

Ergebnisqualität chirurgischer Eingriffe im Rahmen gynäkologischer Tumoroperationen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Anna-Hanne Ko

aus Bonn

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Arne Koscielny

2. Gutachter: Prof. Dr. h.c. Alexander Mustea

Tag der mündlichen Prüfung: 09.08.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung.....	5
2 Patientinnen und Methoden	9
2.1 Das Patientenkollektiv	9
2.2 Die Patientinnen	10
2.3 Methoden	11
3 Ergebnisse.....	12
4 Diskussion.....	19
5 Zusammenfassung.....	31
6 Tabellenverzeichnis	33
7 Literaturverzeichnis	34

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	body mass Index
BRCA	Breast cancer
EOK	epitheliales Ovarialkarzinom
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique - System zur Einteilung gynäkologischer Tumoren.
HIPEC	hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion
OR	Odds ratio
PARP-Inhibitor	Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitoren
STROBE	The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

1 Einleitung

Die Erstdiagnose eines epithelialen Ovarialkarzinoms erfolgt meist im schon fortgeschrittenen Stadium. Durch die physiologische Verteilung intraperitonealer Flüssigkeit weist die Mehrheit der Patientinnen bei Erstdiagnose des epithelialen Ovarialkarzinoms Metastasen vom kleinen Becken (Douglas-Raum) entlang der Kolonrinnen bis hin zum rechten Diaphragma reichend auf (Torre et al., 2018; Pannu et al., 2015). Laut einer Statistik von 2015 erkrankten weltweit jährlich 230.000 Frauen an einem epithelialen Ovarialkarzinom, 150.000 Frauen versterben jährlich daran (Ferlay et al., 2012). Das epitheliale Ovarialkarzinom gehört zu den 5 häufigsten Todesursachen infolge einer Tumorerkrankung der Frau. Die 5-Jahres-Überlebensrate ab Diagnosestellung beträgt im Mittel 49 %. 50 % der Patientinnen weisen schon bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms Fernmetastasen auf (Siegel et al., 2022; Lhereux et al., 2019).

In randomisierten Studien konnte ein präventives Screening mittels serologischer CA-125 Bestimmung sowie transvaginalem Ultraschall keine signifikante Auswirkung auf die Mortalität des Ovarialkarzinoms nachweisen (Buys et al., 2011; Jacobs et al., 2015) und wird demnach in der S3 Leitlinie „Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ (S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2021) nicht empfohlen. Die Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinom besteht aus einer kombinierten operativen (initiales Tumordebulking) sowie adjuvanten Chemotherapie. Die Daten belegen, dass eine neoadjuvante Chemotherapie die Mortalität des epithelialen Ovarialkarzinom reduzieren kann. Eine vollständige Zytoreduktion durch neoadjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit ausgeprägtem Befund bei Erstdiagnose ist jedoch unwahrscheinlich (Vergote et al., 2010; Kehoe et al., 2015; Wright et al., 2016). Die neoadjuvante Chemotherapie beinhaltet normalerweise zwei bis drei Zyklen vor der Debulkingoperation und wird auf sechs bis sieben Zyklen nach postoperativer Regeneration der Patientin vervollständigt. In Einzelfällen werden bis zu 10 Zyklen kumulativ beschrieben (Pölcher et al., 2009). Die Erstlinien-Chemotherapie besteht aus adjuvanter platin- und taxanbasierter Chemotherapie in 3-wöchentlichem Intervall über 6

Zyklen, welche um den Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Bevacizumab (vascular endothelial growth factor; VEGF) ergänzt werden kann. In Studien konnte zuletzt kein Vorteil von Carboplatin/Docetaxel vs. Carboplatin/Paclitaxel gezeigt werden (Vasey et al., 2004). Durch den Einsatz von Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitoren (PARP-Inhibitoren) bei Patientinnen, die ebenfalls eine BRCA1/2-Mutation aufwiesen, konnte zuletzt ein um 70% geringerer Progress zur Vergleichsgruppe (Placebo) dokumentiert werden (HR 0,30 [95% KI 0,23–0,41], $p < 0,001$), die progressionsfreie 3-Jahres-Überlebensrate zeigte sich hier mit 60,4% im Vergleich zur Placebogruppe (36,9%) signifikant höher (Burger et al., 2011; Perren et al., 2011; Moore et al., 2018). Eine Erhaltungstherapie oder eine Second-look-Operation werden in der S3-Leitlinie nicht empfohlen (S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2021).

Bevacizumab verhindert die Ausbildung von vaskulärem Gewebe und damit die Bildung von Kapillaren im Tumor. So soll die Signalkette zwischen Tumorzellen und Körper unterbunden werden. Die größte damit einhergehende Komplikation ist die Verhinderung von physiologischer Gewebeheilung im gesunden Gewebe durch denselben Effekt. Zusätzlich ist die Gefahr von Nebenwirkungen wie Proteinurie, arterieller Hypertonie, Neutropenie, verlangsamter sekundärer Wundheilung und Spontanperforationen des Gastrointestinaltraktes gesteigert. Dies wurde bei 1 – 2 % der Patientinnen mit EOK beschrieben, die mit Bevacizumab behandelt wurden (Rossi et al., 2017; Aghajanian et al., 2012).

Die elektive zytoreduktive operative Therapie sollte frühestens 6 Wochen nach beendeter Bevacizumab-Therapie in Erwägung gezogen werden, vor allem wenn eine kolorektale Resektion geplant ist. Die makroskopisch vollständige Tumorsektion (R0) ist ein entscheidender prognostischer Faktor in der Therapie des EOK, der direkt beeinflussbar ist (optimale Zytoreduktion). Suboptimale Zytoreduktion beinhaltet jeglichen makroskopischen Tumorrückstand unabhängig von der Größe bzw. des Ausmaßes (Thigpen et al., 2018). 1997 wurde der Begriff „optimale Zytoreduktion“ durch I. B. Vergote und I. de Wever als ein operativer Eingriff ohne verbliebenen Resttumor bzw. einer maximalen Resttumormasse von < 1 g definiert (Vergote, De Wever, 2018). Bei

Patientinnen mit einem Rezidiv des EOK sollte eine erneute radikale Zytoreduktion diskutiert werden, wenn eine optimale Zytoreduktion erreicht und eine adjuvante Chemotherapie mit Platin angeschlossen werden kann. Wenn die Erfolgsaussicht auf eine optimale Zytoreduktion unwahrscheinlich ist, sollte von einer operativen Therapie abgesehen werden (Harter et al., 2009; Chi et al., 2006). Wenige chemotherapie-naive Patientinnen erhielten auch eine Second-line-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab (Aghajanian et al., 2012). Die hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion (HIPEC) wird in Einzelfällen bei Patientinnen mit EOK durchgeführt. HIPEC ist noch kein standardisiertes Verfahren, zeigt jedoch bei Peritonealmetastasen des Kolonkarzinoms sowie in einer Phase-III-Studie bei EOK erfolgsversprechende Ergebnisse (Verwaal et al., 2003; van Driel et al., 2018). Es wird jedoch auch vermutet, dass durch die hohe lokale Zytotoxizität (Hyperthermie und die deutlich höhere lokale Dosierung der Chemotherapie im Vergleich zur intravenösen Gabe, z.B.: Cisplatin 1:20) durch eine HIPEC-Therapie eine höhere Resistenz der verbliebenen Tumorzellen entsteht (Markman, 2003). Die Durchführbarkeit einer HIPEC-Therapie hat sich als sicher erwiesen, aber die Nebenwirkungen und Komplikationen sind variabel (van Driel et al., 2018; Helm, 2012; Zivanovic et al., 2015).

In der Therapieoption von Tumoren anderer Entitäten haben die Immuntherapie sowie die gezielte Checkpointtherapie gegen das PD-1/PD-L1-System in den letzten Jahren Einzug erhalten. Sie konnten vielversprechende Erfolge nachweisen und haben die Therapie dadurch revolutioniert. In den bisher durchgeführten Phase-III-Studien wurde die Wirksamkeit als Monotherapie (bei meist vorbehandelten Patientinnen), aber auch als Kombinationstherapie, in der Behandlung des Ovarialkarzinoms geprüft. Bisher konnten jedoch keine signifikanten Neuerungen in der Therapie des Ovarialkarzinoms erzielt werden. In Zusammenschau der erhobenen Daten konnte die Kombination aus Immuncheckpoint-Inhibitoren sowie PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit nachgewiesenem BRCA-Wildtyp einen positiven Effekt auf das progressionsfreie Überleben nachgewiesen werden. Weitere Forschung wird jedoch benötigt, um gezielte Biomarker des Ovarialkarzinoms zu detektieren sowie die Kombinationstherapie zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zu spezifizieren (Bronger, 2021).

Die optimale Zytoreduktion beinhaltet in der First-line-Therapie, aber auch in der Rezidivtherapie, Resektionen im Bereich des Gastrointestinaltrakts, überwiegend als Darmresektion. Eine rektosigmoidale Resektion ist hierbei die am häufigsten durchgeführte Darmresektion (Peiretti et al., 2012; Chi et al., 2009). Bei manchen Patientinnen kann eine optimale Zytoreduktion nur durch simultane multiple Darmresektionen (Dünndarm- und Dickdarmresektionen) erreicht werden (Peiretti et al., 2012; Clayton et al., 2002). Nichts desto trotz hat sich die Darmresektion als zytoreduktive operative Therapie in kurativer Absicht in der Therapie des EOK bewährt, auch wenn die Anastomoseninsuffizienz eine der gefürchtetsten Komplikationen darstellt (Grimm et al., 2017). Die in der Literatur beschriebenen Daten zur Anastomoseninsuffizienz nach optimaler Zytoreduktion bei EOK variieren aufgrund von nicht einheitlichen Patientenkollektiven sowie unterschiedlichen Therapieregimes (Keyver-Paik et al., 2013). Bisher thematisierten nur wenige, nicht randomisierte Studien Präventionsfaktoren der Komplikation einer Anastomoseninsuffizienz nach Debulkingoperation bei Patientinnen mit EOK (Grimm et al., 2017; Kalogera et al., 2013; Richardson et al., 2006).

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, prä- oder intraoperative Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz nach zytoreduktiver Chirurgie des Ovarialkarzinoms zu definieren. Es sollte untersucht werden, ob das Gesamtüberleben abhängig von definierten Risikofaktoren im Rahmen des operativen Tumordebulkings positiv beeinflussbar ist, wenn eine gezielte Risikominimierung prä- oder intrainterventionell stattfinden kann. In Bezug darauf stellte sich die Frage, ob ein protektives Ileostoma die Gefahr für eine Anastomoseninsuffizienz signifikant minimieren kann.

Daher wurden in dieser Arbeit sowohl die durchgeführten Anastomosen (n=165) als auch die operierten Patientinnen (n=136) in Bezug auf eine Anastomoseninsuffizienz verglichen, die im Rahmen eines EOK einer operativen Therapie bedurften. Die Überlebenszeit wurde unter definierten Risikofaktoren nach Darmresektion in einem zertifizierten Zentrum bewertet und die Rolle eines protektiven Ileostomas untersucht.

