

# **Primär- und Intervall-Tumor-Debulking des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms**

## **Morbidität und Mortalität bei Patientinnen mit postoperativem Tumorrest**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Lena Elisa Hunold**

aus Aachen

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Walther Kuhn
2. Gutachter: Prof. Dr. Dirk Baumjohann

Tag der Mündlichen Prüfung: 26.01.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und gynäkologischer Onkologie  
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Alexander Mustea

**Inhaltsverzeichnis**

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>10</b>
1.1	Epidemiologie und Ätiologie des Ovarialkarzinoms	10
1.2	Pathogenese und histologische Einteilung des Ovarialkarzinoms	11
1.3	Grading	12
1.4	Risikofaktoren und protektive Faktoren	13
1.4.1	Risikofaktoren	13
1.4.2	Protektive Faktoren	13
1.5	Symptomatik und Diagnostik	14
1.5.1	Symptomatik	14
1.5.2	Diagnostik	14
1.5.3	Tumormarker	15
1.6	Tumorausbreitung und Stadieneinteilung	15
1.6.1	Lymphatische Ausbreitung	18
1.6.2	Hämatogene Disseminierung	18
1.7	Prognosefaktoren und Prognose	18
1.8	Therapie des Ovarialkarzinoms	20
1.8.1	Operative Therapie	21
1.8.1.1	Primäroperation	22

1.8.1.2	Intervalloperation	23
1.8.2	Systemische Therapie	24
1.8.2.1	Resistenz gegenüber Chemotherapie	26
1.9	Rezidiv des Ovarialkarzinoms	27
1.9.1	Frührezidiv	27
1.9.2	Spätrezidiv	28
1.9.3	Nachsorge	30
1.10	Besonderheiten der operativen Therapie	31
1.10.1	Operative Therapie bei Stadium FIGO I-IIa	31
1.10.2	Operative Therapie bei Stadium FIGO IIB-IV	31
1.10.3	Lymphadenektomie	32
1.10.4	Tumorresektion im Oberbauch	33
1.10.5	Darmresektionen	33
1.11	Behandlungsergebnis - Allgemeine Gynäkologen versus Gynäko-Onkologen	35
1.12	Fragestellung	36
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>38</b>
2.1	Studiendesign	38
2.2	Patientenkollektiv, Ausschlusskriterien	38
2.3	Bestimmung der Therapie und des individuellen Behandlungsplans der Patientinnen	39
2.4	Datenanalyse	40

2.4.1	Dokumentationsquellen	40
2.4.2	Datenerfassung	40
2.4.3	Klassifikation von peri- und postoperativen Komplikationen	41
2.5	Statistische Datenanalyse	42
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>44</b>
3.1	Patientenmerkmale	44
3.2	Komplikationsraten	47
3.2.1	Komplikationen in Verbindung mit Darmresektionen	47
3.2.2	Komplikationen in Verbindung mit „en-bloc“-Resektion des Darmes	50
3.2.3	Komplikationen in Verbindung mit unterschiedlichen Lokalisationen der Darmresektion	54
3.2.4	Komplikationen in Verbindung mit der Anastomosenzahl	57
3.2.5	Komplikationen in Verbindung mit der Anlage eines Ileo- oder Kolostoma nach Darmresektion	60
3.2.6	Komplikationen in Verbindung mit Lymphadenektomie	63
3.2.7	Komplikationen in Verbindung mit anderen chirurgischen Verfahren bei ausgedehnter Oberbauchchirurgie	66
3.2.8	Komplikationen in Verbindung mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie	68
3.2.9	Komplikationen in Verbindung mit den Nebendiagnosen der Patientinnen	70
3.2.10	Komplikationen in Verbindung mit dem Alter der Patientinnen	72

3.3	Bivariate Korrelationsanalyse der chirurgischen und perioperativen Parameter	73
3.4	Überleben	74
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>76</b>
4.1	Komplikationen in Verbindung mit Darmresektionen	77
4.2	Komplikationen in Verbindung mit „en-bloc“-Resektionen des Darmes	77
4.3	Komplikationen in Verbindung mit unterschiedlichen Lokalisationen der Darmresektion	78
4.4	Komplikationsraten in Verbindung mit der Anzahl an Anastomosen	78
4.5	Komplikationsraten in Verbindung mit der Stomaanlage	78
4.6	Komplikationen in Verbindung mit Lymphadenektomie	79
4.7	Komplikationen in Verbindung mit ausgedehnter Oberbauchchirurgie	80
4.8	Komplikationen in Verbindung mit neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie	81
4.9	Komplikationen in Verbindung mit den Nebendiagnosen der Patientinnen	82
4.10	Komplikationen in Verbindung mit dem Alter der Patientinnen	82
4.11	Schlussfolgerungen im Kontext aktueller Literatur	83
4.12	Fazit	85
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>86</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang</b>	<b>87</b>
<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>95</b>
<b>8.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>96</b>

<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>98</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>111</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-1-Fetoprotein
ASA-Klassifikation	American Society of Anesthesiologists classification- Risikoklassifikation zur Abschätzung des perioperativen Risikos der Patientinnen
CA 125	Cancer-Antigen 125 (Tumormarker)
CEA	Carcino-Embryonales Antigen (Tumormarker)
CT	Computertomographie
ECOG	Performance status-Eastern Cooperative Oncology Group (Leistungsstatus)
FFP	Fresh Frozen Plasma (gefrorenes Frischplasma)
FIGO-Klassifikation	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique- Einteilung der Tumorstadien
G	Grading
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HGSOC	High-grade serous ovarian cancer (hochgradiges seröses Ovarialkarzinom)
IDS	Interval debulking surgery (Intervall-Operation)
IMC	Intermediate care (Intensivüberwachungspflege)
ITH	Intra-Tumor-Heterogenität
MRT	Magnetresonanztomographie



NSQIP	National Surgical Quality Improvement Program
OS	Overall survival (Gesamtüberlebensrate)
PDS	Progression free survival (Progressionsfreies Überleben)
PRBC	Packed red blood cells (Erythrozytenkonzentrat)
R0	Mikroskopisch tumorfrei
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic-Curve (Grenzwertoptimierungskurve)
STIC	Serous tubal intraepithelial carcinoma (Seröses intraepitheliales Tubenkarzinom)
TNM- Klassifikation	Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen, T=Tumor, N=Nodus (Lymphknoten), M=Metastasen
WHO	„World Health Organization“

## 1. Einleitung

### 1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom ist die zweithäufigste Tumorerkrankung des weiblichen Genitaltrakts in Deutschland. Jede 76. Frau (1,3 %) erkrankt an einem Ovarialkarzinom. Bei der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um ein seröses Adenokarzinom. Für das Jahr 2018 wurden 7.300 Neudiagnosen und 5.326 Sterbefälle in Deutschland geschätzt. Es ist jedoch zu beobachten, dass in den letzten Jahren die Erkrankungsraten abnehmen, sodass für das Jahr 2022 eine Reduktion der Neuerkrankungen auf 6.800 Fälle erwartet wird (Robert Koch-Institut, 2021) (Abbildung 1).

Inzidenz	2017	2018	Prognose für 2022
	Frauen	Frauen	Frauen
Neuerkrankungen	7.460	7.300	6.800
rohe Neuerkrankungsrate <sup>1</sup>	17,8	17,4	16,2
standardisierte Neuerkrankungsrate <sup>1,2</sup>	11,1	10,7	9,8
mittleres Erkrankungsalter <sup>3</sup>	69	69	
Mortalität	2017	2018	2019
	Frauen	Frauen	Frauen
Sterbefälle	5.373	5.326	5.291
rohe Sterberate <sup>1</sup>	12,8	12,7	12,6
standardisierte Sterberate <sup>1,2</sup>	6,6	6,6	6,5
mittleres Sterbealter <sup>3</sup>	75	75	75
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre	10 Jahre	25 Jahre
	Frauen	Frauen	Frauen
Prävalenz	21.400	34.000	63.600
absolute Überlebensrate (2017–2018) <sup>4</sup>	39 (36–43)	27 (25–32)	
relative Überlebensrate (2017–2018) <sup>4</sup>	42 (39–47)	33 (30–38)	

<sup>1</sup> je 100.000 Personen <sup>2</sup> altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung <sup>3</sup> Median <sup>4</sup> in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

**Abb. 1:** Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland nach Robert Koch-Institut, „Krebs in Deutschland, Eierstöcke“, S. 102, Tab. 3.21.1 (Robert Koch-Institut, 2021)

Im Vergleich zu Deutschland wurden in den USA für das Jahr 2022 19.880 neue Eierstockkrebsfälle und 12.810 Sterbefälle geschätzt (National Cancer Institute, 2022).

Entsprechend den Daten des Robert Koch-Instituts (2021) haben die Frauen bei Erstdiagnose ein Durchschnittsalter von 69 Jahren. Das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, steigt stetig bis zum 85. Lebensjahr (Robert Koch-Institut, 2021).

## 1.2 Pathogenese und histologische Einteilung des Ovarialkarzinoms

Die Tumore des Ovars stellen eine heterogene Gruppe unterschiedlicher histologischer Tumorentitäten dar. Neben der Unterscheidung zwischen echten Neoplasien und physiologischen Veränderungen (z. B. Zysten) wird eine histologische Einteilung des Tumourursprungs vorgenommen. Die echten Neoplasien werden zudem in benigne und maligne Tumore gegliedert (Kaufmann et al, 2013). Das Ovar der Frau besteht aus unterschiedlichen Geweben wie Keimzellen, Zellen des Keimstrangs, Zellen des ovariellen Stromas und Oberflächenepithelzellen, die für das Auftreten verschiedener Ovarialmalignomtypen ursächlich sind (Gätje et al., 2015).

2014 erschien eine neue WHO-Klassifikation der Tumoren der weiblichen Reproduktionsorgane. Die Veränderungen, welche vor allem das Ovarialkarzinom sowie auch das Tubenkarzinom und das Karzinom des Peritoneums betreffen, zeigen sich in der Genese, Histopathologie und Tumorbilogie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). In Bezug auf die Karzinome von Ovar, Tube und Peritoneum besitzen diese nun bei gleicher Genese und Histomorphologie eine gemeinsame Klassifikation.

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation werden die häufigen serösen Karzinome nur noch in „low-grade“ (LGSC) und „high-grade“ (HGSC) seröse Karzinome eingeteilt. Hochgradige seröse Ovarialkarzinome (HGSOC) machen den überwiegenden Teil der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome aus (Jelovac und Armstrong, 2011; Lalwani et al., 2011). Es gibt Hinweise, dass HGSOC ihren Ursprung in sogenannten STIC-Läsionen haben, die in den Tuben von Patientinnen mit BRCA 1 oder 2 Mutationen im Rahmen einer prophylaktischen Salpingoophorektomie nachgewiesen wurden (Alsop et al., 2012). Die derzeitige Theorie besagt, dass sich STIC-Zellen von ihrem Ursprungsort an

der Eileiteroberfläche lösen und sich in der Umgebung der Eierstöcke und des peritonealen Weichgewebes ausbreiten, wo sie Zellhaufen und im weiteren Verlauf das eigentliche Karzinom bilden (Powell et al., 2013).

Die serösen „high-grade“ Karzinome unterscheiden sich in molekularen Untersuchungen deutlich von serösen „low-grade“ Karzinomen und auch anderen histologischen Subtypen wie muzinösen, endometrioiden oder klarzelligen Karzinomen. Eine Ausnahme sind die früher als „Borderline“ bezeichneten Tumoren. Diese werden aufgrund der Änderung der WHO-Klassifikation nun als „low-grade“ Karzinome angesehen. Bei Angabe eines serösen „low-grade“ Karzinoms soll wegen der klinischen Konsequenzen zudem zwischen Karzinom und invasiven Implantaten eines serösen Borderlinetumors subklassifiziert werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Die WHO-Klassifikation der Ovarialtumore wird in epitheliale Tumore und gemischte epitheliale-mesenchymale Tumore aufgeteilt. Bei den epithelialen Ovarialtumoren unterscheidet man zwischen seröse Tumore, muzinöse Tumore, endometrioiden Tumore, klarzellige Tumore, Brennertumore, seromuzinöse Tumore, undifferenziertes Karzinom und ihren Subtypen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Bei den epithelialen Tumoren treten die serösen Adenokarzinome mit einer Häufigkeit von etwa 50 % auf. Sie sind somit die am häufigsten vorkommenden malignen Tumore des Ovars. Bei einer Vielzahl (etwa 65 %) der Patientinnen sind die Eierstöcke beidseits befallen und 80 % der Diagnosestellungen erfolgen erst im fortgeschrittenen Stadium III (Böcker et al., 2012).

### 1.3 Grading

Beim Grading eines Tumors handelt es sich um den histologischen Differenzierungsgrad. Die Bestimmung des Gradings beinhaltet die Einstufung des Malignitätsgrades aufgrund verschiedener histologischer und zytologischer Kriterien. Hierzu zählen u.a. die Mitosenanzahl, die Zell- und Kernmorphologie und in welcher Form die Gewebestruktur des Tumors vom ursprünglichen Gewebe abweicht. Bei jeder histologischen Diagnosestellung sollte auch der histologische Differenzierungsgrad des Ovarialkarzinoms bestimmt werden, da dieser vor allem in frühen Stadien einen prognostischen Stellenwert hat (Böcker et al., 2012; Bühling und Friedmann, 2009; Kaufmann et al., 2013).

Die Unterteilung erfolgt in folgende 4 Stadien (modifiziert nach Petru et al., 2014):

- G1= hoch differenziert
- G2= mittelgradig differenziert
- G3= schlecht differenziert
- G4= undifferenziert

Je höher der Grad der Differenzierungsgrad ist, desto schlechter ist die 5-Jahres Überlebensrate (5 JÜR: G1 etwa 80 % bis 90 %, G4 <10 %) (Bühling und Friedmann, 2009).

## 1.4 Risikofaktoren und protektive Faktoren

### 1.4.1 Risikofaktoren

Bei 90 % der Frauen tritt das Ovarialkarzinom sporadisch auf. Risikofaktoren für die Entstehung eines sporadischen Karzinoms sind Alter, frühe Menarche, späte Menopause, primäre Sterilität, langjährige Hormonsubstitution und das polyzystische Ovarialsyndrom (Gätje et al., 2015). Nur in 10 % wird eine genetische Disposition vermutet. In diesen Fällen wurden am häufigsten Keimbahnmutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen nachgewiesen. BRCA1 Mutationsträgerinnen haben ein Risiko von 36-46 %, in ihrem Leben an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, bei Frauen mit einer BRCA2-Mutation liegt das Risiko bei 10-27 % (Rebbeck et al., 2009).

### 1.4.2 Protektive Faktoren

Orale Kontrazeptiva haben hingegen eine protektive Wirkung, hier korreliert die Dauer der Einnahme positiv mit der Verringerung des Risikos, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Beral et al., 2008). Ähnlich verhält es sich mit Multiparität, da diese auch zu

einer Reduktion der Ovulationsrate führt. Als ein weiterer protektiver Faktor stellt sich eine zuvor durchgeführte Hysterektomie oder Tubensterilisation dar (Gätje et al., 2015).

## 1.5 Symptomatik und Diagnostik

### 1.5.1 Symptomatik

Bei mehr als zwei Dritteln (76 %) der an Eierstockkrebs erkrankten Frauen wird die Erstdiagnose durch die oft fehlenden Frühsymptome erst in den fortgeschrittenen Stadien (FIGO III und IV) gestellt (Bühling und Friedmann, 2009; Robert Koch-Institut, 2021). Ein etabliertes Screeningverfahren gibt es derzeit noch nicht (Kuhn et al., 2012). Zu den erst spät auftretenden unspezifischen Symptomen gehören Völlegefühl, Gewichtszunahme, gastrointestinale Beschwerden, (Sub-) Ileus, diffuse Schmerzen des Abdomens sowie Frequenzsteigerung der Miktion (Gätje et al., 2015; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Frauen, bei denen sich der Tumor bereits intraperitoneal ausgebreitet hat (Peritonealkarzinose), weisen häufig eine Aszitesbildung in der Bauchhöhle auf. Durch die vermehrte Flüssigkeit und je nach Größe des Tumors kommt es zur Zunahme des Bauchumfangs und zu Veränderungen des Gewichts (Zaiß et al., 2012).

### 1.5.2 Diagnostik

Zur Diagnosesicherung und Feststellung des Tumorstadiums ist der intraoperative und der histologische Befund von großer Bedeutung. Zu den diagnostischen Maßnahmen zählen eine umfangreiche Anamnese, gefolgt von einer körperlichen Untersuchung (Palpation der Bauchdecke) sowie einer gynäkologischen Untersuchung mit bimanueller vaginaler und rektovaginaler Palpation. Als bildgebendes Verfahren ist die Transabdominal- und Transvaginalsonographie wichtig, wodurch das Vorkommen von Aszites, Pleuraergüssen, vergrößerten Lymphknoten, Lebermetastasen sowie Karzinose am Peritoneum und dem Omentum majus beurteilt werden können. Für die Stadieneinteilung des Tumors und Operationsplanung ist eine Computertomographie

(CT) hilfreich. MRT oder eine Szintigraphie können bei speziellen Fragestellungen zum Einsatz kommen (Weyerstahl und Stauber, 2013).

Eine genaue Zuordnung des Tumortyps ist jedoch erst durch die histologische Aufarbeitung einer mittels Laparoskopie oder Laparotomie gewonnenen Biopsie möglich (Kaufmann et al., 2013).

### 1.5.3 Tumormarker

Das hochmolekulare Glykoprotein CA-125 ist ein wichtiger Tumormarker für das Ovarialkarzinom und ist bei etwa 80 % der erkrankten Patientinnen erhöht (Gätje et al., 2015). Besonders das seröse Ovarialkarzinom produziert vermehrt diesen Tumormarker. Der Marker CA-125 kann jedoch auch bei Lebererkrankungen, bei gutartigen Erkrankungen des Genitaltrakts wie einer Endometriose oder einer Adnexitis, aber auch während der Schwangerschaft erhöht sein. Deshalb ist der Marker weder für die Dignitätsbestimmung noch als Screeningmethode geeignet (Breckwoldt et al., 2008; Feige et al., 2006; Gätje et al., 2015; Kiechle, 2011). Zur Verlaufskontrolle wird das Glykoprotein CA-125 aber routinemäßig verwendet. Sowohl bei einem Verdacht auf ein Ovarialkarzinom bei einer Patientin als auch vor dem chirurgischen Eingriff und vor Beginn der Chemotherapie werden die Werte des CA-125 im Blutserum bestimmt.

### 1.6 Tumorausbreitung und Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der FIGO- (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) und TNM- Klassifikation basierend auf intraoperativen sowie postoperativen makroskopischen und darauffolgenden histologischen Befunden. Die TNM-Klassifikation wird für alle malignen epithelialen und nicht-epithelialen Tumoren sowie der Borderlinetumoren und der Keimzell- und Keimstrangtumoren verwendet (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	<b>Definition</b>
TX		Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
T0		Kein Anhalt für einen Tumor
T1	I	Tumor auf die Ovarian oder Tuben beschränkt
T1a	IA	auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt) beschränkt, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1b	IB	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Tuben (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1c	IC	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:
T1c1	IC1	iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur
T1c2	IC2	präoperative Kapsel- (Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
T1c3	IC3	maligne Zellen im Ascites oder in der Spülzytologie nachweisbar
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
T2a	IIA	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
T2b	IIB	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
T3 und/oder N1	III	Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3		Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
N1a	IIIA1i	Metastasen $\leq$ 10 mm
N1b	IIIA1ii	Metastasen $>$ 10 mm
T3a jedes N	IIIA2	mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3b jedes N	IIIB	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens $\leq$ 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen



T3c jedes N	IIIC	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und/oder die Milzkapsel ein
M1	IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
M1a	IVA	Pleuraerguß mit positiver Zytologie
M1b	IVB	Parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegener Lymphknotenmetastasen)

**Abb. 2:** Stadieneinteilung der Tumoren des Ovars nach TNM- und FIGO-Klassifikation  
 TNM: Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen, FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. (modifiziert nach Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S.65,66)

Die lokale Begrenzung auf lediglich ein Ovar ist selten. Bei Patientinnen mit einem serösen Ovarialkarzinom liegt in über 50 % der Fälle schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Beteiligung beider Eierstöcke vor und es kommt frühzeitig zur Ausbreitung in der Bauchhöhle (Breckwoldt et al., 2008). Die Streuung der Tumorzellen erfolgt entlang der Druckverhältnisse und in Richtung des Peritoneal-Flüssigkeitsstroms, wodurch es am häufigsten zuerst zum Befall im kleinen Becken (Peritoneum, Douglas-Raum, Infiltration des Sigmas; Stadium II) (Gätje et al., 2015) kommt. Durch den Druck bei Inspiration aszendieren die Tumorzellen über die parakolische Rinne, sodass folgend neben den Darmschlingen auch der Oberbauch (Leber, Milz), das Zwerchfell sowie das Omentum majus befallen sein können (Stadium III) (Gätje et al., 2015). In der Regel kommt es hierbei jedoch zu keinem infiltrativen Wachstum in die Abdominalorgane. Das Ovarialkarzinom respektiert die Organgrenzen, welches die Grundlage für die Möglichkeit des radikalen operativen Vorgehens liefert (Breckwoldt et al., 2008; Weyerstahl und Stauber, 2013). Wenn bei Patientinnen mit Pleuraergüssen der positive Nachweis von malignen Zellen erfolgt, so ist der Tumor als Stadium IV einzustufen (Gätje et al., 2015).

Eine zuverlässige Stadieneinteilung kann daher erst nach dem chirurgischen Eingriff erfolgen, wenn die pathologisch-anatomischen Befunde gesichert sind. Bei bis zu einem Viertel der Patientinnen wird das vor der Operation klinisch geschätzte Stadium

korrigiert und hochgestuft („up-staging“) (Baltzer et al., 2004; Bühling und Friedmann, 2009; Gätje et al., 2015).

### 1.6.1 Lymphatische Ausbreitung

Der zweite typische Metastasierungsweg ist die lymphatische Ausbreitung in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Zusätzlich kann es auch zum Befall der Leistenlymphknoten oder entlang dem ovariellen Gefäßbündel der paraaortalen und parakavalen Lymphknoten kommen (Breckwolddt et al., 2008). In Fällen, in denen eine frühzeitige Diagnosestellung des Ovarialkarzinoms gelingt, findet sich in 10-20 % bereits eine Lymphknotenbeteiligung. Bei fortgeschrittenen Stadien steigt die Rate der lymphatischen Metastasierung auf 60-70 % (Weyerstahl und Stauber, 2013).

### 1.6.2 Hämatogene Disseminierung

Eine hämatogene Aussaat mit Metastasenbildung ist bei einem Ovarialkarzinom zwar möglich, jedoch selten. Hämatogene Fernmetastasen in parenchymatösen Organen (Leber, Lunge) finden sich nur in wenigen Fällen (<5 %) (Bühling und Friedmann, 2009).

## 1.7 Prognosefaktoren und Prognose

Bisher ist bei dem Ovarialkarzinom eine Vielzahl von Prognosefaktoren ermittelt worden, allerdings ist die Datenlage hinsichtlich des Stellenwertes mancher Prognosefaktoren ungenügend, sodass diese in der Literatur häufig kontrovers diskutiert werden (Sehouli, 2004).

Prognosefaktoren:

- das Stadium der Erkrankung (FIGO-Stadium)
- der Epitheltyp des Tumors
- das pathologische Grading
- die Größe des postoperativ verbleibenden Resttumors
- das Vorhandensein von Aszites
- Sensitivität auf Zytostatika und Resistenzentwicklung
- Alter
- Allgemeinzustand
- Behandlungsteam (Operateur/Chemotherapeut)

(modifiziert nach Weyerstahl und Stauber, 2013, S.299; modifiziert nach Breckwoldt et al., 2008, S. 230)

Der bedeutendste Prognosefaktor ist das FIGO-Stadium des Karzinoms bei Diagnosestellung, je höher das Tumorstadium, desto geringer ist die 5-Jahres-Überlebensrate (Nguyen et al., 1993). Die 5-Jahresüberlebensrate bei den an Ovarialkarzinom erkrankten Patientinnen liegt im Stadium IA bei etwa 80 %, im Stadium IC bei 70 %, in Stadium II bei etwa 55 % und im Stadium III bei 25 % (Weyerstahl und Stauber, 2013). Da die Erkrankung eines Ovarialkarzinoms bei der Mehrzahl der Frauen durch die spät einsetzenden Beschwerden erst in den fortgeschrittenen Stadien (FIGO III und IV) diagnostiziert wird, ist die allgemeine Prognose als ungünstig anzusehen. Entsprechend den Daten des Robert Koch-Instituts lag die relative 5-Jahres-Überlebensrate für 2017-2018 in Deutschland bei 42 % (2021).

Die Histologie des Tumors ist für die Prognose ebenfalls entscheidend. So wiesen Patientinnen mit einer klarzelligen oder muzinösen Histologie ein deutlich schlechteres progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben auf als die Patientinnen mit serösem Ovarialkarzinom (Winter et al., 2007). In den fortgeschrittenen Stadien findet sich meist auch ein niedriger Differenzierungsgrad, dies bedeutet, dass in Abhängigkeit von dem Differenzierungsgrad des Tumors, die Prognose beeinflusst wird (Kuhn et al., 2012). Der Nachweis von Aszites bei Diagnosestellung ist mit einer schlechteren

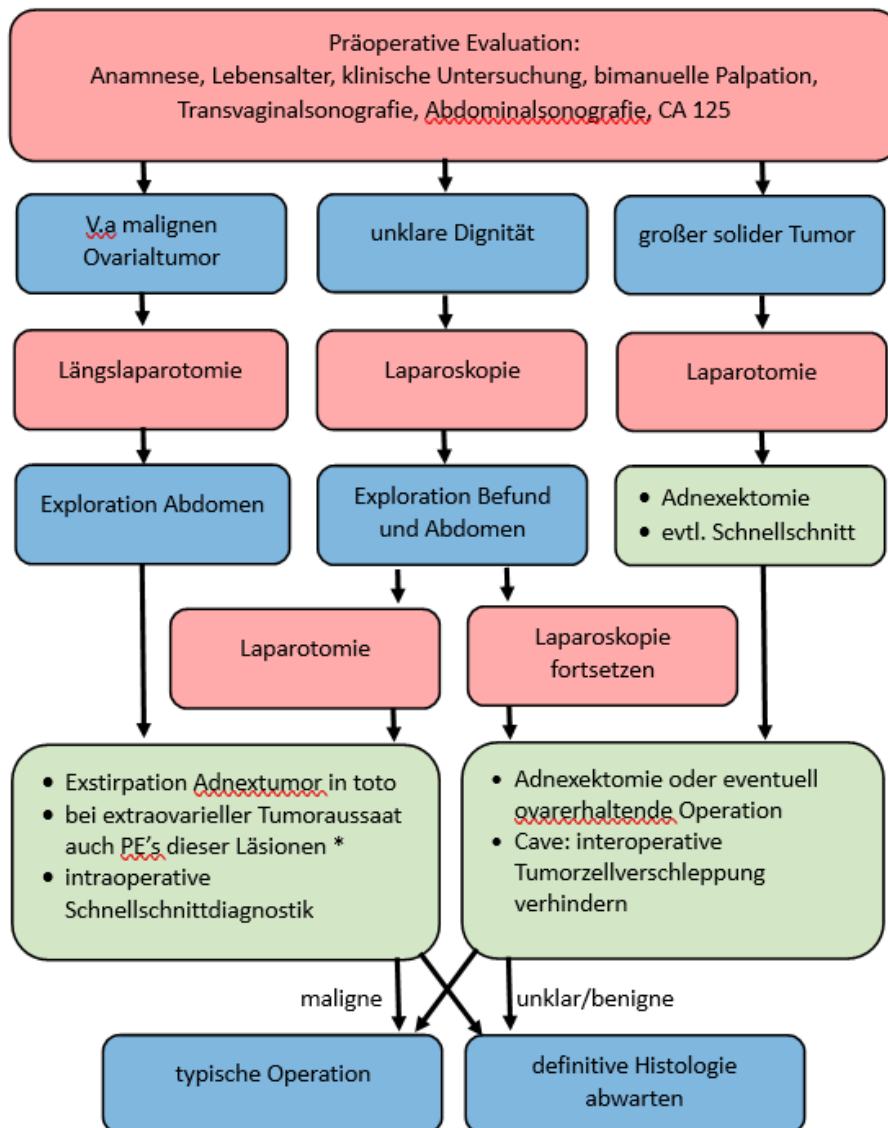
Prognose vergesellschaftet (Chi et al., 2001). Bei Patientinnen im Stadium III-IV betrug die 5-Jahres-Überlebensrate ohne Aszites 45 %, mit Aszites 5 % (Puls et al., 1996)

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist das Alter und der Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Diagnose. Jüngere Frauen haben eine deutlich bessere Prognose. In der Regel weisen sie niedrigere FIGO-Stadien und einen günstigeren Differenzierungsgrad des Ovarialkarzinoms auf. Zudem tragen der Allgemeinzustand und die bei jüngeren Patientinnen höhere Toleranz gegenüber der Chemotherapie zu einer besseren Prognose bei (Chan et al., 2006).

