillary lymphadenectomy for breast cancer in elderly patients and fibrin glue. *BMC surgery*. 2013;13 Suppl 2:S8. PubMed PMID: 24266959. Pubmed Central PMCID: PMC3851152. Epub 2013/12/07. eng.

153. Miri Bonjar MR, Maghsoudi H, Samnia R, Saleh P, Parsafar F. Efficacy of fibrin glue on seroma formation after breast surgery. *International journal of breast cancer*. 2012;2012:643132. PubMed PMID: 23008776. Pubmed Central PMCID: PMC3447350. Epub 2012/09/26. eng.

154. Bartlett EK, Meise C, Bansal N, Fischer JP, Low DW, Czerniecki BJ, et al. Sartorius transposition during inguinal lymphadenectomy for melanoma. *The Journal of surgical research*. 2013 Sep;184(1):209-15. PubMed PMID: 23688786. Epub 2013/05/22. eng.

155. Namm JP, Chang AE, Cimmino VM, Rees RS, Johnson TM, Sabel MS. Is a level III dissection necessary for a positive sentinel lymph node in melanoma? *Journal of surgical oncology*. 2012 Mar;105(3):225-8. PubMed PMID: 21882199. Epub 2011/09/02. eng.

156. Gong Y, Xu J, Shao J, Cheng H, Wu X, Zhao D, et al. Prevention of seroma formation after mastectomy and axillary dissection by lymph vessel ligation and dead space closure: a randomized trial. *American journal of surgery*. 2010 Sep;200(3):352-6. PubMed PMID: 20409509. Epub 2010/04/23. eng.

157. Pasquali S, Spillane AJ, de Wilt JH, McCaffery K, Rossi CR, Quinn MJ, et al. Surgeons' opinions on lymphadenectomy in melanoma patients with positive sentinel nodes: a worldwide web-based survey. *Annals of surgical oncology*. 2012 Dec;19(13):4322-9. PubMed PMID: 22805861. Epub 2012/07/19. eng.