2 Patientinnen und Methoden

2.1 Das Patientenkollektiv

Unsere Arbeit ist eine Beobachtungsstudie basierend auf einer retrospektiv angelegten und prospektivgeführten Datenbank der Universitätsfrauenklinik Bonn. Diese Studie erhielt die Genehmigung durch das Ethikkomitee (Universität Bonn, Humanmedizin, Ethikkomitee, Nr. 285/23-EP). Die Patientinnen waren mit der Verarbeitung ihrer Daten einverstanden. Alle Patientinnen mit der Diagnose eines epithelialen Ovarialkarzinoms, die im Rahmen der Debulkingoperation einer Darmresektion zwischen 2010 und 2017 erhielten, wurden in diese Studie eingeschlossen. Aus diesem Grunde gehen die Daten aus einer einzelnen Datenbank hervor. Im Rahmen der Arbeit haben wir uns an die STROBE-Richtlinien (von Elm et al., 2008) gehalten.

Unser Patientenkollektiv umfasst 136 Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom, die einer Darmresektion mit mindestens einer Anastomose bedurften. Die Befunde der Patientinnen wurden präoperativ in einer interdisziplinären Tumorkonferenz nach den gültigen Leitlinien diskutiert, und die Indikation zur Operation wurde im Rahmen dieser Tumorkonferenz gestellt.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die keine Darmresektion oder eine Diskontinuitätsresektionen ohne Anastomose (sogenannte Hartmann-Situation) erhielten. Außerdem wurden Patientinnen, deren histopathologischer Befund nicht einem Ovarialkarzinom entsprach, eine unklare Infiltration des Mesenteriums aufwiesen, mit Resektionen und konsekutivem Kurzdarmsyndrom (< 1,5 Meter), mit Infiltration von Pankreas oder auch des Truncus coeliacus, der Leberarterie oder der A. gastrica sinistra und/oder mit Leber- bzw. Lungenmetastasen ausgeschlossen.

Die funktionelle Operabilität der Patientinnen wurde präoperativ eingeschätzt und dokumentiert. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum belief sich auf 51,7 Monate (zwischen 2 - 105 Monaten). Alle Patientinnen wurden entweder in unserem ambulanten Zentrum oder beim niedergelassenen Gynäkologen vierteljährlich zur postoperativen

Kontrolle einbestellt. Bei Patientinnen, die die Nachkontrollen abgebrochen haben, wurde der Hausarzt zur Vervollständigung der Daten kontaktiert.

2.2 Die Patientinnen

In dieser Arbeit wurden die Operationen im Beobachtungszeitraum von drei festgelegten onkologisch tätigen Gynäkolog*innen sowie von zwei onkologischen Viszeralchirurgen durchgeführt.

Ein protektives Loop-Ileostoma wurde nach intraoperativem Ermessen des operierenden Visceralchirurgen angelegt. Diesbezüglich gab es präoperativ keinen festgelegten Algorithmus. Entscheidend waren hierfür die Anzahl der Anastomosen, der Allgemeinzustand der Patientin, ein ggf. intraoperativ erhöhter Blutverlust (> 1000 ml), die Tiefe der Anastomose (< 8 cm ab der Anokutanlinie) und die Dauer der Operation (> 8 Stunden). Die Rektodescendostomien waren zwischen 6 und 10 cm ab der Anokutanlinie lokalisiert.

Die Anastomoseninsuffizienz war als Austritt von Fäkalien aus Drainagen, der Wunde oder der Vagina, CT-manifestierter Extravasation von endoluminalem Kontrastmittel, Luftentweichen aus Drainagen während der Kontroll-Rektoskopie und/oder sichtbarer Insuffizienz während einer Revisionsoperation definiert. Protektive- und Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz wurden analysiert. Hierunter fielen das Alter der Patientin, die Operationsdauer, Lokalisation und Anzahl der Anastomosen, Splenektomie und Anlage eines protektives loop-Ileostoma sowie der präoperative CA-125-Serumspiegel, der perioperative Hb-Verlauf und die perioperative Gabe von vasoaktiven Substanzen, z. B. Katecholaminen. Auch histologische Kriterien wurden berücksichtigt. Die FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) -Kategorisierung, das histologische Grading und die Resektionsränder der Anastomosen (tumorfrei oder nicht tumorfrei) wurden mit einbezogen.

Schlussendlich spielten auch der prä- und postoperative Verlauf mit eventuellen Revisionsoperationen, die neoadjuvanter Chemotherapie und/oder die Behandlung mit

Bevacizumab sowie die Durchführung einer hyperthermen intraperitonealen Chemoperfusion (HIPEC) eine wesentliche Rolle.

2.3 Methoden

Die statistischen Analysen erfolgten in Kreuztabellen, mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und des Tests für „solid effects type 3“ unter Anwendung des Programms IBM SPSS 24. Die Überlebensraten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die univariate Analyse der Überlebensraten in Abhängigkeit von Risikofaktoren erfolgte mit dem Log-Rank-Test. Die multivariate Analyse der Überlebenszeiten erfolgte im Cox-Model.

Das Signifikanzniveau α wurde mit einem $p < 0,05$ definiert.

3 Ergebnisse

Diese Arbeit ist eine retrospektive Analyse der erhobenen Werte.

Es wurden 165 Darm-Anastomosen bei 136 Patientinnen durchgeführt. Bei 104 Patientinnen (76,5%) war es der Primäreingriff wegen eines Ovarialkarzinoms. Bei 32 Patientinnen (23,5 %) erfolgte eine Rezidiv-Operation. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen war $61,86 \pm 11,73$ Jahre. Die jüngste Patientin war 25 Jahre, die älteste 86 Jahre alt. Die Dauer der Operation lag durchschnittlich bei $450,77 \pm 119,49$ Minuten.

Wir konnten retrospektiv 23 Anastomoseninsuffizienzen bei 165 durchgeführten Anastomosen feststellen (13,9%), oder 23 Anastomoseninsuffizienzen bei 136 operierten Patientinnen (16,9%).

Für 60 der 136 Patientinnen (44,1%) handelte es sich um eine Re-Laparotomie. Bei 16,7% dieser Patientinnen (n=10) kam es zu einer Anastomoseninsuffizienz, wohingegen es im Gesamtkollektiv von 136 Patientinnen bei 16,5% (n=23) zu einer Anastomoseninsuffizienz kam.

In Bezug auf Patientinnen mit einem Rezidiv des Ovarialkarzinoms (n=32 / 136) konnte bei diesen eine Anastomoseninsuffizienzrate von 12,5 % (n=4) ermittelt werden. Dies stellte im Vergleich zu denen, die bei Erstdiagnose eines EOK operiert wurden und eine Anastomoseninsuffizienz aufwiesen (n=19/104; 18,3%), keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,448$) dar.

Die 30-Tage-Letalität belief sich auf 0,73 %. Eine Patientin starb nach Entlassung aufgrund einer Lungenembolie am 23. postoperativen Tag.

Von den 165 Anastomosen, die insgesamt bei den verglichenen Patientinnen mit primären Ovarialkarzinom und denen mit Rezidiv insgesamt durchgeführt wurden, waren 27 (15,2 %) Jejunum-Jejunostomien oder Ileo-Ileostomien, 31 (18,8 %) Ileocolische Anastomosen, 25 (15,2 %) Dickdarmanastomosen und 82 (49,7 %) Descendo-rektostomien. Die Inuffizienzraten beliefen sich bei den Jejunumjejunostomien / Ileoileostomien auf 2/27 (7,4 % und 1,2 % in Bezug auf alle Anastomosen), 5/31 bei ileocolischen Anastomosen (16,1

% und 3,0 % in Bezug auf alle Anastomosen), 4/25 bei den Dickdarmanastomosen (16,0 % und 2,4 % in Bezug auf alle Anastomosen) und 12/82 bei den Descendorektostomien (14,6 % und 7,3 % in Bezug auf alle Anastomosen).

Eindimensionale Analysen der Anastomoseninsuffizienzrate bei n=165 Anastomosen konnten keinen signifikanten Unterschied der Insuffizienzraten in Abhängigkeit von der Lokalisation dieser Anastomosen zeigen ($p=0,634$). Es fiel jedoch auf, dass trotz fehlender Signifikanz mehr als 50% der Anastomoseninsuffizienzen bei Descendorektostomien auftraten (12/23; 52,2 %).

Es konnte ebenso kein signifikanter Unterschied von Anastomoseninsuffizienzraten in Bezug auf tumorfreie Resektionsränder der zu anastomosierenden Darmenden (R0 vs. R1) und auf das histologische Grading des Tumors gemacht werden (bei Jejunojejunostomien/Ileoileostomien $p = 0,289$; ileocolische Anastomosen $p = 0,715$; Kolokolostomien $p = 0,632$; Descendorektostomie $p = 0,614$) (Tab. 1).

Re-Laparotomien aufgrund eines Rezidivs des EOK ($n=60$, 44,1 %, $p=0,621$), Splenektomien ($n=21$, 15,4 %, $p=0,349$), intraoperative HIPEC ($n=15$, 11,0 %, $p=0,275$), neoadjuvante Chemotherapie ($p=0,175$), FIGO ($p=0,342$) und histologische Tumorbeurteilung ($p=0,211$) wiesen keinen Einfluss auf die Insuffizienzrate der Anastomosen in der univariaten Analyse auf.

Vier von 19 Patientinnen (21,1 %), die 4 - 8 Wochen vor der Operation Bevacizumab erhalten haben, haben eine Anastomoseninsuffizienz entwickelt, wohingegen von den 15 Patientinnen, die präoperativ kein Bevacizumab erhalten hatten, eine Patientin eine Anastomoseninsuffizienz erlitt (13,1 %). Somit war hier kein signifikanter Unterschied zu sichern ($p = 0,119$).

Von 104 Patientinnen mit primärem EOK wurde bei 19/104 Patientinnen (18,3 %) eine Anastomoseninsuffizienz festgestellt. Dahingegen erlitten die 4/32 Patientinnen (12,5 %), die mit einem Rezidiv des epithelialen Ovarialkarzinom operiert worden sind, eine Insuffizienz. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,446$).

Siehe Tab. 1 für die Veranschaulichung der Ergebnisse bei 136 Patientinnen mit insgesamt 165 Anastomosen.