## 1.8 Therapie des Ovarialkarzinoms

Die Therapie des Ovarialkarzinoms besteht aus zwei Säulen: der operativen Therapie und der systemischen Therapie (Chemo-Immun-Therapie). Neben der Diagnosesicherung und der genauen Bestimmung des FIGO-Stadiums (operatives Staging) ist das Ziel der primären radikalen Operation, das gesamte makroskopisch sichtbare Tumorgewebe zu entfernen (Debulking-Operation) bzw. eine Reduktion des Tumors auf ein Residualvolumen von <1 cm anzustreben, um anschließend eine bestmögliche Wirkung der Kombinationschemotherapie, gegebenenfalls in Verbindung mit dem Antikörper Bevacizumab oder einem PARP-Inhibitor (u.a. Olaparib, Niraparib) als Erhaltungstherapie, zu erreichen (Bühling und Friedmann, 2009; González-Martín, 2019; Haunschild und Tewari, 2020; Hiddemann und Bartram, 2010; Ray-Coquard et al., 2019). In speziellen Fällen kann die Anwendung einer zusätzlichen Hormon- oder Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden. Ist die Dignität unklar, so kann vorab eine Laparoskopie erfolgen, um die Diagnose zu sichern (Weyerstahl und Stauber, 2013).

In der folgenden Abbildung ist ein Schema dargestellt, das die verschiedenen therapeutischen Vorgehensweisen abhängig von dem klinischen Befund zeigt:



**Abb. 3:** Strukturelles Vorgehen bei Verdacht auf einen malignen Ovarialtumor, \* Biopsie der extraovariellen Tumoraussaat kann auch bei Laparoskopie erfolgen. (modifiziert nach Gätje et al., 2015, S.222)

### 1.8.1 Operative Therapie

Wichtig für den Verlauf und das Überleben ist eine systematische Exploration des gesamten Bauchraumes. Diese erfolgt bei malignen Ovarialtumoren über eine

Laparotomie mit Längsschnitt. Dadurch können die Inspektion und Palpation des gesamten Bauchraums vorgenommen werden. Dies umfasst folgende anatomische Strukturen: Zwerchfellkuppeln, Leberoberfläche, Gallenblase, Milz, Magen, Pankreas, Nieren, Omentum majus und minus, Dünndarm vom Treitz'schen Band bis Ileozäkalklappe einschließlich Mesenterialwurzel, parakolische Rinnen, Dickdarm vom Zökum bis zum Rektum, paraaortale Lymphknoten, pelvine Lymphknoten, Adnexe beidseits, Uterus und Beckenperitoneum.

Für das Staging des Tumors werden zudem Peritonealzytologien und Biopsien aus pathologisch auffälligen Bereichen des Peritoneums entnommen. Bei unauffälligen makroskopischen Befunden erfolgen Peritonealbiopsien der Beckenwände, der Blase, aus dem Douglas-Raum, der parakolischen Rinne beidseits und dem Zwerchfell beidseits (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

#### 1.8.1.1 Primäroperation

Die obligaten Bestandteile der Primäroperation sind die Entfernung von beiden Adnexen (Ovarien und Tuben), des Uterus, des pelvinen Peritoneums (bei Befall), des Omentums, der Appendix vermiformis sowie die komplette Resektion aller makroskopischen Tumormanifestationen (Tumordebulking). Eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie beidseits wird nur in frühen Stadien durchgeführt (Kuhn et al., 2012; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021; Weyerstahl und Stauber, 2013).

Das oben genannte Vorgehen ist in nachfolgender Abbildung verkürzt dargestellt und ist eine aktuelle Empfehlung aus dem S3-Leitlinienprogramm bei malignen Ovarialtumoren ab dem frühen Ovarialkarzinom.

Ein optimales Staging soll folgende Operationsschritte umfassen:

- Längsschnittdlaparotomie
- Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle
- Peritonealzytologie
- Biopsien aus allen auffälligen Stellen
- Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen
- Adnexektomie beidseits
- Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen
- Omentektomie mind. infrakolisch
- Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp)
- bds. pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

**Abb. 4:** Konsens-basierte Empfehlung für ein optimales Staging bei Ovarialkarzinom (modifiziert nach Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 69)

#### 1.8.1.2 Intervalloperation

Wenn nach präoperativer Evaluation eine komplette Zytoreduktion (ohne postoperativen makroskopischen Tumorrest) als nicht erreichbar eingestuft wird oder negative Prädiktoren wie etwa ein großes Volumen von Aszitesflüssigkeit auftreten, kann eine neoadjuvante Chemotherapie (2-3 Zyklen) durchgeführt werden, mit dem Ziel der Tumorlastreduktion („down staging“) und anschließenden Erleichterung der möglichst vollständigen Resektion des verbliebenden Tumorgewebes (Bristow und Chi, 2006; Keyver-Paik et al., 2013; Vergote et al., 2010, Petru et al., 2014, Makar et al., 2016). Neuere Auswertungen von Wright et al. (2016) unterstützen die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit einem hohen perioperativen Risiko oder mit der Wahrscheinlichkeit keine Zytoreduktion <1cm zu erzielen. Bei Vorliegen

spezieller Charakteristika der Patientinnen wie eingeschränkter Allgemeinzustand, hohes Lebensalter oder Komorbiditäten bei Diagnosestellung, ist die Anwendung einer präoperativen Chemotherapie vor dem chirurgischen Eingriff ein sinnvolles Vorgehen (Kuhn et al., 2012).

In den letzten Jahren wurden verschiedene Studien durchgeführt, die den Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie beim Ovarialkarzinom untersucht haben (Kehoe et al., 2015; Vergote et al., 2010). Dabei zeigte sich, dass bei gleicher progressionsfreier Zeit und Gesamtüberlebenszeit das Intervalldebulking mit einer signifikant reduzierten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet war. Das Therapiekonzept einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer Intervall-Operation bei fortgeschrittenen Ovarialtumoren wird gegenwärtig als Alternative angesehen (Fotopoulou et al., 2017), doch wird aufgrund der Mängel in Bezug auf Studiendesign und Interpretation der oben genannten Studien empfohlen, dass eine Intervalloperation nur bei hohem operativem Risiko oder inoperablem Tumorbefall durchgeführt werden sollte. In allen anderen Fällen ist die in der deutschen S3-Leitlinie genannte Primäroperation mit anschließender platinbasierter Chemotherapie weiterhin als Goldstandard bei der Therapie eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms anzusehen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

In der internationalen randomisierten AGO TRUST Studie werden die zwei Strategien zur Therapie des fortgeschrittenen Eierstockkrebses, Primär-Operation (PDS) versus Intervall-Operation (IDS), verglichen. In der Studie wird der Einfluss des Zeitpunktes der radikalen Debulking-Operation (primär oder im Intervall) bei hoher operativer Radikalität und Qualität untersucht und bewertet, ob eine von zwei Strategien der „timing“-Operation innerhalb der therapeutischen Verfahren signifikante Fortschritte in Bezug auf das Gesamtüberleben gegenüber der anderen zeigt (Reuss et al., 2019).

### 1.8.2 Systemische Therapie

Das Ovarialkarzinom ist ein chemosensibler Tumor. Bis zu 80 % der erkrankten Patientinnen sprechen auf die Chemotherapie an, sodass die Zytostatikatherapie die zweite bedeutende Behandlungsmethode beim malignen Ovarialtumor darstellt. Die Frauen mit einem hochdifferenzierten Ovarialkarzinom mit dem FIGO Stadium Ia Grad 1



profitieren nicht von einer adjuvanten Chemotherapie nach komplettem operativen Staging, da das bereits niedrige Rezidivrisiko durch eine systemische Therapie nicht weiter gesenkt werden kann (Breckwoldt et al, 2008; Kiechle, 2011; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Anders ist dies bei Patientinnen mit mäßig bis schlecht differenziertem Ovarialkarzinom mit dem Stadium FIGO Ia sowie mit dem Stadium FIGO Ib und höher (Kiechle, 2011). Trotz radikaler zytoreduktiver Operation mit mikroskopischer Tumorfreiheit können proliferationsfähige Zellen des Tumors im Bauchraum weiterhin vorhanden sein, sodass eine postoperative Chemotherapie notwendig ist, um die Rezidivrate zu senken (Weyerstahl und Stauber, 2013). Eine disseminierte miliare Peritonealkarzinose, bei der die operative Beseitigung nur begrenzt möglich ist, kann sich durch den Einsatz einer Chemotherapie ebenfalls zurückbilden (Kiechle, 2011).

Die höchsten Ansprechraten haben platinhaltige Substanzen wie Cisplatin oder Carboplatin. Aufgrund der besseren Verträglichkeit wird heute Carboplatin verwendet. In den fortgeschrittenen Stadien (IIb-IV) wird die Kombinationstherapie mit einem Taxan der Monotherapie vorgezogen. Die in der S3-Leitlinie empfohlene „first-line“-Chemotherapie bestehend aus Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup> über 3h i.v.) sollte über insgesamt 6 Zyklen im Abstand von je 3 Wochen i.v. verabreicht werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass die Kombination dieser zwei Substanzen einen Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebensrate im Gegensatz zu einer taxanfreien Platintherapie hat (Du Bois et al., 1999).

Bei der Behandlung mit einer platin- und taxanhaltigen Chemotherapie kann in fortgeschrittenen Stadien (IIIB-IV) parallel eine zusätzliche Gabe von Bevacizumab, einem humanisierten monoklonalen Antikörper, insbesondere bei postoperativem Tumorrest, erwogen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). In 2 Phase-III-Studien konnte eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die Hinzunahme einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab zur Standardchemotherapie festgestellt werden (Burger et al., 2011; Perren et al., 2011).

Seit 2019 werden in der Leitlinie für Patientinnen mit „high-grade“-Ovarialkarzinom im Stadium III/IV und BRCA-Mutation nach Ansprechen auf eine platinhaltige „first-line“-Therapie PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). In der SOLO-1 Studie wurden Patientinnen mit „high-grade“ serösem oder endometroidem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primärem peritonealen Karzinom und Nachweis einer BRCA1/2-Mutation und Ansprechen auf eine platinbasierte Primärtherapie nach einer Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib untersucht. Hier zeigte sich eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Olaparib (Moore et al., 2018).

Zudem besteht die Empfehlung, den PARP-Inhibitor Olaparib „als Erhaltungstherapie in Kombination mit Bevacizumab von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) „high-grade“ epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) aufweisen und deren Tumore mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD), definiert als BRCA1/2-Mutation oder genomische Instabilität, aufweisen“, einzusetzen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S.83).

Die oben genannte Kombinationstherapie („first-line“-Chemotherapie) wird auch in der neoadjuvanten Therapiesituation eingesetzt. Wenn nach einer Gabe von 2 bis 3 Zyklen einer initialen platinhaltigen Kombinationschemotherapie eine partielle Remission des Tumors nachweisbar ist, erfolgt die Intervalloperation mit anschließender Komplettierung der insgesamt 6 Chemotherapie-Zyklen (Bühling und Friedmann, 2009; Pölcher et al., 2010; Vergote et al., 2010).

#### 1.8.2.1 Resistenz gegenüber Chemotherapie

Die Chemoresistenz ist bei vielen Patientinnen, welche ein Rezidiv des Ovarialkarzinoms erleiden, ein Haupthindernis für die Behandlung dieser Erkrankung. Es wird diskutiert, dass die de-novo (intrinsische) und erworbene (extrinsische) Chemoresistenz zwei Hauptmechanismen sind, die bei humanen Krebsarten auftreten. Während bei der erworbenen Chemoresistenz genetische und/oder epigenetische Veränderungen zur

Dysregulation von Tumorsuppressorgenen oder Onkogenen beitragen, handelt es sich bei der de-novo Chemoresistenz um die Existenz von Krebsstammzellen, die gegenüber chemotherapeutischen Arzneimitteln von Beginn der Therapie resistent sind (Liu et al., 2012). Die Entwicklung neuer Strategien zur Überwindung der Chemoresistenz ist ein zentrales Ziel in der Tumorforschung.

In jüngsten Studien wird die Intra-Tumor-Heterogenität (ITH) als Hauptursache für ein Therapieversagen durch Chemoresistenz bei vielen Krebsarten einschließlich Eierstockkrebs vermutet. Durch die ITH wird die Eignung des Tumors, sich an eine inkompatible Mikroumgebung anzupassen, erhöht. Die Interaktion von Krebszellen mit der Mikroumgebung moduliert somit die Tumorerogenität und beeinflusst die Reaktion auf die Therapie. Ziel in der Zukunft wird es sein, das Verständnis der Tumor-Heterogenität, die durch genetische Veränderungen von Krebszellen und deren Interaktion mit der Tumor-Mikroumgebung verursacht wird, zu erlangen, um neue therapeutische Ansätze für die Präzisionsmedizin zu entwickeln (Kim et al., 2018).

## 1.9 Rezidiv des Ovarialkarzinoms

In der Mehrzahl der Fälle (60-65 %), insbesondere, wenn der Tumor in der Primäroperation nicht komplett reseziert werden konnte, kommt es zu einem Wiederauftreten oder erneutem Wachstum des Tumors in der Bauchhöhle (Raja et al., 2013). Im Rezidiv steht nicht mehr die Heilung im Mittelpunkt, sondern eine effektive Palliation bestehend aus Symptomkontrolle und Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Erhalt der Lebensqualität (Foley et al., 2013; Fung-Kee-Fung et al., 2007). Die Einteilung der Rezidive erfolgt nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens.

### 1.9.1 Frührezidiv

Von einem Frührezidiv ist die Rede, wenn es bei der Patientin zu einer primären Resistenz (platin-refraktäres Rezidiv) auf die platinhaltige Chemotherapie während der Erstbehandlung kommt oder die Erkrankung innerhalb von 6 Monaten nach der Beendigung der Behandlung erneut auftritt (platin-resistentes Rezidiv). Bei dieser Art des

Rezidiv ist es unwahrscheinlich, dass die Patientinnen von weiteren Platin-basierten Chemotherapien profitieren. Hierbei werden in der Regel andere Zytostatika eingesetzt (Foley et al., 2013; Raja et al., 2013). Da Patientinnen dieser Gruppe nicht von einer Kombination aus verschiedenen Substanzen zu profitieren scheinen, sollte eine Monotherapie aufgrund geringerer Toxizität gewählt werden (Fung-Kee-Fung et al., 2007, Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Die folgenden Zytostatika können laut S3-Leitlinie zur Monotherapie bei platin-resistenten Rezidiven eingesetzt werden (modifiziert nach Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S.89):

- Pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Topotecan
- Gemcitabin
- Paclitaxel wöchentlich

Die Gabe von Bevacizumab (VEGF Inhibitor) kann in Kombination mit drei der oben genannten Substanzen eingesetzt werden: mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Topotecan oder Paclitaxel.

Im Allgemeinen ist jedoch die Prognose bei einem Frührezidiv äußerst ungünstig, da das Ansprechen auf eine erneute Chemotherapie sehr gering ist (Bühling und Friedmann, 2009).

### 1.9.2 Spätrezidiv

Wenn das Rezidiv mehr als 6 Monate nach Abschluss der Primärtherapie (nach abgeschlossener adjuvanter Chemotherapie) auftritt, wird dies als platin-empfindliches Rezidiv betrachtet (Raja et al., 2013). Je länger der Zeitraum zwischen der systemischen Primärtherapie und dem erneuten Auftreten eines Rezidivs ist, umso höher ist das zu erwartende Ansprechen der Patientinnen auf die erneute „second-line“-Platinum-Therapie (Markman et al., 1991).

Soweit keine Kontraindikationen bestehen, profitieren diese Patientinnen von einer weiteren Therapie mit platin-haltigen Regimen. Zudem zeigten die Ergebnisse der Datenanalyse von Raja et al. (2013), dass der Einsatz einer platin-haltigen Kombinationschemotherapie das progressionsfreie Überleben als auch die Gesamtüberlebensrate der Patientinnen verbessert und somit einer Monotherapie vorzuziehen ist (Raja et al., 2013).

Die unten genannten platin-haltigen Kombinationstherapien können bei Patientinnen mit platin-sensitiven Rezidiv in Erwägung gezogen werden (modifiziert nach Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S.91):

- Carboplatin/Gemcitabin
- Carboplatin /Gemcitabin /Bevacizumab\*\*
- Carboplatin/Paclitaxel
- Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab\*\*
- Carboplatin /Pegyliertes liposomales Doxorubicin

\* Reihenfolge alphabetisch

\*\* bei Patientinnen mit erstem Rezidiv ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie

Bei der Gabe einer Chemotherapie bestehend aus Carboplatin/Gemcitabin oder Carboplatin/Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab konnte das progressionsfreie Überleben verbessert und das Ansprechen gegenüber der alleinigen Chemotherapie deutlich gesteigert werden (Aghajanian et al., 2015).

Neben der zusätzlichen Gabe von Bevacizumab wurde auch bei einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie mit PARP-Inhibitoren eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ermittelt. So wird in der S3-Leitlinie empfohlen, dass Patientinnen mit Rezidiv eines „high-grade“ Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden sollte (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Nur bei einem Spätrezidiv ist eine Rezidivoperation (sekundäre tumorreduktive Operation) mit erneuter darauffolgender Chemotherapie sinnvoll. „Ziel der Rezidivoperation sollte eine makroskopische Komplettresektion sein“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021,

S.93). Hierbei sollte individuell für jeden einzelnen Fall abgewogen werden, ob eine Tumorfreiheit erreichbar scheint oder nicht (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Zu prädiktiv günstigen Faktoren für das Erzielen eines makroskopisch tumorfreien Situs zählen ein guter Allgemeinzustand, das Fehlen von Aszites und die Tumorfreiheit nach dem Primäreingriff (Harter et al., 2011, Harter et al., 2021).

### 1.9.3 Nachsorge

Die Nachsorge umfasst verschiedene Aspekte wie die frühzeitige Feststellung und Behandlung von Beschwerden und von durch die Therapie auftretenden Nebenwirkungen, die Möglichkeit von psychologischer Begleitung und rehabilitativer Maßnahmen sowie die Aufrechterhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität. Neben der Erkennung und Behandlung von postoperativen Komplikationen werden auch die toxischen Folgen bzw. Nebenwirkungen wie Polyneuropathie, kognitive Störungen, Fatigue, funktionelle Darmbeschwerden, die durch die Applikation eines Zystostatikums hervorgerufen werden können, behandelt. Die Nachsorgeempfehlung wurde aufgrund der Veränderung der Behandlungskonzepte und der steigenden Patientinnenzahlen, die eine Erhaltungstherapie erhielten, angepasst. Somit enthält die Nachsorge ebenfalls die Behandlung der Nebenwirkungen und die Therapie-Überwachung bei Erhaltungstherapien (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Ein besonderer Aspekt der Nachsorge ist die frühzeitige Erkennung eines Rezidivs. Die Nachsorgetermine beginnen sechs Wochen nach der Entlassung und sollten in den ersten drei Jahren alle drei Monate erfolgen, da die Mehrzahl der Rezidive in diesem Zeitraum auftritt. Im 4. und 5. Jahr nach Primärtherapie sind halbjährige Kontrollen ausreichend, danach sind jährliche Kontrollen indiziert (Breckwoldt et al., 2008; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

## 1.10 Besonderheiten der operativen Therapie

### 1.10.1 Operative Therapie bei Stadium FIGO I-IIa

In 25-30 % der Fälle ist der Ovarialtumor zum Zeitpunkt der Diagnose auf das kleine Becken beschränkt (Burges und Schmalfeldt, 2011; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Hier sind die Aussichten auf eine kurative Therapie günstig.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch kann bei unilateralem Tumor im FIGO Stadium IA ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen gewählt werden. Für diese Art der Operation müssen zusätzliche Kriterien erfüllt sein: ein freies kontralaterales Ovar, ein negativer Lymphknotenstatus, eine negative Bauchraumzytologie und eine negative Biopsie des Omentum majus. Nach Abschluss des Kinderwunsches wird jedoch empfohlen, eine Entfernung des Uterus und der Ovarien vorzunehmen (Kiechle, 2011; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021; Petru et al., 2014).

Das operative umfassende Staging beim (vermeintlich) frühen Ovarialkarzinom ist von großer Bedeutung, da es bei Beteiligung anderer Organe oder Lymphknoten zu einem „up-staging“ kommt. Die Folge ist die Notwendigkeit einer ausgedehnten Operation mit anschließender Chemotherapie (Burges und Schmalfeldt, 2011; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021; Petru et al., 2014).

### 1.10.2 Operative Therapie bei Stadium FIGO IIB-IV

In der Mehrzahl der Fälle liegt ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium vor, oberstes Ziel in diesen Stadien FIGO IIB-IV ist die komplette Entfernung der Tumormasse, denn der Faktor „postoperativer Tumorrest“ ist der wichtigste, unabhängige Prognosefaktor für die postoperative Überlebenszeit der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom. Dieser wird über den „Durchmesser des größten belassenen Tumorherdes definiert“ (Hiddemann und Bartram, 2010). Eine Vielzahl von Untersuchungen zeigten, dass eine optimale zytoreduktive Chirurgie, definiert als Resttumor <1 cm, zu einem Überlebensvorteil

gegenüber Patientinnen mit größerem postoperativen Tumorresiduen führt (Bristow et al., 2002; Chi et al., 2006; Eisenkop et al., 1998; Winter et al., 2007).

In der Metaanalyse von Bristow et al. aus dem Jahr 2002 wurde der Einfluss des postoperativen Tumorrestes auf das Gesamtüberleben bei 6885 Patientinnen (aus insgesamt 53 Studien) mit FIGO-Stadium III und IV nach Operation und Chemotherapie untersucht. Bei Patientinnen, bei denen  $\geq 75$  % des Tumors reseziert werden konnte, fand sich ein medianes Gesamtüberleben von 33,9 Monaten. Hingegen ergab sich im Falle einer Tumorreduktion von  $\leq 25$  % ein medianes Gesamtüberleben von 22,7 Monaten. Hierbei entsprach eine Tumorreduktion von jeweils 10 % einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um 5,5 % (Bristow et al., 2002).

Neuere Studien bestätigen, dass mit einer vollständigen Zytoreduktion ohne makroskopische Tumorreste eine weitere Verbesserung der Prognose der Patientinnen erreicht werden kann (Eisenhauer et al., 2008; Winter et al., 2008). In einer aktuelleren Meta-Analyse der AGO Studien Gruppe (AGO-OVAR und GINECO) (Du Bois et al., 2009) von drei großen prospektiv randomisierten Untersuchungen zeigte sich mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 99,1 Monaten für die Gruppe mit vollständiger Zytoreduktion der größte Überlebensvorteil, wohingegen die Patientinnen mit Tumorresten von 0,1-1 cm eine Überlebensrate von 36,2 Monate und die mit  $>1$  cm nur 29.6 Monate aufwiesen.

Unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und dem individuellen Risiko der Patientinnen sollte somit heute eine komplette makroskopisch sichtbare Tumorfreiheit im Sinne eines „optimalen Debulking“ angestrebt werden (Keyver-Paik et al., 2013; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

### 1.10.3 Lymphadenektomie

Anders als bei einem reinen „sampling“ werden bei der systematischen Lymphadenektomie alle sichtbaren pelvinen und paraaortalen Lymphknoten bis zum Abgang der Venae renales entfernt. Im Stadium I, wenn sich die Ausbreitung des Ovarialkarzinoms auf die Eierstöcke beschränkt, muss die systematische Lymph-



adenektomie zur Vervollständigung des Stagings durchgeführt werden. Bis zu 30 % der Patientinnen, die zuvor in ein Frühstadium eingestuft werden, haben okkulte Lymphknotenmetastasen, sodass es zu einer Hochstufung in das Stadium FIGO IIIA mit entsprechender Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie kommt (Trimbos et al., 2010). Obwohl historisch bis vor kurzem die systematische Lymphadenektomie auch in fortgeschrittenen Stadien durchgeführt wurde, zeigen die aktuellen Ergebnisse der LION-Studie (AGO OVAR OP3), dass die systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, peritoneal metastasiertem Ovarialkarzinom zu keinem Überlebensvorteil führt. In Hinblick auf die Reduzierung postoperativer Morbidität und Mortalität, sollte somit auf eine systematische Lymphadenektomie bei dem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom bei klinisch unauffälligen Lymphknoten verzichtet werden (Harter et al., 2017; Harter et al., 2019).

#### 1.10.4 Tumorresektion im Oberbauch

Kommt es zum tumorösen Oberbauchbefall, wird eine Teil- bzw. vollständige Resektion der mit Tumor befallenen Organe (Leber, Magen, Milz, Bauchspeicheldrüse) durchgeführt, wenn es der Allgemeinzustand der Patientin zulässt und hierdurch Tumorfreiheit erreicht ist (Uhl et al., 2013). Diese Vorgehensweise erwies sich bezüglich der Überlebensrate als sinnvoll. Das gleiche gilt auch für Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest nach einer Primäroperation (Kuhn et al., 1998; Zivanovic et al., 2010). Zudem ist die großflächige Entfernung des befallenen Peritoneums sowie eine etwaig notwendige Zwerchfelldeperitonealisierung indiziert (Kiechle, 2011). Derartige Eingriffe sollten in speziell ausgestatteten Zentren unter Leitung von erfahrenen Gynäko-Onkologen und in Zusammenarbeit mit den Abdominal-Chirurgen erfolgen (Breckwoldt et al., 2008).

