

**Morbidität und Effektivität der hyperthermen  
intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie mit  
Cisplatin bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Veronika Wand**

aus Köln

2021

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: PD Dr. med. Mignon-Denise Keyver-Paik
2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Marieta Ioana Toma

Tag der mündlichen Prüfung: 04.05.2021

Aus dem Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Alexander Mustea

## Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1 Das Ovarialkarzinom .....	7
1.1.1 Epidemiologie .....	7
1.1.2 Pathogenese .....	7
1.1.3 Diagnostik .....	8
1.1.4 Therapie .....	9
1.2 Das Rezidiv des Ovarialkarzinoms .....	10
1.2.1 Intraperitoneale Chemotherapie .....	11
1.2.2 Hypertherme intraoperative intraperitoneale Chemotherapie .....	14
1.2.3 Der Einfluss des Resttumor-Durchmessers .....	17
1.2.4 Cisplatin .....	18
1.2.5 Fragestellung der vorliegenden Arbeit .....	19
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>20</b>
2.1 Datenerhebung .....	21
2.2 Statistische Auswertung .....	23
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>24</b>
3.1 Operationsstatistik .....	24
3.2 Patientinnenkollektiv und Tumoreigenschaften .....	24
3.3 Durchgeführte Operation und postoperatives Management .....	28
3.3.1 Resttumor .....	32
3.3.2 Dauer der Intensivbehandlung und Hospitalisierungszeit in Abhängigkeit von Diabetes mellitus .....	32
3.4 Perioperative Therapie .....	33
3.5 Postoperative Komplikationen .....	34
3.5.1 Einordnung der Komplikationen in die MSKCC-Klassifikation .....	34
3.5.2 Ototoxizität .....	38
3.5.3 Neurotoxizität .....	38
3.5.4 Nephrotoxizität .....	39
3.5.5 Anastomoseninsuffizienz .....	41

3.5.6 Wundheilungsstörung .....	41
3.5.7 Auftreten von Pneumothorax, Pleuraerguss und Zwerchfellhochstand in Abhängigkeit von Eingriffen am Zwerchfell .....	42
3.6 Überlebenszeitanalyse .....	44
3.6.1 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben .....	44
3.6.2 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Cisplatin-Dosis .....	49
3.6.3 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Altersklasse.....	52
3.6.4 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von präoperativem Aszites.....	55
3.6.5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Dauer des postoperativen Aufenthalts auf der Intensivstation und der Hospitalisierungszeit .....	60
3.6.6 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom ASA-Status .....	66
3.6.7 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Resektionsstatus.....	70
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>80</b>
4.1 Patientinnenkollektiv, Tumoreigenschaften, Operation und perioperative Therapie	80
4.2 Resttumor.....	82
4.3 Postoperative Komplikationen .....	83
4.3.1 Ototoxizität .....	85
4.3.2 Neurotoxizität .....	86
4.3.3 Nephrotoxizität .....	88
4.3.4 Anastomoseninsuffizienz und Wundheilungsstörung.....	90
4.3.5 Pleuraerguss und Pneumothorax.....	92
4.3.6 Pankreasfistel und Pankreatitis.....	93
4.4 Mortalität.....	94
4.5 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben .....	95
4.5.1 Einfluss des Rezidivstatus auf die Überlebenszeiten .....	96
4.5.2 Einfluss der Cisplatin-Dosis auf die Überlebenszeiten .....	99
4.5.3 Einfluss des Alters auf die Überlebenszeiten .....	100
4.5.4 Einfluss von präoperativem Aszites auf die Überlebenszeiten.....	100
4.5.5 HIPEC als Aszites-Therapie.....	101
4.5.6 Einfluss der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus auf die Überlebenszeiten .....	102
4.5.7 Einfluss des ASA-Status auf die Überlebenszeiten.....	103

4.5.8 Einfluss des Resttumors auf die Überlebenszeiten .....	103
4.6 Limitationen und Ausblick.....	105
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>107</b>
<b>6. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>109</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>111</b>
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>112</b>
<b>9. Danksagung .....</b>	<b>126</b>

## Abkürzungsverzeichnis

(e)GFR	(geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ASA	American Society of Anesthesiologists
BRCA	breast cancer gene
CC	completeness of cytoreduction score
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMT	Epithelial-mesenchymale Transition
EOC	epitheliales Ovarialkarzinom
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HIPEC	Hypertherme intraoperative intraperitoneale Chemotherapie
IP	intraperitoneal
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative der National Kidney Foundation
KOF	Körperoberfläche
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
OS	overall survival
OS <sub>1</sub>	Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod beziehungsweise bis zur letzten Follow-up-Untersuchung
OS <sub>2</sub>	Gesamtüberleben von der Rezidivdiagnose bis zum Tod beziehungsweise bis zur letzten Follow-up-Untersuchung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progression free survival
PFS <sub>1</sub>	Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum Progress/Rezidiv nach HIPEC beziehungsweise bis zum Tod oder letzten Follow-up
PFS <sub>2</sub>	progressionsfreies Überleben von der Rezidivdiagnose bis zum Progress nach HIPEC beziehungsweise bis zum Tod oder letzten Follow-up
s-BOT	seröser Borderlinetumor
VEGF	vascular endothelial growth factor

## 1. Einleitung

### 1.1 Das Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist in Europa die vierthäufigste gynäkologische Krebserkrankung und die führende Todesursache unter gynäkologischen Malignomen. Der Grund ist vor allem die späte Diagnosestellung in fortgeschrittenen Stadien durch lange Symptomfreiheit. Die 5-Jahres-Überlebensrate in fortgeschrittenen Stadien liegt bei unter 40 Prozent (Burges und Schmalfeldt, 2011; van Driel et al., 2015).

#### 1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland machen Ovarialkarzinome unter Frauen 3,2 Prozent aller Malignome und 5,2 Prozent der krebisbedingten Mortalität aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren bei steigendem Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter (Robert-Koch-Institut, 2017).

Am häufigsten finden sich niedrig differenzierte serös-papilläre Adenokarzinome. Etwa zwei Drittel der Frauen befinden sich bei Diagnosestellung bereits in den FIGO-Stadien (FIGO = *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) drei oder vier von vier. Das bedeutet, dass sich der Tumor außerhalb des kleinen Beckens ausgebreitet hat oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen beziehungsweise Fernmetastasen bestehen (Schorge et al., 2011; S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Version 3.0, Januar 2019).

#### 1.1.2 Pathogenese

Während die meisten Ovarialkarzinome sporadisch entstehen, geht man davon aus, dass etwa zehn bis 20 Prozent genetisch bedingt sind. Die Ätiologie des sporadischen Ovarialkarzinoms ist ungeklärt. Als die stärksten Risikofaktoren gelten hohes Alter sowie eine familiäre Belastung durch Ovarial- oder Mammakarzinome. Patientinnen mit familiärem Brust- und Eierstockkrebssyndrom, dem Mutationen im *breast cancer gene* (BRCA) 1 oder 2 zugrunde liegen, sowie Patientinnen mit „Hereditärem Nicht Polypösen Kolorektalkarzinom“ haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Harter et al., 2017; Doubeni et al., 2016). Weitere Risikofaktoren sind postmenopausale Hormontherapien und Nulliparität. Schwangerschaften, Stillzeiten und die Einnahme oraler Kontrazeptiva reduzieren das Risiko (Clarke-Pearson, 2009; Cetin et al., 2008).

Zu unterscheiden ist die Pathogenese der gut differenzierten (*low grade*) von der gering differenzierten (*high grade*) Ovarialkarzinome. Zu den *low grade* Karzinomen werden die gut differenzierten serösen, die muzinösen, die endometrioiden und die klarzelligigen Karzinome gezählt. Die *low grade* serösen Ovarialkarzinome entstehen häufig aus Vorläuferläsionen, vor allem aus den semimalignen serösen Borderlinetumoren (s-BOT), und sind meist langsam progredient. Assoziationen zu BRCA- oder p53-Mutationen bestehen selten (Vineyard et al., 2011; O'Neill et al., 2005). Stattdessen sind häufig Mutationen der Onkogene b-raf (*rapidly accelerated fibrosarcoma*) und k-ras (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene*) sowie Überexpressionen des Wachstumsfaktor-Rezeptors Her-2/neu (*human epidermal growth factor receptor 2*) nachweisbar (Kurman und Shih, 2011).

Bei *high grade* serösen Karzinomen finden sich in etwa 95 Prozent der Fälle Mutationen des p53-Tumorsuppressorgens. Häufig sind sie außerdem mit BRCA-1- oder 2-Mutationen assoziiert (Kohn und Ivy, 2018). Besonders bei Frauen mit BRCA-1- oder 2-Mutationen scheint das sogenannte „Seröse tubare in-situ-Karzinom“ (STIC), eine Neoplasie des Fimbrientrichters der Tube, eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des Ovarialkarzinoms zu spielen (Mingels et al., 2012). Nur selten kommt es zur Transformation eines *low grade* Karzinoms in ein *high grade* Karzinom (Quddus et al., 2009).

Die unterschiedliche Pathogenese der *low grade* und *high grade* Ovarialkarzinome führt zu fundamentalen Unterschieden in den Therapieregimen und der Prognose (Horn et al., 2013). In der vorliegenden Studie liegt der Fokus auf *high grade* serös-papillären Ovarialkarzinomen.

### **1.1.3 Diagnostik**

Bisher konnte keine Screeningmethode gefunden werden, die die Mortalität des Ovarialkarzinoms senken kann. Die Inzidenz ist zu gering und die Komplikationsraten bei falsch-positiven Befunden mit invasiver Abklärung zu hoch (Buys, 2011). Da die Symptome meist unspezifisch sind, wird die Diagnose häufig erst gestellt, wenn bereits ausgedehnte Befunde vorliegen und eine Infiltration des Tumors in das Peritoneum stattgefunden hat (van Driel et al., 2015; Schorge et al., 2011). Häufig äußert sich das Ovarialkarzinom in Völlegefühl, Blähungen, diffusen abdominellen Beschwerden sowie einer Zunahme des Bauchumfangs oder der Miktionsfrequenz.



Erste diagnostische Maßnahmen bei Verdacht auf ein Ovarialkarzinom sind die SpekulumEinstellung, die gynäkologische Tastuntersuchung sowie eine Transvaginalsonographie. Für ein primäres Staging ist in erster Linie die Computertomographie (CT), ergänzt gegebenenfalls um eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET), PET/CT und/oder Magnetresonanztomographie von Bedeutung, allerdings kann keine apparative Untersuchung ein operatives Staging ersetzen.

Aszites deutet auf eine peritoneale Tumorausssaat hin. Als Prognosefaktoren gelten Tumorstadium, postoperativer Tumorrest, Alter, Allgemeinzustand, histologischer Tumortyp, Differenzierung des Tumors sowie eine leitliniengerechte Therapie (S3-Leitlinie, 2019).

#### **1.1.4 Therapie**

Die Primärtherapie des Ovarialkarzinoms besteht aus einer zytoreduktiven Operation (mit dem Ziel der vollständigen makroskopischen Tumorresektion) kombiniert mit einer systemischen platinbasierten Chemotherapie aus sechs Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (van Driel et al., 2015). Dabei unterscheidet man zwei Therapiekonzepte: die adjuvante und die neoadjuvante Therapie. Der Standard ist die adjuvante Chemotherapie. Eine neoadjuvante Therapie sollte nur erwogen werden, wenn Kontraindikationen für eine primäre Operation bestehen (S3-Leitlinie, 2019). Gibt es jedoch Hinweise, dass der Tumor primär nicht operabel ist oder wenn viel Aszites vorliegt, bietet die neoadjuvante Therapie die Möglichkeit, den Tumor zu verkleinern und so besser operativ zugänglich zu machen. Meist werden in diesen Fällen drei Zyklen präoperativ und drei postoperativ verabreicht. Die Anzahl der präoperativ verabreichten Zyklen sollte nur so hoch wie nötig sein und drei Zyklen nicht überschreiten.

Die zusätzliche Gabe des *vascular endothelial growth factor* (VEGF) - Inhibitors Bevacizumab als Erhaltungstherapie (22 Gaben) hat zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens geführt (Perren et al., 2011). Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Neoangiogenese verhindert und so die Verfügbarkeit von Nährstoffen und Sauerstoff an den Tumorzellen reduziert.

Der Einsatz des Poly-ADP-Ribose-Polymerase-(PARP-)Inhibitors Olaparib stellt vor allem für Patientinnen mit einer BRCA-Mutation eine weitere Therapiemöglichkeit dar. Es greift in Reparaturmechanismen an der DNA des Tumors ein und führt so zum Tumorzelltod (Munroe und Kolesar, 2016). In einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie

konnte durch die Erhaltungstherapie mit Olaparib im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel eine siebzigprozentige Reduktion des Risikos für ein Rezidiv- oder Todesereignis gegenüber einer Placebogruppe erreicht werden (Moore et al., 2018).

Im Falle einer inadäquaten Primärtherapie ist eine erneute Operation in einem spezialisierten Zentrum indiziert. Diese kann im Sinne eines *secondary attempt*, eines zweiten Therapieversuchs, die Prognose der Patientin verbessern (Thomas et al., 2016).

## 1.2 Das Rezidiv des Ovarialkarzinoms

Trotz leitliniengerechter Therapie mit vollständiger Tumorresektion gefolgt von postoperativer platin- und taxanbasierter Chemotherapie erleiden etwa 80 Prozent der Patientinnen nach initialer klinischer Remission ein Rezidiv, das als nicht heilbar gilt (Schorge et al., 2011).

Als Ursprung der hohen Rezidivrate und häufig folgender Therapieresistenz werden seit einigen Jahrzehnten Stammzellen diskutiert. Eine Transformation von Stammzellen könnte für die Karzinogenese im Ovar verantwortlich sein und im Verlauf der Erkrankung eine zunehmende Aggressivität des Tumors verursachen. Durch wiederholte Rupturen des kubischen Mesothels, das die Ovarien bedeckt, kommt es zur „Epithelial-mesenchymalen Transition“ (EMT), das heißt zu einer Umwandlung der epithelialen Ovaroberfläche in mesenchymales Gewebe. Letzteres besitzt im Gegensatz zum epithelialen Gewebe keine festen Zellverbindungen. Stammzellen könnten einen Einfluss auf die Entstehung der EMT haben und umgekehrt. Dabei scheinen verschiedene Induktionsfaktoren eine Rolle zu spielen, die die Entwicklung einer EMT begünstigen. EMT könnte mit der Neoangiogenese und der Chemoresistenz der Ovarialkarzinome assoziiert sein und so zur Ausbildung von *Cancer-Stem-Cell*-Phänotypen, also stammzellartigen Zellen, führen. Diese scheinen an der peritonealen Metastasierung beteiligt zu sein. Die Stammzellen besitzen die Fähigkeit zur lebenslangen Regeneration und Differenzierung. Sie sind weitestgehend resistent gegen eine Chemo- oder Strahlentherapie (Ottevanger, 2017; Bapat et al., 2005). Auch den stammzellartigen Zellen werden diese Eigenschaften zugeschrieben. Tritt ein Rezidiv auf, sind also mehr stammzellartige Zellen vorhanden als in der Erstdiagnose, da die übrigen Zellen durch die Chemotherapie eliminiert wurden.

Die Standardtherapie für das Rezidiv des Ovarialkarzinoms ist die systemische Chemotherapie. Bei der Wahl des Medikaments ist die strikte Unterscheidung zwischen platin-sensiblen (> 6 Monate therapiefreies Intervall) und platinresistenten Rezidiven (< 6 Monate therapiefreies Intervall) obsolet. Vielmehr tragen neben dem therapiefreien Intervall auch die Beschwerdesymptomatik, Art und Resultate bisher erfolgter Therapien sowie der histologische Subtyp und der BRCA-Status zur Therapieentscheidung bei. Ist eine Carboplatin-haltige Rezidivtherapie indiziert, kann diese mit Gemcitabin, Bevacizumab, pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder Paclitaxel kombiniert werden. Kommt eine platinbasierte Therapie nicht infrage, sind pegyliertes liposomales Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabin und Paclitaxel Optionen (S3-Leitlinie, 2019).

Nur ausgewählte Patientinnen kommen für eine erneute Operation infrage. Eine randomisierte prospektive Multicenter-Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO-Desktop III) untersuchte die Effektivität einer zytoreduktiven Rezidiv-Operation kombiniert mit einer Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie. Vorläufige Daten zeigten einen Vorteil im progressionsfreien Überleben für Patientinnen mit platin-sensiblen Rezidiv, bei denen makroskopische Tumorfreiheit erreicht wurde. Als prädiktive Faktoren für das Erreichen von Tumorfreiheit bestätigten sich die in früheren Studien als „AGO-Score“ herausgearbeiteten Faktoren guter Allgemeinzustand, Tumorfreiheit nach der ersten Operation und präoperativ fehlender Nachweis von Aszites (Pignata et al., 2017).

Auch in der Rezidivsituation ist Olaparib eine weitere Therapieoption. In randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II- und Phase-III-Studien konnte bei Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die Behandlung mit Olaparib beobachtet werden (Ledermann et al., 2012; Pujade-Lauraine et al., 2017).

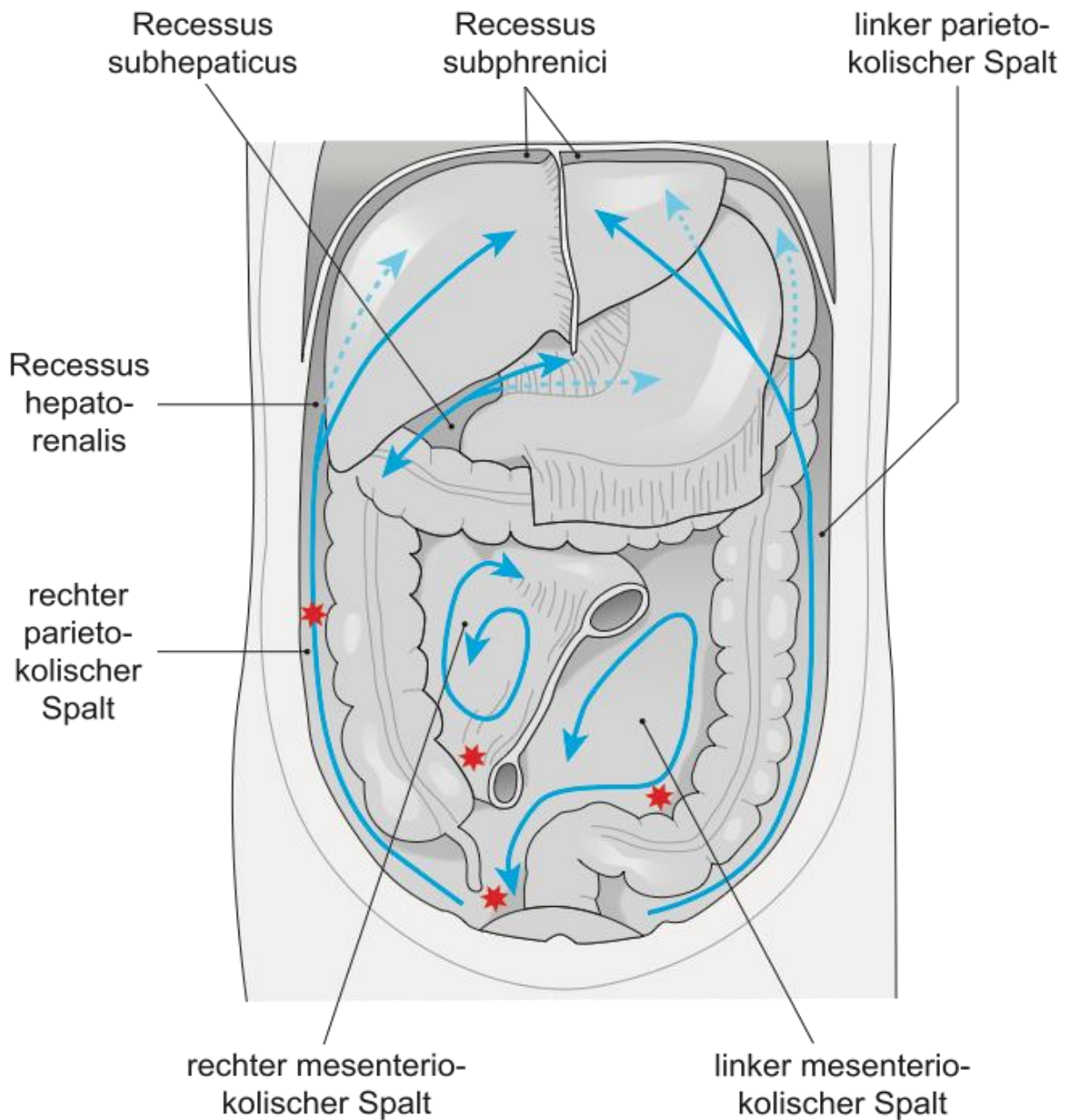
### **1.2.1 Intraperitoneale Chemotherapie**

Das Peritoneum ist die Hauptlokalisierung der Metastasen des Ovarialkarzinoms. Sobald der Tumor die Organkapsel durchbrochen hat, breitet er sich kontinuierlich („per continuitatem“) auf dem Bauchfell aus. Dies äußert sich darin, dass 60 bis 80 Prozent der Patientinnen bei der Erstdiagnose bereits Peritonealmetastasen aufweisen, bei der Rezidiv-

diagnose bis zu 75 Prozent. Die lymphogene und insbesondere die hämatogene Metastasierung spielen eine weniger große Rolle und finden eher im späteren Krankheitsverlauf statt (Ceelen und Flessner, 2010).

Die Ovarien sind mit kubischem Mesothel überzogen, einem einschichtigen Epithel, das eine Sonderform des Peritoneums darstellt. Nach der ontogenetischen Krebsfeldtheorie, die an der Universitätsfrauenklinik Leipzig entwickelt wurde, breiten sich die Tumoren des weiblichen Genitaltrakts durch eine pathologische Reaktivierung embryonaler Entwicklungsprozesse entlang ihrer ontogenetisch verwandten Strukturen aus (Höckel, 2015). Dabei führt die retrograde Reaktivierung der Entwicklungsprogramme in der Tumorzelle zu einer Unordnung im Gewebe, die histologisch als zunehmende Entdifferenzierung sichtbar wird. Das kubische Mesothel der Ovarien geht embryologisch aus peritonealen Strukturen hervor und kann nach Höckels Konzept eine Erklärung für die frühe Metastasierung des Ovarialkarzinoms ins Peritoneum darstellen.

Innerhalb der Peritonealhöhle fließt die vom Bauchfell gebildete Peritonealflüssigkeit entlang anatomischer Kompartimente, die miteinander verbunden sind. Diese Kompartimente werden durch peritoneale Duplikaturen, also durch Ligamente, Mesenterien und Omenta, gebildet und bestimmen die Flussrichtung der Peritonealflüssigkeit. Maligne Zellen im Aszites können sich so auf dem Peritoneum ausbreiten. Besonders häufig finden sich Metastasen dort, wo der Aszitesfluss stagniert, wie etwa im Douglas-Raum, in der rechten parakolischen Rinne, in der Ileozökalregion und beim Mesosigmoid (Pfannenberg et al., 2011). Dabei bleiben die Metastasen meistens auf die Peritonealoberfläche beschränkt und dringen selten tiefer in das Gewebe ein. Die intraabdominellen Kompartimente, die peritonealen Flussrichtungen und die durch den Aszitesfluss bedingten häufigsten Metastasen-Lokalisationen sind in Abbildung 1 dargestellt.



**Abb. 1:** Flussrichtung der Peritonealflüssigkeit (blaue Pfeile) und häufigste Lokalisationen der peritonealen Metastasen (rote Sterne). Quelle: in Anlehnung an Pfanzenberg et al., 2011, S. 206 und Schünke et al., 2012, S. 356

Die Therapie der Peritonealmetastasen erweist sich als schwierig, weil Chemotherapeutika die Peritoneum-Plasma-Schranke überwinden müssen, um das Tumorgewebe zu erreichen. Dies ist eine Grenzschicht zwischen Bauchfell und systemischem Kreislauf

(Rohregger und Emmanuel, 2016). Auf dieser Grundlage wurde in den letzten Jahrzehnten die intraperitoneale (IP) Chemotherapie entwickelt. Diese konnte bei kombinierter Anwendung mit systemischer Chemotherapie in randomisierten Studien an Patientinnen mit der Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms das Überleben verlängern (Alberts et al., 1996; Armstrong et al., 2006). Der Vorteil der intraperitonealen im Vergleich zur intravenösen Chemotherapie ist eine höhere Konzentration am Wirkort und eine stärkere Tumorexposition bei gleichzeitig geringerer systemischer Konzentration. Bei Cisplatin wird so eine zwanzigmal höhere Konzentration in der Peritonealhöhle im Vergleich zur Plasmakonzentration erreicht (Zivanovic et al., 2015; Markman, 2003; Ansaloni et al., 2015; Helm, 2009). Dies ist beim Ovarialkarzinom von besonderem Interesse, da es lange auf die Peritonealhöhle beschränkt bleibt und dabei gesundes Gewebe besser geschont werden kann als bei intravenöser Therapie (van Driel et al., 2015).

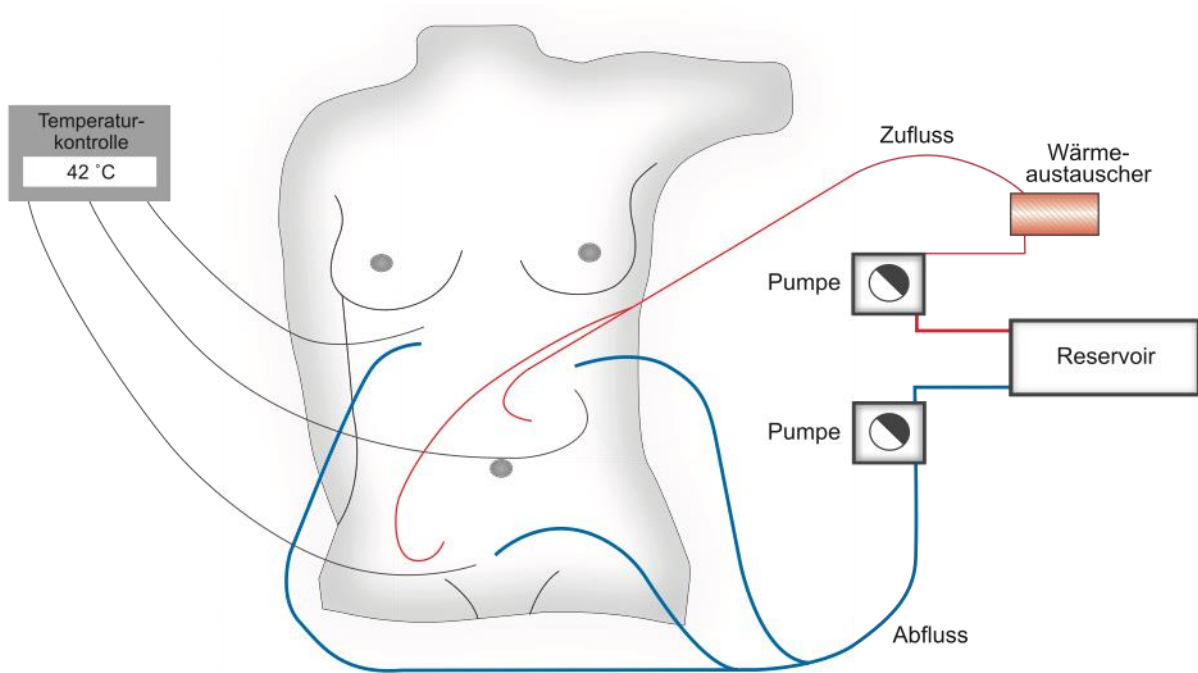
Das Ovarialkarzinom hat besonders in der Rezidivsituation einen hohen Anteil an stammzellartigen Zellen (Ottevanger, 2017). Diese zeichnen sich durch Resistenzen gegenüber zahlreichen Chemotherapeutika aus, sodass sie durch eine intravenöse Chemotherapie nur unzureichend behandelbar sind. Ziel der intraperitonealen Therapie ist es, durch die hohen Chemotherapie-Konzentrationen, die in der Bauchhöhle erreicht werden, einen stärkeren Angriff auf stammzellartige Zellen auszuüben und auf diese Weise die vorhandenen Resistenzen zu überwinden.

Die repetitive Chemoperfusion durch einen abdominellen Katheter kann jedoch aufgrund postoperativer intraabdomineller Verwachsungen nicht alle Karzinoseherde erreichen. Zudem führen häufig katheterassoziierte Komplikationen wie Infektionen, Darmperforationen oder Katheterdislokationen zu einem vorzeitigen Therapieabbruch (Zanon et al., 2004; Armstrong et al., 2006).

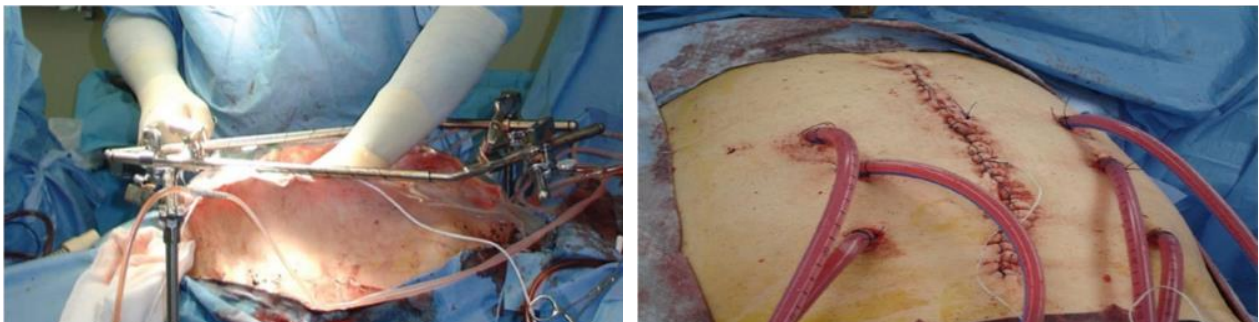
### **1.2.2 Hypertherme intraoperative intraperitoneale Chemotherapie**

Umgangen werden die Einschränkungen der zyklischen postoperativen IP-Therapie durch die hypertherme intraoperative intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC). Bei dieser Form der Chemotherapie wird die Peritonealhöhle direkt im Anschluss an die Zytoreduktion für 60 bis 90 Minuten mit einem erhitzten Chemotherapeutikum perfundiert. Mehrere Drainagen werden intraabdominell platziert und sorgen über ein Pumpsystem für Zufluss und Abfluss des Chemotherapeutikums. Dies geschieht entweder bei offenem Abdomen

oder nach endgültigem oder provisorischem Bauchdeckenverschluss. Gleichzeitig wird über ein Heizsystem eine Zieltemperatur von 42 Grad Celsius generiert und über Kontrollkatheter sichergestellt, dass die Temperatur während der Perfusion konstant bleibt (van Driel et al., 2015; Rohregger und Emmanuel, 2016). Eine schematische Darstellung des HIPEC-Verfahrens sowie die intraoperative Ausführung sind in den Abbildungen 2 und 3 zu sehen.



**Abb. 2:** Schematische Darstellung der HIPEC-Prozedur. Quelle: in Anlehnung an Glockzin et al., 2009



**Abb. 3:** HIPEC bei offenem Abdomen (links) und bei provisorischem Bauchdeckenverschluss (rechts). Quelle: intraoperative Bilder mit Erlaubnis von PD Dr. med. Keyver-Paik

Das Chemotherapeutikum kann sich gleichmäßiger verteilen und leichter an die Tumorlokalisationen gelangen als es bei der postoperativen IP-Therapie der Fall ist. Die Hyperthermie verstärkt dabei das zytotoxische Potential verschiedener Chemotherapeutika (u. a. Cisplatin) gegen Tumorzellen, erleichtert die Penetration und erhöht die Eindringtiefe in das Tumorgewebe (Glehen et al., 2004; Ceelen und Flessner, 2010; Van de Vaart et al., 1998). Außerdem hat die Hyperthermie selbst auch einen zytotoxischen Effekt, unter anderem durch Behinderung der DNA-Reparaturmechanismen, Proteindenaturierung und Aktivierung der Apoptose (Van der Speeten et al., 2009).

Die Eindringtiefe des Zytostatikums hängt von dessen Molekülgröße ab. Das Peritoneum fungiert als Filter und lässt nur einen kleinen Teil der Dosis in den Blutkreislauf. Dies ist ein großer Vorteil gegenüber der intravenösen Chemotherapie, da die Applikation des Medikaments größtenteils auf die Tumorlokalisationen konzentriert ist und systemische Nebenwirkungen vermieden werden können.

Weiterhin beeinflusst die Durchblutung des Peritoneums die Eindringtiefe. Diese ist eher schwach ausgeprägt und erklärt die eingeschränkte Wirksamkeit von intravenösen Chemotherapien auf Peritonealmetastasen. Während das parietale Peritoneum von iliakalen, interkostalen und epigastrischen Arterien versorgt wird und in die Vena cava inferior drainiert, erhält das viszerale Peritoneum seinen arteriellen Zufluss durch Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior und inferior und drainiert in die Portalvene. So werden alle vom Peritoneum absorbierten Stoffe dem First-Pass-Mechanismus der Leber zugeführt. Im Verlauf einer malignen Tumorerkrankung kommt es zur Neoangiogenese. Unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren gehen dabei aus bestehenden kleinen Venolen und Kapillaren neue Gefäße hervor. Diese zeichnen sich durch eine anomale Struktur, ausgeprägte Schlängelung, Blutextravasation und erhöhte Permeabilität aus. Ist das Peritoneum von Metastasen befallen, bilden sich auch dort neue Gefäße, die das Herzminutenvolumen, das das Peritoneum erreicht, erhöhen und so die Eindringtiefe des Zytostatikums verbessern. Gleichzeitig wird aber durch die erhöhte Durchlässigkeit dieser Gefäße die Menge des Chemotherapeutikums erhöht, die in den Blutkreislauf eintritt (Rau et al., 2018; Solass et al., 2016).



Durch die Spülung des gesamten Abdomens mit dem Chemotherapeutikum können Wundheilungsstörungen begünstigt werden. Dies ist ein Nachteil gegenüber der intravenösen Chemotherapie.

In einer randomisierten offenen Phase-III-Multicenter-Studie mit 245 Patientinnen mit der Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms konnte bei Einsatz der HIPEC ein längeres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben gegenüber der Kontrollgruppe ohne HIPEC beobachtet werden (van Driel et al., 2018). Ähnliches stellten Spiliotis et al. (2015) in einer randomisierten Phase-III-Studie mit 120 Rezidivpatientinnen fest.

Welche Patientinnen für eine HIPEC-Therapie geeignet sind, sollte präoperativ und möglichst in einem interdisziplinären Setting entschieden werden. Grundsätzlich infrage kommen Patientinnen mit kleinem Tumorrest (< 2,5 mm) und gutem Allgemeinzustand (*Eastern-Cooperative-Oncology-Group*-[ECOG]-Status 1 oder 2). Kontraindikationen sind extraabdominelle sowie nicht operable intraabdominelle Metastasen und ausgedehnte Lymphknotenmetastasen. Auch schwere internistische Grunderkrankungen und Immunschwäche stellen Kontraindikationen dar (Rohregger und Emmanuel, 2016). Sollte die Indikation für eine HIPEC bestehen, ist die Durchführung in einem Zentrum mit ausreichender Expertise essentiell für die Prognose der Patientinnen.

### **1.2.3 Der Einfluss des Resttumor-Durchmessers**

Verschiedene Studien, die IP-Chemotherapie beziehungsweise HIPEC an Patientinnen mit der Erstdiagnose oder dem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms untersuchten, zeigten längere Überlebenszeiten bei makroskopischer Tumorfreiheit oder minimalem Tumorrest (Landrum et al., 2013; Helm et al., 2007; Chatzigeorgiou et al., 2003).

Der Effekt der Tumorreduktion ist auf verschiedene Mechanismen zurückzuführen: Zum einen haben kleinere, besser perfundierte Tumoren eine größere Wachstumsfraktion, also eine höhere Teilungsrate als große Tumore und sprechen deshalb besser auf eine Chemotherapie an. Gleichzeitig wird die Immunkompetenz des Organismus durch die Entfernung großer Tumormassen gestärkt (Covens, 2000). Zum anderen kann das intra-peritoneal verabreichte Chemotherapeutikum (Cisplatin mit einer Eindringtiefe von etwa 2 mm) umso besser alle Zellen erreichen, je kleiner der Tumor ist, sodass ein Krankheitsprogress verhindert oder zumindest verzögert werden kann. Je größer nämlich der Durch-

messer des Tumorherdes, desto stärker wird die Menge des Chemotherapeutikums reduziert, die bis in den Tumorkern vordringt. Dies geschieht durch mehrere Faktoren. Zunächst nehmen extrazelluläre Flüssigkeit und Zellen einen Teil der Dosis auf und metabolisieren das Medikament. Weiterhin diffundiert ein Teil in die Kapillaren, die den Tumor durchziehen, und gelangt damit in den systemischen Kreislauf. Dadurch, dass Tumorkapillaren eine höhere Permeabilität aufweisen als Kapillaren normalen Gewebes, wird dieser Vorgang unterstützt (Howell, 2008; van de Vaart et al., 1998; Los et al., 1989).

Es ist deshalb von entscheidender Bedeutung, dass die Behandlung von Ovarialkarzinompatientinnen in spezialisierten Zentren durch gynäkologische Onkologen stattfindet. Nur so kann das richtige Maß an intraoperativer Radikalität und ein optimales Behandlungsergebnis gewährleistet werden.

#### **1.2.4 Cisplatin**

Cisplatin (*cis*-Diammindichloroplatin(II)) ist ein hochpotentes Zytostatikum mit einem breiten Einsatzgebiet. Neben Ovarial- und Hodenkarzinomen findet es Anwendung in der Behandlung von Harnblasen-, Zervix-, Kopf- und Nacken- sowie Ösophagus- und kleinzelligen Bronchialkarzinomen (Giaconne, 2006). Cisplatin bewirkt über eine Bindung an die genomische DNA und Querverbindungen innerhalb eines DNA-Stranges eine Hemmung der Transkription und Replikation. Dadurch werden zytotoxische Reaktionen angeregt, die zur Apoptose und Nekrose der Tumorzellen führen (Cepeda et al., 2007).

Die applizierbare Dosis wird durch zahlreiche unerwünschte Wirkungen limitiert. Dies sind vor allem Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Ototoxizität sowie Übelkeit und Erbrechen (Cepeda et al., 2007). Mehrere Studien konnten zeigen, dass diese Nebenwirkungen bei der intraperitonealen Applikationsform nicht häufiger, teils sogar milder ausfallen als bei der intravenösen Therapie (Alberts et al., 1996; van Driel et al., 2018).

Da Cisplatin stark synergistisch mit Hyperthermie wirkt und schneller an die DNA der Tumorzellen bindet als ähnliche Therapeutika wie beispielsweise Carboplatin, ist es für die HIPEC-Therapie besonders gut geeignet (Los et al., 1994; Urano et al., 1999). Durch sein hohes Molekulargewicht, seine Größe und seine chemische Zusammensetzung überschreitet intraperitoneal appliziertes Cisplatin die Peritoneum-Plasma-Schranke kaum. Nur ein Teil gelangt in den systemischen Kreislauf und wird renal eliminiert, sodass systemische Nebenwirkungen minimiert werden (Goodman et al., 2016).

### **1.2.5 Fragestellung der vorliegenden Arbeit**

Ein Grund dafür, dass die HIPEC nicht zur Standardtherapie des Ovarialkarzinoms gehört, ist der Mangel an prospektiven Studien, die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Behandlungsform prüfen. In der vorliegenden Arbeit wurden in Form einer retrospektiven Beobachtungsstudie die Ergebnisse der HIPEC-Behandlungen der Ovarialkarzinompatientinnen aus den Jahren 2011 bis 2017 zusammengetragen und ausgewertet. Dabei wurden besonders postoperative Komplikationen, das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben sowie deren Einflussfaktoren untersucht und durch eine Literaturrecherche mit früheren Studiendaten verglichen.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Grundlage für prospektive Studien zu schaffen, die Morbidität und Effektivität der HIPEC untersuchen. So soll sie dazu beitragen, dass in Zukunft die Prognose des Ovarialkarzinoms verbessert werden kann.

## 2. Material und Methoden

Zur Untersuchung unserer Fragestellungen wurde eine retrospektive deskriptive Beobachtungsstudie durchgeführt. In die Studie eingeschlossen wurden alle Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom (EOC), die zwischen Oktober 2011 und September 2017 an der Universitätsfrauenklinik Bonn mit HIPEC behandelt wurden. Dies waren 39 Patientinnen. Es wurden keine Ausschlusskriterien formuliert. Alle Patientinnen haben der Auswertung der Daten schriftlich und mündlich zugestimmt. Mit dem Beginn des in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Zeitraums wurde die Behandlung von Ovarialkarzinomen durch HIPEC am Universitätsklinikum Bonn eingeführt.

Bei den Patientinnen dieser Arbeit wurde studienadaptiert nach der HIPEC-ROC-I-Studie (Zivanovic et al., 2015) vorgegangen. Zivanovic et al. führten HIPEC in einer Phase-I-Studie bei zwölf Patientinnen mit rezidiertem, platinsensitivem Ovarialkarzinom durch. Alle Patientinnen wurden von demselben Team aus gynäkologischen Onkologen operiert. Cisplatin wurde im Anschluss an die Zytoreduktion bei einer Zieltemperatur von 42 Grad Celsius für 90 Minuten in die Bauchhöhle appliziert. Postoperativ erhielten alle Patientinnen eine intravenöse platinbasierte Kombinationschemotherapie. 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) Cisplatin erwies sich als die effektivste Dosis bei akzeptabler Komplikationsrate.