Tab. 1: Protektive- und Risikofaktoren für Anastomoseninsuffizienz bei n = 165 durchgeführten Anastomosen (Kreuztabellen und Test auf solide Effekte Typ III)

Risikofaktoren	Ohne Anastomoseninsuffizienz		mit Anastomoseninsuffizienz		p
	n	%	n	%	
Erstdiagnose Ovarialkarzinom (n = 123)	104	84,6 %	19	15,4 %	0,321 n.s.
Rezidiv Ovarialkarzinom (n = 42)	38	90,5 %	4	9,5 %	
Art der Anastomose					0,634 n.s.
Jejuno-jejunostomie (n = 27)	25	92,6 %	2	7,4 %	
Ileokolische Anastomose (n = 31)	26	83,9 %	5	16,1 %	
Kolo-kolostomie (n = 25)	21	84,0 %	4	16,0 %	
Descendorektostomie (n = 82)	70	85,4 %	12	14,6 %	
Anzahl der Anastomosen					0,286 n.s.
n = 1 (n = 110)	93	84,5 %	17	15,4 %	
n > 1 (n = 26)	20	76,9 %	6	23,0 %	
Jejuno-jejunostomie (anwendbare Daten)					
<i>tumorfreie Resektionsränder (n = 22)</i>	21	95,5 %	1	4,5 %	0,158 n.s.
<i>nicht-tumorfreie Resektionsränder (n = 4)</i>	3	75,0 %	1	25,0 %	0,068 n.s.
<i>Grading G1/2 (n = 15)</i>	15	100,0 %	0	0,0 %	
<i>Grading G3/4 (n = 4)</i>	3	75,0 %	1	25,0 %	
FIGO					
Ileokolische Anastomosen (anwendbare Daten)					
<i>tumorfreie Resektionsränder (n = 22)</i>	18	81,8 %	4	18,2 %	0,932 n.s.
<i>nicht-tumorfreie Resektionsränder (n = 6)</i>	4	80,0 %	1	20,0 %	0,365 n.s.
<i>Grading G1/2 (n = 18)</i>	16	88,9 %	2	11,1 %	
<i>Grading G3/4 (n = 8)</i>	6	75,0 %	2	25,0 %	
FIGO					
Kolo-kolostomien (anwendbare Daten)					
<i>tumorfreie Resektionsränder (n = 16)</i>	14	87,5 %	2	12,5 %	0,456 n.s.
<i>nicht-tumorfreie Resektionsränder (n = 4)</i>	4	100,0 %	0	0,0 %	0,259 n.s.
<i>Grading G1/2 (n = 16)</i>	14	87,5 %	2	12,5 %	
<i>Grading G3/4 (n = 6)</i>	4	66,7 %	2	33,3 %	
FIGO					
Descendo-rektostomien (anwendbare Daten)					
<i>tumorfreie Resektionsränder (n = 67)</i>	57	85,1 %	10	14,9 %	0,760 n.s.
<i>nicht-tumorfreie Resektionsränder (n = 9)</i>	8	88,9 %	1	11,1 %	0,567 n.s.
<i>Grading G1/2 (n = 55)</i>	47	85,5 %	8	14,5 %	
<i>Grading G3/4 (n = 12)</i>	11	91,7 %	1	8,3 %	
FIGO					
Neo-adjuvante Chemotherapie (anwendbare Daten)					
<i>Ja (n = 81)</i>	73	90,1 %	8	9,9 %	0,257 n.s.
<i>Nein (n = 82)</i>	67	81,7 %	15	18,3 %	
Bevacizumab-Therapie					
<i>Nein (n = 146)</i>	127	87,0 %	19	13,0 %	0,229 n.s.
<i>Ja (n = 19)</i>	15	78,9 %	4	21,1 %	

Protektives Loop-Ileostoma	<i>Nein (n = 135)</i>	112	83,0 %	23	17,0 %	0,021 s.
	<i>Ja (n = 30)</i>	30	100,0 %	0	0,0 %	
HIPEC	<i>Nein (n = 146)</i>	127	87,0 %	19	13,0 %	0,275 n.s.
	<i>Ja (n = 19)</i>	15	78,9 %	4	21,1 %	

Bei der näheren Betrachtung der Subgruppe von Patientinnen mit initial fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom (FIGO-Stadien IIc, IIIb, IIIc, IVa; Tab. 2) ergab sich ein Patientenkollektiv von 117 Patientinnen (145 Anastomosen). Hier konnte gezeigt werden, dass die neoadjuvante Chemotherapie oder eine Therapie mit Bevacizumab keinen Einfluss auf die Anastomoseninsuffizienzrate hatte.

Wenn man die Gesamtgruppe der Patientinnen mit protektivem Ileostoma betrachtet (n=22/136 Patientinnen oder 30/165 Anastomosen), konnte keine Anastomoseninsuffizienz dokumentiert werden (0,0 %). Die Anastomoseninsuffizienzrate in der Vergleichsgruppe ohne protektives Ileostoma (n=114/136 Patientinnen oder 135/165 Anastomosen) zeigte sich bei 17,0 %. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant (p=0,021).

Bei dem Vergleich des Patientenkollektives mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO-Stadien IIc, IIIb, IIIc, IVa) zeigte sich bei n = 145 durchgeführter Anastomosen, dass bei den Patientinnen mit Ileostoma (n = 26) unabhängig von der Therapie mit und ohne Bevacizumab (max. 4-8 Wochen präoperativ) keine Anastomoseninsuffizienzen auftraten. Patientinnen ohne Ileostoma (n = 119) zeigte sich bei Therapie mit Bevacizumab bei 4/8 Patientinnen (50 %) eine Anastomoseninsuffizienz. Patientinnen ohne Ileostoma, die kein Bevacizumab erhielten, wiesen eine Anastomoseninsuffizienzrate von 13,5 % (15/111) auf. Dieses Ergebnis war ebenso signifikant (p = 0,007; Tab. 2)

Die Überlebensrate lag nach einem Jahr bei 82,9 % und nach 3 Jahren bei 54,7 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate belief sich auf 38,05%. Statistisch ergab sich in der 5-Jahres-Überlebensrate kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit (n = 23; 34,8 %) und ohne (n = 113; 38,6 %, p = 0,737) Anastomoseninsuffizienz. Ein Rezidiv des Ovarialkarzinoms, das histologische Grading, ein protektives Loop-Ileostoma oder eine

Splenektomie hatten keinen Einfluss auf die Überlebensrate in der univariaten Auswertung, jedoch konnten signifikante Unterschiede im mittleren Überleben bezüglich der Anzahl der Anastomosen, tumorfreier Absetzungsränder der Anastomosen, der Lokalisation der Anastomosen und der Therapie mit Bevacizumab dargestellt werden (Tab. 3).

Tab. 2: Protektive- und Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz für n = 145 durchgeführte Anastomosen in der Subgruppe von Patientinnen mit FIGO-Stadien IIc, IIIb, IIIc und IVa (Test auf solide Effekte Typ III)

Risikofaktoren	ohne Anastomoseninsuffizienz		Mit Anastomoseninsuffizienz		p
	n	%	n	%	
Neoadjuvante Chemotherapie (anwendbare Daten)					
<i>Ja (n = 78)</i>	70	89,7 %	8	10,3 %	0,175 n.s.
<i>Nein (n = 65)</i>	54	83,1 %	11	16,9 %	
Bevacizumab-Therapie					
<i>Nein (n = 128)</i>	113	88,3 %	15	11,7 %	0,119 n.s.
<i>Ja (n = 17)</i>	13	76,5 %	4	23,5 %	
Protektives loop-Ileostoma					0,033 s.
Nein (n = 119)	100	84,0 %	19	16,0 %	0,007 s.
<i>Bevacizumab – (n = 111)</i>	96	86,5 %	15	13,5 %	
<i>Bevacizumab + (n = 8)</i>	4	50,0 %	4	50,0 %	
<i>Neoadjuvante Chemotherapie – (n = 51)</i>	40	78,4 %	11	21,6 %	0,117 n.s.
<i>Neoadjuvante Chemotherapie + (n = 68)</i>	60	88,2 %	8	11,7 %	
<i>+Bevacizumab / + Chemotherapie</i>	2	1,4 %	2	1,4 %	
<i>+Bevacizumab / – Chemotherapie</i>	2	1,4 %	2	1,4 %	
<i>– Bevacizumab /+ Chemotherapie</i>	58	26,6 %	9	4,2 %	
<i>– Bevacizumab /- Chemotherapie</i>	38			6,3 %	
Ja (n = 26)	26	100,0 %	0	0,0 %	
<i>+Bevacizumab / + Chemotherapie</i>	4	2,8 %			
<i>+Bevacizumab / – Chemotherapie</i>	5	3,5 %			
<i>– Bevacizumab /+ Chemotherapie</i>	8	5,6 %			
<i>– Bevacizumab /- Chemotherapie</i>	9	6,3 %			

Die Überlebensrate von Patientinnen mit mehr als einer Anastomose war signifikant geringer im Vergleich zu denen mit lediglich einer Anastomose (56,5 % vs. 88,0 % nach einem Jahr, 25,4 % vs. 39,9 % nach 5 Jahren; $p=0,028$; Tab. 3). Bei drei Patientinnen konnten 3 Anastomosen während einer Operation dokumentiert werden, sodass bei einer solch kleinen Gruppe eine weitere Auswertung bezüglich signifikanter Risikofaktoren nicht sinnvoll war. Ebenfalls konnte dargestellt werden, dass Patientinnen mit tumorfreien Resektionsrändern ein signifikant längeres Überleben im Vergleich zu Patientinnen mit histologischem Tumornachweis an den Resektionsrändern des Darmes ($49,6 \pm 3,5$ vs. $18,4 \pm 3,8$ Monate; $p < 0,001$; Tab. 3) aufwiesen. Die Therapie mit Bevacizumab resultierte in einer signifikant kürzeren mittleren Überlebensdauer der Patientinnen ($22,7 \pm 4,1$ vs. $52,4 \pm 4,1$ Monate, $p=0,021$) nach Darmresektion. Im Falle von Dünndarmanastomosen zeigte sich auch hier eine im Vergleich signifikant reduzierte Überlebensrate (0,0 % bzw. 8,9 % nach 5 Jahren; $p < 0,001$; Tab. 3), wenn man diese mit den Patientinnen ohne Dünndarmanastomose vergleicht.

Tab. 3: Überlebensraten von $n = 136$ Patientinnen in Abhängigkeit von Risikofaktoren (anwendbare Daten)

	n	Mittleres Überleben in Monaten (95%-KI)	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	p
Gesamtgruppe	n = 136	50,4 ± 3,9 (42,7 – 58,1)	82,9 %	54,7 %	38,0 %	
Anastomoseninsuffizienz	Ja n = 23 Nein n = 113	43,4 ± 8,3 (27,1 – 59,6) 51,0 ± 4,3 (42,6 – 59,4)	73,9 % 84,7 %	55,7 % 54,3 %	34,8 % 38,6 %	0,737 n.s.
Rezidiv des Ovarial-Karzinom	Ja n = 32 Nein n = 104	34,3 ± 5,1 (24,2 – 44,3) 52,7 ± 4,3 (44,3 – 61,1)	71,1 % 86,4 %	59,9 % 56,8 %	28,8 % 40,4 %	0,134 n.s.
Anzahl der durchgeführten Anastomosen in der Debulking Operation	1, n = 110 2, n = 23 3, n = 3	53,6 ± 4,4 (44,9 – 62,2) 32,3 ± 6,7 (19,0 – 45,5) 37,0 ± 16,3 (5,1 – 68,9)	88,0 % 56,5 % 100,0 %	58,1 % 38,0 % 50,0 %	39,9 % 25,4 % 50,0 %	0,028 s.
Tumorfreie Resektionsränder	Ja n = 106 Nein n = 15	49,6 ± 3,5 (42,8 – 56,5) 18,4 ± 3,8 (10,9 – 25,8)	84,6 % 60,0 %	63,1 % 15,0 %	42,9 % 0,0 %	< 0,001 s.
Splenektomie	Ja n = 21 Nein n = 115	52,2 ± 5,7 (41,1 – 63,2) 49,0 ± 4,3 (40,7 – 57,4)	90,5 % 81,4 %	72,6 % 51,6 %	45,4 % 36,9 %	0,239 n.s.
Protektives loop-Ileostoma	Ja n = 22 Nein n = 114	47,4 ± 11,4 (25,0 – 69,8) 49,5 ± 3,7 (42,3 – 56,7)	68,2 % 85,7 %	44,8 % 56,5 %	33,6 % 39,3 %	0,271 n.s.
Histologisches Grading	G1/2 n = 90 G3/4 n = 24	49,8 ± 4,6 (40,8 – 58,8) 57,0 ± 8,1 (41,2 – 73,0)	84,1 % 91,7 %	55,8 % 57,4 %	38,7 % 43,0 %	0,441 n.s.
Neoadjuvante Chemotherapie	Ja n = 66 Nein n = 70	42,4 ± 4,4 (33,7 – 51,0) 54,1 ± 5,4 (43,5 – 64,8)	84,5 % 85,7 %	46,8 % 61,9 %	32,2 % 43,2 %	0,163 n.s.
Bevacizumab-Therapie	Ja n = 15 Nein n = 121	22,7 ± 4,1 (14,7 – 30,6) 52,4 ± 4,1 (44,3 – 60,4)	60,0 % 85,7 %	46,7 % 56,2 %	23,3 % 40,0 %	0,021 s.

