

Aus dem Institut/der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die operative Therapie des mechanischen Ileus bei
Ovarialkarzinom-Patientinnen: Charakteristika und klinisches
Outcome.

The surgical therapy of mechanical obstruction in ovarian
cancer patients:
Characteristics and clinical outcome.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Sander

aus Northeim

Datum der Promotion: 26.06.2022

Vorwort

Anteile der vorliegenden Dissertation wurden bereits veröffentlicht in:

Armbrust R, Chekerov R, Sander S, Biebl M, Chopra S, Krell J, Rinne N, Nixon K, Fotopoulou C, Sehouli J, Surgery due to mechanical bowel obstruction in relapsed ovarian cancer: clinical and surgical results of a bicentric analysis of 87 patients. Arch Gynecol Obstet. 2021 Oct 1. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06237-x>

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Abstrakt.....	7
Abstract.....	8
1 Einleitung	9
1.1 Ovarialkarzinom	9
1.1.1 Epidemiologie.....	9
1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	10
1.1.3 Klassifikation	14
1.1.4 Prognose & Prognosefaktoren	15
1.1.4.1 Tumorstadium.....	17
1.1.4.2 Postoperativer Tumorrest.....	17
1.1.5 Tumorausbreitung.....	18
1.1.6 Diagnostik.....	20
1.1.6.1 Symptome.....	20
1.1.6.2 Screening	21
1.1.6.3 Prävention.....	21
1.1.7 Klinische Untersuchung.....	21
1.1.8 Therapiemanagement des Ovarialkarzinoms.....	26
1.1.8.1 Operation.....	27
1.1.8.2 Chemotherapie	29
1.1.9 Rezidiv.....	30
1.1.9.1 Rezidivoperation.....	30
1.1.9.2 Rezidivtherapie	32
1.2 Ileus.....	33
1.2.1 Definition.....	34
1.2.1.1 Mechanischer Ileus	34
1.2.1.2 Funktioneller/paralytischer Ileus	35
1.2.2 Pathophysiologie.....	35
1.2.3 Symptome	36
1.3 Ileus bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom	38
1.3.1 Diagnostik.....	39
1.3.2 Bildgebung	40
1.3.3 Labor	41
1.3.4 Therapie	41
1.3.4.1 Konservative Therapie des Ileus	42
1.3.4.2 Therapie mechanischer Ileus	43
1.3.4.3 Therapie des postoperativen Ileus.....	45
1.3.4.4 Palliation	46
1.3.5 Kurzdarmsyndrom.....	47
1.3.6 Ernährung.....	49
2 Zielsetzung der Arbeit	52
3 Material und Methoden	53
3.1 Material Datenerhebung.....	53
3.2 Literaturrecherche	56
3.3 Methodik der erfassten Variablen	56
3.4 Statistik.....	61

4	Ergebnisse	63
4.1	Patientenkollektiv	63
4.2	Operations-Analyse	67
4.2.1	Erstdiagnose	67
4.2.2	BRCA.....	67
4.2.3	Tumorrest.....	67
4.2.4	CA125	68
4.2.5	Operationsdauer	69
4.2.6	Aszites	69
4.2.7	Tumorbefall	69
4.2.8	Tumorverteilung.....	70
4.2.9	Voroperationen	71
4.2.10	Chemotherapien.....	71
4.2.11	Resektionsart.....	72
4.2.12	Dünndarmlänge.....	73
4.2.13	Stoma	74
4.2.14	Totale parenterale Ernährung	75
4.2.15	Clavien Dindo Klassifikation (CDG)	76
4.2.16	Komplikationen	77
4.2.17	Anschlussstherapie	78
4.2.18	Overall survival (OAS)	78
4.3	Überlebenszeitanalysen.....	80
4.3.1	Platinsensitivität.....	81
4.3.2	Aszites	82
4.3.3	Tumorrest bei der Ileus-Operation	83
4.3.4	Restdünndarmlänge nach der Ileus-Operation	84
4.3.5	Jejunostoma im Vergleich zu keinem Stoma.....	85
4.3.6	Totale parenterale Ernährung.....	86
4.3.7	Anschlussstherapie	87
4.4	Extremgruppenvergleich	88
4.4.1	Extremgruppenvergleich 6 vs. 12 Monate	88
4.4.2	Extremgruppenvergleich 6 vs. 18 Monate	90
4.5	Regressionsanalysen.....	92
5	Diskussion	95
5.1	Diskussion der Ergebnisse	95
5.2	Limitationen.....	103
5.3	Fazit	104
	Bibliografie.....	106
	Eidesstattliche Versicherung	117
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	117
	Lebenslauf.....	118
	Danksagung.....	119
	Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....	121

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C56.....	9
Tabelle 2:	WHO Klassifikation 2014.....	11
Tabelle 3:	Mögliche Risikofaktoren für das Ovarialkarzinom.....	14
Tabelle 4:	Klassifizierung (Staging) des Ovarialkarzinoms nach FIGO und TMN.....	16
Tabelle 5:	FIGO-Stadium bei Diagnosestellung und 5-Jahres-Überleben.....	17
Tabelle 6:	Präoperative Diagnostik bei klinischem Verdacht auf malignen Adnextumor	24
Tabelle 7:	Optimales Staging soll folgende Operationsschritte umfassen.....	28
Tabelle 8:	Pathophysiologie des Ileus.....	34
Tabelle 9:	Klinik des Kurzdarmsyndroms.....	48
Tabelle 10:	Spurenelement-/Vitaminmangel: klinische Symptome.....	49
Tabelle 11:	Probleme und Komplikationen während der heimparentalen Ernährung.....	51
Tabelle 12:	K56 und K91.2.....	53
Tabelle 13:	ECOG- und Karnofsky-Status.....	57
Tabelle 14:	Clavien-Dindo-Grading.....	60
Tabelle 15:	Charakteristika des Patientenkollektivs.....	65
Tabelle 16:	Operationsassoziierte Daten.....	68
Tabelle 17:	Tumorbefall.....	69
Tabelle 18:	Tumorausbreitung IMO.....	71
Tabelle 19:	Dickdarmresektionsart.....	72
Tabelle 20a:	Komplikationen chirurgisch assoziiert.....	77
Tabelle 20b:	Komplikationen aufgrund der Tumorerkrankung.....	78
Tabelle 20c:	Komplikation Tod.....	78
Tabelle 21a:	Klassifizierungstabelle Anschlusstherapie.....	93
Tabelle 21b:	Variablen in der Gleichung Dünndarm und CDG.....	93
Tabelle 22a:	Klassifizierungstabelle Anschlusstherapie.....	93
Tabelle 22b:	Variablen in der Gleichung CDG.....	94

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Balkendiagramm Verteilung FIGO-Stadium innerhalb der Kohorte.....	64
Abb. 2:	Balkendiagramm Verteilung ECOG-Stadium innerhalb der Kohorte.....	64
Abb. 3:	Skizze zur intraoperativen Dokumentation der Tumordissemination nach Sehouli et al.	70
Abb. 4:	Kreisdiagramm Prozentuale Verteilung der Resektionsart.....	73
Abb. 5:	Balkendiagramm prozentuale Verteilung der Stoma-Arten.....	74
Abb. 6:	Balkendiagramm Verteilung Stoma-Typ innerhalb des FIGO-Stadiums.....	75
Abb. 7:	Balkendiagramm Verteilung TPN bei Dünndarmlänge.....	76
Abb. 8:	Histogramm Gesamtüberleben initiale Diagnose bis letzter Follow up.....	79
Abb. 9:	Histogramm Überlebenszeit nach Ileusoperation.....	80
Abb. 10:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss der Platinsensitivität auf das Überleben.....	81
Abb. 11:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des Aszites auf das Überleben.....	82
Abb. 12:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des Tumorrests bei der Ileus-OP auf das Überleben.....	83
Abb. 13:	Kaplan-Meier-Kurve Auswirkung der Restdünndarmlänge auf das Überleben.....	84
Abb. 14:	Kaplan-Meier-Kurve zur Auswirkung der Jejunostoma-Anlage vs. kein Stoma auf das Überleben.....	85
Abb. 15:	Kaplan-Meier-Kurve zur Auswirkung der totalen parenteralen Ernährung auf das Überleben.....	86
Abb. 16:	Kaplan-Meier-Kurve zur Auswirkung der Anschlusstherapie auf das Überleben.....	81
Abb. 17:	Balkendiagramm Extremgruppe 6 vs. 12 Monate - Platinsensitivität.....	89
Abb. 18:	Balkendiagramm Extremgruppe 6 vs. 12 Monate - Aszites.....	89
Abb. 19:	Balkendiagramm Extremgruppe 6 vs. 12 Monate - Anschlusstherapie.....	90
Abb. 20:	Balkendiagramm Extremgruppe 6 vs. 18 Monate - Stomatypen.....	91
Abb. 21:	Balkendiagramm Extremgruppe 6 vs. 18 Monate - TPN.....	91

Abstrakt

Einleitung: Der Ileus ist die häufigste Todesursache bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Die Studienlage ist aufgrund der geringen Inzidenz des Ovarialkarzinoms stark limitiert. Daraus resultierend, existieren keine eindeutigen Empfehlungen für das operative oder konservative Vorgehen bei den stark eingeschränkten Behandlungsoptionen des Ileus. Ziel ist, den operativen und klinischen Outcome des bisher größten Patientenkollektivs von palliativ operierten Patientinnen mit mechanischem Ileus retrospektiv zu evaluieren. **Methodik:** Alle Patientinnen der Charité Berlin und des Imperial College London der letzten 10 Jahre wurden retrospektiv analysiert. **Ergebnisse:** Nach finaler Selektion wurden 87 Patientinnen in die Studie eingeschlossen: 91,6 % wiesen ein seröses Ovarialkarzinom, 3,8 % ein Stadium < FIGO III und 66,7% ein G3-Grading auf. 34,5 % der Kohorte befanden sich in einem platinsensiblen Zustand und 56,8 % hatten kein Aszites. Eine erneute R0 konnte bei 48,5 % erreicht werden. Die OP-Dauer lag im Median bei 250 min. Am häufigsten wurde das Ileum reseziert. Bei 46 % der Patientinnen verblieb eine Restdünndarmlänge (SBL) < 180 cm. Zudem erfolgte bei 47,1 % eine Kolektomie. 78,2 % der Patientinnen wurden mit einem Stoma, meistens (37,9 %) mit einem Ileostoma versorgt. Eine totale parenterale Ernährung (TPN) wurde in 41,4 % der Fälle erforderlich. Eine Signifikanz besteht zwischen SBL und TPN. 73,6 % der Operation verliefen ohne größere Komplikationen (Clavien Dindo Grading < III). 13% der Frauen wurden relaparotomiert. 54,0 % erhielten eine Anschlusstherapie. Der Median des Overall Survivals (OAS) ab initialer Diagnose lag bei 3,79 Jahren und postoperativ bei 6,40 Monaten. Sechs Patientinnen verstarben innerhalb von 30 Tagen. Der Median des OAS bei R0-Operierten ergab 10,30 Monate, beim platinsensiblen Zustand 21,20 Monate, bei Aszites > 500 ml 2,00 Monate, bei postoperativer Dünndarmlänge > 180 cm 11,90 Monate, bei Jejunostoma-Anlage 3,00 Monate und bei TPN 4,60 Monate. **Schlussfolgerung:** Die Studie zeigt, dass die palliative Ileusoperation eine relevante Therapieoption darstellt. Ein guter ECOG, Platinsensitivität und kein Aszites sind gute Parameter für die Operabilität. Durch die proaktive Operationsindikation und die frühe Ileus-Diagnostik wurde ein Zeitpunkt vor der Entstehung einer Sepsis, Perforation oder klinischen Verschlechterung ergriffen. Dieser Zeitpunkt war mit einer geringen Mortalität und Morbidität vergesellschaftet. Mehr als die Hälfte der Patientinnen erhielten eine Anschlusstherapie. Das positive Outcome ist mit der genauen Patientenselektion und verbesserten Operationstechnik assoziiert. Der Tod in dieser palliativen Situation ist generell multifaktoriell bedingt. Eine unabhängige Betrachtung der einzelnen Faktoren ist in diesem Studiendesign selten möglich. Die Ergebnisse sollen eine Tendenz für die Wahrscheinlichkeit der zu erwartenden Risiken und eine Hilfestellung zur Beratung geben.

Abstract

Introduction: Obstruction is the most frequent cause of death in patients with ovarian cancer. Studies are severely limited due to the low incidence of ovarian cancer. As a result, no clear recommendations exist for surgical or conservative treatment of the severely limited treatment options for obstruction. The aim is to retrospectively evaluate the surgical and clinical outcome of the largest existing patient collective of palliative operated patients with mechanical ileus.

Methods: All female patients from Charité Berlin and Imperial College London over the last 10 years were retrospectively analyzed. **Results:** After final selection 87 patients were included in the study. 91.6 % had serous epithelial ovarian cancer, 3.8 % had stage < FIGO III and 66,7 % had a G3-grading. 34.5 % of the patients were in a platinum-sensitive state and 56.8 % had no ascites. “R0” in the palliative surgery was achieved in 48.5 %. The median duration of the operation was 250 minutes and ileum was resected most frequently. In 46 % of the patients a residual small bowel length (SBL) < 180 cm remained. In addition, 47.1 % underwent colectomy. 78.2 % of the patients were treated with a stoma, mostly (37.9 %) with an ileostoma. Total parenteral nutrition (TPN) was required in 41,4 % of the cases. There is a high significant correlation between SBL and TPN. 73.6 % of the surgery was performed without major complications (Clavien Dindo Grading < III). The most frequent complications were required transfusions and secondary wound healing. 13% of the women underwent relaparotomy. 54.0 % received follow-up chemotherapy. The median overall survival (OAS) from initial diagnosis was 3.79 years and 6.40 months postoperatively. Six patients died within 30 days postoperatively. The median of the OAS in patients with R0-surgery was 10.30 months, for platinum-sensitive condition 21.20 months, for ascites > 500 ml 2.00 months, for SBL > 180 cm 11.90 months, for patients with jejunostoma 3.00 months and for patients with TPN 4.60 months. **Conclusion:** The study shows that palliative surgery of the obstruction is a possible therapeutic option. A good ECOG, platinum sensitivity and no ascites are good parameters for operability. Due to the proactive indication for surgery and the early diagnosis of the ileus in this study, a point in time prior to the development of sepsis, perforation or clinical worsening was taken. In contrast to emergency surgery, the results were associated with low mortality and morbidity. More than half of the patients received subsequently chemotherapy. However, the positive outcome is associated with, among other things, accurate patient selection and improved surgical technique. Death in this palliative situation is generally multifactorial. An independent consideration of the individual factors is rarely in this study design. The results are intended to provide a trend of the expected risks and guidance for counseling.

1 Einleitung

1.1 Ovarialkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Ovarialkarzinom ist nach dem Endometriumkarzinom der zweithäufigste maligne Tumor der weiblichen Genitalorgane und hat einen Anteil von 3,3 % an allen bösartigen Neoplasien bei Frauen [1]. Aufgrund seiner schlechten Prognose nimmt es jedoch bei den gynäkologischen Malignomen den ersten Platz in der relativen Mortalitätsstatistik ein [2, 3].

Jährlich erkranken in Deutschland ca. 7.250 Frauen an Eierstockkrebs (Stand 2014). Die relative 5-Jahre Überlebensrate über alle Stadien wird vom RKI mit 41 % angegeben. Statistisch erkrankt eine von 71 Frauen im Laufe ihres Lebens an Eierstockkrebs, demnach liegt das Lebenszeitrisko bei 1,4 %. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren; das mittlere Sterbealter bei 74 Jahren. Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms steigt mit dem Alter stark an [4].

Tab. 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C56 (RKI Stand 2017) [4]

Inzidenz	2013	2014	Prognose für 2018
	Frauen	Frauen	Frauen
Neuerkrankungen	7.560	7.250	6.900
rohe Erkrankungsrate ¹	18,4	17,6	16,5
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	11,6	11,0	10,1
mittleres Erkrankungsalter ³	69	70	
Mortalität	2013	2014	2015
	Frauen	Frauen	Frauen
Sterbefälle	5.466	5.354	5.431
rohe Sterberate ¹	13,3	13,0	13,1
standardisierte Sterberate ^{1,2}	7,1	6,9	6,9
mittleres Sterbealter ³	74	74	75
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre
	Frauen		Frauen
Prävalenz	20.900		33.200
absolute Überlebensrate (2013-2014) ⁴	37 (34-41)		27 (23-30)
relative Überlebensrate (2013-2014) ⁴	41 (37-44)		32 (29-36)

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

In Europa ist ein Nord-Süd-Gefälle zu beobachten. Die höchste Inzidenzrate ist in England, Polen, Tschechien sowie Skandinavien und die niedrigste in den Mittelmeerländern (Portugal, Griechenland, Spanien, Italien) zu beobachten [4]. In den industrialisierten Ländern finden sich die höchsten Inzidenzen und eine dementsprechend höhere Mortalität im Vergleich zu den weniger entwickelten Ländern [5-7].

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Eine Einteilung von Ovarialtumoren kann erfolgen in benigne, semimaligne (sog. Borderline-Tumoren) und maligne. Des Weiteren kann bei Ovarialtumoren zwischen verschiedene Entitäten unterschieden werden: epitheliale Tumore und nicht-epitheliale Tumore.

Als nicht-epitheliale Tumore gelten Keimzellentumore und Keimstrangtumore:

- Keimzelltumore leiten sich von den Oozyten ab. Tumore dieses Ursprungsgewebes sind Dysgerminome, embryonale Karzinome, Dottersacktumore, Chorionkarzinome, Teratome.
- Keimstrangtumore sie sind meist benigne und produzieren häufig Sexualhormone. Zu Ihnen zählen die Granulosazelltumore, Thekome, Fibrome, Sertoli-Leydigzell-Tumore, Steroid-Zelltumore [8, 9].