#### 1.10.5 Darmresektionen

In fortgeschrittenen Stadien kommt es oft (50 %) zum Befall von Dün- und Dickdarm mit der Erfordernis einer oder mehrere Darmresektionen (Kaufmann et al., 2013). Neben dem

Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit soll auch das Risiko einer Darmstenose verhindert werden. Liegt ein Konglomerattumor vor, ist eine „en-bloc“-Resektion von Uterus, Adnexen und Sigma/Rektum anzustreben. In Fällen, bei denen aufgrund des Tumorbefalls mehrere Darmresektionen erforderlich sind, werden verschiedene Arten der Darmentfernung angewandt: Hemikolektomie (rechts-, linksseitig), Dünndarm-, Ileo-Zökalresektion sowie separate tiefe anteriore Rektum- und Sigmaresektion (Kaufmann et al, 2013; Kuhn et al., 2012).

Um die Lebensqualität nicht zu mindern, sollte die Anlage eines Anus praeter vom Operateur zwar nach Möglichkeit vermieden werden, es ist jedoch ein erhöhtes Risiko für Anastomoseninsuffizienz bei Patientinnen mit Dünn- und Dickdarmresektionen und damit einhergehend eine erhöhte Morbidität beschrieben, die durch Vorschaltung eines protektiven Stomas verhindert werden kann (Bristow et al., 2009; Clayton et al., 2002; Mourton et al., 2005; Peiretti et al., 2012; Richardson et al., 2006).

Studien, welche die perioperativen Komplikationsraten im direkten Vergleich untersuchten, zeigten, dass die Patientinnen mit einer Darmresektion, im Vergleich zu denen ohne Darmresektion, eine höhere Todesrate sowie schwere Komplikationen, insbesondere das vermehrte Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen, aufwiesen (Aletti et al., 2006b; Giorda et al., 2014; Rafii et al., 2012). Trotz des erwiesenen Anstiegs der Morbidität schlussfolgert die Mehrzahl der Autoren, dass das perioperative Risiko für das Erreichen einer optimalen Zytoreduktion und dem damit einhergehendem verlängerten Überleben in Kauf zu nehmen ist.

Hierbei ist es wichtig anzumerken, dass es Hinweise darauf gibt, dass eine ausgedehnte Zytoreduktion einen größeren Vorteil bei Patientinnen mit einem weniger ausgedehnten Tumorbefall aufweist, da bei diesen Patientinnen offensichtlich eine weniger aggressive Tumorbilogie vorliegt (Crawford et al., 2005). Ein ausgedehnter Tumorbefall im Oberbauch erwies sich trotz einer kompletten (kein makroskopischer Tumorrest) Zytoreduktion als ein unabhängiger negativer Prognosefaktor (Hamilton et al., 2011; Hoskins et al., 1992). Diesen Erhebungen widersprechen andere Studien, welche zeigten, dass die Anwendung von radikalen operativen Verfahren auch in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit die Auswirkungen der Tumorausdehnung ausgleichen kann (Aletti et al., 2006a; Eisenkop et al., 2003). Aufgrund der bestehenden widersprüchlichen Daten,

insbesondere hinsichtlich des unklaren Einflusses der Tumorbiologie, gibt es bei der Anwendung von erweiterter Chirurgie bei Patientinnen mit postoperativem Tumorrest weiterhin unterschiedliche Bewertungen.

### 1.11 Behandlungsergebnis - Allgemeine Gynäkologen versus Gynäko-Onkologen

In den letzten Jahren trat die Frage des bestmöglichen Behandlungsergebnisses in Abhängigkeit von dem Operateur bei durchgeführter Debulking-Operation mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom immer mehr in den Vordergrund.

In Studien, die sich im Allgemeinen auf die Auswertung von fortgeschrittenen Erkrankungen konzentrierten, beobachtete man einen medianen Überlebensvorteil von 6-9 Monaten bei Patientinnen (p-Wert: 0,009-0,01), die von Gynäkologischen Onkologen und nicht von Allgemeinen Gynäkologen und/oder Allgemeinchirurgen operiert wurden. Die Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, welche durch einen Gynäkologischen Onkologen operiert wurden, wiesen ein höheres mittleres Überleben sowie eine höhere Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren auf (Giede et al., 2005).

In einer Analyse des NSQIP (National Surgical Quality Improvement Program) wurden die Teilnehmerdaten aus den USA in dem Zeitraum von 2007 bis 2013 von Patientinnen untersucht, die sich einer elektiven Operation aufgrund eines diagnostizierten Ovarialkarzinoms unterzogen hatten. Hier zeigte sich, dass die Raten bezüglich des Auftretens von chirurgischen Infektionen im Wundgebiet nach erfolgter Operation, die Zahlen der Revisionsoperation und der Sterbefälle bei den Allgemeinchirurgen signifikant höher als bei Durchführung der Operation durch den Gynäkologischen Onkologen waren (Szender et al., 2016).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in den Auswertungen von Ovarialkarzinomkomplex-Debulking-Operationen von Latif et al. (2016). Hier wurden die Patientinnendaten aus der Datenbank des National Surgical Quality Improvement Programs, welche sich einem Tumordebulking unterzogen haben, analysiert. Die von Gynäkologischen Onkologen durchgeführten komplexen Debulkingverfahren für Eierstockkrebs hatten kürzere

Operationszeiten und Krankenhausaufenthalte sowie ähnliche Komplikationsraten im Vergleich zu denen, die von multidisziplinären chirurgischen Fachgebieten durchgeführt wurden (Latif et al., 2016).

Im Rahmen einer Debulking-Operation wird somit makroskopische Tumorfreiheit häufiger durch einen Gynäko-Onkologen erreicht, als durch nicht in dieser Form spezialisierte Operateure. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass sich die Versorgungsstruktur in den USA erheblich von den Deutschen Verhältnissen unterscheidet.

### 1.12 Fragestellung

Beim fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ist die komplette Entfernung aller Tumorläsionen mit einem Überlebensvorteil für die Patientinnen vergesellschaftet. Häufig sind hierzu große Eingriffe mit Teilentfernung von Organen des Oberbauches sowie des Dünn- und Dickdarmes notwendig. Die Zunahme der Morbidität durch die ausgedehnten Eingriffe bei Patientinnen, die postoperativ keine Tumorreste aufweisen, ist durch das längere Überleben zu rechtfertigen. In den Fällen, bei denen eine komplette Entfernung der Tumoren nicht möglich ist, scheint der Vorteil einer ausgedehnten Resektion somit fragwürdig und die Literatur widersprüchlich.

Das Hauptziel der vorliegenden Untersuchung war es herauszufinden, welche Auswirkungen, insbesondere im Hinblick auf Morbidität und Mortalität, Darmresektionen bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom haben, die nach einem ausgedehnten Tumordebulking weiterhin postoperative Tumorreste aufwiesen. Hierzu erfassten wir postoperative Komplikationen, Patientinnen-Charakteristika sowie operative und perioperative Parameter, um den Einfluss der verschiedenen Arten von Darmresektionen auf diese Zielkriterien zu untersuchen.

Die umfangreiche Analyse des Datensatzes erlaubte es, die postoperative Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit der Anzahl an Anastomosen, Anlage eines Ileo- oder Kolostomas, Art der Lymphadenektomie, neoadjuvanter Chemotherapie, Neben-diagnosen und dem Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung zu beschreiben.

Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom stellt nach wie vor eine große Herausforderung in der operativen und medikamentösen Therapie in der Gynäkologischen Onkologie dar. Mit dieser Studie sollen einige mögliche Einflussfaktoren auf die Morbidität und Mortalität der Patientinnen dargestellt werden, die trotz ausgedehnter operativer Bemühungen einen postoperativen makroskopischen Tumorrest aufwiesen. Diese Ergebnisse könnten zu einer Verbesserung des therapeutischen Vorgehens bei diesen Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom führen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit wurde eine retrospektive, observatorische Studie durchgeführt. Die den Krankenhausinformationssystemen und Patientinnenakten entnommenen Daten wurden anonymisiert ausgewertet, so dass kein Rückschluss auf die Identität der Patientinnen mehr möglich ist. Von einer Aufklärung der Patientinnen konnte somit abgesehen werden. Aufgrund der Art der Untersuchungsform dieser Studie war ein Ethikvotum nicht erforderlich.

Basierend auf den erhobenen Daten durch die Promovendin Lena Hunold erfolgte eine statistische Auswertung durch den damaligen Assistenzarzt Herr Dr. Anton Oseledchyk der Universitätsfrauenklinik Bonn und der Promovendin. Folgend erschien im Jahr 2016 die Publikation „Impact of Extended Primary Surgery on Suboptimally Operable Patients With Advanced Ovarian Cancer“ (<http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000707>) in der Zeitschrift International Journal of Gynecological Cancer durch Herrn Dr. Anton Oseledchyk als Erst-Autor und der Promovendin Frau Lena Hunold als Co-Autorin. Die Art der Auswertung der generierten Daten für die Dissertation wurden von der Promovendin teilweise modifiziert und zusätzliche Informationen und Ergebnisse der entnommenen Daten für die Arbeit ergänzt.

### 2.2 Patientenkollektiv, Ausschlusskriterien

Für diese Studie wurden alle Patientinnen, die sich einer zytoreduktiven Operation in den Jahren zwischen 2002 und 2013 in der Universitätsfrauenklinik Bonn unterzogen haben, anhand der Datenbank der Klinik überprüft (n=473). Patientinnen, welche aufgrund von Borderline Tumoren (n=62), einer nicht-epithelialen Tumorphistologie (n=41) oder rezidivierender Erkrankung (n=91) operiert worden sind, wurden nicht in die Datenanalyse einbezogen. Von 278 Patientinnen mit fortgeschrittenem Stadium (IIIC-IV) eines erstdiagnostizierten Ovarialkarzinoms, wurden insgesamt 96 Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest (<1 cm) nach chirurgischer Zytoreduktion identifiziert. Die

peri- und postoperativen Daten dieser Patientinnengruppe wurden dann einer statistischen Analyse zugeführt.

### 2.3 Bestimmung der Therapie und des individuellen Behandlungsplans der Patientinnen

Alle Patientinnen, die für die zytoreduktive Chirurgie in Frage kamen, wurden einer standardisierten präoperativen Evaluation unterzogen (Pölcher et al., 2010). In einem interdisziplinären Tumorboard bestehend aus einem Team unterschiedlicher Fachbereiche wie Gynäko-Onkologie, Viszeralchirurgie, Urologie, Radiologie und Pathologie wurde der individuelle Behandlungsplan der Patientinnen besprochen und festgelegt. Dies beinhaltete die Bestimmung einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie sowie des durchzuführenden chirurgischen Eingriffs. Patientinnen mit einer Aszitesmenge über 500 ml (Kuhn et al., 2001) oder Patientinnen, bei denen nach der Primäroperation das Risiko eines makroskopischen Resttumors bestand, erhielten nach Abstimmung im interdisziplinären Tumorboard zwei Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie vor einer Intervalloperation (IDS).

Im Anschluss an die Operation erfolgte alle 3 Monate eine Verlaufskontrolle der Patientinnen in unserer Ambulanz oder bei einem kooperierenden niedergelassenen Gynäkologen. Bei Patientinnen, die die Nachuntersuchungen an unserer Frauenklinik nicht einhielten oder abbrachen, kontaktierten wir den behandelnden Hausarzt, um Informationen über den aktuellen Allgemeinzustand und die Krankengeschichte seit der letzten Vorstellung bei uns zu erlangen. Die mittlere Zeitdauer der Nachuntersuchungen betrug 21 Monate (Zeitraum zwischen 0.2-118.3 Monaten), einschließlich von 5 Patientinnen, zu denen keine Informationen zum weiteren Verlauf erhoben werden konnte und 19 Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch lebten.

## 2.4 Datenanalyse

### 2.4.1 Dokumentationsquellen

Zur Datenerhebung wurde auf verschiedene Dokumentationsquellen der Universitätsfrauenklinik Bonn zurückgegriffen. Die Daten wurden aus der archivierten Patientinnenakte, dem Krankenblatt und den Operationsberichten entnommen. Bei Patientinnen, welche nach der Einführung des klinikinternen Arbeitsplatzsystems ORBIS (Agfa HealthCare, Morsel, Belgien) behandelt wurden, entnahmen wir viele der unten genannten Daten direkt aus der elektronischen Akte.

### 2.4.2 Datenerfassung

Die vorhandenen Patientinnenakten beinhalten Anästhesieprotokolle, aus denen Daten wie das Alter zum Zeitpunkt der Operation, der ECOG Leistungsstatus, der ASA Score, die Operationszeit und die Blutverlustmenge entnommen wurden. Durch die Transfusionsprotokolle und die Operationsberichte konnte die Anzahl der Gabe von Erythrozytenkonzentraten (PRBCs) und frisch gefrorenem Plasma (FFPs) während des chirurgischen Eingriffs und postoperativ nachvollzogen werden. Des Weiteren konnten wir anhand der Operations-Berichte folgende Informationen sammeln: die Menge des präoperativen Aszites, genaue Angaben zu den einzelnen Organresektionen, peri- und postoperative Komplikationen und die Resttumorgöße nach durchgeführter Tumordebulking-Operation. Zur Verbesserung der Auswertung der unterschiedlichen Arten des chirurgischen Eingriffes bei den jeweiligen Patientinnen, nahmen wir eine Kategorisierung der Organresektionen vor. Dazu gehörten die Cholezystektomie, die Teilresektion von Niere, Magen, Leber, Splenektomie, Zwerchfell- und/oder Becken-Deperitonealisierung, Blasenteilresektion, Appendektomie, Salpingo-Oophorektomie, Hysterektomie, sowie verschiedene Resektionen von Dünn- und Dickdarm. Die Anzahl der Aufenthaltstage auf der Intensivstation, Intermediate Care (IMC)-Station und die Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer wurden aus den Überwachungsbögen der einzelnen Stationen und dem Entlassungsbrief entnommen. Zudem wurde der Laborwert



des Tumormarkers CA-125 vor Beginn der Therapie und die unterschiedlichen Chemotherapie-Regime der Patientinnen aus den vorhandenen Dokumenten ermittelt. Die Befunde des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Bonn brachten Auskunft über die Histologie des Tumors, das Grading, das FIGO-Stadium der erkrankten Ovarialkarzinompatientinnen und den Befall von Lymphknoten.

### 2.4.3 Klassifikation von peri- und postoperativen Komplikationen

Die peri- und postoperativen Komplikationen wurden entsprechend der Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Severity Grading of Surgical Complications Classification eingeteilt (Dindo et al., 2004).

**Tab. 1:** Gradeinteilung der peri- und postoperativen Komplikationen  
Memorial Sloan Kettering Cancer Surgical Secondary Events Grading System, aus dem Englischen übersetzt (modifiziert nach Dindo et al., 2004)

<b>Grade</b>	<b>Beschreibung</b>
0	Keine Ereignisse innerhalb 30 Tagen postoperativ beobachtet
1	Orale Einnahme von Medikamenten, Interventionen am Patientenbett zur Behandlung eines Ereignisses
2	Einsatz von intravenöser Medikation, totale parenterale Ernährung, enterale Ernährung, oder Bluttransfusion zur Behandlung eines Ereignisses
3	Interventionelle Radiologie, therapeutische Endoskopie, Intubation oder Operation erforderlich zur Behandlung eines Ereignisses
4	Bleibende Behinderung, die eine Rehabilitation oder Organresektion erfordert
5	Ereignis, das zum Tod des Patienten führt

Zusätzlich wurde das Auftreten einzelner Komplikationen analysiert. Wir unterteilten die verschiedenen Komplikationen in 2 Gruppen, leichte und schwere Komplikationen. Zu den

leichten Komplikationen zählten wir Pneumonie, Wundheilungsstörung, Lymphozele/chylöser Aszites, Pleuraerguss, starker Durchfall (Grad 3-4), Kurzdarmsyndrom, postoperativer Ileus, Neuropathie, kardiale Arrhythmie, akutes Nierenversagen und Zwerchfellhochstand. Als schwere Komplikationen werteten wir das Auftreten wie Thrombose/Embolie, kardio- oder cerebral-vaskuläre Ereignisse, behandlungsbedürftiger Harnstau, Fistelbildung, Anastomoseninsuffizienz, Peritonitis, Sepsis, Abzess, postoperative Blutungen und die Notwendigkeit einer Reoperation. Im Falle einer tödlichen Folge listeten wir dies als Sterbefall.

Es wurde der Zusammenhang zwischen dem chirurgischen Eingriff und den damit einhergehenden Komplikationsraten analysiert. Hierzu wurden die Operationen bezüglich der unterschiedlichen Resektionen in folgende Gruppen unterteilt: Darmresektion separat von der Haupttumormasse (Nicht-„en-bloc“-Resektion Darmresektion = Entfernung des Genitale separat vom Rekto-Sigmoid), Darmresektion als Teil einer „en-bloc“-Resektion der Haupttumormasse (nur „en-bloc“-Resektion des Darmes = Entfernung des Genitale zusammen mit Rekto-Sigmoid) oder als zusätzliche Resektion von Tumor am Darm („en-bloc“-Resektion mit zusätzlicher Darmresektion = Entfernung des Genitale zusammen mit Rekto-Sigmoid und Entfernung eines zusätzlichen Darmanteils), Anzahl der Anastomosen und Art/Platzierung eines Stomas.

Alle Daten wurden in einer Tabelle des Programms Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) zusammengefasst und zur statistischen Auswertung in das Programm IBM Statistics SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, USA) eingelesen.

## 2.5 Statistische Datenanalyse

Für die statistische Datenanalyse wurde SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Science, IBM Corporation, Armonk, USA) verwendet. Die Signifikanz der in dieser Studie ermittelten Parameter wurde mit Hilfe des Student *t* Tests und des Chi-Quadrat-Tests ( $\chi^2$ ) analysiert. Der Student *t* Test (zweiseitig) wurde für den Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um die Assoziation zwischen verschiedenen chirurgischen Eingriffen und Komplikationsraten zu bestimmen. Zur Schätzung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens

(OS) der Patientinnen nutzten wir das Kaplan-Meyer-Modell und wandten den Log-Rank-Test für die Berechnung der statistischen Signifikanz an. Der Korrelationskoeffizient, entwickelt von Bravais und Pearson, wurde durchgeführt, um die Korrelation zwischen verschiedenen Kontinuitätsvariablen zu bewerten. Für die multivariate Analyse benutzten wir die Cox-Regression, ein Vorhersagemodell für Daten, die die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses (Überlebenszeit) angeben.

Das Signifikanzniveau wurde hierbei mit  $\alpha = 5\%$  festgelegt, sodass Wahrscheinlichkeitswerte (p-Werte) größer 0,05 zur Beibehaltung der Nullhypothese, dass keine Unterschiede zwischen den ermittelten Werten bestehen, führen. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt vor, wenn der p-Wert  $\leq 0,05$  beträgt, und somit eine Ablehnung der Nullhypothese und damit die Annahme einer Alternativhypothese als wahrscheinlich angesehen werden kann.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenmerkmale

Während des Untersuchungszeitraums (2002-2013) unterzogen sich insgesamt 278 Patientinnen mit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms einer Primäroperation (PDS) oder einer Intervalloperation (IDS) nach 2 Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie. 215 der 278 (77,3 %) Patientinnen waren in einem fortgeschrittenen Stadium FIGO III oder höher operiert worden. 72 der 120 IDS Patientinnen wiesen einen postoperativen makroskopischen Tumorrest auf, unter den 95 PDS verblieben bei 24 Patientinnen Tumorreste. Somit ergab sich eine Gesamtzahl von 96 Patientinnen mit postoperativem makroskopischen Tumorrest, welche identifiziert und in die Studie einbezogen wurden. Die Mehrzahl der Patientinnen in der Studienkohorte (72/96 [75,0 %]) erhielten 2 oder 3 Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie vor dem IDS und zur Komplettierung weitere 3 oder 4 Zyklen postoperativ, gemäß dem Protokoll der multizentrischen randomisierten PRIMOVAR-Studie (Pölcher et al., 2009). Alle Patientinnen mit PDS erhielten in der Regel 6 Zyklen postoperativer Chemotherapie.

Die Patientinnen-Charakteristika und verschiedene Behandlungsmethoden/-techniken sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tab. 2:** Patientinneneigenschaften der Studiengruppe und Angabe der unterschiedlichen Operationsformen

Aufgelistet sind die Patienteneigenschaften und die verschiedenen chirurgischen Eingriffe. Je Kategorie ergeben die n-Zahlen in Summe die Gesamtzahl der untersuchten Patientinnen (n=96). FIGO-Klassifikation: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), ASA: American Society of Anesthesiologists classification of physical status, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Performance Status, MMT: Maligne Mesodermale Misch-Tumore.

Eigenschaften der Patientinnen			Dosisreduktion oder Aufschub der Chemotherapie:		
Alterdurchschnitt/Median [Jahre]	63/64		keine	82	85,4
Altergruppe [Jahre]	34-86		ja	14	14,6
	n	%	<b>Chemotherapeutika:</b>		
Gesamtanzahl	96		Carboplatin + Paclitaxel	51	53,1
<b>Alterskategorien:</b>			Carboplatin + Docetaxel	31	32,3
unter 50	14	14,6	Carboplatin mono	10	10,4
51-60	20	20,8	Carboplatin + Paclitaxel + Sorafenib	3	3,1
61-70	33	34,4	andere	1	1,0
71-80	20	20,8	<b>Lymphadenektomie:</b>		
80-86	9	9,4	keine	23	24,0
<b>Histologie:</b>			nur klinisch auffällige Lymphknoten	24	25,0
epithelial serös	91	94,8	systematische Lymphadenektomie	49	51,0
epithelial muzinös	2	2,1	<b>ausgedehnte Oberbauchchirurgie:</b>		
MMMT	1	1,0	keine	78	81,3
klarzellig	1	1,0	ja	18	18,8
intestinal	1	1,0	<b>Darmresektionen:</b>		
<b>Grading:</b>			keine	41	42,7
G1	1	1,0	ja	55	57,3
G2	27	28,1	<b>Ileo-/Kolostomie:</b>		
G3	68	70,8	keine Darmresektion	41	42,7
<b>FIGO Stadium:</b>			Darmresektion ohne Stoma	47	49,0
IIIC	75	78,1	Stomaanlage	8	8,3
IV	21	21,9	<b>„en-bloc“-Resektion oder andere Darmresektionen:</b>		
<b>ASA Status:</b>			keine	41	42,7
ASA 1	6	6,3	Nicht-„en-bloc“-Darmresektion	29	30,2
ASA 2	66	68,8	nur „en-bloc“-Darmresektion	22	22,9
ASA 3	24	25,0	„en-bloc“-Resektion mit zusätzlichen Darmresektionen	4	4,2
<b>ECOG:</b>			<b>Anzahl der Anastomosen:</b>		
0	54	56,3	0	45	46,9
1	32	33,3	1	39	40,6
2	10	10,4	2 und mehr	12	12,5
<b>Lymphknoten:</b>			<b>leichte Komplikationen:</b>		
negative Lymphknoten (pN0 oder pNx)	43	44,8	keine	45	46,9
positive Lymphknoten	53	55,2	ja	51	53,1
<b>Behandlungsmethode (Chemotherapie):</b>			<b>schwere Komplikationen:</b>		
neoadjuvant	72	75,0	keine	75	78,1
adjuvant	24	25,0	ja	21	21,9

Das Durchschnittsalter der Patientinnen zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs betrug 64 Jahre (Alter zwischen 34-86 Jahren). All diese Patientinnen befanden sich in einem Stadium FIGO IIIC oder IV. Bezüglich der histologischen Klassifizierung handelte es sich in der Mehrzahl der Fälle um ein seröses Adenokarzinom epithelialen Ursprungs (91/96) mit niedrigem Differenzierungsgrad (G3: 68/96). Bei der ASA-Klassifikation wurde die Mehrzahl der Patientinnen in die Stufe 2 (66/96) und 3 (24/96) eingestuft. In Bezug auf den Performance Status war über die Hälfte des Patientenkollektivs im ECOG 0 (54/96) (Tabelle 2).

Bei der Mehrzahl der Patientinnen wurde eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt (72 versus 24 Patientinnen). Die am häufigsten eingesetzten Chemotherapien waren Kombinationen aus Carboplatin und Paclitaxel (51/96) oder Carboplatin mit Docetaxel (31/96). Eine systemische Lymphadenektomie erhielt die Hälfte der Patientinnen (51%). Fünfundfünfzig von den insgesamt 96 Patientinnen unterzogen sich einer Darmresektion, wovon 92,7 % eine Darmanastomose erhielten (51/55 Patientinnen: 39 Patientinnen mit 1 Anastomose und 12 Patientinnen mit  $\geq 2$  Anastomosen). Eine Kolostomie oder Ileostomie wurde bei 8 Patientinnen durchgeführt, davon waren 4 Patientinnen, die eine Darmresektion erhalten haben und 4 Patientinnen ohne Darmresektion (Tabelle 2). Bei 4 von 55 Patientinnen wurde nur eine Dünndarmresektion durchgeführt, in 45 Fällen kam es zur Kolonresektion und in weiteren 6 Fällen wurden Dün- und Dickdarm reseziert (Tabelle 7).

Erweiterte Resektionen im Bereich des Oberbauches einschließlich Nephrektomie (n=2), Cholezystektomie (n=4), partieller Gastrektomie (n=3), Hepatektomie (n=2), und Splenektomie (n=9) fanden bei 18 Patientinnen statt (Anhang Tabelle 1).

Im Hinblick auf die perioperativen Komplikationen kam es etwa bei jeder zweiten Patientin zu leichten Komplikationen, zu schweren Komplikationen bei etwa jeder vierten Patientin (Tabelle 2).

## 3.2 Komplikationsraten

Der Zusammenhang zwischen den eingesetzten operativen Techniken und den daraus resultierenden Komplikationsraten wurde analysiert. Die chirurgischen und perioperativen Parameter wurden aufgelistet und mit den jeweiligen operativen Techniken verglichen und in Bezug auf signifikante Zusammenhänge untersucht.

### 3.2.1 Komplikationen in Verbindung mit Darmresektionen

Es wurden Komplikationsraten bei Patientinnen ohne Darmresektionen und bei Patientinnen mit Darmresektionen verglichen. Diese Gegenüberstellung ist in Tabelle 3 aufgelistet.