Lokalisation der Anastomose	n	Median (IQR)	55,6 %	29,8 %	0,0 %	< 0,001 s.
Jejunojejunostomien/ Ileoileostomien	n = 16	30,0 ± 6,3 (17,7 – 42,4)	55,6 %	29,8 %	0,0 %	
Ileokolisch	n = 23	24,2 ± 6,1 (12,2 – 36,1)	54,7 %	17,9 %	8,9 %	
Kolokolostomien	n = 22	74,1 ± 8,7 (65,1 – 91,2)	100,0 %	90,0 %	64,4 %	
Descendorektostomie	n = 75	50,6 ± 4,5 (41,8 – 59,5)	91,9 %	60,5 %	43,1 %	

In einer multivariaten Analyse (Cox-Modell) konnte unter Einschluss der Risikofaktoren für das Langzeitüberleben, Anastomoseninsuffizienz, tumorfreie Resektionsränder, Bevacizumab-Therapie, neoadjuvante Chemotherapie, protektives Ileostoma, Lokalisation der Anastomose, HIPEC und Tumorrezidiv lediglich die Resektionsränder, in denen histopathologisch weiterhin R1-Tumorrückstände nachzuweisen waren, als unabhängiger prognostischer Faktor erhoben werden. Patientinnen mit einer R1-Situation (mit Tumorrest) an den Darmresektionsrändern hatten im Vergleich mit Patientinnen in einer R0-Situation (tumorfreie Resektionsränder) an den Darmresektionsrändern ein 6,5-fach höheres relatives Risiko daran zu versterben (95 % Konfidenzintervall = 3.1-12.9; Tab. 4).

Tab. 4: Multivariatenanalyse von Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz (Cox-Modell Analyse); Signifikanz < 0,001

	Signifikanz	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzintervall
Anastomoseninsuffizienz			
Nein	0,780	0,898	0,422 – 1,913
Anzahl der Anastomosen			
1	0,226	1	
2	0,723	1,444	0,189 - 11,055
3	0,404	2,431	0,302 – 19,551
Tumorfreie Resektionsränder			
Nein	< 0,001	6,315	3,095 – 12,886
Bevacizumab-Therapie			
Ja	0,819	1,119	0,425 – 2,945
Protektives Loop-Ileostoma			
Nein	0,238	1,581	0,739 – 3,379
Lokalisation der Anastomose	0,000		
Dünndarm	0,896	0,001	0,000 – 15,560
Ileoascendostomie	0,850	11,704	0,000 – 12,000
Dickdarm	0,829	16,419	0,000 – 17,000
Descendorektostomie			
Ja	0,978	1,427	0,000 – 15,600
HIPEC			
Ja	0,083	0,147	0,010 – 1,239
Rezidiv des Ovarial-Karzinoms			
Nein	0,99	0,998	0,417 – 2,389

4 Diskussion

Die kurative Therapie des Ovarialkarzinoms beinhaltet primär die operative Versorgung mit dem Ziel einer optimalen Zytoreduktion. Klinisch wird das Ovarialkarzinom jedoch oft erst spät diagnostiziert, sodass das Ziel der chirurgischen Zytoreduktion nicht immer vollständig erreicht werden kann (Siegel et al., 2022). Trotzdem muss das Ziel der operativen Therapie ein kuratives Debulking sein.

Die am meisten gefürchtete Komplikation nach einer solchen operativen Therapie ist das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz im Gastrointestinaltrakt. Das Anlegen einer Anastomose ist jedoch meist im Rahmen des chirurgischen Debulkings zwingend notwendig, da das Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium häufig Darm, Mesenterium und andere intestinale Organe infiltriert. Dieser Fall kann bereits im Stadium FIGO II bzw. T2 nach TNM-Klassifikation vorliegen. Folglich können je nach Ausprägung der Invasivität auch mehrere gastrointestinale Anastomosen notwendig sein.

Die Anastomoseninsuffizienz ist ein negativer Prognosefaktor bezüglich der Überlebensrate der Patientinnen. Sie verzögert den Beginn der adjuvanten Chemotherapie einerseits bereits durch eine verlängerte Rekonvaleszenz und einen damit verbundenen längeren Krankenhausaufenthalt. Andererseits beeinflussen die mit einer Anastomoseninsuffizienz einhergehenden Komplikationen, wie z. B. Infektionen und Immobilität, die Morbidität der Patientinnen maßgeblich. Letztendlich kann dies dann deutlichen Einfluss auf die Allgemeinzustand der Patientinnen haben, welcher sich in der Selbstständigkeit und dem Allgemeinbefinden auch im Rahmen der Aktivitäten des täglichen Lebens widerspiegelt. Somit hat das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen direkten Einfluss auf ECOG- und Karnofsky-Index vor adjuvanter Chemotherapie (Keyver-Paik et al., 2013; Narasimhulu et al., 2020). Der Allgemeinzustand der Patientinnen vor der adjuvanten Chemotherapie wirkt sich im Verlauf auf die Therapieverträglichkeit und -adhärenz aus.

In unserer Arbeit konnten wir eine Anastomoseninsuffizienzrate von 13,9 % (15,4 % [19/123] bei Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms und 9,5 % [4/42] bei Rezidiv) ermitteln

(Koscielny et al., 2019). In den publizierten Studien zu dieser Thematik lässt sich eine Anastomoseninsuffizienzrate von 4 - 14,0 % aufzeigen. Hierbei wurden bei den Autoren alle Patientinnen miteinbezogen, die aufgrund des Ovarialkarzinoms operiert wurden, unabhängig von der Lokalisation der Darmresektion oder ohne Berücksichtigung der jeweiligen Anastomosenanzahl pro Patientin und Eingriff. Somit stimmen die durch uns erhobenen Daten mit denen vergleichbarer Untersuchungen überein. Wie es jedoch zu einer Spanne von bis zu 10% (4 – 14 %) in der Anastomoseninsuffizienzrate kommt, konnte nicht ermittelt werden. Eine mögliche Erklärung könnte in zu niedrigen Fallzahlen in der kleinen Kohorte begründet liegen. In unserer Arbeit wurden 136 Patientinnen einbezogen. Peiretti *et al.* schlossen 238 Patientinnen ein. Tseng *et al.* konnten 331 Patientinnen in ihre Arbeit einbeziehen. Lago *et al.* schlossen mit 695 Patientinnen die größte Fallzahl ein (Peiretti et al., 2012; Kalogera et al., 2013; Tseng et al., 2016; Braicu et al., 2011; Chi et al., 2010; Fotopoulou et al., 2012; Lago et al., 2019; Fornasiero et al., 2022).

Ein signifikanter Unterschied in den Langzeitüberlebensraten bzw. im Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen in Abhängigkeit von der Anastomosenlokalisierung bzw. Anastomosenanzahl konnte in der vorgelegten Studie nicht ermittelt werden, allerdings konnte eine Tendenz zugunsten von Dünndarmanastomosen errechnet werden. Außerdem waren Patientinnen mit einer R0-Situation an den Darmresektionsrändern (tumorfremde Resektionsränder), oder einer guten bzw. mäßigen Differenzierung (G1/G2) des Tumors im Vergleich zur R1-Situation oder geringer (G3) bis schlechter (G4) Differenzierung tendenziell weniger von Anastomoseninsuffizienzen betroffen. Dies erscheint in Hinblick auf die Notwendigkeit eines aufwändigeren chirurgischen Tumordebulkings bei ausgeprägterem lokalem Befall nachvollziehbar, jedoch war der Unterschied in der Auswertung nicht statistisch signifikant.

Costantini *et al.* konnten in ihrer retrospektiven Arbeit mit einer Fallzahl von n = 515 Patientinnen eine signifikante Risikozunahme für Anastomoseninsuffizienzen bei Anastomosen, die weniger als 10 cm von der Anokutanlinie entfernt waren, ermitteln (Costantini et al., 2022). Auch Grimm *et al.* konnten in ihrer ebenfalls retrospektiven Studie zeigen, dass Patientinnen mit einer Anastomose im Bereich des tiefen oder mittleren

Rektums eine höhere Inzidenz für eine Anastomoseninsuffizienz haben (rektosigmoidale Resektion n = 433; 7,6 % [5 % – 10 %] vs. keine rektosigmoidale Resektion n = 85; 3,5 % [0 % – 7 %]), auch wenn diese Ergebnisse nicht signifikant waren ($p = 0,24$) (Grimm et al., 2017). In Hinblick auf diese Ergebnisse zeigte sich in unserer Studie ebenfalls kein signifikanter Unterschied, wenn man die Anastomoseninsuffizienzrate der Descendorektostomien (n=82) in Vergleich zu allen anderen durchgeführten Anastomosen (n=83) stellt (Anastomoseninsuffizienzrate hier 13,3 % vs. 14,6 %). Ebenfalls konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden, wenn man die Insuffizienzraten der Anastomosen in Hinblick auf die FIGO-Klassifikation der Patientinnen auswertete.

Die Anastomoseninsuffizienz ist ein unabhängiger Risikofaktor (Hazard Ratio = 2,13) für das Langzeitüberleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom nach operativer Therapie in der multivariaten Analyse (Grimm et al., 2017). Aufgrund der insuffizienzbedingten Folgen für die Rekonvaleszenz und den Allgemeinzustand der Patientinnen und/oder des dadurch verzögerten Beginns der adjuvanten Chemotherapie ist dieses Ergebnis gut zu erklären. Daraus resultieren natürlich Fragen über die Präventionsmöglichkeiten einer Anastomoseninsuffizienz. In der Studie von Grimm *et al.* konnte gezeigt werden, dass Patientinnen, die postoperativ keine Anastomoseninsuffizienz hatten, im Mittel nach 38 Tagen die adjuvante Chemotherapie beginnen konnten. Bei Patientinnen, die im postoperativen Verlauf eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten, verzögerte sich der Start der postoperativen Chemotherapie auf im Mittel bis zu 58 Tage. Dieser zeitliche Unterschied im Beginn der adjuvanten Therapie war statistisch signifikant (Grimm et al., 2017; Tseng et al., 2016). In der vorgelegten Studie und in Bezugnahme auf die vorangegangene Arbeit von Oseledchyk *et al.* aus der gleichen Arbeitsgruppe konnte herausgestellt werden, dass die operative Therapie des Ovarialkarzinoms mit Darmresektion im Vergleich zu Operationen ohne Darmresektion ein statistisch signifikant höheres Komplikationsrisiko aufweist (31 % vs. 9,8 %, $p = 0,013$) und dass die Anlage von mehr als einer Anastomose (≥ 2) mit einem signifikant höherem Insuffizienzrisiko (16,7 % vs. 2,6 %, $p = 0,02$) und einer höheren Mortalität (16,7 % vs. 0 %, $p = 0,04$) einhergeht (Oseledchyk et al., 2016). In dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass die Anlage

eines protektiven doppelläufigen Ileostoma mit einer Anastomoseninsuffizienzrate von 0% einherging (0/30), während Patientinnen ohne ein solches protektives Ileostoma eine Anastomoseninsuffizienzrate von 17,0 % (23/135) aufwiesen, was einen statistisch signifikanten Unterschied darstellte ($p = 0,021$).