90 % aller Ovarialtumore sind epithelialen Ursprungs [10]. Diese werden anhand der Histologie in 7 Untergruppen eingeteilt: serös, muzinös, endometrioid, klarzellig, Brenner (früher transitionalzellig), seromuzinöse Tumore und undifferenziertes Karzinom. Eine genaue Übersicht der neuen WHO-Klassifikation ist in Tabelle 2 zu betrachten.

Den größten Teil der malignen epithelialen Tumore bilden die serösen Karzinome mit 75 % [11]. Diese werden nach der aktuellen WHO-Klassifikation nur noch zwischen high-grade Karzinomen (HGSC) und low-grade Karzinomen (LGSC) unterschieden; eine Unterscheidung, wie sonst üblich, in G1, G2 und G3 sollte nicht mehr stattfinden [12]. Klinische und molekularpathologische Studien zeigten, dass es sich bei diesen Tumoren nicht um verschiedene Umwandlungen im Sinne einer Dedifferenzierung handelt, sondern um unterschiedliche Tumorentitäten. Basierend auf der histologischen Beurteilung der Tumore

bezogen auf die Kernatypien (Primärkriterium) und die Mitoserate (Sekundärkriterium) werden die Karzinome unterschieden [13, 14].

Tab. 2: WHO Klassifikation 2014 [15, 16]

1. Epitheliale Tumore	
Seröse Tumore	
Benigne	Seröses Zystadenom
	Seröses Adenofibrom
	Seröses Oberflächenpapillom
Borderline (SBOT)	Seröser BOT/atypischer proliferativer seröser Tumor
	SBOT, mikropapillärer Typ/ nicht-invasiv, seröses low-grade Karzinom
Maligne	Seröses low-grade Karzinom
	Seröses high-grade Karzinom
Muzinöse Tumore	
Benigne	Muzinöses Zystadenom
	Muzinöses Adenofibrom
Borderline (MBOT)	Muzinöser BOT/ atypisch proliferativer muzinöser Tumor
Maligne	Muzinöses Karzinom
Endometrioider Tumor	
Benigne	Endometrische Zyste
	Endometrioides Zystadenom
	Endometrioides Adenofibrom
Borderline (EBOT)	Endometrioider BOT/atypisch proliferativer endometrioider Tumor
Maligne	Endometrioides Karzinom
Klarzelliger Tumor	
Benigne	Klarzelliges Zystadenom
	Klarzelliges Adenofibrom
Borderline (CBOT)	CCBOT/atypisch proliferativer Klarzelltumor
Maligne	Klarzelliges Karzinom
Brennertumor	
Benigne	Brennertumor
Borderline	Boderline Borderline Brennertumor/atypisch proliferativer Brennertumor
Maligne	maligner Brennertumor
Seromuzinöser Tumor	
Benigne	Seromuzinöses Zystadenom
	Seromuzinöses Adenofibrom

Borderline	Seromuzinöser Borderlinetumor/ atypisch proliferativer Seromuzinöser Tumor
Maligne	Seromuzinöses Karzinom

Undifferenziertes Karzinom

2. Gemischte epithelial-mesenchymale Tumore

Adenosarkom

Karzinom

Die high-grade Karzinome (90 %) stellen sich klinisch als aggressiv dar und weisen in 15-20 % eine therapeutisch wichtige Mutation im BRCA1/2-Gen (Breast Cancer Gen) auf oder meistens eine Überexpression des Tumorsuppressorgens p53 auf. Bei einer BRCA1- oder 2-Mutation liegt ein Defekt in einem DNA-Reparaturgen vor, welches DNA-Dopplerstrangbrüche „repariert“. 39 % der BRCA1- und 11-22 % der BRCA2-Trägerinnen haben eine Erkrankungswahrscheinlichkeit [12, 16].

Die low-grade Karzinome (10 %) entwickeln sich kontinuierlich, sind klinisch indolent und weisen oft eine KRAS- oder BRAF-Gen-Mutation auf; dieser Typus kommt vor allem bei jungen Frauen vor [17].

Ein Übergang von low-grade zu high-grade Karzinomen ist selten zu beobachten [11, 18].

Der genaue Entstehungsmechanismus des Ovarialkarzinoms ist noch nicht final geklärt. Es existieren jedoch verschiedenen Hypothesen zur Ätiologie; die zwei klassischen sind:

1) Hypothese der „Incessant Ovulation“ von Fathalla [19]

Hierbei wird angenommen, dass es durch die, bei jedem Eisprung entstehenden „Mikrotraumen“ zu fehlerhaften Reparaturprozessen und spontanen Mutationen kommt. Diese These wird dadurch gestützt, dass Multiparität, Stillen und die Einnahme von oralen Kontrazeptiva das Risiko einer Erkrankung mindert, jedoch eine frühes Einsetzen der Menarche und eine späte Menopause das Risiko erhöht [19-21].

2) Gonadotropin-Hypothese

Es wird postuliert, dass eine permanent erhöhte Gonadotropin-Sekretion zu einer pathologischen Dauerstimulation des ovariellen Oberflächenepithels führt. Dies soll die Entstehung eines Ovarialkarzinoms begünstigen bzw. hervorrufen [22, 23].

Neuere Theorien gehen, im Gegensatz zu früher, nicht mehr davon aus, dass der Entstehungsort des Ovarialkarzinoms das metaplastisch veränderte, mesotheliale Oberflächenepithel des Ovars ist, sondern in vielen Fällen die distale Tube bzw. die Fimbrientrichter. Als Metastase manifestiert sich diese dann im Ovar [24].

Speziell bei der Entstehung des HGSC sind die sogenannten STICS (serous tubal intraepithelial carcinomas) im Fokus dieser Betrachtung. Es handelt sich dabei um im Fimbrienbereich lokalisierte, stratifizierte, vergrößerte, unorganisierte Epithelzellen mit hochgradig atypischen Nuclei. Diese konnten histologisch gehäuft bei Ovarialkarzinompatientinnen nachgewiesen werden. Sie weisen identische molekularpathologische Veränderungen wie die oben erwähnten Mutationen der BRCA1/2 bzw. TP53 sowie identische Onkoproteine und Überexpression der Fettsäure-Synthase auf [25-27].

Derzeit wird über mögliche Wege der Implantation bei den unterschiedlichen Karzinomtypen diskutiert:

- 1) das low-grade endometriöse könnte sich über einen Borderline-Tumor entwickeln. Bei vorhandener Endometriose könnten während der Periode durch retrograden Transport Endometriumzellen in die Ovarien verschleppt werden. Dort kann sich eine Endometriosezyste bilden, die sich in einen Borderline-Tumor umwandelt.
- 2) ein high-grade seröses Karzinom könnte sich über Exfoliation von malignen Zellen eines serösen intraepithelialen Tubenkarzinoms (STIC) bilden
- 3) Durch Abschilferung von Fimbrienepithelzellen, die an der Ovarialoberfläche einwachsen und dann eine Einschlusszyste bilden. [28, 29].

Die Karzinogenese des Eierstockkrebses ist wahrscheinlich multifaktoriell bedingt, u.a. durch genetische, endokrinologische Faktoren. Mehr als 90 % der Ovarialkarzinome treten jedoch sporadisch auf. Nur in 5-10 % der Fälle liegt eine genetische Ursache zu Grunde [30].

Mögliche Risikofaktoren zur Entstehung eines Ovarialkarzinoms sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tab. 3: Mögliche Risikofaktoren für das Ovarialkarzinom [12, 31, 32]

Risikofaktor	Anmerkungen
BRCA1/2-Genmutation	Für ca. 15-20% aller Ovarialkarzinome verantwortlich
Lynch-II-Syndrom	Prävalenz viel niedriger. Lebenserkrankungsrisiko ca. 7%
Höheres Lebensalter	v.a. sind postmenopausale Patientinnen betroffen
Anamnese Mammakarzinom	Eigen- und Familienanamnese
Nulliparität, Infertilität	„ununterbrochene Ovulationen“ erhöhen das Risiko maligner Entartung
Östrogen-/Gestagentherapie (Hormonersatz)	Mäßig erhöhtes Risiko
Ovulationsauslösung im Rahmen der Sterilitätsbehandlung	Risiko nur für Borderline-Tumore erhöht
Dermatomyositis, Polymyositis	Selten
Erhöhter BMI	Neueren Studien zufolge
Endometriose	Selten, v.a. klarzellige und endometrioiden Karzinome sowie LGSC
Umweltfaktoren	Asbest, Talk-Puder, ionisierende Strahlen

1.1.3 Klassifikation

Die Klassifikation erfolgt anhand der üblichen TNM Einteilung sowie der Stadieneinteilung der FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). Eine Aktualisierung der TNM-Klassifikation nach UICC erfolgte 2017 [33]. Die FIGO-Einteilung wurde zuletzt 2014 angepasst [12].

Das Staging basiert auch klinisch präoperativen, intraoperativ mikroskopischen sowie histo- und zytopathologischen Befunden. Das endgültige Staging und die Diagnosesicherung können allerdings nur intraoperativ erfolgen [34, 35].

Es werden 4 wesentliche Tumorstadien entsprechend der Krankheitsausbreitung, wie in Tabelle 4 beschrieben, unterschieden [36].

1.1.4 Prognose & Prognosefaktoren

Trotz großer Fortschritte im Therapiekonzept, der medikamentösen Behandlung und der „targeted Therapie“ beträgt die 5-Jahresüberlebensrate weltweit durchschnittlich 20 %, in Deutschland bei ca. 35 %. Eine noch schlechtere Prognose ist bei den undifferenzierten Karzinomen und Karzinosarkomen zu beobachten.

Nur wenn die Diagnose im Stadium 1 gestellt wird, ist die Kurabilität mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 80-90 % deutlich gesteigert [4, 16, 37, 38].

In der Literatur finden sich unterschiedliche Hinweise für „echte“ Prognosefaktoren. Viele Studien konnten Prognosefaktoren für das Ovarialkarzinom identifizieren, jedoch ist die Datenlage in multiplen Bereichen noch unklar [10].

Etabliert haben sich folgende Prognosefaktoren:

- Tumorstadium
- postoperativer Tumorrest
- Alter
- Allgemeinzustand
- histologischer Typ
- Tumorgrading (high-grade vs. low-grade)
- leitliniengerechte Therapie [16, 39]

Das Vorhandensein von Aszites hat sich nach der S3-Leitlinie als Prognosefaktor noch nicht etabliert.

Für alle Karzinome sind das Tumorstadium und der postoperative Tumorrest der wichtigste prognostische Faktor. Dementsprechend folgt eine genauere Betrachtung dieser beiden Faktoren

Tab. 4: Klassifizierung (Staging) des Ovarialkarzinoms nach FIGO und TMN [16, 36]

TNM	FIGO	Kriterien
T1	I	Tumor begrenzt auf Ovarien oder Tuben
T1a	IA	Auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt) begrenzt, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1b	IB	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Tuben (Serosa intakt), ansonsten wie Stadium IA
T1c	IC	Tumor befällt eine oder beide Ovarien oder Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:
T1c1	IC1	Iatrogene Kapsel-/Serosa-Ruptur
T1c2	IC2	Präoperative Kapsel-/Serosa-Ruptur oder Tumore auf der Oberfläche
T1c3	IC3	Tumorzellen im Aszites oder in der Peritonealspülflüssigkeit
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
T2a	IIA	Ausbreitung und/oder Tumorimplantat auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
T2b	IIB	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
T3 und/oder N1	III	Tumor befällt ein oder beiden Ovarien oder Tuben oder primäre Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
	IIIA	Retroperitoneale Lymphknotenmetastasen und/oder mikroskopische Metastasen außerhalb des kleinen Beckens
N1	IIIA1	Ausschließlich retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
N1a	IIIA1(i)	Metastasen ≤ 10mm
N1b	IIIA1(ii)	Metastasen > 10mm
T3a	IIIA2	Mikroskopische extrapelvine peritoneale Metastasen außerhalb des kleinen Beckens mit/ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3b	IIIB	Peritoneale Metastasen - makroskopisch ≤ 2cm mit/ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen, einschließlich Leberkapsel- oder Milzkapselmetastasen
T3c	IIIC	Peritoneale Metastasen > 2cm mit/ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen, einschließlich Leberkapsel- oder Milzkapselmetastasen
M1	IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
M1a	IVA	Pleuraerguss mit positiver Zytologie
M1b	IVB	Parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinärer Lymphknotenmetastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegene Lymphknotenmetastasen)
NX		Keine Aussage zu regionalen Lymphknotenmetastasen
N0		Keine Metastasen in den regionalen Lymphknoten
N1		Metastasen in den regionalen Lymphknoten
MX		Keine Aussage zu Fernmetastasen
M0		Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1		Fernmetastasen

1.1.4.1 Tumorstadium

Die exakte Stadieneinteilung bei Erstdiagnose hat eine entscheidende Bedeutung bezüglich der Prognose. Unterschiedliche Studien konnten eine hohe Korrelation der 5-Jahres-Überlebensrate und dem Tumorstadium aufzeigen [40-43]. Zudem hat das Staging einen Einfluss auf die adjuvante Behandlung [44].

Tab. 5: FIGO-Stadium bei Diagnosestellung und 5-Jahres-Überleben [45]

FIGO-Stadium	Häufigkeit bei Erstdiagnose	5-Jahres-Überleben
I	29,1 %	80-90 %
II	6,5 %	67-70 %
III	43,6 %	29-59 %
IV	20,8 %	17 %

Tabelle 5: Über 60 % der Ovarialkarzinome befinden sich bei Diagnosestellung bereits im Stadium III oder IV mit entsprechend geringem 5-Jahres-Überleben

1.1.4.2 Postoperativer Tumorrest

Bei fortgeschrittenen Erkrankungen, ab Stadium III, also mit einer Tumorausdehnung über das kleine Becken hinaus ist der postoperative Tumorrest der entscheidende Prognosefaktor.

Du Bois et al. veröffentlichten eine Metaanalyse von mehr als 3000 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Eine makroskopische Komplettresektion verlängerte das mediane Gesamtüberleben von Patientinnen mit Stadium FIGO IIB – IIIB um ca. 60 Monate, im Stadium FIGO IIIC um ca. 47 Monate und sogar im Stadium FIGO IV um ca. 30 Monate [46].

Ein gutes Operationsergebnis, dass direkte Auswirkung auf das Gesamtüberleben hat, wird am ehesten in spezialisierten Zentren mit Expertise erreicht [46, 47].

Die beste Prognose haben Karzinompatientinnen ohne makroskopischen Tumorrest, gefolgt von Patientinnen mit Tumorresten < 1cm [48-50] Dementsprechend sollte, unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und individuellem Risiko eine komplette Zytoreduktion, R0-Resektion, angestrebt werden [46].

Eine Einteilung des Residualtumors in:

- makroskopisch tumorfrei
- optimal <1 cm
- suboptimal >1 cm wird empfohlen [51]

Die Metaanalyse von Bristow belegte, dass bei einer maximalen Tumorreduktion von 75 % ein mediales Gesamtüberleben von 33,9 Monaten erreicht werden konnte, bei einer Reduktion von weniger als 25 % jedoch lediglich ein medianes Gesamtüberleben von 22,7 Monaten ergab [49].

Eine maximale Tumorreduktion hat zudem eine große Auswirkung auf die optimale Wirkung der anschließenden Chemotherapie.

1.1.5 Tumorausbreitung

Das Ovarialkarzinom breitet sich auf unterschiedlichen Wegen aus. Eine Möglichkeit ist die Ausbreitung per continuitatem, also durch Einwachsen in die angrenzenden Organe, z.B. in die Tuben oder den Uterus.

Das Ovarialkarzinom oder dessen Metastasen können durch Volumenzunahme zu einer Kompression des Dün- bzw. Dickdarms führen. Dadurch kann es zu einer mechanischen Obstruktion kommen, die eine Ileussyndromatik zur Folge hat.

Die Metastasierung des Ovarialkarzinoms erfolgt über 3 mögliche Wege: intraperitoneal, lymphogen oder hämatogen.

1.) intraperitoneal

Dies ist die häufigste Form der Ausbreitung. Sie tritt meist bereits zu einem frühen Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs auf. Sie erfolgt durch das bestehende Kapillarsystem. Es kommt zu einer Metastasierung in die gesamte Peritonealhöhle durch Exfoliation von neoplastischen Zellen und Bildung von invasiven Implantaten. Dem Strom der Peritonealflüssigkeit folgend, vom Douglasraum entlang der parakolischen Rinnen (meistens von rechts nach links), zum Mesenterium bis zur rechten Zwerchfellkuppe findet man gehäuft Tumorzellnester.

Demnach sind Peritoneal-Metastasen im

- Douglasraum
- in den parakolischen Rinnen links und rechts
- dem Zwerchfellperitoneum
- der Leberkapsel
- der Darmserosa
- dem Omentum majus/minor und
- der Bursa omentalis

zu Beginn der Erkrankung häufiger vorhanden als an anderen intraabdominalen Orten.

In der Primärsituation dringen Tumorzellen tendenziell selten in das intestinale Lumen ein. Jedoch können sie durch eine zunehmende Peritonealkarzinose bzw. das Einwachsen in das Mesenterium zu einer funktionellen Obstruktion und Ileussympomatik führen [35].

2.) lymphogen

Sehr häufig erfolgt die lymphatische Disseminierung in die pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten, seltener entlang der retroperitonealen Lymphknoten und Lymphgefäße des Zwerchfells in den Pleuraraum und die supraklavikulären Lymphknoten [52].