Die Patientinnen aus der HIPEC-ROC-I-Studie wurden in die vorliegende Auswertung einbezogen. Bei den nachfolgenden Patientinnen wurde nach dem gleichen Studienprotokoll vorgegangen. In einigen Fällen wurde jedoch von den Ein- und Ausschlusskriterien abgewichen. So überschritten vier Patientinnen die Altersgrenze der ROC-I-Studie von 70 Jahren, eigneten sich jedoch aufgrund ihrer sonstigen Konstitution trotzdem für die HIPEC. Sieben Patientinnen befanden sich in der Erstdiagnose und waren zuvor nicht leitliniengerecht behandelt worden, sodass ihre Prognose stark eingeschränkt war und durch die HIPEC eine Überlebensverlängerung im Sinne eines *secondary attempt* angestrebt wurde. Eine Patientin mit dem Rezidiv eines primär hoch differenzierten Ovarialkarzinoms erhielt die HIPEC als Therapieversuch eines lang bestehenden, therapierefraktären Aszitesleidens. Bei ihr wurde vor der Perfusion keine Zytoreduktion vorgenommen.

## 2.1 Datenerhebung

Die Fälle wurden über das Patientenverwaltungssystem des Universitätsklinikums Bonn (Orbis® der Firma Agfa) aufgesucht. Aus den elektronischen Patientenakten wurden Operationsberichte, Arztbriefe, Aufnahmebögen, Fieberkurven sowie Labor-, Radiologie- und Pathologieberichte zur Erfassung der Daten herangezogen. Fehlende Informationen wurden durch gegebenenfalls vorhandene Papierakten oder durch Anrufe bei Patientinnen, Angehörigen sowie Haus- und Fachärzten zusammengetragen.

Folgende Variablen wurden untersucht:

Um das Patientinnenkollektiv und die Tumoreigenschaften zu charakterisieren, wurden das Alter am Operationstag, das Datum der Erstdiagnose sowie gegebenenfalls der Rezidivdiagnose, der Rezidivstatus (d. h. HIPEC als Therapie des Rezidivs oder der Erstdiagnose), präoperative Körpermaße, die präoperative Nierenfunktion, Komorbiditäten, der *American Society of Anesthesiologists* - Status (ASA), der histologische Subtyp, die Tumordifferenzierung, das FIGO-Stadium (FIGO = *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) bei Erstdiagnose, das Vorhandensein und die Menge von präoperativem Aszites sowie die perioperative Therapie erfasst.

Die durchgeführte Behandlung wurde durch das Datum der HIPEC-Operation, die Operationsdauer, die durchgeführten Resektionen, die Cisplatin-Dosis, den intraoperativen Blutverlust, intra- sowie perioperativ verabreichte Blutprodukte, die Verweildauer auf Intensiv- und Normalstation, die Pathologie-Ergebnisse sowie durch Größe und Lokalisation des Tumorrests dargestellt.

Um das Outcome der Patientinnen zu beschreiben, wurden die postoperativ aufgetretenen Komplikationen (innerhalb von 30 Tagen), das Datum des Progresses beziehungsweise des Rezidivs nach HIPEC und das Todesdatum beziehungsweise das Datum der letzten Follow-up-Untersuchung erhoben.

Die prä- und postoperative Nierenfunktion wurde jeweils durch den im Serum bestimmten Kreatinin-Wert mithilfe einer Version der *Modification-of-Diet-in-Renal-Disease*-Formel (MDRD4) eingeschätzt. Der auf diese Weise errechnete Wert der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) zeigte an, wie die Nierenfunktion zu bewerten war (The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2019). Die Stadieneinteilung

erfolgte nach der *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) der *National Kidney Foundation* (National Kidney Foundation, 2019).

Eine klinisch relevante Pankreatitis wurde, falls nicht anders dokumentiert oder klinisch symptomatisch, bei einem Lipasewert im Serum von  $\geq 3000$  U/l definiert.

Alle innerhalb von 30 Tagen postoperativ aufgetretenen Komplikationen wurden ermittelt und mithilfe des *Surgical-Secondary-Events-Systems*<sup>®</sup> des *Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center* (MSKCC) in die Schweregrade 1 bis 5 eingeteilt. Unter Grad 1 fallen demnach Ereignisse, die mithilfe von oral verabreichten Medikamenten am Patientenbett behandelt werden können. Grad 2 bezeichnet Komplikationen, die eine intravenöse Medikation oder eine Bluttransfusion erfordern. Mit Grad 3 werden Ereignisse beschrieben, die eine invasivere Therapie nach sich ziehen, beispielsweise eine Operation, eine Intubation oder eine therapeutische Endoskopie. Als Grad 4 werden Komplikationen bezeichnet, die dauerhafte Einschränkungen verursachen, sodass Organersatzmaßnahmen oder eine Transplantation benötigt werden. Grad 5 entspricht einem postoperativen Versterben innerhalb von 60 Tagen (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 2019).

Das Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod beziehungsweise bis zur letzten Follow-up-Untersuchung (*overall survival 1 [OS<sub>1</sub>]*) wurde für Rezidivpatientinnen und Erstdiagnosepatientinnen berechnet. Das Gesamtüberleben von der Rezidivdiagnose bis zum Tod beziehungsweise bis zur letzten Follow-up-Untersuchung (*overall survival 2 [OS<sub>2</sub>]*) wurde nur für die Rezidivpatientinnen berechnet. Der Krankheitsverlauf der Erstdiagnosepatientinnen wurde – abgesehen vom Todesdatum – ab dem ersten Rezidiv nach der HIPEC-Operation nicht mehr in die Studie einbezogen.

Das *progression free survival 1* (PFS<sub>1</sub>) beschreibt die Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum Progress/Rezidiv nach HIPEC beziehungsweise bis zum Tod oder letzten Follow-up und wurde nur bei den Erstdiagnosepatientinnen in die Analyse eingeschlossen. Bei den Rezidivpatientinnen wurde das progressionsfreie Überleben von der Rezidivdiagnose bis zum Progress nach HIPEC beziehungsweise bis zum Tod oder letzten Follow-up (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) berechnet und als *progression free survival 2* (PFS<sub>2</sub>) bezeichnet.

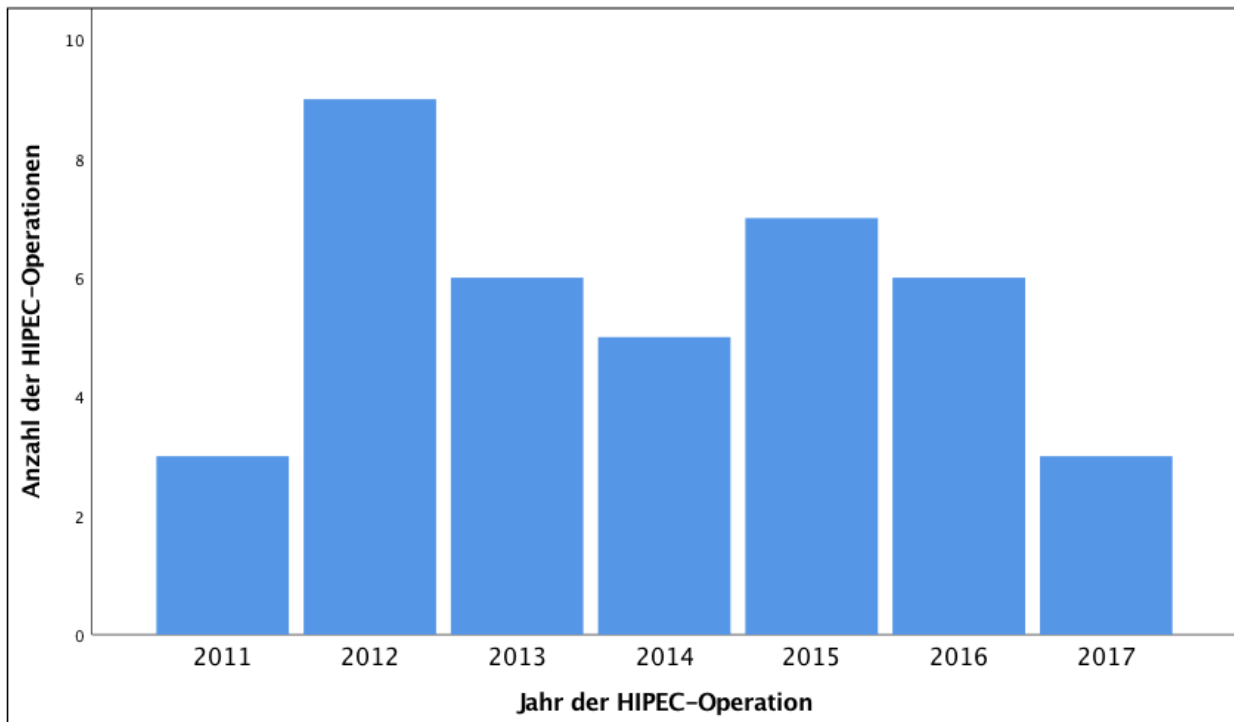
## **2.2 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm *IBM® SPSS Statistics®*, Version 25. Zur Berechnung der Überlebenszeiten wurden die Kaplan-Meier-Methode und der Logrank-Test eingesetzt. Zur Berechnung von Subgruppen-Unterschieden und deren Signifikanz diente der exakte Test nach Fisher. Ein  $p \leq 0,05$  wurde als signifikant gewertet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Operationsstatistik

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten 39 Patientinnen wurden in den Jahren 2011 bis 2017 an der Universitätsfrauenklinik Bonn operiert (siehe Abbildung 4).



**Abb. 4:** Operationsstatistik

#### 3.2 Patientinnenkollektiv und Tumoreigenschaften

In Tabelle 1 sind die Charakteristika des untersuchten Patientinnenkollektivs dargestellt.

**Tab. 1:** Patientinnenkollektiv und Tumoreigenschaften

Parameter		Gesamtkollektiv (n=39)	100-mg/m <sup>2</sup> - KOF-Gruppe <sup>a</sup> (n=31)
Alter am OP-Tag	Median (Min./Max.) in Jahren	57 (36/77)	56 (36/75)
Altersklasse	≤ 65 Jahre	30 (76,9)	24 (77,4)
	> 65 Jahre	9 (23,1)	7 (22,6)
Rezidivstatus	Rezidiv	32 (82,1)	24 (77,4)



Parameter		Gesamtkollektiv (n=39)	100-mg/m <sup>2</sup> - KOF-Gruppe <sup>a</sup> (n=31)
	Erstdiagnose	7 (17,9)	7 (22,6)
Indikation der HIPEC	Rezidiv-Operation secondary attempt	32 (82,1) 7 (17,9)	24 (77,1) 7 (22,6)
FIGO-Stadium bei Erstdiagnose	IIC III IIIA IIIB IIIC III, nicht weiter klassifiziert IV FIGO-Stadium nicht angegeben	1 (2,6) 34 (87,2) 1 3 28 2 3 (7,7) 1 (2,6)	1 (3,2) 26 (83,9) 1 1 23 1 3 (9,7) 1 (3,2)
Histologie	serös-papillär muzinös keine Angaben	36 (92,3) 1 (2,6) 2 (5,1)	28 (90,3) 1 (3,2) 2 (6,5)
Grading	G1 + G2 G3	4 (10,3) 35 (89,7)	4 (12,9) 27 (87,1)
ASA-Status	1 + 2 3 + 4 keine Angaben	22 (56,4) 16 (41,0) 1 (2,6)	16 (51,8) 14 (45,2) 1 (3,2)
Komorbiditäten <sup>b</sup>	Ja Nein	28 (71,8) 11 (28,2)	23 (74,2) 8 (25,8)
Nierenfunktion präoperativ <sup>c</sup>	G1 G2 G3	19 (48,7) 16 (41,0) 4 (10,3)	16 (51,6) 11 (35,5) 4 (12,9)
<b>Werte sind, falls nicht anders angegeben, als N (%) dargestellt.</b>			
<b><sup>a</sup> Patientinnen mit einer HIPEC-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche</b>			
<b><sup>b</sup> arterielle Hypertonie, Adipositas, Hypothyreose, Diabetes mellitus, Thrombo- philie, kardiovaskuläre Erkrankungen, obstruktive Lungenerkrankungen</b>			
<b><sup>c</sup> nach modifizierter MDRD4-FORMEL</b>			

32 Patientinnen (82,1 %) befanden sich zum Zeitpunkt der HIPEC-Operation in einer Rezidivsituation, sieben Patientinnen (17,9 %) in der Erstdiagnose. Keine der Erstdiagnosepatientinnen war vor der HIPEC-Operation extra muros leitliniengerecht therapiert worden. Im Folgenden sind die Therapieverläufe der Erstdiagnosepatientinnen vor der HIPEC-Operation aufgeführt:

Eine Patientin war extra muros operiert worden, wobei keine makroskopische Tumorfreiheit erreicht worden war. Anschließend war sie mit drei Zyklen Carboplatin/Paclitaxel behandelt worden. Die HIPEC-Operation erfolgte drei Monate nach dem Tumordebulking. Die Patientin konnte bei dieser zweiten Operation makroskopisch tumorfrei operiert werden. Um auch Mikrometastasen zu erreichen, die intraoperativ nicht sichtbar waren, wurde anschließend die HIPEC-Perfusion durchgeführt. Postoperativ wurde die Chemotherapie komplettiert. Aufgrund einer unter Paclitaxel aufgetretenen Polyneuropathie wurde Carboplatin mit Gemcitabin kombiniert.

Bei einer anderen Patientin war ebenfalls bei der ersten Operation makroskopischer Resttumor zurückgeblieben. Hysterektomie, Omentektomie und Adnexektomie waren dabei nicht durchgeführt worden. Sie hatte anschließend sechs Zyklen Carboplatin/Paclitaxel erhalten, bevor sie fünf Monate nach dem Primäreingriff zur HIPEC-Operation kam. Bei dieser Patientin blieb ein Resttumor von weniger als 2 mm Durchmesser zurück, der mit der HIPEC-Perfusion zu behandeln versucht wurde.

Bei einer weiteren Erstdiagnosepatientin war zunächst bei einer explorativen Laparotomie ausschließlich eine Probe entnommen worden. Nach sechs Zyklen Carboplatin/Paclitaxel und Bevacizumab-Therapie, sechs Monate nach der Diagnosestellung, erfolgte die HIPEC-Operation.

Eine ähnliche Anamnese hatte eine Patientin, bei der primär nur eine einseitige Adnexektomie durchgeführt worden war und eine anschließende Chemotherapie mit sechs Zyklen Carboplatin/Paclitaxel. Die HIPEC-Operation erfolgte sieben Monate nach der Primäroperation.

Bei einer Patientin war bei einer extra muros durchgeführten Laparotomie nur eine Hysterektomie und eine einseitige Adnexektomie vorgenommen worden, das Debulking war also auch hier unvollständig gewesen. Postoperativ war sie mit sechs Zyklen Carboplatin/

Paclitaxel behandelt worden und hatte anschließend Bevacizumab bis zum vierten postoperativen Monat erhalten. Weitere zwei Monate später kam sie zur HIPEC-Operation, die auch hier den Versuch einer Prognoseverbesserung nach inadäquater Primärtherapie darstellte.

Zwei Patientinnen waren nach der Diagnosestellung nicht operiert worden, sondern direkt chemotherapeutisch behandelt. Im ersten Fall hatte die Patientin sechs Zyklen Carboplatin/Paclitaxel sowie eine Radiatio erhalten und kam sieben Monate nach der Diagnosestellung zur HIPEC-Operation. Im anderen Fall war die Patientin mit acht Zyklen Carboplatin/Paclitaxel therapiert worden und hatte insgesamt 20 Monate Bevacizumab erhalten. Fast zwei Jahre nach der Diagnosestellung erfolgte dann die Operation mit HIPEC-Perfusion.

Die Operation inklusive HIPEC-Perfusion erfolgte bei allen sieben Erstdiagnosepatientinnen mit der Indikation eines *secondary attempt*. Dies bezeichnet den Versuch, die durch die unzureichende, nicht leitliniengerechte Therapie eingeschränkte Prognose zu verbessern. Alle Erstdiagnosepatientinnen wurden mit der höchsten verwendeten Dosis (100 mg/m<sup>2</sup> KOF) behandelt. Das Kollektiv und die Tumoreigenschaften der Patientinnen in Erstdiagnose sind in Tabelle 2 noch einmal gesondert dargestellt.

35 Ovarialkarzinome (89,7 %) zeigten eine geringe Tumordifferenzierung (G3), vier (10,3 %) waren gut bis mäßig differenziert (G1 bis G2). Seit der neuen WHO-Klassifikation von 2014 wird bei serösen Ovarialkarzinomen nur noch zwischen den Differenzierungsgraden *low grade* und *high grade* unterschieden. Tumoren, die zuvor als G2 klassifiziert wurden, werden immunhistochemisch auf die Expression des p53-Proteins untersucht und bei positivem Ergebnis als *high grade*, bei negativem Ergebnis als *low grade* eingestuft. Bei muzinösen Ovarialkarzinomen gibt es keine einheitliche Graduierung (Meinhold-Heerlein et al., 2016). Da die zwei G2-Tumoren aus dem untersuchten Patientinnenkollektiv vor Einführung der neuen WHO-Klassifikation diagnostiziert wurden, wurde die Bezeichnung G2 (mäßig differenziert) in diesen Fällen übernommen.

Bei einer Rezidivpatientin wurde die HIPEC als Behandlung von therapierefraktärem Ascites vorgenommen. Bei dieser Patientin fand neben der HIPEC-Applikation kein Tumorbulking statt.

**Tab. 2:** Kollektiv und Tumoreigenschaften der Patientinnen in Erstdiagnose (n = 7)

Parameter		N (%)
Alter am OP-Tag	Median (Min./Max.)	56 (36/75)
Altersklasse	≤ 65 Jahre	6 (85,7)
	> 65 Jahre	1 (14,3)
Indikation der HIPEC	secondary attempt	7 (100)
FIGO-Stadium	IIC	1 (14,3)
	IIIA	1 (14,3)
	IIIC	4 (57,1)
	IV	1 (14,3)
Histologie	serös-papillär	5 (71,4)
	keine Angaben	2 (28,6)
Grading	G3	7 (100)
ASA-Status	1 + 2	5 (71,4)
	3 + 4	2 (28,6)
Komorbiditäten <sup>a</sup>	Ja	5 (71,4)
	Nein	2 (28,6)
Nierenfunktion präoperativ <sup>b</sup>	G1	3 (42,9)
	G2	4 (57,1)
<sup>a</sup> arterielle Hypertonie, Adipositas, Hypothyreose, Diabetes mellitus, Thrombophilie, kardiovaskuläre Erkrankungen, obstruktive Lungenerkrankungen <sup>b</sup> nach modifizierter MDRD4-FORMEL		

### 3.3 Durchgeführte Operation und postoperatives Management

Die Operation der Rezidivpatientinnen beschränkte sich auf die Adhäsiolyse sowie die bestmögliche Resektion aller makroskopisch sichtbaren Tumorherde. Ein radikales Debulking hatte in dieser Gruppe schon bei der primären Operation stattgefunden. Nur bei

einer Patientin, die sich zuvor bereits einer Relaparotomie unterzogen hatte und die HIPEC im Sinne einer Aszitestherapie erhielt, wurde auf die Zytoreduktion verzichtet.

Bei den Patientinnen in Erstdiagnose hingegen wurde, falls noch nicht erfolgt, eine radikale Debulking-Operation inklusive Peritonektomie (Stripping), Omentektomie, systematischer paraaortaler und pelviner Lymphonodektomie sowie Hysterektomie und beidseitiger Adnexektomie vorgenommen.

Die Entscheidung, welche Eingriffe durchgeführt werden sollten, erfolgte intraoperativ durch den Operateur. Bei einigen Patientinnen waren multiple Organresektionen zum Zwecke der Tumormobilisierung, der Metastasenresektion, der Blutstillung oder der Adhäsionolyse nötig. Die Häufigkeiten der einzelnen Resektionen sowie sonstige Charakteristika der Operationen sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tab. 3:** Operationscharakteristika

Operation		Gesamtkollektiv (n = 39)	100-mg/m <sup>2</sup> -KOF-Gruppe <sup>a</sup> (n = 31)
Hysterektomie		5 (12,8)	5 (16,1)
Adnexektomie		6 (15,4)	6 (19,4)
Omentektomie		19 (48,7)	17 (54,8)
Peritonektomie		23 (59,0)	19 (61,3)
Systematische paraaortale + pelvine Lymphonodektomie		7 (17,9)	6 (19,4)
Darmresektionen	insgesamt	22 (56,4)	17 (54,8)
	Dickdarm	12 (30,8)	10 (32,3)
	Dünndarm	3 (7,7)	1 (3,2)
	Dick -und Dünndarm	7 (17,9)	6 (19,4)
	Stomaanlage <sup>b</sup>	5 (12,8)	5 (16,1)
Cholezystektomie		7 (17,9)	6 (19,4)

Operation		Gesamtkol- lektiv (n = 39)	100-mg/m <sup>2</sup> - KOF-Gruppe <sup>a</sup> (n = 31)
Splenektomie		6 (15,4)	3 (9,7)
Atypische Leberteilresektion		5 (12,8)	3 (9,7)
Eingriff am Ureter <sup>c</sup>		5 (12,8)	5 (16,1)
Eingriff am Pan- kreas <sup>d</sup>		3 (7,7)	2 (6,5)
Scheidenabschluss- resektion		3 (7,7)	3 (9,7)
Magenteilresektion		1 (2,6)	1 (3,2)
Harnblasenresek- tion + Ileumkonduit		1 (2,6)	1 (3,2)
Operationszeit in Minuten <sup>e</sup>	Median (Min./Max.)	522 (316/774)	521 (409/774)
HIPEC-Dosis	100 mg/m <sup>2</sup> KOF < 100 mg/m <sup>2</sup> KOF 80 mg/m <sup>2</sup> KOF 75 mg/m <sup>2</sup> KOF 60 mg/m <sup>2</sup> KOF	31 (79,5) 8 (20,5) 4 3 1	31 (100)
Gesamtdosis	Median (Min./Max.)	174 (104/207)	178 (151/207)

Operation		Gesamtkol- lektiv (n = 39)	100-mg/m <sup>2</sup> - KOF-Gruppe <sup>a</sup> (n = 31)
Makroskopischer Resttumor	tumorfrei	21 (53,8)	17 (54,8)
	Resttumor vorhanden	17 (43,6)	14 (45,2)
	keine Angaben	1 (2,6)	0 (0)
	Durchmesser <sup>f</sup>		
	< 2 mm	5 (12,8)	5 (16,1)
	2 - 10 mm	6 (15,4)	5 (16,1)
	> 10 mm	2 (5,1)	1 (3,2)
	keine Angaben	4 (10,3)	3 (9,7)
Intraoperativer Blutverlust in ml	Median (Min./Max.)	800 (300/2500)	700 (300/2000)
Aufenthaltsdauer auf Intensivstation	Median (Min./Max.)	6 (3/48)	6 (3/48)
Hospitalisierungs- zeit in Tagen	Median (Min./Max.)	21 (13/92)	24 (13/92)
<p><b>Werte sind, falls nicht anders angegeben, als N (%) dargestellt. KOF = Körper- oberfläche</b></p> <p><sup>a</sup> Patientinnen mit einer HIPEC-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF</p> <p><sup>b</sup> 4 Ileostomata, 1 Kolostoma</p> <p><sup>c</sup> Ureterozystoneostomie/DJ-Einlage/Tumormobilisierung</p> <p><sup>d</sup> Resektion/Dekapsulierung</p> <p><sup>e</sup> Schnitt-Naht-Dauer</p> <p><sup>f</sup> des größten verbliebenen Tumorherdes</p>			

### **3.3.1 Resttumor**

Am Ende der Operation wurde bei 21 Patientinnen (53,8 %) makroskopische Tumorfreiheit erreicht, bei 17 (43,6 %) wurde Tumorrest zurückgelassen. Bei einer Patientin wurde nicht dokumentiert, ob Resttumor vorhanden war. Der Durchmesser des größten Resttumors betrug weniger als 2 mm bei fünf Patientinnen (12,8 %), zwischen 2 und 10 mm bei sechs Patientinnen (15,4 %) und mehr als 10 mm bei zwei Patientinnen (5,1 %). Bei vier Patientinnen (10,3 %) wurde der Durchmesser des Resttumors nicht dokumentiert. Bei 13 Patientinnen waren die genauen Lokalisationen des Resttumors angegeben: viermal eine diffuse intestinale Karzinose, dreimal Resttumor am Magen, dreimal im Darmlumen und jeweils einmal am Leberhilus, Pankreas, Mesokolon, Ureter, Omentum minus, im Epigastrium, an den retroperitonealen Lymphknoten, an der Milz und in der Bursa omentalis.

#### **3.3.1.1 Resttumor in Abhängigkeit vom Rezidivstatus**

Bei Rezidivpatientinnen konnte häufiger makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden als bei Patientinnen in Erstdiagnose. 18 der 31 Rezidivpatientinnen (58,1 %) und drei der sieben Erstdiagnosepatientinnen (42,9 %) konnten tumorfrei operiert werden ( $p = 0,678$ ).

#### **3.3.1.2 Resttumor in Abhängigkeit von präoperativem Aszites**

Bei Patientinnen mit präoperativem Aszites blieb signifikant häufiger makroskopischer Resttumor zurück als bei Patientinnen ohne Aszites ( $p = 0,021$ ). In zehn Fällen (71,4 %) der Aszites-Gruppe im Vergleich zu sieben Fällen (30,4 %) der Gruppe ohne Aszites konnte keine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden.

### **3.3.2 Dauer der Intensivbehandlung und Hospitalisierungszeit in Abhängigkeit von Diabetes mellitus**

Patientinnen mit Diabetes mellitus hatten längere Liegezeiten auf der Intensivstation (*Intensive Care Unit* und *Intermediate Care Unit*). Alle Diabetespatientinnen verbrachten mehr als fünf Tage in Intensivbehandlung, von den Patientinnen ohne Diabetes mellitus nur 47,1 %. Der Unterschied ist signifikant ( $p = 0,05$ ). Die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation lag in der Gruppe mit Diabetes mellitus bei neun Tagen, in der Gruppe ohne Diabetes bei fünf Tagen. Die Hospitalisierungszeit unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen mit beziehungsweise ohne Diabetes mellitus ( $p = 0,349$ ).



### 3.4 Perioperative Therapie

Bis auf zwei Patientinnen, bei denen die perioperative Therapie nicht dokumentiert war, wurden alle Patientinnen begleitend zur HIPEC-Operation medikamentös oder radiotherapeutisch behandelt. Die Zeitspanne von der Operation bis zum Beginn der postoperativen Therapie war im Median 33,5 Tage lang (Spannweite 17 bis 105 Tage). Am häufigsten wurde Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin eingesetzt. Die verschiedenen Therapieformen sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tab. 4:** Perioperative Therapie

Präoperative Therapie	Postoperative Therapie	Indikation der HIPEC	N (%)
	Carboplatin/Gemcitabin	Rezidiv-Operation	18 (46,2)
	Carboplatin/Gemcitabin + Bevacizumab	Rezidiv-Operation	8 (20,5)
Carboplatin/Paclitaxel		secondary attempt	2 (5,1)
Carboplatin/Paclitaxel	Carboplatin/Gemcitabin	secondary attempt	1 (2,6)
Carboplatin/Paclitaxel + Bevacizumab		secondary attempt	2 (5,1)
Carboplatin/Paclitaxel + Radiatio	Bevacizumab	secondary attempt	1 (2,6)
Cisplatin/Paclitaxel	Cisplatin/Paclitaxel	Rezidiv-Operation	1 (2,6)
	Carboplatin/Paclitaxel + Bevacizumab	Rezidiv-Operation	1 (2,6)
	Pegyliertes liposomales Doxorubicin	Rezidiv-Operation	1 (2,6)
Bevacizumab	Nivolumab	secondary attempt	1 (2,6)
	Radiotherapie	Rezidiv-Operation	3 (7,7)

### 3.5 Postoperative Komplikationen

Bei allen 39 Patientinnen sind innerhalb von 30 Tagen postoperativ Komplikationen aufgetreten. Das Ausmaß reichte von milden gastrointestinalen Beschwerden und postoperativen Schmerzen bis hin zu schwerwiegenden, dauerhaften Komplikationen. Keine Patientin ist perioperativ, also innerhalb von 60 Tagen, verstorben.

#### 3.5.1 Einordnung der Komplikationen in die MSKCC-Klassifikation

Vier Patientinnen (10,3 %) hatten Komplikationen ersten Grades, 15 (38,5 %) zweiten Grades, 14 (35,9 %) dritten und sechs (15,4 %) vierten Grades. Bei drei der Patientinnen mit Komplikationen vierten Grades waren diese irreversibel. Komplikationen der MSKCC-Grade 1 und 2 wurden zu milden, die der Grade 3 und 4 zu schweren Komplikationen zusammengefasst. Bei keiner der Komplikationen gab es Unterschiede zwischen den Gruppen mit 100 beziehungsweise weniger als 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin. Alle Komplikationen sind in Tabelle 5 aufgelistet.

**Tab. 5:** Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen	Gesamtkollektiv	100 mg/m <sup>2</sup> KOF Cisplatin	< 100 mg/m <sup>2</sup> KOF Cisplatin	p-Wert
Schwerste aufgetretene Komplikation <sup>a</sup>				
Grad 1	4 (10,3)	3 (9,7)	1 (12,5)	0,935
Grad 2	15 (38,5)	11 (35,5)	4 (50)	
Grad 3	14 (35,9)	12 (38,7)	2 (25)	
Grad 4	6 (15,4)	5 (16,1)	1 (12,5)	
<b>Milde Komplikationen (MSKCC-Grad 1 und 2)</b>				
Milde Komplikationen insgesamt	39 (100)	31 (100)	8 (100)	
Anämie	31 (79,5)	26 (83,9)	5 (62,5)	0,323
Verschlechterung der Nierenfunktion <sup>b</sup>	22 (56,4)	19 (61,3)	3 (37,5)	0,261

Postoperative Komplikationen	Gesamtkollektiv	100 mg/m <sup>2</sup> KOF Cisplatin	< 100 mg/m <sup>2</sup> KOF Cisplatin	p-Wert
Neuropathie	9 (23,1)	6 (19,4)	3 (37,5)	0,355
Ileus / Subileus	8 (20,5)	6 (19,4)	2 (25)	0,658
Wundheilungsstörung <sup>c</sup>	8 (20,5)	5 (16,1)	3 (37,5)	0,323
Herz-Kreislauf-Ereignisse <sup>d</sup>	6 (15,4)	6 (19,4)	0 (0)	0,313
SIRS	4 (10,3)	4 (12,9)	0 (0)	0,563
Delir	3 (7,7)	3 (9,7)	0 (0)	1,000
Pneumonie	2 (5,1)	2 (6,5)	0 (0)	1,000
Pneumothorax	5 (12,8)	4 (12,9)	1 (12,5)	1,000
Zwerchfellhochstand	5 (12,8)	4 (12,9)	1 (12,5)	1,000
Thoraxwandfistel	1 (2,6)	0 (0)	1 (12,5)	0,205
Pankreatitis	1 (2,6)	1 (3,2)	0 (0)	1,000
Harnwegsinfekt	7 (17,9)	6 (19,4)	1 (12,5)	1,000
Bakterielle gastrointestinale Infektion	1 (2,6)	0 (0)	1 (12,5)	0,205
Weichteilemphysem	6 (15,4)	4 (12,9)	2 (25)	0,583
<b>Schwere Komplikationen (MSKCC-Grad 3 und 4)</b>				
Schwere Komplikationen insgesamt	20 (51,3)	17 (54,8)	3 (37,5)	0,317
Wundheilungsstörung <sup>c,e</sup>	8 (20,5)	6 (19,4)	2 (25,0)	0,658
Anastomoseninsuffizienz <sup>e</sup>	4 (18,2) <sup>f</sup>	4 (23,5) <sup>f</sup>	0 (0)	0,535
Pleuraerguss	10 (25,6)	8 (25,8)	2 (25)	1,000

Postoperative Komplikationen	Gesamtkollektiv	100 mg/m <sup>2</sup> KOF Cisplatin	< 100 mg/m <sup>2</sup> KOF Cisplatin	p-Wert
Lymphozele / Serom	6 (15,4)	6 (19,4)	0 (0)	0,313
Peritonitis	3 (7,7)	3 (9,7)	0 (0)	1,000
Pankreasfistel mit Pankreatitis	4 (10,3)	3 (9,7)	1 (12,5)	1,000
davon mit Platzbauch	1 (2,6)	0 (0)	1 (12,5)	0,205
Aszites	2 (5,1)	2 (6,5)	0 (0)	1,000
Abszess	1 (2,6)	0 (0)	1 (12,5)	0,205
Niereninsuffizienz	3 (7,7)	2 (6,5)	1 (12,5)	0,508
Sepsis	2 (5,1)	2 (6,5)	0 (0)	1,000
Respiratorische Insuffizienz	4 (10,3)	4 (12,9)	0 (0)	0,563
Pneumothorax	2 (5,1)	1 (3,2)	1 (12,5)	0,372
NSTEMI	1 (2,6)	1 (3,2)	0 (0)	1,000

**Werte in N (%). KOF = Körperoberfläche**

<sup>a</sup> nach MSKCC-Klassifikation

<sup>b</sup> um mind. 1 KDOQI-Stadium

<sup>c</sup> Wundinfektionen und Wunddehiszenzen

<sup>d</sup> Arrhythmien, Thrombosen / Embolien

<sup>e</sup> mit Reoperation

<sup>f</sup> Prozentangaben beziehen sich nur auf die Gruppe mit Darmresektionen

### **3.5.1.1 Grad 1 und 2**

Milde Komplikationen sind unter Berücksichtigung von postoperativen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen bei allen 39 Patientinnen aufgetreten. Daneben waren die häufigsten milden Komplikationen Anämien mit Bluttransfusionen (31 Patientinnen; 79,5 %) und Verschlechterungen der Nierenfunktion (22 Patientinnen; 56,4 %) im Bereich von Grad 1 und 2 (MSKCC). Ein Kurzdarmsyndrom ist bei keiner der 22 Patientinnen mit Darmresektionen aufgetreten. Keine der Patientinnen litt postoperativ unter Inkontinenz.

### **3.5.1.2 Grad 3 und 4**

Schwere Komplikationen traten bei 20 Patientinnen (51,3 %) auf. Am häufigsten wurden Pleuraergüsse (10 Patientinnen; 25,6 %) und Lymphozelen oder Serome (6 Patientinnen; 15,4 %) beobachtet. Bei elf Patientinnen (28,2%) war eine Reoperation notwendig. Davon war in fünf Fällen (12,8 %) eine Wundheilungsstörung ursächlich, in zwei Fällen (5,1 %) eine Anastomoseninsuffizienz mit sekundärer Stomaanlage und in drei Fällen (7,7 %) eine Wundheilungsstörung mit Stomaanlage. Bei einer Patientin (2,6 %) musste nach intraoperativer chirurgischer Ureterverletzung bei Niereninsuffizienz ein Nephrostoma angelegt werden. Bei einer Patientin mit Anastomoseninsuffizienz und sekundärer Stomaanlage blieb das Ileostoma dauerhaft, es konnte nicht zurückverlegt werden. In diesem Fall war es vor der HIPEC-Applikation bei massiven Verwachsungen zu zahlreichen Deserosierungen und wanddurchgreifenden Darmläsionen gekommen. Die Patientin entwickelte eine Dünndarmperforation mit Peritonitis.

Ein postoperativer Ileus Grad 3 oder 4, eine Thrombose/Embolie Grad 3 oder 4 sowie postoperative Blutungen sind bei keiner Patientin aufgetreten.

### **3.5.1.3 Auftreten von schweren Komplikationen in Abhängigkeit von der Altersklasse**

Von 30 Patientinnen, die  $\leq 65$  Jahre alt waren, erlitten 13 (43,3 %) schwere Komplikationen, von neun Patientinnen  $> 65$  Jahre sechs (66,7 %). Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,199$ ). Innerhalb der Gruppe, die intraoperativ  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF Cisplatin erhalten hatte, traten bei zwölf der 24 Patientinnen  $\leq 65$  Jahre (50 %) und bei fünf der sieben Patientinnen  $> 65$  Jahre (71,4 %) schwere Komplikationen auf. Der Unterschied ist ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,412$ ).

#### **3.5.1.4 Auftreten von schweren Komplikationen in Abhängigkeit von der Cisplatin-Dosis**

Von 31 Patientinnen, denen eine Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF appliziert wurde, erlitten 17 (54,8 %) schwere Komplikationen; von acht Patientinnen, die < 100 mg/m<sup>2</sup> KOF erhielten, drei (37,5 %). Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,317$ ).

#### **3.5.1.5 Auftreten von schweren Komplikationen in Abhängigkeit von Komorbiditäten**

Von 28 Patientinnen mit Komorbiditäten erlitten 16 (57,1 %) schwere Komplikationen; von elf Patientinnen ohne Vorerkrankungen drei (27,3 %). Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,92$ ). Unter den Patientinnen, die 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin erhalten hatten, kam es in drei von acht Fällen ohne Komorbiditäten (37,5 %) und in 14 von 23 Fällen mit Komorbiditäten (60,9 %) zu schweren Komplikationen. Der Unterschied ist ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,412$ ). Die Häufigkeit schwerer Komplikationen war bei Patientinnen mit Diabetes mellitus nicht signifikant verschieden von der bei Patientinnen ohne Diabetes mellitus (40,0 % versus 52,9 %;  $p = 0,661$ ).

#### **3.5.1.6 Auftreten von schweren Komplikationen in Abhängigkeit vom ASA-Status**

Schwere Komplikationen traten bei Patientinnen mit einem ASA-Status 3 oder 4 etwas häufiger auf als bei Patientinnen mit einem ASA-Status 1 oder 2 (56,3 % versus 47,8 %;  $p = 0,748$ ). Innerhalb der Gruppe der Patientinnen mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF war der Unterschied geringer: 57,1 % bei Patientinnen mit einem ASA-Status von 3 oder 4 versus 52,9 % bei Patientinnen mit einem ASA-Status von 1 oder 2 ( $p = 1,000$ ).

### **3.5.2 Ototoxizität**

Ototoxische Wirkungen waren bei keiner der 39 Patientinnen zu beobachten.

### **3.5.3 Neurotoxizität**

Bei neun Patientinnen (23,1 %) trat postoperativ eine periphere Neuropathie auf. Von 31 Patientinnen, denen eine Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht wurde, erlitten sechs (19,4 %) eine Neuropathie; von acht Patientinnen, die < 100 mg/m<sup>2</sup> KOF bekamen, drei (37,5 %). Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,292$ ).

### 3.5.4 Nephrotoxizität

Bei 25 Patientinnen (64,1%) wurde durch Kreatininbestimmung und mithilfe der MDRD4-Formel eine Verschlechterung der Nierenfunktion um mindestens ein KDOQI-Stadium festgestellt. In 17 Fällen betrug diese Verschlechterung ein Grad, in fünf Fällen zwei Grad, in einem Fall drei Grad und in zwei Fällen vier Grad. Drei Patientinnen (7,7%) erlitten eine schwere Niereninsuffizienz Grad 4 (MSKCC). In diesen Fällen bestand die Niereninsuffizienz dauerhaft, also länger als 6 Monate, und musste bei zwei Patientinnen mit Nierenersatzverfahren (Dialyse) sowie bei einer Patientin mit einem Nephrostoma behandelt werden. Die Nierenschädigung der Dialysepatientinnen war irreversibel. Bei der Patientin, der ein Nephrostoma implantiert werden musste, war bei der HIPEC-Operation iatrogen eine Ureterdurchtrennung entstanden, allerdings vor HIPEC-Applikation.

Verschiedene Faktoren wurden auf ihren Zusammenhang mit der Häufigkeit nephrotoxischer Ereignisse untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt. Die präoperative Nierenfunktion war der einzige Parameter, bei dem die Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit einer postoperativen Verschlechterung der Nierenfunktion signifikant waren.

**Tab. 6:** Verschlechterung der Nierenfunktion in Abhängigkeit von Cisplatin-Dosis, Patientinnenalter, Diabetes mellitus, präoperativer Nierenfunktion und arterieller Hypertonie

	<b>Verschlechterung im gesamten Patientinnenkollektiv</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Verschlechterung bei einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF</b>	<b>p-Wert</b>
Cisplatin-Dosis < 100 mg/m <sup>2</sup> KOF 100 mg/m <sup>2</sup> KOF	4 (50) 21 (67,7)	0,297		
Patientinnenalter ≤ 65 Jahre > 65 Jahre	20 (66,7) 5 (55,6)	0,408	17 (70,8) 4 (57,1)	0,652

	<b>Verschlechterung im gesamten Patientinnenkollektiv</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Verschlechterung bei einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF</b>	<b>p-Wert</b>
Diabetes mellitus	2 (40,0)		2 (66,7)	
Kein Diabetes mellitus	23 (67,6)	0,237	19 (67,9)	1,000
Präoperative Nierenfunktion				
G1	16 (84,2)		13 (81,3)	
G2	8 (50,0)	0,028	7 (63,6)	0,089
G3	1 (25,0)		1 (25,0)	
Arterielle Hypertonie	5 (70,1)		10 (71,4)	
Keine arterielle Hypertonie	9 (59,1)	0,518	11 (64,7)	1,000
<b>Werte sind in N (%) dargestellt. KOF = Körperoberfläche</b>				

### 3.5.4.1 Nephrotoxizität in Abhängigkeit von Diabetes mellitus

Fünf der 39 Patientinnen hatten Diabetes mellitus. Verschlechterungen der Nierenfunktion sind bei Patientinnen mit beziehungsweise ohne Diabetes ähnlich häufig aufgetreten (siehe Tabelle 5). In der Gruppe mit Diabetes mellitus trat bei einer Patientin (20 %) eine schwere Niereninsuffizienz (MSKCC) auf, in der Gruppe ohne Diabetes mellitus bei zwei Patientinnen (2,9 %). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,345$ ). Es ist anzumerken, dass Patientinnen mit Diabetes mellitus häufiger eine Cisplatin-Dosis  $< 100 \text{ mg/m}^2$  KOF verabreicht wurde als Patientinnen ohne Diabetes (40 % versus 17,6 %). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p = 0,268$ ).