**Tab. 3:** Komplikationen in Verbindung mit Darmresektionen

Die postoperativen Komplikationen aller Patientinnen (n = 96) wurden in 2 Gruppen unterteilt: leichte und schwere Komplikationen. Diese wurden im Zusammenhang bei fehlender Durchführung einer Darmresektion (Patientinnen ohne Darmresektionen: n = 41) und bei Durchführung von Darmresektionen (Patientinnen mit Darmresektion: n = 55) betrachtet. Bei den Patientinnen kam es teilweise zu keiner Komplikation, einer Komplikation oder sogar zu mehreren Komplikationen, sodass die Summe der Komplikationen nicht immer der Gesamtanzahl entspricht. Die postoperativen Komplikationen wurden anhand des 'Memorial Sloan-Kettering Cancer Center surgical secondary events classification system' eingeteilt, welches in Tabelle 1 dargestellt ist. Der Chi-Quadrat-Test wurde angewandt, um die Assoziation zwischen den Komplikationsraten und den Untergruppen der Darmresektion zu bestimmen. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	Komplikationen in Verbindung mit Darmresektionen						
	alle		keine Darmresektion		Darmresektion		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
Gesamtanzahl	96		41		55		
<b>leichte Komplikationen</b>	<b>51</b>	<b>53,1</b>	<b>16</b>	<b>39,0</b>	<b>35</b>	<b>63,6</b>	<b><u>0,017</u></b>
Pneumonie	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
Wundheilungsstörung	15	15,6	6	14,6	9	16,4	0,817
Lymphozele/chylöser Aszites	11	11,5	4	9,8	7	12,7	0,651
Pleuraerguss	19	19,8	7	17,1	12	21,8	0,564
schwerer Durchfall (Grad 3-4)	9	9,4	1	2,4	8	14,5	<u>0,044</u>
Kurzdarmsyndrom	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
postoperativer Ileus	9	9,4	2	4,9	7	12,7	0,192
Neuropathie	10	10,4	2	4,9	8	14,5	0,125
kardiale Arrhythmie	8	8,3	3	7,3	5	9,1	0,756
akutes Nierenversagen	2	2,1	0	0,0	2	3,6	0,217
Zwerchfellhochstand	2	2,1	1	2,4	1	1,8	0,833
<b>schwere Komplikationen</b>	<b>21</b>	<b>21,9</b>	<b>4</b>	<b>9,8</b>	<b>17</b>	<b>30,9</b>	<b><u>0,013</u></b>
Thrombose/Embolie	5	5,2	1	2,4	4	7,3	0,292
kardio-vaskuläre oder cerebral-vaskuläre Ereignisse	4	4,2	1	2,4	3	5,5	0,465
behandlungsbedürftiger Harnstau	4	4,2	1	2,4	3	5,5	0,465
Fistel	7	7,3	1	2,4	6	10,9	0,114
Anastomoseninsuffizienz	3	3,1	0	0,0	3	5,5	0,129
Peritonitis	1	1,0	0	0,0	1	1,8	0,385
Sepsis	3	3,1	1	2,4	2	3,6	0,739
Abszess	2	2,1	1	2,4	1	1,8	0,833
postoperative Blutungen	2	2,1	1	2,4	1	1,8	0,833
Reoperation	9	9,4	2	4,9	7	12,7	0,192
<b>Sterbefälle</b>	<b>3</b>	<b>3,1</b>	<b>1</b>	<b>2,4</b>	<b>2</b>	<b>3,6</b>	<b><u>0,739</u></b>



Es wird deutlich, dass eine signifikante Korrelation zwischen der Durchführung einer Darmresektion und der damit einhergehenden höheren Rate von leichteren (39,0 % versus 63,6 %;  $p=0,017$ ) sowie auch schwereren (9,8 % versus 30,9 %,  $p=0,013$ ) Komplikationen besteht. Bei der detaillierten Untersuchung der verschiedenen Arten von Komplikationen zeigte nur das Auftreten eines schweren Durchfalls eine statistisch signifikante Korrelation (2,4 % versus 14,5 %,  $p=0,044$ ). Alle spezifischen Komplikationen traten häufiger bei Patientinnen auf, die sich einer Darmresektion unterzogen hatten, jedoch ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz (Tabelle 3).

Bezüglich der chirurgischen und perioperativen Parameter ergaben sich folgende Ergebnisse:

**Tab. 4:** Chirurgische und perioperative Parameter in Verbindung mit und ohne Darmresektionen

Durchschnittswerte der Operationszeit, der Blutverlustmenge, der Anzahl von Transfusionen von PRBC und FFP sowie die postoperativen Hospitalisierungszeiten, aufgeteilt in Intensivstation, IMC und Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus. Die Patientinnen wurden in 2 Untergruppen gegliedert: Patientinnen ohne Darmresektion ( $n=41$ ) und Patientinnen mit Darmresektion ( $n=55$ ). PRBC: packed red blood cells, FFP: fresh frozen plasma, IMC: Intermediate Care Station. Der Student t-Test (zweiseitig) wurde zum Vergleich von jeweils 2 unabhängigen Untergruppen durchgeführt. Ein  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	keine Darmresektion	Darmresektion	p-Wert
Operationszeit [min]	347,5	432,7	<u><math>\leq 0,001</math></u>
Blutverlust [ml]	1239,0	2034,6	0,067
perioperative Transfusionen von PRBC [n]	5,4	8,4	<u>0,003</u>
perioperative Transfusionen von FFP [n]	4,7	7,2	<u>0,020</u>
Aufenthaltsdauer auf Intensivstation [Tage]	1,6	1,9	0,572
Aufenthaltsdauer auf IMC [Tage]	2,6	3,2	0,105
Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer [Tage]	15,1	19,1	<u>0,025</u>

Die Durchführung von Darmresektionen ging mit einer längeren Operationszeit einher (keine Darmresektion 348 min versus 433 min mit Darmresektion). Zwar wurde kein signifikant höherer Blutverlust zwischen den Patientinnen ohne oder mit Darmresektion festgestellt, es wurde jedoch eine größere Anzahl von Erythrozytenkonzentraten (keine Darmresektion 5,4 PRBCs versus 8,4 PRBCs mit Darmresektion) und frisch gefrorener Plasma-Transfusionen (keine Darmresektion 4,7 FFPs versus 7,2 FFPs mit Darmresektion) verabreicht.

Bei Patientinnen mit Darmresektion kam es zu einem längeren Gesamtkrankenhausaufenthalt als bei Patientinnen ohne Darmresektion (15,1 versus 19,1 Tage,  $p=0,025$ ).

Die Verteilung der Patientinneneigenschaften zwischen der Patientinnengruppe ohne oder mit Darmresektion erwies sich als homogen ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Anhang Tabelle 2).

### 3.2.2 Komplikationen in Verbindung mit „en-bloc“-Resektion des Darmes

Die Komplikationen in Bezug auf bestimmte Arten der Darmresektion (keine Darmresektion versus Nicht-„en-bloc“-Resektion Darmresektion versus nur „en-bloc“-Resektion des Darmes versus „en-bloc“-Resektion mit zusätzlichen Darmresektionen) werden in Tabelle 5 dargestellt.

**Tab. 5:** Komplikationen in Verbindung mit der Durchführung von Nicht-„en-bloc“-Resektion Darmresektion, nur „en-bloc“-Resektion des Darmes oder „en-bloc“-Resektion mit zusätzlicher Darmresektion

Die postoperativen Komplikationen aller Patientinnen (n=96) wurden in 2 Gruppen unterteilt: leichte und schwere Komplikationen. Diese wurden im Zusammenhang mit verschiedenen Arten der Darmresektion neben der Entfernung der Haupttumormasse (Genitale) betrachtet: Patientinnen, bei denen die Darmresektion separat von der Haupttumormasse erfolgte (Nicht-„en-bloc“-Resektion Darmresektion: n=29) und Patientinnen mit Darmresektion in Form einer „en-bloc“-Resektion mit gleichzeitiger Entfernung der Haupttumormasse (nur „en-bloc“-Resektion des Darmes: n=22) oder Patientinnen mit „en-bloc“-Resektion mit zusätzlicher Darmresektion (n=4). Bei den insgesamt 55 Patientinnen, die eine Darmresektion erhielten, kam es teilweise zu keiner Komplikation, einer Komplikation oder sogar zu mehreren Komplikationen, sodass die Summe der Komplikationen nicht immer der Gesamtanzahl entspricht. Die postoperativen Komplikationen wurden anhand des 'Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Surgical Secondary Events Classification System' eingeteilt, welches in Tabelle 1 dargestellt ist. Der Chi-Quadrat-Test wurde angewandt, um die Assoziation zwischen den Komplikationsraten und den Untergruppen der Darmresektion zu bestimmen. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	Komplikationen in Verbindung mit „en-bloc“ Darmresektionen								p-Wert		
	alle		keine Darmresektion		Nicht-en-bloc“-Resektion Darmresektion		nur „en-bloc“-Resektion des Darmes			„en-bloc“-Resektion mit zusätzlicher Darmresektion	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Gesamtanzahl	96		41		29		22		4		
<b>leichte Komplikationen</b>	<b>51</b>	<b>53,1</b>	<b>16</b>	<b>39,0</b>	<b>17</b>	<b>58,6</b>	<b>15</b>	<b>68,2</b>	<b>3</b>	<b>75,0</b>	<b>0,094</b>
Pneumonie	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
Wundheilungsstörung	15	15,6	6	14,6	5	17,2	3	13,6	1	25,0	0,936
Lymphozele/chylöser Aszites	11	11,5	4	9,8	5	17,2	2	9,1	0	0,0	0,634
Pleuraerguss	19	19,8	7	17,1	7	24,1	5	22,7	0	0,0	0,650
schwerer Durchfall (Grad 3-4)	9	9,4	1	2,4	5	17,2	3	13,6	0	0,0	0,150
Kurzdarmsyndrom	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
postoperativer Ileus	9	9,4	2	4,9	2	6,9	3	13,6	2	50,0	<u>0,024</u>
Neuropathie	10	10,4	2	4,9	4	13,8	3	13,6	1	25,0	0,414
kardiale Arrhythmie	8	8,3	3	7,3	1	3,4	4	18,2	0	0,0	0,249
akutes Nierenversagen	2	2,1	0	0,0	1	3,4	1	4,5	0	0,0	0,599
Zwerchfellhochstand	2	2,1	1	2,4	1	3,4	0	0,0	0	0,0	0,839
<b>schwere Komplikationen</b>	<b>21</b>	<b>21,9</b>	<b>4</b>	<b>9,8</b>	<b>9</b>	<b>31,0</b>	<b>7</b>	<b>31,8</b>	<b>1</b>	<b>25,0</b>	<b>0,100</b>
Thrombose/Embolie	5	5,2	1	2,4	2	6,9	2	9,1	0	0,0	0,638
kardio-vaskuläre oder cerebral-vaskuläre Ereignisse	4	4,2	1	2,4	2	6,9	1	4,5	0	0,0	0,794
behandlungsbedürftiger Harnstau	4	4,2	1	2,4	3	10,3	0	0,0	0	0,0	0,240
Fistel	7	7,3	1	2,4	3	10,3	3	13,6	0	0,0	0,327
Anastomoseninsuffizienz	3	3,1	0	0,0	2	6,9	0	0,0	1	25,0	<u>0,021</u>
Peritonitis	1	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	25,0	$\leq 0,001$
Sepsis	3	3,1	1	2,4	1	3,4	0	0,0	1	25,0	0,069
Abszess	2	2,1	1	2,4	0	0,0	0	0,0	1	25,0	<u>0,010</u>
postoperative Blutungen	2	2,1	1	2,4	1	3,4	0	0,0	0	0,0	0,839
Reoperation	9	9,4	2	4,9	3	10,3	3	13,6	1	25,0	0,453
<b>Sterbefälle</b>	<b>3</b>	<b>3,1</b>	<b>1</b>	<b>2,4</b>	<b>2</b>	<b>6,9</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,519</b>

Bei Vergleich zwischen den Patientinnen mit Nicht-„en-bloc“-Resektion Darmresektion mit den Patientinnen, die eine nur „en-bloc“-Resektion des Darmes oder eine „en-bloc“-Resektion mit zusätzlicher Darmresektion erhielten, ergab sich kein wesentlicher Unterschied zwischen der Gesamtanzahl an leichten und schweren Komplikationen. Einige der spezifischen Komplikationen wiesen zwar eine statistische Signifikanz auf, sollten aber aufgrund der geringen Fallzahlen vernachlässigt werden: postoperativer Ileus (n=2) versus (n=3) versus (n=2), Anastomosensuffizienz (n=2) versus (n=0) versus (n=1), Peritonitis (n=0) versus (n=0) versus (n=1) und Abzess (n=0) versus (n=0) versus (n=1).

**Tab. 6:** Chirurgische und perioperative Parameter in Verbindung mit der Durchführung von „en-bloc“ Darmresektionen

Durchschnittswerte der Operationszeit, der Blutverlustmenge, der Anzahl von Transfusionen von PRBC und FFP sowie die postoperativen Hospitalisierungszeiten, aufgeteilt in Intensivstation, IMC und Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus. Die verschiedenen Arten der Darmresektion wurden in die folgenden Untergruppen gegliedert: Patientinnen ohne Darmresektionen (keine Darmresektionen: n=41), Patientinnen, bei denen die Darmresektion separat von der Haupttumormasse erfolgte (Nicht-„en-bloc“-Resektion Darmresektion: n=29) und Patientinnen mit Darmresektion, in Form einer „en-bloc“-Resektion mit gleichzeitiger Entfernung der Haupttumormasse (nur „en-bloc“-Resektion des Darmes: n=22) oder Patientinnen mit „en-bloc“-Resektion mit zusätzlicher Darmresektion (n=4). PRBC: packed red blood cells, FFP: fresh frozen plasma, IMC: Intermediate Care Station. Der Student t-Test (zweiseitig) wurde zum Vergleich von jeweils 2 unabhängigen Untergruppen durchgeführt. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	keine Darmresektion	p-Wert	Nicht-„en-bloc“-Resektion Darmresektion	p-Wert	nur „en-bloc“-Resektion des Darmes	p-Wert	„en-bloc“-Resektion mit zusätzlicher Darmresektion	p-Wert
Operationszeit [min]	348	<u>&lt;0,001</u>	446	<u>&lt;0,001</u>	417	<u>0,028</u>	427,8	0,168
Blutverlust [ml]	1239	0,067	1869	0,241	2377	<u>0,007</u>	1350,0	0,873
perioperative Transfusionen von PRBC [n]	5,4	<u>0,003</u>	8,6	<u>0,014</u>	8,7	<u>&lt;0,001</u>	6,0	0,678
perioperative Transfusionen von FFP [n]	4,7	<u>0,020</u>	6,9	0,092	8,2	<u>0,003</u>	4,0	0,744
Aufenthaltsdauer auf Intensivstation [Tage]	1,6	0,572	1,8	0,694	2,0	0,568	1,5	0,935
Aufenthaltsdauer auf IMC [Tage]	2,6	0,105	2,8	0,545	3,8	<u>0,011</u>	2,3	0,627
Gesamt Krankenhaus-aufenthaltsdauer [Tage]	15,1	<u>0,025</u>	19,2	0,056	19,9	<u>0,006</u>	13,8	0,619

Bei den chirurgischen und perioperativen Parametern (Tabelle 6) war die Durchführung von Darmresektionen mit einer längeren Operationszeit assoziiert. Hinzukommend zeigten sich sowohl eine höhere Blutverlustmenge als auch eine größere Anzahl von

transfundierter Erythrozytenkonzentraten und frischer FFP-Transfusionen sowie einer längeren Hospitalisierungszeit. Insbesondere die Aufenthaltsdauer auf IMC bei „en-bloc“-Resektionen zeigte sich als signifikant länger (keine Darmresektion 2,6 Tage versus 3,8 Tage bei nur „en-bloc“-Resektion des Darmes,  $p=0,011$ ) sowie auch die Tage des Gesamtkrankenhausaufenthaltes bei nur „en-bloc“-Resektion des Darmes (keine Darmresektion 15,1 Tage versus 19,9 Tage bei nur „en-bloc“-Resektion des Darmes,  $p=0,006$ ).

Die Verteilung der Patientinneneigenschaften zwischen Nicht-„en-bloc“-Resektion Darmresektion oder „en-bloc“- Resektion des Darmes sowie „en-bloc“-Resektion mit zusätzlicher Darmresektion erwies sich als homogen ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Anhang Tabelle 3).

### 3.2.3 Komplikationen in Verbindung mit unterschiedlichen Lokalisationen der Darmresektion

**Tab. 7:** Komplikationen in Verbindung mit unterschiedlichen Lokalisationen der Darmresektion

Die postoperativen Komplikationen aller Patientinnen (n=96) wurden in 2 Gruppen unterteilt: leichte und schwere Komplikationen. Diese wurden im Zusammenhang mit den verschiedenen Arten der Darmresektion betrachtet: keine Darmresektion (n=41), nur Dünndarmresektion (n=4), nur Dickdarmresektion (n=45) sowie bei Durchführung von Dün- und Dickdarmresektion (n=6). Bei den Patientinnen ohne Darmresektion (n=41) sowie bei den Patientinnen mit Darmresektion (n=55) kam es teilweise zu keiner Komplikation, einer Komplikation oder sogar zu mehreren Komplikationen, sodass die Summe der Komplikationen nicht immer der Gesamtanzahl entspricht. Die postoperativen Komplikationen wurden anhand des 'Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Surgical Secondary Events Classification System' eingeteilt, welches in Tabelle 1 dargestellt ist. Der Chi-Quadrat-Test wurde angewandt, um die Assoziation zwischen den Komplikationsraten und den Untergruppen der Darmresektionen zu bestimmen. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	Komplikationen in Verbindung mit unterschiedlichen Lokalisationen der Darmresektionen										p-Wert
	keine Darmresektion		nur Dünndarm		nur Dickdarm		Dün- und Dickdarm		alle		
Gesamtanzahl	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>leichte Komplikationen</b>	<b>16</b>	<b>39,0</b>	<b>2</b>	<b>50,0</b>	<b>29</b>	<b>64,4</b>	<b>4</b>	<b>66,7</b>	<b>51</b>	<b>53,1</b>	<b>0,109</b>
Pneumonie	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
Wundheilungsstörung	6	14,6	1	25,0	7	15,6	1	16,7	15	15,6	0,960
Lymphozele/chylöser Aszites	4	9,8	0	0,0	6	13,3	1	16,7	11	11,5	0,813
Pleuraerguss	7	17,1	1	25,0	10	22,2	1	16,7	19	19,8	0,927
schwerer Durchfall (Grad 3-4)	1	2,4	0	0,0	6	13,3	2	33,3	9	9,4	0,055
Kurzdarmsyndrom	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
postoperativer Ileus	2	4,9	0	0,0	6	13,3	1	16,7	9	9,4	0,458
Neuropathie	2	4,9	0	0,0	8	17,8	0	0,0	10	10,4	0,163
kardiale Arrhythmie	3	7,3	0	0,0	5	11,1	0	0,0	8	8,3	0,701
akutes Nierenversagen	0	0,0	1	25,0	1	2,2	0	0,0	2	2,1	<u>0,010</u>
Zwerchfellhochstand	1	2,4	0	0,0	1	2,2	0	0,0	2	2,1	0,970
<b>schwere Komplikationen</b>	<b>4</b>	<b>9,8</b>	<b>2</b>	<b>50,0</b>	<b>13</b>	<b>28,9</b>	<b>2</b>	<b>33,3</b>	<b>21</b>	<b>21,9</b>	<b>0,068</b>
Thrombose/Embolie	1	2,4	1	25,0	3	6,7	0	0,0	5	5,2	0,228
kardio-vaskuläre oder cerebral-vaskuläre Ereignisse	1	2,4	0	0,0	3	6,7	0	0,0	4	4,2	0,695
behandlungsbedürftiger Harnstau	1	2,4	1	25,0	1	2,2	1	16,7	4	4,2	0,059
Fistel	1	2,4	0	0,0	5	11,1	1	16,7	7	7,3	0,322
Anastomoseninsuffizienz	0	0,0	0	0,0	3	6,7	0	0,0	3	3,1	0,320
Peritonitis	0	0,0	0	0,0	1	2,2	0	0,0	1	1,0	0,766
Sepsis	1	2,4	0	0,0	2	4,4	0	0,0	3	3,1	0,886
Abszess	1	2,4	0	0,0	1	2,2	0	0,0	2	2,1	0,970
postoperative Blutungen	1	2,4	0	0,0	1	2,2	0	0,0	2	2,1	0,970
Reoperation	2	4,9	0	0,0	7	15,6	0	0,0	9	9,4	0,258
<b>Sterbefälle</b>	<b>1</b>	<b>2,4</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>2</b>	<b>4,4</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>3</b>	<b>3,1</b>	<b>0,886</b>

Bei dem Vergleich der Komplikationsraten bei unterschiedlicher Lokalisation der Darmresektion in Tabelle 7 fanden sich lediglich eine signifikante Assoziation von nur Dünndarmresektion und dem Auftreten eines akuten Nierenversagens (keine Darmresektion 0,0 % versus 25,0 % nur Dünndarmresektion versus 2,2 % nur Dickdarmresektion versus 0,0 % Dün- und Dickarmresektionen,  $p=0,010$ ), wobei dieser Zusammenhang aufgrund der geringen Patientinnenzahl von  $n=2$  kaum Aussagekraft besitzt. Das Gleiche gilt auch für das Vorkommen von schweren Durchfällen sowie eines behandlungsbedürftigen Harnstaus, welche grenzwertig signifikant waren.

**Tab. 8:** Chirurgische und perioperative Parameter in Verbindung mit unterschiedlichen Lokalisationen der Darmresektion

Durchschnittswerte der Operationszeit, der Blutverlustmenge, der Anzahl von Transfusionen von PRBC und FFP sowie die postoperativen Hospitalisierungszeiten, aufgeteilt in Intensivstation, IMC und Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus. Die Patientinnen wurde in die folgenden 3 Untergruppen gegliedert: Patientinnen ohne Darmresektionen ( $n=41$ ), mit nur Dünndarmresektionen ( $n=4$ ), mit nur Dickdarmresektion ( $n=45$ ) und Dün- und Dickdarmresektionen ( $n=6$ ). PRBC: packed red blood cells, FFP: fresh frozen plasma, IMC: Intermediate Care Station. Der Student t-Test (zweiseitig) wurde zum Vergleich von jeweils 2 unabhängigen Untergruppen durchgeführt. Ein  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	keine Darmresektion	nur Dünndarm	p-Wert	nur Dickdarm	p-Wert	Dün- und Dickdarm	p-Wert
Operationszeit [min]	348	378	0,602	431	<u>0,001</u>	482	<u>0,008</u>
Blutverlust [ml]	1239	875	0,610	1787	0,106	4667	<u>0,001</u>
perioperative Transfusionen von PRBC [n]	5,4	3,8	0,280	8,0	<u>0,001</u>	15,2	<u>&lt;0,001</u>
perioperative Transfusionen von FFP [n]	4,7	2,5	0,300	6,8	<u>0,022</u>	13,5	<u>0,001</u>
Aufenthaltsdauer auf Intensivstation [Tage]	1,6	1,0	0,654	2,0	0,441	1,5	0,922
Aufenthaltsdauer auf IMC [Tage]	2,6	3,0	0,596	3,3	0,078	2,5	0,856
Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer [Tage]	15,1	13,0	0,426	19,7	<u>0,015</u>	18,2	0,178

Eine signifikant längere Operationszeit zeigte sich bei den Patientinnen mit nur Dickdarmresektion sowie bei Eingriffen mit Dün- und Dickdarmresektion (keine Darmresektion 348 min versus 431 min nur Dickdarmresektion;  $p=0,001$ ; keine Darmresektion 348 min versus 482 min Dün- und Dickdarmresektion,  $p=0,008$ ). Bei einer erweiterten Resektion von Dün- sowie Dickdarm kam es zu deutlich höheren Blutverlustmengen (1239 ml versus 4667 ml,  $p=0,001$ ). Es wurden vermehrt PRBCs und FFPs sowohl bei alleiniger Dickdarmresektion als auch kombinierten Dün- und Dickdarmresektionen verabreicht (keine Darmresektion 5,4 PRBCs versus 8,0 PRBCs nur

Dickdarmresektion,  $p=0,001$ ; keine Darmresektion 5,4 PRBCs versus 15,2 PRBCs Dünn- und Dickdarmresektion,  $p<0,001$ ; keine Darmresektion 4,7 FFPs versus 6,8 FFPs nur Dickdarmresektion,  $p=0,022$ ; keine Darmresektion 5,4 versus 13,5 FFPs Dünn- und Dickdarmresektion,  $p=0,001$ ). Mit Ausnahme der Dauer des Gesamtkrankenhausaufenthaltes bei Patientinnen mit einer Dickdarmresektion (keine Dickdarmresektion 15,1 Tage versus 19,7 Tage nur Dickdarmresektion,  $p=0,015$ ) führten die anderen Lokalisationen der Darmresektion nicht zu einer signifikanten Verlängerung des Aufenthaltes im Krankenhaus.

Die Verteilung der Patientinneneigenschaften zwischen den unterschiedlichen Lokalisationen der Darmresektion erwies sich als homogen ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Anhang Tabelle 4).



### 3.2.4 Komplikationen in Verbindung mit der Anastomosenanzahl

**Tab. 9:** Postoperative Komplikationen in Verbindung mit der Anzahl an Anastomosen

Die postoperativen Komplikationen aller Patientinnen (n=96) wurden in 2 Gruppen unterteilt: leichte und schwere Komplikationen. Diese wurden im Zusammenhang mit der Anzahl an Anastomosen nach Darmresektion betrachtet: Patientinnen ohne Darmresektion/keine Anastomose (n=45, davon 41 Patientinnen ohne Darmresektion und 4 Patientinnen, die nach der Darmresektion ein Stoma erhalten haben), eine Anastomose (n=39) und  $\geq 2$  Anastomose (n=12). Bei den Patientinnen kam es teilweise zu keiner Komplikation, einer Komplikation oder sogar zu mehreren Komplikationen, sodass die Summe der Komplikationen nicht immer der Gesamtanzahl entspricht. Die postoperativen Komplikationen wurden anhand des 'Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Surgical Secondary Events Classification System' eingeteilt, welches in Tabelle 1 dargestellt ist. Der Chi-Quadrat-Test wurde angewandt, um die Assoziation zwischen den Komplikationsraten und den Untergruppen zu bestimmen. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	Komplikationen in Verbindung mit Anastomosen								
	alle		keine Anastomose		1 Anastomose		$\geq 2$ Anastomosen		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Gesamtanzahl	96		45		39		12		
<b>leichte Komplikationen</b>	<b>51</b>	<b>0,5</b>	<b>19</b>	<b>42,2</b>	<b>23</b>	<b>59,0</b>	<b>9</b>	<b>75,0</b>	<b>0,088</b>
Pneumonie		0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
Wundheilungsstörung	15	15,6	9	20,0	4	10,3	2	16,7	0,452
Lymphozele/chylöser Aszites	11	11,5	5	11,1	3	7,7	3	25,0	0,264
Pleuraerguss	19	19,8	9	20,0	8	20,5	2	16,7	1,000
schwerer Durchfall (Grad 3-4)	9	9,4	1	2,2	6	15,4	2	16,7	0,068
Kurzdarmsyndrom	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
postoperativer Ileus	9	9,4	3	6,7	4	10,3	2	16,7	0,638
Neuropathie	10	10,4	2	4,4	6	15,4	2	16,7	0,189
kardiale Arrhythmie	8	8,3	4	8,9	4	10,3	0	0,0	0,625
akutes Nierenversagen	2	2,1	0	0,0	2	5,1	0	0,0	0,398
Zwerchfellhochstand	2	2,1	1	2,2	1	2,6	0	0,0	1,000
<b>schwere Komplikationen</b>	<b>21</b>	<b>21,9</b>	<b>6</b>	<b>13,3</b>	<b>10</b>	<b>25,6</b>	<b>5</b>	<b>41,7</b>	<b>0,086</b>
Thrombose/Embolie	5	5,2	1	2,2	3	7,7	1	8,3	0,427
kardio-vaskuläre oder cerebral-vaskuläre Ereignisse	4	4,2	1	2,2	1	2,6	2	16,7	0,100
behandlungsbedürftiger Harnstau	4	4,2	1	2,2	2	5,1	1	8,3	0,640
Fistel	7	7,3	2	4,4	4	10,3	1	8,3	0,758
Anastomoseninsuffizienz	3	3,1	0	0,0	1	2,6	2	16,7	<u>0,020</u>
Peritonitis	1	1,0	0	0,0	0	0,0	1	8,3	0,125
Sepsis	3	3,1	1	2,2	0	0,0	2	16,7	<u>0,040</u>
Abszess	2	2,1	1	2,2	0	0,0	1	8,3	0,236
postoperative Blutungen	2	2,1	1	2,2	1	2,6	0	0,0	1,000
Reoperation	9	9,4	3	6,7	4	10,3	2	16,7	0,638
<b>Sterbefälle</b>	<b>3</b>	<b>3,1</b>	<b>1</b>	<b>2,2</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>2</b>	<b>16,7</b>	<b><u>0,040</u></b>

Die Verteilung der Komplikationsraten bei Darmresektionen in Abhängigkeit von der Zahl der Anastomosen ist in Tabelle 9 dargestellt. Neben der erhöhten Rate von Anastomoseninsuffizienzen (keine Anastomose 0 % versus 2,6 % mit 1 Anastomose versus 16,7 % mit  $\geq 2$  Anastomosen,  $p= 0,020$ ) und dem Auftreten einer Sepsis (keine Anastomose 2,2 % versus 0,0 % mit 1 Anastomose versus 16,7 % mit  $\geq 2$  Anastomosen,  $p= 0,040$ ) hatten die Patientinnen mit 2 oder mehr Anastomosen eine höhere Mortalität (keine Anastomose 2,2 % versus 0,0 % mit 1 Anastomose versus 16,7 % mit  $\geq 2$  Anastomosen,  $p= 0,040$ ; Tabelle 9).