Eine Analyse von Panici et al. ergab, dass durchschnittlich 18,3 % der Ovarialkarzinompatientinnen Metastasen in pelvinen Lymphknoten, 13,1 % in paraaortalen Lymphknoten aufwiesen [53].

3.) hämatogen

Eine hämatogene Metastasierung ist bei primär erkrankten Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sehr selten. Weniger als 5 % der Patientinnen zeigen einen parenchymatösen Befall in Leber oder Lunge. Zerebrale Metastasen stellen eine Rarität dar [54].

Als Manifestationen im extraabdominalen Bereich sind v.a. Pleuraergüsse (überwiegend rechtsseitig) zu nennen.

Im weiteren Verlauf kommt es zunehmend zur Bildung von Fernmetastasen:

- Pleuraerguss 25 %
- pulmonale Metastasen 7 %
- subkutane Metastasen 4 %
- Perikard-Ergüsse 2,5 %
- ZNS 2 % und
- Knochenmetastasen 1,6 %

Als Risikofaktor für Fernmetastasierung gelten Aszites, Peritonealkarzinose, große intraabdominale Tumormasse und manifeste retroperitoneale Lymphknotenmetastasierung bei Diagnosestellung [31].

1.1.6 Diagnostik

1.1.6.1 Symptome

Der Krankheitsbeginn verläuft meist asymptomatisch oder zeigt nur unspezifische Symptome wie Unterleibs- oder diffuse Abdominalbeschwerden [55, 56]. Daraus resultiert, dass 75 % der Patientinnen bei Erstdiagnose bereits ein FIGO III- oder FIGO IV-Stadium aufweisen, dass also der Tumor schon in die Peritonealhöhle gestreut oder Fernmetastasen gebildet hat [4, 34, 57].

Abdominalschmerzen sind das häufigste Symptom beim Ovarialkarzinom [58]. Patientinnen im Stadium I und II stellten vor allem Harnblasenbeschwerden oder diffuse Abdominalbeschwerden fest; im Stadium III/IV klagten sie am häufigsten über Abdominalschmerzen und Bauchumfangszunahme (aufgrund von Aszites).

Zudem treten durch den häufig vorliegenden peritonealen Befall Obstipationsproblematiken, Stuhlunregelmäßigkeiten oder ein Subileus auf. Aszites und Pleuraerguss können Übelkeit, Appetitlosigkeit, Dyspepsie und Dyspnoe verursachen. Seltener kommt es zu Schmerzen und Blutung aufgrund einer Torsion oder Ruptur des Tumors [55].

Blutungen können bei prämenopausalen Patientinnen anfänglich auch mit starken Menstruationsbeschwerden verwechselt werden.

Die S3 Leitlinie gab die konsensbasierte Empfehlung heraus, dass bei Frauen, die älter als 50 Jahren sind, beim Auftreten folgender uncharakteristischer Symptome, v.a. wenn diese kombiniert auftreten, eine weiterführende Diagnostik erfolgen soll [16].

Uncharakteristische Symptome sind:

- Völlegefühl
- Blähungen
- unklare abdominale Schmerzen oder Beschwerden
- Zunahme der Miktionsfrequenz

Als initiale Maßnahme bei Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung wird die gynäkologische Untersuchung und eine transvaginale Sonographie empfohlen (s.u.)

1.1.6.2 Screening

Eine flächendeckende Vorsorge bzw. Screening ist u.a. aufgrund der niedrigen Inzidenz derzeit nicht etabliert. Die existierenden Früherkennungsmethoden haben bisher keinen entscheidenden Einfluss auf die Sterblichkeit [16].

1.1.6.3 Prävention

Bei BRCA1 und BRCA2-Mutationsträgerinnen (15-20 % aller HGSC-Patientinnen) kann eine präventive bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO) in Erwägung gezogen werden. Ein Erkrankungsrisiko für Ovarialkarzinom oder Tubenkarzinom konnte dadurch bis zu 90 % gesenkt werden. In die Entscheidung zur prämenopausalen BSO sollte mit einfließen, dass eine Senkung des Mammakarzinom-Risikos um ca. 50 % erfolgt [12, 16, 59-62]. Bei BRCA1-Mutationsträgerinnen scheint ein geeigneter Zeitpunkt zur BSO zwischen 35-40 Jahren zu sein. Für BRCA2-Trägerinnen gilt ein Alter zwischen 40-45 Jahren. Dabei ist die Familienanamnese zu berücksichtigen, besonders im Hinblick auf das Alter bei Diagnosestellung der Familienmitglieder. Zudem ist ein eventuell bestehender Kinderwunsch miteinzubeziehen. Eine genetische Beratung sollte in jedem Fall im Vorfeld erfolgen.

Auch eine Tubenligatur oder eine Hysterektomie senken das Risiko, jedoch mit einem niedrigeren protektiven Effekt [63]. Cibula et al. untersuchten in einer umfangreichen Metaanalyse die Auswirkung der Tubenligatur auf das Ovarialkarzinomrisiko und konnten eine Risikosenkung um 34 % feststellen [64]. Nichtsdestotrotz wird diese Methode zur „Prophylaxe“ nicht empfohlen.

1.1.7 Klinische Untersuchung

Eine komprimierte Darstellung der präoperativen Diagnostik ist in Tabelle 6 zu finden. Das Fundament der Diagnostik ist eine ausführliche Anamnese sowie eine detaillierte allgemeine und gynäkologische Untersuchung [65]. Bei Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung, z.B. durch wiederkehrende Symptomatik (s.o.), sollte als erstes eine vaginale Spiegelung sowie eine Palpation erfolgen.

Auffällige Tastbefunde sind:

- Vergrößerung einer oder beider Ovarien
- derbe oder höckerige Oberfläche des Ovars

- Knoten im Douglas-Raum und
- im Becken fixierter Tumor (keine Abgrenzbarkeit zu Nachbarorganen)

Zusätzlich sollte das Abdomen bimanuell abgetastet werden, wobei besonders auf die Leber und die Leistenregion zu achten ist. Insbesondere im fortgeschrittenen Stadium können auf diese Weise größere Tumore und größere Mengen Aszites festgestellt und die Ausbreitung im kleinen Becken abgeschätzt werden.

Die rektale Untersuchung kann wichtige Informationen zur Planung einer kontinuieritätserhaltenden Rektumresektion liefern bzw. über den Sphinktertonus. In selten Fällen (Stuhlinkontinenz durch Sphinkterinsuffizienz) ist intraoperativ die Anlage eines Anus praeter indiziert [65, 66].

Die gynäkologische Untersuchung ist in der Lage, pathologische Befunde des inneren Genitales zu detektieren, sie ist jedoch zur Frühdiagnostik der vaginalen Sonographie deutlich unterlegen [65].

Sonographie

Für die Diagnostik hat die transvaginale Sonographie, insbesondere aufgrund ihrer flächendeckenden Verfügbarkeit und ihrer hohen Sensitivität (80-100 %) sowie hoher Spezifität (94-99 %), unter den bildgebenden Verfahren den höchsten Stellenwert.

Dementsprechend sollte als erste apparative Maßnahme eine Transvaginalsonographie (TVS) und ergänzend eine Doppler-Sonographie durchgeführt werden (First-Line-Diagnostik). Die TVS liefert mittels verschiedener Kriterien wichtige Hinweise zur Dignität des Geschwürs [67-69].

Mehrere Scoring-Systeme und mathematische Modelle stehen zur Verfügung, um das Malignitätsrisiko abschätzen bzw. eine Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Adnaxbefunden treffen zu können. Der RMI (Risk of Malignancy Index) oder von der IOTA-Gruppe die „simplen ultraschall-basierenden Regeln“ (simple rules-SR) bzw. das logistische Regressionsmodell 2 (LR2) sind die bekanntesten Algorithmen:

Der RMI ist derzeit das weltweit am häufigsten genutzte Prognosemodell und das erste, welches Ultraschall- und Tumormarkerinformationen (CA125) kombinierte. Der Index beinhaltet fünf Ultraschallkriterien:

- multilokulär
- solide Anteile
- bilaterale Raumforderung
- Aszites
- Evidenz von Metastasen [70]

Timmerman et al. publizierten die „simplen ultraschall-basierenden Regeln zur Diagnostik des Ovarialkarzinoms“ [71] und beschrieben jeweils 5 Kriterien für eine wahrscheinliche Malignität (M-Regeln) bzw. Benignität (B-Regeln) der Raumforderung:

M:

- Irregulärer solider Tumor
- Aszites
- Mind. 4 papilläre Strukturen
- Irregulärer multilokulär-solider Tumor \varnothing mind. 100mm
- Sehr hoher Farbgehalt in der Doppleruntersuchung

B:

- Uniloculare Zyste
- Vorhandensein von soliden Komponenten \varnothing max. 7m
- Echoreich („acoustic shadow“)
- Glatter multiloculärer Tumor \varnothing <100m
- Keine Vaskularisierung bei der Doppeluntersuchung.

Eine ovarielle Raumforderung wird als maligne klassifiziert, wenn mindestens ein „M-Kriterium“ und kein „B-Kriterium“ detektiert wurde.

Die IOTA entwickelten das Regressionsmodell (LR1) weiter zum LR2. Bei welchem die 12 Kriterien auf 6 Parameter kondensiert werden konnten:

- Patientenalter
- Aszites
- Vaskularisation in der papillären Projektion
- Durchmesser der soliden Komponenten (max. 50mm)
- Irreguläre interne Zystenwand
- Vorhandensein von Schallschatten (Echoreich) [72]

Diese Methoden erwiesen sich in großen Multizenterstudien als valide. Die subjektive Beurteilung von spezialisierten Ärzten erweist sich dennoch und nach wie vor als die beste Methode zur Abschätzung der Malignität einer Raumforderung [70, 72-74].

Ein weiterer Schritt in der präoperativen Diagnostik ist das Thoraxröntgen. Diese Maßnahme erfolgt v.a. zur Abklärung eines Pleuraergusses. Bei erheblichem Ausmaß kann eine präoperative Punktion notwendig sein.

Eine Biopsie ist kontraindiziert, da eine mögliche Verschleppung der Tumorzellen nicht ausgeschlossen werden kann [75].

Die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronenemissionstomographie (PET) können zur differenzialdiagnostischen Abklärung, z.B. eines gastrointestinalen Primärtumors oder zur Feststellung der Ausdehnung, z.B. in Leber, Lymphknoten und Lunge, zum Einsatz kommen (s. Tabelle 6). Allerdings werden diese Verfahren in der Regel nicht zur Detektion genutzt [16, 76].

Bei der Kombination PET/CT lässt sich im Vergleich eine höhere Genauigkeit erzielen [77-79]. Zurzeit liegen keine signifikanten Daten über die Anwendung von CT, MRT oder PET/CT, bezüglich patientenrelevanter Endpunkte, vor [16].

Die CT ist gut geeignet, z.B. zur Beurteilung der Harnleiter oder zur Diagnostik von Lebermetastasen. Zudem können Implantate bereits ab 5 mm mit einer 100%igen Sensitivität und 80%iger Genauigkeit erfasst werden. Die MRT entdeckt ovarielle Malignome mit einer 93%igen Genauigkeit [80].

Das finale Staging und die definitive Diagnose des Ovarialkarzinoms kann, wie bereits erwähnt, nur intraoperativ erfolgen. Es besteht kein bildgebendes Verfahren, welches das operative Staging ersetzen und die Operabilität verlässlich einschätzen kann [81].

Tab. 6: Präoperative Diagnostik bei klinischem Verdacht auf malignen Adnextumor [31]

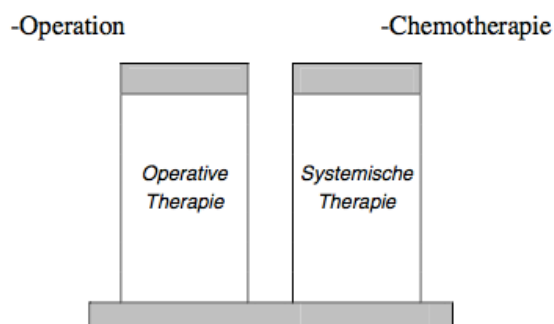
Untersuchung	Untersuchungsbefund, klinische Fragestellung	Klinische Bewertung
Vaginale Palpation	Typisch derbe, unregelmäßige, beidseits schlecht bewegliche Tumoren im kleinen Becken	-

Rektale Palpation	Knotige, mäßig derbe knotige Strukturen im Douglas-Raum	Wesentlich v.a. bei postmenopausalen Patientinnen mit enger Vagina und/oder Adipositas
Vaginalsonografie	Typischerweise solid-zystische, schlecht abgrenzbare, meist beidseitige Tumoren mit papillärer Innenstruktur und/oder Zysten mit unregelmäßiger verdickter Septierung, Aszites	Insbesondere auch bei adipösen postmenopausalen Patientinnen von Nutzen. (s.Scoring-System IOTA)
	Beidseitige Expansionen der Adnexe erhöhen das Malignitätsrisiko	
	Bei postmenopausalen Patientinnen können sich auch glattwandige, einkammerige, sonographisch insuspekte Zysten als Karzinome erweisen	
Abdominalsonografie	Darstellung von Ovarialtumoren, die durch Aszitesbildung nach kranial verdrängt werden können	Bei im kleinen Becken nicht nachweisbaren Adnextumoren besonders wichtig
	Aszites typisch	
	Häufig Unregelmäßigkeiten der Leberoberfläche, omental cake	
	Selten Nachweis einer Harnstauung	
	Evtl. Milzmetastase (initial selten)	
Dopplersonografie	Bei Malignomen typisch:	Nur bei postmenopausalen Patientinnen klinisch relevant, da vorher durch funktionelle oder entzündliche Vorgänge am Ovar (Corpus-luteum-Bildung, Endometrioseherde usw.) nur unspezifisch
	Zentrale Vaskularisation [68]	
	Geringer Flusswiderstand (Resistance-Index) <0,4	
	Pulsatilitätsindex < 1,0	
CT des Abdomens und Beckens	Zur Abschätzung der Tumorlast v.a. im Oberbauch	Keine verlässliche Voraussage bezüglich Operabilität (R-O-Resektion?) möglich
	Diagnose vergrößerter pelviner bzw. paraaortaler Lymphknoten	
	Diagnose parenchymatöser Lebermetastasen bzw. eines primären Karzinoms des Oberbauches (Pankreas, Kolon, Magen)	
PET (Positronenemissionstomographie)-CT, MRT	Höhere Sensitivität als CT allein	Vorteil bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen, <i>Keine generelle Empfehlung</i>
MRT des Abdomens und Beckens	Absiedlungsherde im Becken und Abdomen	Keine Strahlenbelastung, sonst kein Vorteil gegenüber dem CT
Kolonosigmoidoskopie	Maligne Darminfiltration, primärer Darmtumor, evtl. Vorhersage einer Darmresektion	Keine Empfehlung, da zu wenig sensitive Methode!
		Nur bei klinischem Verdacht auf primären Darmtumor indiziert, da die Darmresektion vom intraoperativen Situs (Darminfiltration von außen) und nicht vom koloskopischen Bild bestimmt wird

Gastroskopie	Ausschluss eines Primärtumors des Magens	Nur bei klinischem Verdacht auf primäres Magenkarzinom indiziert, Magenkarzinom selten
Ovarialzystenpunktion	Zytologische Sicherung des Karzinoms	Kontraindiziert!
		Gefahr der Aussaat von Tumorzellen in das Abdomen und Prognoseverschlechterung [43]
Mammografie	Primärtumor der Brust	Immer bei palpablen Läsionen und perioperativ möglich bei allen Frauen ab dem ca. 40. Lebensjahr
Serum-CA-125-Tumormarker (cancer antigen 125)	Erhöht bei ca. 80 % aller Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom	Unspezifisch erhöht u.a. bei Endometriose, nicht malignem Aszites, Entzündungen des Bauchraums und Beckens, Lebererkrankungen, Menstruation ROMA-Index: Kombination aus CA-125, Alter und Ultraschallscore zur präoperativen Abschätzung von Malignität
	Typischerweise deutlich >35 U/ml erhöht (z.B. 1000 U/ml)	
	CA-125 im Stadium I nur bei ca. 50 % der Patientinnen erhöht	
	Die meisten (seltenen) muzinösen Karzinome sind CA125-negativ	
Human Epididymis-Protein E4 (HE4)	In Kombination mit CA-125 (mäßig) höhere Sensitivität und Spezifität bei der Diskriminierung gegenüber benignen Ovarialtumoren wie Endometriose oder entzündlichen Adnextumor	ROMA-Index: Kombination aus CA-125, HE4 und Alter zur präoperativen Abschätzung von Malignität Kein Standard

1.1.8 Therapiemanagement des Ovarialkarzinoms

Die Therapie des Ovarialkarzinome setzt sich im Wesentlichen aus zwei Säulen zusammen:



Ziel der Operation ist zunächst eine maximale Tumorreduktion, also ein „optimales“ Tumor-debulking.

Anschließend erfolgt stadienabhängig eine Chemotherapie, entweder mit Carboplatin oder Carboplatin + Paclitaxel. Zur Erhaltungstherapie wird ab FIGO IIIB für 15 Monaten Bevacizumab bzw. bei nachgewiesener BRCA-Mutationen Olaparib verabreicht [16].

Trotz zahlreicher Studien gilt nach wie vor die Kombination Carboplatin und Paclitaxel als Goldstandard in der First-Line-Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms [82].

1.1.8.1 Operation

Je nach klinisch vermutetem Stadium hat die Operation unterschiedliche Ziele: die Diagnosesicherung (mittels histopathologischem Schnellschnitt), das Staging oder eine maximale Tumorreduktion. Die radikale, zytoreduktive Chirurgie stellt dabei den Grundpfeiler dar (s. Prognosefaktoren) und ist maßgeblich für die Schaffung einer optimalen Ausgangslage für die darauffolgende Chemotherapie.