### 3.5.4.2 Nephrotoxizität in Abhängigkeit von der präoperativen Nierenfunktion

Die präoperative Nierenfunktion wurde (mit Serum-Kreatininwert und MDRD4-Formel) bei 19 Patientinnen (48,7 %) als normal (G1), bei 16 (41,0 %) als mäßig eingeschränkt (G2) und bei vier (10,3 %) als mittelgradig eingeschränkt (G3) bestimmt. Je besser die Nierenfunktion präoperativ war, desto eher kam es postoperativ zu einer Verschlechterung ( $p = 0,028$ ). Auch innerhalb der Gruppe mit einer Cisplatin-Dosis von  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF war diese Tendenz, wenn auch ohne Signifikanz ( $p = 0,089$ ) zu sehen. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der applizierten Cisplatin-Dosis zwischen den präoperativen Nierenfunktionsgraden ( $p = 0,260$ ).

### 3.5.5 Anastomoseninsuffizienz

Bei 22 Patientinnen wurde vor der HIPEC-Applikation eine Darmresektion durchgeführt: in zwölf Fällen ausschließlich eine Dickdarmresektion, in drei Fällen ausschließlich eine Dünndarmresektion und in sieben Fällen sowohl Dickdarm- als auch Dünndarmresektionen. Von vier Patientinnen, die postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz des Darms entwickelten, war bei zwei Patientinnen vor der HIPEC-Applikation eine Dickdarmresektion durchgeführt worden und bei zwei Patientinnen sowohl Dickdarm- als auch Dünndarmresektionen. Der Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Anastomoseninsuffizienzen zwischen Dünn- und Dickdarmresektionen ist nicht signifikant ( $p = 0,789$ ). In der Gruppe mit einer Cisplatin-Dosis von  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF erlitten zwei der zehn Patientinnen mit Dickdarmresektionen (20 %) eine Anastomoseninsuffizienz, eine der vier Patientinnen mit Dünn- und Dickdarmresektionen (25 %) und keine Patientin mit Dünndarmresektionen. Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 1,000$ ). Anastomoseninsuffizienzen traten bei Diabetikerinnen nicht signifikant häufiger auf als bei Nicht-Diabetikerinnen (20,0 % versus 8,8 %;  $p = 0,436$ ).

### 3.5.6 Wundheilungsstörung

16 Patientinnen (41 %) erlitten postoperativ eine Wundheilungsstörung, acht eine milde und acht eine schwere (mit operativer Sanierung). Von den untersuchten 39 Patientinnen waren 13 (33,3 %) adipös, das heißt sie hatten einen Body Mass Index  $\geq 30$ . Bei fünf der adipösen Patientinnen (38,5 %) trat eine Wundheilungsstörung auf. Von 26 nicht adipösen Patientinnen hatten elf (42,3 %) eine Wundheilungsstörung. Der Unterschied ist nicht sig-

nifikant ( $p = 1,000$ ). Auch bei einzelner Betrachtung der schweren beziehungsweise milden Wundheilungsstörungen ist keine Tendenz zu einem häufigeren Auftreten bei Adipösen erkennbar ( $p = 0,694$  bzw.  $p = 0,544$ ). Innerhalb der Gruppe mit einer Cisplatin-Dosis von  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF erlitten zwei der zehn adipösen Patientinnen (20 %) und neun der 21 normalgewichtigen Patientinnen (42,9 %) eine Wundheilungsstörung ( $p = 0,262$ ). Auch hier sind keine signifikanten Unterschiede zwischen Adipösen und Normalgewichtigen in Bezug auf schwere ( $p = 0,634$ ) beziehungsweise milde ( $p = 1,000$ ) Wundheilungsstörungen zu finden. Bei Diabetikerinnen traten häufiger Wundheilungsstörungen auf als bei Patientinnen ohne Diabetes. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (80 % versus 35,3 %;  $p = 0,139$ ).

### **3.5.7 Auftreten von Pneumothorax, Pleuraerguss und Zwerchfellhochstand in Abhängigkeit von Eingriffen am Zwerchfell**

Pneumothoraces (Grad 1 – 4) traten postoperativ signifikant häufiger auf, wenn intraoperativ Eingriffe am Zwerchfell vorgenommen worden waren (siehe Tabelle 6). Dieser Zusammenhang zeigte sich auch innerhalb der Gruppe mit einer intraoperativen Cisplatin-Dosis von  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF ( $p = 0,06$ ). Postoperative Pleuraergüsse (Grad 3) ereigneten sich ebenfalls häufiger nach intraoperativen Zwerchfell-Eingriffen, allerdings war dieser Unterschied nur innerhalb der  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF-Gruppe signifikant ( $p = 0,032$ ). Für das Auftreten von Zwerchfellhochständen ließ sich kein Zusammenhang mit intraoperativen Eingriffen am Zwerchfell feststellen.

**Tab. 7:** Auftreten von Pneumothorax, Pleuraerguss und Zwerchfellhochstand in Abhängigkeit von Eingriffen am Zwerchfell

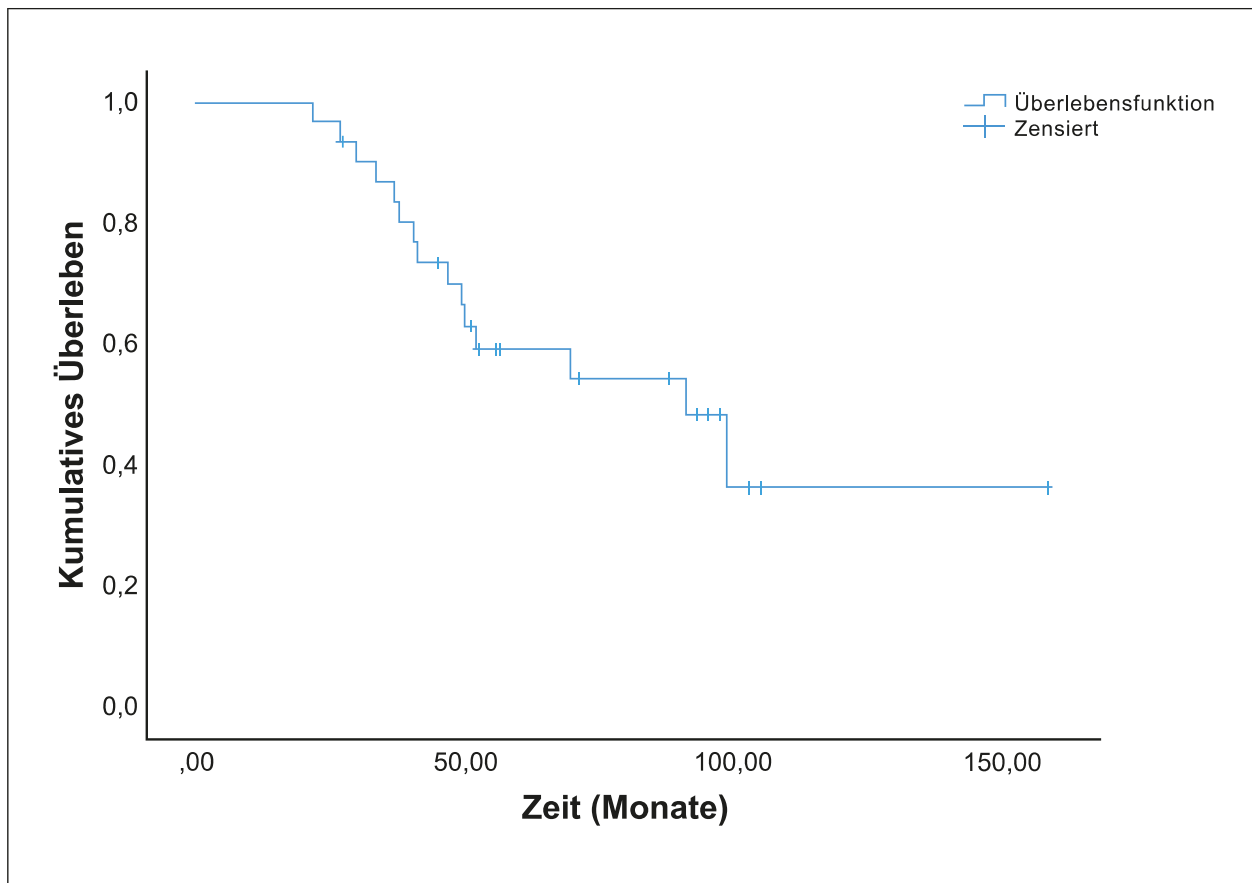
Postoperative Komplikation	Intraoperativer Zwerchfell-Eingriff <sup>a</sup>	p-Wert
Postoperativer Pneumothorax <sup>b</sup>	6 (85,7)	0,01
Kein postoperativer Pneumothorax	10 (31,3)	
Postoperativer Pleuraerguss <sup>c</sup>	7 (70,0)	0,06
Kein postoperativer Pleuraerguss	9 (31,0)	
Postoperativer Zwerchfellhochstand	2 (40,0)	1
Kein postoperativer Zwerchfellhochstand	14 (41,2)	
<p><b>Werte sind in N (%) dargestellt.</b></p> <p><sup>a</sup> Peritonektomie oder Exzision</p> <p><sup>b</sup> MSKCC Grad 1 – 4</p> <p><sup>c</sup> mit Punktion (MSKCC Grad 3)</p>		

### 3.6 Überlebenszeitanalyse

#### 3.6.1 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben

##### Rezidivpatientinnen:

Eine Rezidivpatientin war *lost to follow-up*. Es ließen sich weder Informationen über einen eventuellen Progress noch über ein Todesdatum finden. Dieser Fall wurde nicht in die Berechnung der Überlebenszeiten eingeschlossen. Das mediane OS<sub>1</sub> der Rezidivpatientinnen wurde vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Todesdatum beziehungsweise zum Datum der letzten Follow-up-Untersuchung berechnet und betrug 91,3 Monate (95%-KI 50,6 – 132,0).

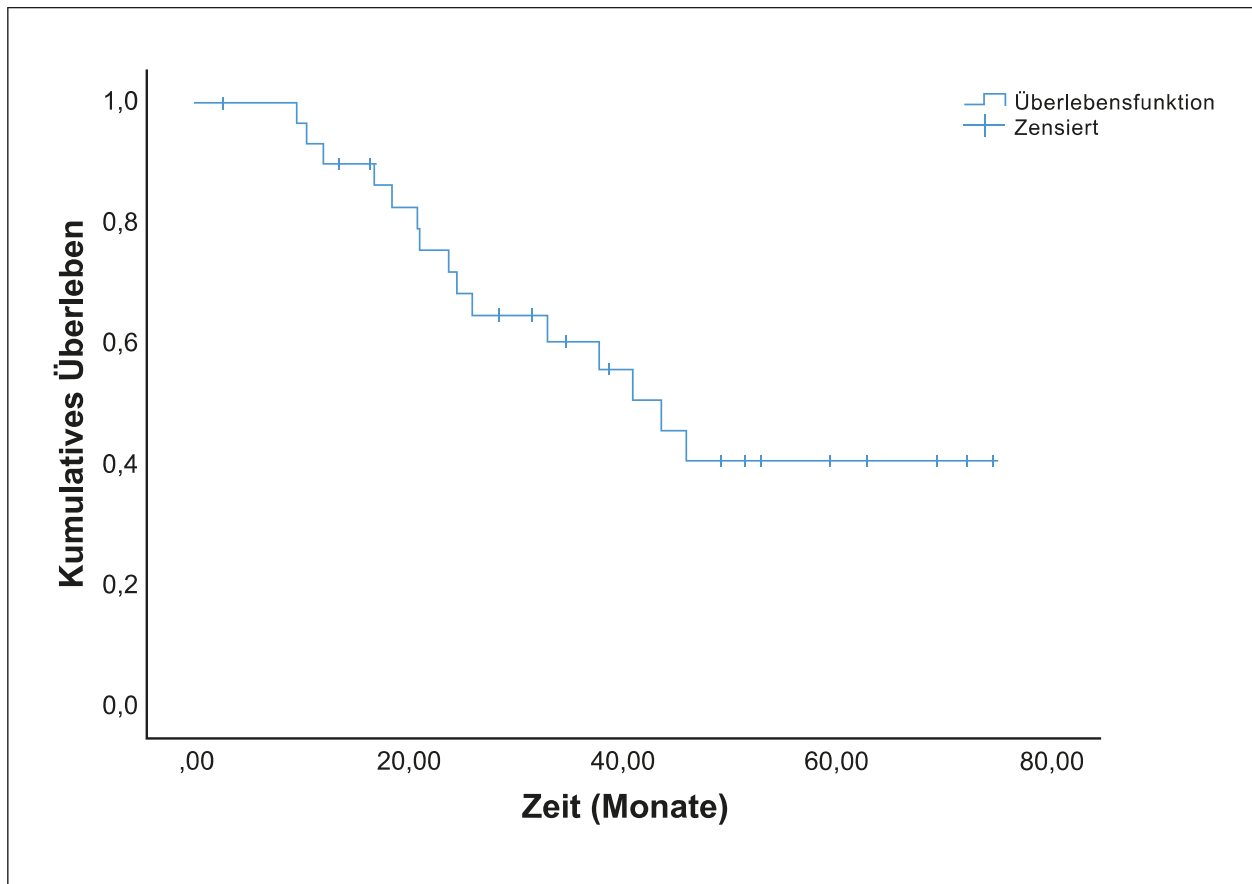


**Abb. 5:** OS<sub>1</sub><sup>1</sup> der Rezidivpatientinnen

Das mediane OS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen (von der Rezidivdiagnose bis zum Todesdatum beziehungsweise bis zum letzten Follow-up) betrug 43,6 Monate (95%-KI 32,8 - 54,3).

<sup>1</sup> Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up

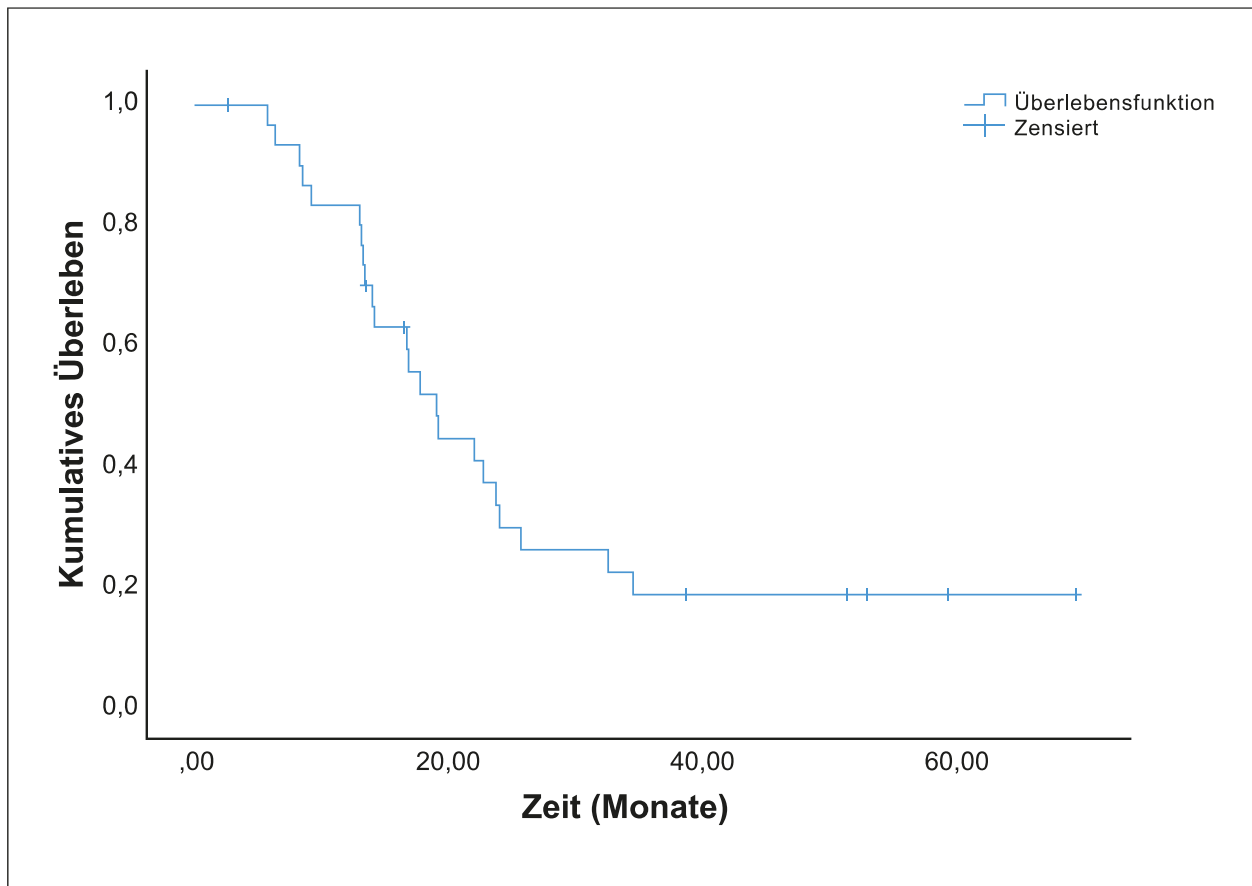
Das PFS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen (von der Rezidivdiagnose bis zum Progress nach HI-PEC beziehungsweise Tod oder letztem Follow-up) betrug im Median 19,1 Monate (95%-KI 15,2 – 23,1).



**Abb. 6:** OS<sub>2</sub><sup>2</sup> der Rezidivpatientinnen

---

<sup>2</sup> Gesamtüberleben von der Rezidivdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up

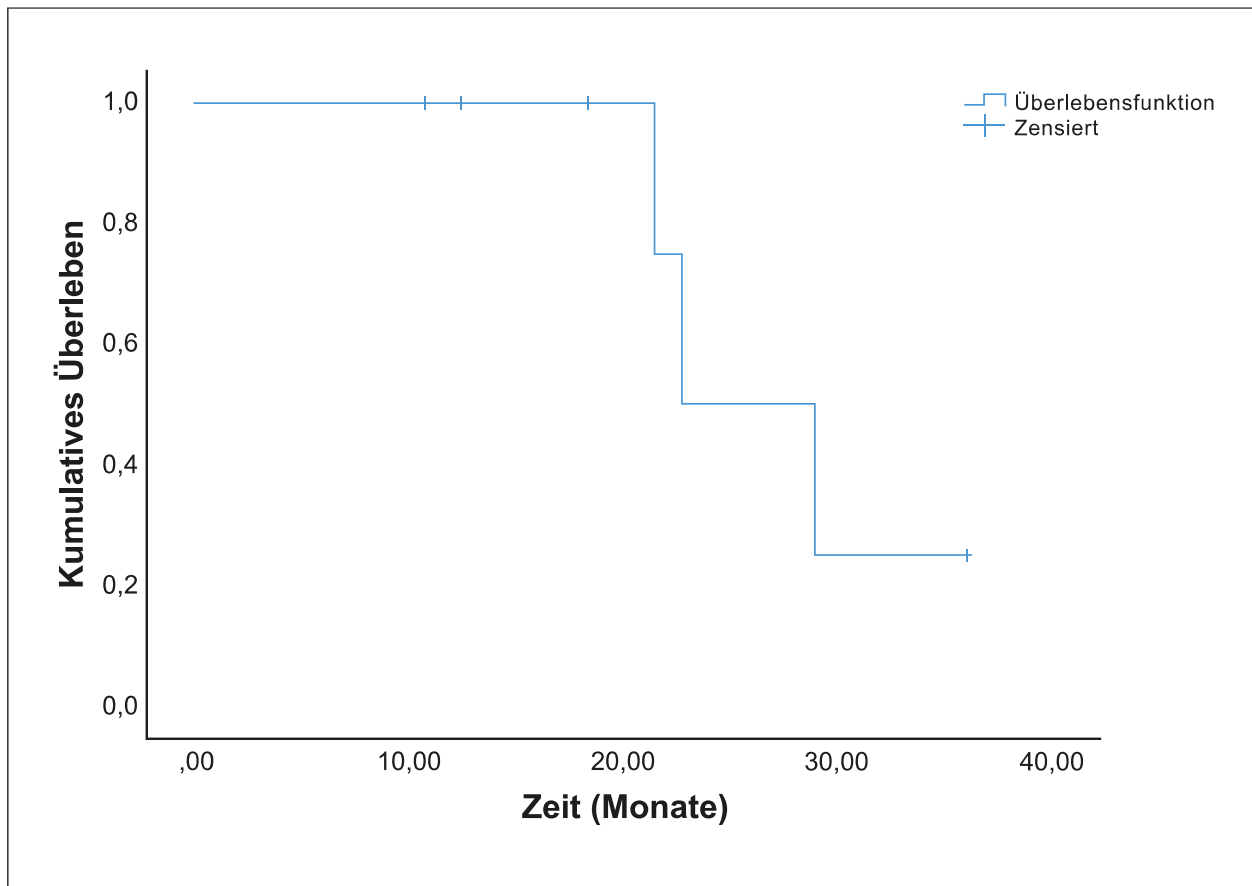


**Abb. 7:** PFS<sub>2</sub><sup>3</sup> der Rezidivpatientinnen

### Erstdiagnosepatientinnen:

Bei einer Patientin in Erstdiagnose war nicht herauszufinden, ob nach der HIPEC-Operation ein Progress aufgetreten ist. Sie wurde in die Berechnung des OS<sub>1</sub>, aber nicht in die des PFS<sub>1</sub> einbezogen. Die Patientinnen in Erstdiagnose hatten ein medianes OS<sub>1</sub> (Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Tod bzw. letztem Follow-up) von 22,8 Monaten (95%-KI 15,5 – 30,2). Das PFS<sub>1</sub> der Erstdiagnosepatientinnen (Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Progress nach HIPEC bzw. Tod oder letztem Follow-up) betrug im Median 28,9 Monate (95%-KI nicht erreicht). Dass das mediane PFS<sub>1</sub> länger ist als das mediane OS<sub>1</sub>, ist ein Resultat der Kaplan-Meier-Schätzung.

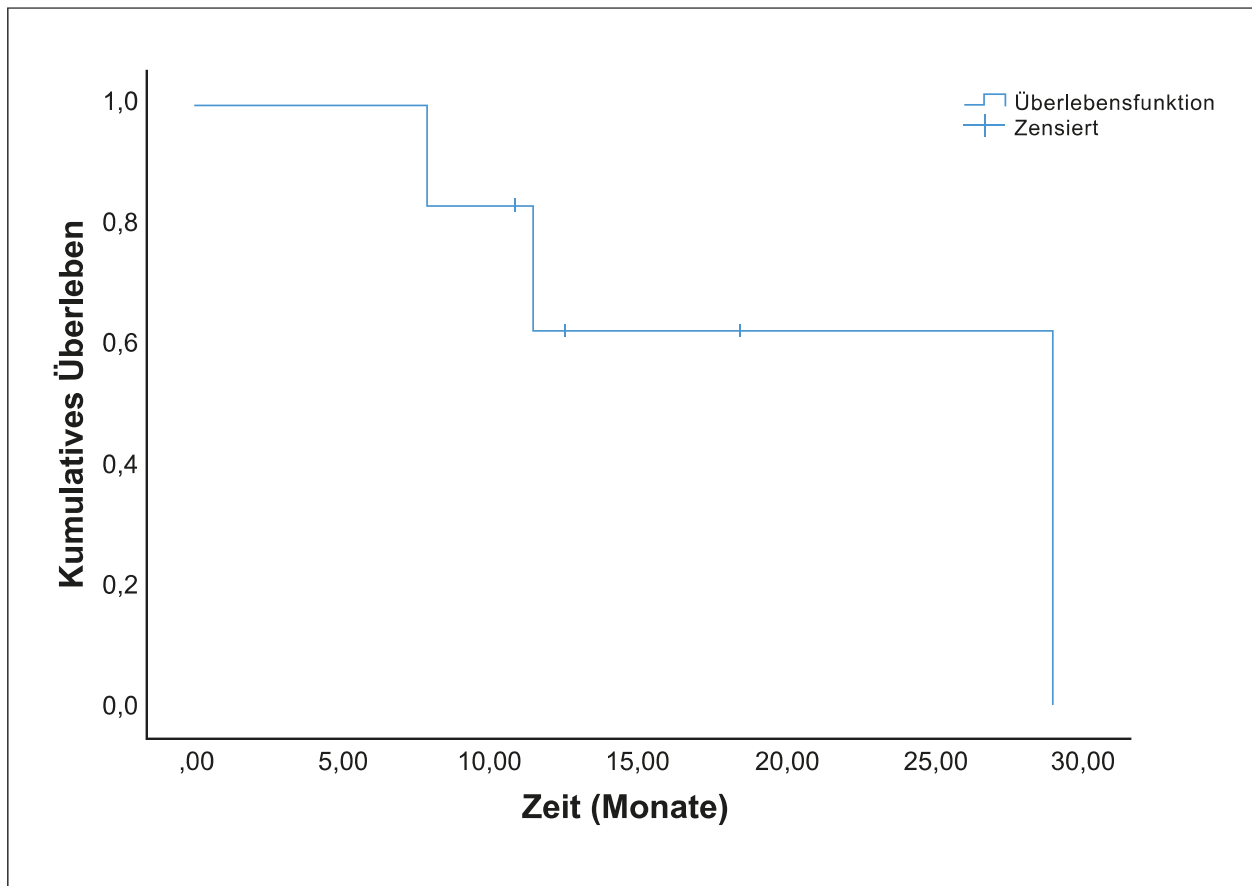
<sup>3</sup> Progressionsfreies Überleben von der Rezidivdiagnose bis zum Progress nach HIPEC bzw. Tod / letzten Follow-up



**Abb. 8:**  $OS_1^4$  der Erstdiagnosepatientinnen

---

<sup>4</sup> Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up



**Abb. 9:** PFS<sub>1</sub><sup>5</sup> der Erstdiagnosepatientinnen

---

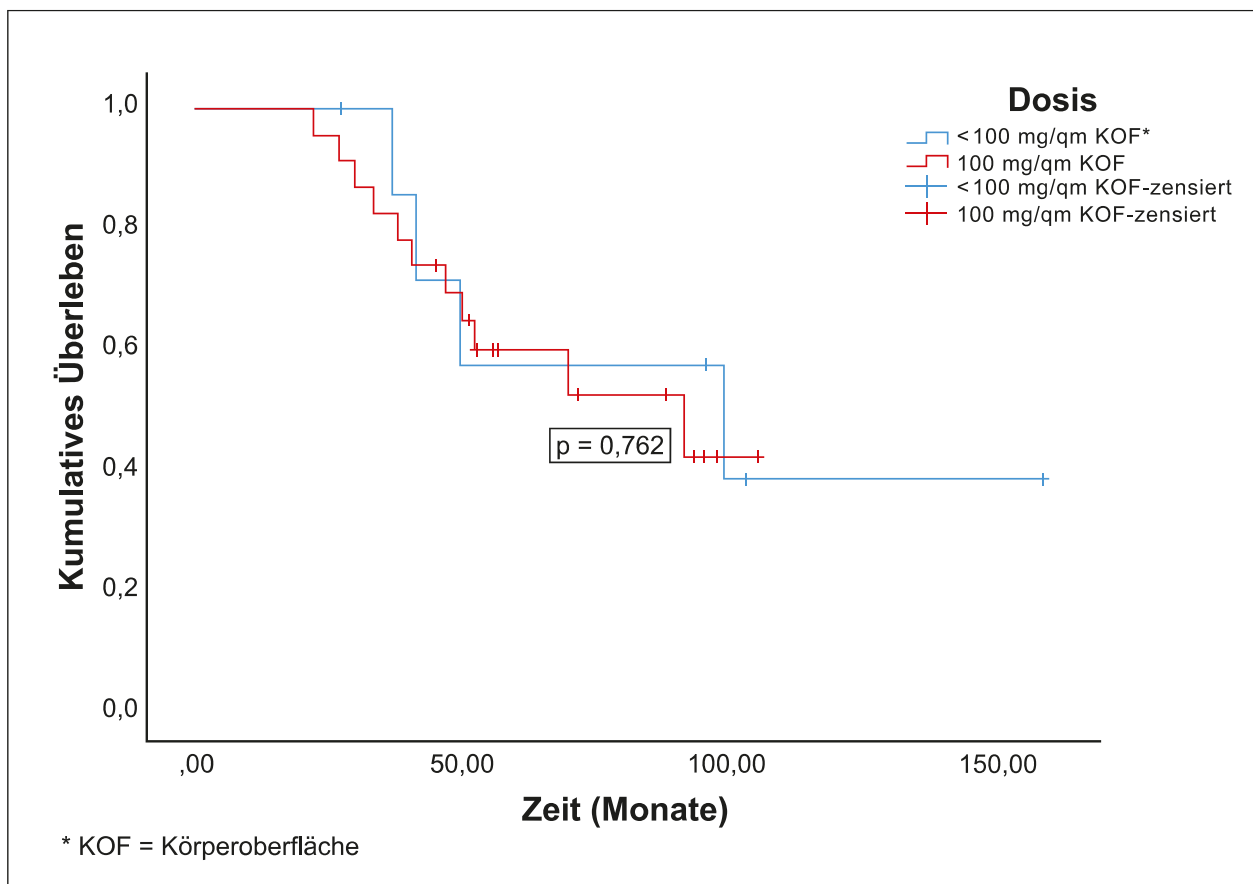
<sup>5</sup> Progressionsfreies Überleben von der Erstdiagnose bis zum Progress nach HIPEC bzw. Tod / letzten Follow-up



### 3.6.2 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Cisplatin-Dosis

#### Rezidivpatientinnen:

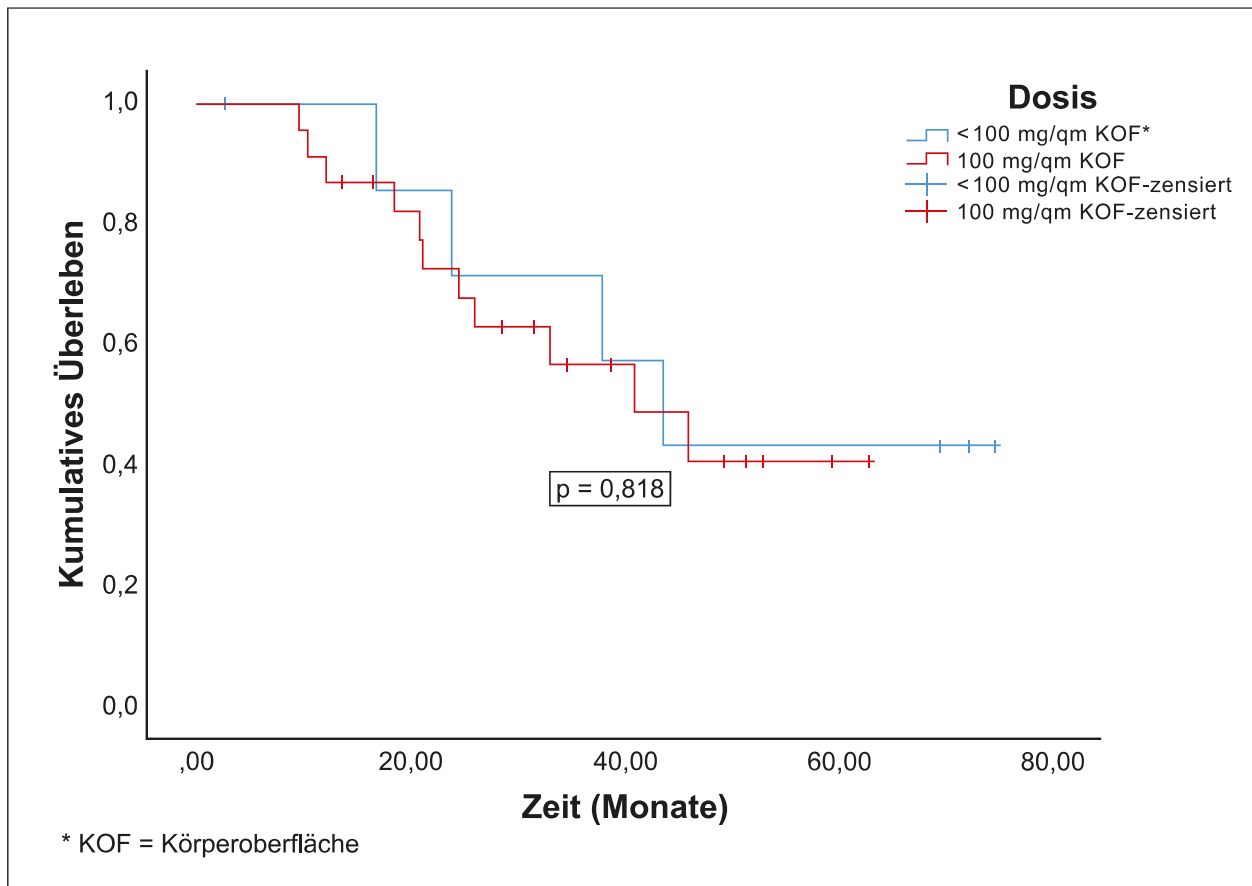
Weder im PFS<sub>2</sub> noch im OS<sub>1</sub> oder OS<sub>2</sub> ergaben sich signifikante Unterschiede in Bezug auf die intraoperative Cisplatin-Dosis. Das mediane OS<sub>1</sub> der Rezidivpatientinnen betrug 91,3 Monate (95%-KI 35,2 – 147,5) für die Patientinnen, die mit 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin behandelt wurden und 98,9 Monate (95%-KI 0,0 – 200,0) für die Patientinnen mit weniger als 100 mg/m<sup>2</sup> KOF ( $p = 0,762$ ).



**Abb. 10:** OS<sub>1</sub><sup>6</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Cisplatin-Dosis

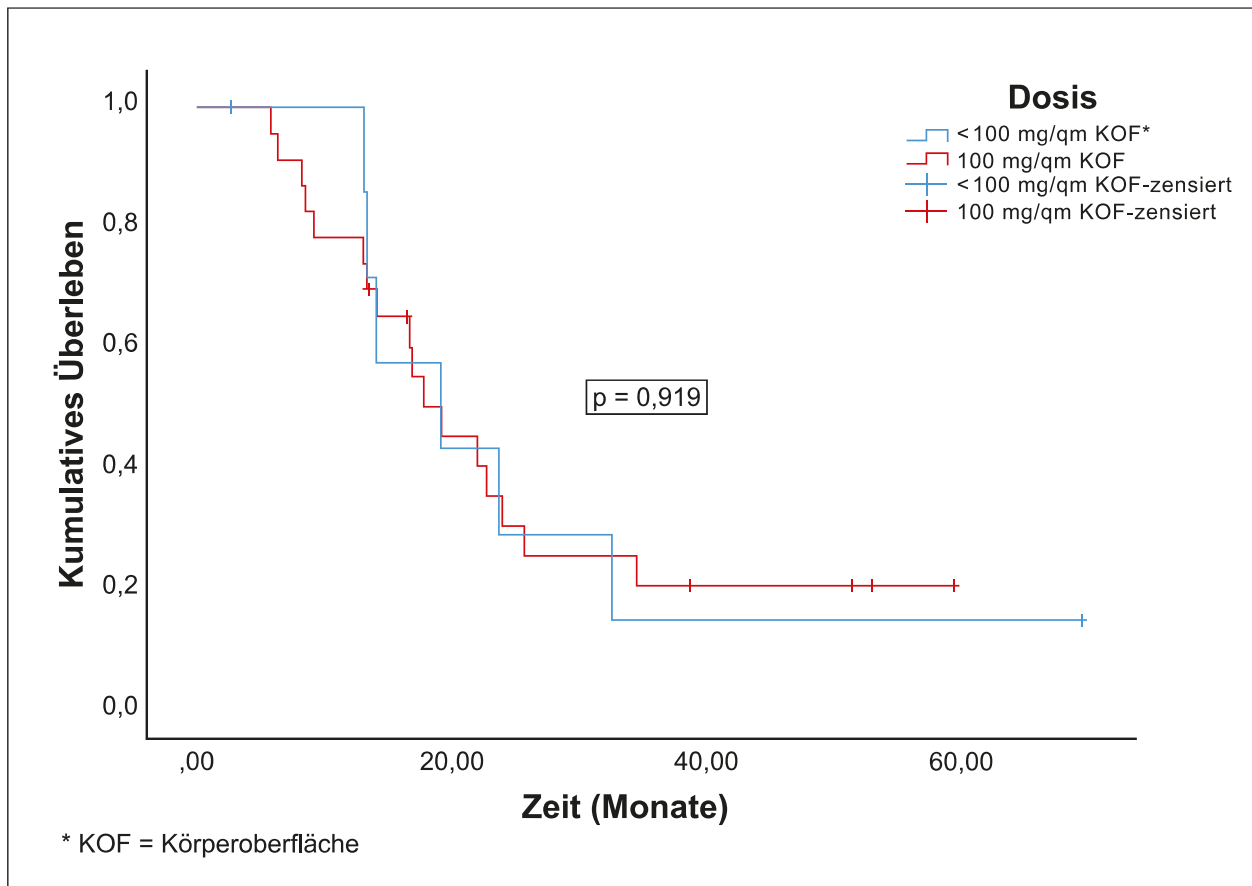
Das mediane OS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen lag in der Gruppe mit 100 mg/m<sup>2</sup> KOF bei 40,9 Monaten (95%-KI 21,9 – 60,0 Monate) und in der Gruppe mit weniger als 100 mg/m<sup>2</sup> KOF bei 43,6 Monaten (95%-KI 28,8 – 58,3;  $p = 0,818$ ).

<sup>6</sup> Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up



**Abb.11:** OS<sub>2</sub><sup>7</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Cisplatin-Dosis

<sup>7</sup> Gesamtüberleben von der Rezidivdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up



**Abb. 12:** PFS<sub>2</sub><sup>8</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Cisplatin-Dosis

Das mediane PFS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen betrug 17,8 Monate (95%-KI 14,4 – 21,2) für die Patientinnen mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF und 19,1 Monate (95%-KI 6,1 – 32,1) für die Patientinnen mit weniger als 100 mg/m<sup>2</sup> KOF ( $p = 0,919$ ).

#### Erstdiagnosepatientinnen:

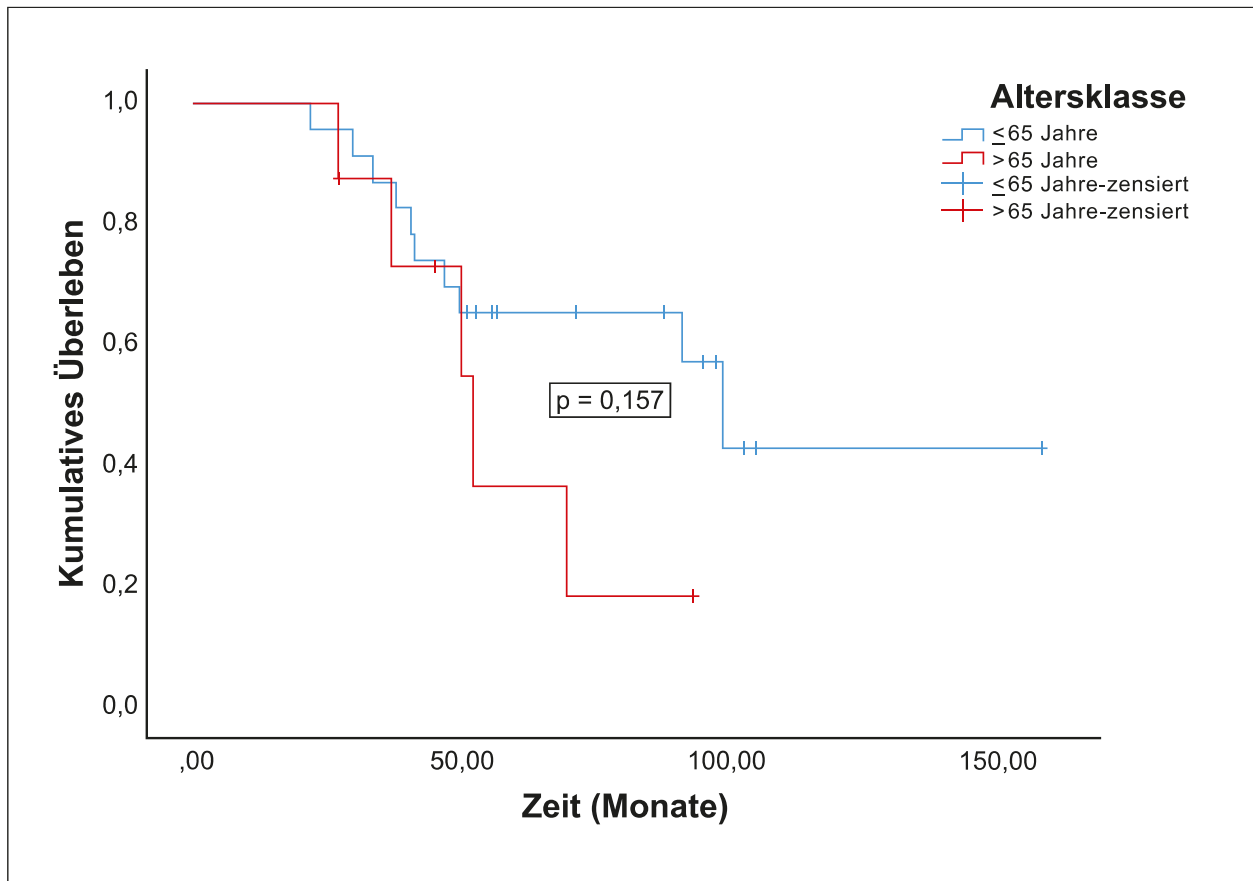
Alle Erstdiagnosepatientinnen wurden mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF behandelt, weshalb hier keine Vergleichsanalyse durchgeführt wurde.