Abweichende Daten aus Studien zum kolorektalen Karzinom haben gezeigt, dass eine protektive Ileostomaanlage bei tiefen Rektumresektionen und rektosigmoidalen Resektionen eine Anastomoseninsuffizienz reduzieren kann. Komplikationen der Dünndarmanastomosen wurden hier nicht miteingeschlossen (Pisarska et al., 2018; Mrak et al., 2015; Ilnát et al., 2016). Bisherige publizierte Daten assoziieren protektive Loop-Ileostomata bei Debulkingoperation bei epithelalem Ovariakarzinom mit akzeptabler Mortalität und hoher Rate an Rückverlagerungen ohne das Langzeitüberleben zu beeinträchtigen (Kalogera et al., 2016; Tseng et al., 2016).

Zusammengefasst könnte hieraus folgen, dass durch eine protektive Ileostomaanlage und der damit verbundenen reduzierten Rate an Anastomoseninsuffizienzen die adjuvante Chemotherapie zeitnaher begonnen werden kann. Dies würde dann möglicherweise eine positive Auswirkung auf das Langzeitüberleben und die Morbidität bei der Therapie des Ovariakarzinoms haben.

Ähnliche Ergebnisse ließen sich in einer prospektiven Beobachtungsstudie von Kalogera *et al.* zeigen. Diese führten die Anlage eines protektiven Ileostoma bei Patientinnen mit einem präoperativem Serum-Albumin von ≤ 3 g/dl, Zustand nach Bestrahlung des Abdomens, rektosigmoidaler Resektion, einer Anastomose ≤ 6 cm ab ano, einem negativem Insuffizienztest oder der Stuhlkontamination im kleinen Becken durch. Hier konnte im zeitnahen Outcome kein Unterschied zwischen Patientinnen ohne und mit protektivem Stoma beschrieben werden. Auf das Stoma bezogene Komplikationen konnten in 25,9 % der Fälle dokumentiert werden, welche am ehesten durch einen erhöhten Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes bedingt waren (Kalogera et al., 2016). Tseng *et al.* beschrieben in der Subgruppe von Patientinnen, die ein Ileostoma erhalten hatten ($n = 44$), zehn stationäre Wiederaufnahmen aufgrund von Stoma-bezogenen Komplikationen. Drei davon aufgrund von Dehydratation bei High-output-Stoma sowie

einer ausgeprägten Kontaktdermatitis bei starker Förderungsrate des Stomas. 39 der 44 Patientinnen (89 %) mit Ileostoma erhielten eine Rückverlagerung ihres Stomas nach im Mittel 182 Tagen (in einer Zeitspanne von 42 – 347 Tagen; 77 % 4 - 9 Monate nach initialer Debulkingoperation) (Tseng et al., 2016). In unseren Dokumentationen belief sich die Stomarückverlagerungsrate auf 90,9 % der Fälle. Diese lassen sich gut mit der in der Literatur beschriebenen Rate an Stomarückverlagerungen von 88,9 % vereinbaren (Kalogera et al., 2016). Im Gegensatz zu unseren Daten konnte Tseng *et al.* jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Patientinnen mit und ohne protektiven Ileostoma darstellen (5 % vs. 7 %, $p = 0,60$), wobei die postoperativen Komplikationen und die Einschlusskriterien der Patientinnen vergleichbar waren (Tseng et al., 2016). Auch Lago *et al.* konnten in ihren Analysen keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,98$) im Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen nach Anlage eines Ileostoma (1/19; 5,3 %) vs. Ghost-Stoma (2/42; 4,8 %) vs. Watch and wait ohne Stoma (4/72; 5,6 %) beobachten. In der Betrachtung der einzelnen Subgruppen konnte gezeigt werden, dass Patientinnen, die ein Ileostoma erhielten, im Vergleich einen höheren ASA-Score (American Society of Anesthesiologists) hatten ($p = 0,02$). In der Subgruppe der Patientinnen mit Ghost-Anastomose kam es in zwei Fällen zu einer Anastomoseninsuffizienz, welche die Anlage eines Ileostoma erforderte und einen Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation notwendig machte. Aus der Gruppe der Patientinnen mit primärer Anlage eines Ileostoma war keine postinterventionelle intensivmedizinische Betreuung notwendig. Infolge einer Anastomoseninsuffizienz verstarben in der Watch-and-wait-Subgruppe zwei Patientinnen (50 %), wohingegen es weder in der Ghost-Ileostomie- noch in der Ileostoma-Subgruppe zu Todesfällen kam (Lago et al., 2019). Insgesamt sind die Daten mit dem Endpunkt Anastomoseninsuffizienz trotz ähnlicher Patientenkollektive mit gleicher Grunderkrankung diskrepant, was sich am ehesten auf die jeweils kleinen Fallzahlen der Studien sowie ein heterogenes Patientinnenkollektiv zurückführen lässt.

In einer Cochrane-Studie konnte eine relative Risikoreduktion um 67 % für eine Anastomoseninsuffizienz durch ein protektives Ileostoma beschrieben werden (Montedori et al., 2010). Insgesamt geht keine klar definierbare Risikoreduktion durch ein protektives Ileostoma aus den bisher erhobenen Daten hervor, jedoch zeigt der klinische Konsensus,

dass ein protektives Ileostoma die Rate der Anastomoseninsuffizienzen sowie die Letalität verringert. Ebenso konnte belegt werden, dass Notfall-Operationen und Intensivtherapieaufenthalte vermieden werden konnten (Kalogera et al., 2013). Die Anlage eines Ileostomas erfolgt bisher nach Ermessen des durchführenden Chirurgen. Viele Autoren empfehlen aus erhobenen Erfahrungen die Anlage eines protektiven Stomas bei Patientinnen mit mehr als einer Anastomose, einem Serum-Albumin von < 3 mg/dl, vorangegangener Bestrahlung des Beckens, tiefer rektaler Resektion ≤ 6 cm ab ano, einem eingeschränkten Ernährungszustand und bei hochdosierter Steroidtherapie (Kalogera et al., 2013; Tseng et al., 2016).

Lago *et al.* sahen ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Operation (Odds Ratio (OR = 1,046), einen verminderten Serum-Albumin Spiegel (OR = 0,621), mindestens eine Dünndarmanastomose (OR = 3,544), manuelle Anastomosen (OR = 0,621) und von der Anokutanlinie weiter entfernte Anastomosen (OR = 0,839) als unabhängige Risikofaktoren und sehen beim Vorliegen der Risikofaktoren die Entscheidung für ein protektives Ileostoma als individuelle Entscheidung durch den Operateur. Desweiteren sehen Lago *et al.* eine Ghost-Anastomose als Option, die Vorteile eines protektiven Ileostomas, wie zum Beispiel das Verhindern einer stuhligen Peritonitis im Falle einer Anastomoseninsuffizienz zu nutzen, jedoch die Anlage eines Stomas im Falle einer ausbleibenden Anastomoseninsuffizienz zu vermeiden (Lago et al., 2019).

Bevacizumab ist ein etabliertes Medikament in der Therapie des Ovarialkarzinoms und zeigt gute Ergebnisse in Bezug auf das rezidivfreie Überleben. Es konnte jedoch im Hinblick auf das Gesamtüberleben mit der Vergleichsgruppe derer, die kein Bevacizumab erhalten haben kein signifikanter Unterschied verzeichnet werden. Als bekannte Komplikation einer Therapie mit Bevacizumab wurden spontane Perforationen des Gastrointestinaltrakts bei bis zu 3 % der behandelten Patientinnen beschrieben (Bottoni et al., 2018).

Generell wird die Therapie mit Bevacizumab (VEGF-Antikörper) nach dem zweiten Zyklus der adjuvanten Chemotherapie oder bei Patientinnen mit Rezidiv des Ovarialkarzinoms, die bisher keine Therapie mit Bevacizumab erhalten haben, eingesetzt. Jedoch ist auch

hierbei besondere Vorsicht in Bezug auf die schlechtere Wundheilung unter VEGF-Antikörpertherapie geboten.

In der vorgelegten Studie konnten 19 Patientinnen mit präoperativer (neoadjuvant) Bevacizumab-Therapie eingeschlossen werden. Der Zeitraum zwischen der letzten Gabe von Bevacizumab und der operativen Therapie belief sich im Mittel auf 6 Wochen. Wir konnten zeigen, dass Patientinnen mit präoperativer Bevacizumabtherapie, die kein protektives Stoma erhalten hatten, eine signifikant höhere Anastomoseninsuffizienzrate (50,0 % (4/8) vs. 13,5 % (15/111), $p = 0,007$) aufwiesen. Im Gegensatz dazu schienen eine neoadjuvante Chemotherapie und HIPEC keinen signifikanten Einfluss auf die Anastomoseninsuffizienzrate in dieser Subgruppe zu haben.

Komiyama *et al.* zeigten hingegen in ihrer Arbeit bei 23 Patientinnen mit neoadjuvanter Therapie und folgendem operativen Debulking keinen signifikanten Unterschied in der Rate von Anastomoseninsuffizienzen. Die neoadjuvante Therapie beinhaltete Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel über drei Zyklen in der Kombination mit Bevacizumab. Hier traten keine Anastomoseninsuffizienzen auf (Komiyama *et al.*, 2018). Yoshioka *et al.* beschrieben in einer retrospektiven Studie in Bezug auf die Behandlung des kolorektalen Karzinoms und der Therapie mit Bevacizumab lediglich kolorektale Anastomosen als prädiktiven Risikofaktor (Hazard Ratio = 8,285, $p = 0,013$) größerer Komplikationen, wie zum Beispiel einer Anastomoseninsuffizienz (Yoshioka *et al.*, 2013). Nakamura *et al.* zeigten einen signifikant negativen Einfluss einer präoperativen Bevacizumab-Therapie auf die postoperative Wundheilung der Anastomosen. In einer randomisierten Tierversuchsstudie an Hasen zum Beispiel konnte eine verminderte kapilläre Blutversorgung im Bereich der Anastomosen und eine reduzierte Ausbildung von alpha-Actin und Kollagen in den Geweben der Anastomosen beschrieben werden (Nakamura *et al.*, 2016).

Zusammenfassend muss bemerkt werden, dass jegliche Studien über eine präoperative Bevacizumab-Therapie in Bezug auf die postoperative Wundheilung der Anastomosen immer nur sehr kleine Fallzahlen aufwiesen und somit kritisch gewertet werden sollten. Insgesamt divergieren die Ergebnisse der Studien in Bezug auf das Anastomoseninsuffizienzrisiko bei präoperativer Bevacizumabtherapie, sodass bisher weiterhin keine klare Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Ebenso umfasste auch unsere retrospektive Studie nur eine kleine Gruppe an eingeschlossenen Patientinnen. Aus unseren aufgeführten Daten konnte jedoch eine Risikoreduktion durch ein protektives Ileostoma für Patientinnen mit neoadjuvanter Bevacizumab-Therapie bei optimaler Zytoreduktion gezeigt werden, was die Anlage eines protektiven Ileostomas gerade in dieser Subgruppe gerechtfertigt erscheinen lässt. Nichts desto trotz sollte die Indikation der Anlage eines Ileostomas nicht leichtfertig getroffen werden. In der Literatur zeigten Lago *et al.*, dass auch durch das Stoma bedingte Komplikationen, welche mit höherer Mortalität einhergehen können, bei der Entscheidung für ein Ileostoma kritisch zu berücksichtigen sind (Lago et al., 2019) Hier konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,184$) in Bezug auf eine Anastomoseninsuffizienz bei Patientinnen mit und ohne Ileostoma ermittelt werden.