Das Staging ist insbesondere bei Ovarialkarzinompatientinnen mit einem präoperativen FIGO I-IIA-Stadium wichtig. Falls intraoperativ weitere Tumormanifestationen festgestellt werden, erfolgt unter Umständen ein „Upstaging“. Dieses hätte Auswirkung auf die operative und systemische Therapie.

Unter gewissen Umständen kann auch eine fertilitätserhaltende Operation möglich sein [83].

Zur optimalen Übersicht wird eine Längsschnittlaparotomie von der Symphyse bis zum Xiphoid empfohlen. Von einem laparoskopischen Vorgehen zum Staging sollte abgesehen werden.

Nach der Eröffnung sollte eine ausführliche Inspektion sowie Palpation der Abdominalhöhle erfolgen:

- Zwerchfellkuppeln
- Leberoberfläche
- Gallenblase
- Milz
- Magen
- Pankreas
- Nieren
- Omentum majus/minus
- Dünndarm (Treitz'sches Band bis Ileocoecalklappe inkl. Mesenterialwurzel)
- Parakolische Rinne
- Dickdarm (Coecum bis Rectum)

- Paraaortale und pelvine Lymphknoten
- Adnexe
- Uterus
- Peritoneum des Beckes [16]

Danach soll die Entnahme einer Peritonealzytologie (entweder aus dem Aszites oder durch Spülung der Peritonealhöhle mit Kochsalzlösung) erfolgen.

Anschließend werden Biopsien aus allen auffälligen Arealen und Verwachsungen des Peritoneums entnommen. Zudem werden systematische Entnahmen bei makroskopisch unauffälligem Befund durchgeführt: Peritonealbiopsien aus dem Douglas Raum, der Blase, den Beckenwänden, der parakolischen Rinnen und den Zwerchfellkuppen.

Es folgt i.d.R. die beidseitige Adnexektomie und die Hysterektomie mit infragastrischer oder infrakolischer Omentektomie sowie eine beidseitige Lymphonodektomie der pelvinen und paraaortale Lymphknoten. Die Lymphknotenentfernung hat vor allem diagnostischen Wert, muss aber bei muzinösem G1-Karzinom nicht zwingend durchgeführt werden.

Eine Appendektomie wird kontrovers diskutiert, aber von der S3-Richtlinie bei muzinösem oder unklarem Tumortyp empfohlen [16].

Grabowski et al. konnten aufzeigen, dass durch die systematische Exploration und Biopsie bei 20 –60 % der Patientinnen ein Upstaging erfolgt [84].

Tab. 7: Optimales Staging soll folgende Operationsschritte umfassen [16]

Längsschnittlaparotomie
Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle
Peritonealzytologie
Biopsien aus allen auffälligen Stellen
Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen
Adnexektomie beidseits
Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen
Omentektomie mind. infrakolisch
Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp)
bds. pelvine und paraaortale Lymphonodektomie
Eine makroskopische Tumorfreiheit bedingt häufig eine multiviszerales Resektion.

Die Darmresektionsrate liegt bei fortgeschrittenem Stadium bei ca. 30 % - 50 % in der Primärsituation, bei ca. 70 % in der Rezidivsituation [35, 38, 85]. Sehr häufig ist ein Befall des Colon sigmoideum nachweisbar. Die Sigmaresektion mit konsekutiver Descendorektostomie wird bei bis zu 64 % der Patientinnen durchgeführt, um eine Tumorreduktion zu erreichen. Dementsprechend kann dies als Standardeingriff gewertet werden [86-88].

1.1.8.2 Chemotherapie

Die 2. Säule bildet die systemische Therapie: eine adjuvante Chemotherapie; ausgenommen sind Patientinnen mit kompletten Staging und FIGO IA, Grad 1.

1.) Chemotherapie im frühen Stadium

Patientinnen im Stadium IA, Grad 2 bis IIA sollten eine platinhaltige Chemotherapie erhalten bzw. angeboten werden. Sie hat positive Auswirkungen auf die Fünf-Jahres-Überlebensrate (steigt von 75 % auf 82 %) sowie die progressionsfreie Überlebensrate (steigt von 65 % auf 76 %) [16].

Die Therapie der Wahl stellt Carboplatin dar, welches in 6 Zyklen verabreicht werden sollte. Carboplatin und Cisplatin haben ein äquivalentes Outcome, jedoch weist Carboplatin eine geringere (Neuro-)Toxizität auf, ist besser verträglich bezüglich Nausea und Emesis und Patientinnen schätzen ihre Lebensqualität höher ein [89].

2.) Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium

Patientinnen mit Stadium IIB - IV sollten einer Kombinationstherapie aus Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m²) über 6 Zyklen dreiwöchentlich zugeführt werden.

Ab FIGO-Stadium IIIB - IV kann eine additive Behandlung, parallel zur Chemotherapie und dann als Erhaltungstherapie für 12 - 15 Monate mit Bevacizumab angestrebt werden.

Bevacizumab ist ein Angiogenesehemmer, auch vasoklär-endothelialer Wachstumsfaktor-Inhibitor (VEGF-Inhibitor) genannt. Eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls konnte anhand zweier prospektiv randomisierter Studien (ICON7 und GOG-0218) nachgewiesen werden [90, 91]. Jedoch konnte ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben

nur in Subgruppen (hohe Tumorlast, Stadium IV, HGSC) aufgezeigt werden, einhergehend mit einer (geringen) Verschlechterung der Lebensqualität [16].

Das Ansprechen von muzinösen Ovarialkarzinomen auf die Kombination Carboplatin/Paclitaxel ist vergleichsweise schlecht. Zudem reagieren G1-Tumore weniger als G3-Tumoren auf die Therapie. Aufgrund des Fehlens von besseren Alternativen wird trotzdem die Standard-Therapie beibehalten.

1.1.9 Rezidiv

Die Rezidivtherapie spielt bei der Erkrankung mit Eierstockkrebs eine große Rolle. Bei FIGO-Stadium III/IV rezidivieren 80 % trotz erfolgreicher First-Line-Therapie innerhalb von 15 Monaten nach Erstdiagnose [92].

Von einer routinemäßigen Diagnostik soll bei symptomfreien Patientinnen dennoch abgesehen werden; Ausnahme bilden Keimzell- und Keimstrangtumore. Eine frühzeitige Diagnose führt lediglich zu einem Verkürzen des krankheits- und therapiefreien Intervalls mit einhergehender Verschlechterung der Lebensqualität sowie mehr Chemotherapie pro Lebenszeit ohne nachweisbaren Effekt für das Gesamtüberleben.

Erst bei klinischer Symptomatik bzw. klinischem Verdacht auf ein Rezidiv ist eine Diagnostik indiziert [16, 38].

In der Rezidivsituation ist die Behandlung nicht mehr als kurativ anzusehen.

Ziel der Therapie ist daher, die:

- Verbesserung der Lebensqualität
- Reduktion der Symptome/Symptomkontrolle
- Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bzw. Gesamtüberlebens

1.1.9.1 Rezidivoperation

Als palliative Maßnahme zur Symptomkontrolle oder zur maximalen Tumorreduktion kann die Operation eingesetzt werden. Allerdings wird die Rezidivoperation kontrovers diskutiert. Nach derzeitiger Studienlage profitieren nur Patientinnen, bei denen eine Kompletresektion möglich ist [93]. Daher muss die Entscheidung zur operativen Intervention sorgfältig abgewägt werden, wobei die zu erzielende Lebensqualität im Mittelpunkt stehen sollte. Vor dem Therapiebeginn

sollten die Lebensqualität bestimmenden Symptome durch ein ausführliches Arzt-Patientin-Gespräch eruiert werden.

Wahrscheinlich ist nur eine positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben zu erwarten, wenn eine Tumorfreiheit durch die chirurgische Rezidivtherapie erzielt werden kann [10, 16]. Der potenzielle prognostische Nutzen überwiegt die Risiken der möglichen Komplikationen. In der GOG-0213-Studie konnte in 64 %, in der DESKTOP III-Studie in 75 % der Operationen eine R0-Resektion erzielt werden [94, 95].

Die AGO Desktop Ovar-I (**D**escriptive **E**valuation of preoperative **S**election **K**riteria for **O**perability in recurrent Ovarian cancer) legte Parameter fest, um die Möglichkeit eines OP-Erfolgs, die komplette Resektabilität, einzuschätzen zu können.

AGO-Score:

- Guter Allgemeinzustand/ECOG-Score 0
- Komplettresektion bei Primäroperation oder initial FIGO I/II
- Kein Vorhandensein von Aszites (< 500 ml)

Der prädiktiver Vorhersagewert einer erneuten R0-Resektion liegt bei ca. 79 % [16, 96].

Die DESKTOP II-Studie konnte aufzeigen, dass bei 76 % der primären, platinsensiblen Rezidive eine Komplettresektion möglich war und somit die Parameter bestätigen [97].

Shouli et al. haben ebenfalls diese Einflussfaktoren bei platinsensiblen Rezidiven untersucht und konnten eine signifikant bessere Langzeitprognose belegen. Das mediane Überleben bei R0-Resektion lag bei 42,3 Monaten, bei einem Resttumor < 1 cm bei 17,7 Monaten und bei einem Resttumor > 1 cm lediglich bei 7,7 Monaten [98].

Petrillo et al. konnten auch ein positives Ergebnis bei platin-resistenten Rezidiven durch erfolgreiche sekundäre Operation darstellen. Frauen, deren Rezidiv neben der Chemotherapie operativ behandelt wurden, zeigten ein rezidivfreies Intervall von 32 Monaten im Vergleich zu Frauen, die eine alleinige Chemotherapie erhielten und nach 8 Monaten progredient wurden [99].

Das bestimmende Bild einer Rezidivsituation ist häufig eine diffuse Peritonealkarzinose sowie ein „Etagenwechsel“ vom kleinen Becken auf die Oberbauchorgane [10].

1.1.9.2 Rezidivtherapie

Die operative Therapie sollte als Ergänzung zur systemischen Therapie verstanden werden.

Für die Auswahl der Rezidivchemotherapie ist die „Platinsensitivität“ entscheidend. Es wird unterschieden zwischen:

Platinsensitives Ovarialkarzinom:

- spricht primär auf eine platinhaltige First-line Chemotherapie an
- Rezidiv frühestens 6 Monaten nach Beendigung der platinhaltigen Chemotherapie

Platinresistentes Ovarialkarzinom:

- Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monaten nach Beendigung der initialen platinhaltigen Chemotherapie
- Subgruppe platinrefraktär: spricht nicht auf die platinhaltige Chemotherapie an und ist innerhalb der ersten 4 Wochen nach Beendigung der Therapie progredient

Diese Einteilung lässt erkennen, dass platinresistente Tumore eine schlechtere Prognose haben. Sie haben eine erheblich niedrigere Ansprechrate auf eine erneute platinhaltige Chemotherapie, verbunden mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben und einer höheren Mortalität [100].

Bei 5 % der Patientinnen zeigt sich sogar ein primäres Tumorwachstum während der platinhaltigen Chemotherapie [101].

Wenn das platin sensible Tumorrezidiv chemotherapeutisch behandelt werden soll, wird von der S3-Leitlinie eine platinhaltige Kombinationstherapie empfohlen.

Diese Kombinationsmöglichkeiten sind:

- Carboplatin mit Paclitaxel
- Carboplatin mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (Caelyx)
- Carboplatin mit Gemcitabin
- Carboplatin mit Gemcitabin und Bevacizumab (falls primär keine VEGF-Therapie erfolgt ist)

Wenn ein platinresistentes oder -refraktäres Rezidiv systemisch behandelt werden soll, wird eine nicht-platinhaltige Monotherapie empfohlen. Die höchste Effektivität konnte bei den folgenden Zytostatika nachgewiesen werden:

- Topotecan
- Pegyliertes liposomales Doxorubin (Caelyx)
- Gemcitabin
- Paclitaxel (falls nicht in der Primärtherapie verwendet)
- Bevacizumab kann mit Topotecan, Caelyx und Paclitaxel verwendet werden [16].

Eine zusätzliche Therapieoption stellt in dieser palliativen Situation die endokrine Therapie (z.B. Tamoxifen, Gestagene, Antiandrogene, GnRH-Analoga) dar. Das Nebenwirkungsprofil ist deutlich gemäßigt, so dass die Frauen von einer besseren Lebensqualität profitieren. Jedoch ist das Ansprechen mit < 20 % sehr gering [102, 103].

Bei den neusten Auswertungen kristallisiert sich heraus, dass sich die Antikörpertherapie und PARP-Inhibitoren als Standardtherapie am besten eignet [104].

1.2 Ileus

Die Inzidenz des Ileus liegt bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen allgemein bei 3 %. Die Häufigkeit des Auftretens bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen ist allerdings bei bis zu 42 % [105], im fortgeschrittenem Stadium sogar bei bis zu 51 % [106] angegeben . Dies ist vor allem durch die Umhüllung des Darms und des Mesenteriums durch die ovarielle Karzinose bzw. Peritonealkarzinose (75 % bei Erstdiagnose, 75 % beim Rezidiv) oder durch Folgen multimodaler Therapien (Operationen und Chemotherapien) begründet [107-109]. Die Darmresektionsrate liegt in der Primärsituation bei ca. 41 % und in der Rezidivsituation bei bis zu 70 % [35]. Der Ileus stellt für viele Patientinnen mit Ovarialkarzinom ein emotional und pathophysiologisch komplexes End-of-Life Ereignis dar [110]. Das Ziel der palliativen Operation ist die Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität, mögliche Linderung der klinischen Obstruktionssymptomatik und das Komplikationsmanagement. Die Morbidität bei Ovarialkarzinompatientinnen mit Ileussympomatik wird mit 5-49 %, die Mortalität mit 5-15 % und das mediane Überleben mit 3-6 Monaten beschrieben [108, 109, 111]. Der Ileus ist die häufigste Todesursache bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom [112].

1.2.1 Definition

Im deutschen Sprachraum wird unter dem Begriff „Ileus“ die schwere Darmpassagestörung bis zum Darmverschluss sowie die Darmlähmung, unabhängig von Ursache und Art, zusammengefasst. Es kommt zur Unterbrechung der Passage des Nahrungsbreis und führt zu einem Aufstau [113].

Es wird unterschieden zwischen funktionellem/paralytischem (20 % der Fälle) und mechanischem Ileus (80 % der Fälle):

1.2.1.1 Mechanischer Ileus

Es gibt unterschiedliche Ätiologien des mechanischen Ileus. Entweder durch eine Obstruktion des Lumens im Inneren (z.B. beim Kolonkarzinom), also intramural oder, wie meist beim Ovarialkarzinom, durch eine Kompression des Darms von außen, also extraluminär. Zudem ist eine intraluminal Ursache durch Verlegung des Lumens aufgrund von Fremdkörpern, Gallensteinen, etc. möglich [114].

Ebenfalls zugehörig zum mechanischen Ileus ist der Strangulationsileus. Dieser kann auftreten aufgrund einer Durchblutungsstörung der Mesenterialgefäße, hervorgerufen durch einen Volvulus, eine Inkarzeration oder eine Invagination [115].

Je nach Ausmaß der Nahrungspassagestörung erfolgt eine weitere Einteilung in kompletter oder inkompletter Ileus bzw. Subileus.

Den Darmabschnitt betreffend kann zwischen Dünndarmileus (80 %) und Dickdarmileus (20 %) unterschieden werden. Der Dünndarmileus kann zusätzlich in hoher Dünndarmileus (bis zum Treitz'schen Band) und tiefer Dünndarmileus unterteilt werden.

Die häufigsten Ursachen für einen:

- Dünndarmileus sind durch Voroperationen entstandene Briden (60 %) bzw. Hernien (10 %); maligne Tumore, v.a. Peritonealkarzinose (30 %)
- Dickdarmileus sind im Kolon und Rektum v.a. Malignome (70 %), Adhäsionen/Stenosen nach rez. Divertikulitiden (10 %); Sigmavolvulus (5 %) oder Hernien (2,5 %) [113, 114]

1.2.1.2 Funktioneller/paralytischer Ileus

Dieser kann primär entstehen oder sich aus einem mechanischen Ileus entwickeln. Es kommt zu keinem lumenobstruierenden Prozess, sondern zu einer Passagestörung durch eine verminderte Kontraktion der glatten Darmwandmuskulatur.