<sup>8</sup> Progressionsfreies Überleben von der Rezidivdiagnose bis zum Progress nach HIPEC bzw. Tod / letzten Follow-up

### 3.6.3 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Altersklasse

#### Rezidivpatientinnen:

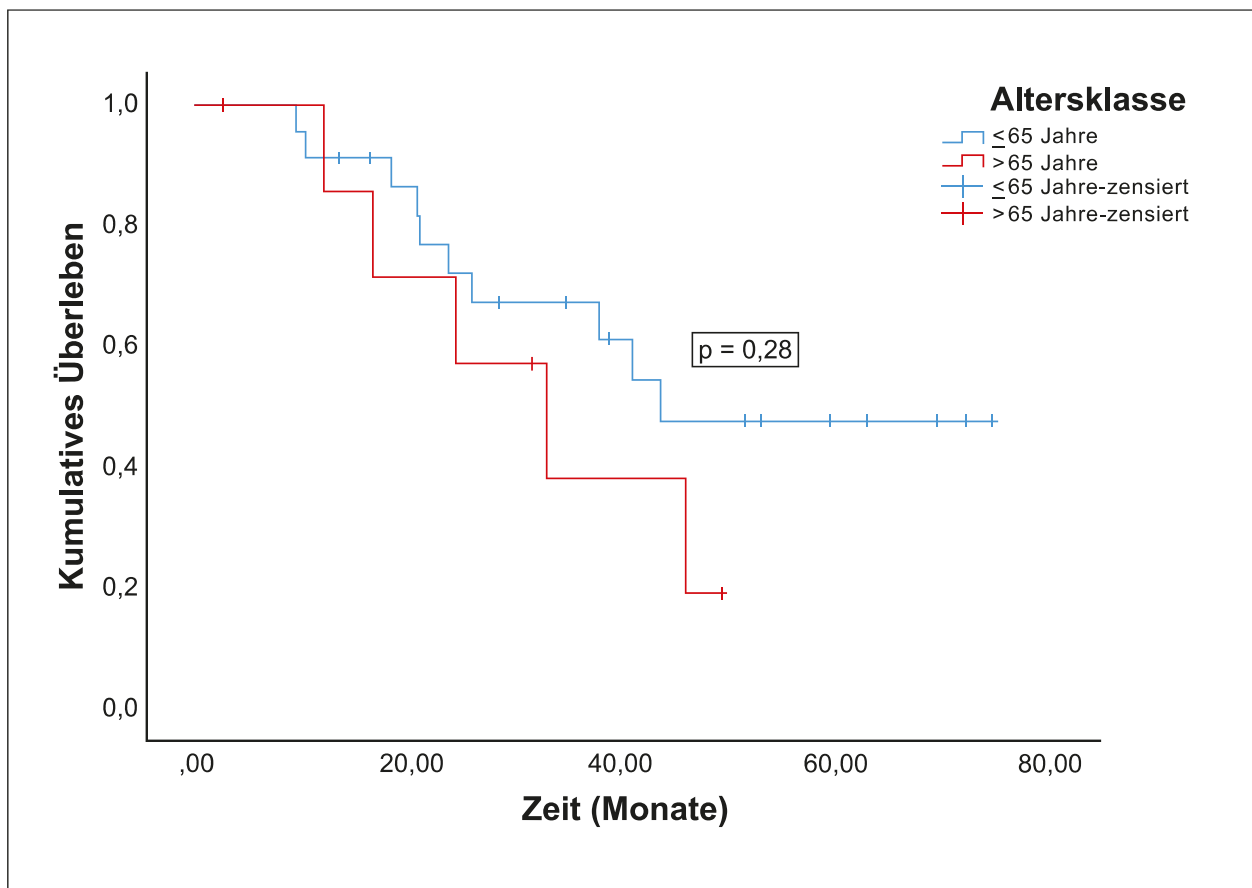
Rezidivpatientinnen > 65 Jahre hatten kürzere Überlebenszeiten als Rezidivpatientinnen ≤ 65 Jahre. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Das mediane OS<sub>1</sub> der Rezidivpatientinnen lag in der Gruppe > 65 Jahre bei 52,2 Monaten (95%-KI 35,8 – 68,6), in der Gruppe ≤ 65 Jahre bei 98,9 Monaten (95%-KI 83,2 – 114,7; p = 0,157).



**Abb. 13:** OS<sub>1</sub><sup>9</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Altersklasse

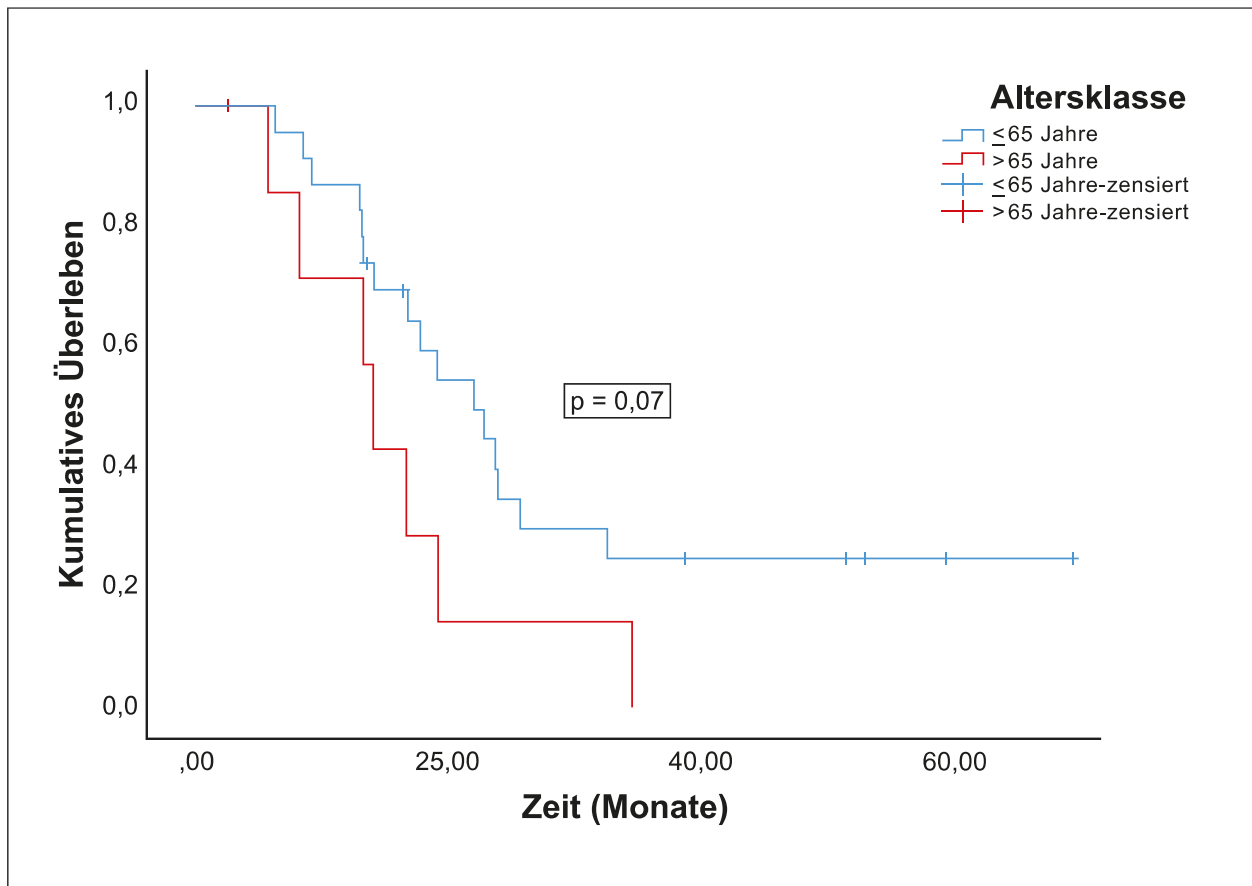
Das mediane OS<sub>2</sub> der Rezidivgruppe betrug bei Patientinnen > 65 Jahre 33,0 Monate (95%-KI 15,6 – 50,5) und bei Patientinnen ≤ 65 Jahre 43,6 Monate (95%-KI nicht erreicht; p = 0,280). Das mediane PFS<sub>2</sub> bei Patientinnen > 65 Jahre betrug 14,1 Monate (95%-KI 12,2 – 15,9), bei Patientinnen ≤ 65 Jahre 22,0 Monate (95%-KI 14,9 – 29,1; p = 0,070).

<sup>9</sup> Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up



**Abb. 14:**  $OS_2^{10}$  der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Altersklasse

<sup>10</sup> Gesamtüberleben von der Rezidivdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up



**Abb. 15:** PFS<sub>2</sub><sup>11</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Altersklasse

### Rezidivpatientinnen mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF:

Auch innerhalb der Rezidivgruppe mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF zeigte sich die Tendenz zu längeren Überlebenszeiten bei ≤ 65-Jährigen, ohne dass hierbei signifikante Unterschiede entstanden sind. Hier betrug das mediane OS<sub>1</sub> 91,3 Monate (95%-KI nicht erreicht) bei Patientinnen ≤ 65 Jahre und 52,2 Monate (95%-KI 47,5 – 57,0) bei Patientinnen > 65 Jahre ( $p = 0,388$ ). Das mediane OS<sub>2</sub> der Patientinnen ≤ 65 Jahre lag bei 40,9 Monaten (95%-KI nicht erreicht), das OS<sub>2</sub> der Patientinnen > 65 Jahre bei 33,0 Monaten (95%-KI 16,3 – 49,7;  $p = 0,616$ ).

<sup>11</sup> Progressionsfreies Überleben von der Rezidivdiagnose bis zum Progress nach HIPEC bzw. Tod / letzten Follow-up

Das mediane PFS<sub>2</sub> dieser Gruppe lag für Patientinnen ≤ 65 Jahre bei 22,0 Monaten (95%-KI 13,1 – 30,9), das PFS<sub>2</sub> der Patientinnen > 65 Jahre bei 13,3 Monaten (95%-KI 3,1 – 23,6; p = 0,099).

#### **Erstdiagnosepatientinnen:**

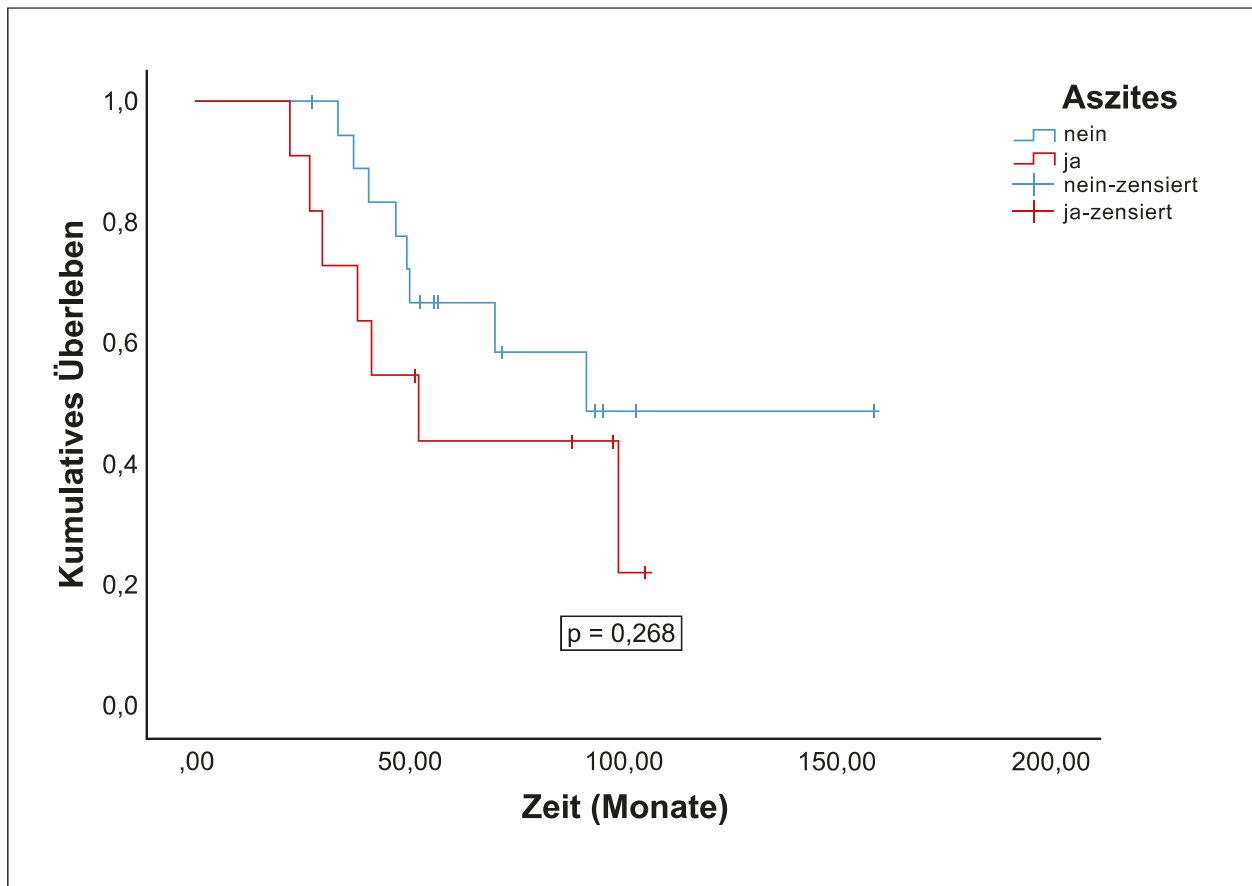
Für die Patientinnen in Erstdiagnose konnte die Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von der Altersklasse nicht durchgeführt werden, da alle Fälle zensiert waren.

#### **3.6.4 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von präoperativem Aszites**

Bei 14 Patientinnen (35,9 %) wurde präoperativ Aszites festgestellt. Bei fünf davon waren es ≤ 500 ml, bei sieben > 500 ml und bei zwei Patientinnen war die Menge nicht angegeben. Bezogen auf die Menge des Aszites (≤ 500 ml bzw. > 500 ml) ließen sich keine Unterschiede in den Überlebenszeiten feststellen.

#### **Rezidivpatientinnen:**

Rezidivpatientinnen mit präoperativem Aszites hatten kürzere Überlebenszeiten als Rezidivpatientinnen ohne Aszites. Das mediane OS<sub>1</sub> der Patientinnen mit Aszites betrug 52,2 Monate (95%-KI 30,6 – 73,9), das der Patientinnen ohne Aszites 91,3 Monate (95%-KI nicht erreicht; p = 0,268).

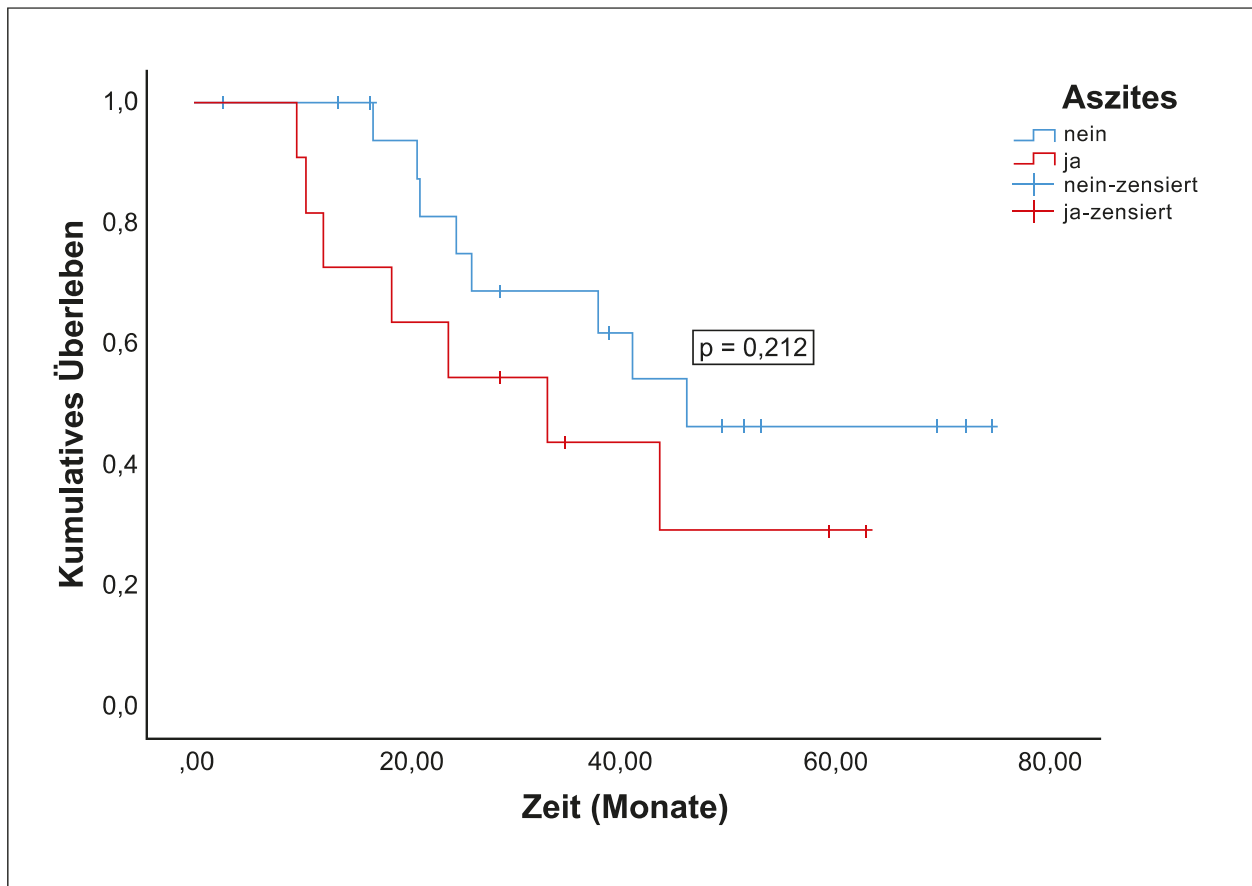


**Abb. 16:** OS<sub>1</sub><sup>12</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von präoperativem Aszites

Das mediane OS<sub>2</sub> der Patientinnen mit Aszites betrug 33,0 Monate (95%-KI 11,0 – 55,0), das OS<sub>2</sub> der Patientinnen ohne Aszites 46,0 Monate (95%-KI nicht erreicht; p = 0,212). Das mediane PFS<sub>2</sub> der Patientinnen mit Aszites betrug 16,8 Monate (95%-KI 7,4 – 26,1), das PFS<sub>2</sub> der Patientinnen ohne Aszites 22,8 Monate (95%-KI 17,1 – 28,4; p = 0,094).

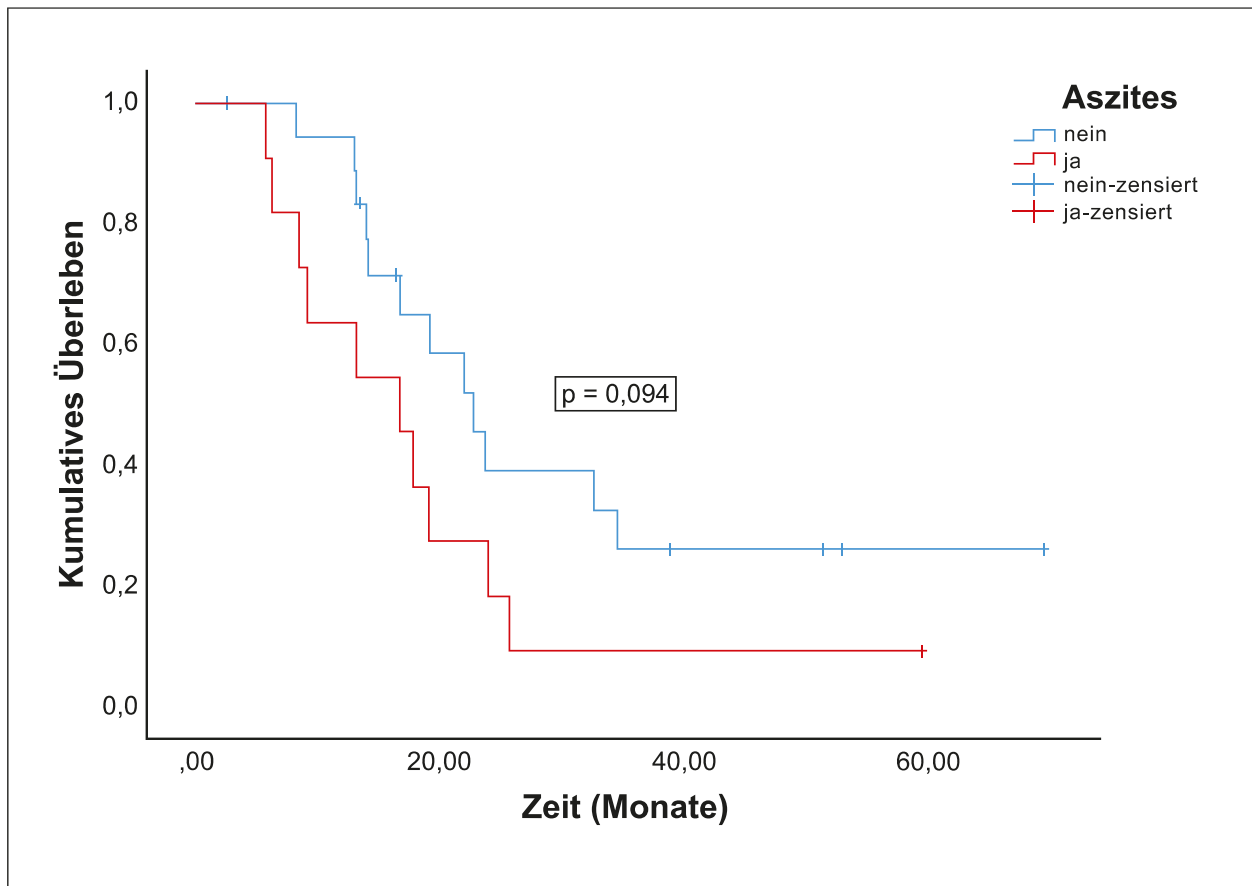
<sup>12</sup> Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up





**Abb. 17:** OS<sub>2</sub><sup>13</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von präoperativem Aszites

<sup>13</sup> Gesamtüberleben von der Rezidivdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up



**Abb. 18:** PFS<sub>2</sub><sup>14</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von präoperativem Aszites

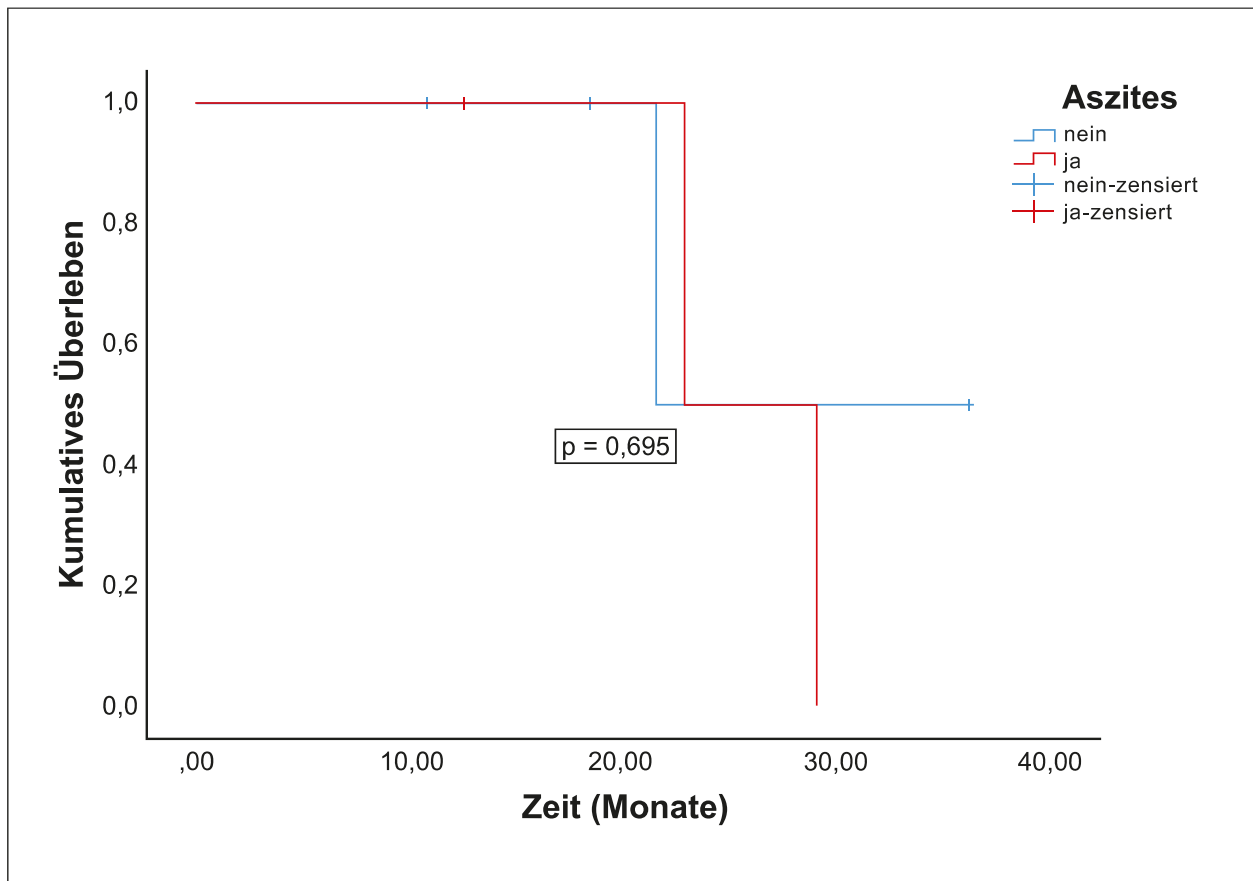
### Rezidivpatientinnen mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF:

In der Gruppe der Rezidivpatientinnen mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF waren ebenfalls Unterschiede in den Überlebenszeiten der Patientinnen mit Aszites im Vergleich zu denen ohne Aszites erkennbar. Das mediane OS<sub>1</sub> der Patientinnen ohne Aszites lag bei 91,3 Monaten (95%-KI 49,2 – 133,5), das OS<sub>1</sub> der Patientinnen mit Aszites bei 52,2 Monaten (95%-KI 17,4 – 87,0;  $p = 0,450$ ). Das mediane OS<sub>2</sub> betrug 46,0 Monate (95%-KI 20,6 – 71,3) bei Patientinnen ohne Aszites und 33,0 Monate (95%-KI 0 – 68,5) bei denen mit Aszites ( $p = 0,487$ ). Das mediane PFS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF lag in der Gruppe ohne Aszites bei 22,0 Monaten (95%-KI 16,5 – 27,6), in der Gruppe mit Aszites bei 16,8 Monaten (95%-KI 0 – 38,9;  $p = 0,190$ ).

<sup>14</sup> Progressionsfreies Überleben von der Rezidivdiagnose bis zum Progress nach HIPEC bzw. Tod / letzten Follow-up

### Erstdiagnosepatientinnen:

Bei den Erstdiagnosefällen unterschieden sich das OS<sub>1</sub> der Patientinnen mit Aszites nicht signifikant von dem der Patientinnen ohne Aszites (22,8 versus 21,5 Monate,  $p = 0,695$ ). Beim Vergleich des PFS<sub>1</sub> der Patientinnen mit beziehungsweise ohne Aszites waren alle Fälle zensiert.



**Abb. 19:** OS<sub>1</sub><sup>15</sup> der Erstdiagnosepatientinnen in Abhängigkeit von präoperativem Aszites

<sup>15</sup> Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up

### **3.6.5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Dauer des postoperativen Aufenthalts auf der Intensivstation und der Hospitalisierungszeit**

#### **Aufenthalt auf der Intensivstation**

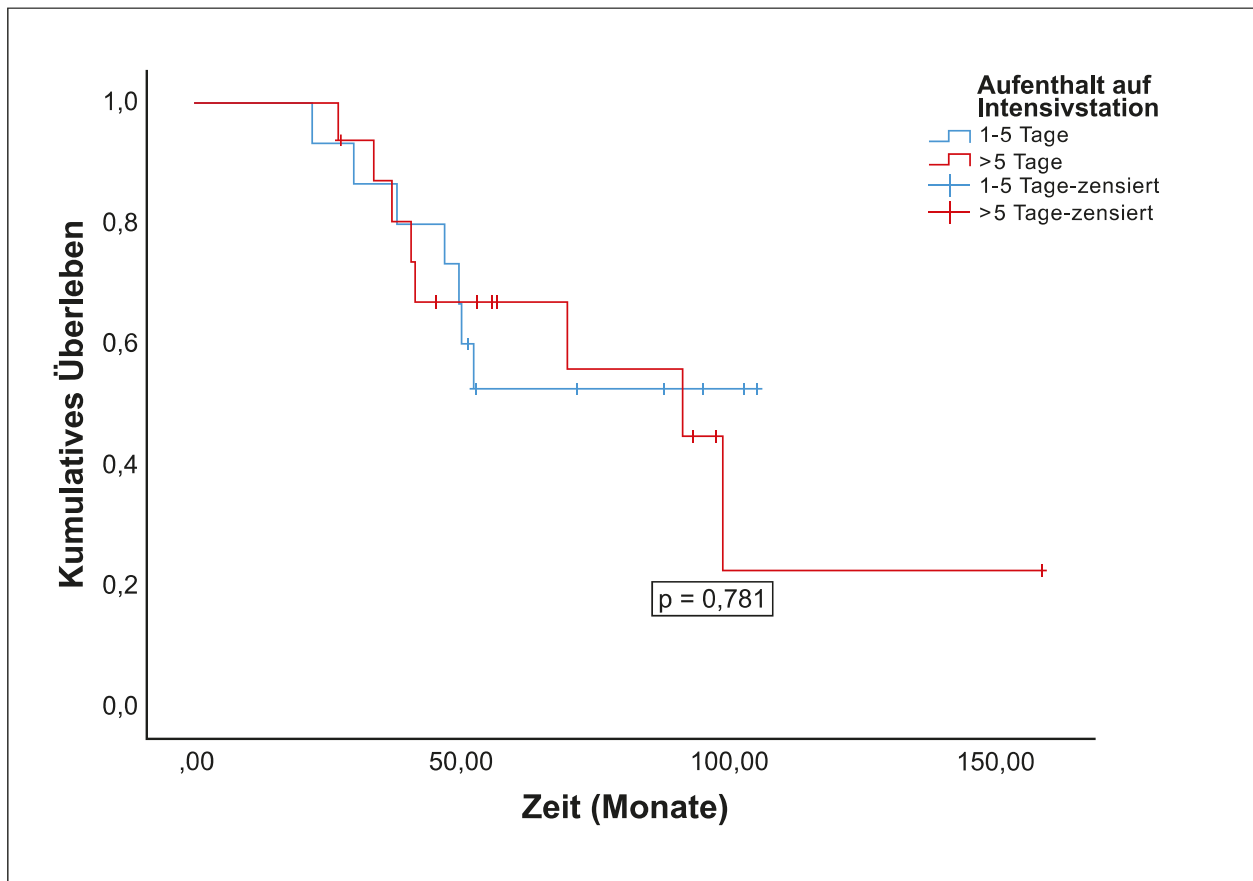
Alle Patientinnen wurden postoperativ auf der *Intensive Care Unit* und im Anschluss auf der *Intermediate Care Unit* behandelt. Dieser Zeitraum wurde zur „Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation“ zusammengefasst. Die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug 6 Tage (Spannweite 3 – 48 Tage); 6 Tage (3, 41) bei den Rezidivpatientinnen und 9 (4, 48) bei den Erstdiagnosepatientinnen. 18 Patientinnen verbrachten bis zu fünf Tage auf der Intensivstation und 21 Patientinnen mehr als fünf Tage. Der Anteil an Patientinnen, die mehr als fünf Tage auf der Intensivstation verbrachten, war in der Rezidivgruppe ähnlich wie in der Erstdiagnosegruppe ( $p = 1,000$ ).

Die Überlebenszeiten unterschieden sich zwischen den Gruppen mit kürzerer beziehungsweise längerer Aufenthaltsdauer nicht signifikant.

**Rezidivpatientinnen:**

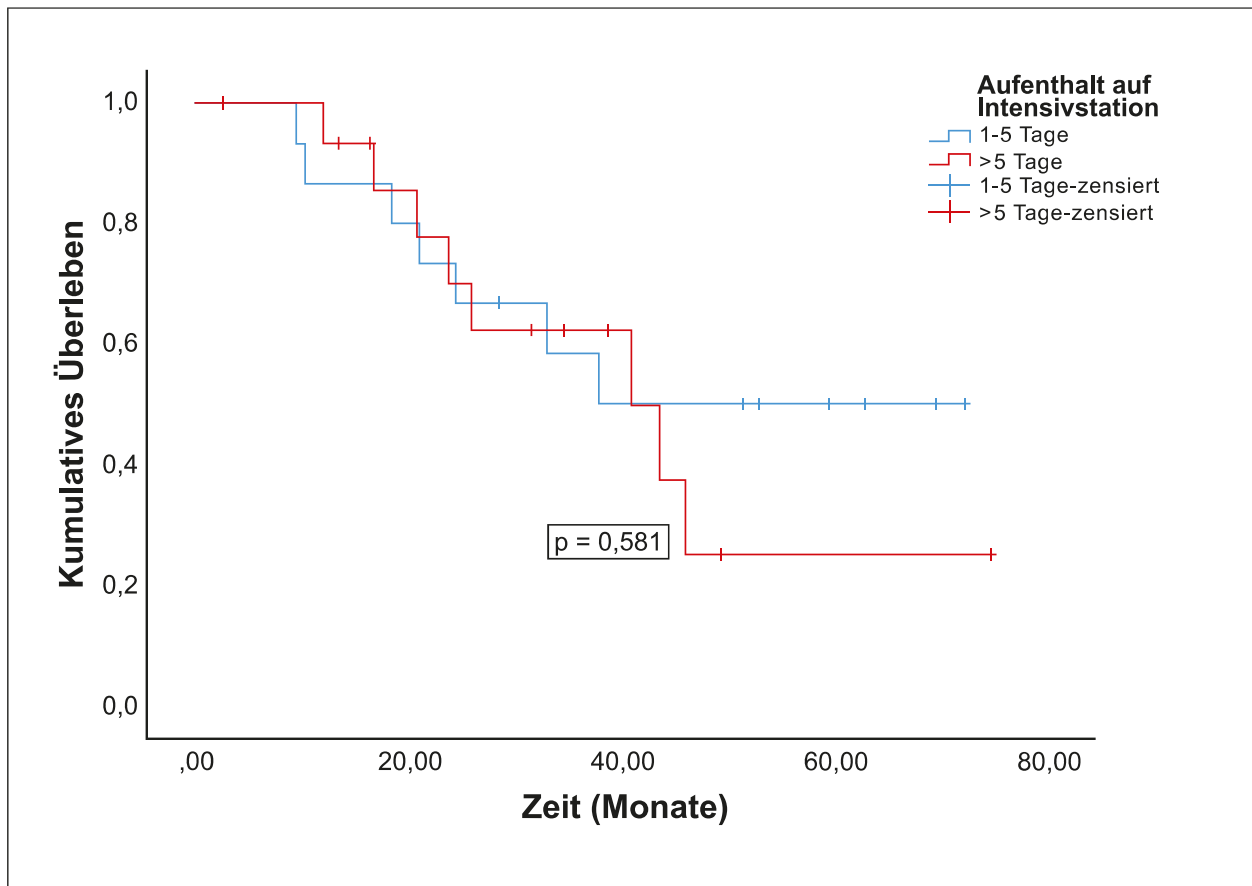
Das 75%-Perzentil des OS<sub>1</sub> lag bei einer Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation von bis zu fünf Tagen bei 46,9 Monaten, bei längerem Aufenthalt bei 40,6 Monaten ( $p = 0,781$ ).

Das mediane OS<sub>2</sub> betrug bei kürzerer Aufenthaltsdauer 37,8 Monate (95%-KI nicht erreicht), bei längerer 40,9 Monate (95%-KI 19,5 – 62,4;  $p = 0,581$ ).



**Abb. 20:** OS<sub>1</sub><sup>16</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

<sup>16</sup> Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up



**Abb. 21:** OS<sub>2</sub><sup>17</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

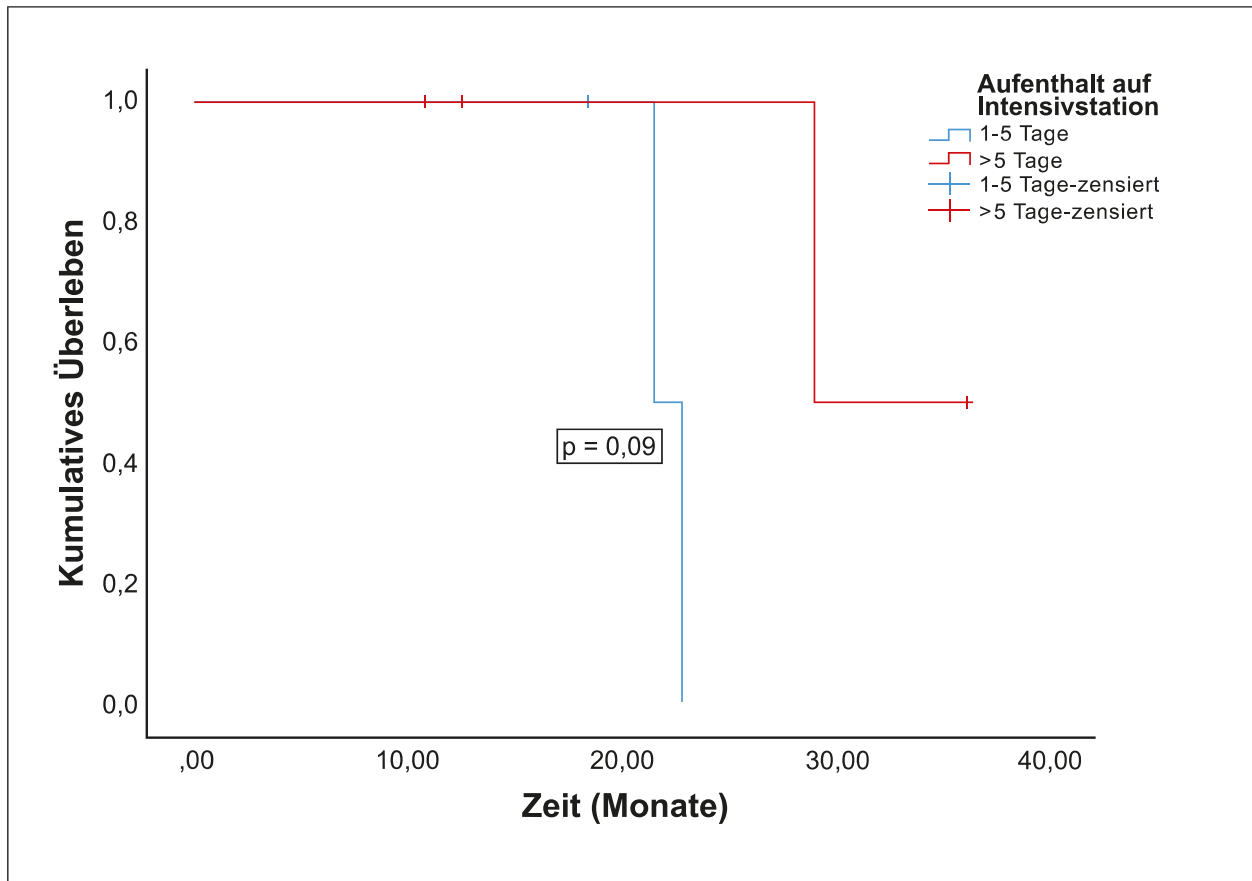
### Rezidivpatientinnen mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF:

Auch innerhalb der Gruppe der Rezidivpatientinnen mit einer intraoperativen Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF waren die Unterschiede im OS<sub>1</sub> und OS<sub>2</sub> nicht signifikant. Das OS<sub>1</sub> lag bei den Patientinnen mit einer Intensivbehandlung von eins bis fünf Tagen bei 52,2 Monaten (95%-KI nicht erreicht) und bei 91,3 Monaten bei längerem Intensiv-aufenthalt ( $p = 0,776$ ). Das OS<sub>2</sub> betrug 33,0 Monate (95%-KI nicht erreicht) bei den Patientinnen mit einer Intensivbehandlung von eins bis fünf Tagen und 40,9 Monate (95%-KI 22,7 – 59,2) bei längerem Intensivaufenthalt ( $p = 0,960$ ).

<sup>17</sup> Gesamtüberleben von der Rezidivdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up

### Erstdiagnosepatientinnen:

Die Erstdiagnosepatientinnen hatten ein medianes OS<sub>1</sub> von 29,0 Monaten bei längerer Aufenthaltsdauer und 21,6 Monaten bei kürzerer Aufenthaltsdauer (95%-KI nicht erreicht;  $p = 0,090$ ).