Insgesamt fließen in die Entscheidung des/r Chirurg:innen, ob eine protektive Ileostomaanlage notwendig erscheint, multiple Faktoren ein. Zum einen spielen Grundgegebenheiten der Patientinnen wie das Alter, der BMI (body mass index), Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, oder ein niedriges Serum-Albumin ($< 3,5\text{g/dl}$) eine Rolle. Intraoperative Einflussfaktoren wie die Anzahl der notwendigen Anastomosen, handgenähte versus Stapleranastomosen und der Abstand der Anastomose von der Anokutanlinie ($\leq 5\text{cm}$) haben ebenfalls Einfluss auf die Entscheidungsfindung. Außerdem sind die intraoperative Erythrozytensubstitution, HIPEC-Therapie, intraoperative Komplikationen, neoadjuvante Bevacizumab-Therapie und/oder neoadjuvante Chemotherapie und die Durchführung einer solchen Operation in einem Zentrum (>100 OPs jährlich) ausschlaggebend, ob ein protektives Ileostoma angelegt werden sollte oder nicht.

Valenti et al. konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass der Serum-Albumin-Spiegel $\leq 3\text{g/dl}$, mehrere Darmresektionen sowie primäre zytoreduktive operative Therapie ein signifikant höheres Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz darstellten (Valenti et al., 2021). Costantini et al. konnten dies ebenfalls darlegen. Optimale Zytoreduktion, ASA-Score, Ascites oder ein protektives Ileostoma konnten nicht als signifikanter Risikofaktor identifiziert werden (Costantini et al., 2022). In dieser Studie konnten die zuletzt genannten Faktoren in einem auf Risikofaktoren basierenden Vorhersagemodell

angewendet werden. Der Cut-off für eine akzeptable Anastomoseninsuffizienzrate wurde mit 7 % angegeben. Hiernach wurden 51,8 % der Patientinnen in der untersuchten Subgruppe auf ein Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz von unter 7% berechnet, was retrospektiv die Indikation einer Ileostomaanlage in Frage stellt. Diese Studie zeigte, dass es in Anbetracht des Nutzen-Risiko-Profiles eines Ileostomas für Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom einer klareren Risikostratifizierung bedarf, um die Anlage nicht zwingend notwendiger Ileostomas zu vermeiden (Lago et al., 2019).

In Phase-III-Studien konnte die neoadjuvante Chemotherapie als sicher und unbedenklich bezüglich einer Anastomoseninsuffizienz dokumentiert werden. Vergote *et al.* zeigten in einer Überlebenszeitanalyse bei Patientinnen der Subgruppe mit neoadjuvanter Chemotherapie vor operativer Zytoreduktion im Vergleich mit der Subgruppe von Patientinnen mit primärer Zytoreduktion keine höhere Komplikationsrate in der multivariaten Analyse (HR = 0,98; 90 %-Konfidenzintervall [KI], 0,84 bis 1,13; p = 0,01) (Vergote et al., 2010). Kehoe et al. konnten in einer Intention-to-Treat-Population die HR für Todesfälle mit 0,87 zugunsten der Frauen, die eine neoadjuvante Chemotherapie vor Debulkingoperation, im Gegensatz zu den Frauen, die erst eine adjuvante Chemotherapie erhielten, nachweisen (Kehoe et al., 2015).

Auch die HIPEC-Therapie wurde in der Vergangenheit bereits im Zusammenhang mit Anastomoseninsuffizienzen bei der Chirurgie des Ovarialkarzinoms analysiert, jedoch konnten dazu bisher nur wenig verwertbare Daten publiziert werden. In einer Phase-I-Studie der Universitätsfrauenklinik Bonn, in der Patientinnen mit Rezidiv eines Ovarialkarzinoms untersucht wurden, konnte keine Zunahme der Anastomoseninsuffizienzen aufgezeigt werden. Eine weitere Phase-III-Studie konnte ebenfalls keinen negativen Einfluss der HIPEC in Bezug auf eine Anastomoseninsuffizienz darlegen (van Driel et al., 2018; Zivanovic et al., 2015). Auch Gruner *et al.* konnten in ihrer Studie kein gesteigertes Risiko einer Anastomoseninsuffizienz unter HIPEC-Therapie verzeichnen (Gruner et al., 2021). Schlussfolgerungen müssen jedoch auch hier mit Vorsicht gezogen werden, da jegliche Änderung in der HIPEC-Technologie die Durchführbarkeit oder Sicherheit beeinflussen kann (Pomel et al., 2010). Bei unserem Patientinnenkollektiv erfolgte bei 11,5 % der

durchgeführten Anastomosen (n=19 / 165) eine intraoperative HIPEC-Therapie. Im Vergleich mit der Gesamtheit der durchgeführten Anastomosen konnten wir ebenso wie in den Vorstudien kein signifikantes Ergebnis in Bezug auf ein erhöhtes Risiko einer Anastomoseninsuffizienz darstellen ($p=0,275$).

In dieser vorgelegten Arbeit zeigte sich das Gesamtüberleben direkt abhängig von der Anzahl der Anastomosen (1 vs. > 1), der Art der Anastomose (Dünndarm-/Dickdarmanastomose), einer präoperativen Therapie mit Bevacizumab sowie der tumorfreien vs. tumorbefallenen Resektionsränder der Anastomosen. Rektosigmoidale Anastomosen sind aufgrund der frühen peritonealen Metastasierung im kleinen Becken die am häufigsten indizierten und durchgeführten Anastomosen und zeigen gute Ergebnisse. Peiretti *et al.* konnten in ihrer Arbeit eine signifikante Zunahme des Gesamtüberlebens ($p = 0,003$) bei makroskopisch optimaler Zytoreduktion am Ende der Debulkingoperation mit rektosigmoidaler Anastomose feststellen (Peiretti et al., 2012).

Die Notwendigkeit und das Ausmaß der Anastomosen bei der Diagnose eines Ovarialkarzinoms ist abhängig von der Ausbreitung des Karzinoms, welche dem Verlauf der peritonealen Flüssigkeit folgt (Pannu, Oliphant, 2015). Die Tumorverteilung kann mit massivem Aszites einhergehen über den eine intraabdominelle Ausbreitung und Metastasierung begünstigt wird. Ein signifikant schlechteres Outcome in Bezug auf das Gesamtüberleben oder auch in Bezug auf einen Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz konnte nicht dargelegt werden (Grimm et al., 2017; Richardson et al., 2006; Bartl et al., 2018).

In unseren Daten konnte zusätzlich gezeigt werden, dass die Patientinnen, die Bevacizumab erhalten haben, ein kürzeres Gesamtüberleben aufwiesen (23,3 % vs. 40,0 %, $p=0,021$).

In unserem beobachteten Zeitraum wurde Bevacizumab in Übereinstimmung mit drei großen Phase-III-Studien (GOG 0218, ICON 7 and OCEANS) (Burger et al., 2011; Perren et al., 2011; Aghajanian et al., 2012) bei Patientinnen mit folgenden Einschlusskriterien eingesetzt: Bevacizumab naiv mit Rezidiv des Ovarialkarzinoms, welche platinsensibel

waren, oder jene, mit einer nicht ausreichenden Zyto-reduktion, die den größten Anteil an eingeschlossenen Patientinnen bildete. Letztere waren ebenfalls die Patientinnengruppe mit einer schlechteren Prognose.

Burger *et al.* verglichen die Gruppen mit adjuvanter Chemotherapie mit zusätzlicher Therapie mit Bevacizumab über 22 Zyklen mit den Kontrollgruppen, die Bevacizumab nur in den ersten 6 Zyklen mit Vervollständigung durch ein Placebo bzw. durchgehend ein Placebo erhielten. Hier konnte eine signifikante Zunahme des progressfreien Überlebens (0,717, 95 %-KI, 0,625 - 0,824; $p < 0,001$) der Patientinnen, die Bevacizumab erhalten hatten, beschrieben werden. Es konnte zum Zeitpunkt der Auswertung der Analyse jedoch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben dargestellt werden (Burger *et al.*, 2011). Perren *et al.* konnten ebenfalls eine signifikante Verlängerung des progressfreien Überlebens unter Bevacizumab-Therapie beschreiben ($p = 0,04$; Log-Rank-Test) (Perren *et al.*, 2011). Aghajanian *et al.* konnten diese Ergebnisse in der OCEANS-Studie sogar mit $p < 0,0001$ bestätigen (Aghajanian *et al.*, 2012).

Zusammenfassend ermöglichen die in der univariaten Analyse signifikanten Risikofaktoren, wie die Lage der Anastomose, die Anzahl der Anastomosen, das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz, die Anlage eines Ileostoma sowie die Art der adjuvanten Therapie, Rückschlüsse auf die Krankheitsschwere und das Langzeitüberleben von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinoms nach Tumordebulkingoperation.

In der multivariaten Analyse waren lediglich die tumor-positiven Resektionsränder des Darmes (R1-Situation) ein unabhängiger Risikofaktor für das Gesamtüberleben unserer Patientinnen (RR = 6,315; 95 %-KI = 3,095 - 12,886). Tumorfremie Resektionsränder werden intraoperativ durch den Chirurgen angestrebt, jedoch ist das Ausmaß der Tumorbeteiligung intraoperativ makroskopisch sowie im Schnellschnitt nicht immer direkt eindeutig festzustellen. Ebenso ist es das chirurgische Ziel, ein Kurzdarmsyndrom, wenn möglich, zu verhindern. In unserer Analyse traten in der Subgruppe von Patientinnen mit protektivem Ileostoma keine Anastomoseninsuffizienzen auf, sodass sich hieraus eine signifikante Risikoreduktion ergab (Tab. 2). Es konnte in den erhobenen Daten kein signifikanter Unterschied zwischen tumorfremien und tumorpositiven Resektionsrändern der Anastomosen in Bezug auf die Anastomoseninsuffizienzrate ermittelt werden. Es

konnten keine publizierten Studien in der Literatur ermittelt werden, welche eine Korrelation von tumorfreien Resektionsrändern, Anastomoseninsuffizienz und dem Gesamtüberleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom beschreiben.

Die hier vorgestellte Studie basiert auf einem eigenen Datenbankregister mit prospektivem Follow-up. Durch eine mögliche Stichprobenverzerrung ist das Kollektiv durch den „sampling bias“ beeinträchtigt und nicht randomisiert ausgewählt. Außerdem handelt es sich um eine retrospektive Studie mit einer kleinen Fallzahl (n = 136 Patientinnen bzw. n = 165 Anastomosen).

Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl konnten „drop outs“ durch zum Beispiel veränderte histologische Ergebnisse oder nicht durchgeführte Anastomosen (z.B. bei Hartmann-Situation) gut nachvollzogen werden. Dadurch, dass die Operationen im beobachteten Zeitraum unserer unizentrischen Studie durch zwei definierte Operateure durchgeführt wurden, konnte eine weitestgehend homogene und reliable Datenlage in Bezug auf die Interobservervariabilität erzielt werden. Eine weitere Einschränkung der Ergebnisse dieser Arbeit ist, dass die Indikation zu einer protektiven Stoma-Anlage intraoperativ nach Ermessen des Visceralchirurgen gestellt wurde, sodass es hierfür keine klar definierten, objektiv messbaren und reliablen Parameter gab. Um jedoch eine klare Empfehlung für eine protektive Loop-Ileostomaanlage im Rahmen der Debulkingoperation bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, besonders bei Patientinnen mit einer präoperativen Bevacizumab-Therapie, auszusprechen, sind prospektive, randomisierte Studien mit definierten peri- und präoperativen Parametern notwendig.

Aus diesem Grunde sollte eine Verallgemeinerung der erzielten Ergebnisse in Hinblick auf die geringe Fallzahl kritisch diskutiert werden. Es bleibt zu erwähnen, dass der erhobene Datensatz aufgrund der geringen Fallzahl mit entsprechender Vorsicht behandelt werden sollte.

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Analyse aus einer prospektiv erfassten Datenbank eines Tertiärversorgers konnte eine protektive Loop-Ileostomaanlage als protektiver Faktor im Bezug auf Anastomoseninsuffizienzen nach Debulkingoperation bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom ermittelt werden.

Insgesamt zeigen Patientinnen bei Diagnose des Ovarialkarzinoms meist ein fortgeschrittenes Tumorstadium, was die operative Therapie erschwert und die Prognose vermindert. Das primäre Ziel bei Operabilität der Patientinnen besteht darin, eine optimale Zytoreduktion zu erreichen. Im besten Falle sollte diese um eine adjuvante Chemotherapie, welche um Bevacizumab ergänzt werden kann, vervollständigt werden. Patientinnen mit einer präoperativen Bevacizumab-Therapie zeigten in der Subgruppe ein statistisch signifikant höheres Risiko für einen Anastomoseninsuffizienz, sodass bei diesem Patientenkollektiv ein protektives Ileostoma zur Vermeidung einer Anastomoseninsuffizienz umso kritischer erwogen werden sollte. Jedoch gibt es hierfür weiterhin noch keine klar definierten Empfehlungen, sodass prospektive Studien notwendig sind. Diese sollten als Ziel haben, die Indikation für ein protektives Ileostoma präoperativ zu definieren und somit eine Handlungsempfehlung auszusprechen. Aus diesem Grunde werden kontrollierte, bestenfalls randomisierte Multicenter-Studien mit standardisierter Indikationsstellung für ein Loop-Ileostoma sowie standardisiertem perioperativem Setting benötigt, um klare, reliable Empfehlungen etablieren zu können.

Zuletzt konnten Immun-Checkpointinhibitoren bei anderen Tumorentitäten wie zum Beispiel dem malignen Melanom, oder dem kleinzelligen Bronchialkarzinom durchbrechende Erfolge verzeichnen. In der Therapie des epithelialen Ovarialkarzinom konnten jedoch bisher keine erfolgsversprechenden Ergebnisse aufgezeigt werden. In Studien wird hier perspektivisch nach gezielten Biomarkern geforscht, um die Immuntherapie in der Behandlung des Ovarialkarzinoms eindeutiger zu implementieren.

Tumor-positive Resektionsränder stellten sich als einziger unabhängiger Risikofaktor für das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom nach optimaler zytoreduktiver Therapie heraus.

6 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Protektive- und Risikofaktoren für Anastomoseninsuffizienz bei n = 165 durchgeführten Anastomosen (Kreuztabellen und Test auf solide Effekte Typ III)	14
Tab. 2:	Protektive- und Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz für n = 145 durchgeführte Anastomosen in der Subgruppe von Patientinnen mit FIGO-Stadien IIc, IIIb, IIIc und IVa (Test auf solide Effekte Typ III)	16
Tab. 3:	Überlebensraten von n = 136 Patientinnen in Abhängigkeit von Risikofaktoren (anwendbare Daten)	17
Tab. 4:	Multivariatenanalyse von Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz (Cox-Modell Analyse); Signifikanz < 0,001	18

7 Literaturverzeichnis

Aghajanian C, Blank S, Goff B, Judson P, Teneriello M, Husain A, Sovak M, Yi J, Nycum L. *OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer*. *Journal of clinical oncology*. 2012 Jun 10;30(17):2039-2045. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.0505

Bartl T, Schwameis R, Stift A, Bachleitner-Hofmann T, Reinthaller A, Grimm C, Polterauer S. *Predictive and Prognostic Implication of Bowel Resections During Primary Cytoreductive Surgery in Advanced Epithelial Ovarian Cancer*. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2018 Nov;28(9):1664-1671. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001369

Bottoni C, Scambia G, Fagotti A, Petrillo M. *The safety of bevacizumab for the treatment of ovarian cancer*. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2018 Nov;17(11):1107-1113. DOI: 10.1080/14740338.2018.1532500

Braicu E, Sehouli J, Richter R, Pietzner K, Denkert C, Fotopoulou C. *Role of histological type on surgical outcome and survival following radical primary tumour debulking of epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers*. *British Journal of Cancer* 2011 Dec 6;105(12):1818-24. DOI: 10.1038/bjc.2011.455

Bronger H. *Immunology and Immune Checkpoint Inhibition in Ovarian Cancer - Current Aspects*. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2021 Oct;81(10):1128-1144. DOI: 10.1055/a-1475-4335

Burger R, Brady M, Bookman M, Fleming G, Monk B, Huang H, Mannel R, Homesley H, Fowler J, Greer B, Boente M, Birrer M. *Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer*. *New England Journal of Medicine* 2011; 365:2473-2483. DOI: 10.1056/NEJMoa1104390

Buys P, Black A, Johnson C, Lamerato L, Isaacs C, Reding D, Greenlee R, Yokochi L, Kessel B, Crawford E, Church T, Andriole G, Weissfeld J. *Effect of screening on ovarian*

cancer mortality; the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. Journal of the American Medical Association. 2011 Jun 8;305(22):2295-2303. DOI: 10.1001/jama.2011.766

Chi D, Eisenhauer E, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum N, Levine D, Guile M, Bristow R, Aghajanian C, Barakat R. *Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm*. Gynecologic Oncology. 2009 Jul;114(1):26-31. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.03.018

Chi D, McCaughty K, Diaz J, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer A, Venkatraman E, Aghajanian C, Sonoda Y, Abu-Rustum N, Barakat R. *Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma*. Cancer. 2006 May 1;106(9):1933-1939. DOI: 10.1002/cncr.21845

Chi D, Zivanovic O, Levinson K, Kolev V, Huh J, Dottino J, Gardner G, Leitao M, Levine D, Sonoda Y, Abu-Rustum N, Brown C, Barakat R. *The incidence of major complications after the performance of extensive upper abdominal surgical procedures during primary cytoreduction of advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinomas*. Gynecologic Oncology. October 2010, Pages 38-42. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.05.031

Clayton R, Obermair A, Hammond I, Leung Y, McCartney A. (2002). *The Western Australian experience of the use of en bloc resection of ovarian cancer with concomitant rectosigmoid colectomy*. Gynecologic Oncology. 2002 Jan;84(1):53-57. DOI: 10.1006/gyno.2001.6469

Costantini B, Vargiu V, Santullo F, Rosati A, Bruno M, Gallotta V, Lodoli C, Moroni R, Pacelli F, Scambia G, Fagotti A. *Risk Factors for Anastomotic Leakage in Advanced Ovarian Cancer Surgery; A Large Single-Center Experience*. Annals of Surgical Oncology volume 29, pages4791–4802 (2022). DOI: 10.1245/s10434-022-11686-y

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D, Forman D, Bray F. *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns*

in *GLOBOCAN 2012*. *International Journal of Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-386. DOI: 10.1002/ijc.29210

Fornasiero M, Geropoulos G, Kechagias K, Psarras K, Triantafyllidis K, Giannos P, Koimtzis G, Petrou N, Lucocq J, Kontovounisios C, Giannis D. *Anastomotic Leak in Ovarian Cancer Cytoreduction Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov; 14(21): 5464. DOI: 10.3390/cancers14215464

Fotopoulou C, Zang R, Gultekin M, Cibula D, Ayhan A, Liu D, Richter R, Braicu I, Mahner S, Harter P, Trillsch F, Kumar S, Peiretti M, Dowdy S, Maggioni A, Trope C, Sehouli J. *Value of Tertiary Cytoreductive Surgery in Epithelial Ovarian Cancer: An International Multicenter Evaluation*. *Annals of Surgical Oncology* volume 20, pages1348–1354 (2013). DOI: 10.1245/ s10434-012-2673-z

Grimm C, Harter P, Alesina P, Groeben H, Walz M, du Bois A. *The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery*. *Gynecologic Oncology* 2017 Sep;146(3):498-503. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.06.007

Gruner M, Chambers L, Yao M, Chichura A, Morton M, Costales A, Horowitz M, Rose P, Debernardo R, Michener C. *Anastomotic leak following interval debulking surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in women with advanced epithelial ovarian Cancer*. *Gynecologic Oncology*. 2021 Sep;162(3):645-651. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.06.034

Harter P, Hahmann M, Lueck H, Poelcher M, Wimberger P, Ortmann O, Canzler U, Richter B, Wagner U, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Meier W, Huober J, Fink D, Schroeder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, du Bois A. *Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis*. *Annals of Surgical Oncology*. 2009 May;16(5):1324-1330. DOI: 10.1245/s10434-009-0357-0

Helm C. *Current status and future directions of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer*. Surgical Oncology Clinical of North America. 2012 Oct;21(4):645-663. DOI: 10.1016/j.soc.2012.07.007

Ihnát P, Guňková P, Peteja M, Vávra P, Pelikán A, Zonča P. *Diverting ileostomy in laparoscopic rectal cancer surgery: high price of protection*. Surgical Endoscopy and other interventional Techniques. 2016 Nov;30(11):4809-4816. DOI: 10.1007/s00464-016-4811-3

Jacobs J, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi J, Nazar N, Apostolidou S, Benjamin E, Cruickshank D, Crump D, Davies S, Dawney A, Dobbs S, Fletcher G, Ford J, Godfrey K, Gunu R, Habib M, Hallett R, Herod J, Jenkins H, Karpinskyj C, Leeson S, Lewis S, Liston W, Lopes A, Mould T, Murdoch J, Oram D, Rabideau D, Reynolds K, Scott I, Seif M, Sharma A, Singh N, Taylor J, Warburton F, Widschwendter M, Williamson K, Woolas R, Fallowfield L, Mc Guire A, Campbell S, Parmar M, Skates S. *Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomized controlled trial*. Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):945-956. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6

Kalogera E, Dowdy S, Mariani A, Weaver A, Aletti G, Bakkum-Gamez J, Cliby, W. *Multiple large bowel resections: potential risk factor for anastomotic leak*. Gynecologic Oncology . 2013 Jul;130(1):213-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.002

Kalogera E, Nitschmann C, Dowdy S, Cliby W, Langstraat C. *A prospective algorithm to reduce anastomotic leaks after rectosigmoid resection for gynecologic malignancies*. Gynecologic Oncology. 2017 Feb;144(2):343-347. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.11.032

Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson G, Kitchener H, Lopes T, Luesley D, Perren T, Bannoo S, Mascarenhas M, Dobbs S, Essapen S, Twigg J, Herod J, McCluggage G, Parmar M, Swart A-M. *Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial*. Lancet. 2015 Jul 18;386(9990):249-257. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6

Keyver-Paik M-D, Zivanovic O, Rudlowski C, Höller T, Wolfgarten M, Kübler K, Schröder L, Mallmann M, Pölcher M, Kuhn W. *Interval Debulking Surgery in Patients with Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Stage III C and IV Ovarian Cancer*. *Onkologie* 2013;36:324–332. DOI: 10.1159/000351256

Komiyama S, Kugimiya T, Kubushiro K. *Safety and efficacy of neoadjuvant chemotherapy containing bevacizumab an interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer: A feasibility study*. *Journal of SURGICAL ONCOLOGY*; Volume118, Issue4 September 15, 2018 Pages 687-693. DOI: 10.1002/jso.25187

Koscielny A, Ko A, Kalff J, Egger E, Kuhn W, Keyver-Paik M-D. *Prevention of anastomotic leakages in ovarian cancer debulking operation*. *Anticancer Research* 2019 Sep;39(9):5209-5218. DOI: 10.21873/anticancer.13718.