Es kann in folgende Ätiologien unterteilt werden:

- Reflektorisch: infolge von abdominalen/retroperitonealen Operationen (an der Wirbelsäule) oder bei intraabdominalen/retroperitonealen Pathologien (Tumor, Blutung, Infekt)
- Medikamentös: bei der Einnahme von Opioiden, Antidepressiva, Neuroleptika, Spasmolytika, etc.
- Metabolisch: bei vorhandener Hypokaliämie, diabetischer Azidose, Urämie
- Vaskulär: bei bestehender Minderperfusion (z.B. beim Mesenterialinfarkt)
- Infektiös: bei intra- und retroperitonealen Infektionen
- Toxisch: beim Endstadium des mechanischen Ileus, Megacolon bei Colitis ulcerosa, Bleivergiftung [113, 115, 116]

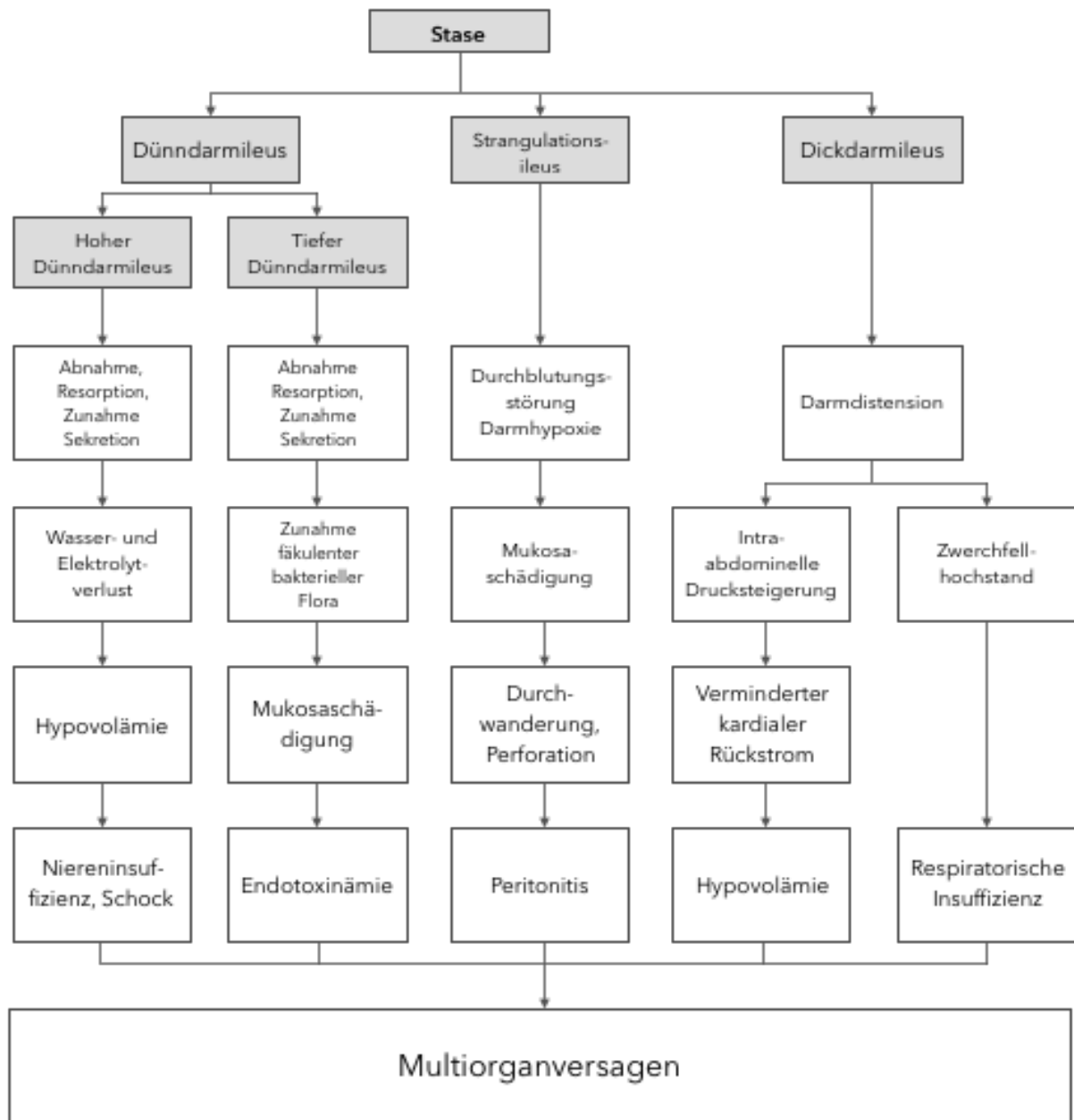
Ein nicht seltenes, aber reversibles Krankheitsbild stellt der postoperative (paralytische) Ileus (POI) dar. Per Definition kommt es zu einem „temporären Stillstand der koordinierten Darmperistaltik nach einem operativen Eingriff, welcher eine ausreichende Passage des Stuhls und der Blähung sowie die Toleranz gegenüber oraler Nahrungsaufnahme verhindert“ [117].

1.2.2 Pathophysiologie

Der Ileus ist ein lebensbedrohlicher Zustand (Ausnahme: POI), welcher unbehandelt zum septischen Schock/Multiorganversagen führt. Pathogenetisch erfolgt ein Volumen-, Elektrolyt- und Proteinverlust nach „innen“, also in das Darmlumen, in die Darmwand bzw. in die interstitiellen Räume oder nach „außen“ durch Emesis oder Miserere.

Die Gemeinsamkeit aller Ileusformen ist die Stase. Aus dieser entsteht, je nach Lokalisation, eine Kettenreaktion (s. Tabelle 8) [116]:

Tab. 8: Pathophysiologie des Ileus



1.2.3 Symptome

Welche Symptome zu Tage treten und in welchem Ausmaß, ist stark abhängig von der Lokalisation.

Der Dünndarmileus setzt i.d.R. akut ein und weist eine ausgeprägte Symptomatik auf. Zu den häufigsten Symptomen zählen beispielsweise wiederholtes Erbrechen, Krämpfe, ein aufgetriebenes Abdomen, Stuhl- und Windverhalten. Je proximaler die Passagestörung liegt,

desto früher ist das Erbrechen von unverdauter Nahrung zu erwarten, wohingegen Schmerzen sowie eine vermehrte Peristaltik als sekundäre Symptome zu betrachten sind.

Beim distalen Dünndarmileus sind die kolikartigen Schmerzen vorrangig.

Der Dickdarmileus ist initial häufig symptomärmer (Ausnahme bildet der akute Volvulus). Die Symptomatik ist meist unspezifisch. Oftmals ist eine prolongierte Leidensgeschichte mit Veränderung der Stuhlgewohnheiten und zunehmender Obstipation vorangegangen. Als klassische Beschwerden gelten ein meteoritisch geblähtes Abdomen (80 %), Krämpfe (60 %) sowie Stuhl- und Windverhalten (50 %) [113, 115, 118].

1.3 Ileus bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Die Ätiologien der Passagestörungen infolge eines Ovarialkarzinoms sind sehr variabel. Bezüglich des Therapieansatzes ist eine genaue Differenzierung zwischen Obstruktion und Paralyse allerdings unumgänglich. Häufig liegt allerdings ein multifaktorielles Geschehen vor.

Ein funktioneller Ileus kann in dieser Situation z.B. in Folge von:

- Medikamenten, Dauermedikation mit Opioiden, Anticholinergika, Chemotherapeutika (Paclitaxel und platinhaltige Therapeutika)
- Nebenwirkung der systemischen Chemotherapie in Form eines POI
- Darmperforation mit Peritonitis/entzündliche Prozesse
- kleinknotiger Peritonealkarzinose des Darmes
- Infiltration des Mesenteriums
- Aszites
- Hypokaliämie

entstehen.

Ein mechanischer Ileus kann z.B. infolge einer:

- Intraluminalen Obstruktion aufgrund von polypoiden Metastasen oder ringförmige Peritonealmetastasen
- Intramuralen Obstruktion aufgrund von infiltrativen Tumormetastasen in die Dick- bzw. Dünndarmmuskulatur
- Extramuralen Obstruktion aufgrund von Mesenteriumsmetastasen, Netzmetastasen oder postoperativer Bride
- Koprostase
- Verwachsung

entstehen [109, 113].

Wie bereits erwähnt, ist im Gegensatz zu einer primären Darmkrebserkrankung, bei der die Obstruktion meist durch eine intraluminalen Kompression entsteht [119], verursacht der Eierstockkrebs meist eine extrinsische Kompression durch die Tumormasse und vergrößerte Lymphknoten [111]. Dvoretzky et. al beschreiben in ihrer Studie, dass die Obstruktion in 79 % der Fälle multifokal imponiert sowie in 13 % im Dünndarm und seltener mit 8 % im Dickdarm [120].

1.3.1 Diagnostik

Die Diagnose des Ileus wird klinisch gestellt, basierend auf einer gezielten Anamnese und einer differenzierten körperlichen Untersuchung.

Zur Anamnese gehört die Erfragung von:

- Hinweisen auf eine Tumorerkrankung
- Operationen des primären Tumorbefalls (Peritonealkarzinose)
- Voroperationen
- Medikamenteneinnahme
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- Stoffwechselstörungen
- Zeitpunkt der ersten Schmersensationen
- Verlauf und Art der Schmerzen
- Erbrechen
- Stuhlverhalten

Zur körperlichen Untersuchung gehört die Suche nach:

- Narben
- Hernien
- tastbaren Resistenzen
- allgemeinen Krankheitszeichen

Die Palpation und Auskultation sind zentrale Schritte in der Untersuchung. Bei Ovarialkarzinom-Patientinnen mit einer Subileus- oder Ileussympptomatik ist eine gynäkologische und digital-rektale Untersuchung durchzuführen, um Tumormanifestationen sowie Raumforderung oder Blutungen zu detektieren. Bei der Auskultation kann zwischen einer Hyperperistaltik (klingende, hochgestellte Darmgeräusche) beim mechanischen Ileus und der „Totenstille“ beim fortgeschrittenen mechanischen Ileus oder dem paralytischen Ileus differenziert werden [109, 121].

1.3.2 Bildgebung

Die Sonographie spielt besonders im Setting der Notaufnahme durch ihre ubiquitäre Verfügbarkeit eine wesentliche Rolle. Bei geübten Ärzten kann die Ultraschalluntersuchung in der Hälfte der Fälle das CT zur Diagnosestellung ersetzen [122].

Eine Beurteilung der Peristaltik (Pendelperistaltik) und der Darmschlingen (weit gestellt, flüssigkeitsgefüllt) sowie das Auffinden von direkten und indirekten Tumorzeichen (z.B. intraabdominale freie Flüssigkeit) sind möglich [109].

Die Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens ist ebenfalls ein wichtiges und schnell verfügbares diagnostisches Mittel. Sie kann im Liegen oder, falls diese nicht mehr möglich ist, in Linksseitenlage aufgenommen werden.

Zu inspizieren ist dabei:

- die Anzahl und Verteilung der Spiegelbildung (zur Klärung der Ausprägung und Lokalisation des Ileus)
- ob erkennbar freie Luft in den Gallenwegen ist (Gallensteinileus)
- ob Fremdkörper den Darm obstruieren.

Zur genauen Lokationsdiagnostik kann ein wasserlösliches Kontrastmittel, z.B. Gastrografin, verabreicht werden. Beim Verdacht auf einen Dünndarmileus ist eine orale Gabe möglich, ansonsten wird peranal appliziert. Durch die laxierende Wirkung des Kontrastmittels kann es bei einem Subileus in bis zu 85 % zu einer erfolgreichen konservativen Behandlung kommen [109, 121].

Die Abdomenleeraufnahme im Stehen kann in Verbindung mit einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung eine Spezifität von 74 % erreichen [123]. Bei der Röntgenuntersuchung in Linksseitlage ist ein vorherige 15-20minütige Lagerung zu beachten. Freie Luft lässt sich in dieser Position sogar sensitiver bestimmen als im Stehen (96 % vs. 85 %)[124].

Aufgrund der eingeschränkten Sensitivität dieser Röntgenaufnahmen ist ein Hinweis auf die Ursache nicht möglich.

Die Computertomographie erreicht hingegen eine nahezu 100%ige Sensitivität im Nachweis und der Lokalisation der Obstruktion und eine 85%ige Spezifität im Nachweis der Ursache [125].

Laval et al. empfehlen, basierend auf ihrer Übersichtsstudie, bei Patienten mit Peritonealkarzinose und neu aufgetretener Ileussympomatik eine Computertomographie mit Kontrastmittel durchzuführen. Zur Beurteilung der Tumorausdehnung sowie der Prognose, aber auch, um eine absolute Operationsindikation aufgrund einer Ischämie, Perforation oder eines Volvulus ausschließen zu können.

Tumorbedingte Obstruktionen, Leberfiliae, Aszites und Peritonealkarzinose sind nur mit diesen modernen Schnitttechniken zuverlässig darstellbar [109, 121, 126].

1.3.3 Labor

Die Laboruntersuchung ist obligat und beinhaltet folgende Parameter:

- Hämatokrit
- Laktat
- Elektrolyte
- Harnstoff
- Eiweiß
- Säure-Basen-Haushalt

Aufgrund der Pathophysiologie des Ileus ist mit einer starken pathologischen Abweichung der Werte zu rechnen und bedingt eine intensive konservative Korrektur [109].

1.3.4 Therapie

Die maligne Obstruktion stellt selten von Beginn an einen absoluten Notfall dar. Daher sollte dem Patienten Zeit eingeräumt werden, die unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten abzuwägen und sich zu entscheiden. Dabei gilt es, den (radiologischen) Befund und die Prognose zu berücksichtigen. Jedoch birgt die Zeit bis zur chirurgischen Behandlung den ausschlaggebenden Prognosefaktor. Hinterfragt werden sollte jedoch auch, ob der Patient nur im Hinblick auf das Überleben oder auch in Bezug auf die Lebensqualität von der gewählten Therapie profitiert [109, 112, 126].

Mehrfach wurden in Studien prognostische Kriterien definiert. Allerdings konnte bislang keine unabhängige prognostische Signifikanz nachgewiesen werden [110].

Zur Orientierung stehen folgende Kriterien für eine schlechte Operationsprognose:

- fortgeschrittenes Alter
- schlechter Allgemeinzustand
- schlechter Ernährungszustand
- fortgeschrittener Krankheitszustand: diffuse Peritonealkarzinose, Aszites, palpierbare Tumormasse, Knoten im Dünndarm
- Dickdarmobstruktion
- Radiatio des Abdomens/Beckens [126]

Das Therapiemanagement ist, bedingt durch den häufig schlechten Allgemeinzustand, die meist vorangegangenen Chemotherapien und die hohe Morbidität und Mortalität palliativer Operationen, sehr komplex. Wenn der stenosierende Tumor im Bereich des Darmes resezierbar ist, kann eine Operation erwogen werden. Eine Kontinuitätserhaltende Operationstechnik ist prinzipiell wünschenswert. Der Zustand des Darmes (Ödem), der körperliche Zustand sowie das Tumorbefallsmuster haben dabei einen entscheidenden Einfluss. Beim Vollbild des Ileus ist eine erneute Operation meist unumgänglich [109].

1.3.4.1 Konservative Therapie des Ileus

Hauptsächlich wird der funktionelle Ileus primär konservativ symptomatisch behandelt. Eine Ausnahme bildet z.B. der Ileus als Folge einer Darmperforation, welches ein kausalchirurgisches Vorgehen erfordert.

Die konservative Behandlung umfasst folgende Maßnahmen:

- Druckloses Ableiten des Mageninhalts über eine Magensonde
- Volumensubstitution und Elektrolytkorrektur mittels Infusionen: Kalium, Glukose, NaCl, Fructose, Ringer-Lösung u. a.
- Antiemetika (Metoclopramid)
- Abführen mit Hilfe von Klistieren, Darneinläufe, Darmrohr

- Bei einer Obstruktion aufgrund einer Opioidbehandlung sollte eine Änderung der Schmerzmedikation erfolgen oder die Applikationsart angepasst werden. In der Reihenfolge oral -> transdermal -> intravenös/subkutan -> epidural -> intrathekal nimmt die paralyisierende Wirkung ab. Zudem bzw. dementsprechend sind lang wirkende Medikamente bzw. nicht-orale Verabreichungsformen (z.B. Fentanylpflaster) vorzuziehen.
- eine ausgewogene Gabe von aufweichenden und stimulierenden Laxanzien.
- Eine Laxierung mit Hilfe von i.v.-Medikamenten kann in Betracht gezogen werden: Anticholinergika (Neostigmin, Butylskopolamin) oder Prokinetika in hohen Dosen (z.B. Metoclopramid)
- Falls eine stimulierende Behandlung nicht möglich ist, kann zur symptomatischen Behandlung gegen abdominelle Dauerschmerzen, Kolikschmerzen, Übelkeit und Erbrechen folgende Medikation erfolgen: Morphin, Butylskopolamin, Haloperidol und Octreotid,
- Parenterale Ernährung bei Dünndarmobstruktionen (kein routinemäßiger Einsatz) [109, 110, 112]

1.3.4.2 Therapie mechanischer Ileus

Die Patientinnen befinden sich in der Regel, insbesondere beim Vorliegen einer Peritonealkarzinose in einer palliativen Situation. Die Therapie des mechanischen Ileus basiert weitestgehend auf einem chirurgisch therapeutischen Vorgehen [127]. Das Ziel ist die Passagefreiheit wiederherzustellen bzw. die Symptome durch Beseitigung der Stenose(n) zu lindern [10]. Hauptsächlich stehen dafür vier Verfahren zur Verfügung: Stomabildung, Umgehung der Obstruktion, Darmresektion [108] und Platzierung von kolorektalen Stents [119]. Die Operationen sind in der bisherigen Studienlage mit einer hohen Inzidenz von Morbidität (5 bis 90 %) und Mortalität (5 bis 40 %) verbunden [128].

Zu den wichtigsten chirurgischen Komplikationen mit einer Inzidenz zwischen 7-44 % gehören:

- enterokutane oder enterovaginale Fistel
- Anastomoseinsuffizienzen
- Kurzdarmsyndrom
- Wundinfektionen und Sepsis [111]
- Wunddehiszenz
- High output Stoma

- Frühe Restenose
- Kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, tiefe Venenthrombosen, Pulmonalembolie und Pneumonie) [111, 129]

Kann das Ziel nicht erreicht werden, gilt zu versuchen, mit einem minimal-invasiven Vorgehen die bestmögliche individuelle Situation für den Patienten herzustellen [121].

In der Vorbereitung erfolgt die Insertion einer Magensonde zur Druckentlastung und eine substituierende Regulierung der Wasser- und Elektrolythaushaltstörung. Kontrovers wird die Bedeutung von Kortikosteroiden diskutiert. Unbestritten ist die antiemetische und antiinflammatorische Wirkung, jedoch konnte bislang kein Vorteil im Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden [109, 110].