**Abb. 22:** OS<sub>1</sub><sup>18</sup> der Erstdiagnosepatientinnen in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

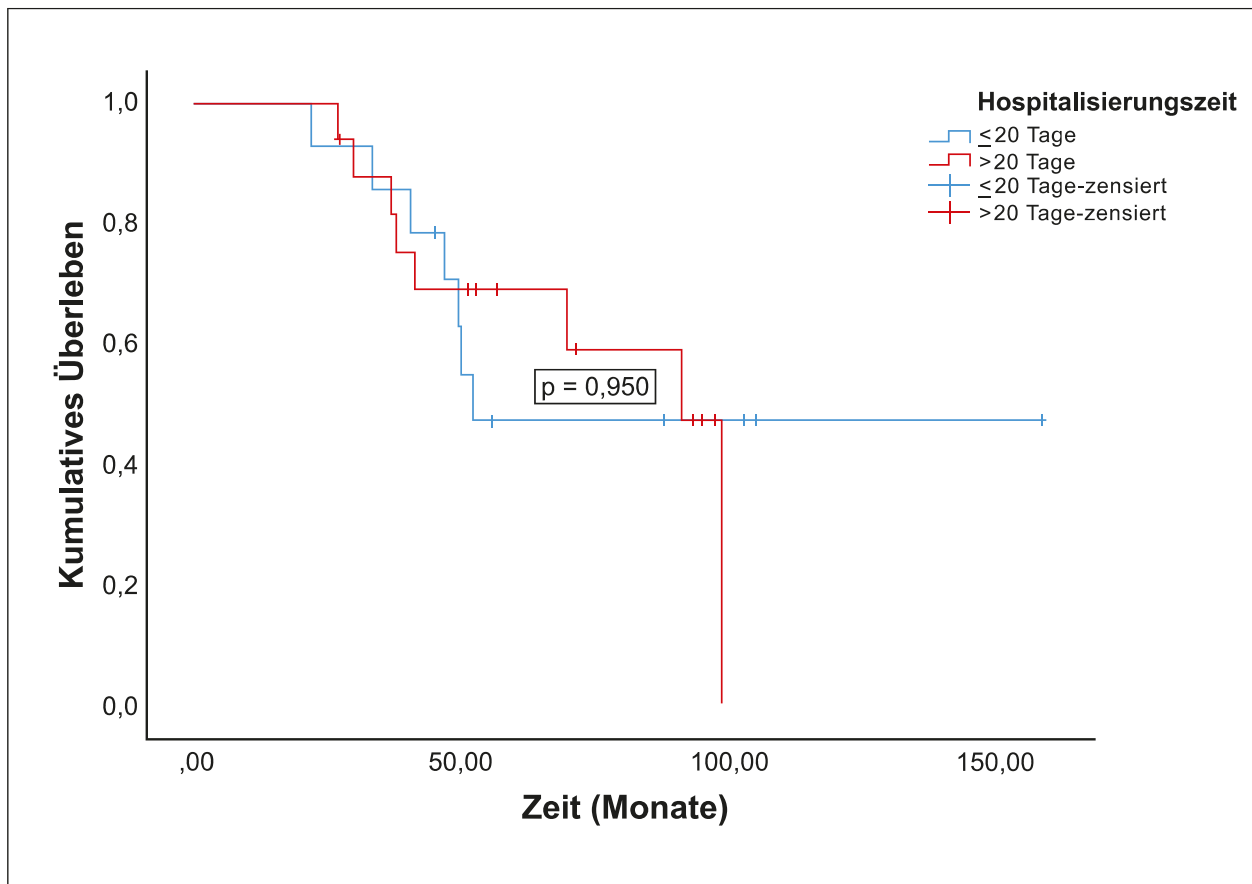
### Hospitalisierungszeit

Die mediane Hospitalisierungszeit betrug 21 Tage (Spannweite 13 – 92 Tage); 21 Tage (13, 57) bei den Rezidivpatientinnen und 33 (15, 92) bei den Erstdiagnosepatientinnen. 18 Patientinnen befanden sich perioperativ für  $\leq 20$  Tage im Krankenhaus, 21 Patientinnen für  $> 20$  Tage. Der Anteil an Patientinnen, die mehr als 20 Tage im Krankenhaus lagen, war in der Rezidivgruppe ähnlich wie in der Erstdiagnosegruppe ( $p = 1,000$ ).

<sup>18</sup> Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up

### Rezidivpatientinnen:

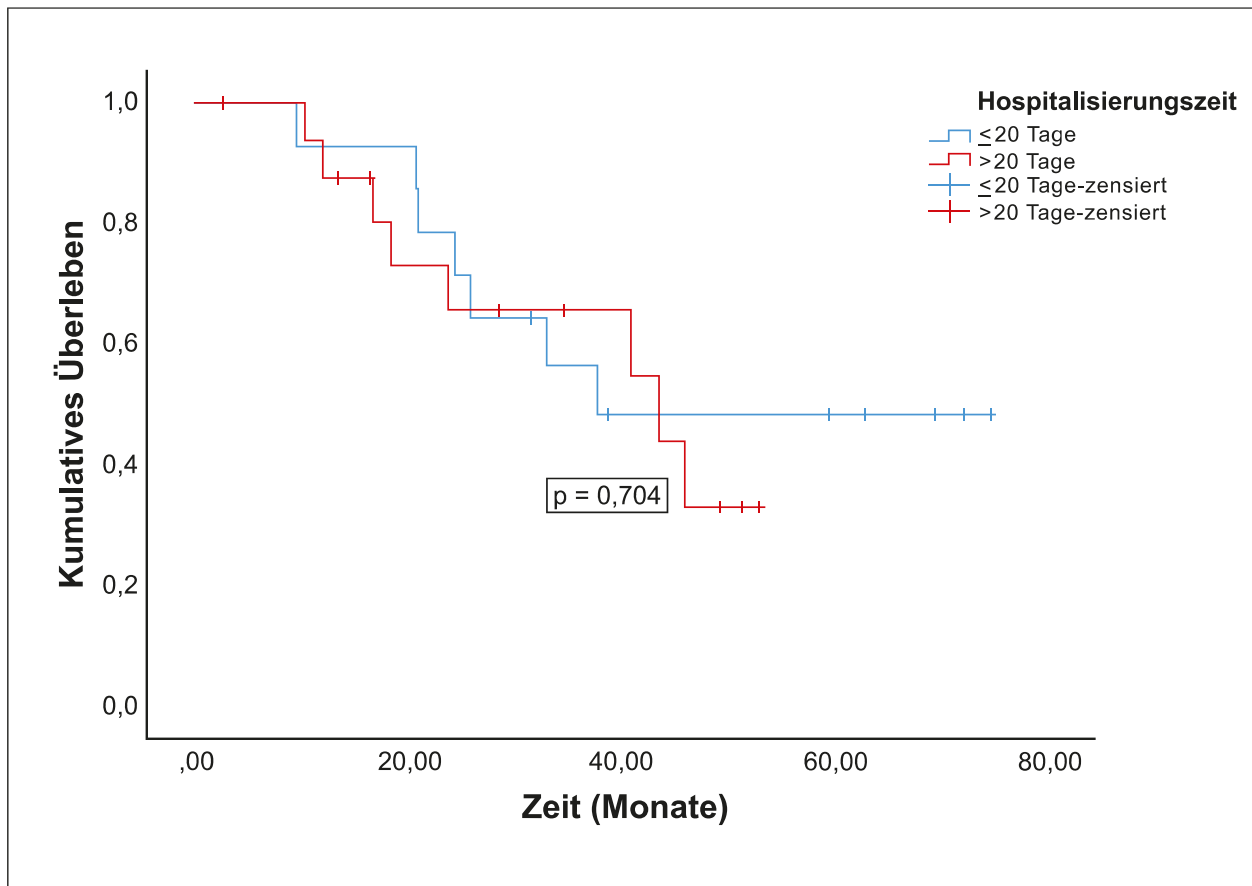
Das mediane OS<sub>1</sub> der Rezidivpatientinnen mit einer Hospitalisierungszeit von mehr als 20 Tagen lag mit 91,3 Monaten (95%-KI 76,8 – 105,9) deutlich über dem OS<sub>1</sub> der Patientinnen mit kürzerer Hospitalisierungszeit (52,2 Monate, 95%-KI nicht erreicht;  $p = 0,950$ ). Das mediane OS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen, die länger als 20 Tage im Krankenhaus waren, lag mit 43,6 Monaten (95%-KI 16,7 – 70,4) etwa sechs Monate über dem OS<sub>2</sub> der Patientinnen mit kürzerer Hospitalisierungszeit (37,8 Monate, 95%-KI nicht erreicht;  $p = 0,704$ ).



**Abb. 23:** OS<sub>1</sub><sup>19</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Hospitalisierungszeit

<sup>19</sup> Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up





**Abb. 24:** OS<sub>2</sub><sup>20</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Hospitalisierungszeit

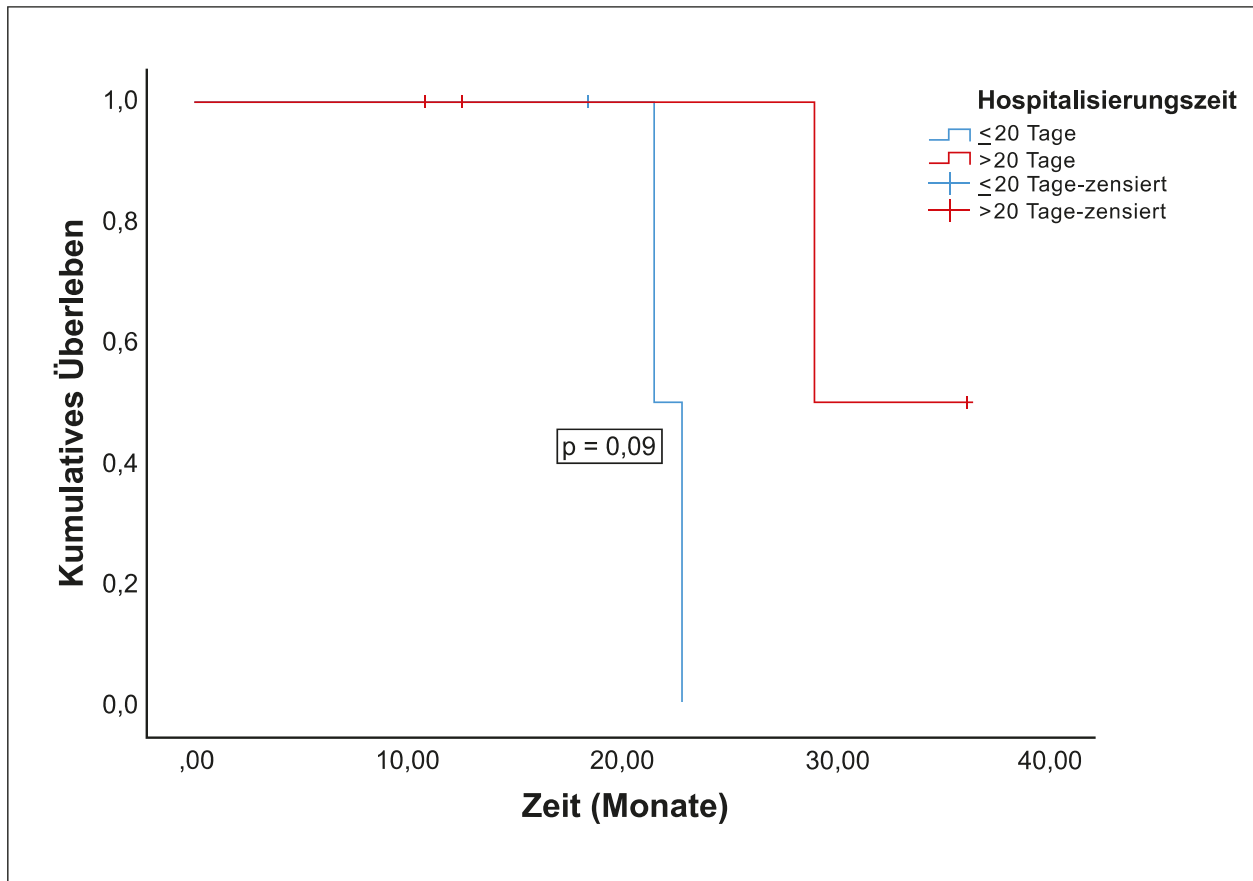
#### Rezidivpatientinnen mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF:

Innerhalb der Gruppe der Rezidivpatientinnen mit einer intraoperativen Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF lag das OS<sub>1</sub> bei einer Hospitalisierungszeit von über 20 Tagen bei 91,3 Monaten (95%-KI nicht erreicht) und bei kürzerer Hospitalisierungszeit bei 50,0 Monaten (95%-KI 42,6 – 57,4;  $p = 0,217$ ). Das OS<sub>2</sub> war bei einer Hospitalisierungszeit von über 20 Tagen 20 Monate länger als das OS<sub>2</sub> bei kürzerer Aufenthaltsdauer (46,0 [95%-KI nicht erreicht] versus 26,0 Monate [95%-KI 14,2 – 37,7];  $p = 0,430$ ).

<sup>20</sup> Gesamtüberleben von der Rezidivdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up

### Erstdiagnosepatientinnen:

Erstdiagnosepatientinnen, die länger als 20 Tage im Krankenhaus lagen, hatten ein längeres OS<sub>1</sub> als die Patientinnen mit einer kürzeren Hospitalisierungszeit (29,0 bzw. 21,6 Monate, 95%-KI nicht erreicht;  $p = 0,090$ ).



**Abb. 25:** OS<sub>1</sub><sup>21</sup> der Erstdiagnosepatientinnen in Abhängigkeit von der Hospitalisierungszeit

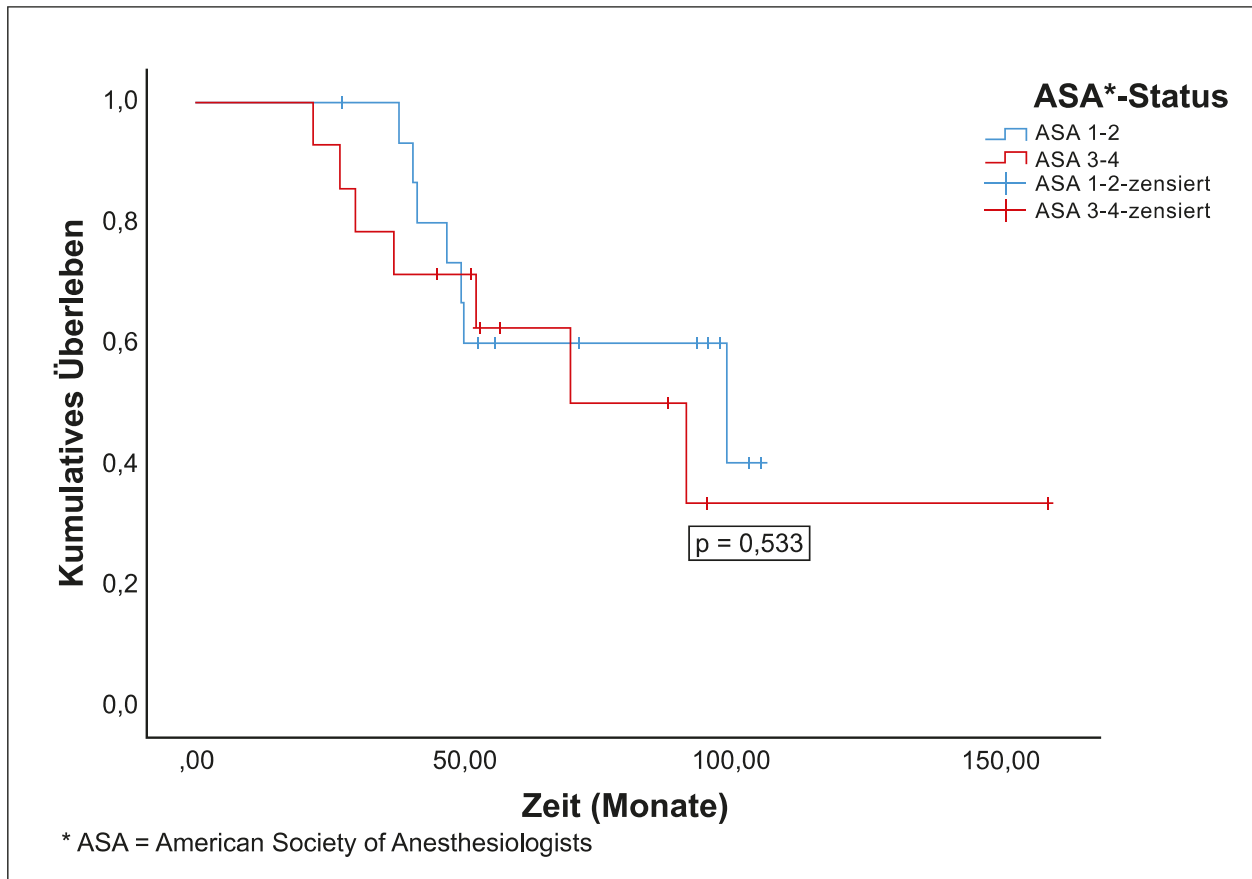
### 3.6.6 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom ASA-Status

Der ASA-Status wurde präoperativ bei einer Patientin mit 1 bestimmt, in 21 Fällen mit 2, in 15 Fällen mit 3 und bei einer Patientin mit 4. Der Anteil an Patientinnen mit einem ASA-Status von 3 oder 4 war in der Erstdiagnosegruppe größer als in der Rezidivgruppe (45,2 versus 28,6 %,  $p = 0,675$ ).

<sup>21</sup> Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up

**Rezidivpatientinnen:**

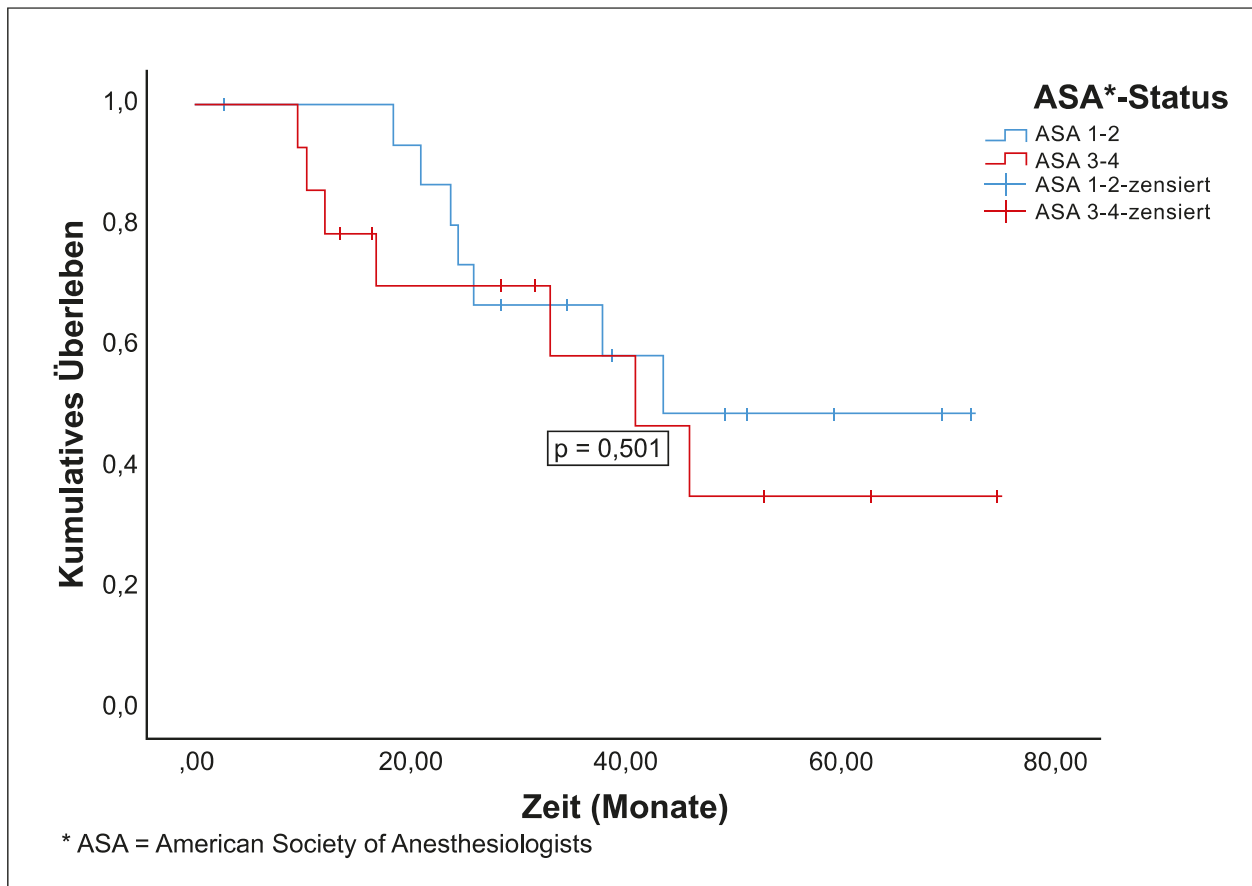
Rezidivpatientinnen mit einem ASA-Status von 1 oder 2 hatten ein längeres OS<sub>1</sub> als Patientinnen mit höherem ASA-Status (98,9 versus 69,9;  $p = 0,533$ ).



**Abb. 26:** OS<sub>1</sub><sup>22</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit vom ASA-Status

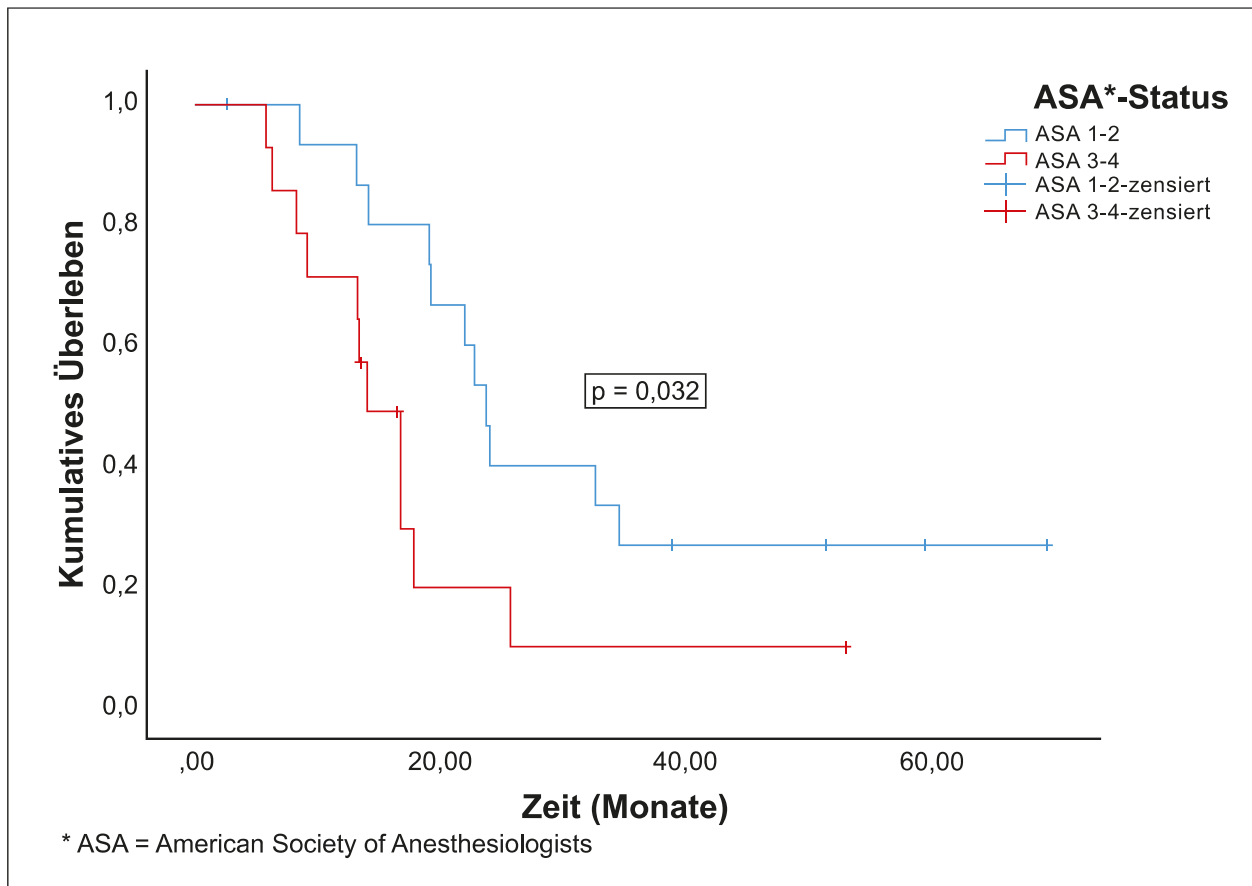
Das OS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen mit einem ASA-Status von 1 oder 2 unterschied sich kaum vom OS<sub>2</sub> bei einem ASA-Status von 3 oder 4 (43,6 Monate [95%-KI nicht erreicht] versus 40,9 Monate [95%-KI 23,6 – 58,3];  $p = 0,501$ ). Das PFS<sub>2</sub> war bei einem ASA-Status von 1 oder 2 signifikant länger als bei höherem ASA-Status (23,7 [95%-KI 21,2 – 26,2] versus 14,1 Monate [95%-KI 9,0 – 19,1];  $p = 0,032$ ).

<sup>22</sup> Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up



**Abb. 27:** OS<sub>2</sub><sup>23</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit vom ASA-Status

<sup>23</sup> Gesamtüberleben von der Rezidivdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up



**Abb. 28:** PFS<sub>2</sub><sup>24</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit vom ASA-Status

### Rezidivpatientinnen mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF:

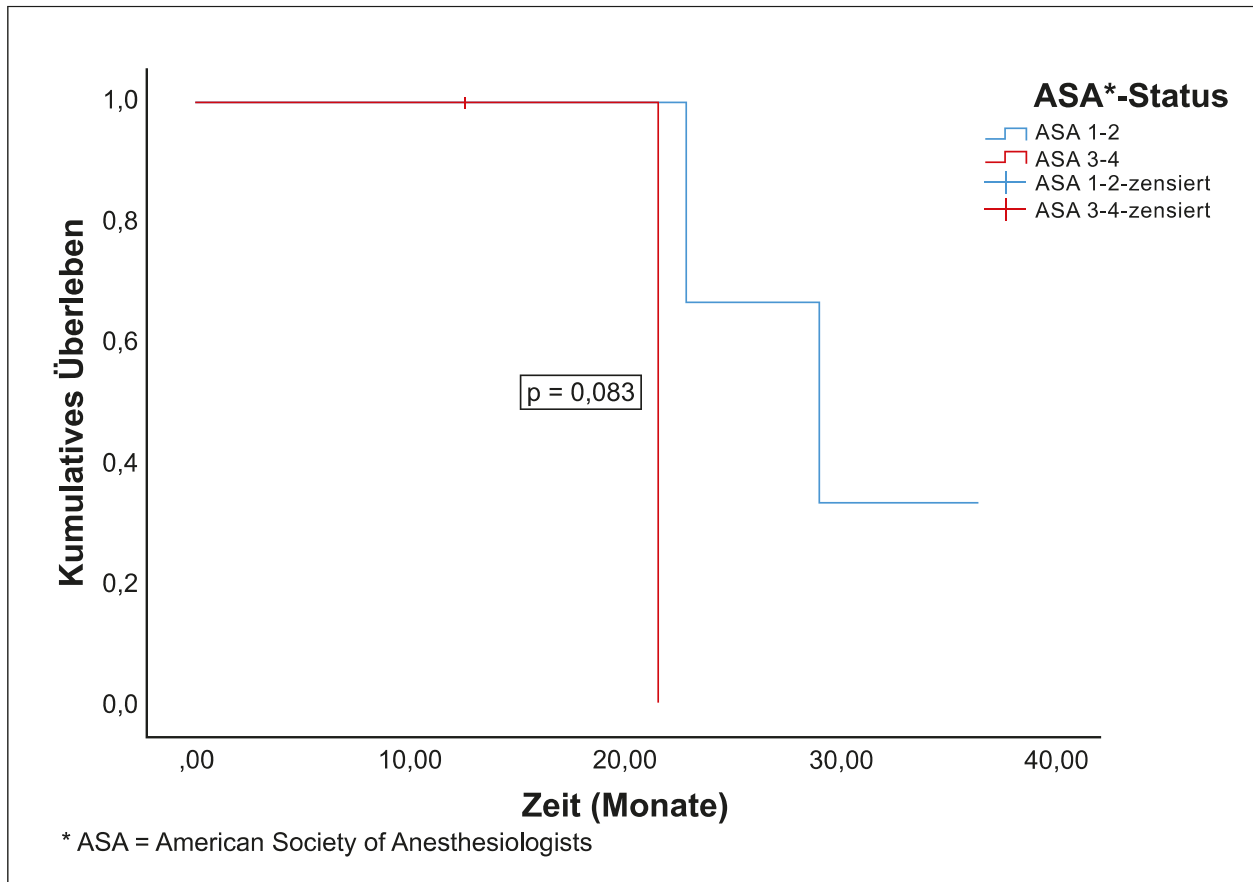
Auch innerhalb der Rezidivgruppe mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF war das PFS<sub>2</sub> bei niedrigem ASA-Status (1 – 2) länger als bei hohem ASA-Status (3 – 4), jedoch nicht signifikant (22,8 [95%-KI 19,7 – 25,8] versus 16,8 Monate [95%-KI 12,3 – 21,2];  $p = 0,097$ ). OS<sub>1</sub> und OS<sub>2</sub> waren unter den Patientinnen mit 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin ebenfalls bei einem ASA-Status von 1 oder 2 länger als bei einem ASA-Status von 3 oder 4 (OS<sub>1</sub>: 75%-Perzentil 46,9 bzw. 29,9 Monate  $p = 0,532$ ; OS<sub>2</sub>: 75%-Perzentil 24,5 bzw. 12,1 Monate;  $p = 0,508$ ).

### Erstdiagnosepatientinnen:

Das OS<sub>1</sub> der Erstdiagnosegruppe war bei Patientinnen mit niedrigem ASA-Status (1 – 2) länger als bei hohem ASA-Status (3 – 4; 29,0 [95%-KI 19,1 – 39,0] versus 21,6 Monate

<sup>24</sup> Progressionsfreies Überleben von der Rezidivdiagnose bis zum Progress nach HIPEC bzw. Tod / letzten Follow-up

[95%-KI nicht erreicht];  $p = 0,083$ ). Die Analyse des PFS<sub>1</sub> hinsichtlich des ASA-Status konnte nicht durchgeführt werden, da alle Fälle zensiert waren.



**Abb. 29:** OS<sub>1</sub><sup>25</sup> der Erstdiagnosepatientinnen in Abhängigkeit vom ASA-Status

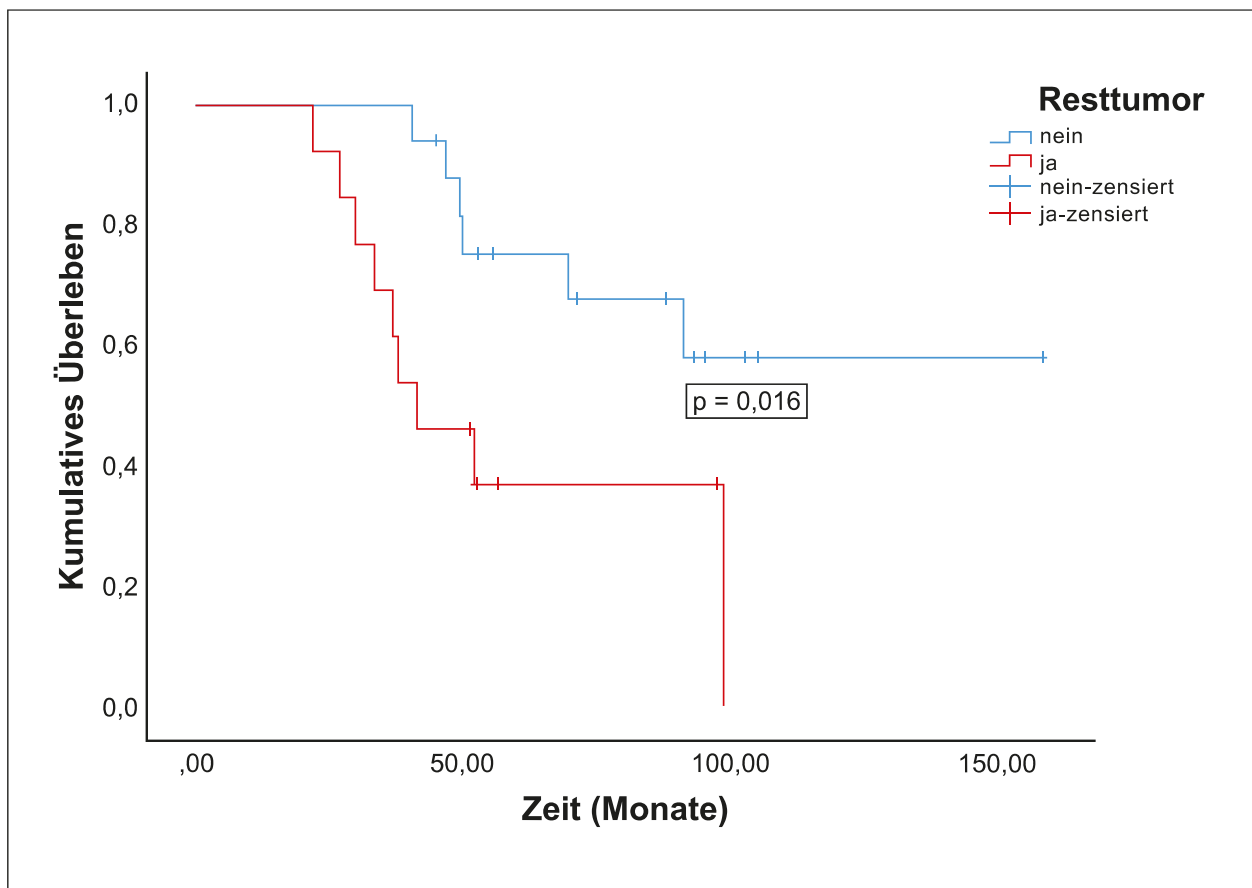
### 3.6.7 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

17 Patientinnen (43,6 %) konnten nicht tumorfrei operiert werden. Unter den Rezidivpatientinnen blieb bei 41,9 % makroskopischer Resttumor zurück, unter den Erstdiagnosepatientinnen bei 57,1 %.

#### Rezidivpatientinnen:

Das mediane OS<sub>1</sub> der Rezidivpatientinnen mit Resttumor war signifikant kürzer als das OS<sub>1</sub> der Patientinnen ohne Resttumor (75%-Perzentilen 33,5 versus 69,9 Monate,  $p = 0,016$ ).

<sup>25</sup> Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up

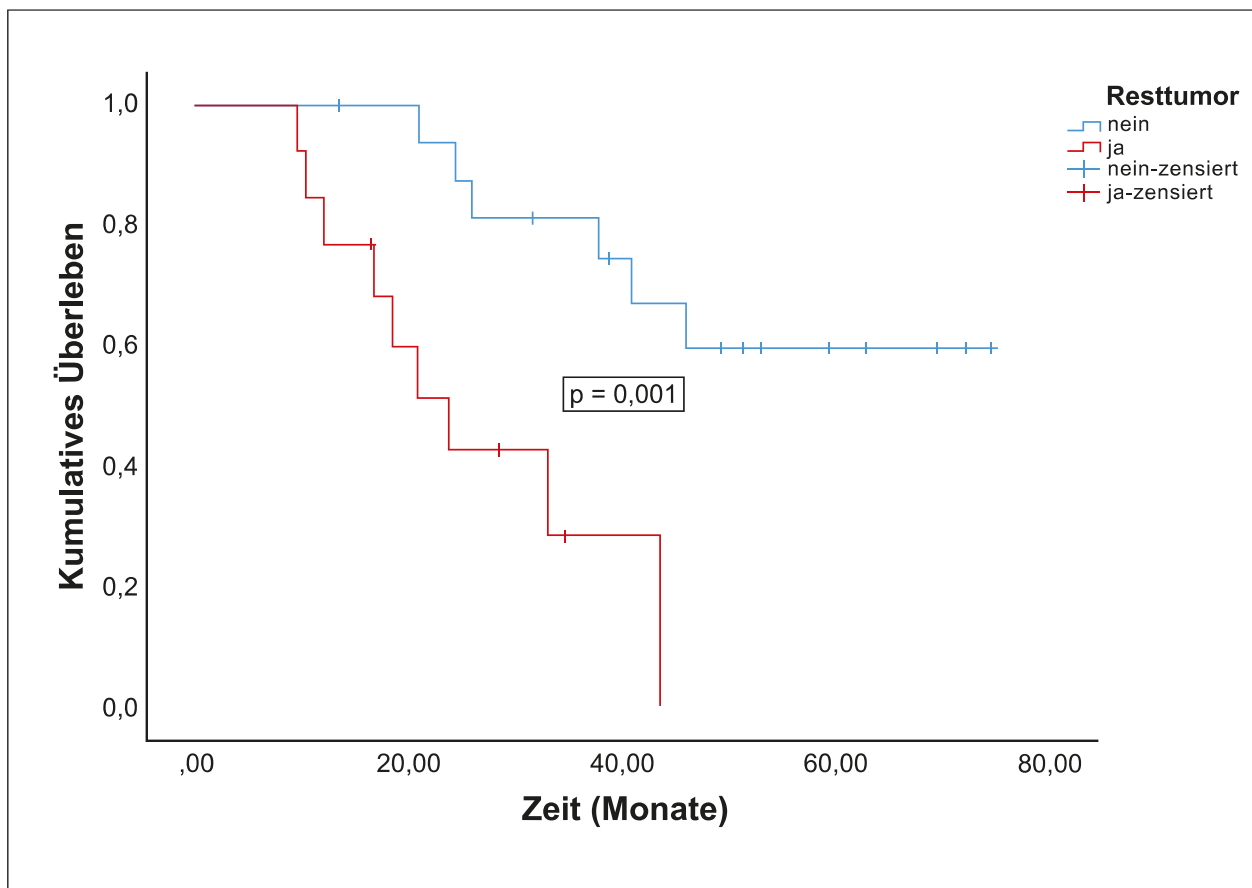


**Abb. 30:** OS<sub>1</sub><sup>26</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Rezidivpatientinnen mit Resttumor hatten ein signifikant kürzeres OS<sub>2</sub> als Rezidivpatientinnen ohne Resttumor ( $p = 0,001$ ). Das 75%-Perzentil lag bei Patientinnen ohne Resttumor bei 37,8 Monaten, bei Patientinnen mit Resttumor bei 16,8 Monaten.

Auch das PFS<sub>2</sub> war bei Rezidivpatientinnen mit Resttumor signifikant kürzer als bei Rezidivpatientinnen ohne Resttumor ( $p = 0,007$ ). Das mediane PFS<sub>2</sub> lag bei Patientinnen mit Resttumor bei 14,1 Monaten (95%-KI 10,0 – 18,1), bei Patientinnen ohne Resttumor bei 23,7 Monaten (95%-KI 15,0 – 32,4).

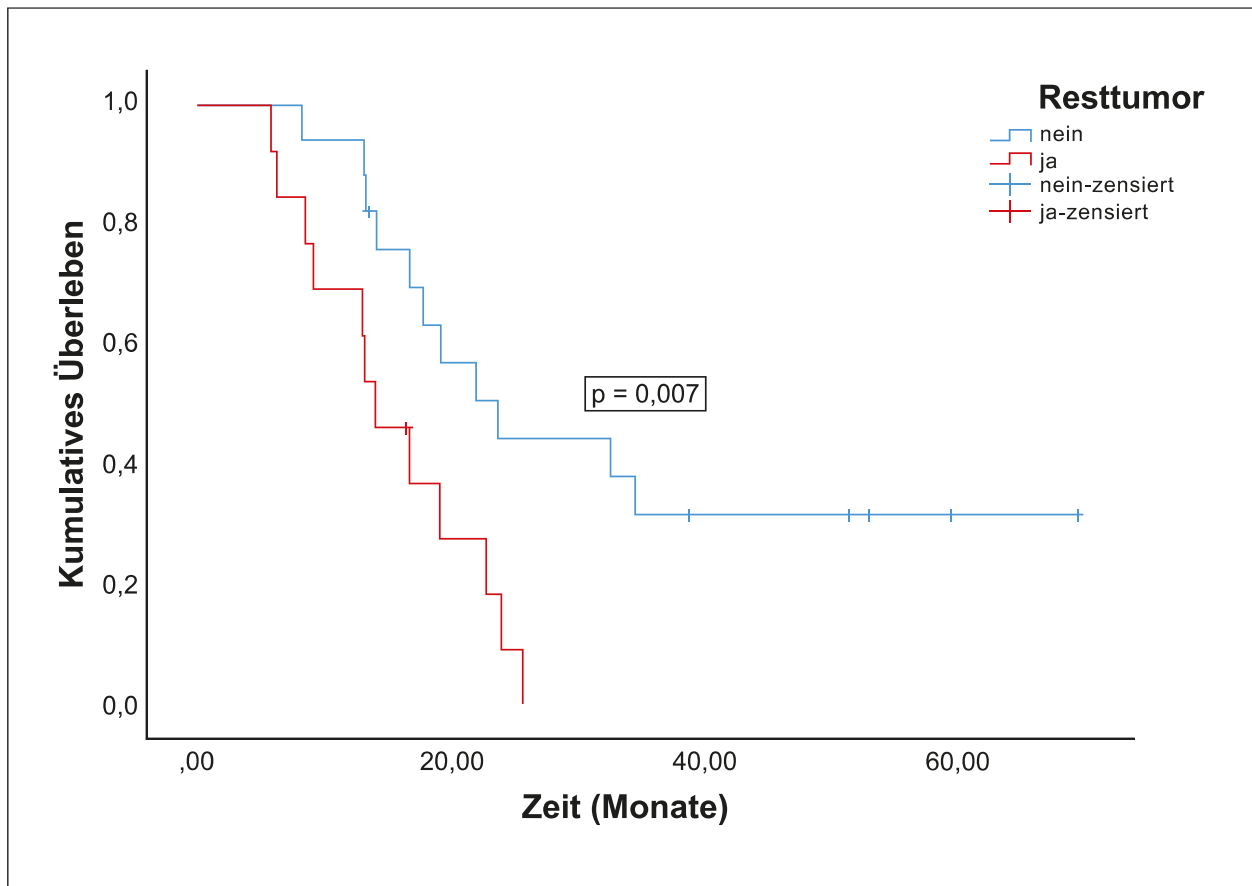
<sup>26</sup> Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up



**Abb. 31:** OS<sub>2</sub><sup>27</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

<sup>27</sup> Gesamtüberleben von der Rezidivdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up

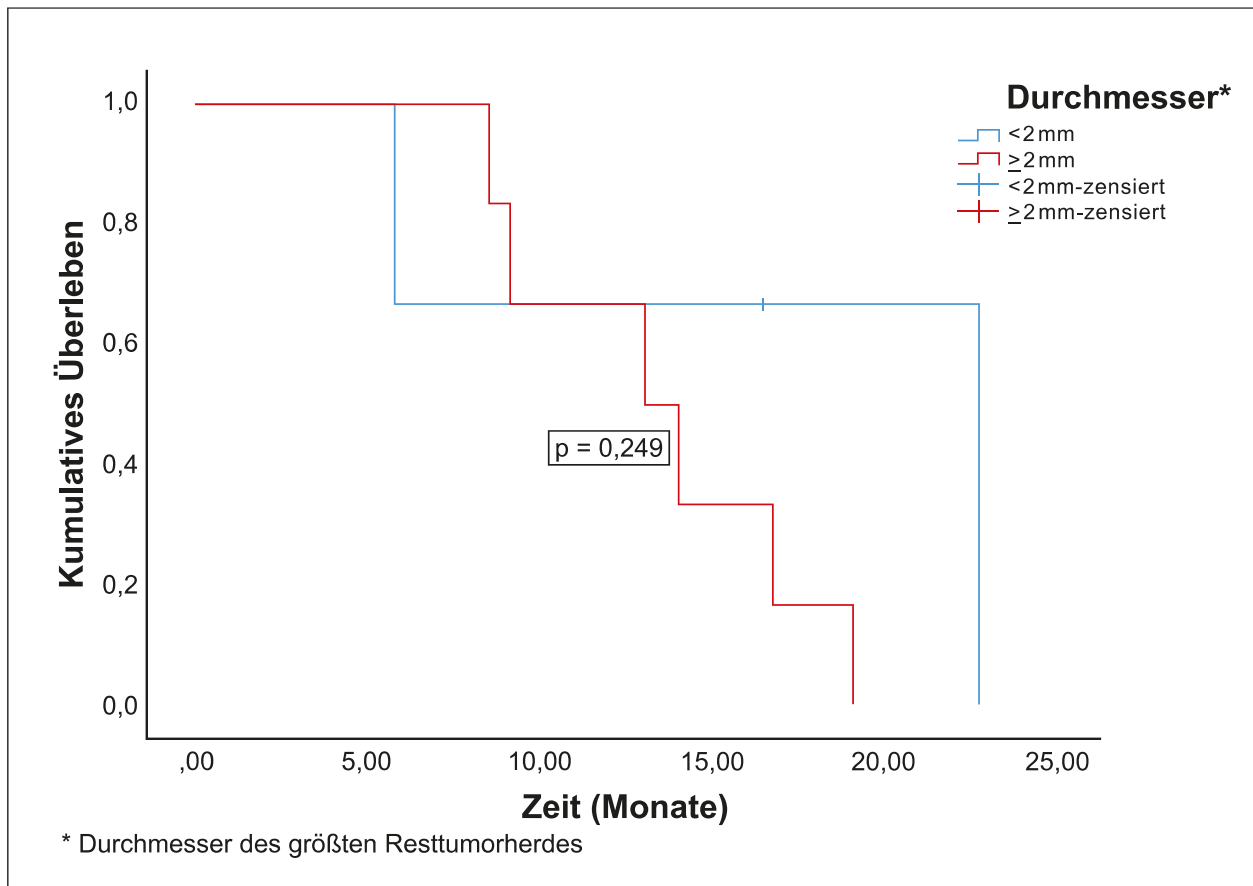




**Abb. 32:** PFS<sub>2</sub><sup>28</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

OS<sub>1</sub> und OS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen unterschieden sich bei Resttumor-Durchmessern von  $\geq 2$  mm kaum von den Überlebenszeiten bei einem Durchmesser von  $< 2$  mm (75%-Perzentil des OS<sub>1</sub>: 33,5 Monate bei  $\geq 2$  mm versus 27,0 Monate bei  $< 2$  mm,  $p = 0,338$ ; 75%-Perzentil des OS<sub>2</sub>: 16,8 Monate bei  $\geq 2$  mm versus 12,1 Monate bei  $< 2$  mm,  $p = 0,738$ ). Das mediane PFS<sub>2</sub> war bei einem Durchmesser des Resttumors von  $\geq 2$  mm kürzer als bei einem Durchmesser von  $< 2$  mm, jedoch nicht signifikant (13,1 [95%-KI 7,2 – 19,0] versus 22,8 Monate [95%-KI nicht erreicht];  $p = 0,249$ ).