**Tab. 10:** Chirurgische und perioperative Parameter in Verbindung mit der Anzahl an Anastomosen

Durchschnittswerte der Operationszeit, der Blutverlustmenge, der Anzahl von Transfusionen von PRBC und FFP sowie die postoperativen Hospitalisierungszeiten, aufgeteilt in Intensivstation, IMC und Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus. Die Patientinnen wurden in 3 Gruppen gegliedert: Patientinnen ohne Darmresektion/keine Anastomose ( $n=45$ , davon 41 Patientinnen ohne Darmresektion und 4 Patientinnen, die nach der Darmresektion ein Stoma erhalten haben), eine Anastomose ( $n=39$ ) und  $\geq 2$  Anastomose ( $n=12$ ). PRBC: packed red blood cells, FFP: fresh frozen plasma, IMC: Intermediate Care Station. Der Student t-Test (zweiseitig) wurde zum Vergleich von jeweils 2 unabhängigen Untergruppen durchgeführt. Ein  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	keine Anastomose	1 Anastomose	p-Wert	$\geq 2$ Anastomosen	p-Wert	1 Anastomose	$\geq 2$ Anastomosen	p-Wert
Operationszeit [min]	358	415	<u>0,020</u>	478	<u>0,002</u>	415	478	0,077
Blutverlust (EBL) [ml]	1424	1805	0,299	2350	0,218	1805	2350	0,516
perioperative Transfusionen von PRBC [n]	5,9	7,9	<u>0,030</u>	9,5	<u>0,037</u>	7,9	9,5	0,412
perioperative Transfusionen von FFP [n]	5,2	6,8	0,106	7,6	0,199	6,8	7,6	0,699
Aufenthaltsdauer auf Intensivstation [Tage]	1,6	1,9	0,658	2,0	0,636	1,9	2,0	0,810
Aufenthaltsdauer auf IMC [Tage]	2,6	3,4	<u>0,043</u>	2,7	0,924	3,4	2,7	0,264
Gesamt Krankenhaus-aufenthaltsdauer [Tage]	15,9	18,3	0,130	19,8	0,173	18,3	19,8	0,686

Die Anlage von Anastomosen, insbesondere  $\geq 2$  Anastomosen, führte zu längeren Operationszeiten (keine Darmresektion 358 min versus 415 min bei 1 Anastomose,  $p=0,020$ ; keine Darmresektion 358 min versus 478 min bei  $\geq 2$  Anastomosen,  $p=0,002$ ) und vermehrten Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (keine Darmresektion 5,9 PRBCs versus 7,9 PRBCs bei 1 Anastomose,  $p=0,030$ ; keine Darmresektion 5,9 PRBCs versus 9,5 PRBCs bei  $\geq 2$  Anastomosen,  $p=0,037$ ). Zudem verlängerte sich die Zeit auf

der Intensivüberwachungspflege bei diesen Patientinnen (keine Darmresektion 2,6 Tage versus 3,4 Tage bei 1 Anastomose,  $p=0,043$ ).

Bei den Patientinneneigenschaften ergab sich eine ungleichmäßige Verteilung bezüglich des niedrigen Leistungsstatus/Performance Status (ECOG 2) in der Patientinnengruppe mit  $\geq 2$  Anastomosen (keine Darmresektion 4,4 % versus 7,7 % bei 1 Anastomose versus 41,7 % bei  $\geq 2$  Anastomosen,  $p=0,001$ ; Anhang Tabelle 5).

### 3.2.5 Komplikationen in Verbindung mit der Anlage eines Ileo- oder Kolostoma nach Darmresektion

**Tab. 11:** Postoperative Komplikationen in Verbindung mit der Anlage eines Ileo- oder Kolostoma nach Darmresektion

Die postoperativen Komplikationen aller Patientinnen (n = 96) wurden in 2 Gruppen unterteilt: leichte und schwere Komplikationen. Diese wurden im Zusammenhang mit Darmresektionen ohne und mit Stoma betrachtet: die insgesamt 55 Patientinnen mit Darmresektion teilten sich auf in Patientinnen ohne Stomaanlage (n=47) und mit Stomaanlage (n=8). Bei den Patientinnen kam es teilweise zu keiner Komplikation, einer Komplikation oder sogar zu mehreren Komplikationen, sodass die Summe der Komplikationen nicht immer der Gesamtanzahl entspricht. Die postoperativen Komplikationen wurden anhand des 'Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Surgical Secondary Events Classification System' eingeteilt, welches in Tabelle 1 dargestellt ist. Der Chi-Quadrat-Test wurde angewandt, um die Assoziation zwischen den Komplikationsraten und den Untergruppen zu bestimmen. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	Komplikationen in Verbindung mit der Anlage eines Stomas nach Darmresektion						
	alle		Darmresektion/ kein Stoma		Darmresektion + Stoma		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
Gesamtanzahl	96		47		8		
<b>leichte Komplikationen</b>	<b>51</b>	<b>0,5</b>	<b>31</b>	<b>66,0</b>	<b>4</b>	<b>50,0</b>	<b><u>0,041</u></b>
Pneumonie		0,0	0	0,0	0	0,0	-
Wundheilungsstörung	15	15,6	7	14,9	2	25,0	0,747
Lymphozele/chylöser Aszites	11	11,5	6	12,8	1	12,5	0,903
Pleuraerguss	19	19,8	9	19,1	3	37,5	0,410
schwerer Durchfall (Grad 3-4)	9	9,4	8	17,0	0	0,0	<u>0,041</u>
Kurzdarmsyndrom	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
postoperativer Ileus	9	9,4	5	10,6	2	25,0	0,186
Neuropathie	10	10,4	8	17,0	0	0,0	0,107
kardiale Arrhythmie	8	8,3	3	6,4	2	25,0	0,202
akutes Nierenversagen	2	2,1	2	4,3	0	0,0	0,345
Zwerchfellhochstand	2	2,1	1	2,1	0	0,0	0,907
<b>schwere Komplikationen</b>	<b>21</b>	<b>21,9</b>	<b>14</b>	<b>29,8</b>	<b>3</b>	<b>37,5</b>	<b><u>0,041</u></b>
Thrombose/Embolie	5	5,2	4	8,5	0	0,0	0,347
kardio-vaskuläre oder cerebral-vaskuläre Ereignisse	4	4,2	3	6,4	0	0,0	0,540
behandlungsbedürftiger Harnstau	4	4,2	2	4,3	1	12,5	0,428
Fistel	7	7,3	4	8,5	2	25,0	0,073
Anastomoseninsuffizienz	3	3,1	3	6,4	0	0,0	0,199
Peritonitis	1	1,0	1	2,1	0	0,0	0,591
Sepsis	3	3,1	2	4,3	0	0,0	0,771
Abszess	2	2,1	1	2,1	0	0,0	0,907
postoperative Blutungen	2	2,1	1	2,1	0	0,0	0,907
Reoperation	9	9,4	7	14,9	0	0,0	0,175
<b>Sterbefälle</b>	<b>3</b>	<b>3,1</b>	<b>2</b>	<b>4,3</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,771</b>

Beim Vergleich der Darmresektion mit oder ohne Stomaanlage fiel auf, dass die allgemeine Rate der leichten Komplikationen bei den Darmresektionen ohne Stoma deutlich höher lag (kein Stoma 66,0 % versus 50,0 % mit Stoma,  $p=0,041$ ). Signifikant erhöht war die Anzahl von Patientinnen, welche ohne Stomaanlage nach der Operation an schweren Durchfällen (Grad 3-4) litten (kein Stoma 17,0 % versus 0,0 % mit Stoma,  $p=0,041$ ). Die Zahl der schweren Komplikationen war höher bei den Patientinnen mit einem Ileo- oder Kolostoma (kein Stoma 29,8 % versus 37,5 % mit Stoma,  $p=0,041$ ).

**Tab. 12:** Chirurgische und perioperative Parameter in Verbindung mit der Anlage eines Ileo- oder Kolostoma nach Darmresektion

Durchschnittswerte der Operationszeit, der Blutverlustmenge, der Anzahl von Transfusionen von PRBC und FFP sowie die postoperative Hospitalisierungszeiten, aufgeteilt in Intensivstation, IMC und Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus. Die Patientinnen wurden in 3 Gruppen gegliedert: Patientinnen ohne Darmresektion/keine Anastomose ( $n=41$ ) sowie Patientinnen mit Darmresektion ohne Stomaanlage ( $n=47$ ) und Patientinnen mit Stomaanlage ( $n=8$ ). PRBC: packed red blood cells, FFP: fresh frozen plasma, IMC: Intermediate Care Station. Der Student t-Test (zweiseitig) wurde zum Vergleich von jeweils 2 unabhängigen Untergruppen durchgeführt. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	keine Anastomose	Darmresektion/kein Stoma	Darmresektion mit Stoma	p-Wert
Operationszeit [min]	358	421	501	<u>0,042</u>
Blutverlust (EBL) [ml]	1424	1706	3963	<u>0,016</u>
perioperative Transfusionen von PRBC [n]	5,9	7,8	12,1	0,059
perioperative Transfusionen von FFP [n]	5,2	6,5	11,8	<u>0,018</u>
Aufenthaltsdauer auf Intensivstation [Tage]	1,6	1,7	2,8	0,154
Aufenthaltsdauer auf IMC [Tage]	2,6	3,3	2,6	0,366
Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer [Tage]	15,9	18,9	20,0	0,788

Durch die Anlage eines Stomas im Vergleich zu einer Darmresektion ohne Ileo- oder Kolostoma kam es zu signifikant längeren Operationszeiten (Darmresektion/kein Stoma 421 min versus 501 min Darmresektion mit Stoma,  $p=0,042$ ), erhöhtem Blutverlust (Darmresektion/kein Stoma 1706 ml versus 3963 ml Darmresektion mit Stoma,  $p=0,016$ ) sowie vermehrter Verabreichung von PRBCs (Darmresektion/kein Stoma 7,8 PRBCs versus 12,1 PRBCs Darmresektion mit Stoma,  $p=0,059$ ) und FFPs (Darmresektion/kein Stoma 6,5 FFPs versus 11,8 FFPs Darmresektion mit Stoma,  $p=0,018$ ).

Zwischen den Untergruppen der Anlage eines Ileo-/Kolostomas oder keine Anlage zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung der Patientinneneigenschaften (Anhang Tabelle 6).

Lediglich bei den Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, hatten nur eine geringe Zahl der Patientinnen eine Darmresektion mit Stomaanlage (Darmresektion/kein Stoma 80,9 % versus 37,5 % Darmresektion mit Stoma,  $p=0,032$ ).

### 3.2.6 Komplikationen in Verbindung mit Lymphadenektomie

**Tab. 13:** Komplikationen in Verbindung mit Lymphadenektomie

Die postoperativen Komplikationen aller Patientinnen (n=96) wurden in 2 Gruppen eingeteilt: leichte und schwere Komplikationen. Diese wurden im Zusammenhang mit verschiedenen Untergruppen betrachtet: Patientinnen ohne Lymphadenektomie (n= 23), nur Lymphknotenproben oder Resektion von klinisch auffälligen Lymphknoten (n=24) oder Patientinnen mit einer kompletten systematischen Lymphadenektomie (n=49). Bei den Patientinnen kam es teilweise zu keiner Komplikation, einer Komplikation oder sogar zu mehreren Komplikationen, sodass die Summe der Komplikationen nicht immer der Gesamtanzahl entspricht. Die postoperativen Komplikationen wurden anhand des 'Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Surgical Secondary Events Classification System' eingeteilt, welches in Tabelle 1 dargestellt ist. Der Chi-Quadrat-Test wurde angewandt, um die Assoziation zwischen den Komplikationsraten und den Untergruppen zu bestimmen. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	Komplikationen in Verbindung mit Lymphadenektomie						
	keine		Lymphknotenproben/ Entnahme von klinisch auffälligen Lymphknoten		systematische Lymphadenektomie		alle
	n	%	n	%	n	%	n p- Wert
Gesamtanzahl	23		24		49		96
<b>leichte Komplikationen</b>	<b>8</b>	<b>34,8</b>	<b>14</b>	<b>58,3</b>	<b>29</b>	<b>59,2</b>	<b>51 0,129</b>
Pneumonie	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0 -
Wundheilungsstörung	3	13,0	5	20,8	7	14,3	15 0,713
Lymphozele/chylöser Aszites	1	4,3	1	4,2	9	18,4	11 0,095
Pleuraerguss	4	17,4	6	25,0	9	18,4	19 0,757
schwerer Durchfall (Grad 3-4)	4	17,4	1	4,2	4	8,2	9 0,274
Kurzdarmsyndrom	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0 -
postoperativer Ileus	1	4,3	4	16,7	4	8,2	9 0,321
Neuropathie	2	8,7	0	0,0	8	16,3	10 0,095
kardiale Arrhythmie	0	0,0	3	12,5	5	10,2	8 0,239
akutes Nierenversagen	0	0,0	1	4,2	1	2,0	2 0,606
Zwerchfellhochstand	0	0,0	1	4,2	1	2,0	2 0,606
<b>schwere Komplikationen</b>	<b>4</b>	<b>17,4</b>	<b>7</b>	<b>29,2</b>	<b>10</b>	<b>20,4</b>	<b>21 0,583</b>
Thrombose/Embolie	1	4,3	1	4,2	3	6,1	5 0,918
kardio-vaskuläre oder cerebral- vaskuläre Ereignisse	2	8,7	0	0,0	2	4,1	4 0,329
behandlungsbedürftiger Harnstau	0	0,0	2	8,3	2	4,1	4 0,360
Fistel	3	13,0	2	8,3	2	4,1	7 0,385
Anastomoseninsuffizienz	0	0,0	1	4,2	2	4,1	3 0,614
Peritonitis	0	0,0	0	0,0	1	2,0	1 0,616
Sepsis	1	4,3	1	4,2	1	2,0	3 0,823
Abszess	1	4,3	0	0,0	1	2,0	2 0,580
postoperative Blutungen	0	0,0	0	0,0	2	4,1	2 0,375
Reoperation	1	4,3	3	12,5	5	10,2	9 0,607
<b>Sterbefälle</b>	<b>1</b>	<b>4,3</b>	<b>1</b>	<b>4,2</b>	<b>1</b>	<b>2,0</b>	<b>3 0,823</b>

Bei 49 von 96 Patientinnen (51,0 %) wurde eine systematische Lymphadenektomie vorgenommen. Die Unterschiede zwischen den Komplikationsraten zwischen Patientinnen ohne Lymphknotenresektion und systematischer Lymphadenektomie waren nicht statistisch signifikant. Deskriptiv waren aber eine Zunahme des Auftretens von Lymphozelen oder chylösem Aszites (ohne Lymphknotenresektion 4,3 % versus 4,2 % bei Lymphknotenproben/Entnahme von klinisch auffälligen Lymphknoten versus 18,4 % bei systematischer Lymphadenektomie,  $p=0,095$ ) und Neuropathie (ohne Lymphknotenresektion 8,7 % versus 0,0 % bei Lymphknotenproben/Entnahme von klinisch auffälligen Lymphknoten versus 16,3 % bei systematischer Lymphadenektomie,  $p=0,095$ ; Tabelle 13) zu beobachten.

**Tab. 14:** Chirurgische und perioperative Parameter in Verbindung mit Lymphadenektomie

Durchschnittswerte der Operationszeit, der Blutverlustmenge, der Anzahl von Transfusionen von PRBC und FFP sowie die postoperativen Hospitalisierungszeiten, aufgeteilt in Intensivstation, IMC und Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus. Die Patientinnen wurden in 3 Gruppen gegliedert: Patientinnen ohne Lymphadenektomie ( $n=23$ ), Lymphknotenprobe oder Resektion von klinisch auffälligen Lymphknoten ( $n=24$ ) oder Patientinnen mit einer kompletten systematischen Lymphadenektomie ( $n=49$ ). PRBC: packed red blood cells, FFP: fresh frozen plasma, IMC: Intermediate Care Station. Der Student t-Test (zweiseitig) wurde zum Vergleich von jeweils 2 unabhängigen Untergruppen durchgeführt. Ein  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	keine	Lymphknotenproben + Entnahme von klinisch auffälligen Lymphknoten	p-Wert	systematische Lymphadenektomie	p-Wert	Lymphknotenproben + Entnahme von klinisch auffälligen Lymphknoten	systematische Lymphadenektomie	p-Wert
Operationszeit [min]	378	26	0,668	407	0,630	26	407,04	0,300
Blutverlust (EBL) [ml]	1517	370	0,306	1627	0,488	370	1626,53	0,843
perioperative Transfusionen von PRBC [n]	7,5	0,8	0,794	6,9	0,803	0,8	6,9	0,629
perioperative Transfusionen von FFP [n]	6,3	1,0	0,900	6,1	0,973	1,0	6,1	0,881
Aufenthaltsdauer auf Intensivstation [Tage]	1,4	0,6	0,537	1,9	0,908	0,6	1,9	0,343
Aufenthaltsdauer auf IMC [Tage]	2,8	0,4	0,598	3,0	0,852	0,4	3,0	0,698
Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer [Tage]	19,6	1,2	0,071	17,2	0,367	1,2	17,2	0,318

Die Ausführung einer Lymphadenektomie hatte keinen Einfluss auf die chirurgischen Parameter und postoperative Hospitalisierungszeiten (Tabelle 14).

In Bezug auf die Patientinneneigenschaften zeigt sich, dass bei Patientinnen mit ASA 1 signifikant mehr Patientinnen eine systematische Lymphadenektomie erhielten (ohne



Lymphknotenresektion 0,0 % versus 8,3 % mit Lymphknotenproben/Entnahme von klinisch auffälligen Lymphknoten versus 8,2 % mit systematischer Lymphadenektomie, und gleichzeitig bei ASA 3 auf eine Lymphadenektomie verzichtet wurde (ohne Lymphknotenresektion 60,9 % versus 16,7 % mit Lymphknotenproben/Entnahme von klinisch auffälligen Lymphknoten versus 12,2 % mit systematischer Lymphadenektomie,  $p < 0.001$ ). Bei den Patientinnen mit der Nebendiagnose einer arteriellen Hypertonie oder einer vorherigen Thrombose oder Embolie wurde in dem untersuchten Patientinnenkollektiv die Entfernung der Lymphknoten deutlich weniger durchgeführt (art. Hypertension: ohne Lymphknotenresektion 65,2 % versus 50,0 % mit Lymphknotenproben/Entnahme von klinisch auffälligen Lymphknoten versus 32,7 % mit systematischer Lymphadenektomie,  $p = 0,029$ ; Thrombose/Embolie: ohne Lymphknotenresektion 8,7 % versus 25,0 % mit Lymphknotenproben/Entnahme von klinisch auffälligen Lymphknoten versus 2,0 % mit systematischer Lymphadenektomie,  $p = 0,007$ ; Anhang Tabelle 7).

### 3.2.7 Komplikationen in Verbindung mit anderen chirurgischen Verfahren bei ausgedehnter Oberbauchchirurgie

**Tab. 15:** Komplikationen in Verbindung mit Eingriffen bei ausgedehnter Oberbauchchirurgie

Die postoperativen Komplikationen aller Patientinnen (n=96) wurden in 2 Gruppen unterteilt: leichte und schwere Komplikationen. Diese wurden im Zusammenhang mit zwei Untergruppen betrachtet: Patientinnen, die keinen Eingriff im Oberbauch hatten (n=78) und Patientinnen mit Oberbauchchirurgie (n=18). Bei den Patientinnen kam es teilweise zu keiner Komplikation, einer Komplikation oder sogar zu mehreren Komplikationen, sodass die Summe der Komplikationen nicht immer der Gesamtanzahl entspricht. Die postoperativen Komplikationen wurden anhand des 'Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Surgical Secondary Events Classification System' eingeteilt, welches in Tabelle 1 dargestellt ist. Der Chi-Quadrat-Test wurde angewandt, um die Assoziation zwischen den Komplikationsraten und den Untergruppen zu bestimmen. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	Komplikationen in Verbindung mit Eingriffen bei ausgedehnter Oberbauchchirurgie						
	kein Eingriff im Oberbauch		Eingriff im Oberbauch		alle		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
Gesamtanzahl	78		18		96		
<b>leichte Komplikationen</b>	<b>40</b>	<b>51,3</b>	<b>11</b>	<b>61,1</b>	<b>51</b>	<b>53,1</b>	<b>0,313</b>
Pneumonie	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
Wundheilungsstörung	12	15,4	3	16,7	15	15,6	0,568
Lymphozele/chylöser Aszites	9	11,5	2	11,1	11	11,5	0,661
Pleuraerguss	15	19,2	4	22,2	19	19,8	0,499
schwerer Durchfall (Grad 3-4)	7	9,0	2	11,1	9	9,4	0,534
Kurzdarmsyndrom	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
postoperativer Ileus	6	7,7	3	16,7	9	9,4	0,222
Neuropathie	8	10,3	2	11,1	10	10,4	0,597
kardiale Arrhythmie	6	7,7	2	11,1	8	8,3	0,465
akutes Nierenversagen	1	1,3	1	5,6	2	2,1	0,341
Zwerchfellhochstand	2	2,6	0	0,0	2	2,1	0,659
<b>schwere Komplikationen</b>	<b>14</b>	<b>17,9</b>	<b>7</b>	<b>38,9</b>	<b>21</b>	<b>21,9</b>	<b>0,057</b>
Thrombose/Embolie	3	3,8	2	11,1	5	5,2	0,235
kardiovaskuläre oder cerebralkardiovaskuläre Ereignisses	3	3,8	1	5,6	4	4,2	0,571
behandlungsbedürftiger Harnstau	2	2,6	2	11,1	4	4,2	0,158
Fistel	4	5,1	3	16,7	7	7,3	0,119
Anastomoseninsuffizienz	2	2,6	1	5,6	3	3,1	0,468
Peritonitis	1	1,3	0	0,0	1	1,0	0,813
Sepsis	2	2,6	1	5,6	3	3,1	0,468
Abzess	2	2,6	0	0,0	2	2,1	0,659
postoperative Blutungen	2	2,6	0	0,0	2	2,1	0,659
Reoperation	6	7,7	3	16,7	9	9,4	0,222
<b>Sterbefälle</b>	<b>2</b>	<b>2,6</b>	<b>1</b>	<b>5,6</b>	<b>3</b>	<b>3,1</b>	<b>0,468</b>

Eine ausgedehnte Oberbauchchirurgie, welche die Durchführung einer Gastrektomie (n=3), Hepatotektomie (n=2), Cholezystektomie (n=4), Splenektomie (n=9) oder Nephrektomie (n=2) (Anhang Tabelle 1) beinhaltete, war nicht mit höheren Komplikationsraten vergesellschaftet.

Aufgrund der Heterogenität der unterschiedlichen Oberbaucheingriffe wurde auf einen Vergleich der peri- und intraoperativen Parameter sowie die Auflistung in Bezug auf die Patientinneneigenschaften verzichtet.

### 3.2.8 Komplikationen in Verbindung mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie

**Tab. 16:** Komplikationen in Verbindung mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie

Die postoperativen Komplikationen aller Patientinnen (n=96) wurden in 2 Gruppen unterteilt: leichte und schwere Komplikationen. Diese wurden im Zusammenhang mit unterschiedlichen Behandlungsmethoden der Chemotherapie betrachtet: Patientinnen mit neoadjuvanter (n=72) und mit adjuvanter (n=24) Chemotherapie. Bei den Patientinnen kam es teilweise zu keiner Komplikation, einer Komplikation oder sogar zu mehreren Komplikationen, sodass die Summe der Komplikationen nicht immer der Gesamtanzahl entspricht. Die postoperativen Komplikationen wurden anhand des 'Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Surgical Secondary Events Classification System' eingeteilt, welches in Tabelle 1 dargestellt ist. Der Chi-Quadrat-Test wurde angewandt, um die Assoziation zwischen den Komplikationsraten und den Untergruppen zu bestimmen. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	Komplikationen in Verbindung mit neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie				
	neoadjuvant		adjuvant		p-Wert
	n	%	n	%	
Gesamtanzahl	72		24		
<b>leichte Komplikationen</b>	<b>40</b>	<b>55,6</b>	<b>11</b>	<b>45,8</b>	<b>0,408</b>
Pneumonie	0	0,0	0	0,0	-
Wundheilungsstörung	10	13,9	5	20,8	0,417
Lymphozele/chylöser Aszites	9	12,5	2	8,3	0,579
Pleuraerguss	12	16,7	7	29,2	0,183
schwerer Durchfall (Grad 3-4)	7	9,7	2	8,3	0,840
Kurzdarmsyndrom	0	0,0	0	0,0	-
postoperativer Ileus	8	11,1	1	4,2	0,312
Neuropathie	8	11,1	2	8,3	0,700
kardiale Arrhythmie	6	8,3	2	8,3	1,000
akutes Nierenversagen	1	1,4	1	4,2	0,409
Zwerchfellhochstand	1	1,4	1	4,2	0,409
<b>schwere Komplikationen</b>	<b>12</b>	<b>16,7</b>	<b>9</b>	<b>37,5</b>	<b>0,033</b>
Thrombose/Embolie	2	2,8	3	12,5	0,063
kardio-vaskuläre oder cerebralkardio-vaskuläre Ereignisse	3	4,2	1	4,2	1,000
behandlungsbedürftiger Harnstau	2	2,8	2	8,3	0,238
Fistel	5	6,9	2	8,3	0,821
Anastomoseninsuffizienz	3	4,2	0	0,0	0,310
Peritonitis	1	1,4	0	0,0	0,562
Sepsis	3	4,2	0	0,0	0,310
Abszess	2	2,8	0	0,0	0,409
postoperative Blutungen	2	2,8	0	0,0	0,409
Reoperation	8	11,1	1	4,2	0,312
<b>Sterbefälle</b>	<b>2</b>	<b>2,8</b>	<b>1</b>	<b>4,2</b>	<b>0,735</b>

Bei Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, wurde eine geringere Komplikationsrate festgestellt. Dies zeigte sich besonders bei den schweren Komplikationen, welche eine statistisch signifikante Abnahme aufweisen (neoadjuvante Chemotherapie 16,7 % versus 37,5 % adjuvante Chemotherapie,  $p=0,033$ ; Tabelle 16).