1.) Operation des Dünndarmileus

Die Studienlage ist ungenügend, da aufgrund unterschiedlicher Ileusformen, multipler ätiologischer Ileusfaktoren, heterogener Patientenkollektive und der meist geringen Fallzahlen die Aussagekraft der einzelnen Studien und deren Vergleichbarkeit stark eingeschränkt ist. Daraus resultierend existiert derzeit keine Empfehlung oder ein allgemein akzeptiertes Behandlungsprotokoll. Dies führt wiederum zu einem zögerlichen Therapieansatz oder zum Nihilismus. Nur ca. 1/3 der Patientinnen wird eine Operation angeboten [96].

Bei einem kompletten Dünndarmileus mit Verdacht auf Strangulation oder Ischämie besteht eine absolute Operationsindikation. Der wichtigste Prognosefaktor ist die Zeit. Eine frühe Diagnose und schnelle Intervention kann vor einer Perforation, Peritonitis und Sepsis bewahren, welche mit einer hohen postoperativen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet sind [109, 130].

2.) Operation des Dickdarmileus

Der Dickdarmileus entsteht am häufigsten in Folge einer mechanischen Obstruktion. Das Rektum und das Linkskolon sind überwiegend betroffen.

Ein „kompensierter“ Dickdarmileus ohne Distension des Dünndarms und ohne klinische Symptomatik stellt keine dringliche Operationsindikation dar. Ansonsten sollte eine schnelle Indikationsstellung angestrebt werden.

Bei einer Stenosierung im Rechtskolon ist die Hemikolektomie rechts mit Anastomosierung die wünschenswerte Behandlung.

Bei Stenosierung im Linkskolon ist eine einseitige Resektion mit primärer Anastomosebildung die beste Wahl.

Zwei unterschiedliche Resektionsverfahren werden dabei praktiziert:

- Einzeitige Hemikolektomie links (anteriore Resektion) mit On-Table-Lavage (Irrigation)
- Subtotale Kolektomie mit Ileorektostomie

Vergleichende Studien beschreiben gleichwertige Ergebnisse für diese Operationsmöglichkeiten hinsichtlich der Morbidität, Mortalität, Anastomose-Insuffizienzrate sowie Operations- und Klinikverweildauer [109, 112, 131].

Im stark fortgeschrittenen Stadium der Krebserkrankung stellt die Diskontinuitätsresektion nach Hartmann eine Möglichkeit dar. Sie ist eine schnelle und patientenschonende Operationstechnik, bei der ein Blindverschluss des Enddarms und eine Anlage eines Colostomas erfolgt [109].

1.3.4.3 Therapie des postoperativen Ileus

In 7 % der Fälle muss nach dem Tumordebulking eine Relaparotomie aufgrund eines postoperativen Ileus (POI) erfolgen. Dies ist nach der Peritonitis (65 %) und der Nachblutung (24 %) die dritthäufigste Indikation zur Relaparotomie.

Die Schwierigkeit besteht besonders in der Differenzierung zwischen verlängerter postoperativer Darmatonie und POI und der daraus resultierenden Gefahr, den operationsbedingenden Ileus zu spät zu diagnostizieren.

Die „normale“ postoperative Darmatonie dauert meist zwischen 3-5 Tagen. Bei großen Operationen, wie z.B. dem Tumordebulking im kleinen Becken, ist eine Atoniephase von bis zu 6 Tagen häufiger zu beobachten. Treten nach dem 7. Tag bis zum 30. Tage Ileussympptome

wie Erbrechen, Krämpfe, Meteorismus, Stuhl- und Windverhalten auf, kann von einem POI ausgegangen werden.

Ein POI kann paralytischer, mechanischer oder kombinierter Natur sein:

- Klinisch präsentiert sich der mechanische POI z.B. durch Adhäsionen, Invagination oder eine innere Hernie.
- Der paralytische POI kann sich z.B. bei einer Peritonitis wegen einer Anastomoseinsuffizienz oder einem intraabdominellen Abszess entwickeln. Eine Anastomoseinsuffizienz führt zu einer Relaparotomie mit Resektion und (Neu-)Anlage einer Ileostomie [109, 110].

1.3.4.4 Palliation

Eine erfolgreiche Palliation wird meist definiert als ein Zustand, in dem die Patientin ohne intravenöse Flüssigkeitssubstitution nach mindestens 60 Tagen immer noch in der Lage ist, sich ausreichend oral zu ernähren.

Eine Linderung der Symptome kann in 80-90 % der Patientinnen erreicht werden. Teilweise ist eine postoperative Chemotherapie möglich [132, 133]. Die Hälfte der Patientinnen weist ein Wiederauftreten der Symptome bzw. Reobstruktion innerhalb der ersten 3 Monate auf. Das Vorhandensein von Aszites, palpablen Tumormassen und persistierenden Passagestörungen ist prognostisch ungünstig und i.d.R. mit einem Überleben von weniger als 40 Tagen vergesellschaftet. Im Vergleich ist ein operatives Verfahren hinsichtlich einer prolongierten Symptomkontrolle und einem längeren Überleben dem endoskopischen Eingriff überlegen. Dennoch versterben schließlich fast alle Patientinnen innerhalb von einem Jahr [108, 119, 129, 131, 133].

Für Patienten, die nicht von einer Operation profitieren können bzw. inoperabel sind, gibt es eine Reihe symptomatisch wirksamer Behandlungen wie Rekanalisationsverfahren (v.a. bei distalen Stenosen) und dekompressive Verfahren (v.a. bei proximalen Stenosen) [112].

Rekanalisationsverfahren mittels:

- Laser- und Argonplasmakoagulation
- Metallstents
- Ummantelte Kunststoffstents
- Kombinierte Stents [109]

Durch die endoskopisch geführte Insertion eines Stents wird versucht, die Stenose des Dickdarmileus wieder zu dilatieren. Dies bietet die Möglichkeit einer akuten Entlastung und führt in 70 % der Fälle zum Erfolg. Jedoch kommt es in bis zu 14 % durch den eingebrachten Stent zu einer Perforation. Weitere Komplikationen sind u.a. lokale Schmerzen, Magengeschwüre, gastroösophagealer Reflux und Blutungen. Die Stent-Insertion ist zudem normalerweise nur als vorübergehendes palliatives Verfahren gedacht. Besonders zu beachten ist, dass das typische Szenario des Ovarialkarzinoms ein multifokales Auftreten von Stenosen bzw. das Auftreten einer Peritonealkarzinose ist, welches eine Kontraindikation des Metallstents darstellt [110, 112].

1.3.5 Kurzdarmsyndrom

Auf Grund der häufig vorhandene Peritonealkarzinose erfolgen massive Resektionen. Bei der (En-bloc-) Resektion des Dün- und Dickdarms kommt es konsekutiv zu einer Kurzdarmsymptomatik [134]. Besonders die Verkürzung des Dünndarms kann zu einer Malabsorption führen. Wenn eine intestinale Dysfunktion mit einer signifikanten Malabsorption der Macro- und Micronutrition vorliegt, spricht man von einem Kurzdarmsyndrom „short-bowel-syndrome“ (SBS) [135].

Häufig ist das Kurzdarmsyndrom mit folgenden Symptomen assoziiert:

- Diarrhoe mit beschleunigter Darmpassage
- Fettstühle
- Gewichtsverlust
- Exsikkose
- Mangelernährung
- Unspezifische dyspeptische Beschwerden [136]

Weitere klinische Auswirkungen sowie klinische Symptome der resultierenden Mangelerscheinungen sind in Tabelle 9 aufgeführt:

Tab. 9: Klinik des Kurzdarmsyndroms [136]

Malassimilation mit Diarrhö und Dehydratation (osmotisch durch Kohlenhydrat-Malassimilation, Steatorrhö durch Lipidmalassimilation aufgrund von Inaktivierung von Pankreasenzymen, durch gastrale Hyperazidität und Gallensäureverlustsyndrom durch verminderte ileale Rückresorption)

Gewichtsverlust

Vitaminmangel (insbesondere A, D, E, K, Folsäure)

Elektrolytmangel (Kalium, Kalzium, Magnesium)

Mangel an Spurenelementen (Eisen, Zink, Selen, Kupfer)

Symptome von Mangelerscheinungen: Anämie, Tetanie, Nachtblindheit, Ekzeme, Osteoporose

Laktoseintoleranz (Verlust der intestinalen Laktase)

Cholelithiasis (durch Gallensäureverlust)

Nephrolithiasis (Hyperoxalurie)

Dyspepsie, gastrale Hyperazidität (fehlende hormonelle Inhibierung der Säuresekretion)

Flatulenz, Meteorismus (bakterielle Fehlbesiedlung des Restintestinums)

Neurologische Störungen (D-Laktazidose)

Thrombophilie und Katheterthrombosen

Katheterinfektion, Septikämie, Endokarditis, Sepsis

Die Dünndarmlänge bei Erwachsenen liegt zwischen 300 bis 800 cm. Demzufolge ist es wichtig, dass von den Operateuren nicht nur die Länge des Resektats beurteilt wird, sondern auch die verbliebene Restdünndarmlänge ab dem Treitz-Band [135, 137]. In der Literatur werden unterschiedliche Restdünndarmlänge beschrieben, bei denen die Gefahr besteht, ein Kurzdarmsyndrom auszubilden. Meistens befindet sich die Range zwischen 200-180 cm [136-138]. Aufgrund einer Möglichkeit zur Kompensation durch verbliebenen Dickdarm wurde in dieser Studie das Kurzdarmsyndrom ab einer Länge < 180 cm definiert.

Das Kurzdarmsyndrom führt häufig zum Darmversagen, also zu einem Zustand, bei dem die Magen-Darm-Funktion nicht in der Lage ist, eine ausreichende Nährstoff- und Hydrationszufuhr aufrechtzuerhalten. Die postoperativ verbleibenden Dünndarmlänge ist dabei entscheidend für die Entstehung eines Kurzdarmsyndroms, ob die Darmfunktion erhalten bleiben kann oder die Notwendigkeit einer parenterale Ernährung besteht [135].

Tab. 10: Spurenelement-/Vitaminmangel: klinische Symptome [136]

Kupfer	Neutropenie, Anämie, erniedrigter Caeruloplasminspiegel, filziges Haar, gestörte zentralnervöse Entwicklung
Zink	Nasolabiale und perineale Dermatitis, Alopezie, reduzierte T-Zell- Funktion, erniedrigte alkalische Phosphatase
Chrom	Glukoseintoleranz, periphere Neuropathie
Selen	Myalgie, Kardiomyopathie, erniedrigte Glutathionperoxidase
Molybdän	Tachykardie, Tachypnoe, zentrale Skotome, Reizbarkeit, niedriger Harnsäurespiegel
Essenzielle Fettsäuren	Ekzematoide Dermatitis
Vitamin A	Nachtblindheit, beeinträchtigte Adaptation an Dunkelheit
Vitamin E	Gangstörung, Ataxie, Tremor, gestörte Koordination, psycho-motorische Defizite, Muskelschwäche, Pyramidenbahnzeichen, Hypalgesie, Dysarthrie, Pigmentdegeneration der Retina, erhöhte Hämolyse neigung der Erythrozyten
Biotin	Schuppige Dermatitis, Glossitis, Alopezie, unspezifische Symptome wie Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Depression
Vitamin B ₁	„Trockene Form“: Polyneuritis, Atrophie der Extremitätenmuskulatur „Feuchte Form“: Ödeme, Tachykardie, Herzinsuffizienz „Zentrale Form“: Wernicke-Enzephalopathie, Ataxie, organisches Psychosyndrom
Vitamin B ₁₂	Megaloblastäre, perniziöse Anämie, Glossitis, Blässe der Haut und Schleimhäute, Schwäche, Müdigkeit, Parästhesien, Polyneuropathie, funikuläre Myelose

1.3.6 Ernährung

Mangelernährung tritt als Begleiterscheinung bei 40 % bis 80 % der Krebspatienten ein. Die Kachexie wird mit einer verminderten Lebensqualität und einer Verschlechterung der Prognose bis hin zur Hauptursache für Morbidität und Mortalität assoziiert [139, 140].

Dekompressive Therapie mittels:

- Nasogastrischer Sonde
- Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)

Beim Dünndarmileus kann der Patientin mit einer **nasogastrischen Sonde** eine hochkalorische und vitaminreiche (enterale) Ernährung und eine Druck- bzw. Sekretentlastung ermöglicht werden. Jedoch ist die Behandlung mit großen Unannehmlichkeiten, wie physische und psychische Belastung für die Patienten und einer Reihe von Komplikationen verbunden.

Dementsprechend ist sie als eine vorübergehende Maßnahme zur Verringerung der Magenversteifung anzusehen.

Für eine kontinuierliche Drainage ist die Gastrostomie zur Dekompression des Gastrointestinaltrakts toleranter. Die Einführung der **perkutanen endoskopischen Gastrostomie** (PEG) kann bei leichter Sedierung und Lokalanästhesie unter endoskopischer oder sonographischer Sicht mittels Schlauch durch die Bauchdecke erfolgen.

Eine Kontraindikation ist bei portaler Hypertonie, großem Aszitesvolumen und einem Risiko für systemische Blutungen gegeben. Eine relative Kontraindikation sind frühere multiple Bauchoperationen, Karzinomatose, Kolostomien und Bauchgeschwüre, die offen und infiziert sind. Wie oben beschrieben, ist somit diese Option für einen großen Teil des klassischen Ovarialkarzinompatientinnen nicht optimal.

Für ausgewählte Patienten kann nach der Platzierung von PEG-Röhrchen eine Chemotherapie durchgeführt werden [108, 109, 111, 112].

Für Patientinnen im inoperablen, terminalen Zustand bietet die PEG jedoch eine Verbesserung der Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen sowie die empfundene Lebensqualität, z.B. durch die Chance der Geschmacksempfindung bei Nahrungsaufnahme [141].

Zudem ergaben neue Studien, dass Somatostatin-Analoga insbesondere die Gabe von Lanreotide bei Symptomverschlechterung Linderung schaffen kann. Zudem wurde eine verbesserte Lebensqualität für die Patientinnen und ihre Angehörigen festgestellt [142].

Patienten profitieren, wann immer möglich, deutlich mehr von der enteralen Ernährung als von der **totalen parenteralen Ernährung** (TPN). TPN ist mit einem erhöhten Risiko für Infektionskomplikationen verbunden. Die Arbeitsgruppe National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und die American Society of Parenteral Nutrition sprechen sich ausdrücklich gegen die routinemäßige parenterale Ernährung bei fortgeschrittenen Krebserkrankung aus [139]. Eine Ausnahme bildet dabei die Gruppe der Ileus-Patienten, die von einem längeren Überleben durch heimparenteraler Ernährung profitieren [143].

Tab. 11: Probleme und Komplikationen während der heimparentalen Ernährung [136]

Komplikationen	Beispiel Konsequenz
Infektiöse Komplikation	Infektion, Bakteriämie, Sepsis, antibiotische Therapie, ggf. Hospitalisierung, Antibiotikumblock, Katheterwechsel
Katheterdefekt	Katheterwechsel, ggf. Hospitalisierung
Stoffwechselstörung	Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH), Cholestase, Leberfibrose, Leberzirrhose, Vitamin- und Spurenelementdefizit, Osteoporose
Weitere Komplikationen	Psychische und soziale Probleme (Berufsleben, Sexualität), Neurologische Krankheitsbilder

2 Zielsetzung der Arbeit

Der Ileus ist die häufigste Todesursache bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom [112]. Jedoch hat das Ovarialkarzinom eine sehr geringe Inzidenz und dementsprechend eine limitierte Studienlage. Ein Fokus auf diese Erkrankung ist jedoch wichtig, da sie die höchste Letalitätsrate aller gynäkologischen Malignome hat.

Die Behandlungsoptionen des Ileus sind stark eingeschränkt. Die beginnende Darmobstruktion wird meist konservativ behandelt. Bei kompletter Darmobstruktion scheitern konservative Behandlungen in der Regel oder führen nach kurzer Zeit zur Reobstruktion [144]. Weder für das operative, noch für das konservative Vorgehen existieren eindeutige Empfehlungen. Die Studie evaluiert den operativen und klinischen Outcome in dieser hoch palliativen Situation.

Ziel ist, das bisher größte in der Literatur existierende Patientenkollektiv von palliativ operierten Ovarialkarzinom-Patientinnen mit mechanischem Ileus retrospektiv zu analysieren.

Hypothese:

Eine Ileusoperation mit konsekutivem funktionellen oder anatomischen Kurzdarmsyndrom bei Ovarialkarzinompatientinnen ist im Rahmen einer palliativen Operation im Rezidiv durchführbar. Die operationsassoziierte Morbidität ist gegeben, jedoch lebt ein Großteil der Patientinnen länger als 30 Tage. In einigen Fällen ist sogar eine Anschlusstherapie möglich. Im Gegensatz zu früheren Annahmen stellt diese operative Therapie eine Option im Rahmen der palliativen Ileustherapie dar.

3 Material und Methoden

3.1 Material Datenerhebung

Für die Studie erfolgte eine retrospektive Auswertung der letzten 10 Jahren (gesucht wurde 2007-27.4.2017). Analysiert wurden alle Ileus-Operationen beim Ovarialkarzinomrezidiv, welche an der Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie am Campus Virchow Klinikum durchgeführt wurden. Daraus ergab sich ein Patientenkollektiv von 123 Patientinnen. Zudem konnten aus dem Imperial College London (Direktor: Fr. Prof. Dr. Christina Fotopoulou) 26 weitere Patienten eruiert werden.