<sup>28</sup> Progressionsfreies Überleben von der Rezidivdiagnose bis zum Progress nach HIPEC bzw. Tod / letzten Follow-up



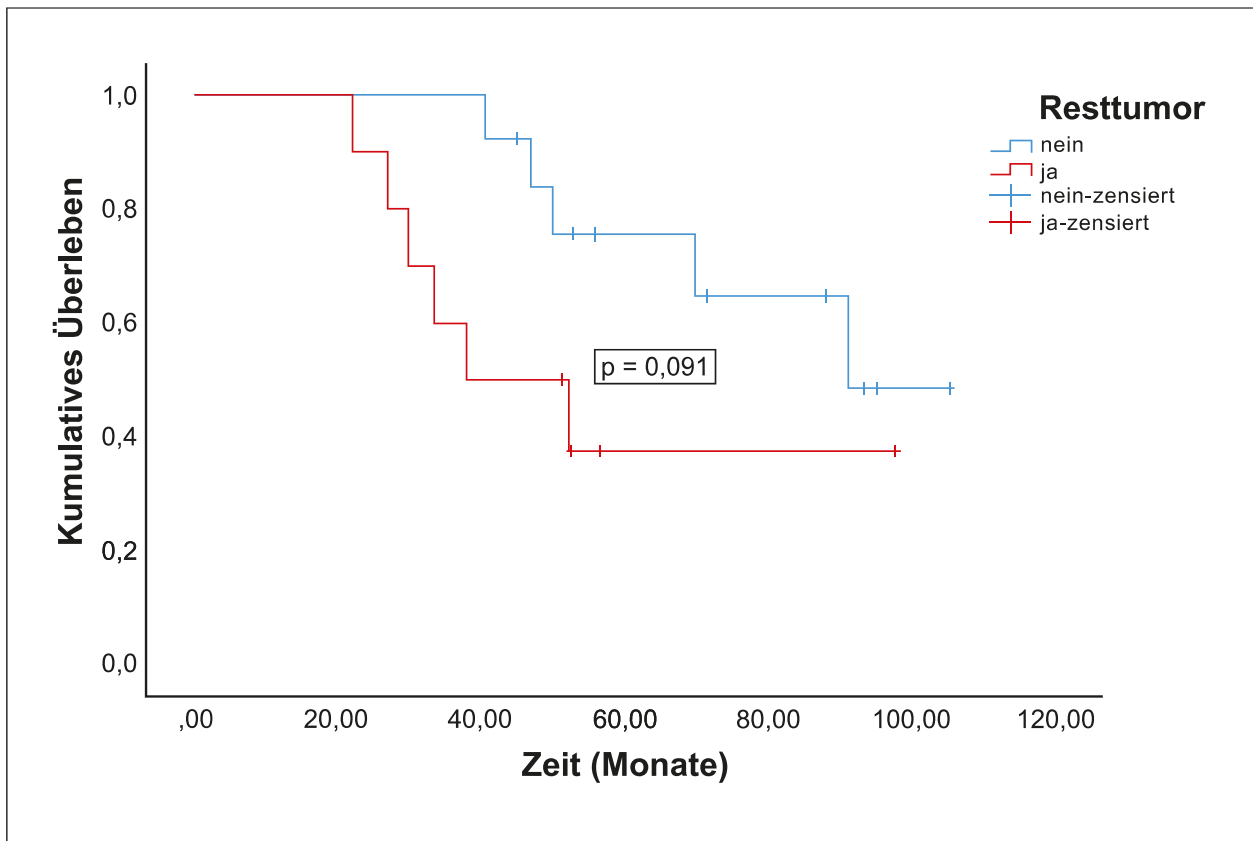
**Abb. 33:** PFS<sub>2</sub><sup>29</sup> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Größe des Resttumors

#### Rezidivpatientinnen mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF:

Innerhalb der Rezidivgruppe mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF zeigten sich ebenfalls Überlebensvorteile für die Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit.

Das mediane OS<sub>1</sub> lag innerhalb dieser Gruppe bei den Patientinnen ohne Resttumor bei 91,3 Monaten, bei denen mit Resttumor bei 38,0 Monaten ( $p = 0,091$ ).

<sup>29</sup> Progressionsfreies Überleben von der Rezidivdiagnose bis zum Progress nach HIPEC bzw. Tod / letzten Follow-up

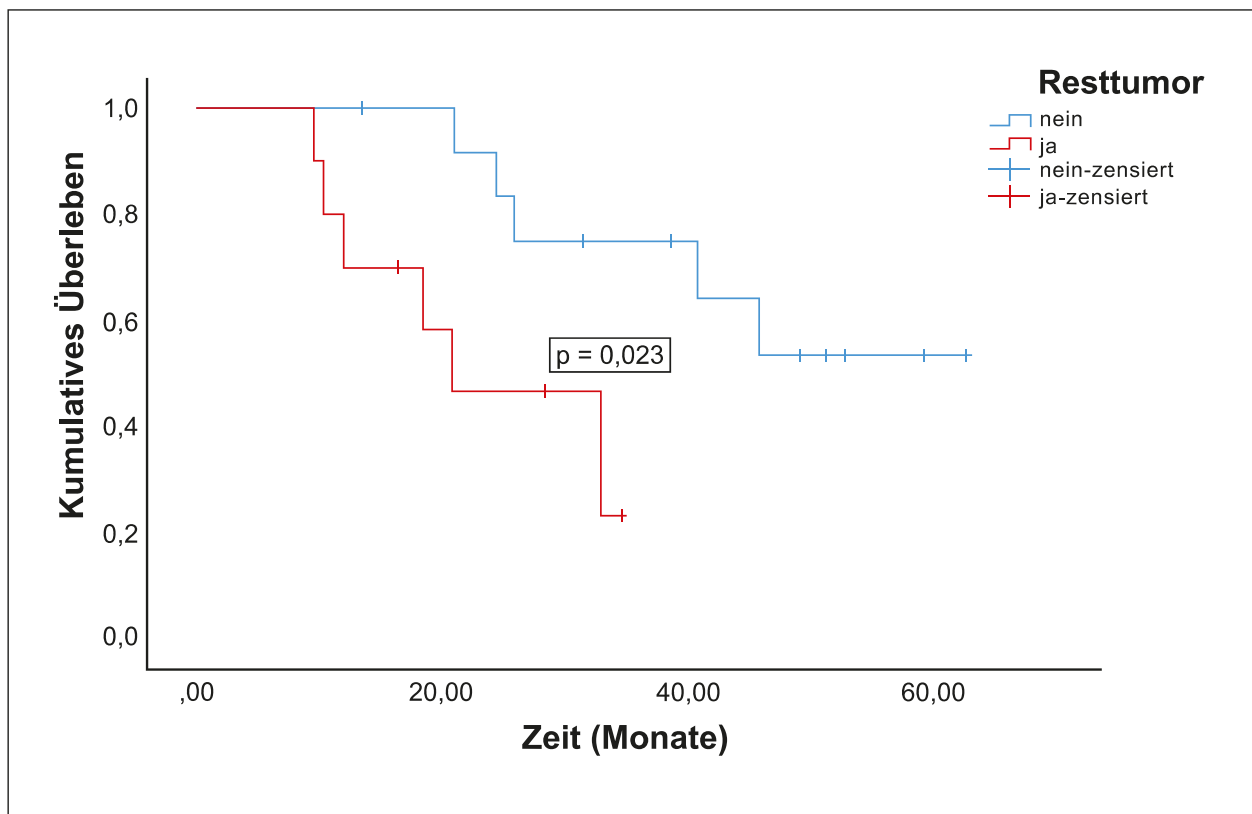


**Abb. 34:** OS<sub>1</sub><sup>30</sup> der Rezidivpatientinnen mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Das 75%-Perzentil des OS<sub>2</sub> betrug innerhalb der Gruppe mit 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin bei Patientinnen ohne Resttumor 26,0 Monate und bei Patientinnen mit Resttumor 12,1 Monate. Der Unterschied ist signifikant ( $p = 0,023$ ).

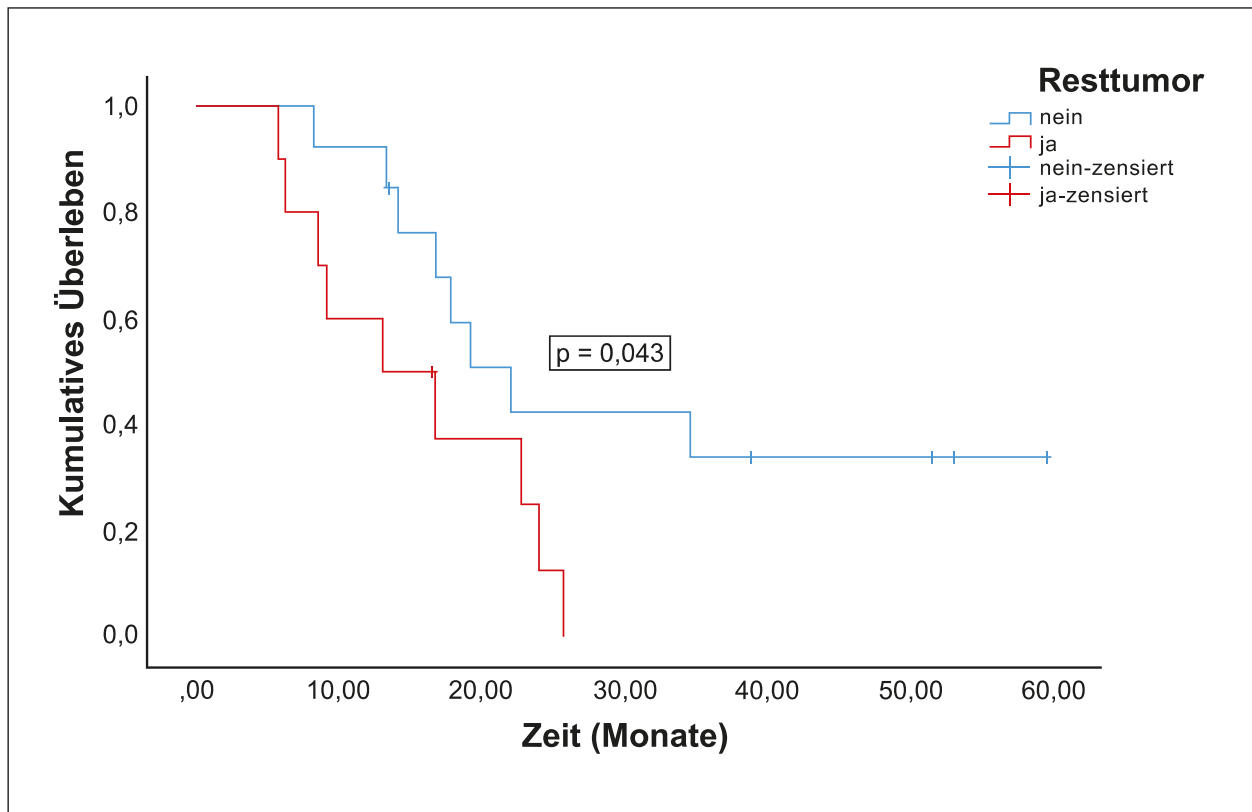
Das mediane PFS<sub>2</sub> der Rezidivgruppe, die mit 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin behandelt wurde, lag bei Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit bei 22,0 Monaten (95%-KI 15,1 – 29,0) und bei Patientinnen mit Resttumor bei 13,1 Monaten (95%-KI 2,6 – 23,5). Auch dieser Unterschied ist signifikant ( $p = 0,043$ ).

<sup>30</sup> Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up



**Abb. 35:** OS<sub>2</sub><sup>31</sup> der Rezidivpatientinnen mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

<sup>31</sup> Gesamtüberleben von der Rezidivdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up

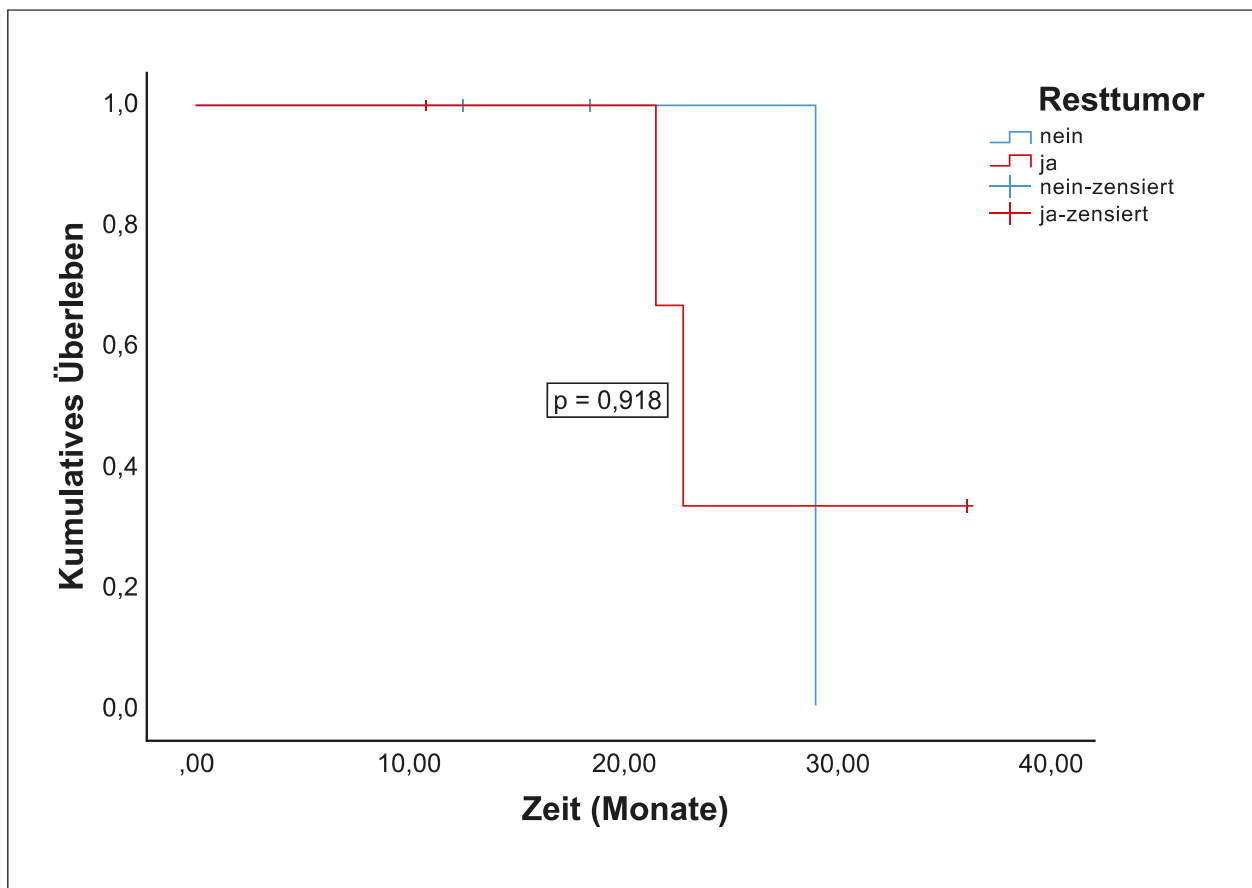


**Abb. 36:** PFS<sub>2</sub><sup>32</sup> der Rezidivpatientinnen mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

### Erstdiagnosepatientinnen:

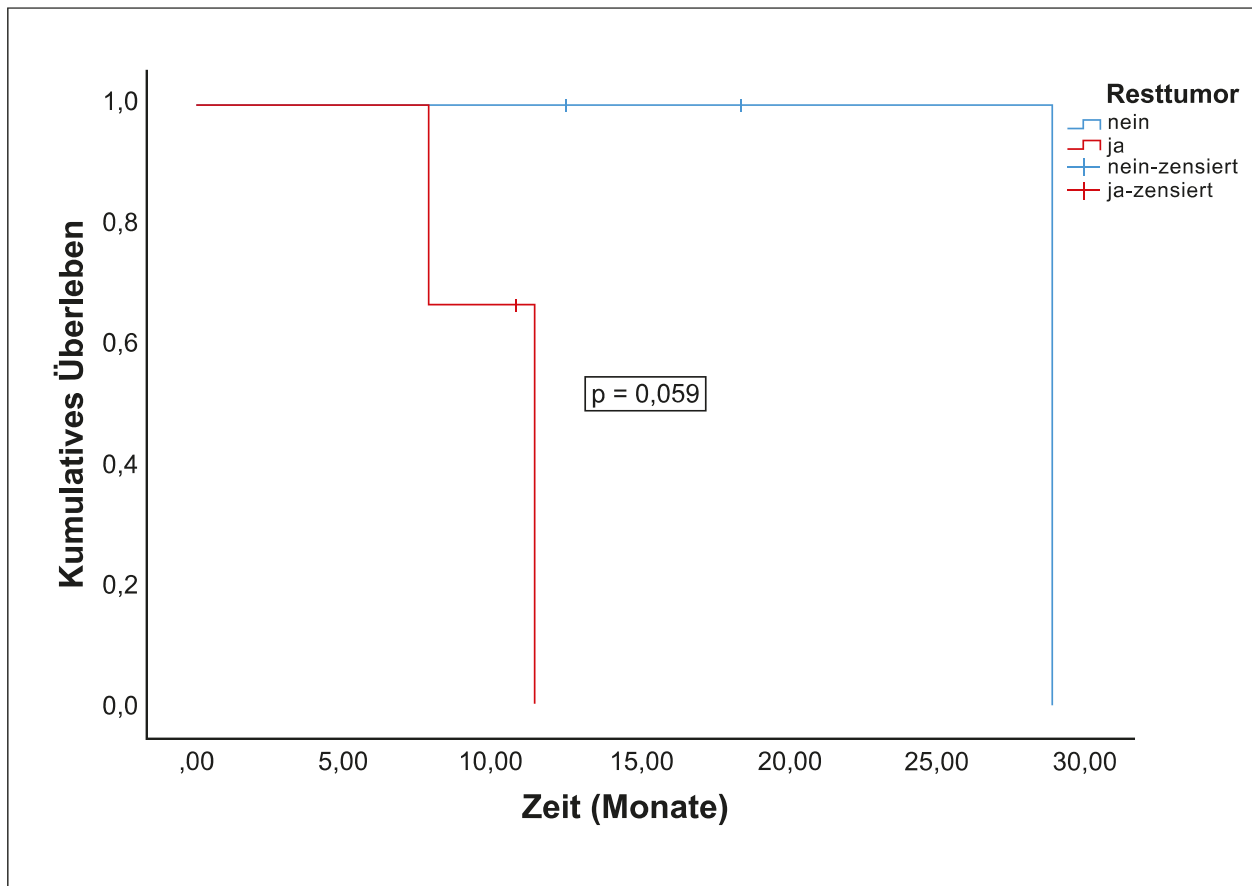
Bei den Erstdiagnosepatientinnen betrug das mediane OS<sub>1</sub> in den Fällen mit Resttumor 22,8 Monate (95%-KI 20,8 – 24,9), in den Fällen ohne Resttumor 29,0 Monate (95%-KI nicht erreicht; p = 0,918). Das PFS<sub>1</sub> der Erstdiagnosepatientinnen mit Resttumor war mit 11,4 Monaten kürzer als das PFS<sub>1</sub> der Patientinnen ohne Resttumor mit 28,9 Monaten (95%-KI nicht erreicht; p = 0,059).

<sup>32</sup> Progressionsfreies Überleben von der Rezidivdiagnose bis zum Progress nach HIPEC bzw. Tod / letzten Follow-up



**Abb. 37:** OS<sub>1</sub><sup>33</sup> der Erstdiagnosepatientinnen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

<sup>33</sup> Gesamtüberleben von der Erstdiagnose bis zum Tod / letzten Follow-up



**Abb. 38:** PFS<sub>1</sub><sup>34</sup> der Erstdiagnosepatientinnen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

OS<sub>1</sub> und PFS<sub>1</sub> der Erstdiagnosepatientinnen unterschieden sich kaum zwischen den Fällen mit einem Tumorrest von < 2 mm und den Fällen mit ≥ 2 mm (p = 0,808 bzw. 0,408).

<sup>34</sup> Progressionsfreies Überleben von der Erstdiagnose bis zum Progress nach HIPEC bzw. Tod / letzten Follow-up

## 4. Diskussion

Die Prognose des Ovarialkarzinoms ist trotz Verbesserungen im Therapiemanagement, die in den meisten Fällen zu vollständiger klinischer Remission führen, nach wie vor ungünstig. Selbst bei vollständiger operativer Tumorreduktion und anschließender Chemotherapie entwickeln die meisten Patientinnen ein Rezidiv und versterben letztlich an ihrer Erkrankung (Armstrong et al., 2006). Der Hauptmanifestationsort der Rezidive ist das Peritoneum. In den letzten Jahrzehnten gerieten deshalb intraperitoneale Applikationsformen der Chemotherapie zunehmend in den Fokus der Aufmerksamkeit. Die HIPEC verbindet zwei synergistisch wirkende Faktoren, die intraperitoneale Perfusion und die Hyperthermie, und umgeht durch die intraoperative Gabe katheterassoziierte Komplikationen, wie sie bei postoperativer intraperitonealer Chemotherapie auftreten (van Driel et al., 2015). Das Verfahren hat sich in vielen europäischen Ländern bereits als gängige Therapieoption des Kolorektalkarzinoms, des Pseudomyxoma peritonei und des Malignen peritonealen Mesothelioms etabliert (Li et al., 2016). Aufgrund des Mangels an randomisierten Studien herrscht noch keine Einigkeit über den Einsatz der HIPEC beim Ovarialkarzinom (Fagotti et al., 2012; van Driel et al., 2018). Mit der vorliegenden retrospektiven Studie sollen Morbidität und Effektivität der Methode an Ovarialkarzinompatientinnen untersucht werden, die in den Jahren 2011 bis 2017 am Universitätsklinikum Bonn mit HIPEC behandelt wurden. Die Rezidivpatientinnen hatten ein OS<sub>1</sub> und OS<sub>2</sub> von 91,3 beziehungsweise 43,6 Monaten und ein PFS<sub>2</sub> von 19,1 Monaten. Bei den Erstdiagnosepatientinnen lag das OS<sub>1</sub> bei 22,8 Monaten und das PFS<sub>1</sub> bei 28,9 Monaten. Die Rate an schweren Komplikationen (MSKCC-Grad 3 oder 4) betrug 51,3 %. Keine der 39 Patientinnen ist perioperativ verstorben.

### 4.1 Patientinnenkollektiv, Tumoreigenschaften, Operation und perioperative Therapie

Die Patientinnen des untersuchten Kollektivs waren im Median 57 Jahre alt. In anderen HIPEC-Studien zeigten sich mit einem medianem Patientinnenalter zwischen 58 und 63 Jahren ähnliche Altersstrukturen (van Driel et al., 2018; Spiliotis et al., 2015; Zanon et al., 2004; Cripe et al., 2015).



In 32 Fällen wurde die HIPEC im Rahmen der Rezidiv-Operation angewendet, in 7 Fällen in der Erstdiagnose. Unter Letzteren war bei 5 Patientinnen die Indikation eine Komplettierung und bei jeweils einer Patientin ein Intervall-Eingriff nach neoadjuvanter Chemotherapie beziehungsweise eine primäre Operation. Van Driel et al. (2018) untersuchten Patientinnen mit der Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms, die bereits drei Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie erhalten hatten. In diesem Fall wurde die HIPEC im Sinne einer Intervalloperation eingesetzt. Andere Studienkollektive bestanden ausschließlich aus Rezidivpatientinnen (Spiliotis et al., 2015; Zanon et al., 2004; Le Brun et al., 2014) oder sowohl aus Erstdiagnose- als auch aus Rezidivpatientinnen (Cripe et al., 2015). Ein Kollektiv mit ähnlichen Anteilen an Erstdiagnose- und Rezidivpatientinnen wie in der vorliegenden Studie lässt sich in der Literatur nicht finden. Die Unterschiede in den Patientinnenkollektiven schränken die Aussagekraft der Vergleiche zwischen verschiedenen Studien ein.

In den meisten Fällen lag ein FIGO-Stadium III sowie ein serös-papillärer Tumor von niedriger Differenzierung vor. Ähnliche Tumoreigenschaften wiesen die Studienkollektive bei van Driel et al. (2018) und Cripe et al. (2015) auf.

Die Operationen waren sehr unterschiedlich ausgedehnt. Je nach Vorbehandlung und Tumorausbreitung mussten verschiedenste Resektionen vorgenommen werden. Im Median dauerten die Operationen 522 Minuten. In anderen Studien war die Operationszeit kürzer und lag zwischen 272 und 410 Minuten (van Driel et al., 2018; Zanon et al., 2004; Cripe et al., 2015). Dies ist unter anderem auf unterschiedliche, zum Teil innerhalb der Studien schwankende Perfusionszeiten zurückzuführen. Außerdem waren die Vorbehandlungen und die Ausmaße der vorgenommenen Resektionen je nach Studienpopulation unterschiedlich. Dies trägt ebenfalls zu Differenzen in den Operationszeiten der genannten Studien bei.

31 Patientinnen erhielten bei der HIPEC-Perfusion 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin und acht weniger als 100 mg/m<sup>2</sup>. Während van Driel et al. (2018) ebenfalls 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin verwendeten, kamen in anderen Studien Cisplatin-Dosen zwischen 100 und 150 mg/m<sup>2</sup> KOF (Zanon et al., 2004) oder verschiedene andere Chemotherapeutika in unterschiedlichen Dosierungen zum Einsatz (Spiliotis et al., 2015; Cripe et al., 2015). Die Heterogenität

der HIPEC-Schemata mindert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Studie und der Berichte in der Literatur.

Postoperativ blieben die Patientinnen im Median sechs Tage auf der Intensivstation und 21 Tage im Krankenhaus. In anderen Studien waren die Patientinnen meist nur einen Tag auf der Intensivstation (van Driel et al., 2018; Cripe et al., 2015). Dieser Unterschied kommt vor allem dadurch zustande, dass in der vorliegenden Auswertung die Tage auf der „Intermediate Care Unit“ bei der Berechnung der „Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation“ einbezogen wurden. Die Hospitalisierungszeit war in anderen Studien kürzer und lag zwischen acht und zwölf Tagen (van Driel et al., 2018; Cripe et al., 2015; Zanon et al., 2004). Mögliche Gründe hierfür sind unterschiedliche postoperative Komplikationsverläufe und klinikinterne Regelungen bezüglich des Entlassungszeitpunkts.

Die postoperative Begleittherapie bestand bei den meisten Patientinnen aus Carboplatin plus Gemcitabin, bei einigen stattdessen aus Carboplatin plus Paclitaxel. Beide Kombinationen wurden zum Teil durch Bevacizumab ergänzt. Bei Van Driel et al. (2018) erhielten die Patientinnen jeweils drei Zyklen Carboplatin/Paclitaxel prä- und postoperativ. Le Brun et al. (2014) setzten präoperativ sechs Zyklen Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel oder pegyliertem Doxorubicin ein und verzichteten auf eine postoperative systemische Therapie. Die Unterschiede in den perioperativen Therapieschemata beeinträchtigen die Vergleichbarkeit der vorliegenden Studie mit den Daten der Literatur. Die Zeitspanne zwischen HIPEC-Operation und postoperativem Therapiebeginn betrug in der vorliegenden Arbeit im Median 33,5 Tage und lag damit im Bereich anderer Studien mit Werten von 33 und 39 Tagen (van Driel et al., 2018; Cripe et al., 2015).

Insgesamt fällt in der Literatur eine ausgeprägte Heterogenität in Bezug auf das Patientinnenkollektiv, das Studiendesign sowie die Wahl der Zytostatika bei der HIPEC und in der perioperativen Therapie auf. Eine abschließende Bewertung der Ergebnisse der vorliegenden Studie im Hinblick auf die Daten der Literatur kann daher nicht erfolgen.

## **4.2 Resttumor**

21 Patientinnen (53,8 %) waren am Ende der Operation makroskopisch tumorfrei, in 17 Fällen (43,6 %) blieben Tumorreste zurück. Von den Patientinnen mit Erstdiagnose wurden 42,9 Prozent tumorfrei operiert, von den Rezidivpatientinnen 58,1 Prozent. Andere

HIPEC-Studien bei Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom erzielten ähnliche Ergebnisse mit makroskopischer Tumorfreiheit in 55 bis 65 Prozent (Spiliotis et al., 2015; Helm et al., 2007; Cotte et al., 2007).

Bei Patientinnen mit präoperativem Aszites konnte signifikant seltener Tumorfreiheit erreicht werden als bei Patientinnen ohne Aszites. Diesen Zusammenhang bestätigen frühere Studien, die prädiktive Faktoren für eine tumorfreie Zytoreduktion in der Erstdiagnose untersuchten (Szender et al., 2017; Janco et al., 2015). Auch Harter et al. (2006) kamen in der DESKTOP OVAR-Studie, bei der Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom erneut operiert wurden, zu dem Schluss, dass bei Abwesenheit von Aszites häufiger makroskopische Tumorfreiheit erreicht wurde. In dieser Studie wurde ein prädiktiver Score zur Einschätzung der Operabilität erarbeitet, der neben der kompletten Tumorsektion bei der primären Operation und einem guten Performance-Status auch die Abwesenheit von Aszites enthält und in den prospektiven DESKTOP II- und III-Studien validiert wurde (Harter et al., 2011; Du Bois et al., 2017).

In der durch die vorliegende Arbeit untersuchten Fallserie wurden auch Patientinnen mit präoperativem Aszites operiert, da theoretisch davon auszugehen war, dass die zusätzliche HIPEC-Perfusion einen eventuell zurückbleibenden Resttumor geringer Größe prognostisch nivelliert. Dies wird in Absatz 4.5.8 weiter diskutiert.

### **4.3 Postoperative Komplikationen**

Die häufigsten postoperativen Komplikationen waren Anämien, Verschlechterungen der Nierenfunktion und Wundheilungsstörungen. Weiterhin waren Pleuraergüsse, Neuropathien und Darmverschlüsse häufig zu beobachten. Dies entspricht den Ergebnissen früherer Studien, die ein ähnliches Komplikationsspektrum beschrieben: Bei Helm et al. (2007) waren die am häufigsten zu beobachtenden Komplikationen Wundinfektionen und Pleuraergüsse, bei Cripe et al. (2015) Anämien, Wundinfektionen und Pleuraergüsse und bei Boisen et al. (2016) hämatologische Toxizität und transiente Verschlechterungen der Nierenfunktion.

Alle innerhalb von 30 Tagen postoperativ aufgetretenen Komplikationen wurden mithilfe des MSKCC-Scores in die Schweregrade 1 bis 4 eingeteilt. Ereignisse der Stufen 1 und 2 wurden zu milden Komplikationen gezählt, 3 und 4 zu schweren. Da sich die MSKCC-

Werte vor allem nach der Therapie des jeweiligen Ereignisses richten (1 = orale Medikation; 4 = dauerhafter Organersatz), musste unter Berücksichtigung von Wundschmerz und Übelkeit davon ausgegangen werden, dass bei allen Patientinnen milde Komplikationen aufgetreten seien. Die meisten in der Literatur beschriebenen Studien verwendeten zur Objektivierung der Morbidität andere Indices, besonders häufig die *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des *National Cancer Institute* (Savarese, 2017). Oben genannte Komplikationen, die einem MSKCC-Grad 1 entsprechen, wurden dort teilweise nicht in die Morbiditätsrate miteinbezogen, sodass die Häufigkeit milder Komplikationen oft unter 35 % liegt (Zanon et al., 2004; Di Giorgio et al., 2017; Baiocchi et al., 2016). Eine Ausnahme bildet die Studie von Helm et al. (2007), die das CTCAE-System nutzte und von Grad 1 oder 2 Komplikationen bei allen Patientinnen berichtete. In dieser Studie lag die Rate an schweren Komplikationen deutlich über der der vorliegenden Untersuchung. Eine weitere Diskrepanz besteht zwischen CTCAE- und MSKCC-Kriterien in der Graduierung von Pleuraergüssen und Pneumothoraces. Bis zu zwei Punktionen als Therapie eines Pleuraergusses sowie eine Thoraxdrainage bei einem Pneumothorax fallen laut CTCAE unter Komplikationen von Grad 2. Das MSKCC-System zählt diese Eingriffe als invasive Maßnahmen zu Grad 3. Da ein Viertel der Patientinnen postoperativ Pleurapunktionen oder Thoraxdrainagen benötigte, verzerren die Unterschiede zwischen den CTCAE- und MSKCC-Scores die Rate an schweren Komplikationen. Rechnet man zum Vergleich die Pleurapunktionen und Thoraxdrainagen des untersuchten Kollektivs nicht zu den schweren Komplikationen, verändert sich die Zahl an Patientinnen mit schweren Komplikationen nicht, da alle Patientinnen mit einer Punktion oder Drainage zusätzlich noch andere schwere Komplikationen erlitten hatten.

Schwere Komplikationen sind bei 20 Patientinnen (51,3 %) aufgetreten (bei 57,1 % der Erstdiagnose- und 50,0 % der Rezidivpatientinnen). Das ist deutlich häufiger als in vielen anderen HIPEC-Studien mit Rezidivpatientinnen (Zanon et al., 2004; Baiocchi et al., 2016; Vassos et al., 2016) beziehungsweise gemischten Kollektiven aus Erstdiagnose- und Rezidivpatientinnen (Coccolini et al., 2015), die zwischen 16 und 35 % schwere Komplikationen beschrieben. Der Großteil dieser Studien verwendete das CTCAE-System, sodass die Differenzen überwiegend auf die oben genannten Unterschiede in der Graduierung zurückzuführen sind. Vassos et al. (2016) hingegen gewichteten die aufgetretenen Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation, die der MSKCC-Skala sehr ähnelt, und

erzielten dennoch eine Rate an schweren Komplikationen von nur 16 % (Dindo et al., 2004). Gründe hierfür sind der Ausschluss von Patientinnen in eingeschränktem körperlichem Zustand (ECOG > 1) sowie die geringen Dosen von 20 mg/m<sup>2</sup> Mitomycin C oder 50 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin. Cripe et al. (2015) berichteten von einer höheren Rate an schweren Komplikationen (65,6 %) als in der vorliegenden Studie. Die Häufigste darunter war jedoch die Anämie, die nach dem MSKCC-System zu Grad 2 Komplikationen zählt.

Für keinen der Parameter Altersklasse, intraoperative Cisplatin-Dosis, Komorbiditäten und ASA-Status konnte ein signifikanter Zusammenhang mit der Häufigkeit schwerer Komplikationen festgestellt werden. Cripe et al. (2015) kamen bezüglich des Zusammenhangs zwischen Alter und Morbidität zu ähnlichen Ergebnissen. Sie beschrieben zwar eine Korrelation dieser Faktoren, doch ohne Signifikanz. Randle et al. (2015) definierten Diabetes mellitus als den stärksten prognostischen Faktor für das Auftreten schwerer Komplikationen. Dies konnte durch die vorliegende Studie nicht bestätigt werden. Hier sollte der geringe Anteil an Diabetikerinnen berücksichtigt werden, der einen möglichen Einfluss auf die Morbidität verschleiern kann. Untersuchungen potentieller Zusammenhänge zwischen der Morbiditätsrate und den anderen oben genannten Faktoren konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

Die Morbiditätsrate bei sekundärer zytoreduktiver Operation ohne HIPEC wird in der Literatur mit vier bis 25 % beschrieben, scheint also geringer zu sein als bei Kombination mit HIPEC (Tay et al., 2002; Chi et al., 2006; Salani et al., 2007). Insgesamt fällt auf, dass der Begriff der Morbidität unterschiedlich ausgelegt wird und die Komplikationsraten verschiedener Studien deshalb nur unzureichend zu vergleichen sind.

#### **4.3.1 Ototoxizität**

Ototoxische Wirkungen wie eine Hörminderung, Tinnitus oder Schwindel kamen bei den 39 Patientinnen nicht vor. Cisplatin-induzierte Ototoxizität wird unter anderem zurückgeführt auf eine Hemmung der Adenylatzyklase, die einen Schaden im Corti-Organ durch Destruktion der äußeren Haarzellen verursacht (Bagger-Sjöbäck et al., 1980; Karasawa und Steyger, 2015). Die Entstehung ototoxischer Nebenwirkungen nach Cisplatin-Behandlung ist multifaktoriell und wird in der Literatur mit unterschiedlichen Häufigkeiten beschrieben. Während Ototoxizität durch intravenöse Cisplatin-Therapie gut untersucht ist

und auf etwa 69 % geschätzt wird, weiß man wenig über diese Nebenwirkung bei intraperitonealer Applikation (Womack et al., 2014; Moroso und Blair, 1983). Einzelne Fälle mit teils irreversiblen Schäden des Innenohrs gab es auch nach intraperitonealer Cisplatin-Therapie (McDonald et al., 2017; Landrum et al., 2011; Nieves et al., 2007). Die Gynecology Oncology Group 104 Studie verglich die Rate an moderater bis schwerer Ototoxizität bei intravenös beziehungsweise intraperitoneal verabreichtem Cisplatin. Bei Patientinnen mit intravenöser Therapie traten signifikant häufiger Tinnitus und Hörverlust auf als bei denen mit intraperitonealer Perfusion (Alberts et al., 1996). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit einer Ototoxizitätsrate von null Prozent sind vielversprechend und sollten durch prospektive Studien bestätigt werden.

#### **4.3.2 Neurotoxizität**

Eine der häufigsten Nebenwirkungen des Cisplatins ist die periphere Neuropathie. Etwa 30 bis 40 % der Patienten sind davon betroffen. Cisplatin bindet irreversibel an die DNA und führt über neuronale Apoptose der Spinalganglien zu einer sensorischen Neuropathie, die sich meistens in Parästhesien äußert. Motorische Ausfälle sind selten (Vilholm et al., 2014). In der vorliegenden Studie erlitten neun Patientinnen (23,1 %) eine periphere Neuropathie. Dies entspricht den Ergebnissen anderer HIPEC-Studien mit Häufigkeiten zwischen null und 31 % (Helm et al., 2007; Royer et al., 2008; van Driel et al., 2018). Die Patientinnen des hier untersuchten Kollektivs wurden unter Berücksichtigung der Perfusionszeit im Median 8,7 Stunden operiert, daher sind sowohl medikamentöse als auch lagerungsbedingte Neuropathien postoperativ in Betracht zu ziehen. Retrospektiv versuchten wir, die neuropathischen Symptome der Patientinnen auf ihre Ätiologie hin zu differenzieren. Für lagerungsbedingte Parästhesien sprechen ein direktes postoperatives Auftreten der Neuropathie, die Betroffenheit typischer Körperstellen (u. a. Oberschenkel) sowie eine asymmetrische Verteilung. Eine symmetrische Neuropathie beruht eher auf einer Cisplatin-induzierten Nervenschädigung (Thompson et al. 1984, zit. n. Neundörfer und Heuß, 2006). Unter Berücksichtigung dieser Indizien ist bei drei Patientinnen von einer Cisplatin-induzierten Neuropathie auszugehen und in vier Fällen von lagerungsbedingten Parästhesien. Bei zwei Patientinnen konnten keine Hinweise auf die Art der Nervenschädigung gefunden werden. Einige Studien berichteten nach postoperativer Chemotherapie

mit Cisplatin, die entweder intraperitoneal oder intravenös verabreicht wurde, von signifikant häufigeren neurologischen Ereignissen in der intraperitonealen Gruppe. In diesem Fall sind durch den zeitlichen Abstand zwischen Operation und Cisplatin-Gabe lagerungsbedingte Parästhesien als Ursache auszuschließen (Armstrong et al., 2006; Markman et al., 2001). Mit 19 beziehungsweise zwölf Prozent waren Neuropathien in diesen Studien etwas seltener als in der vorliegenden Studie. Bei Alberts et al. (1996) hingegen traten neuromuskuläre Schäden, ebenso wie Hörverlust und Tinnitus, häufiger bei intravenös therapierten Patientinnen auf. Nach den Daten von van Driel et al. (2018) waren Neuropathien nach alleiniger Operation ähnlich häufig zu beobachten wie nach Operation und HIPEC (27 versus 31 %).