**Tab. 17:** Chirurgische und perioperative Parameter in Verbindung mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie

Durchschnittswerte der Operationszeit, der Anzahl von Transfusionen von PRBC und FFP sowie die postoperativen Hospitalisierungszeiten, aufgeteilt in Intensivstation, IMC und Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus. Die Patientinnen wurden in 2 Gruppen gegliedert: Patientinnen mit neoadjuvanter ( $n=72$ ) und adjuvanter ( $n=24$ ) Chemotherapie. PRBC: packed red blood cells, FFP: fresh frozen plasma, IMC: Intermediate Care Station Der Student t-Test (zweiseitig) wurde zum Vergleich von jeweils 2 unabhängigen Untergruppen durchgeführt. Ein  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	neoadjuvant	adjuvant	p-Wert
Operationszeit [min]	395	401	0,819
Blutverlust (EBL) [ml]	1494	2296	0,107
perioperative Transfusionen von PRBC [n]	6,8	8,2	0,234
perioperative Transfusionen von FFP [n]	5,8	7,1	0,302
Aufenthaltsdauer auf Intensivstation [Tage]	1,9	1,5	0,513
Aufenthaltsdauer auf IMC [Tage]	2,9	3,0	0,732
Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer [Tage]	17,2	17,9	0,738

Bezüglich der chirurgischen Parameter (Operationszeit, Blutverlust, Transfusionen von PRBCs und FFPs) und der Anzahl der Krankenhausaufenthaltsstage (Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, Intermediate Care Station (IMC) und Gesamtaufenthaltsdauer) wurden keine Unterschiede zwischen einer neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie festgestellt (Tabelle 17).

Bei den Patientinneneigenschaften zeigte sich hinsichtlich der neoadjuvanter Chemotherapie eine vermehrte Anzahl an Patientinnen mit der Histologie eines epithelialserösen Typs (neoadjuvante Chemotherapie 98,6 % versus 83,3 % adjuvante Chemotherapie,  $p=0,012$ ) sowie mit einem moderat differenziertem G2 Grading (neoadjuvante Chemotherapie 34,7 % versus 8,3 % adjuvante Chemotherapie,  $p=0,034$ ; Anhang Tabelle 8).

### 3.2.9 Komplikationen in Verbindung mit den Nebendiagnosen der Patientinnen

**Tab. 18:** Komplikationsraten in Verbindung mit den Nebendiagnosen der Patientinnen

Auflistung der häufigsten Nebendiagnosen der Patientinnen in Zusammenhang mit dem Auftreten von leichten (n=51) oder schweren (n=21) Komplikationen. Die Patientinnen wiesen teilweise keine, eine oder mehrere der genannten Nebendiagnosen auf, sodass die Summe der Patientinnen mit Nebendiagnosen nicht der Gesamtzahl (n=96) entspricht. Der Chi-Quadrat-Test wurde angewandt, um die Assoziation zwischen den Nebendiagnosen und Komplikationsraten zu bestimmen. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	Patientinnen mit Nebendiagnose		leichte Komplikationen		p-Wert	schwere Komplikationen		p-Wert
	n	%	n	%		n	%	
art. Hypertension	43	44,8	24	55,8	0,634	11	25,6	0,429
COPD	7	7,3	6	85,7	0,072	1	14,3	0,614
Diabetes mellitus II	12	12,5	5	41,7	0,395	5	41,7	0,076
Hypothyreose	21	21,9	15	71,4	<u>0,057</u>	6	28,6	0,401
Adipositas	11	11,5	7	63,6	0,458	3	27,3	0,645
kardiale Vorerkrankungen	20	20,8	11	55,0	0,850	5	25,0	0,704
Thrombophilie	9	9,4	3	33,3	0,211	3	33,3	0,382

Beim Vergleich der Nebendiagnosen der Patientinnen und dem Auftreten von leichten oder schweren Komplikationen konnte nur eine weitgehend signifikante Assoziation gefunden werden: Patientinnen mit einer Hypothyreose zeigten eine höhere Rate an leichten Komplikationen ( $p=0,057$ ). Patientinnen mit der Nebendiagnose einer COPD wiesen ebenfalls mehr leichte Komplikationen ( $p=0,072$ ) und Patientinnen mit einem Diabetes mellitus Typ II eine höhere Anzahl an schweren Komplikationen ( $p=0,076$ ) auf (Tabelle 18).

**Tab. 19:** Chirurgische und postoperative Parameter in Verbindung mit den Nebendiagnosen der Patientinnen

Durchschnittswerte der Anzahl von Transfusionen von FFP sowie die postoperativen Hospitalisierungszeiten, aufgeteilt in Intensivstation, IMC und Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus. Diese wurden in Zusammenhang mit den verschiedenen Nebendiagnosen betrachtet. Nur statistisch signifikante Korrelationen wurden dargestellt. PRBC: packed red blood cells, FFP: fresh frozen plasma, IMC: Intermediate Care Station. Der Student t-Test (zweiseitig) wurde zum Vergleich von jeweils 2 unabhängigen Untergruppen durchgeführt. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

		nein	ja	p-Wert
Hypothyreose	perioperative Transfusionen von FFP [n]	6,1	6,9	<u>0,003</u>
art. Hypertension	Aufenthaltsdauer auf Intensivstation [Tage]	1,2	2,5	<u>&lt;0,001</u>
Diabetes mellitus II	Aufenthaltsdauer auf Intensivstation [Tage]	1,6	2,9	0,055
Hypothyreose	Aufenthaltsdauer auf IMC [Tage]	2,7	3,6	<u>0,038</u>
Adipositas	Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer [Tage]	16,7	28,6	<u>0,003</u>

Beim Vergleich der Häufigkeit einzelner chirurgischer und perioperativer Parameter mit den Nebendiagnosen der Patientinnen fällt auf, dass eine bestehende Hypothyreose mit einer vermehrten Gabe von FFPs (Patientinnen mit Hypothyreose 6,9 FFPs versus 6,1 FFPs bei Patientinnen ohne Hypothyreose,  $p=0,003$ ) und mit einer längeren Dauer auf der IMC (Patientinnen mit Hypothyreose 2,7 Tage versus 3,6 Tage bei Patientinnen ohne Hypothyreose,  $p=0,038$ ) verbunden ist. Ein weiterer Zusammenhang besteht zwischen der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der Diagnose einer arteriellen Hypertension (Patientinnen mit arterieller Hypertension 2,5 Tage versus 1,2 Tage bei Patientinnen ohne arterielle Hypertension,  $p=<0,001$ ) sowie bei Patientinnen mit einem Diabetes mellitus Typ II (Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ II 2,9 Tage versus 1,6 Tage bei Patientinnen ohne Diabetes mellitus Typ II,  $p= 0,055$ ). Die Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer verlängerte sich signifikant bei Patientinnen mit Adipositas (Patientinnen mit Adipositas 28,6 Tage versus 16,7 Tage bei Patientinnen ohne Adipositas,  $p=0,003$ ; Tabelle 19).

### 3.2.10 Komplikationen in Verbindung mit dem Alter der Patientinnen

**Tab. 20:** Komplikationen in Verbindung mit dem Alter der Patientinnen

Die postoperativen Komplikationsraten aller Patientinnen (n=96) wurde in 2 Gruppen unterteilt: Patientinnen, die keine Komplikationen hatten oder Patientinnen mit leichten und/oder schweren Komplikationen. In Hinblick auf das Alter teilten wir hierzu die Patientinnen in 2 Gruppen auf: Patientinnen unter 60 Jahren und Patientinnen  $\geq 60$  Jahre, da der Median bei den einzelnen Komplikationsgruppen immer etwas über 60 Jahre bei den Patientinnen lag. Der Chi-Quadrat-Test wurde angewandt, um die Assoziation zwischen dem Alter und dem Auftreten der Komplikationen unterschiedlicher Schwere zu bestimmen. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

	Komplikationen in Verbindung mit dem Alter der Patientinnen				
	keine Komplikationen		leichte und/oder schwere Komplikationen		
	n	%	n	%	p-Wert
Gesamtanzahl	36		60		
<b>Alter</b>					
Alter < 60 (n=34)	14	38,9	20	33,3	0,741
Alter $\geq 60$ (n=62)	22	61,1	40	66,7	

In der Auswertung werden 36 Patientinnen ohne Komplikationen gezählt und 60 Patientinnen mit leichten und/oder schweren Komplikationen (davon hatten 39 Patientinnen nur leichte Komplikationen, 9 Patientinnen nur schwere Komplikationen und 12 Patientinnen hatten sowohl leichte als auch schwere Komplikationen). Es konnte keine Signifikanz festgestellt werden, es fällt jedoch auf, dass die Patientinnen mit leichten und/oder schweren Komplikationen überwiegend  $\geq 60$  Jahre alt sind. Der Anteil der älteren Patientinnen fällt in den anderen Gruppen jeweils geringer aus.



### 3.3 Bivariate Korrelationsanalyse der chirurgischen und perioperativen Parameter

Tab. 21: Korrelationsanalyse

Bivariate Korrelationsanalyse von Alter, Operationszeit, Blutverlust mit der Anzahl von Transfusionen von PRBCs und FFPs sowie die postoperativen Hospitalisierungszeiten, aufgeteilt in Intensivstation, IMC und Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus. Der Pearson-Korrelationskoeffizient wurde dargestellt, um die Korrelation zwischen verschiedenen Kontinuitätsvariablen zu bewerten. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant; \*  $\leq 0,05$ ; \*\*  $\leq 0,01$ ; \*\*\*  $\leq 0,001$ .

		peri-operative Transfusionen von PRBC [n]	peri-operative Transfusionen von FFP [n]	Aufenthalts- dauer auf Intensivstation [Tage]	Auf- enthaltsdauer auf IMC [Tage]	Gesamtkranken- hausaufent- haltsdauer [Tage]
Alter [Jahre]	Pearson- Korrelation	-0,008	0,034	0,221 <sup>*</sup>	-0,053	-0,054
	p-Wert	0,938	0,742	0,031	0,610	0,599
Operationszeit [min]	Pearson- Korrelation	0,321 <sup>**</sup>	0,337 <sup>**</sup>	0,249 <sup>*</sup>	0,131	0,247 <sup>*</sup>
	p-Wert	0,001	0,001	0,014	0,204	0,015
Blutverlust (EBL) [ml]	Pearson- Korrelation	0,849 <sup>**</sup>	0,761 <sup>**</sup>	0,182	0,147	0,235 <sup>*</sup>
	p-Wert	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	0,076	0,153	0,021

Die bivariate Korrelationsanalyse ergab eine positive Korrelation zwischen dem Alter der Patientinnen und der Liegedauer auf Intensivstation ( $p=0,031$ ). Weitere positive Korrelationen fanden sich zwischen der Operationszeit und dem Aufenthalt auf der Intensivstation ( $p=0,014$ ) und dem Gesamtkrankenhausaufenthalt ( $p=0,015$ ), mit zunehmender Operationszeit erhöhte sich die Gabe von PRBCs ( $p=0,001$ ) und FFPs ( $p=0,001$ ). Ebenso ergab sich eine positive Korrelation im Zusammenhang mit der Menge an Blutverlust und der Anzahl an perioperativen Transfusionen (PRBC  $p=\leq 0,001$  und FFP  $p=\leq 0,001$ ) sowie mit der damit verbundenen längeren Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer (Tabelle 21).

### 3.4 Überleben

Tab. 22: Medianes Überleben

Aufgelistet ist die Zahl der systemischen Behandlungsmethoden und der unterschiedlichen Darm-chirurgischen Eingriffe sowie die Zahl der leichten und schweren Komplikationen bei durchgeführter Operation. Diese werden in Zusammenhang mit dem Einfluss auf das Gesamtüberleben betrachtet. Der Median der Gesamtüberlebenszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Kurve berechnet. Der Log-Rank-Test wurde für die Berechnung der statistischen Signifikanz angewandt. p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

<b>Medianes Gesamtüberleben bei folgenden Variablen:</b>			
	<b>n</b>	<b>Gesamtüberleben [Monate]</b>	<b>p - Wert</b>
Gesamtzahl	96	21,0	
<b>Behandlungsmethode (Chemotherapie):</b>			
neoadjuvant	72	19,5	<u>0,029</u>
adjuvant	24	38,4	
<b>Darmresektionen:</b>			
Keine	41	32,9	0,382
Ja	55	19,5	
<b>Anzahl der Anastomosen:</b>			
0	45	26,8	0,493
1	39	27,3	
2 und mehr	12	14,9	
<b>leichte Komplikationen:</b>			
keine	45	30,4	0,242
ja	51	19,6	
<b>schwere Komplikationen:</b>			
keine	75	26,8	0,905
ja	21	19,4	

Trotz der geringeren Komplikationsrate ist das Gesamtüberleben der neoadjuvant behandelten Patientinnen deutlich geringer (19,5 Monate versus 38,4 Monate,  $p=0,029$ ) als das der adjuvant behandelten Patientinnen. Die Durchführung von Darmresektionen war mit einem statistisch nicht signifikanten aber tendenziell kürzerem medianen Überleben von 19,5 Monaten verglichen mit 32,9 Monaten bei Patientinnen ohne Darmresektion vergesellschaftet ( $p= 0,382$ , Tabelle 22). Ähnlich verhielt es sich mit der Anlage multipler Anastomosen (ohne Anlage einer Anastomose 26,8 Monate versus 27,3 Monate mit einer Anastomose versus 14,9 Monate bei Patienten mit  $\geq 2$  Anastomosen,

$p=0,493$ ). Weder leichte noch schwere Komplikationen waren mit signifikanten Änderungen des Gesamtüberlebens, trotz eines auffälligen numerischen Unterschiedes assoziiert (30,4 Monate ohne versus 19,6 Monate mit leichten Komplikationen,  $p=0,242$ ; 26,8 Monate ohne versus 19,4 Monate mit schweren Komplikationen;  $p=0,905$ ).

## 4. Diskussion

Bei Patientinnen mit der Erstdiagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist die Beteiligung des Darmes ein häufiger Befund. In der Therapie erfordert dies daher oft die Resektion von Teilen des Dünns- und Dickdarms. Am häufigsten werden „en-bloc“-Resektionen von Sigma und Rektum in Verbindung mit den genitalen, tumorös veränderten Organen des kleinen Beckens durchgeführt. In der Literatur wurde die zwar signifikante aber dennoch geringe Zunahme an Komplikationen zu Gunsten einer kompletten Zytoreduktion als akzeptabel eingestuft (Bristow et al., 2009; Clayton et al., 2002; Mourton et al., 2005; Peiretti et al., 2012; Richardson et al., 2006). Aufgrund des offensichtlich deutlichen Überlebensvorteils bei einer kompletten Zytoreduktion (ohne makroskopischen Tumorrest) ist eine randomisierte Studie, die eine Darmresektion gegenüber einer Belassung des Darms bei sichtbarem Tumorbefall vergleicht, aus ethischen Gründen nicht möglich. Aus diesem Grund wurde eine retrospektive Analyse der Patientinnendaten insbesondere bezüglich der Komplikationsraten und des Gesamtüberlebens durchgeführt. Der Stellenwert dieser Analyse ist durch die unterschiedlichen Ausprägungen und Schweregrade der Erkrankung der einzelnen Patientinnen und insbesondere durch den retrospektiven Charakter der Auswertung beeinflusst.

Obwohl die Zahl der Patientinnen mit Tumorrest in den spezialisierten gynäkologisch-onkologischen Zentren deutlich unter 50% liegt (Bristow et al., 2002; Giede et al., 2005), bleiben entweder nicht resezierbare Oberbauchmetastasen oder eine ausgedehnte Peritonealkarzinose ein Hauptgrund für „suboptimales Debulking“ (Kuhn et al., 1998). Das Patientinnenkollektiv mit einem postoperativen Tumorrest weist eine ungünstige Prognose auf, aus diesem Grund ist die Morbidität der chirurgischen Intervention im Hinblick auf deren Indikationsstellung von großer Relevanz.

Hinsichtlich der Patientinneneigenschaften gab es bei den untersuchten Parametern eine nahezu gleichmäßige Verteilung zwischen Patientinnen mit und ohne Darmresektionen, im Gegensatz hierzu waren die Komplikationsraten unterschiedlich.

#### 4.1 Komplikationen in Verbindung mit Darmresektionen

Die Komplikationsraten erwiesen sich als signifikant höher bei den Patientinnen mit Darmresektion. Hier zeigte sich eine nahezu doppelt so hohe Zahl an leichten Komplikationen und dreifach höhere Zahl an schweren Komplikationen. Obwohl alle spezifischen Komplikationsraten höher waren, zeigte sich nur bei schwerem Durchfall (Grad 3-4) eine statistisch signifikante Zunahme (Tabelle 3). Dies ist vermutlich der geringen Fallzahl geschuldet, nachdem wir eine Unterteilung in einzelne Komplikationsarten durchgeführt hatten. Ferner kam es zu signifikant längeren Operationszeiten, Gesamtkrankenhaus-aufenthalten sowie einem vermehrten Verbrauch von Blutprodukten (Tabelle 4). Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Publikationen überein, die einen direkten Vergleich des perioperativen Verlaufs durchführten und über eine signifikant höhere Rate an Sterbefällen, schweren Komplikationen und Anastomoseninsuffizienzen berichteten (Aletti et al., 2006b; Rafii et al., 2012).

#### 4.2 Komplikationen in Verbindung mit „en-bloc“-Resektionen des Darmes

Die Reduktion der Tumormasse nimmt eine entscheidende Rolle ein hinsichtlich der Wirksamkeit der postoperativen Chemotherapie. Dies gilt auch für Patientinnen mit einem „suboptimalen Debulking“ (Barlin et al., 2013; Bristow et al., 1999; Eisenhauer et al., 2008; Winter et al., 2008). Aus diesem Grund verglichen wir die Patientinnen, die eine Darmresektion aufgrund einer „en-bloc“-Resektion der Haupttumormasse (nur „en-bloc“-Resektion des Darmes) benötigten mit den Patientinnen, die eine zusätzliche Darmresektion für die Entfernung des zusätzlichen tumorösen Darmbefalls („en-bloc“-Resektion mit zusätzlicher Darmresektion) erhielten. Bei Patientinnen mit zusätzlicher Darmresektion nach primär durchgeführter „en-bloc“-Resektion („en-bloc“-Resektion mit zusätzlicher Darmresektion) waren die Raten einiger Komplikationsarten signifikant höher (Tabelle 5). Hierbei ist vermutlich die Anzahl der Anastomosen die Ursache für die hohen Komplikationsraten in dieser Gruppe.

In der Literatur ist die Anzahl der Anastomosen als eigenständiger Risikofaktor für schwere Komplikationen ausführlich beschrieben (Salani et al., 2007).

#### 4.3 Komplikationen in Verbindung mit unterschiedlichen Lokalisationen der Darmresektion

Hinsichtlich der Darmresektion an unterschiedlichen Lokalisationen zeigte sich im Hinblick auf die Komplikationen lediglich eine Signifikanz bei der Durchführung von Dünndarmresektion und dem Auftreten eines postoperativen akuten Nierenversagens. Diese Ergebnisse sind jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen nicht aussagekräftig (Tabelle 7).

Die längeren Operationszeiten sowie der höhere Blutverlust und Verabreichung von Fremdblutprodukten bei erweiterter Dünnsowie Dickdarmresektion sowie die längere Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer sind zu erwartende Folgen bei einem erweiterten chirurgischen Eingriff.

#### 4.4 Komplikationsraten in Verbindung mit der Anzahl an Anastomosen

In der Studie von Kalogera et al. (2013) wurde ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen multiplen Darmresektionen und einer höheren Rate an Anastomoseninsuffizienzen gefunden. Bei den 12 in der vorliegenden Studie untersuchten Patientinnen mit 2 oder mehr Anastomosen traten signifikant höhere Raten von postoperativen Anastomoseninsuffizienzen, Sepsis sowie Sterbefällen auf. Die 2 aufgetretenen Sepsisfälle führten beide zum Tod. Beide Patientinnen mit Anastomoseninsuffizienz überlebten. Somit führte bei 5 der 12 Patientinnen mit multiplen Anastomosen der erweiterte chirurgische Eingriff zu lebensbedrohlichen Ereignissen oder sogar zum Tod (Tabelle 9). Die höhere Morbidität in dem Patientinnenkollektiv basiert auf geringen Fallzahlen und spiegelt sich daher nicht in einer statistisch signifikanten Zunahme an schweren Komplikationen wider.

#### 4.5 Komplikationsraten in Verbindung mit der Stomaanlage

Zur Reduzierung des Risikos einer Anastomoseninsuffizienz im Falle von multiplen Anastomosen oder bei erschwerten operativen Bedingungen, wurde die Anlage eines

protektiven Ileo- oder Kolostoma bei einigen Patientinnen vorgenommen. Dieses Verfahren ist bei kolorektalen Karzinomen mit dem Ziel der signifikanten Reduktion der Anastomoseninsuffizienz bekannt (Hüser et al., 2008; Matthiessen et al., 2007). Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist allerdings bisher durch dieses Vorgehen noch kein wesentlicher Vorteil mit Senkung der Rate der Anastomoseninsuffizienz dargestellt worden (Mourton et al., 2005). Hierbei ist es wichtig hervorzuheben, dass die protektive Stomaanlage bei Ovarialkarzinomeingriffen anders als bei kolorektalen Karzinomen bislang nicht in prospektiven und randomisierten Studien untersucht wurde.

Die Daten in Tabelle 11 zeigen, dass es bei Patientinnen mit Darmresektion ohne Stomaanlage zum Auftreten von mehr leichten Komplikationen kam. Hingegen kam es zu einer höheren Komplikationsrate bei den Patientinnen mit einem Ileo- oder Kolostoma. Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass die Fallzahlen der einzelnen Komplikationsarten so gering sind, dass diese kaum zu bewerten sind. Die deutlich längeren Operationszeiten, der erhöhte Blutverlust und die vermehrte Gabe von Transfusionen bei den Patientinnen sind hierbei nicht der Anlage eines Ileo- oder Kolostomas geschuldet. Vielmehr sind diese auf erschwerte operative Bedingungen mit ausgedehnter Tumorlast zurückzuführen, die möglicherweise den Operateur bestärkten, eine Ileo- oder Kolostomie durchzuführen. Basierend auf den vorliegenden Daten kann die Ileo-/Kolostomie nicht als routinemäßiges Verfahren bei der Therapie eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms empfohlen werden. Bei chirurgischen Darmresektionen mit multiplen Anastomosen sollte die Anlage eines Stomas jedoch vom Operateur häufiger in Erwägung gezogen werden, da die Anlage multipler Anastomosen mit einer signifikanten Zunahme der postoperativen Komplikationen vergesellschaftet ist.

Zukünftige prospektive, randomisierte Studien, wie bei dem kolorektalen Karzinom bereits durchgeführt, könnten ein klares Verständnis der Vor- und Nachteile eine Stomaanlage bei Ovarialkarzinom-Patientinnen erbringen.

#### 4.6 Komplikationen in Verbindung mit Lymphadenektomie

Die systematische Lymphadenektomie wurde in der Vergangenheit routinemäßig international und auch in Deutschland entsprechend den Leitlinien durchgeführt, da bisher

nur eine randomisierte prospektive Studie veröffentlicht wurde, die keinen Vorteil in der Gesamtüberlebenszeit für die routinemäßige systematische Lymphadenektomie bei Patientinnen mit primärem Tumor-Debulking zeigte (Panici et al., 2005) .

In einer jüngeren, prospektiv randomisierten multizentrischen AGO-LION-Studie (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie- Lymphadenektomie In Ovarian Neoplasms) wurde allerdings bestätigt, dass die systematische Lymphadenektomie keinen Überlebensvorteil bei den Patientinnen mit klinisch unauffälligen Lymphknoten intraoperativ aufweist (Harter et al., 2017). Somit ist zu vermuten, dass in Zukunft bei fortgeschrittenem Ovariakarzinom dieser Eingriff nicht mehr durchgeführt werden wird. Aus diesem Grund ist die dargestellte, statistisch nicht signifikante Zunahme einiger Komplikationen nicht mehr von klinischer Relevanz (Tabelle 13).

#### 4.7 Komplikationen in Verbindung mit ausgedehnter Oberbauchchirurgie

In den Fällen mit ausgedehnten Oberbauchresektionen fand sich keine signifikante Korrelation in Bezug auf höhere Komplikationsraten (Tabelle 15). Die verwandte Kategorie schließt unterschiedliche Arten von Resektionen ein, die keine homogene Gruppe darstellen und in Bezug auf die Komplikationsarten und -raten sehr unterschiedlich sind. Zudem ist die Interpretation der spezifischen Arten der Oberbauchresektionen aufgrund der geringen Anzahl von Fällen erschwert (Anhang Tabelle 1).

Diese Ergebnisse sind für eine Empfehlung von Behandlungsalgorithmen in Bezug auf erweiterte Oberbauchverfahren nicht ausreichend. Andererseits gibt es in der Literatur überzeugende Berichte, dass Oberbauchresektionen mit einem signifikant verbesserten Überleben bei Patientinnen ohne sichtbare Tumorreste assoziiert sind (Kuhn et al., 1998; Zivanovic et al., 2010; Eisenhauer et al., 2008).



#### 4.8 Komplikationen in Verbindung mit neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie

Obwohl durch die neoadjuvante Chemotherapie der Vorteil eines präoperativen „downstaging“ des Tumors besteht, kann bei einem großen Patientinnenanteil eine komplette Entfernung des Tumors nicht erreicht werden. In der vorliegenden Studie wurden alle diese Patientinnen mit einbezogen (Tabelle 16). Dieser große Anteil an neoadjuvant behandelten Patientinnen spiegelt die präoperative Selektion wider, denn es handelt sich um Patientinnen, bei denen bereits bei Therapieplanung aufgrund der Tumorbesiedelung (u.a. Aszites, Peritonealkarzinose) ein „suboptimales Debulking“ in der Primäroperation erwartet wurde.