Die Genehmigung wurde von der zuständigen Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin erteilt (Nr.: EK207/2003). Die Aufklärung und schriftliche Einwilligung aller teilnehmenden Patientinnen erfolgten im Rahmen der präoperativen Vorbereitung als Teil des TOC-Projektes.

Die Patientenselektion erfolgte aus dem Krankenhausinformationssystem „SAP-ERP Enterprise Resource Planning“ (Copyright 1993-2014 SAP AG), welches nach dem ICD-10-Code C56 (Bösartige Neubildung des Ovars) in Kombination mit K56 oder K91.2 durchsucht wurde.

ICD steht für „Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*). Sie wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegeben. Die aktuelle, international derzeit gültige Ausgabe ist ICD-10:

Tab. 12: K56 und K91.2 [145]

K56:	Sonstige Krankheiten des Darmes
K56.0	paralytischer Ileus
	Paralyse: Darm Paralyse: Intestinum Paralyse: Kolon
K56.2	Volvulus

	Achsendrehung Kolon oder Intestinum Strangulation Kolon oder Intestinum Torsion Kolon oder Intestinum
K56.4	sonstige Obturation des Darmes
	Enterolith Impaktion: Kolon Impaktion: Kot Kotstein
K56.5	Intestinale Adhäsionen (Briden) mit Obstruktion
	Bridenileus Peritoneale Adhäsionen mit Darmverschluss
K56.6	Sonstige und nicht näher bezeichnete intestinale Obstruktion
	Enterostenose Obstruktionsileus o.n.A. Okklusion Kolon oder Intestinum Stenose Kolon oder Intestinum Strikturen Kolon oder Intestinum
K56.7	Ileus, nicht näher bezeichnet
K91.	Krankheiten des Verdauungssystems nach medizinischen Maßnahmen, anderenorts nicht klassifiziert
K91.2	Malabsorption nach chirurgischem Eingriff, anderenorts nicht klassifiziert. Syndrom der blinden Schlinge nach chirurgischem Eingriff

Bei den 149 Patientinnen erfolgte die Analyse der Arztbriefe, der OP-Berichte, der Berichte der Tumorkonferenz sowie der anderen verfügbaren Informationen wie z.B. pathologische Befunde oder die Pflegedokumentation. Zudem wurden zur Vervollständigung der Daten die entsprechenden Hausarztpraxen kontaktiert. Ebenfalls wurden zur Komplettierung des Sterbedatums die Datenbank des Charité Comprehensive Cancer Centers (CCCC) abgefragt.

Folgende Variablen wurden insgesamt erfasst:

- Geburtsdatum
- ECOG/Karnofsky zum Zeitpunkt der Ileus-OP
- Grading
- Datum der Ileus-OP, Todestag bzw. letzter follow-up
- Datum der initialen Diagnose
- Anzahl der Voroperationen

- Anzahl der vorangegangenen Chemotherapielinien
- Anzahl der targeted/Immuntherapien
- Datum der letzten Chemotherapie vor der Ileus-OP
- Restdarmlänge des Dünndarms nach der Ileus-OP
- Stoma-Typ
- Anzahl der Anastomosen
- Art der Darmresektion
- Zusätzliche Resektionen
- Morbidität der Ileus-OP und Komplikationen nach Clavien Dindo Klassifikation
- Datum der nachfolgenden Chemotherapie
- totale parenterale Ernährung
- Größe des makroskopischen Tumorrests bei der Primär- und Ileus-OP.

Es erfolgte zusätzlich ein Abgleich der selektierten Fälle mit den Daten des TOC (Tumorbank Ovarian Cancer, Leitung: Prof. Dr. med. J. Sehouli und PD Dr.med. E.I. Braicu). Als multizentrisches, internationales Projekt zur „standardisierten Tumorasservierung und Datendokumentation für Patientinnen mit Ovarialkarzinom“ stellt sie die größte Tumorbank für Ovarialkarzinom in Europa dar [146]. Bei 45 Patienten des Kollektivs konnten die Daten erweitert werden. Perioperativ wurden durch die Mitarbeiter des TOCs Gewebeproben gesammelt, Daten dokumentiert und per Interview mit dem Operateur erhoben.

Folgende Parameter wurden in die Studie mitaufgenommen:

- Histologie
- Operationsdauer
- Tumorbefallsmuster
- Befallmuster (IMO)
- präoperativer CA-125-Wert
- BRCA-Mutations-Analyse
- Fernmetastasen
- FIGO-Klassifikation
- Aszites.

Nach der ausführlichen Sichtung erfolgte eine Selektion nach dem Kriterium chirurgisch oder konservativ behandelt. Innerhalb der Studie wurden lediglich die Fälle beurteilt, bei welchen eine chirurgische Intervention erfolgte.

Ein weiteres Ausschlusskriterium war die Primäroperation. Aufgrund der Fokussierung auf die Palliativsituation wurden Fälle, bei denen eine Primäroperation zugrunde lag, nicht mehr berücksichtigt.

3.2 Literaturrecherche

Zur Literaturrecherche wurde v.a. die PubMed-Datenbank, google scholar sowie die Bibliothek der Charité Virchow Klinikum verwendet. Zur Suche in elektronischen Datenbanken wurden besonders diese Stichwörter, u.a. als MeSH-Abfrage aufgerufen: “ovarian cancer“, “ovarian neoplasms“, „ileus“, „obstruction“ und “palliative surgery“. Aus den daraus resultierenden Studien wurde die relevante weiterführende Literatur ebenfalls gesichtet.

3.3 Methodik der erfassten Variablen

Festlegung des Datums

Das Geburts- und Operationsdatum konnten für alle Fälle konkret eruiert werden.

Bei der initialen Diagnose sowie der prä- und postoperativen Chemotherapie fanden Tag, Monat und Jahr des Ereignisses Berücksichtigung. Falls sich lediglich die Angabe des Monats gewinnen ließ, wurde entsprechend der erste des jeweiligen Monats definiert.

ECOG-Status/Karnofsky-Index

Die Angaben zum ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) bzw. Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Ileus-Operation wurde den Patientenakten entnommen. Um eine statistische Auswertung zu ermöglichen, wurde der “performance status“ Karnofsky in den ECOG-Status transferiert.

Tabelle 13 : ECOG- und Karnofsky-Status [147]

Grad 0	keinerlei Beschwerden oder Anzeichen der Krankheit (Karnofsky 100%) minimale Symptome, normale Aktivität (Karnofsky 90%)
Grad 1	Symptome erkennbar, Aktivitäten unter Anstrengung möglich (Karnofsky 80%) deutliche Symptome, Selbstversorgung möglich, Arbeit und Aktivität nicht (Karnofsky 70%)
Grad 2	Hilfestellung erforderlich, Selbständigkeit noch weitestgehend vorhanden (Karnofsky 60%) Regelmäßige Hilfestellung und medizinische Versorgung erforderlich (Karnofsky 50%)
Grad 3	Behindertenstatus, qualifizierte Hilfe erforderlich (Karnofsky 40%) Schwerbehindertenstatus, Hospitalisation (Karnofsky 30%)
Grad 4	schwerstkrank, intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich (Karnofsky 20%) moribund, schnelle und unaufhaltbare Verschlechterung (Karnofsky 10%)
Grad 5	Tod (Karnofsky 0%)

Klassifizierung

Zur Einteilung des Ovarialkarzinoms wurde das Staging per FIGO-Klassifikation (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) [12], das Grading und die Histologie betrachtet.

Aufgrund der retrospektiven Auswertung der letzten 10 Jahre ist eine heute gängige Einteilung in high-grade und low-grade nicht möglich. Die früher übliche histologische Grading-Einteilung fand daher Gebrauch: G1 (gut differenziert), G2 (mäßig differenziert) und G3 (schlecht bis undifferenziert) [148].

Anzahl der Voroperationen, Chemotherapie, targeted Therapie und Rezidive

Es wurden alle mit dem Ovarialkarzinom zusammenhängenden Operationen, Therapien und Rezidive eingerechnet. Operationen, Chemotherapien und Rezidive, die in einem anderen Zusammenhang erfolgten, wurden nicht berücksichtigt. Zudem wurden evtl. notwendige Nachoperationen zu der zugehörigen „Hauptoperation“ gezählt und nicht einzeln bewertet.

Platinsensitivität

Platinsensitiv wurde festgelegt, wenn das Zeitintervall zwischen der letzten vorangegangenen platinhaltigen Chemotherapie und dem Zeitpunkt des Rezidivs bzw. der Ileus-Operation mehr als sechs Monate betrug. Als „platinresistent“ galt das Rezidiv, wenn der Zeitraum kleiner als sechs Monate war.

Resektionsart

Bei dem Patientenkollektiv ergaben sich folgende Einteilung der Dünndarmresektionen:

- Jejunum
- Ileum
- Ileocoecal
- Jejunum partial
- Ileum partial

Zur verbesserten Auswertbarkeit der Daten wurden daraus drei Gruppen gebildet:

- Keine Resektion am Dünndarm erfolgt
- Ileum (Ileum + Ileocoecal + Ileum partial)
- Jejunum (Jejunum + Jejunum partial)

Bei den Dickdarmresektionen ergab die Erhebung folgende Einteilung:

- Totale Kolektomie
- Subtotale Kolektomie
- Rechte Hemikolektomie
- Linke Hemikolektomie
- Kolon transversum
- Rectum
- Sigma
- Rectosigmoid

Aufgrund der uneinheitlichen Differenzierung in der Dokumentation wurde totale und subtotale Kolektomie zu einer Kategorie zusammengefasst.

Dünndarmlänge

Bei der Erhebung wurde die genaueste Angabe der verbliebenen Restdarmlänge nach der Ileus-Operation dokumentiert.

Daraufhin erfolgte eine Kategorisierung in:

- Restdünndarm < 180 cm
- Restdünndarm > 180 cm
- keine Dünndarm-Resektion erfolgt
- Restdünndarmlänge nicht bekannt

Eine Dünndarmlänge < 180 cm wurde in dieser Untersuchung als Kurzdarmsyndrom gewertet.

Zusätzliche Resektionen

Es wurden alle zusätzlich zur Darmresektion getätigten Resektionen erfasst. Eine genauere Betrachtung und Selektion in die Kategorien

- Uterus + Adnexen
- Lymphknoten pelvin und paraaortal
- Peritoneum und
- Omentum

schloss sich an.

Stoma-Typ

Erhoben wurden alle angewandten Stomatypen. Eine genauere Einteilung in Dünndarm- bzw. Dickdarmsstoma-Typ folgte anschließend.

Tumorbefallsmuster, Befallsmuster (IMO) und Fernmetastasen

Perioperativ wurden die Daten per Interview mit dem Operateur erhoben.

Alle makroskopisch befallenen Organe wurden dokumentiert. Ein Teil des Intraoperativen Mappings des Ovarialkarzinoms („IMO“) ist die Beschreibung des Befallsmusters bzw. der Tumorausbreitung. Dafür erfolgt die Einteilung des Operationssitus in 3 Etagen (A, B, C) und insgesamt in neun gleichgroße Felder (A1-3, B1-3, C1-3) [146].

Morbidität und Komplikationen nach Clavien Dindo Klassifikation

Analysiert wurden alle vorhandenen Dokumentationen und alle im Rahmen der Ileus-Operation nötigen Interventionen bis zu 30 Tagen postoperativ.

Gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation folgte die Einteilung der Komplikationen. Einen Überblick verschafft die Tabelle 14.

Eine genauere Betrachtung erfolgte bei einem Clavien-Dindo Grad > III.

Tab. 14: Clavien-Dindo-Grading [149]

Grad	Definition
I	jede Abweichung vom normalen p.o. Verlauf, keine Intervention nötig
II	pharmakologische Behandlung, Bluttransfusion, parenterale Ernährung nötig
III	chirurgische, endoskopische und radiologische Intervention nötig
IIIa	ohne Vollnarkose
IIIb	mit Vollnarkose
IV	lebensbedrohliche Komplikation, intensivmedizinische Behandlung nötig
IVa	Single Organversagen (z.B. Dialyse)
IVb	Multiorganversagen
V	Tod des Patienten

Todesdatum und Follow-up

Der aktuelle Gesundheitszustand bzw. das Todesdatum wurden, falls nicht vollständig vorhanden, bei den Hausärzten, Hospizen oder Angehörigen zusätzlich nachrecherchiert. Zur statistischen Auswertung und genaueren Analyse erfolgt zudem eine postoperative Einteilung in:

1. 30 Tage überlebt
2. 6 Monate überlebt
3. 12 Monate überlebt
4. 18 Monate überlebt

Der Nachbeobachtungszeitraum wurde am 11.06.2020 beendet.

3.4 Statistik

Zur Datenerfassung des Patientenkollektivs wurde Microsoft Office Excel Version 16.15 (Copyright 2008 Microsoft Corporation) verwendet. Zur statistischen Auswertung der Daten wurde die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 25 und 26 (Copyright 1989-2017 IBM Corporation) genutzt. Zur Erstellung der Graphiken und Tabellen wurde ebenfalls IBM SPSS verwendet oder Pages Version 7.1.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war v.a. eine explorative Analyse der Daten möglich. Durch Missing Data konnten nicht immer alle Patientinnen in die Berechnung mit einbezogen werden. In diesem Falle wurde immer die Anzahl der statistisch auswertbaren Fälle mitangegeben und berücksichtigt.

Statistisch wurden überwiegend deskriptive Verfahren eingesetzt. Mit der univariante Auswertungsstatistik für die verschiedenen Variablen wurden Häufigkeiten und Verteilung sowie Mediane und Mittelwerte berechnet. In bestimmten Zusammenhängen wurde die Streuung mit der 25. und 75. Perzentile angegeben.

Mit Hilfe von Kreuztabellen wurden statistische Zusammenhänge überprüft. Durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson mittels p-Wert die zweiseitige Signifikanz des Zusammenhangs berechnet.

Statistisch signifikant wurden p-Wert ab $< 0,05$ gewertet.

Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Überlebenszeitanalyse verwendet. Hierbei werden Zeitintervalle bis zum Todeszeitpunkt bzw. bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit analysiert. Zudem werden die Auswirkung bestimmter Gruppenmerkmale auf den Verlauf betrachtet.

Das Versterben einer Patientin stellt immer ein unzensiertes Ereignis dar. Zur Auswertung der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde der Kaplan-Meier-Schätzer verwendet. Es wurden immer der Median und das 95%-Konfidenzintervall berechnet.

Beim Extremgruppenvergleich ist jeweils ist das Signifikanzniveau mittels p-Wert angegeben. Bei nominalen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet bzw. der exakte Fischer-Test verwendet. Lag eine ordinale Skalierung vor, wurde mit Hilfe des Kendalls Tau b gerechnet bzw. bei kontinuierlichen ordinalen Daten mit Mann-Whitney-U-Test.

Zur genaueren Betrachtung einiger Zusammenhänge wurden logistische Regressionen mit binären Outcomes berechnet. Anhand der Ergebnisse konnten die Odds-Verhältnisse von jeder unabhängigen Variablen im Modell geschätzt werden.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In die endgültige Auswertung konnten 87 Patientinnen miteinbezogen werden, die aufgrund eines Ovarialkarzinomrezidivs eine chirurgische Intervention zur Behebung der Ileussympomatik erhielten.

Zum Zeitpunkt der Ileus-Operation war das **mediane Alter** bei 57 Jahren. Die jüngste Patientin war 24 Jahre, die Älteste war 88 Jahre alt.

Die **histologische Tumorbestimmung** konnte in 83 Fällen ausgewertet werden. Die Einteilungsmöglichkeit war serös, muzinös, endometrioid, undifferenziert, klarzellig, gemischt, seromuzinös. In unserem Patientenkollektiv gab es 91,6 % seröse, 6,0 % muzinöse und 2,4 % gemischte Ovarialkarzinome. In der Literatur ist das seröse epitheliale Ovarialkarzinom meist mit einer Häufigkeit um 75 % angegeben [11], was den hier vorliegenden Werten annäherungsweise entspricht.

Das **FIGO-Stadium bei Erstdiagnose** befand sich nur bei knapp 4 % der Patientinnen < FIGO III. Somit ist im Gros der Fälle eine peritoneale Ausbreitung über das kleine Becken hinaus oder eine retroperitoneale Lymphknotenmetastasierung erfolgt. Die meisten Patientinnen (64,2 %) waren im FIGO IIIc-Stadium. 50% der Patientinnen mit FIGO IV lebten länger als 6 Monate. Zudem wurden 66,7 % mit dem **Differenzierungsgrad G3** eingestuft (s. Abb. 1).

Bei 68 Patientinnen konnte der **ECOG** (Eastern Cooperative Oncology Group) ausgewertet werden. 39,7 % der Patientinnen befanden sich in der Einstufung Grad I, 27,9 % der Patientinnen lagen bei Grad II. Demzufolge in einem relativ akzeptablen körperlichen Zustand (s. Abb. 2).