Insgesamt sind die bisherigen Daten heterogen und lassen keine eindeutigen Schlüsse auf das Ausmaß der Neurotoxizität nach intraperitonealer beziehungsweise nach intravenöser Cisplatin-Applikation zu. Die Ätiologie der Neuropathien ist bei der HIPEC-Therapie zweifelhaft, da lagerungsbedingte Beschwerden nicht sicher ausgeschlossen werden können. Prospektive Studien sollten zur Klärung dieser Fragen beitragen.

Die meisten Patientinnen der vorliegenden Studie hatten zudem im Rahmen der Primärtherapie bereits neurotoxische Medikamente erhalten. Hier ist vor allem Paclitaxel zu nennen, das den Abbau der Mikrotubuli des Spindelapparats verhindert und auf diese Weise die Mitose stört (Jordan und Wilson, 2004). Es wirkt nicht nur auf Tumorzellen, sondern auf alle sich schnell teilenden Zellen und paradoxerweise auch auf Nervenzellen, obwohl diese nicht zur Teilung fähig sind. Paclitaxel kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden, greift also nur das periphere Nervensystem an und löst vor allem sensorische axonale Neuropathien aus (Park et al., 2011). Bei der Patientinnen-Aufnahme vor der HIPEC-Operation fand keine ausführliche neurologische Untersuchung statt. So könnten mögliche Vorschädigungen des peripheren Nervensystems unentdeckt geblieben sein. Durch die Cisplatin-Perfusion oder durch die intraoperative Lagerung ausgelöste postoperative neuropathische Beschwerden nehmen möglicherweise einen schwereren Verlauf, wenn die Patientinnen durch Paclitaxel vorgeschädigt sind.

Zhu et al. (2016) stellten eine neuroprotektive Wirkung von Ethoxyquin bei intravenöser Cisplatin-Therapie fest. Angesichts der hohen Inzidenz an peripheren Neuropathien sollte

in zukünftigen Studien untersucht werden, ob sich Ethoxyquin oder andere Medikamente auch bei intraperitonealer Therapie positiv auf die postoperative Neurotoxizität auswirken.

### 4.3.3 Nephrotoxizität

Nephrotoxizität ist die führende dosislimitierende Komplikation bei Cisplatin-Behandlungen (Hakeam et al., 2014). Bei der Cisplatin-induzierten Nierenschädigung handelt es sich um ein intrinsisches Nierenversagen mit tubulären Nekrosen (Choudhury und Ahmed, 2006).

Bei 25 Patientinnen (64,1 %) verschlechterte sich die Nierenfunktion postoperativ um mindestens 1 Grad (KDOQI). In den meisten Fällen war diese Verschlechterung im Bereich milder Komplikationen, also MSKCC-Grad 1 oder 2, einzuordnen. Drei Patientinnen (7,7%) erlitten eine schwere Niereninsuffizienz, welche in zwei Fällen eine Dialysepflichtigkeit nach sich zog und in einem Fall – nach intraoperativer Ureterdurchtrennung – die Implantation eines Nephrostomas nach sich. Bei beiden Dialysepatientinnen war die Niereninsuffizienz irreversibel. In allen anderen Fällen regenerierte sich die Nierenfunktion.

Royer et al. (2008) beschreiben Nephrotoxizität als die dosislimitierende Komplikation bei Cisplatin-Applikation als HIPEC. Bei einer Gesamtdosis von 90 mg erlitten elf von 27 Patientinnen (40,7 %) renale Komplikationen von Grad 2 oder 3 (CTCAE). Dass die Nephrotoxizitätsrate trotz der niedrigeren Gesamtdosis höher war als in der vorliegenden Studie könnte dadurch bedingt sein, dass bei Royer et al. eine zweizeitige Applikation durchgeführt wurde. Nach dem Debulking wurde die Peritonealhöhle zweimal hintereinander jeweils eine Stunde lang mit einer Cisplatin-Kochsalzlösung perfundiert. Insgesamt waren die Nieren also eine halbe Stunde länger als in der vorliegenden Studie und wiederholt dem Cisplatin ausgesetzt. Die Hypothese, dass eine diskontinuierliche Perfusion mit einer höheren Nephrotoxizitätsrate zusammenhängen könnte, wird erhärtet durch eine frühere Studie derselben Autoren (Royer et al., 2005). Sie berichteten bei einzeitiger zweistündiger HIPEC-Perfusion mit 50 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin von einer geringeren systemischen Platin-konzentration als in der späteren Studie mit einer Gesamtdosis von 90 mg. Bei einer angenommenen durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,6 m<sup>2</sup> sind die beiden Dosisangaben vergleichbar (90 mg : 1,6 m<sup>2</sup> = 50 mg/m<sup>2</sup>), sodass am ehesten die diskontinuierliche Perfusion für die höhere systemische Platinkonzentration und für die hohe Nephrotoxizitätsrate verantwortlich zu sein scheint.



Bei van Driel et al. (2018) trat Nephrotoxizität (jeden Grades) bei 4,2 % der Patientinnen in der HIPEC-Gruppe und bei 2,5 % der Patientinnen in der Gruppe ohne HIPEC auf. Die im Vergleich zur vorliegenden Studie deutlich niedrigere Inzidenz könnte bedingt sein durch die Infusion von Natriumthiosulfat zu Beginn der HIPEC-Perfusion, die bei van Driel durchgeführt wurde, um der Nephrotoxizität vorzubeugen. Auch in einer weiteren Studie, in der HIPEC bei Patienten mit Peritonealkarzinose mit 50 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin plus 15 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin durchgeführt wurde, war die Inzidenz des akuten Nierenversagens mit 3,7 % niedriger als in der vorliegenden Studie (Hakeam et al., 2014). Dies könnte neben der niedrigeren Cisplatin-Dosis daran liegen, dass eine Prophylaxe in Form einer hohen intraoperativen Urinausscheidung sowie eine generelle Albumingabe intra- sowie postoperativ erfolgte. Dadurch, dass 90 % des Platins im Blut an Albumin gebunden sind, kann durch zusätzliche Albumingabe ein Teil des Cisplatins inaktiviert werden (Cepeda et al., 2007). Hakeam et al. schlagen die RIFLE (*risk injury failure loss end stage renal disease*)-Klassifikation für die Beobachtung der perioperativen Nierenfunktion vor. Sie ist genauer als eine Kreatininbestimmung allein, da neben der GFR die Urinausscheidung einbezogen wird. Auf diese Weise können schon geringe Veränderungen der Nierenfunktion detektiert und schneller behandelt werden (Makris und Spanou, 2016). Angesichts der hohen Inzidenz der postoperativen Nephrotoxizität in der vorliegenden Studie wäre die RIFLE-Klassifikation auch für die Universitätsklinik Bonn eine Möglichkeit, noch gezielter auf Veränderungen der Nierenfunktion zu reagieren.

In der vorliegenden Studie war bei zwei der Patientinnen, die postoperativ eine Verschlechterung der Nierenfunktion erlitten, intraoperativ ein Ileostoma implantiert worden. Dies muss als Risikofaktor für das Entstehen einer Niereninsuffizienz durch additiven Flüssigkeitsverlust berücksichtigt werden (Paquette et al., 2012). Der Fall, in dem die Niereninsuffizienz infolge einer intraoperativen Ureterdurchtrennung entstand, muss als Nierenversagen postrenaler Genese von der intrarenalen Niereninsuffizienz abgegrenzt werden, die als Nebenwirkung des Cisplatins auftreten kann.

In einigen Studien zeigten sich arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus sowie erhöhtes Alter als Risikofaktoren für Cisplatin-assoziierte Nierenschädigungen nach HIPEC (Hakeam et al., 2014; Randle et al., 2015; Sin et al., 2017). Diese Zusammenhänge konnten

in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Bei der Untersuchung der intraperitonealen Cisplatin-Dosis, des Patientinnenalters sowie des Vorliegens eines Diabetes mellitus und einer arteriellen Hypertonie konnten keine Zusammenhänge mit dem Auftreten einer postoperativen Verschlechterung der Nierenfunktion gefunden werden. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Ergebnisse bei größeren Fallzahlen in den jeweiligen Untergruppen anders ausgefallen wären.

Die präoperative Nierenfunktion ist der einzige Parameter, der in der vorliegenden Studie einen Einfluss auf die Entwicklung einer postoperativen Nierenschädigung zu haben schien. Bei Patientinnen mit einer guten präoperativen Nierenfunktion (G1) traten signifikant häufiger Verschlechterungen der Nierenfunktion auf als bei Patientinnen mit einer mittelgradig eingeschränkten Nierenfunktion (G3). Dies ist nicht auf die intraoperative Cisplatin-Konzentration zurückzuführen, da kein signifikanter Unterschied in den gewählten Cisplatin-Dosen zwischen den präoperativen Nierenfunktionsgraden bestand. Innerhalb der Gruppe mit einer intraoperativen Cisplatin-Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF war eine Tendenz zu häufigerer Nierenverschlechterung bei guter präoperativer Nierenfunktion ebenfalls zu erkennen. In der Literatur wurde dieser Zusammenhang bisher nicht beschrieben. Aufgrund der Heterogenität und der geringen Größe des Patientinnenkollektivs, besonders in der Subgruppe mit präoperativer G3-Nierenfunktion, konnte für diese Beobachtung keine Erklärung gefunden werden.

Insgesamt ist die Rate an irreversibler Nephrotoxizität mit 5,1 % als akzeptabel zu bewerten und bestätigt die Ergebnisse anderer Studien (Di Giorgio et al., 2008; Zanon et al., 2004). Sahai et al. (2010) beschreiben bei einmaliger intravenöser Cisplatin-Applikation mit einer Dosis von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF eine Nephrotoxizitätsrate von 28 bis 36 %. In Verbindung mit den oben genannten positiven Berichten anderer Studien (Hakeam et al., 2014; van Driel et al., 2018) geben die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung keinen Anlass zu der Annahme einer höheren Nephrotoxizitätsinzidenz bei HIPEC als bei intravenöser Cisplatin-Gabe.

#### **4.3.4 Anastomoseninsuffizienz und Wundheilungsstörung**

Diabetes kann den Wundheilungsprozess durch Hyperglykämien, Entzündungen, Dysfunktionen auf mikro- und makrovaskulärer Ebene, gestörte Angiogenese und Gewebshypoxien behindern (Baltzis et al., 2014). Adipositas begünstigt durch Spannung im

Wundbereich Wunddehiszenzen. Außerdem ist die Immunantwort bei adipösen Patienten herabgesetzt, was den Heilungsprozess zusätzlich negativ beeinflusst und die Gefahr für Infektionen erhöht (Guo und DiPietro, 2010).

In der vorliegenden Studie entwickelten 16 Patientinnen (41 %) postoperativ eine Wundheilungsstörung, davon waren in acht Fällen operative Revisionen notwendig. Interessanterweise war die Inzidenz bei den adipösen Patientinnen (*body mass index* > 30) nicht höher als bei den normalgewichtigen. Es gab eine Tendenz zu häufigeren Wundheilungsstörungen bei Patientinnen mit Diabetes. Die Cisplatin-Dosis schien keinen Einfluss auf die Wundheilung zu haben.

In anderen HIPEC-Studien mit Rezidivpatientinnen (Helm et al., 2007) oder gemischtem Patientinnenkollektiv (Cripe et al., 2015; Coccolini et al., 2015) traten Wundheilungsstörungen in 15 bis 33 Prozent der Fälle auf. Wundheilungsstörungen, die eine Reoperation erforderten, traten in null bis fünf Prozent auf. Gründe für die niedrigeren Inzidenzen können Unterschiede in Bezug auf die intraperitoneal verabreichten Medikamente und deren Dosen sowie die intraabdominelle Temperatur und Perfusionsdauer sein. Das seltenere Auftreten von Wundheilungsstörungen bei Coccolini et al. im Vergleich zur vorliegenden Studie könnte außerdem auf die höhere Rate an Erstdiagnosepatientinnen (59 % versus 18 %) zurückzuführen sein, da eine Relaparotomie durch das vorgeschädigte Gewebe ein höheres Risiko für Wundheilungsstörungen birgt als eine primäre Operation.

Es muss unterschieden werden zwischen einer einmaligen Reoperation mit dem Ziel des sekundären Wundverschlusses und einer programmierten Lavage. Letztere ist indiziert bei Auftreten einer Fasziendehiszenz und beinhaltet mehrere Reoperationen, in denen die Wunde gespült und ein langsamer, kontinuierlicher Wundverschluss angestrebt wird. Der einmalige sekundäre Wundverschluss hingegen dient bei einer epifaszialen Wundheilungsstörung der Abkürzung des Wundheilungsprozesses und ist als optional zu einer konservativen Wundbehandlung zu betrachten (Kaihan et al., 2013).

In der vorliegenden Studie waren vier von acht Fällen mit Reoperationen aufgrund einer Wundheilungsstörung einmalige sekundäre Wundverschlüsse. In anderen HIPEC-Studien wurden möglicherweise nur Patientinnen mit einer Fasziendehiszenz reoperiert, während bei epifaszialen Wundheilungsstörungen die spontane Heilung abgewartet

wurde. Dies muss bei der Beurteilung der Komplikations- und Reoperationsrate berücksichtigt werden.

Von 22 Patientinnen, bei denen vor der HIPEC-Applikation Darmresektionen vorgenommen worden waren, entwickelten vier (18,2 %) eine Anastomoseninsuffizienz. Weder der betroffene Darmabschnitt noch die Cisplatin-Dosis oder das Vorliegen eines Diabetes mellitus hatten einen Einfluss auf die Inzidenz. Auch bei Randle et al. (2015) waren Anastomoseninsuffizienzen zwischen Patientinnen mit und ohne Diabetes mellitus ähnlich häufig (12,1 versus 7,8 %). Van Driel et al. (2018), die unter anderem die Morbiditätsraten von Ovarialkarzinompatientinnen zwischen einer HIPEC-Gruppe und einer Kontrollgruppe ohne HIPEC verglichen, stellten keine Unterschiede in der Inzidenz von Anastomoseninsuffizienzen fest. Es scheint sich bei Anastomoseninsuffizienzen also um eine chirurgische Komplikation zu handeln, ohne Hinweise auf eine Nebenwirkung der HIPEC.

Bei einer Patientin mit postoperativem Platzbauch und sekundärer Wundheilung war es intraoperativ zu einer chirurgischen tiefen Verletzung des Pankreasschwanzes gekommen. Dies führte zu einer Pankreasfistel, die die Insuffizienz der Jejunotransversostomie begünstigte. Es folgten eine sekundäre Stomaanlage sowie mehrere Reoperationen mit programmierter Lavage und sekundärer Wundheilung. Ob es ohne die Pankreasläsion ebenfalls zu der Anastomoseninsuffizienz gekommen wäre und welchen Verlauf diese genommen hätte, lässt sich retrospektiv nicht feststellen. Es ist jedoch zu vermuten, dass die iatrogene Verletzung des Pankreas und weniger die HIPEC-Perfusion der Auslöser für die Insuffizienz der Darmanastomose mit dem anschließenden protrahierten Heilungsverlauf war.

#### **4.3.5 Pleuraerguss und Pneumothorax**

Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist das Zwerchfell neben Peritoneum und Kolon eine der am häufigsten von Metastasen betroffenen Lokalisationen. Um das Ziel der vollständigen Tumorentfernung zu erreichen, sind oft Resektionen oder Peritonektomien des Zwerchfells notwendig (Sehouli et al., 2009).

Im vorliegend untersuchten Patientinnenkollektiv sind Pneumothoraces (MSKCC-Grad 1 – 4) in sieben Fällen (17,9 %) aufgetreten. Zwei Pneumothoraces (5,1 %) mussten mit einer Drainage versorgt werden. Pleuraergüsse, die punktiert werden mussten (Grad 3),

traten in zehn Fällen (25,6 %) auf. Bei keiner dieser Komplikationen gab es Unterschiede zwischen den Gruppen, die intraoperativ 100 mg/m<sup>2</sup> KOF beziehungsweise weniger als 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin erhalten hatten. Postoperative Pneumothoraces traten signifikant häufiger auf, wenn intraoperativ Zwerchfell-Eingriffe vorgenommen worden waren. Auch für postoperative Pleuraergüsse war dieser Unterschied zu finden, allerdings war er nur bei den Patientinnen signifikant, die Cisplatin in einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> erhielten. Zwei HIPEC-Studien mit Ovarialkarzinompatientinnen kamen bezüglich postoperativen Pleuraergüssen zu ähnlichen Ergebnissen. Bei Cripe et al. (2015) waren intraoperative Zwerchfell-Eingriffe ebenfalls mit postoperativen Grad 3 bis 4 Pleuraergüssen assoziiert. Diese traten in 12,5 Prozent der Fälle auf. Bei Helm et al. (2007) mussten in 22,2 Prozent der Fälle Pleuraergüsse punktiert werden. Tumorbefall des Zwerchfells, nicht jedoch intraoperative Zwerchfell-Eingriffe korrelierten bei Helm et al. signifikant mit der Häufigkeit postoperativer Pleuraergüsse. Zusammenhänge zwischen Zwerchfell-Eingriffen und postoperativen Pneumothoraces bei HIPEC-Operationen wurden in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Bei Studien, die Zwerchfell-Eingriffe ohne die Kombination mit HIPEC durchführten, waren Pleuraergüsse und Pneumothoraces seltener. Cliby et al. (2004) untersuchten die Häufigkeiten von Pleuraergüssen und Pneumothoraces bei Ovarialkarzinom-Operationen mit Zwerchfellresektionen. Sie berichteten von Pleuraergüssen in zehn und Pneumothoraces in fünf Prozent der Fälle. Die Therapie bestand für beide Komplikationen aus einer Pleuradrainage. In der vorliegenden Studie waren unter Patientinnen mit Zwerchfell-Eingriffen Pleuraergüsse (mit Drainage) mehr als viermal so häufig und Pneumothoraces (mit Drainage) mehr als doppelt so häufig wie bei Cliby et al. Auch bei Eisenhauer et al. (2006) wurden Pleuradrainagen mit 15 Prozent, davon in den meisten Fällen aufgrund von Pleuraergüssen, deutlich seltener angelegt als in der vorliegenden Studie. Möglicherweise hat die HIPEC-Applikation einen Einfluss auf die Entwicklung dieser Komplikationen. Dies sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

#### **4.3.6 Pankreasfistel und Pankreatitis**

Bei vier Patientinnen trat postoperativ eine schwere Pankreasfistel mit begleitender Pankreatitis auf. Eine Patientin erlitt eine milde Pankreatitis ohne Fistel. Bei allen fünf Patientinnen war intraoperativ eine Präparation am Pankreas durchgeführt worden:

Einmal wurde zum Zwecke der Tumorresektion eine distale Pankreatektomie durchgeführt. Postoperativ kam es zu einer Pankreasfistel und in der Folge zu einer Faszienhiszenz mit einem Platzbauch. Es erfolgten mehrere Reoperationen mit einer programmierten Lavage und sekundärem Wundverschluss.

Bei einer Patientin kam es intraoperativ zu einer Läsion des Pankreasschwanzes. Dadurch bedingt trat postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz der Jejunotransversostomie auf. Es erfolgte eine sekundäre Stomaanlage sowie eine programmierte Lavage mit sekundärem Wundverschluss.

Eine Patientin wurde intraoperativ splenektomiert. Dabei kam es zu einer Läsion des Pankreasschwanzes, die übernäht wurde. Postoperativ erfolgte eine endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP).

Bei einer Patientin kam es intraoperativ zu einer Mikroläsion der Pankreaskapsel. Postoperativ trat eine Pankreasfistel auf.

Auch bei der Patientin mit milder Pankreatitis musste intraoperativ der Pankreaskopf scharf präpariert werden, um eine bestmögliche Tumorresektion zu ermöglichen. Computertomographisch war lediglich eine beginnende Pankreatitis nachzuweisen. Das Drainage- und Nahtmaterial konnte in diesem Fall zeitgerecht entfernt werden.

Die intraoperativen Läsionen und Eingriffe am Pankreas müssen bei der Beurteilung der aufgetretenen Komplikationen berücksichtigt werden. Welchen Einfluss die HIPEC-Perfusion auf den postoperativen Verlauf hatte, lässt sich retrospektiv nicht nachweisen. Die deutlich erhöhten Lipasewerte aus dem Serum sowie aus dem Drainagesekret ausschließlich der Patientinnen, die eine intraoperative Läsion des Pankreas erfahren hatten, sprechen jedoch dafür, dass es sich um chirurgische Komplikationen handelte und die HIPEC-Perfusion eine untergeordnete Rolle spielte.

#### **4.4 Mortalität**

Keine der 39 Patientinnen ist innerhalb von 60 Tagen postoperativ verstorben. Dies entspricht den Ergebnissen zahlreicher Studien, die HIPEC als Rezidiv- sowie als Erstdiagnose-Therapie durchführten und ebenfalls keine perioperativen Tode zu verzeichnen hatten (Baiocchi et al., 2016; Boisen et al., 2016; Le Brun et al., 2014; Fagotti et al., 2012). Zu einer niedrigen perioperativen Mortalität trägt vor allem die Behandlung in einem auf

Ovarialkarzinome und HIPEC spezialisierten Zentrum bei. Auf diese Weise können Komplikationen vermieden oder zumindest frühzeitig erkannt und therapiert werden.

#### **4.5 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben**

Fast alle in der Literatur gefundenen Studien berechnen die Gesamtüberlebenszeit vom Zeitpunkt der HIPEC-Operation an. Dies musste beim Vergleich mit dem OS<sub>1</sub> der Erstdiagnosepatientinnen beziehungsweise dem OS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen der vorliegenden Studie berücksichtigt werden, da hier jeweils ab dem Datum der (Erst- bzw. Rezidiv-) Diagnose gerechnet wurde. Das mediane Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und HIPEC-Operation der Patientinnen in Erstdiagnose betrug 6,8 Monate. Bei den Rezidivpatientinnen lag zwischen der Rezidivdiagnose und der HIPEC-Operation im Median ein Monat. Diese Zeitspannen sind also in der Überlebenszeitanalyse der vorliegenden Arbeit, nicht aber in den Berechnungen der meisten Vergleichsstudien aus der Literatur enthalten. Das OS<sub>1</sub> der Rezidivpatientinnen konnte nicht mit Daten aus der Literatur verglichen werden, da die Zeitspanne vor der Rezidivdiagnose in anderen Studien nicht in die Analyse des Gesamtüberlebens einbezogen wurde. Ähnliches gilt für das PFS<sub>1</sub> der Erstdiagnosepatientinnen und das PFS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen. Die Studien, die zum Vergleich herangezogen wurden, berechnen das progressionsfreie Überleben vom Datum der HIPEC-Operation an, während PFS<sub>1</sub> und PFS<sub>2</sub> der vorliegenden Studie ab dem Datum der (Erst- bzw. Rezidiv-) Diagnose definiert sind.

Die Rezidivpatientinnen hatten ein OS<sub>1</sub> und OS<sub>2</sub> von 91,3 beziehungsweise 43,6 Monaten und ein PFS<sub>2</sub> von 19,1 Monaten. Das 2-Jahres-Überleben ab der Rezidivdiagnose betrug 72 Prozent, das 5-Jahres-Überleben 40,6 Prozent. OS<sub>2</sub> und PFS<sub>2</sub> liegen damit im Bereich anderer Studien, die HIPEC bei Patientinnen mit dem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms untersuchten und Gesamt- und progressionsfreie Überlebenszeiten (ab der HIPEC-Operation gerechnet) zwischen 20 und 58 beziehungsweise zwischen 15 und 17 Monaten beschrieben (Helm et al., 2007; Zanon et al., 2004; Baiocchi et al., 2016; Chatzigeorgiou et al., 2003).

OS<sub>1</sub> und PFS<sub>1</sub> der Erstdiagnosepatientinnen lagen bei 22,8 beziehungsweise 28,9 Monaten. Die längere Dauer des mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzten PFS<sub>1</sub> gegenüber der Dauer des OS<sub>1</sub> kommt durch das geringe Studienkollektiv von sieben Erstdiagnosepatientinnen zustande. Zusätzlich wurde eine Patientin in die Berechnung des OS<sub>1</sub>, aber

nicht in die des PFS<sub>1</sub> eingeschlossen, wodurch die Ergebnisse in der Aussagekraft zusätzlich eingeschränkt werden. Das 2-Jahres-Überleben ab der Erstdiagnose betrug 50 Prozent, das 5-Jahres-Überleben 25 Prozent.

Das Gesamtüberleben nach sekundärer zytorreduktiver Operation ohne HIPEC bei rezidiertem Ovarialkarzinom lag laut einer Meta-Analyse mit 2019 Patientinnen bei 30,3 Monaten, also deutlich unter dem in der vorliegenden Studie erreichten OS<sub>2</sub> (Bristow et al., 2009). In einer Studie mit sekundärer Zytoreduktion ohne HIPEC betrug das progressionsfreie Überleben 17 Monate und unterschied sich damit kaum vom PFS<sub>2</sub> der vorliegenden Studie (Chi et al., 2006).

Der Einfluss verschiedener Faktoren auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben wurde untersucht und wird im Folgenden erläutert.

#### **4.5.1 Einfluss des Rezidivstatus auf die Überlebenszeiten**

Das OS<sub>1</sub> der Rezidivpatientinnen betrug 91,3 Monate, das OS<sub>1</sub> der Erstdiagnosepatientinnen 22,8 Monate. Das schlechtere Outcome der Erstdiagnosepatientinnen lässt sich dadurch erklären, dass aufgrund unzureichender Behandlungsformen extra muros (in Form alleiniger Chemotherapien oder inkompletter Debulking-Operationen) Zeit verstrichen war und die Prognose dieser Patientinnen bereits vor der HIPEC als ungünstig einzuschätzen war. Die Zeit zwischen Diagnose und HIPEC betrug für die Erstdiagnosepatientinnen dieser Studie im Median 6,8 Monate. Fünf von sieben (71,4 %) waren länger als sechs Monate nicht leitliniengerecht therapiert worden, eine Patientin sogar 22,2 Monate. Während die Erstdiagnosepatientinnen also bereits lange Zeit ohne ausreichende Therapie an den Symptomen des Ovarialkarzinoms litten, hatten die Rezidivpatientinnen zunächst leitliniengerecht ein Tumordebulking mit adjuvanter Chemotherapie erhalten.

Die leitliniengerechte Therapie des Ovarialkarzinoms besteht aus einer primären Debulking-Operation mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit kombiniert mit adjuvanter Chemotherapie aus sechs Zyklen Carboplatin/Paclitaxel. In zwei randomisierten Phase-III-Studien wurden die Überlebenszeiten von Patientinnen mit primärem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom unter dieser Standardtherapie untersucht. Gesamt- und progressionsfreies Überleben wurden jeweils ab dem Zeitpunkt der Randomisierung berechnet, die zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie stattfand. Katsumata et al. (2009)



berichten von einem progressionsfreien Überleben von 17,2 Monaten und einem 2-Jahres-Überleben von 77,7 Prozent. Burger et al. (2011) erreichten ein progressionsfreies Überleben von 10,3 Monaten und ein Gesamtüberleben von 39,3 Monaten. Die deutlich kürzeren Gesamtüberlebenszeiten der Erstdiagnosepatientinnen der vorliegenden Studie lassen sich durch die inadäquate Therapie der Erstdiagnosepatientinnen erklären. Dass das PFS<sub>1</sub> der Erstdiagnosepatientinnen der vorliegenden Studie (28,9 Monate) trotz fehlender leitliniengerechter Therapie länger war als das progressionsfreie Überleben der beiden oben genannten Studien, liegt daran, dass in der vorliegenden Studie die Zeitspanne zwischen Diagnose und Operation mit einberechnet wurde, während die Patientinnen in den anderen Studien erst ab der Randomisierung beobachtet wurden.

Van Driel et al. (2018) untersuchten das Outcome von Patientinnen mit der Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms, die nach neoadjuvanter Chemotherapie randomisiert und entweder mit zytoreduktiver Operation und HIPEC oder mit einer Operation allein behandelt wurden. Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben wurden ab der Operation berechnet und waren signifikant länger in der HIPEC-Gruppe bei ähnlicher Häufigkeit an Grad 3 und 4 Komplikationen. Das mediane Gesamtüberleben der HIPEC-Gruppe lag bei 45,7 Monaten, das progressionsfreie Überleben bei 14,2 Monaten. In der vorliegenden Studie waren die Überlebenszeiten der Erstdiagnosepatientinnen mit einem OS<sub>1</sub> von 22,8 Monaten und einem PFS<sub>1</sub> von 28,9 Monaten deutlich geringer, obwohl hier die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Operation inbegriffen ist. Grund hierfür ist, dass die Patientinnen aus van Driels Studie nach der Diagnosestellung eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten und anschließend durch ein spezialisiertes Team operiert wurden. Die Dauer des Intervalls zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn wird nicht beschrieben, allerdings waren nur 10 Prozent der Patientinnen voroperiert mit einem inkompletten Ergebnis. Bei den restlichen 90 Prozent ist also nicht von einer Verzögerung des Therapiebeginns auszugehen. In der vorliegenden Studie hingegen hatten die Erstdiagnosepatientinnen durch die inadäquate Therapie zwischen Diagnosestellung und HIPEC-Operation von vornherein eine eingeschränkte Prognose. Ein weiterer Erklärungsansatz für das bessere Outcome in van Driels Studie ist, dass dort nur Patientinnen mit einem ECOG-Status von 0 bis 2 von 5 eingeschlossen wurden, während sich die Erstdiagnosepatientinnen der vorliegenden Untersuchung zum Zeitpunkt der HIPEC in schlechterer Kondition befanden. Da der EGOG-Status in vielen Fällen nicht erhoben worden war, wurde der

ASA-Status zur Beurteilung des Gesundheitszustands herangezogen. In zwei Fällen (28,6 %) lag ein ASA-Status von 3 vor, was einer schweren Allgemeinerkrankung entspricht (American Society of Anesthesiologists®, 2019). Auch wenn ASA-Status und ECOG-Performance-Status als zwei unabhängige Indizes nicht direkt vergleichbar sind, beschreiben sie beide den allgemeinen Gesundheitszustand der Patientinnen.

Das PFS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen der vorliegenden Studie betrug 19,1 Monate, das OS<sub>2</sub> 43,6 Monate.

In der DESKTOP-OVAR-Studie der AGO wurden die Überlebenszeiten von Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom untersucht, die mit einer zytoreduktiven Operation ohne HIPEC-Perfusion behandelt wurden (Harter et al., 2006). Das Gesamtüberleben ist in der DESKTOP-Studie als die Zeitspanne ab der Rezidiv-Operation definiert und beträgt 29,2 Monate. Das OS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen der vorliegenden Studie war mit 43,6 Monaten deutlich länger. Die HIPEC-Perfusion scheint also, bei vorsichtiger Betrachtung vor dem Hintergrund der sehr eingeschränkten Patientenzahl, einen positiven Einfluss auf die Überlebenszeit nach einer Rezidivoperation zu haben.

Spiliotis et al. (2015) zeigten in einer randomisierten Phase-III-Studie mit 120 Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom, dass HIPEC in Kombination mit zytoreduktiver Operation und systemischer Chemotherapie zu einem verlängerten Gesamtüberleben führt (26,7 Monate in der HIPEC-Gruppe versus 13,4 Monate in der Kontrollgruppe ohne HIPEC). Es wurde nicht erwähnt, ob das Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der Rezidivdiagnose oder der Operation berechnet wurde. Die zur HIPEC-Perfusion verwendeten Chemotherapeutika waren Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel bei platin sensitiven Rezidiven und Doxorubicin in Kombination mit Paclitaxel oder Mitomycin bei platinresistenten Rezidiven. Das OS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen der vorliegenden Studie übersteigt das Gesamtüberleben der Patientinnen von Spiliotis et al. deutlich. Ein Grund könnte sein, dass die Studie von Spiliotis et al. nicht von gynäkologischen Onkologen, sondern von Allgemeinchirurgen geleitet wurde, während die HIPEC-Operationen an der Universitätsfrauenklinik Bonn immer von demselben Team aus gynäkologischen Onkologen durchgeführt wurden. Die Unterschiede zwischen den eingesetzten Chemotherapeutika schränken die Aussagekraft des Vergleichs der vorliegenden Studie mit der von Spiliotis et al. ein. Das progressionsfreie Überleben wurde bei Spiliotis et al. nicht untersucht.

Baiocchi et al. (2016) kamen bei einem Vergleich des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens von Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom zu anderen Ergebnissen. Zwischen einer Gruppe mit zytoreduktiver Operation und einer weiteren Gruppe mit Zytoreduktion kombiniert mit HIPEC konnten keine Unterschiede in den Überlebenszeiten ermittelt werden. Gesamt- und progressionsfreies Überleben der HIPEC-Gruppe lagen bei 58,3 beziehungsweise 15,8 Monaten. Während das PFS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen der vorliegenden Studien etwas länger war, war das OS<sub>2</sub> hier deutlich kürzer. Alle HIPEC-Patientinnen bei Baiocchi et al. erhielten präoperativ eine platinbasierte systemische Chemotherapie, aus unserem Kollektiv an Rezidivpatientinnen nur eine Patientin. Außerdem wurden bei der HIPEC-Perfusion andere Chemotherapeutika eingesetzt als in der vorliegenden Studie: Cisplatin in Kombination mit Mitomycin C (52 %), mit Doxorubicin (28 %) oder mono (10%) und Oxaliplatin (10 %). Sowohl die Unterschiede in der präoperativen Therapie als auch zwischen den HIPEC-Applikationsschemata können für die Unterschiede im Gesamtüberleben verantwortlich sein. In 23 Fällen (79,3 %) konnte bei Baiocchi et al. makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden. Dies ist deutlich häufiger als in der vorliegenden Studie, in der 18 der Rezidivpatientinnen (58,1 %) tumorfrei operiert wurden und kann ebenfalls ein Grund für das längere Überleben in Baiocchis Patientinnenkollektiv sein.

Zanon et al. (2004) konnten bei Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom, die mit zytoreduktiver Operation plus HIPEC behandelt wurden, ein Gesamtüberleben (berechnet ab der HIPEC-Operation) von 37,8 Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 24,4 Monaten erreichen. Das OS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen der vorliegenden Studie war mit 43,6 Monaten etwas länger, während das PFS<sub>2</sub> mit 19,1 Monaten kürzer war. Zanon hatte in 70 Prozent der Fälle eine Cisplatin-Dosis von 150 mg/m<sup>2</sup> verwendet, was die Höchstdosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF der vorliegenden Studie übersteigt. Möglicherweise hat dies zur besseren progressionsfreien Überlebenszeit geführt.

#### **4.5.2 Einfluss der Cisplatin-Dosis auf die Überlebenszeiten**

Bei den Rezidivpatientinnen konnte kein Zusammenhang zwischen der intraperitonealen Cisplatin-Dosis und einer Veränderung der Überlebenszeiten gefunden werden. Wie beim Vergleich der Altersklassen muss auch hier bei der Gewichtung der Aussage die geringe

Fallzahl des Gesamtkollektivs und besonders der Gruppe mit  $< 100 \text{ mg/m}^2$  KOF berücksichtigt werden. Alle Erstdiagnosepatientinnen wurden mit  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF Cisplatin behandelt.

#### **4.5.3 Einfluss des Alters auf die Überlebenszeiten**

In der vorliegenden Studie waren OS<sub>1</sub>, OS<sub>2</sub> und PFS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen  $> 65$  Jahren deutlich kürzer als die jeweiligen Überlebenszeiten der Rezidivpatientinnen  $\leq 65$  Jahren. Diese Unterschiede waren auch innerhalb der mit  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF Cisplatin behandelten Gruppe zu finden, waren jedoch nie signifikant. Dies ist vor allem auf die geringe Fallzahl des Gesamtkollektivs und auf den geringen Anteil an Patientinnen  $> 65$  Jahren zurückzuführen. Doch auch bei Einteilung der Patientinnen in ähnlich große Gruppen ( $\leq 55$  versus  $> 55$  Jahre) unterschieden sich die Überlebenszeiten nicht signifikant. Bei der Untersuchung der Erstdiagnosepatientinnen waren alle Fälle zensiert.

Eine Literaturrecherche konnte keine Informationen über einen möglichen Einfluss des Patientinnenalters auf das Überleben nach HIPEC-Operationen liefern. Grund hierfür ist, dass häufig Patientinnen ab einem bestimmten Alter aus HIPEC-Studien ausgeschlossen werden (Zivanovic et al., 2015; Zanon et al., 2004; Coccolini et al., 2015). Bei zytoreduktiven Operationen ohne HIPEC-Applikation allerdings wurde in verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen höherem Alter und kürzeren Überlebenszeiten gefunden (Eisenkop et al., 1998; Chan et al., 2003). Als Grund wird dort unter anderem ein besserer Allgemeinzustand jüngerer Patientinnen diskutiert. Sicher geklärt werden konnte der Einfluss des Alters jedoch nicht.

#### **4.5.4 Einfluss von präoperativem Aszites auf die Überlebenszeiten**

Maligner Aszites tritt beim Ovarialkarzinom häufiger auf als bei jeder anderen Tumorentität (Smolle et al., 2014). Über eine gesteigerte Expression des VEGF kommt es zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität, sodass mehr Flüssigkeit in den Bauchraum gelangt. Gleichzeitig führen die Peritonealmetastasen zur lymphatischen Obstruktion, die den Abfluss der Flüssigkeit verhindert (Feldman, 1975; Zebrowski et al., 1999). Einzelne Tumorzellen gelangen durch Rupturen der Karzinoseherde in die Aszitesflüssigkeit und sind mit dem Rezidivieren des Ovarialkarzinoms assoziiert (Ahmed und Stenvers, 2013; Smolle et al., 2014).

In einer retrospektiven HIPEC-Studie mit 511 Patientinnen mit teils primärem, teils rezidiertem Ovarialkarzinom fand sich ein Zusammenhang zwischen Aszites und kürzeren Überlebenszeiten (Di Giorgio et al., 2017). In einer Phase-II-Studie mit 20 Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom betrug das Gesamtüberleben (ab der HIPEC-Operation) in der Aszites-Gruppe nur sieben Monate, während Patientinnen ohne Aszites im Median 44 Monate überlebten (Chatzigeorgiou et al., 2003). Ähnlich waren die Ergebnisse der vorliegenden Studie: OS<sub>1</sub>, OS<sub>2</sub> und PFS<sub>2</sub> waren bei Rezidivpatientinnen ohne präoperativen Aszites deutlich länger als im Fall von Aszites – auch innerhalb der Gruppe, die mit 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin behandelt worden war. Dass diese Unterschiede nicht signifikant sind, ist vor allem auf die geringe Größe des Studienkollektivs zurückzuführen. Bei Erstdiagnosepatientinnen waren keine Unterschiede zwischen Patientinnen mit Aszites und ohne Aszites zu finden.

Bei Patientinnen mit präoperativem Aszites blieb intraoperativ signifikant häufiger makroskopischer Resttumor zurück als bei Patientinnen ohne Aszites. Dies liegt daran, dass Aszites durch die Metastasierung des Tumors ins Peritoneum entsteht und diese Karzinoseherde chirurgisch häufig nicht vollständig entfernt werden können.

Resttumor war wiederum – bei den Rezidivpatientinnen signifikant – mit einem schlechteren OS<sub>1</sub>, OS<sub>2</sub>, PFS<sub>1</sub> und PFS<sub>2</sub> assoziiert. Präoperativer Aszites ist also als Surrogatmarker für Resttumor zu betrachten und korreliert somit indirekt mit kürzeren Überlebenszeiten.

#### **4.5.5 HIPEC als Aszites-Therapie**

Eine Patientin, die präoperativ im Rahmen eines weit fortgeschrittenen Tumorleidens mit einem *low grade* Karzinom unter massivem Aszites litt, profitierte in besonderer Weise von der HIPEC-Perfusion. Sie hatte bereits zwei Debulking-Operationen erhalten sowie mehrere Chemotherapien mit Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab sowie pegyliertem liposomalem Doxorubicin, die jedoch in Bezug auf das Aszites-Leiden erfolglos blieben. Auch multiple computertomografisch gesteuerte Punktionen konnten keine Abhilfe schaffen. In diesem Fall wurde kein weiteres Tumordebulking vorgenommen, sondern ausschließlich die HIPEC-Applikation mit 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin durchgeführt. Daraufhin war die Patientin 14 Monate lang von Aszites befreit, was als großer Erfolg zu betrachten

ist. Zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up-Untersuchung im Januar 2018, 17 Monate nach der HIPEC, war die Patientin am Leben.

Ähnliches beschrieben Chatzigeorgiou et al. (2003), die im Rahmen einer Phase-II-Studie 20 Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom mit HIPEC (50 – 70 mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin) behandelten. Bei keiner der 13 Patientinnen mit präoperativem malignem Aszites war dieser nach der HIPEC-Therapie noch vorhanden. Das mediane aszitesfreie Intervall betrug 21 Monate.