Die Behandlungsmethode der neoadjuvanten Chemotherapie ist eine weitgehend anerkannte Therapieoption, die durch eine Rückbildung des Tumors zu einer verbesserten Resektabilität führen soll (Bristow und Chi, 2006; Keyver-Paik et al., 2013; Vergote et al., 2010). Die Behandlung der in dieser Studie untersuchten Patientinnen wurden einem strukturellen Entscheidungs-Algorithmus unterzogen: Bei klinisch und apparativ (Sonographie, Computer-Tomographie) dargestelltem Aszites mit einem Volumen größer 500ml erfolgte die offene Laparoskopie zur histologischen Diagnosesicherung. Bei Bestätigung der Diagnose „Ovarialkarzinom“ erhielten die Patientinnen 2-3 Zyklen einer platin-taxanhaltigen Chemotherapie mit anschließendem Tumor-Debulking, gefolgt von weiteren 3-4 Zyklen Chemotherapie.

Ein wesentlicher Vorteil der neoadjuvanten Chemotherapie, der sich in früheren Studien herausgestellt hat, ist eine Senkung der Morbidität (Bristow et al., 1999; Keyver-Paik et al., 2013; Vergote et al., 2010). Dementsprechend präsentieren sich auch in der untersuchten, neoadjuvanten Behandlungsgruppe signifikant geringere Raten von schweren Komplikationen (Tabelle 16).

Trotz der geringeren Komplikationsrate ist das Gesamtüberleben der neoadjuvant behandelten Patientinnen in dem vorliegenden Kollektiv deutlich geringer als das der adjuvant behandelten Patientinnen. Dies ist vermutlich dadurch zu erklären, dass die neoadjuvant-therapierten Patientinnen aufgrund ihrer vermehrten Tumorausdehnung (Peritonealkarzinose, Aszites) einer Negativ-Selektion entsprechen, die eine ungünstige Tumorbiologie aufweisen, als die adjuvant behandelten Patientinnen, die aufgrund der

geringen Tumorlast als primär operabel eingestuft werden. Die Überlebensdaten stimmen mit den Ergebnissen der PRIMOVAR Studie überein (Pölcher et al., 2009), in der die neoadjuvant behandelten Patientinnen mit makroskopischen Tumorresiduen ein kürzeres progressionsfreies und Gesamtüberlebens als die Patientinnen ohne Resttumor aufwiesen. Von den Autoren dieser Studie wurde daher die Empfehlung ausgesprochen, dass nur die Patientinnen von diesem Behandlungsvorgang profitieren, bei denen in der Intervall-Operation eine komplette Zytoreduktion erreicht werden kann.

Die internationale randomisierten AGO TRUST Studie, welche das Gesamtüberleben nach Durchführung einer Primär-Operation versus Intervalloperation vergleicht, wird in naher Zukunft Informationen hinsichtlich der Sinnhaftigkeit der Verabreichung einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie erbringen. Nach einem 5-Jahres „follow-up“ sind mit prospektiven Ergebnissen dieser Studie im Jahr 2024 zu rechnen (Reuss et al., 2019).

#### 4.9 Komplikationen in Verbindung mit den Nebendiagnosen der Patientinnen

Die Ergebnisse in Tabelle 18 zeigen, dass Patientinnen mit gewissen Nebendiagnosen wie Hypothyreose, Diabetes mellitus Typ 2 und COPD erhöhte Komplikationsraten aufwiesen. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein, in denen Patientinnen mit Komorbiditäten schlechtere Verläufe postoperativ und eine reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen (Jiao et al., 2015; O'Malley et al, 2012). Es findet sich jedoch kein Zusammenhang zwischen den genannten Komplikationen und den ausgewerteten operativen Verfahren, auch hier sind die niedrigen Fallzahlen vermutlich ursächlich. Prädisponierende Charakteristika wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ II, kardiale sowie thrombotische Ereignisse in der Vorgeschichte sind Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen, die Nebendiagnosen sollten daher bei der Indikation zur Operation berücksichtigt werden.

#### 4.10 Komplikationen in Verbindung mit dem Alter der Patientinnen

Hinsichtlich des Alters der Patientinnen konnte in unseren Auswertungen kein wesentlicher Unterschied zwischen den jüngeren Patientinnen (<60 Jahren) und den

älteren Patientinnen ( $\geq 60$  Jahren) und den postoperativen Komplikationsraten festgestellt werden. In einigen Studien wird beschrieben, dass die älteren Patientinnen einen ungünstigeren Verlauf auch in Hinblick auf die Überlebenszeit aufweisen, die Autoren führen dies jedoch auf eine weniger radikale und somit suboptimale Behandlung bei älteren Patientinnen zurück (Fourcadier, 2015; Trillsch, 2013). Das Alter der Patientinnen sollte aufgrund der Komorbiditäten und des gegebenenfalls reduzierten Allgemeinzustandes berücksichtigt werden, das Alter allein ist jedoch kein unabhängiger, signifikanter prognostischer Faktor (Trillsch, 2013; Yoshikawa, 2018) im Hinblick auf den Krankheitsverlauf der Patientinnen und die damit verbundene Gesamtüberlebensrate.

#### 4.11 Schlussfolgerungen im Kontext aktueller Literatur

Zusammenfassend wurden in der vorliegenden Analyse signifikant höhere Komplikationsraten bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und Tumorrest nach Darmresektionen dokumentiert, insbesondere bei multiplen Darmresektionen mit mehr als einer Anastomose. Diese Aussage ist in Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur (Aletti et al., 2006b; Rafii et al., 2012). Das mediane Gesamtüberleben war bei Patientinnen mit Darmresektionen niedriger, als bei Patientinnen ohne Darmresektion, ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen (Medianes Gesamtüberleben: 19,5 versus 32,9 Monaten,  $p = 0,382$ , Tabelle 21). Vor der Veröffentlichung der Metaanalyse von Bristow et al. im Jahr 2002, in der die vollständige Zytoreduktion empfohlen wurde, wurden Tumorreste von weniger als 2 cm als optimales Debulking-Ergebnis betrachtet. Das mediane Gesamtüberleben in Studien mit einer „optimalen“ ( $< 2$  cm) Resektion lag bei 33,9 Monaten, dies entspricht dem Gesamtüberleben der adjuvant therapierten Patientinnen mit Tumorrest aus der vorliegenden Untersuchung (Tabelle 22). Das verminderte mediane Gesamtüberleben bei Patientinnen mit tumorösen Darmbefall wird in früheren retrospektiven Auswertungen ebenfalls beschrieben (Aletti et al., 2006b; Clayton et al., 2002; Gillette-Cloven et al., 2001; Giorda et al., 2014).

In dem vorliegenden Datensatz gibt es keinen Hinweis darauf, dass die ungünstigere Prognose bei Patientinnen mit Darmresektion durch die signifikant höheren

Komplikationsraten bedingt ist, da keine signifikante Korrelation zwischen erhöhten Komplikationsraten und vermindertem Überleben gefunden wurde (Tabelle 22). Die mögliche Erklärung für die deutlich ungünstigere Prognose dieser Patientinnen ist somit die Ausdehnung des Tumorbefalls, welche auf eine aggressivere Tumorbilogie zurückzuführen sein könnte.

Diese Hypothese wird von mehreren Studien unterstützt: In der Studie von Jaeger et al. (2001) wurden Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ohne Tumorrreste, mit Resttumor von <2 cm und mit Resttumor mehr als 2 cm verglichen. Unabhängig vom Erreichen einer vollständigen Zytoreduktion, zeigte sich bei den Patientinnen mit durchgeführter Darmresektion eine verminderte Überlebensrate. Ähnliche Ergebnisse zeigten Giorda et al. (2014), die die Notwendigkeit einer Darmresektion als unabhängigen prognostischen Faktor bei Patientinnen, die einen Resttumor von weniger als 0,5 cm aufwiesen, beschrieben, unabhängig von der Art des chirurgischen Eingriffs.

Eine weitere retrospektive Analyse der GOG (Gynecologic Oncology Group) 182 Studie von Horowitz et al. (2015) mit einer Kohorte von 2655 Patientinnen machte die Beobachtung, dass das Ausmaß der Tumorausdehnung einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patientinnen hat, unabhängig von der postoperativen Resttumorgroße.

Im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung wurden in den oben dargestellten Publikationen Morbidität und Komplikationsraten der Patientinnen nicht mit in die Analyse einbezogen. Unter Berücksichtigung des fraglichen Vorteils für das Überleben der Patientinnen durch Darmresektion sowie der erheblich erhöhten Morbidität in der vorliegenden Analyse, ist zu diskutieren, ob bei Patientinnen, bei denen eine komplette Zytoreduktion nicht erreicht werden kann und die keine Darmresektion für die Entfernung der Haupttumormasse oder eines drohenden Darmverschlusses benötigen, eine Darmresektion durchgeführt werden sollte. Durch die Publikation von Oseledchyk et al. im Jahr 2016 wurde bereits eine erste Folgerung hinsichtlich der Frage nach den Auswirkungen einer erweiterten Primärchirurgie auf suboptimal operierte Patientinnen (Tumorst) mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom gemacht und empfohlen, die operative Vorgehensweise in Bezug auf die Darmresektionen bei Patientinnen mit erhöhter Morbidität individuell zu überdenken um eine Verbesserung des Überlebens der Patientinnen zu erzielen.

Es muss berücksichtigt werden, dass die vorliegenden Ergebnisse durch den Unterschied der Schwere der Erkrankung zwischen den Patientinnen mit und ohne Darmresektion beeinflusst wurden. Zudem stammen die dargestellten Daten aus einer Klinik und sind mit einer multizentrischen Studie lediglich bedingt vergleichbar.

Die der Analyse zugrunde liegenden Behandlungsdaten stammen aus dem Zeitraum zwischen 2002-2013. In der damaligen Behandlungs-Periode wurde bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine Erhaltungstherapie im Sinne einer Anti-VEGF-Antikörpergabe oder eines PARP Inhibitors nicht routinemäßig eingesetzt. Sowohl Bevacizumab als auch PARP-Inhibitoren können bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom mit postoperativem Resttumor die Prognose günstig beeinflussen (González-Martín, 2019; Haunschild und Tewari, 2020; Ray-Coquard et al., 2019). Die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse sollten daher bei einem aktuell behandelten Patientinnen-kollektiv reevaluiert werden.

Trotz des oben genannten Bias kann diese Studie Informationen zu dem perioperativen und postoperativen Verlauf von Patientinnen mit postoperativen Tumorresten liefern. Diese Daten können für den Operateur sowohl bei der intraoperativen Entscheidungsfindung als auch bei der präoperativen Besprechung und Aufklärung der Patientinnen hilfreich sein.

#### 4.12 Fazit

Darmresektionen sind mit einer signifikanten Morbidität verbunden. Aufgrund der Auswertung der vorliegenden Ergebnisse, wird die Einführung einer personalisierten Chirurgie für Patientinnen mit Ovarialkarzinom empfohlen. Nach Entfernung der Haupttumormasse sollte eine ausführliche intraoperative Beurteilung der Durchführbarkeit einer kompletten Zytoreduktion vorgenommen werden. Wenn eine vollständige Zytoreduktion nicht möglich erscheint, sollte der Chirurg von einem radikalen Debulking-Verfahren absehen und sich auf Behandlungsmethoden beschränken, welche sich positiv auf die Lebensqualität und die individuelle Leistungsfähigkeit der Patientinnen auswirken.

## 5. Zusammenfassung

Mehr als die Hälfte der Ovarialkarzinome werden im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, da es sehr spät zu Symptomen kommt. Im Stadium III/IV ist die Ausbreitung in den Bauchraum mit möglichem infiltrativen Wachstum in die Abdominalorgane sehr häufig.

Das Hauptziel der Untersuchung war es herauszufinden, welche Auswirkungen Darmresektionen bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die postoperative Tumorreste aufwiesen (<1 cm) im Hinblick auf die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patientinnen haben. Hierbei wurden die Komplikationsraten, chirurgische und perioperative Parameter der unterschiedlichen Arten von Darmresektionen sowie weitere chirurgische Behandlungsmaßnahmen analysiert. Bei dieser retrospektiven, observatorischen Studie wurden 96 von 287 Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest nach zytoreduktiver Operation identifiziert, die mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom im Zeitraum von 2002-2013 in der Universitätsfrauenklinik Bonn behandelt wurden. Die Analyse zeigt eine signifikant höhere Rate von leichten und schweren Komplikationen bei Patientinnen mit Darmresektion. Bei der Unterteilung in bestimmte Arten der Darmresektion konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Anzahl an leichten und schweren Komplikationsraten festgestellt werden. Hinsichtlich der chirurgischen und perioperativen Parameter zeigten sich bei den Patientinnen bei Durchführung einer Darmresektion längere Operationszeiten, erhöhte Blutverluste, vermehrte Gabe von PRCBs und FFPs und eine verlängerte Aufenthaltsdauer auf der IMC-Station. Entsprechend der erhöhten Komplikationsrate bei stattgehabter Darmresektion konnte eine erhöhte Rate an Anastomoseninsuffizienz festgestellt werden, sowie eine erhöhte Mortalität bei Patientinnen mit mehr als 2 Anastomosen. Nicht signifikant, dennoch verkürzt war das mediane Überleben der Frauen mit Darmresektion.

Die vorliegenden Daten belegen, dass eine Darmresektion nur dann vorgenommen werden sollte, wenn diese die Lebensqualität der Patientinnen postoperativ verbessern kann. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit der Patientinnen ist bei verbleibendem Tumorrest durch die Darmresektion nicht zu erreichen.

## 6. Anhang

### Anhang Tab. 1: Unterschiedliche chirurgische Organresektionen im Bereich des Oberbauches und Beckens

Aufgelistet sind die unterschiedlichen chirurgischen Organresektionen von allen 96 Patientinnen. Zudem werden die Gründe für Dünn-/ Dickdarmresektion dargestellt. Bei den Patientinnen wurde teilweise mehrere der aufgeführten Organeingriffe vorgenommen, sodass die Summe der einzelnen Kategorien nicht der Gesamtanzahl entspricht.

	n	%
<b>Gesamtanzahl</b>	<b>96</b>	
<b>Oberbauch</b>		
Niere	2	2.1
Cholezystektomie	4	4.2
partielle Gastrektomie (partiell)	3	3.1
partielle Hepatektomie (partiell)	2	2.1
Splenektomie	9	9.4
<b>Beckenresektion</b>		
Peritonektomie des kleinen Beckens	88	91.7
Zw erchfeldeperitonelaisierung	21	21.9
Blasenteilresektion	14	14.6
Appendektomie	52	54.2
Salpingo-Oophorektomie	87	90.6
Hysterektomie	75	78.1
<b>Dünndarmresektion</b>		
Ileum	9	9.4
Jejunum	1	1.0
Ileum and Jejunum	1	1.0
<b>Grund der Dünndarmresektion</b>		
Tumorbefall des Mesenteriums	1	1.0
Obstruktion	1	1.0
Tumorknoten am Darm	9	9.4
<b>Dickdarmresektion</b>		
linksseitige Hemikolektomie	3	3.1
Sigma-Rektum-Resektion	28	29.2
erw eiterte rechtsseitige Hemikolektomie	1	1.0
erw eiterte linksseitige Hemikolektomie	3	3.1
Kolektomie	5	5.2
multi-segmental: Zäkum + Sigma	6	6.3
multi-segmental: rechtsseitige Hemikolektomie + Sigma	3	3.1
multi-segmental: erw eiterte rechtsseitige Hemikolektomie + Sigma	2	2.1
<b>Grund der Dickdarmresektion</b>		
Obstruktion	1	1.0
Tumorknoten am Darm	49	51.0

## Anhang Tab. 2: Eigenschaften der Patientinnen in Verbindung mit Darmresektion

Eigenschaften aller Patientinnen (n=96). Diese wurden in Zusammenhang mit der Durchführung einer Darmresektion betrachtet: Patientinnen ohne Darmresektionen (n=41) und Patientinnen mit Darmresektion (n=55). MMMT: Maligne Mesodermale Misch-Tumore.

	keine Darmresektion		Darmresektion		alle		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	p-Wert
Gesamtanzahl	41	100,0	55	100	96	100	
ECOG 0	24	58,5	30	54,5	54	56,3	0,301
ECOG 1	15	36,6	17	30,9	32	33,3	
ECOG 2	2	4,9	8	14,5	10	10,4	
ASA 1	3	7,3	3	5,5	6	6,3	0,931
ASA 2	28	68,3	38	69,1	66	68,8	
ASA 3	10	24,4	14	25,5	24	25	
<b>Histologie:</b>							
epithelial serös	40	97,6	51	92,7	91	94,8	0,674
epithelial muzinös	1	2,4	1	1,8	2	2,1	
MMMT	0	0	1	1,8	1	1	
klarzellig	0	0	1	1,8	1	1	
intestinal	0	0	1	1,8	1	1	
<b>Grading:</b>							
G1	1	2,4	0	0	1	1	0,501
G2	11	26,8	16	29,1	27	28,1	
G3	29	70,7	39	70,9	68	70,8	
<b>FIGO Stadium:</b>							
IIIC	30	73,2	45	81,8	75	78,1	0,311
IV	11	26,8	10	18,2	21	21,9	
<b>positive Lymphknoten:</b>							
keine	21	51,2	22	40	43	44,8	0,274
ja	20	48,8	33	60	53	55,2	
<b>Behandlungsmethode:</b>							
neoadjuvant	31	75,6	41	74,5	72	75	0,905
adjuvant	10	24,4	14	25,5	24	25	
<b>Lymphadenektomie:</b>							
keine Lymphadenektomie	8	19,5	15	27,3	23	24	0,242
Lymphknotenproben + klinisch auffällige Lymphknoten	8	19,5	16	29,1	24	25	
systematische Lymphadenektomie	25	61	24	43,6	49	51	



### Anhang Tab. 3: Eigenschaften der Patientinnen in Verbindung mit der Art der Darmresektion

Eigenschaften aller Patientinnen (n = 96). Diese wurden in Zusammenhang mit der Durchführung von „en-bloc“- Darmresektionen betrachtet: keine Darmresektion (n=41), Nicht-„en-bloc“-Resektion Darmresektion (Darmresektion separat von der Haupttumormasse, n=29), nur „en-bloc“-Resektion des Darmes (Darmresektion mit gleichzeitiger Entfernung der Haupttumormasse, n=22) und Patientinnen mit en-bloc“-Resektion mit zusätzlicher Darmresektion (zusätzliche Darmresektion neben der Entfernung der Haupttumormasse, n=4). MMT: Maligne Mesodermale Misch-Tumore.

	keine Darmresektion		Nicht-„en-bloc“-Resektion Darmresektion		nur „en-bloc“-Resektion des Darmes		„en-bloc“-Resektion mit zusätzlicher Darmresektion		alle		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Gesamtanzahl	41	100,0	29	100,0	22	100,0	4	100,0	96	100,0	
ECOG 0	24	58,5	14	48,3	12	54,5	4	100,0	54	56,3	0,075
ECOG 1	15	36,6	8	27,6	9	40,9	0	0,0	32	33,3	
ECOG 2	2	4,9	7	24,1	1	4,5	0	0,0	10	10,4	
ASA 1	3	7,3	0	0,0	2	9,1	1	25,0	6	6,3	0,456
ASA 2	28	68,3	21	72,4	14	63,6	3	75,0	66	68,8	
ASA 3	10	24,4	8	27,6	6	27,3	0	0,0	24	25,0	
<b>Histologie:</b>											
epithelial serös	40	97,6	25	86,2	22	100,0	4	100,0	91	94,8	0,778
epithelial muzinös	1	2,4	1	3,4	0	0,0	0	0,0	2	2,1	
MMMT	0	0,0	1	3,4	0	0,0	0	0,0	1	1,0	
klarzellig	0	0,0	1	3,4	0	0,0	0	0,0	1	1,0	
intestinal	0	0,0	1	3,4	0	0,0	0	0,0	1	1,0	
<b>Grading:</b>											
G1	1	2,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,0	0,592
G2	11	26,8	11	37,9	5	22,7	0	0,0	27	28,1	
G3	29	70,7	18	62,1	17	77,3	4	100,0	68	70,8	
<b>FIGO Stadium:</b>											
IIIC	30	73,2	24	82,8	19	86,4	2	50,0	75	78,1	0,298
IV	11	26,8	5	17,2	3	13,6	2	50,0	21	21,9	
<b>positive Lymphknoten:</b>											
keine	21	51,2	12	41,4	9	40,9	1	25,0	43	44,8	0,662
ja	20	48,8	17	58,6	13	59,1	3	75,0	53	55,2	
<b>Behandlungsmethode:</b>											
neoadjuvant	31	75,6	22	75,9	15	68,2	4	100,0	72	75,0	0,594
adjuvant	10	24,4	7	24,1	7	31,8	0	0,0	24	25,0	
<b>Lymphadenektomie:</b>											
keine Lymphadenektomie	8	19,5	9	31,0	6	27,3	0	0,0	23	24,0	0,289
Lymphknotenproben + klinisch auffällige Lymphknoten	8	19,5	10	34,5	4	18,2	2	50,0	24	25,0	
systematische Lymphadenektomie	25	61,0	10	34,5	12	54,5	2	50,0	49	51,0	

## Anhang Tab. 4: Eigenschaften der Patientinnen in Verbindung mit unterschiedlichen Lokalisationen der Darmresektion

Eigenschaften aller Patientinnen (n=96). Diese wurden in Zusammenhang mit unterschiedlichen Lokalisationen der Darmresektion betrachtet: keine Darmresektion (n=41), Dünndarmresektion (n=4), Dickdarmresektion (n=45) und Patientinnen mit Dünn- und Dickdarmresektion (n=6). MMMT: Maligne Mesodermale Misch-Tumore.

	keine		Dünndarm		Dickdarm		Dünn- und Dickdarm		alle		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p-Wert
Gesamtanzahl	41	100,0	4	100,0	45	100,0	6	100,0	96	100,0	
ECOG 0	24	58,5	2	50,0	25	55,6	3	50,0	54	56,3	0,406
ECOG 1	15	36,6	2	50,0	14	31,1	1	16,7	32	33,3	
ECOG 2	2	4,9	0	0,0	6	13,3	2	33,3	10	10,4	
ASA 1	3	7,3	0	0,0	3	6,7	0	0,0	6	6,3	0,805
ASA 2	28	68,3	4	100,0	29	64,4	5	83,3	66	68,8	
ASA 3	10	24,4	0	0,0	13	28,9	1	16,7	24	25,0	
<b>Histologie:</b>											
epithelial serös	40	97,6	2	50,0	43	95,6	6	100,0	91	94,8	<0,001
epithelial muzinös	1	2,4	0	0,0	1	2,2	0	0,0	2	2,1	
MMMT	0	0,0	0	0,0	1	2,2	0	0,0	1	1,0	
klarzellig	0	0,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0	1	1,0	
intestinal	0	0,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0	1	1,0	
<b>Grading:</b>											
G1	1	2,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,0	0,923
G2	11	26,8	1	25,0	14	31,1	1	16,7	27	28,1	
G3	29	70,7	3	75,0	31	68,9	5	83,3	68	70,8	
<b>FIGO Stadium:</b>											
IIIC	30	73,2	2	50,0	38	84,4	5	83,3	75	78,1	0,310
IV	11	26,8	2	50,0	7	15,6	1	16,7	21	21,9	
<b>positive Lymphknoten:</b>											
keine	21	51,2	2	50,0	18	40,0	2	33,3	43	44,8	0,690
ja	20	48,8	2	50,0	27	60,0	4	66,7	53	55,2	
<b>Behandlungsmethode:</b>											
neoadjuvant	31	75,6	2	50,0	34	75,6	5	83,3	72	75,0	0,666
adjuvant	10	24,4	2	50,0	11	24,4	1	16,7	24	25,0	
<b>Lymphadenektomie:</b>											
keine Lymphadenektomie	8	19,5	1	25,0	11	24,4	3	50,0	23	24,0	0,442
Lymphknotenproben + klinisch auffällige Lymphknoten	8	19,5	2	50,0	13	28,9	1	16,7	24	25,0	
systematische Lymphadenektomie	25	61,0	1	25,0	21	46,7	2	33,3	49	51,0	

## Anhang Tab. 5: Eigenschaften der Patientinnen in Verbindung mit der Anzahl von Anastomosen

Eigenschaften aller Patientinnen (n=96). Diese wurden im Zusammenhang mit verschiedenen Untergruppen betrachtet: Patientinnen ohne Anastomose (n=45, davon n=41 ohne Darmresektion und n=4 mit Darmresektion und Anlage eines Stomas), mit 1er Anastomose (n=39) und mit  $\geq 2$  Anastomosen (n=12). MMMT: Maligne Mesodermale Misch-Tumore.

	keine		1 Anastomose		$\geq 2$ Anastomosen		alle		
	n	%	n	%	n	%	n	%	p-Wert
Gesamtanzahl	45	100,0	39	100,0	12	100,0	96	100,0	
ECOG 0	26	57,8	21	53,8	7	58,3	54	56,3	<u>0,001</u>
ECOG 1	17	37,8	15	38,5	0	0,0	32	33,3	
ECOG 2	2	4,4	3	7,7	5	41,7	10	10,4	
ASA 1	3	6,7	2	5,1	1	8,3	6	6,3	0,969
ASA 2	32	71,1	26	66,7	8	66,7	66	68,8	
ASA 3	10	22,2	11	28,2	3	25,0	24	25,0	
<b>Histologie:</b>									
epithelial serös	44	97,8	35	89,7	12	100,0	91	94,8	0,772
epithelial muzinös	1	2,2	1	2,6	0	0,0	2	2,1	
MMMT	0	0,0	1	2,6	0	0,0	1	1,0	
klarzellig	0	0,0	1	2,6	0	0,0	1	1,0	
intestinal	0	0,0	1	2,6	0	0,0	1	1,0	
<b>Grading:</b>									
G1	1	2,2	0	0,0	0	0,0	1	1,0	0,833
G2	13	28,9	10	25,6	4	33,3	27	28,1	
G3	31	68,9	29	74,4	8	66,7	68	70,8	
<b>FIGO Stadium:</b>									
IIIC	33	73,3	33	84,6	9	75,0	75	78,1	0,442
IV	12	26,7	6	15,4	3	25,0	21	21,9	
<b>positive Lymphknoten:</b>									
keine	23	51,1	17	43,6	3	25,0	43	44,8	0,266
ja	22	48,9	22	56,4	9	75,0	53	55,2	
<b>Behandlungsmethode:</b>									
neoadjuvant	33	73,3	29	74,4	10	83,3	72	75,0	0,771
adjuvant	12	26,7	10	25,6	2	16,7	24	25,0	
<b>Lymphadenektomie:</b>									
keine Lymphadenektomie	10	22,2	10	25,6	3	25,0	23	24,0	0,908
Lymphknotenproben + klinisch auffällige Lymphknoten	10	22,2	10	25,6	4	33,3	24	25,0	
systematische Lymphadenektomie	25	55,6	19	48,7	5	41,7	49	51,0	