Lago V, Fotopoulou C, Chiàntera V, Minig L, Gil-Morenoe A, Cascales-Campos P, Jurado M, Tejerizo A, Padilla-Iserte P, Malune M, Di Donna M, Marina T, Sánchez-Iglesias J, Olloqui A, García-Granero Á, Matute L, Fornes V, Domingo S. *Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection in ovarian cancer surgery: A multi-centre study*. *Gynecologic Oncology* Volume 153, Issue 3, June 2019, Pages 549-554. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.241

Lago V, Sanchez-Migallón A, Flor B, Padilla-Iserte P, Matute L, García-Granero Á, Bustamante M, Domingo S. *Comparative study of three different managements after colorectal anastomosis in ovarian cancer; condervative management, diverting ileostomy and ghost ileostomy*. *International Journal of Gynecological Cancer* 2019;0:1–7. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000538

Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza A. *Epithelial ovarian cancer*. *Lancet* 2019; 393: 1240–1253. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32552-2

Markman, M. *Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: rationale and results*. *Lancet Oncology*. 2003 May;4(5):277-283. DOI: 10.1016/S1470-2045(03)01074-X

Montedori A, Abraha I, Cirocchi R, Sciannameo F. *Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma*. Cochrane Database Systematic Review. 2010 May 12;(5):CD006878. DOI: 10.1002/14651858.CD006878.pub2

Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, Lisianskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke G, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe E, Bloomfield R, Di Silvestro R. *Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer*. New England Journal of Medicine. 2018 Dec 27;379(26):2495-2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858

Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, Lisianskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke G, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe E, Bloomfield R, Di Silvestro P. *Maintanance Olaparib in Patients with newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer*. New England Journal of Medicine. 2018 Dec. 27; 379(26): 2495-2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858

Mrak K, Uranitsch S, Pedross F, Heuberger A, Klingler A, Jagoditsch M, Weihs D, Eberl T, Tschmelitsch J. *Diverting ileostomy versus no diversion after low anterior resection for rectal cancer; A prospective, randomized, multicenter trial*. Surgery. 2016 Apr;159(4):1129-1139. DOI: 10.1016/j.surg.2015.11.006

Nakamura H, Yokoyama Y, Uehara K, Kokuryo T, Yamaguchi J, Tsuzuki T, Nagino M. *The effects of bevacizumab on intestinal anastomotic healing in rabbits*. Surgery Today. 2016 Dec;46(12):1456-1463. DOI: 10.1007/s00595-016- 1342-4

Narasimhulu D, Bews K, Hanson K, Chang Y-H, Dowdy S, Cliby W. *Using evidence to direct quality improvement efforts: Defining the highest impact complications after complex cytoreductive surgery for ovarian cancer*. Gynecologic Oncology. 2020 Feb;156(2):278-283. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.11.007

Oseledchik A, Hunold L, Mallmann M, Domröse C, Abramian A, Debold Manuel, Kaiser C, Kiefer N, Putensen C, Pantelis D, Fimmers R, Kuhn W, Schäfer N, Keyver-Paik M-D. *Impact of Extended Primary Surgery on Suboptimally Operable Patients With Advanced Ovarian Cancer*. International Journal of Gynecological Cancer . 2016 Jun;26(5):873-83. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000707

Pölcher M, Mahner S, Ortmann O, Hilfrich J, Diedrich K, Breitbach G, Höss C, Leutner C, Braun M, Möbus V, Karbe I, Stimmler P, Rudlowski C, Schwarz J, Kuhn W. *Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and docetaxel in advanced ovarian cancer – a prospective multicenter phase II trial (PRIMOVAR)* Oncology Reports. 2009 Sep;22(3):605-613. DOI: 10.3892/or_00000479

Pannu, H, Oliphant M. *The subperitoneal space and peritoneal cavity: basic concepts*. Abdominal Imaging volume 40, pages2710–2722 (2015). DOI: 10.1007/s00261-015-0429- 5

Peiretti M, Bristow R, Zapardiel I, Gerardi M, Zanagnolo V, Biffi R, Landoni F, Bocciolone L, Aletti G, Maggioni A. *Rectosigmoid resection at the time of primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. A multi-center analysis of surgical and oncological outcomes*. Gynecologic Oncology. 2012 Aug;126(2):220-223. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.04.030

Perren T, Swart A, Pfisterer J, Ledermann J, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey M, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminien A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza A. *A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer*. New England Journal of Medicine 2011; 365:2484-2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1103799

Pisarska M, Gajewska N, Małczak P, Wysocki M, Witowski J, Torbicz G, Major P, Mizera M, Dembiński M, Migaczewski M, Budzyński A, Pędziwiatr M. *Defunctioning ileostomy reduces leakage rate in rectal cancer surgery – systematic review and meta-analysis*. Oncotarget. 2018; 9:20816-20825. DOI: 10.18632/oncotarget.25015

Pomel C, Ferron G, Lorimier G, Rey A, Lhomme C, Classe J, Bereder J, Quenet F, Meeus P, Marchal F, Morice P, Elias D. *Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study.* European Journal of Surgical Oncology . 2010 Jun;36(6):589-593. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.04.005

Richardson D, Mariani A, Cliby W. *Risk factors for anastomotic leak after recto-sigmoid resection for ovarian cancer.* Gynecologic Oncology . 2006 Nov;103(2):667-672. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.05.003

Rossi L, Verrico M, Zaccarelli E, Papa A, Colonna M, Strudel M, Vici P, Bianco V, Tomao F. *Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies.* Oncotarget. 2017 Feb 14;8(7):12389-12405. DOI: 10.18632/oncotarget.13310

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. (13. 09 2021). (AWMF-Leitlinienregister) <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-035OL>

Siegel R, Miller K, Fuchs H, Jemal A. *Cancer statistics 2022.* CA: Cancer Journal for Clinicians. 2022 Jan;72(1):7-33). DOI: 10.3322/caac.21708

Thigpen T, duBois A, McAlpine J, DiSaia P, Fujiwara K, Hoskins W, Kristensen G, Mannel R, Markman M, Pfisterer J, Quinn M, Reed N, Swart A, Berek J, Colombo N, Gallardo D, Plante M, Poveda A, Rubinstein L, Bacon M, Kitchener H, Stuart G. *First-line therapy in ovarian cancer trials.* International Journal of Gynecologic Cancer . 2011 May;21(4):756-762). DOI: 10.1097/IGC.0b013e31821ce75d

Torre L, Trabert B, DeSantis C, Miller K, Samimi G, Runowicz C, Gaudet M, Jemal A, Siegel R. *Ovarian cancer statistics, 2018.* CA Cancer Journal for Clinicians. 2018 Jul;68(4):284-296). DOI: 10.3322/caac.21456

Tseng J, Suidan R, Zivanovic O, Gardner G, Sonoda Y, Levine D, Abu-Rustum N, Tew W, Chi D, Roche K. *Diverting ileostomy during primary debulking surgery for ovarian cancer: Associated factors and postoperative outcomes.* Gynecologic Oncology . 2016 Aug;142(2):217-24. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.035

Valenti G, Vitagliano A, Morotti M, Giorda G, Sopracordevole F, Sapia F, Lo Presti V, Chiofalo B, Forte S, Lo Presti L, Tozzi R. *Risks factors for anastomotic leakage in advanced ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis*. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology . 2022 Feb; Epub2021 De. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.12.007

van Driel W, Koole S, Sikorska K, Schagen van Leeuwen J, Schreuder H, Hermans R, de Hingh I, van der Velden J, Arts H, Massuge L, Aalbers A, Verwaal, V, Kieffer J, van de Vijver K, van Tinteren H, Aaronson N, Sonke G. *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer*. New England Journal of Medicine. 2018; 378:230-240. DOI: 10.1056/NEJMoa1708618

Vasey P, Jayson G, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, Parkin D, Paul J, Hay A, Kaye S. *Phase III Randomized Trial of Docetaxel-Carboplatin versus Paclitaxel-Carboplatin as First-line chemotherapy for ovarian carcinoma*. Journal of the National Cancer Institute. 2004 Nov 17;96(22):1682-1691). DOI: 10.1093/jnci/djh323

Vergote I, De Wever I. *Primäre zytoreduktive Operation bei Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium*. Der Gynäkologe volume 30, pages102–107 (1997). DOI: 10.1007/PL00003024

Vergote I, Tropé C, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Johnson N, Verheijen R, van der Burg M, Lacave A, Panici P, Kenter G, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart G, Pecorelli S, Reed N. *Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer*. New England Journal of Medicine 2010; 363:943-953. DOI: 10.1056/NEJMoa0908806

Verwaal V, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen G, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder F. *Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer*. Journal of Clinical Oncology. 2003 Oct 15;21(20):3737-3743. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187

von Elm E, Altman D, Egger M, Pocock S, Gøtzsche P, Vandenbroucke J. *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies*. Journal of clinical epidemiology. 2008 Apr;61(4):344-9. DOI: 10.1007/s10049-008-1057-1

Wright A, Bohlke K, Armstrong D, Bookman M, Cliby W, Coleman R, Dizon D, Kash J, Meyer L, Moore K, Olawaiye A, Oldham J, Salani R, Sparacio D, Tew W, Vergote I, Edelson M. *Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. Journal of Clinical Oncology. 2016 Oct 1;34(28):3460-3473. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.6907

Yoshioka Y, Uehara K, Ebata T, Yokoyama Y, Mitsuma A, Ando Y, Nagino M. *Postoperative complications following neoadjuvant bevacizumab treatment for advanced colorectal cancer*. Surgery Today. 2014 Jul;44(7):1300-1306. DOI: 10.1007/s00595-013-0686-2

Zivanovic O, Abramian A, Kullmann M, Fuhrmann C, Coch C, Hoeller T, Ruehs H, Keyver-Paik M-D, Rudlowski C, Weber S, Kiefer N, Poelcher M, Thiesler T, Rostamzadeh B, Mallmann M, Schaefer N, Permantier M, Latten S, Kalff J, Thomale J, Jaehde U, Kuhn W. *HIPEC ROC I: a phase I study of cisplatin administered as hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion followed by postoperative intravenous platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer*. International Journal of Cancer. 2015 Feb 1;136(3):699-708. DOI: 10.1002/ijc.29011