Es gibt bisher kaum Daten zur Therapie von Aszites durch HIPEC. Im Falle dieser Patientin erschien diese Option jedoch nach zahlreichen frustranen Vorbehandlungen als die vielversprechendste. Weitere prospektive Studien sollten den Einfluss einer HIPEC-Perfusion auf das aszitesfreie Intervall, auch im Vergleich zu intravenöser Chemotherapie, untersuchen.

#### **4.5.6 Einfluss der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus auf die Überlebenszeiten**

Die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug sechs Tage. Der Krankenhausaufenthalt war im Median 21 Tage lang. Die Zeiten entsprechen denen einer prospektiven Studie mit 54 Patientinnen mit fortgeschrittenem, primären beziehungsweise rezidiviertem Ovarialkarzinom (Coccolini et al., 2015). Dort wurde HIPEC mit Cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> KOF) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> KOF) durchgeführt. Coccolini et al. erwähnen nicht, ob sich das Gesamtüberleben durch kurze beziehungsweise lange Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus veränderte. In der vorliegenden Studie fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben, weder in Abhängigkeit von der Intensivaufenthaltsdauer noch von der Hospitalisierungszeit. Es ist eine Tendenz zu längerem OS<sub>1</sub> und OS<sub>2</sub> bei einem Intensivaufenthalt von über fünf Tagen sowie bei einem Krankenhausaufenthalt von über 20 Tagen zu erkennen, bei den Rezidivpatientinnen auch innerhalb der Gruppe mit 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin. Eine mögliche Ursache hierfür ist das Auftreten von Komplikationen nach der Entlassung und die dadurch verzögerte Behandlung. Aufgrund der fehlenden Signifikanz, der geringen Fallzahl sowie des retrospektiven Studiencharakters rechtfertigt dieses Ergebnis keine allgemeine Empfeh-

lung einer längeren Hospitalisierungszeit nach HIPEC-Operationen, zumal längere Liegezeiten im Krankenhaus das Risiko für nosokomiale Infektionen erhöhen und somit weitere Komplikationen nach sich ziehen können.

#### **4.5.7 Einfluss des ASA-Status auf die Überlebenszeiten**

In der retrospektiven Auswertung wurde der ASA-Score als Maß für den präoperativen körperlichen Zustand eingesetzt. 22 Patientinnen hatten einen ASA-Wert von 1 oder 2, 16 Patientinnen von 3 oder 4. Ein ASA-Status von 1 oder 2 war bei den Rezidivpatientinnen mit einem signifikant längeren PFS<sub>2</sub> assoziiert im Vergleich zu den Patientinnen mit einem Status von 3 oder 4. In vielen Studien werden Patientinnen in eingeschränktem Allgemeinzustand von einer HIPEC-Therapie ausgeschlossen, sodass dessen Einfluss auf das Überleben in diesen Fällen nicht zu beurteilen ist (Vassos et al., 2016; Zanon et al., 2004). Eine Studie von Shen et al. (2003) zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit einem ECOG-Status von 0 oder 1 im Vergleich zu einem Status von 2 – 4 bei der Behandlung von Peritonealkarzinose durch HIPEC mit Mitomycin C. Für das Patientinnenkollektiv der vorliegenden Studie war mit Ausnahme der zwölf Patientinnen, die im Rahmen der HIPEC-ROC-I-Studie behandelt wurden, der ECOG-Status nicht kontinuierlich dokumentiert worden. In zukünftigen Studien sollte der ECOG-Status oder vergleichbare Parameter konstant erhoben werden, um einen möglichen Einfluss auf das Outcome der Patientinnen zu erkennen und Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend formulieren zu können.

#### **4.5.8 Einfluss des Resttumors auf die Überlebenszeiten**

Makroskopischer Tumorrest war bei den Rezidivpatientinnen mit einem signifikant verkürzten OS<sub>1</sub>, OS<sub>2</sub> und PFS<sub>2</sub> assoziiert. Auch bei den Erstdiagnosepatientinnen zeigten sich deutliche Überlebenszeit-Unterschiede zugunsten der Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit, die allerdings aufgrund der geringen Fallzahl von sieben Patientinnen keine Signifikanz erreichten.

Von Spiliotis et al. (2015) wird die „komplette Zytoreduktion“ als wichtigster prognostischer Faktor dargestellt. Diese wird dort definiert durch den makroskopisch sichtbaren Tumorrest: Ein *completeness of cytoreduction score* (CC) von CC-0 (kein Resttumor) oder CC-1 (Resttumor < 2,5 mm) gilt als komplette Zytoreduktion (Look et al., 2004). Auch in der

vorliegenden Studie ließ sich der Tumorrest als das bedeutendste prognostische Kriterium herausarbeiten.

Einige Studien, die den Einfluss einer sekundären zytoreduktiven Operation untersuchten, kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass makroskopische Tumorfreiheit mit einem signifikant verlängerten Überleben einhergeht im Vergleich zu Resttumor < 1 cm, was viele Jahre als optimale Tumorreduktion galt. Die Überlebenszeiten bei Resttumoren < 1 cm unterschieden sich in diesen Studien kaum von Resttumoren mit Durchmessern von 1 - 5 cm (Landrum et al., 2013; Winter et al., 2008). Die positiven Ergebnisse einer Studie von Le Brun et al. (2014), die nach sekundärer CC-0-Resektion in Kombination mit HIPEC ein 4-Jahres-Überleben von 75 Prozent erreichten, sprechen dafür, dass auch bei HIPEC-Operationen makroskopische Tumorfreiheit eine entscheidende Rolle spielt. Eine randomisierte Multicenter-Studie untersuchte das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben von 184 Patientinnen mit primärem EOC im Stadium III oder IV und einem Resttumordurchmesser von unter 1 cm (Lim et al., 2017). Eine Gruppe wurde mit HIPEC behandelt, eine zweite Gruppe ohne HIPEC-Applikation operiert. Weder im progressionsfreien Überleben noch im Gesamtüberleben zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass HIPEC bei größerem Resttumor nicht sinnvoll ist.

Der Grund für die sinkende Wirksamkeit der HIPEC mit steigendem Resttumor-Durchmesser ist die begrenzte Eindringtiefe des Cisplatin von etwa 2 mm. Sobald der Tumorherd diese Größe überschreitet, sinkt die Menge an Cisplatin, die den Tumorkern erreicht. In der vorliegenden Studie konnten die erwarteten signifikanten Überlebenszeit-Unterschiede zwischen den Patientinnen mit einem Resttumor von < 2 mm und denen mit einem Resttumor von  $\geq 2$  mm Durchmesser nicht beobachtet werden. Im PFS<sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen zeigte sich ein Vorteil für die Patientinnen mit < 2 mm, dieser war jedoch nicht signifikant. Der geringe Einfluss des Resttumor-Durchmessers (< 2 mm versus  $\geq 2$  mm) im vorliegenden Studienkollektiv könnte jedoch auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein. Die Untersuchungen sollten daher im Verlauf mit einer größeren Studienpopulation wiederholt werden.



#### 4.6 Limitationen und Ausblick

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie wird durch verschiedene Faktoren limitiert. Die geringe Fallzahl von 39 Patientinnen kann, gerade bei den Untersuchungen mit starken Subgruppenunterschieden, ein Grund für die fehlende Signifikanz einiger Ergebnisse sein. Auch signifikante Ergebnisse sind unter Berücksichtigung des kleinen Patientinnenkollektivs mit Vorsicht zu interpretieren.

Die Schwächen einer jeden retrospektiven Studie machen sich auch bei dieser Arbeit auf verschiedene Weise bemerkbar. So handelt es sich bei den untersuchten Fällen um ein heterogenes Patientinnenkollektiv, sowohl im Hinblick auf die HIPEC-Indikation als auch auf die Vorbehandlung, die postoperative Chemotherapie und andere Parameter. Die Erhebung der zu untersuchenden Daten erfolgte durch Fremddangaben. Es ist nicht auszuschließen, dass einige Komplikationen, besonders solche von geringer Intensität, nicht dokumentiert wurden.

Das Rezidivdatum nach der HIPEC-Operation wurde klinisch festgelegt beziehungsweise bei externer Weiterbehandlung im Rahmen der Qualitätssicherung vom Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn abgefragt. Die Zeit, bis Patientinnen bei Beschwerden einen Arzt aufsuchen und die Art der Untersuchungen, die der jeweilige Arzt durchführt, können von Fall zu Fall variieren und schränken die Aussagekraft des PFS<sub>1</sub> und PFS<sub>2</sub> ein. OS<sub>1</sub> und OS<sub>2</sub> werden vor allem durch die Heterogenität der Anschlussbehandlungen beeinflusst. Bei der Untersuchung verschiedener Parameter auf die Überlebenszeiten können Scheinkorrelationen nicht ausgeschlossen werden. Auch bei signifikanten Ergebnissen sollte die Kausalität der Zusammenhänge kritisch hinterfragt werden. Aszites etwa könnte ein Surrogatmarker für makroskopischen Tumorrest sein und so indirekt mit kürzeren Überlebenszeiten korrelieren. Die relativ kurze Beobachtungsdauer lässt keine hinreichende Aussage über das Langzeitüberleben der Patientinnen zu. Es sollten weitere Auswertungen der Studiendaten im Intervall erfolgen.

Postoperative Komplikationen wurden anhand der MSKCC-Skala in Schweregrade unterteilt. Die meisten in der Literatur gefundenen prospektiven Studien verwendeten stattdessen die CTCAE-Kriterien, die sich nicht nur auf die benötigte Therapie (z. B. konservativ versus operativ), sondern auch auf Laborwerte und andere objektivierbare Parameter beziehen. Der Vergleich der Morbiditätsraten der vorliegenden Studie mit denen anderer

Untersuchungen gestaltete sich aufgrund dieser Differenzen schwierig und ist nur eingeschränkt verwertbar.

Da Lebensqualität und Allgemeinzustand der Patientinnen nicht konstant und einheitlich dokumentiert worden waren, konnten diese Kriterien nicht in die Analyse einbezogen werden. Sie sind aber neben den Überlebenszeiten und der Morbiditätsrate wichtig für eine umfassende Bewertung der HIPEC.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe konnten die Krankheitsverläufe in der vorliegenden Studie nicht direkt mit denen von Patientinnen ohne HIPEC-Therapie verglichen werden. Für die Beurteilung der Morbidität und Effektivität der HIPEC konnte nur auf die bestehende Literatur zurückgegriffen werden. Durch zahlreiche Ungleichheiten im Studiendesign, in den Patientinnenpopulationen und große Variabilität in Bezug auf Medikament der HIPEC, Perfusionsdauer, intraabdominelle Temperatur und andere Faktoren lassen sich Gemeinsamkeiten und Unterschiede in den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung und der zum Vergleich herangezogenen Studien nur bedingt auf bestimmte Faktoren zurückführen.

Eine Kosten-Effektivitätsanalyse wäre angesichts der hohen Kosten der HIPEC und der in Zukunft vermutlich wachsenden Bedeutung des finanziellen Aspekts wünschenswert gewesen, war aber angesichts der fehlenden Kontrollgruppe ebenfalls nicht durchführbar (Zivanovic et al., 2015).

Die Ergebnisse dieser Studie geben dennoch vielversprechende Hinweise auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens durch die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie mit Cisplatin bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Es sollten sich dringend prospektive Studien anschließen, um die positiven Auswirkungen auf die Prognose betroffener Patientinnen zu bestätigen und die nötige Evidenz zu schaffen, die für einen Einzug der HIPEC in die Standardtherapie des Ovarialkarzinoms benötigt wird.

## 5. Zusammenfassung

Das Ovarialkarzinom stellt in Europa die vierthäufigste gynäkologische Krebserkrankung und die führende Todesursache unter gynäkologischen Malignomen dar. Trotz intensiver Forschung und der Einführung vieler neuer Therapieoptionen ist die Prognose weiterhin eingeschränkt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von unter 40 Prozent in fortgeschrittenen Stadien. Die Standardtherapie besteht aus einer zytoreduktiven Operation und adjuvanter intravenöser Chemotherapie. In der Rezidivsituation wird meistens eine systemische Therapie durchgeführt und nur in ausgewählten Fällen operiert. Da sich die Metastasierung des Ovarialkarzinoms hauptsächlich auf das Peritoneum beschränkt, wurde in den letzten Jahrzehnten zunehmend an intraperitonealen Applikationsformen der Chemotherapie geforscht. Die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie konnte in randomisierten Phase-III-Studien Überlebensvorteile gegenüber der intravenösen Therapie zeigen. Insgesamt liegen jedoch wenig hochwertige Daten zur HIPEC-Therapie vor. Die Studiendesigns- und Kollektive sind sehr heterogen und erlauben keine eindeutigen Aussagen zu einer Überlegenheit der HIPEC gegenüber der rein intravenösen Therapie.

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Kollektiv bestand aus 39 Ovarialkarzinompatientinnen, die in den Jahren 2011 bis 2017 an der Universitätsfrauenklinik Bonn mit HIPEC behandelt worden waren. Intraoperativ schloss sich der Zytoreduktion eine abdominelle Perfusion mit 42 Grad warmem Cisplatin in einer Dosis zwischen 60 und 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an. 32 Patientinnen befanden sich in einer Rezidivsituation, sieben Patientinnen in der Erstdiagnose. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Effektivität und Morbidität der HIPEC. Dazu wurde eine retrospektive deskriptive Beobachtungsstudie durchgeführt.

Bei einer Rate an schweren Komplikationen von 51,3 Prozent (20 von 39 Patientinnen) waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse Anämien, Verschlechterungen der Nierenfunktion, Wundheilungsstörungen, Pleuraergüsse, Neuropathien und Darmverschlüsse. Keine der Patientinnen ist perioperativ verstorben.

Die Gesamtüberlebenszeiten der Rezidivpatientinnen ab der Erstdiagnose beziehungsweise ab der Rezidivdiagnose lagen bei 91,3 beziehungsweise 43,6 Monaten, das progressionsfreie Überleben ab der Rezidivdiagnose bei 19,1 Monaten. Bei den Erstdiagnosepatientinnen betrug die Gesamtüberlebenszeit 22,8 Monate, die Zeitspanne von der

Erstdiagnose bis zum Progress/Rezidiv nach HIPEC beziehungsweise bis zum Tod oder letzten Follow-up 28,9 Monate. Makroskopischer Resttumor war bei den Rezidivpatientinnen signifikant mit einem kürzeren Gesamtüberleben (sowohl ab der Erst- als auch ab der Rezidivdiagnose) und progressionsfreien Überleben ab der Rezidivdiagnose assoziiert. Das progressionsfreie Überleben ab der Rezidivdiagnose war bei Rezidivpatientinnen mit einem ASA-Status von 1 oder 2 signifikant länger als bei einem ASA-Status von 3 oder 4. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass sich HIPEC in Kombination mit postoperativer intravenöser Chemotherapie bei akzeptabler Morbiditätsrate günstig auf die Überlebenszeiten von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom auswirkt. Dies bestätigt die Hypothesen vorausgegangener Untersuchungen in der Literatur. Die Aussagekraft der Studie wird begrenzt durch das kleine Patientinnenkollektiv, das retrospektive Studiendesign und die fehlende Kontrollgruppe. Prospektive Studien werden dringend benötigt, um die Sicherheit und die Effektivität der HIPEC zu bekräftigen.

## 6. Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
<b>Abb. 1:</b> Flussrichtung der Peritonealflüssigkeit (blaue Pfeile) und häufigste Lokalisationen der peritonealen Metastasen (rote Sterne). Quelle: in Anlehnung an Pfannenbergs et al., 2011, S. 206 und Schünke et al., 2012, S. 356 .....	13
<b>Abb. 2:</b> Schematische Darstellung der HIPEC-Prozedur. Quelle: in Anlehnung an Glockzin et al., 2009.....	15
<b>Abb. 3:</b> HIPEC bei offenem Abdomen (links) und bei provisorischem Bauchdeckenverschluss (rechts). Quelle: intraoperative Bilder mit Erlaubnis von PD Dr. med. Keyver-Paik .....	15
<b>Abb. 4:</b> Operationsstatistik.....	24
<b>Abb. 5:</b> OS <sub>1</sub> der Rezidivpatientinnen .....	44
<b>Abb. 6:</b> OS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen .....	45
<b>Abb. 7:</b> PFS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen.....	46
<b>Abb. 8:</b> OS <sub>1</sub> der Erstdiagnosepatientinnen .....	47
<b>Abb. 9:</b> PFS <sub>1</sub> der Erstdiagnosepatientinnen .....	48
<b>Abb. 10:</b> OS <sub>1</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Cisplatin-Dosis .....	49
<b>Abb. 11:</b> OS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Cisplatin-Dosis .....	50
<b>Abb. 12:</b> PFS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Cisplatin-Dosis .....	51
<b>Abb. 13:</b> OS <sub>1</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Altersklasse.....	52
<b>Abb. 14:</b> OS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Altersklasse.....	53
<b>Abb. 15:</b> PFS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Altersklasse .....	54
<b>Abb. 16:</b> OS <sub>1</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von präoperativem Aszites.....	56
<b>Abb. 17:</b> OS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von präoperativem Aszites.....	57
<b>Abb. 18:</b> PFS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von präoperativem Aszites ...	58
<b>Abb. 19:</b> OS <sub>1</sub> der Erstdiagnosepatientinnen in Abhängigkeit von präoperativem Aszites	59
<b>Abb. 20:</b> OS <sub>1</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation .....	61

<b>Abb. 21:</b>	OS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation .....	62
<b>Abb. 22:</b>	OS <sub>1</sub> der Erstdiagnosepatientinnen in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation .....	63
<b>Abb. 23:</b>	OS <sub>1</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Hospitalisierungszeit .	64
<b>Abb. 24:</b>	OS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Hospitalisierungszeit .	65
<b>Abb. 25:</b>	OS <sub>1</sub> der Erstdiagnosepatientinnen in Abhängigkeit von der Hospitalisierungszeit .....	66
<b>Abb. 26:</b>	OS <sub>1</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit vom ASA-Status.....	67
<b>Abb. 27:</b>	OS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit vom ASA-Status.....	68
<b>Abb. 28:</b>	PFS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit vom ASA-Status.....	69
<b>Abb. 29:</b>	OS <sub>1</sub> der Erstdiagnosepatientinnen in Abhängigkeit vom ASA-Status.....	70
<b>Abb. 30:</b>	OS <sub>1</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus.....	71
<b>Abb. 31:</b>	OS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus.....	72
<b>Abb. 32:</b>	PFS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus .....	73
<b>Abb. 33:</b>	PFS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen in Abhängigkeit von der Größe des Resttumors.....	74
<b>Abb. 34:</b>	OS <sub>1</sub> der Rezidivpatientinnen mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m <sup>2</sup> KOF in Abhängigkeit vom Resektionsstatus .....	75
<b>Abb. 35:</b>	OS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m <sup>2</sup> KOF in Abhängigkeit vom Resektionsstatus .....	76
<b>Abb. 36:</b>	PFS <sub>2</sub> der Rezidivpatientinnen mit einer Cisplatin-Dosis von 100 mg/m <sup>2</sup> KOF in Abhängigkeit vom Resektionsstatus .....	77
<b>Abb. 37:</b>	OS <sub>1</sub> der Erstdiagnosepatientinnen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus...	78
<b>Abb. 38:</b>	PFS <sub>1</sub> der Erstdiagnosepatientinnen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus .	79

## 7. Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
<b>Tab. 1:</b> Patientinnenkollektiv und Tumoreigenschaften .....	24
<b>Tab. 2:</b> Kollektiv und Tumoreigenschaften der Patientinnen in Erstdiagnose (n = 7)28	28
<b>Tab. 3:</b> Operationscharakteristika.....	29
<b>Tab. 4:</b> Perioperative Therapie.....	33
<b>Tab. 5:</b> Postoperative Komplikationen.....	34
<b>Tab. 6:</b> Verschlechterung der Nierenfunktion in Abhängigkeit von Cisplatin-Dosis, Patientinnenalter, Diabetes mellitus, präoperativer Nierenfunktion und arterieller Hypertonie .....	39
<b>Tab. 7:</b> Auftreten von Pneumothorax, Pleuraerguss und Zwerchfellhochstand in Abhängigkeit von Eingriffen am Zwerchfell .....	43

## 8. Literaturverzeichnis

Ahmed N, Stenvers KL. Getting to Know Ovarian Cancer Ascites: Opportunities for Targeted Therapy-Based Translational Research. *Front Oncol.* 2013; 3: 1–12

Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV., O'Toole R, Williams SD, Young JA, Franklin EW, Clarke-Pearson DL, Malviya VK, DuBeshter B, Adelson MD, Hoskins WJ. Intraperitoneal Cisplatin plus Intravenous Cyclophosphamide versus Intravenous Cisplatin plus Intravenous Cyclophosphamide for Stage III Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1950–1955

American Society of Anesthesiologists®. 2019. Verfügbar unter <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system> (Zugriffsdatum: 25.08.2019)

Ansaloni L, Coccolini F, Morosi L, Ballerini A, Ceresoli M, Grosso G, Bertoli P, Busci LM, Lotti M, Cambria F, Pisano M, Rossetti D, Frigerio L, D'Incalci M, Zucchetti M. Pharmacokinetics of concomitant cisplatin and paclitaxel administered by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to patients with peritoneal carcinomatosis from epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2015; 112: 306–312

Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA. GOG 172 Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354: 34–43

Bagger-Sjöbäck D, Filipek CS, Schacht J. Characteristics and drug responses of cochlear and vestibular adenylate cyclase. *Arch Otorhinolaryngol.* 1980; 228: 217–222

Baiocchi G, Ferreira FO, Mantoan H, da Costa AABA, Faloppa CC, Kumagai LY, Lopes de Mello CA, Takahashi RM, Nakagawa WT, Aguiar Jr. S, Lopes A. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy after Secondary Cytoreduction in Epithelial Ovarian Cancer: A Single-center Comparative Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23:1294–1301

Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes Mellitus: New Insights. *Adv Ther.* 2014; 31: 817–836



Bapat SA, Mali AM, Koppikar CB, Kurrey NK. Stem and Progenitor-Like Cells Contribute to the Aggressive Behavior of Human Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Res.* 2005; 65: 3025–3029

Boisen MM, Richard SD, Holtzman MP, Edwards RP, Kelley JL, Choudry MH, Bartlett D, Huang M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for epithelial ovarian cancers: Is there a role? *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7: 10–17

Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2009; 112: 265–274

Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesly 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. Ovarialkarzinom Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl.* 2011; 108: 635–641

Buys SS. Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality. *Jama.* 2011; 305: 2295

Ceelen WP, Flessner MF. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010; 7: 108–115

Cepeda V, Fuertes M, Castilla J, Alonso C, Quevedo C, Perez J. Biochemical Mechanisms of Cisplatin Cytotoxicity. *Anticancer Agents Med Chem [Internet].* 2007; 7: 3–18

Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P. Infertility as a Cancer Risk Factor – A Review. *Placenta.* 2008; 29: 169–177

Chan JK, Loizzi V, Lin YG, Osann K, Brewster WR, DiSaia PJ. Stages III and IV Invasive Epithelial Ovarian Carcinoma in Younger Versus Older Women- What Prognostic Factors Are Important? *Am Coll Obstet Gynecol.* 2003; 102: 156–161

Chatzigeorgiou K, Economou S, Chrysafis G, Dimasis A, Zafiriou G, Setzis K, Lyratzopoilos N, Minopoulos G, Manolas K, Chatzigeorgiou N. Treatment of Recurrent Epi-

thelial Ovarian Cancer with Secondary Cytoreduction and Continuous Intraoperative Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion (CIIPHCP). *Zentralbl Gynakol.* 2003; 125: 424–429

Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, Venkatraman ES, Aghajanian C, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2006; 106: 1933–1939

Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2: 80–91

Cliby W, Dowdy S, Feitoza SS, Gostout BS, Podratz KC. Diaphragm resection for ovarian cancer: Technique and short-term complications. *Gynecol Oncol.* 2004; 94: 655–660

Coccolini F, Campanati L, Catena F, Ceni V, Ceresoli M, Jimenez Cruz J, Lotti M, Magnone S, Napoli J, Rossetti D, De Iaco P, Frigerio L, Pinna A, Runnebaum I, Ansaloni L. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. *J Gynecol Oncol.* 2015; 26: 54–61

Cotte E, Glehen O, Mohamed F, Lamy F, Falandry C, Golfier F, Gilly FN. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for chemoresistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: Prospective study of 81 patients. *World J Surg.* 2007; 31: 1813–1820

Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2000; 78: 269–274

Cripe J, Tseng J, Eskander R, Fader AN, Tanner E, Bristow R. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Recurrent Ovarian Carcinoma: Analysis of 30-Day Morbidity and Mortality. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22: 655–661

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. 2019. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren Version 3.0 (AWMF 032/035OL)

Di Giorgio A, De Iaco P, De Simone M, Garofalo A, Scambia G, Pinna AD, Verdecchia GM, Ansaloni L, Macrì A, Cappellini P, Ceriani V, Giorda G, Biacchi D, Vaira M, Valle M, Sammartino P. Cytoreduction (Peritonectomy Procedures) Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Advanced Ovarian Cancer: Retrospective Italian Multicenter Observational Study of 511 Cases. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24: 914–922

Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, Tarquini S, Di Seri M, Ciardi A, Montruccoli D, Sammartino P. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer*. 2008; 113: 315–325

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

Doubeni CA, Doubeni ARB, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Acad Fam Physicians*. 2016; 93: 937–944

Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, Jensen PT, Selle F, Guyon F, Pomel C, Lecuru F, Zang R, Avall-Lundqvist E, Kim JW, Raspagliesi F, Ghaem-Maghani S, Reinthaller A, Harter P, Sehouli J. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol*. 2017 May 20; 35: 5501

Eisenhauer EL, D'Angelica MI, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Jarnagin WR, Barakat RR, Chi DS. Incidence and management of pleural effusions after diaphragm peritonectomy or resection for advanced mullerian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006; 103: 871–877

Eisenkop SM, Friedman RL, Ph D, Wang H. Complete Cytoreductive Surgery Is Feasible and Maximizes Survival in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Study. *Gynecol Oncol*. 1998; 69: 103–108

Fagotti A, Piovano E, Moruzzi MC, Biscione A, Turco LC, Scambia G. Cytoreductive Surgery Plus Hipec in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer Patients: a Case-Control

Study on Survival in Patients With a Two Years Follow-Up. *Int J Gynecol Obstet.* 2012; 127: 502–505

Feldman GB. Lymphatic Obstruction in Carcinomatous Ascites. *Cancer Res.* 1975; 35: 325–332

Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Review Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 219–228

Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol.* 2009; 7: 5

Goodman MD, McPartland S, Detelich D, Saif MW. Chemotherapy for intraperitoneal use: A review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early postoperative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7: 45–57

Guo S, DiPietro LA. Critical review in oral biology & medicine: Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010; 89: 219–229

Hakeam HA, Breakiet M, Azzam A, Nadeem A, Amin T. The incidence of cisplatin nephrotoxicity post hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery. *Ren Fail.* 2014; 36: 1486–1491

Harter P. 2019. Eine randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer zusätzlichen Tumordebulking-Operation gegen eine alleinige Chemotherapie bei Patientinnen mit einem Platin-sensiblen Ovarialkarzinom-Rezidiv. Protokoll ID: AGO-OVAR OP.4 (AGO DESKTOP OVAR III). Verfügbar unter <https://www.orphana.net/data/eth/DE/ID76013DE.pdf> (Zugriffsdatum: 25.08.2019)

Harter P, Bois A Du, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Gropp M, Huober J, Fink D, Schröder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, Pfisterer J, Wollschlaeger K, Meerpohl H-G, Breitbach G-P, Tanner B, Sehouli J. Surgery in recurrent ovarian cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13: 1702–1710

Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommos S, Prieske K, Richters L, Burges A, Neidhardt G, de Gregorio N, El-Balat A, Hilpert F, Meier W, Kimmig R, Kast K, Sehouli J, Baumann K, Jackisch C, Park-Simon TW, Hanker L, Kröber S, Pfisterer J, Gevensleben H, Schnelzer A, Dietrich D, Neunhöffer T, Krockenberger M, Brucker SY, Nürnberg P, Thiele H, Altmüller J, Lamla J, Elser G, du Bois A, Hahnen E, Schmutzler R. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1 / 2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One*. 2017; 12: 1–12

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

Helm CW. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer. *Oncologist*. 2009; 14: 683–694

Helm CW, Randall-Whitis L, Martin RS, Metzinger DS, Gordinier ME, Parker LP, Edwards RP. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007; 105: 90–96

Höckel M. Morphogenetic fields of embryonic development in locoregional cancer spread. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 148–151

Horn L, Eienkel J, Höhn AK. Histologie und molekulare Pathogenese des Ovarialkarzinoms – was ist wichtig für die Praxis? *Ärzteblatt Sachsen*. 2013; 5: 187–191

Howell SB. Pharmacologic principles of intraperitoneal chemotherapy for the treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2008; 18: 20–25

Janco JMT, Glaser G, Kim B, McGree ME, Weaver AL, Cliby WA, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN. Development of a prediction model for residual disease in newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015; 138: 70–77

Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 253–265

Karasawa T, Steyger PS. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol Lett*. 2015; 237: 219–227

Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 1331–1338

Keyver-Paik M-D, Abramian A, Maass N, Kuhn W. HIPEC (hypertherme intraoperative intraperitoneale Chemotherapie) bei Ovarialkarzinom. Stellenwert und aktuelle Studien. *Gynäkologe*. 2015; 48: 549–552

Kohn EC, Ivy SP. Whence High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2018; 37: 443–448

Kurman RJ, Shih I-M. Molecular Pathogenesis and Extraovarian Origin of Epithelial Ovarian Cancer. Shifting the Paradigm. *Hum Pathol*. 2011; 42: 918–931

Landrum LM, Hyde J, Mannel RS, McMeekin DS, Moore KN, Walker JL. Phase II trial of intraperitoneal cisplatin combined with intravenous paclitaxel in patients with ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol*. 2011; 122: 527–531

Landrum LM, Java J, Mathews CA, Lanneau GS, Copeland LJ, Armstrong DK, Walker JL. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2013; 130: 12–18

Le Brun J-F, Champion L, Berton-Rigaud D, Lorimier G, Marchal F, Ferron G, Oger AS, Dravet F, Jaffre I, Classe J-M. Survival Benefit of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Recurrent Ovarian Cancer: A Multi-institutional Case Control Study. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21: 3621–3627

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis

U. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1382–1392

Li Y, Zhou Y-F, Liang H, Wang H-Q, Hao J-H, Zhu Z-G, Wan D-S, Qin L-X, Cui S-Z, Ji J-F, Xu H-M, Wie S-Z, Xu H-B, Suo T, Yang A-J, Xie C-H, Yang X-J, Yang G-Let. Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 6906

Lim MC, Chang S-J, Yoo HJ, Nam B-H, Bristow R, Park S-Y. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 5520

Look M, Chang D, Sugarbaker PH. Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer.* 2004; 14: 35–41

Los G, Mutsaers PHA, van der Vijgh WJF, Baldew GS, de Graaf PW, McVie JG. Direct Diffusion of cis-Diamminedichloroplatinum(II) in Intraperitoneal Rat Tumors after Intraperitoneal Chemotherapy: A Comparison with Systemic Chemotherapy. *Cancer Res.* 1989; 49: 3380–3384

Los G., van Vugt MJH, Pinedo HM. Response of peritoneal solid tumours after intraperitoneal chemohyperthermia treatment with cisplatin or carboplatin. *Br J Cancer.* 1994; 69: 235–241

Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016; 37: 85–98

Markman M. Review Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: *Lancet.* 2003; 4: 277–283

Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, Wadler S, Sickel J. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: An intergroup study of the Gynecologic

Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 1001–1007

McDonald ME, Mattson J, Hill E. Profound sensorineural hearing loss after one cycle of intraperitoneal cisplatin in treatment of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol Reports*. 2017; 20: 103–104

Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, Hauptmann A, Sehouli J. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293: 695–700

Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019. Verfügbar unter <http://www.mskcc.org/services/rest/v01/sse/msk-surgical-secondary-events.xls?conf=5ee67bc35ba5a19f11a4> (Zugriffsdatum: 26.08.2019)

Mingels MJJM, Roelofsen T, van Der Laak JAWM, de Hullu JA, van Ham MAPC, Massuger LFAG, Bulten L, Bol M. Gynecologic Oncology Tubal epithelial lesions in salpingo-oophorectomy specimens of BRCA-mutation carriers and controls. *Gynecol Oncol*. 2012; 127: 88–93

Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B, Oaknin A, Friedlander M, Lisysanskaya 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

Moroso MJ, Blair RL. A review of cis-platinum ototoxicity. *J Otolaryngol*. 1983; 12, 365–369

Munroe M, Kolesar J. Olaparib for the treatment of BRCA -mutated advanced ovarian cancer. 2016; 73: 1037–1041

National Kidney Foundation. 2019. Verfügbar unter [https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/11-50-1401\\_dai\\_patbro\\_aboutckd\\_pharmanet\\_german\\_apr08\\_lr.pdf](https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/11-50-1401_dai_patbro_aboutckd_pharmanet_german_apr08_lr.pdf) (Zugriffsdatum: 26.08.2019)

Neundörfer B, Heuß D. Polyneuropathien. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2006: 71



Nieves L, Currie J, Hoffman J, Sorosky JI. Ototoxicity after intraperitoneal chemotherapy: A case report. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17: 1133–1135

Ottevanger PB. Seminars in Cancer Biology Ovarian cancer stem cells more questions than answers. *Semin Cancer Biol*. 2017; 44: 67–71

Paquette IM, Solan P, Davis BR, Ferguson MA, Rafferty JF. Readmission for dehydration or renal failure after ileostomy creation. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2012; 55: 262–263

Park SB, Lin CS-Y, Krishnan A V., Friedlander ML, Lewis CR, Kiernan MC. Early, progressive, and sustained dysfunction of sensory axons underlies paclitaxel-induced neuropathy. *Muscle Nerve*. 2011; 43: 367–374

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, Mirta MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MKB, Oza AM. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2484–2496

Pfannenbergl C, Schwenzler NF, Bruecher BL. State-of-the-Art-Bildgebung bei Peritonealkarzinose. *Rofo*. 2011; 183: 205–213

Pignata S, Cecere SC, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. 2017; 28: 51–56

Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Poveda A, Pignata S, Friedlander M, Colombo N, Harter P, Fujiwara K, Ray-Coquard I, Banerjee S, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Pautier P. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA 1 / 2 randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 1274–1284

Quddus MR, Rashid LB, Hansen K, Sung CJ, Lawrence WD. High-grade serous carcinoma arising in a low-grade serous carcinoma and micropapillary serous borderline tumour of the ovary in a 23-year-old woman. *Histopathology*. 2009; 54: 771–773

Randle RW, Ahmed S, Levine EA, Fino NF, Swett KR, Stewart JH, Shen P, Votanopoulos KI. Significance of Diabetes on Morbidity and Mortality Following Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2015; 111: 740–745

Rau B, Piso P, Königsrainer A. Peritoneale Tumoren und Metastasen: Operative, intraperitoneale und systemische Therapie. Berlin Heidelberg: Springer, 2018: 8

Robert-Koch-Institut, G.d.e.K.i.D.e.V. Krebs in Deutschland für 2013/2014. *Krebs Deutschl 2013/2014*. 2017; 154

Rohregger K, Emmanuel K. Peritonealkarzinose: Behandlung mit zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie. *Wien Klin Mag*. 2016; 19: 14–20

Royer B, Delroeux D, Guardiola E, Combe M, Hoizey G, Montange D, Kantelip J-P, Chauffert B, Heyd B, Pivot X. Improvement in intraperitoneal intraoperative cisplatin exposure based on pharmacokinetic analysis in patients with ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008; 61: 415–421

Royer B, Guardiola E, Polycarpe E, Hoizey G, Delroeux D, Combe M, Chaigneau L, Saimain E, Chauffert B, Heyd B, Kantelip JP, Pivot X. Serum and intraperitoneal pharmacokinetics of cisplatin within intraoperative intraperitoneal chemotherapy: Influence of protein binding. *Anticancer Drugs*. 2005; 16: 1009–1016

Sahai SK, Zalpour A, Rozner MA. Preoperative Evaluation of the Oncology Patient. *Med Clin North Am*. 2010; 94: 403–419

Salani R, Santillan A, Zahurak ML, Giuntoli RL, Gardner GJ, Armstrong DK, Bristow RE. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: Analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer*. 2007; 109: 685–691

Savarese DM. Common terminology criteria for adverse events. *UpToDate*. 2017; 0: 0–71

Schorge JO, Garrett LA, Goodman A. Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer: Quo Vadis? *Oncology (Williston Park)*. 2011; 25: 928–934

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Hrsg. Prometheus LernAtlas der Anatomie - Innere Organe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2012: 356

Sehouli J, Senyuva F, Fotopoulou C, Neumann U, Denkert C, Werner L, Gülten OO. Intra-abdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer. *J Surg Oncol.* 2009; 99: 424–427

Shen P, Levine E a, Hall J, Case D, Russell G, Fleming R, McQuellon R, Geisinger KR, Loggie BW. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Arch Surg.* 2003; 138: 26–33

Sin EIL, Chia CS, Tan GHC, Soo KC, Teo MCC. Acute kidney injury in ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Int J Hyperth.* 2017; 33: 690–695

Smolle E, Taucher V, Haybaeck J. Malignant ascites in ovarian cancer and the role of targeted therapeutics. *Anticancer Res.* 2014; 34: 1553–1562

Solass W, Horvath P, Struller F, Königsrainer I, Beckert S. Functional vascular anatomy of the peritoneum in health and disease. *De Gruyter.* 2016; 1: 145–158

Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, Giassas S. Cytoreductive Surgery and HIPEC in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Randomized Phase III Study. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22: 1570–1575

Szender JB, Emmons T, Belliotti S, Dickson D, Khan A, Morrell K, Khan ANMN, Singel KL, Mayor PC, Moysich KB, Odunsi K, Segal BH, Eng KH. Impact of ascites volume on clinical outcomes in ovarian cancer: A cohort study. *Gynecol Oncol.* 2017; 146: 491–497

Tay E. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Obstetrics & Gynecology.* 2002; 99: 1008–1013

The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2019. Verfügbar unter <https://www.niddk.nih.gov/health-information/communication-programs/nkdep/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate/estimating> (Zugriffsdatum: 26. 08.2019)

Thomas V, Thomas A, Ajit S, Chandy R, Peedicayil A. The Role of Completion Surgery in Ovarian Cancer. *J Obstet Gynecol India*. 2016; 66: 435–440

Thompson S, Davis L, Kornfeld M, Hilgers R, Standefer J. Cisplatin neuropathy. Clinical, electrophysiologic, morphologic, and toxicologic studies. *Cancer*. 1984; 54: 1269–1275

Urano M, Kuroda M, Nishimura Y. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. *Int J Hyperth*. 1999; 15: 79–107

Van De Vaart PJM, Van Der Vange N, Zoetmulder FAN, Van Goethem AR, Van Tellingen O, Ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH, Bartelink H, Begg AC. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: Pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer*. 1998; 34: 148–154

Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Cancer Journal*. 2009; 15: 216–224

Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, de Hingh IHJT, van der Velden J, Arts HJ, Massuger LFAG, Aalbers AGJ, Verwaal VJ, Kieffer JM, Van de Vijver KK, van Tinteren H, Aaronson NK, Sonke G. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 230–240

Van Driel WJ, Lok CAR, Verwaal V, Sonke GS. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Intraoperative Chemotherapy in Ovarian Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2015; 16: 14

Vassos N, Förtsch T, Aladashvili A, Hohenberger W, Croner RS. Repeated cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with recurrent peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol*. 2016; 14: 1–9

Vilholm OJ, Christensen AA, Zedan AH, Itani M. Drug-induced peripheral neuropathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014; 115: 185–192

Vineyard MA, Daniels MS, Urbauer DL, Deavers MT, Sun CC, Boerwinkle E, Bodurka DC, Gershenson DM, Crawford J, Lu KH. Is low-grade serous ovarian cancer part of the tumor spectrum of Hereditary Breast and Ovarian Cancer? *Gynecol Oncol*. 2011; 120: 229–232

Winter WE, 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

Womack AM, Hayes-Jordan A, Pratihari R, Barringer DA, Hall JH, Gidley PW, Lewin JS. Evaluation of ototoxicity in patients treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with cisplatin and sodium thiosulfate. *Ear and Hearing*. 2014; 35: 243–247

Yao K, Bae L, Yew WP. Post-operative wound management. *Australian Family Physician*. 2013; 42: 867–870

Zanon C, Clara R, Chiappino I, Bortolini M, Cornaglia S, Simone P, Bruno F, De Riu L, Airoidi M, Pedani F. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg*. 2004; 28: 1040–1045

Zebrowski BK, Yano S, Liu W, Shaheen RM, Hicklin DJ, Putnam Jr. JB, Ellis LM. Vascular endothelial growth factor levels and induction of permeability in malignant pleural effusions. *Clin Cancer Res*. 1999; 5: 3364–3368

Zhu J, Carozzi VA, Reed N, Mi R, Marmioli P, Cavaletti G, Hoke A. Ethoxyquin provides neuroprotection against cisplatin-induced neurotoxicity. *Sci Rep*. 2016; 6: 1–10

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

## 9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. Mignon-Denise Keyver-Paik für die Bereitstellung des Themas und die stetige Betreuung. Durch ihren großartigen Einsatz als Operateurin und durch ihre Forschung am HIPEC-Verfahren hat sie diese Arbeit möglich gemacht.

Außerdem danke ich dem Direktor der Universitätsfrauenklinik Bonn, Herrn Prof. Dr. Dr. Alexander Mustea.

Den Mitarbeitern des Zentrallabors sowie der Biobank der Uniklinik Bonn danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Hilfsbereitschaft.

Bei Tobias Höller bedanke ich mich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Einen großen Dank möchte ich allen beteiligten Patientinnen aussprechen für ihre Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen.

Schließlich bedanke ich mich bei Hilde und Raimund für das Korrekturlesen und bei meinen Eltern für die große Unterstützung.