## Anhang Tab. 6: Eigenschaften der Patientinnen in Verbindung mit der Anlage eines Stomas

Eigenschaften aller Patientinnen (n=96). Diese wurden im Zusammenhang mit verschiedenen Untergruppen betrachtet: ohne Darmresektionen (n=41), Patientinnen mit Darmresektion ohne Stomaanlage (n=47) und mit Stomaanlage (n=8). MMT: Maligne Mesodermale Misch-Tumore.

	keine		Darmresektion/ kein Stoma		Darmresektion/ Stoma		alle		
	n	%	n	%	n	%	n	%	p-Wert
Gesamtanzahl	41	100,0	47	100,0	8	100,0	96	100,0	
ECOG 0	24	58,5	26	55,3	4	50,0	54	56,3	0,476
ECOG 1	15	36,6	15	31,9	2	25,0	32	33,3	
ECOG 2	2	4,9	6	12,8	2	25,0	10	10,4	
ASA 1	3	6,7	2	4,3	1	12,5	6	6,3	0,815
ASA 2	28	62,2	32	68,1	6	75,0	66	68,8	
ASA 3	10	22,2	13	27,7	1	12,5	24	25,0	
<b>Histologie:</b>								0,0	
epithelial serös	40	88,9	43	91,5	8	100,0	91	94,8	0,905
epithelial muzinös	1	2,2	1	2,1	0	0,0	2	2,1	
MMMT	0	0,0	1	2,1	0	0,0	1	1,0	
klarzellig	0	0,0	1	2,1	0	0,0	1	1,0	
intestinal	0	0,0	1	2,1	0	0,0	1	1,0	
<b>Grading:</b>								0,0	
G1	1	2,2	0	0,0	0	0,0	1	1,0	0,615
G2	11	24,4	15	31,9	1	12,5	27	28,1	
G3	29	64,4	32	68,1	7	87,5	68	70,8	
<b>FIGO Stadium:</b>		0,0		0,0		0,0		0,0	
IIIC	30	66,7	39	83,0	6	75,0	75	78,1	0,527
IV	11	24,4	8	17,0	2	25,0	21	21,9	
<b>positive Lymphknoten:</b>		0,0		0,0		0,0		0,0	
keine	21	46,7	21	44,7	1	12,5	43	44,8	0,131
ja	20	44,4	26	55,3	7	87,5	53	55,2	
<b>Behandlungsmethode:</b>								0,0	
neoadjuvant	31	68,9	38	80,9	3	37,5	72	75,0	0,032
adjuvant	10	22,2	9	19,1	5	62,5	24	25,0	
<b>Lymphadenektomie:</b>		0,0						0,0	
keine Lymphadenektomie	8	17,8	13	27,7	2	25,0	23	24,0	0,274
Lymphknotenproben + klinisch auffällige Lymphknoten	8	17,8	12	25,5	4	50,0	24	25,0	
systematische Lymphadenektomie	25	55,6	22	46,8	2	25,0	49	51,0	

## Anhang Tab. 7: Eigenschaften der Patientinnen in Verbindung mit Lymphadenektomie

Eigenschaften aller Patientinnen (n=96). Diese wurden im Zusammenhang mit verschiedenen Untergruppen betrachtet: Patientinnen ohne Lymphadenektomie (n=23), Lymphknotenprobe oder Resektion von klinisch auffälligen Lymphknoten (n=24) oder Patientinnen mit einer kompletten systematischen Lymphadenektomie (n=49). MMT: Maligne Mesodermale Misch-Tumore.

	keine		Lymphknoten- proben/ Entnahme von klinisch auffälligen Lymphknoten		systematische Lymphaden- ektomie		alle	p-Wert
	n	%	n	%	n	%	n	
Gesamtanzahl	23	100,0	24	100,0	49	100,0	96	
ECOG 0	12	52,2	14	58,3	28	57,1	54	0,688
ECOG 1	7	30,4	9	37,5	16	32,7	32	
ECOG 2	4	17,4	1	4,2	5	10,2	10	
ASA 1	0	0,0	2	8,3	4	8,2	6	<u>&lt;0,001</u>
ASA 2	9	39,1	18	75,0	39	79,6	66	
ASA 3	14	60,9	4	16,7	6	12,2	24	
<b>Histologie:</b>								
epithelial serös	22	95,7	22	91,7	47	95,9	91	0,532
epithelial muzinös	1	4,3	1	4,2	0	0,0	2	
MMMT	0	0,0	0	0,0	1	2,0	1	
klarzellig	0	0,0	0	0,0	1	2,0	1	
intestinal	0	0,0	1	4,2	0	0,0	1	
<b>Grading:</b>								
G1	0	0,0	1	4,2	0	0,0	1	0,262
G2	9	39,1	7	29,2	11	22,4	27	
G3	14	60,9	16	66,7	38	77,6	68	
<b>FIGO Stadium:</b>								
IIIC	17	73,9	17	70,8	41	83,7	75	0,393
IV	6	26,1	7	29,2	8	16,3	21	
<b>Behandlungs- methode:</b>								
neoadjuvant	21	91,3	17	70,8	34	69,4	72	0,116
adjuvant	2	8,7	7	29,2	15	30,6	24	
<b>Nebendiagnosen:</b>								
art. Hypertension	15	65,2	12	50,0	16	32,7	43	<u>0,029</u>
Thrombophilie oder Vorgeschichte einer schweren Thrombose/ Embolie	2	8,7	6	25,0	1	2,0	9	<u>0,007</u>

## Anhang Tab. 8: Eigenschaften der Patientinnen in Verbindung mit der Behandlungsmethode (Chemotherapie)

Eigenschaften aller Patientinnen (n=96). Diese wurden im Zusammenhang mit den verschiedenen Behandlungsmethoden betrachtet: neoadjuvant (n=72) und adjuvante Chemotherapie (n=24).

	neoadjuvant		adjuvant		alle		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
Gesamtanzahl	72	100,0	24	100,0	96	100,0	
ECOG 0	41	56,9	13	54,2	54	56,3	0,924
ECOG 1	24	33,3	8	33,3	32	33,3	
ECOG 2	7	9,7	3	12,5	10	10,4	
ASA 1	4	5,6	2	8,3	6	6,3	0,793
ASA 2	49	68,1	17	70,8	66	68,8	
ASA 3	19	26,4	5	20,8	24	25,0	
<b>Histologie:</b>							
epithelial serös	71	98,6	20	83,3	91	94,8	<u>0,012</u>
epithelial muzinös	0	0,0	2	8,3	2	2,1	
MMMT	1	1,4	0	0,0	1	1,0	
klarzellig	0	0,0	1	4,2	1	1,0	
intestinal	0	0,0	1	4,2	1	1,0	
<b>Grading:</b>							
G1	1	1,4	0	0,0	1	1,0	<u>0,034</u>
G2	25	34,7	2	8,3	27	28,1	
G3	46	63,9	22	91,7	68	70,8	
<b>FIGO Stadium:</b>							
IIIC	56	77,8	19	79,2	75	78,1	0,887
IV	16	22,2	5	20,8	21	21,9	
<b>Lymphknoten:</b>							
negative Lymphknoten	36	50,0	7	29,2	43	44,8	0,075
positive Lymphknoten	36	50,0	17	70,8	53	55,2	
<b>Lymphadenektomie:</b>							
keine Lymphadenektomie	21	29,2	2	8,3	23	24,0	0,116
Lymphknotenproben + klinisch auffällige Lymphknoten	17	23,6	7	29,2	24	25,0	
systematische Lymphadenektomie	34	47,2	15	62,5	49	51,0	

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland nach Robert Koch-Institut, „Krebs in Deutschland, Eierstöcke“	10
Abbildung 2: Stadieneinteilung der Tumoren des Ovars nach TNM- und FIGO-Klassifikation	17
Abbildung 3: Strukturelles Vorgehen bei Verdacht auf einen malignen Ovarialtumor	21
Abbildung 4: Konsens-basierte Empfehlung für ein optimales Staging bei Ovarialkarzinom	23

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gradeinteilung der peri- und postoperativen Komplikationen	41
Tabelle 2: Patientinneneigenschaften der Studiengruppe und Angabe der unterschiedlichen Operationsformen	45
Tabelle 3: Komplikationen in Verbindung mit Darmresektionen	48
Tabelle 4: Chirurgische und perioperative Parameter in Verbindung mit und ohne Darmresektionen	49
Tabelle 5: Komplikationen in Verbindung mit der Durchführung von Nicht-„en-bloc“-Resektion Darmresektion, nur „en-bloc“-Resektion des Darmes oder „en-bloc“-Resektion mit zusätzlicher Darmresektion	51
Tabelle 6: Chirurgische und perioperative Parameter in Verbindung mit der Durchführung von „en-bloc“ Darmresektionen	52
Tabelle 7: Komplikationen in Verbindung mit unterschiedlichen Lokalisationen der Darmresektion	54
Tabelle 8: Chirurgische und perioperative Parameter in Verbindung mit unterschiedlichen Lokalisationen der Darmresektion	55
Tabelle 9: Postoperative Komplikationen in Verbindung mit der Anzahl an Anastomosen	57
Tabelle 10: Chirurgische und perioperative Parameter in Verbindung mit der Anzahl an Anastomosen	58
Tabelle 11: Postoperative Komplikationen in Verbindung mit der Anlage eines Ileo- oder Kolostoma nach Darmresektion	60
Tabelle 12: Chirurgische und perioperative Parameter in Verbindung mit der Anlage eines Ileo- oder Kolostoma nach Darmresektion	61
Tabelle 13: Komplikationen in Verbindung mit Lymphadenektomie	63



Tabelle 14: Chirurgische und perioperative Parameter in Verbindung mit Lymphadenektomie	64
Tabelle 15: Komplikationen in Verbindung mit Eingriffen bei ausgedehnter Oberbauchchirurgie	66
Tabelle 16: Komplikationen in Verbindung mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie	68
Tabelle 17: Chirurgische und perioperative Parameter in Verbindung mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie	69
Tabelle 18: Komplikationsraten in Verbindung mit den Nebendiagnosen der Patientinnen	70
Tabelle 19: Chirurgische und postoperative Parameter in Verbindung mit den Nebendiagnosen der Patientinnen	71
Tabelle 20: Komplikationen in Verbindung mit dem Alter der Patientinnen	72
Tabelle 21: Korrelationsanalyse	73
Tabelle 22: Medianes Überleben	74

## 9. Literaturverzeichnis

Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Onco* 2015; 139: 10-16

Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, Podratz KC, Cliby WA. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006a; 107: 77-85

Aletti GD, Podratz KC, Jones MB, Cliby, WA. Role of rectosigmoidectomy and stripping of pelvic peritoneum in outcomes of patients with advanced ovarian cancer. *J Am Coll Surg* 2006b; 203: 521-526

Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, Dobrovic A, Birrer MJ, Webb PM, Stewart C, Friedlander M, Fox S, Bowtell D, Mitchell G. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2654-2663

Baltzer J, Friese K, Graf M, Wolff F. *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe: Das komplette Praxiswissen in einem Band*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2004

Barlin JN, Long KC, Tanner EJ, Gardner GJ, Leitao MM Jr, Levine DA, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Chi, DS. Optimal ( $\leq 1$  cm) but visible residual disease: is extensive debulking warranted? *Gynecol Oncol* 2013; 130: 284-288

Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371: 303-314

Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H. *Pathologie*. München: Elsevier Verlag GmbH, 2012

Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A. Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme, 2008

Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1070-1076

Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 278-287

Bristow RE, Peiretti M, Gerardi M, Zanagnolo V, Ueda S, Diaz-Montes T, Giuntoli RL 2nd, Maggioni A. Secondary cytoreductive surgery including rectosigmoid colectomy for recurrent ovarian cancer: Operative technique and clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 173-177

Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-1259

Bühling KJ, Friedmann W. Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe. München: Elsevier Verlag GmbH, 2009

Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-2483

Burges A, Schmalfeldt B. Ovarian Cancer: Diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt* 2011; 108: 635-641

Chan JK, Urban R, Cheung MK, Osann K, Shin JY, Husain A, Teng NN, Kapp DS, Berek JS, Leiserowitz, GS. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *Br J Cancer* 2006; 95: 1314-1320

Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Hensley M, Barakat RR. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecologic Oncology* 2006; 103: 559-564

Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, Hoskins WJ. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 532-537

Clayton, RD, Obermair A, Hammond IG, Leung YC, McCartney AJ. The Western Australian experience of the use of en bloc resection of ovarian cancer with concomitant rectosigmoid colectomy. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 53-57

Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8802-8811

Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-213

Du Bois A, Neijt JP, Thigpen JT. First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care? *Ann Oncol* 1999; 10: 35-41

Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234-1244

Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Aghajanian C, Barakat RR, Chi, DS. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 276-281

Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 103-108

Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WM, Pisani AL, Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 390-396

Feige A, Rempe A, Würfel W, Jawny J, Rhode A. *Frauenheilkunde: Fortpflanzungsmedizin, Geburtsmedizin, Onkologie, Psychosomatik*. München: Elsevier Verlag GmbH, 2006

Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Recurrent epithelial ovarian cancer: an update on treatment. *Oncology (Williston Park)* 2013; 27: 288-294, 298

Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, Harter P, Mahner S, Querleu D, Chiva L, Gabra H, Colombo N, du Bois A. Value of Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: A European Perspective. *J Clin Oncol* 2017; 35: 587-590

Fourcadier E, Trétarre B, Gras-Aygon C, Ecarnot F, Daurès JP, Bessaoud F. Under-treatment of elderly patients with ovarian cancer: a population based study. *BMC Cancer* 2015; 15: 937

Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, Oza A, Hirte HW, Bryson P. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2007; 14: 195-208

Gätje R, Debus G, Schuhmacher I, Lato K, Sängler N, Eberle C, Scholz C, Lübke M, Solbach C, Muschel K, Kissler S, Siedentopf F, Weißenbacher T. *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2015

Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 447-461

Gillette-Cloven N, Burger RA, Monk BJ, McMeekin DS, Vasilev S, DiSaia PJ, Kohler MF. Bowel resection at the time of primary cytoreduction for epithelial ovarian cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 626-632

Giorda G, Gadducci A, Lucia E, Sorio R, Bounous VE, Sopracordevole F, Tinelli A, Baldassarre G, Campagnutta E. Prognostic role of bowel involvement in optimally cytoreduced advanced ovarian cancer: a retrospective study. *J Ovarian Res* 2014; 7: 72

González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O'Ceirbhail RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ, PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2391-2402

Hamilton CA, Miller A, Miller C, Krivak TC, Farley JH, Chernofsky MR, Stany MP, Rose GS, Markman M, Ozols RF, Armstrong DK, Maxwell GL. The impact of disease distribution on survival in patients with stage III epithelial ovarian cancer cytoreduced to microscopic residual: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 521-526

Harter P, Sehouli P, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Landoni F, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Wagner UAG, Du Bois A. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms - A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 5500-5550

Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Aletti G, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Scambia G, Greggi S, Hilpert F, Hasenburg A, Hillemanns P, Giorda G, von Leffern I, Schade-Brittinger C, Wagner U, du Bois A. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med* 2019; 380: 822-832

Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, Mahner S, Vergote I, Reinthaller A, Burges A, Hanker L, Pölcher M, Kurzeder C, Canzler U, Petry KU, Obermair A, Petru E, Schmalfeldt B, Lorusso D, du Bois A. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup

Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 289-295

Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, Mosgaard BJ, Selle F, Guyon F, Pomel C, Lécuru F, Zang R, Avall-Lundqvist E, Kim JW, Ponce J, Raspagliesi F, Kristensen G, Classe JM, Hillemanns P, Jensen P, Hasenburg A, Ghaem-Maghami S, Mirza MR, Lund B, Reinthaller A, Santaballa A, Olaitan A, Hilpert F, du Bois A, DESKTOP III Investigators. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385(23): 2123-2131

Haunschild CE, Tewari KS. Bevacizumab use in the frontline, maintenance and recurrent settings for ovarian cancer. *Future Oncol* 2020; 16(7): 225-246

Hiddemann W, Bartram C. *Die Onkologie: Teil 2*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010

Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, Hamilton CA, Krivak TC, Maxwell GL. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol* 2015; 33: 937-943

Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 159-166

Hüser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, Friess H. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008; 248: 52-60

Jaeger W, Ackermann S, Kessler H, Katalinic A, Lang N. The effect of bowel resection on survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 286-291

Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 183-203.

Jiao YS, Gong TT, Wang YL, Wu QJ. Comorbidity and survival among women with ovarian cancer: evidence from prospective studies. *Sci Rep* 2015; 5: 11720

Kalogera E, Dowdy SC, Mariani A, Weaver AL, Aletti G, Bakkum-Gamez JN, Cliby WA. Multiple large bowel resections: potential risk factor for anastomotic leak. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 213-218

Kaufmann M, Costa S, Scharl A. *Die Gynäkologie*. Berlin - Heidelberg: Springer Verlag, 2013

Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, 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 AM. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 249-257

Keyver-Paik MD, Zivanovic O, Rudlowski C, Höller T, Wolfgarten M, Kübler K, Schröder L, Mallmann MR, Pölcher M, Kuhn W. Interval debulking surgery in patients with Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage IIIC and IV ovarian cancer. *Onkologie* 2013; 36: 324-332

Kiechle M. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. München: Elsevier GmbH, 2011

Kim S, Han Y, Kim SI., Kim HS, Kim SJ, Song YS. Tumor evolution and chemoresistance in ovarian cancer. *NPJ Precis Oncol* 2018; 2: 20

Kreienberg R, Du Bois A, Pfisterer J, Schindelmann S, Schmalfeldt B. *Management des Ovarialkarzinoms - Interdisziplinäres Vorgehen*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009

Kuhn W, Florack G, Roder J, Schmalfeldt B, Pache L, Rust G, Ulm K, Spathe K, Jänicke F, Siewert JR, Graeff H. The influence of upper abdominal surgery on perioperative morbidity and mortality in patients with advanced ovarian cancer FIGO III and FIGO IV. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 56-63

Kuhn W, Possinger K, Willich N. *Gynäkologische Malignome. Tumorthherapie und Nachsorge bei Mammamalignomen und Genitalmalignomen*. München: Zuckschwerdt Verlag, 2012



Kuhn W, Rutke S, Spathe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B, Pachyn D, Graeff, H. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2585-2591

Lalwani N, Prasad SR, Vikram R, Shanbhogue AK, Huettner PC, Fasih N. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiographics* 2011; 31: 625-646.

Latif NA, Hummel CS, Zhang X, Giuntoli RL 2nd, Morgan MA, Burger RA, Simpkins F, Kim SH, Schmitz K, Ko EM. Ovarian cancer debulking by gynecologic oncologists alone versus multidisciplinary surgical specialties: Is there a difference in outcomes? *Gynecol Oncol* 2016; 141: 171

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2021: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.0. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/> (Zugriffsdatum: 25.03.2022)

Liu MX, Chan DW, Ngan HYS. Mechanisms of Chemoresistance in Human Ovarian Cancer at a Glance. *Gynecol Obstet* 2012; 2: 104-107

Makar AP, Tropé CG, Tummers P, Denys H, Vandecasteele K. Advanced Ovarian Cancer: Primary or Interval Debulking? Five Categories of Patients in View of the Results of Randomized Trials and Tumor Biology: Primary Debulking Surgery and Interval Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer. *Oncologist* 2016; 21: 745-754

Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, Jones W, Almadrones L, Lewis JL. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9: 389-393

Matthiessen P, Hallböök O, Rutegard J, Simert G, Sjødahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 246: 207-214

Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisianskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2495-2505

Mourton SM, Temple LK, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Sonoda Y, Bochner BH, Chi DS. Morbidity of resectosigmoid resection and primary anastomosis in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 608-614

National cancer institute, 2022: Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (Zugriffsdatum: 15.06.2022)

Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Sevin BU, Penalver M, Steren A. National survey of ovarian carcinoma. VI. Critical assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system. *Cancer* 1993; 72: 3007-3011

O'Malley CD, Shema SJ, Cress RD, Bauer K, Kahn AR, Schymura MJ, Wike JM, Stewart SL. The implications of age and comorbidity on survival following epithelial ovarian cancer: summary and results from a Centers for Disease Control and Prevention study. *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21: 887-894

Oseledchik A, Hunold LE, Mallmann MR, Domröse CM, Abramian A, Debald M, Kaiser C, Kiefer N, Putensen C, Pantelis D, Fimmers R, Kuhn W, Schäfer N, Keyver-Paik MD. Impact of extended primary surgery on suboptimally operable patients with advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 5: 873-883

Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. Systematic lymphadenectomy in ovarian cancer at second-look surgery: a randomised clinical trial. *Br J Cancer* 2005; 97: 560-566

Peiretti M, Bristow RE, Zapardiel I, Gerardi M, Zanagnolo V, Biffi R, Landoni F, Bocciolone L, Aletti GD, Maggioni A. Ectosigmoid resection at the time of primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. A multi-center analysis of surgical and oncological outcomes. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 220-223

Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, 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, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-2496

Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli OR. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. Berlin - Heidelberg: Springer-Verlag, 2014

Pölcher M, Mahner S, Ortmann O, Hilfrich J, Diedrich K, Breitbach GP, 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). *Oncol Rep* 2009; 22: 605-613

Pölcher M, Schmalfeldt B, Florack G, Kalff J, Kuhn W. Ovarialkarzinom. in: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, Hrsg. *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie*. Berlin - Heidelberg: Springer Verlag, 2010: 887-902

Powell CB, Swisher EM, Cass I, McLennan J, Norquist B, Garcia RL, Lester J, Karlan BY, Chen L. Long term follow up of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with unsuspected neoplasia identified at risk reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 364-371

Puls LE, Duniho T, Hunter JE, Kryscio R, Blackhurst D, Gallion H. The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 109-112

Rafii A, Stoeckle E, Jean-Laurent M, Ferron G, Morice P, Houvenaeghel G, Lecuru F, Leblanc E, Querleu D. Multi-center evaluation of post-operative morbidity and mortality after optimal cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *PLoS One* 2012; 7: e39415

Raja FA, Counsell N, Colombo N, Pfisterer J, du Bois A, Parmar MK, Vergote IB, Gonzalez-Martin A, Alberts DS, Plante M, Torri V, Ledermann JA. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol* 2013; 24: 3028-3034

Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F, Sehouli J, Lorusso D, Guerra Alía EM, Reinthaller A, Nagao S, Lefeuvre-Plesse C, Canzler U, Scambia G, Lortholary A, Marmé F, Combe P, de Gregorio N, Rodrigues M, Buderath P, Dubot C, Burges A, You B, Pujade-Lauraine E, Harter P, PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019, 381: 2416-2428

Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 80-87

Reuss A, du Bois A, Harter P, Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, Guyon F, Gregg S, Mosgaard BJ, Reinthaller A, Hilpert F, Schade-Brittinger C, Chi DS, Mahner S. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 1327-1331

Richardson DL, Mariani A, Cliby WA. Risk factors for anastomotic leak after recto-sigmoid resection for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 667-672

Robert Koch-Institut, 2021: Krebs in Deutschland für 2017/2018. Eierstockkrebs. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/kid\\_2021\\_c56\\_eierstoecke.pdf;jsessionid=4A64202B537C550A82E0FB5AD34FA24D.internet081?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c56_eierstoecke.pdf;jsessionid=4A64202B537C550A82E0FB5AD34FA24D.internet081?__blob=publicationFile) (Zugriffsdatum: 27.12.2021)

Salani R, Zahurak ML, Santillan A, Giuntoli RL 2nd, Bristow RE. Survival impact of multiple bowel resections in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a case-control study. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 495-499

Sehouli, J. Charité Universitätsmedizin Berlin, Habilitationsschrift, 2004: Multimodales Management maligner Ovarialtumore. <https://edoc.hu-berlin.de/bitstream/handle/18452/14612/Sehouli.pdf?sequence=1> (Zugriffsdatum: 22.09.2019)

Szender JB, Grzankowski KS, Frederick PJ, Moysich K, Odunsi KO, Lele SB. Surgical specialty affects the risk of postoperative complications in ovarian cancer: An analysis of the ACS-NSQIP datasets. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 162

Trillsch F, Woelber L, Eulenburg C, Braicu I, Lambrechts S, Chekerov R, van Nieuwenhuysen E, Speiser P, Zeimet A, Castillo-Tong DC, Concin N, Zeillinger R, Vergote I, Mahner S, Sehouli J. Treatment reality in elderly patients with advanced ovarian cancer: a prospective analysis of the OVCAD consortium. *J Ovarian Res* 2013; 6: 42

Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, Casado A. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 982-987

Uhl B, Brunnert K, Krause M, Lehmannski M, Wunsch M. *OP-Manual Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 2013

Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-953

Weyerstahl T, Stauber M. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2013

Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3621-3627

Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, Rubin SC, Muggia F, McGuire WP. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 83-89

Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, Dizon DS, Kash JJ, Meyer LA, Moore KN, Olawaiye AB, Oldham J, Salani R, Sparacio D, Tew WP, Vergote I, Edelson MI. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced

Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3460-3473

Yoshikawa K, Fukuda T, Uemura R, Matsubara H, Wada T, Kawanishi M, Tasaka R, Kasai M, Hashiguchi Y, Ichimura T, Yasui T, Sumi T. Age-related differences in prognosis and prognostic factors among patients with epithelial ovarian cancer. *Mol Clin Oncol* 2018; 9: 329-334

Zaiß A, Hering I, Nauck F, Wegmann C, Weigelt T, Edel P, Köhler U. Sächsische Krebsgesellschaft E.V., 2012: Das Ovarialkarzinom - der Eierstockkrebs. [http://alt.sanktgeorg.de/uploads/media/Broschuere\\_Ovarialkarzinom.pdf](http://alt.sanktgeorg.de/uploads/media/Broschuere_Ovarialkarzinom.pdf) (Zugriffsdatum: 20.09.2018)

Zivanovic O, Sima CS, Lasonos A, Hoskins WJ, Pingle PR, Leitao MM Jr, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Chi DS. The effect of primary cytoreduction on outcomes of patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer stratified by the initial tumor burden in the upper abdomen cephalad to the greater omentum. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 351-357

## 10. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei allen Personen, die durch ihre Arbeit und Hilfe zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. W. Kuhn für die Bereitstellung dieses interessanten Themas, seine persönliche Unterstützung und für die zur Verfügung stehende kompetente Betreuung und Korrektur meiner Arbeit. Ich danke meinem Doktorvater sowie der Frauenklinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms- Universität Bonn zur Einsicht in die Patientinnenakten zur Erhebung meiner Daten.

Mein Dank gilt zudem meinem Betreuer und Ansprechpartner Herr Dr. med. Anton Oseledchyk. Er stand mir während des Entstehungsprozesses der Promotion mit Rat und Tat zur Seite.

Zweifellos gebührt mein Dank insbesondere meinen Eltern Ursula und Wilfried Hunold, die mir das Studium erst ermöglichten und mich jederzeit unterstützten, Antrieb für die Arbeit und Erstellung dieser Dissertation gegeben haben.

Ich danke meinem Patenonkel, Dr. med. Kilian Glänzer für die Korrektur meiner Arbeit und das qualifizierte Feedback zu meiner Dissertation.

Abschließend danke ich meinem Partner Jörg Gregor, der mir mit seinem Verständnis und seiner Zuversicht zur Seite stand und mir bei der Formatierung und Gestaltung der Arbeit geholfen hat.