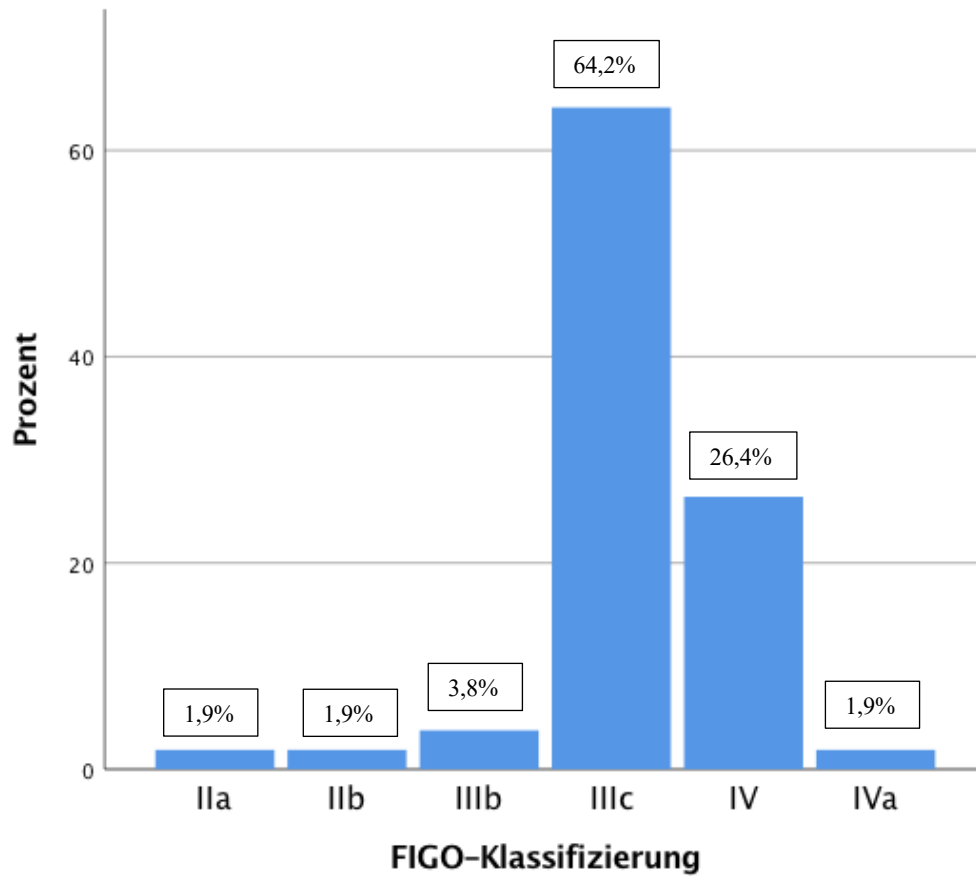


Abbildung 1: Balkendiagramm Verteilung FIGO-Stadium innerhalb der Kohorte

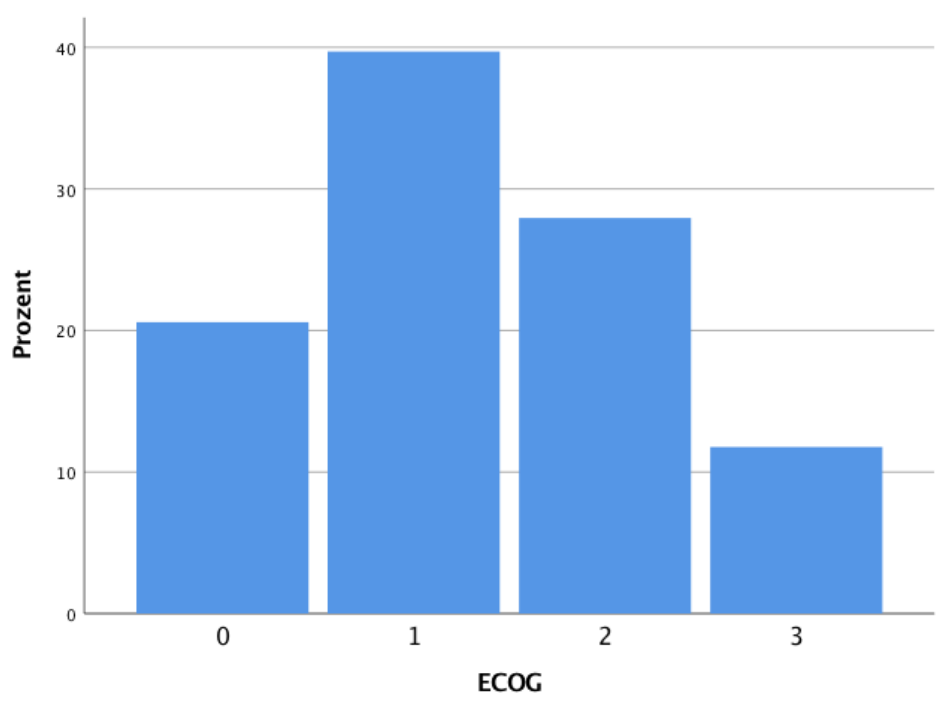


Abbildung 2: Balkendiagramm Verteilung ECOG-Stadium innerhalb der Kohorte

Zur besseren Übersichtlichkeit sind die Patienten-Charakteristika in Tab. 15 noch einmal aufgeführt.

Tab. 15: Charakteristika des Patientenkollektivs

Charakteristika	Median in Jahren	(min-max in Jahren)
Alter bei Erstdiagnose	53	(22-87)
Alter bei OP	57	(24-88)
Alter am Todestag (n = 76)	59	(26-88)
	Häufigkeit	Gültige Prozente
Histologie (n = 83)		
serös	76	91,6%
muzinös	5	6,0 %
gemischt	2	2,3%
Differenzierungsgrad		
G1	8	9,2 %
G2	14	16,1 %
G3	58	66,7%
Nicht bekannt	7	8,0 %
FIGO (n = 53)		
IIa	1	1,9 %
IIb	1	1,9 %
IIIb	2	3,8 %
IIIc	34	64,2 %
IV	14	26,4 %
IVa	1	1,9 %
ECOG (n = 68)		
0	14	20,6 %
1	27	39,7 %
2	19	27,9 %
3	8	11,8%
Aszites (n = 44)		
kein	25	56,8 %
< 500 ml	11	25,0 %
> 500 ml	8	18,2 %

Bei knapp 13 % der Patientinnen wurden **Fernmetastasen** dokumentiert, welche v.a. in der Lunge, als maligner Pleuraerguss, im Gehirn, in der Haut, intrahepatisch oder im Magen zu finden waren.

Die Anzahl der **Voroperationen** war mindestens eine und maximal 7. Dabei war eine vorangegangene Operation mit 69 % am häufigsten durchgeführt wurden, gefolgt von zwei Voroperationen mit 20,7 %.

Die Patientinnen hatten in 27 Fällen (31 %) bereits eine **Chemotherapie** vor der Ileusoperation erhalten. 23 % hatten bis zwei Therapielinien absolviert. Die Range lag bei 0 bis 7 Chemotherapien. Zudem verabreichte man 42,5 % Patientinnen eine **zielgerichtete Therapie bzw. Immuntherapie**. 27 Patientinnen hatten dabei eine, 10 Patientinnen zwei Therapien abgeschlossen.

Während der Operation wurden bis zu 4 **Anastomosen** gebildet. In der deutlichen Mehrzahl der Fälle wurde keine Anastomose durchgeführt, sondern ein endständiger Anus praeter angelegt, bei 18,4 % der Operationen wurde eine Anastomose notwendig. 8 % wurden zwei und bei einer Patientin wurden vier Anastomosen gebildet.

Bei fortgeschrittenem Stadium der Ovarialkarzinompatientinnen kommt es in der Regel zu radikalen multiviszeralen Operationen. Diese Primäroperation ist in allen Fällen bereits erfolgt, da in dieser Studie die Rezidivsituation betrachtet wurde. Dennoch kam es bei den ausgewerteten Ileusoperationen zu **weiteren Resektionen**. Dabei wurde in 21 % das Peritoneum, in 18 % das Omentum, in 9 % der Uterus und die Adnexe sowie in 8 % die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten operativ entfernt. Bei 23 Patientinnen erfolgten andere zusätzliche Resektionen im 1 % Bereich.

Insgesamt befanden sich 34,5 % der Patientinnen in einem **platinsensiblen**, 48,3 % in einem platinresistenten Status. In 17,2 % der Fälle konnte die Platinsensitivität nicht ausgewertet werden.

4.2 Operations-Analyse

4.2.1 Erstdiagnose

Das Zeitintervall von der initialen Ovarialkarzinom-Diagnose bis zur Ileusoperation lag im Median bei 26,2 Monaten (797 Tagen). Bei 20,7 % der Patientinnen bestand die Diagnose bereits über 60 Monate. 3,4 % der Patientinnen hatten die initiale Diagnose vor weniger als 4 Wochen. Der Median des Alters bei Erstdiagnose lag bei 53 Jahren.

4.2.2 BRCA

Der BRCA Status konnte in der hier vorliegenden Analyse nur selten ermittelt werden. Dies könnte unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass die genetische Testung nicht über den gesamten Untersuchungszeitraum dieser Arbeit von der Leitlinie empfohlen wurde. In 5 Fällen wurde auf eine somatische BRCA1- und BRCA2-Mutation, in 7 Fällen auf eine genomische BRCA1- und BRCA2-Mutation untersucht. Somatische Mutationen traten nicht auf. Jeweils einmal wurde eine genomische BRCA1- und BRCA2-Mutation gefunden.

4.2.3 Tumorrest

Als etablierter Prognosefaktor und entscheidender Faktor ab Stadium III [46] wurde der Tumorrest bei der Erst-Operation analysiert (n = 38).

Makroskopische Tumorfreiheit konnte bei 60,5 % der Patientinnen erreicht werden. Bei weiteren 26,3 % konnte ein Tumorrest < 1cm und bei 13,2 % > 1cm operiert werden.

Die Resttumorgröße bei der Primäroperation hatte keine statistisch ersichtliche Signifikanz in Bezug auf die postoperative Dünndarmlänge nach der Ileusoperation, den operierten Stoma-Typ oder die Mortalität.

Bei 78 % (n = 68) der Patientinnen lagen eindeutige Daten zum Tumorrest bei der Rezidivoperation vor. Nahezu die Hälfte der Patientinnen (48,5 %) konnten (erneut) makroskopisch tumorfrei operiert werden. Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zum 30-tägigen-Überleben.

4.2.4 CA125

Der präoperative CA125 Wert konnte bei 38 Patientinnen ermittelt werden und lag im Median bei 254,50 U/ml (Perzentil 25/75: 81,82/931,35 U/ml).

Tab. 16: Operationsassoziierte Daten

	Median	Min	Max
OP-Dauer min (n = 43)	250	126	678
CA125 präop U/ml (n = 38)	254,50	6	21000
Mortalität	Häufigkeit	Prozente	
lebend	80	92,0 %	
verstorben	6	6,9 %	
unbekannt	1	1,1 %	
Tod innerhalb 6 Monate			
lebend	47	54,0 %	
verstorben	37	42,5 %	
nicht auswertbar	3	3,4 %	
Dünndarmrestlänge			
< 180 cm	40	46 %	
> 180 cm	16	18,4 %	
keine Resektion	6	6,9 %	
unbekannt	25	28,7 %	
TPN			
Ja	36	41,4 %	
Nein	46	52,9 %	
Unbekannt	5	5,7 %	
Tumorrest makroskopisch Primär-OP (n = 38)			
0	23	60,5 %	
< 1 cm	10	26,3 %	
> 1 cm	5	13,2 %	

4.2.5 Operationsdauer

Die genaue Operationsdauer konnte bei 43 Patientinnen ermittelt werden und betrug im Median 250 min (Perzentil 25/75: 190/325), wobei 126 min die kürzeste und 678 min die längste Operationsdauer darstellten.

Die Operationsdauer wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat nach Pearson auf einen Zusammenhang bezüglich der Mortalität, der Morbidität, des Stomatyps, Resektionsart, totale parenterale Ernährung bzw. der FIGO-Klassifizierung, ECOG und des Gradings überprüft. Es ergab sich in den Kategorien allerdings keine statistische Signifikanz.

4.2.6 Aszites

Bei der Hälfte der Patientinnen (n = 44) konnten genaue Daten zur Menge der Aszites ermittelt werden. Die meisten Patientinnen (56,8 %) hat zum Zeitpunkt der Ileus-Operation keinen Aszites, 25 % hatten weniger als 500 ml und 18,2 % hatten mehr als 500 ml Bauchwasser. Aszites und Mortalität stand in keinem statistischen Zusammenhang.

4.2.7 Tumorbefall

Bei 45 Patientinnen konnte das Tumorbefallmuster anhand des TOC-Fragebogens dokumentiert werden. Wie zu erwarten wies die Mehrheit der Patientinnen einen Befall im Bereich des Dick- (82,2 %) bzw. des Dünndarms (75,6 %) auf. In 64,4 % wurde ein Mesenterialbefall festgestellt. Die weitere prozentuale Aufschlüsselung ist der Tabelle 17 zu entnehmen.

Tab. 17: Tumorbefall (n = 45)

Omentum	31,1 %
Vaginalstumpf/Douglas	42,2 %
Beckenwand	48,9 %
Tumor Ovar/Uterus	8,9 %
Tumor Blase/Ureter	11,1 %
Tumor Bursa omentalis/Pankreas	24,4 %
Tumor an der Leber	22,2 %
Tumor am Magen	20,0 %
Tumor am Zwerchfell	33,3 %

Bauchwandmetastasen	37,8 %
Dünndarmmetastasen	75,6 %
Dickdarmmetastasen	82,3 %
Lungenmetastasen	4,4 %
Milzbefall	8,9 %
Mesenterialbefall	64,4 %

4.2.8 Tumorverteilung

Die Aufschlüsselung des Tumorverteilungsmusters erfolgte gemäß der Einteilung des intraoperativen Mapping (IMO). Die Abb. 3 veranschaulicht noch einmal diese neun Felder.

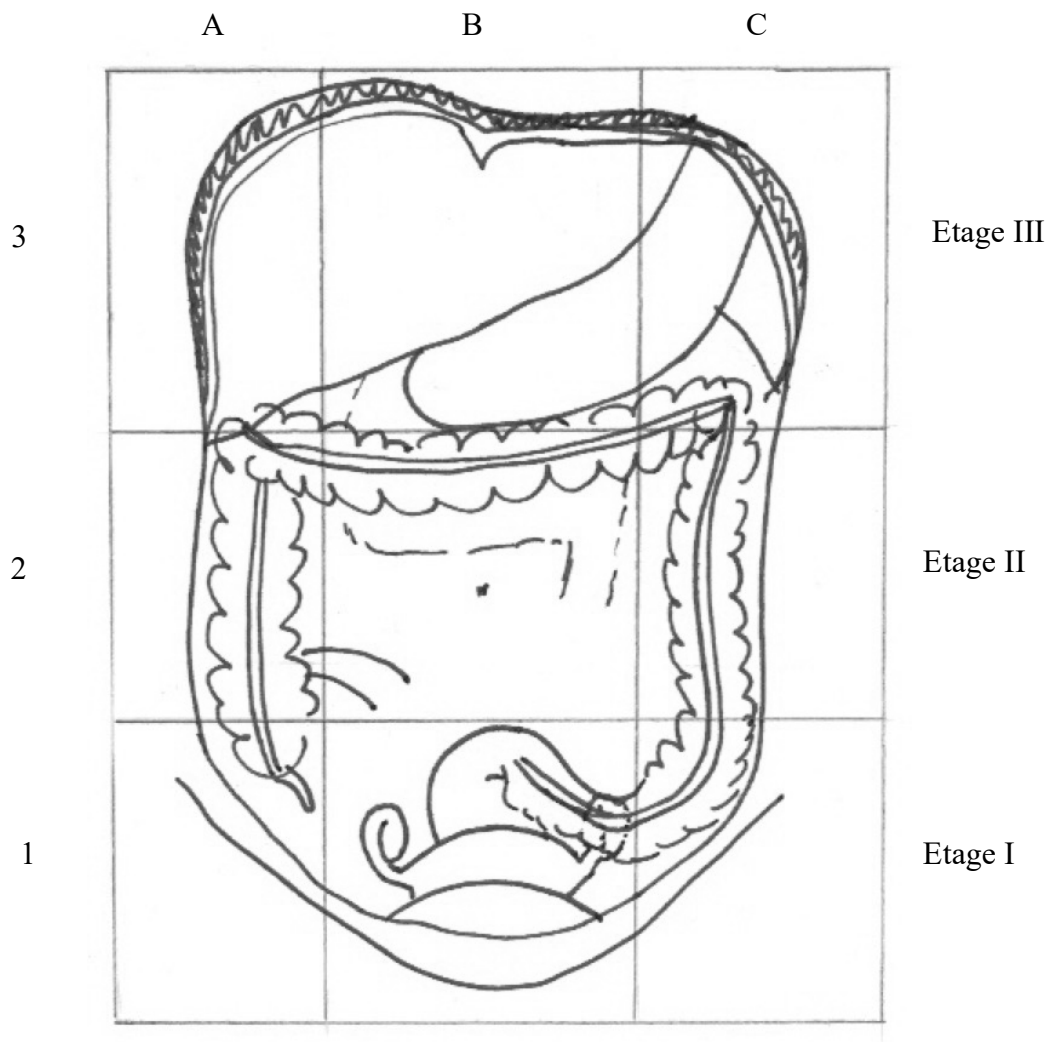


Abbildung 3: Skizze zur intraoperativen Dokumentation der Tumordissemination nach Sehouli et al. (S.131) [146]

Die Auswertung war bei 45 Patientinnen möglich und ergab:

Tab. 18: Tumorausbreitung IMO (n = 45)

	Häufigkeit	Prozente
A1	26	29,9 %
A2	32	36,8 %
A3	22	25,3 %
B1	38	43,7 %
B2	37	42,5 %
B3	23	26,4 %
C1	25	28,7 %
C2	32	36,8 %
C3	20	23,0 %

Dementsprechend war die Tumorausbreitung bei den meisten Frauen im Feld B1 (43,7 %) und B2 (42,5 %), gefolgt von einem Befall der Felder A2 und C2 bei 36,8 % der Frauen.

4.2.9 Voroperationen

Die Anzahl der Voroperationen hatten keinen signifikanten Zusammenhang mit der verbleibenden Restdünndarmlänge, der Art der Stoma-Anlage oder dem makroskopisch verbliebenen Tumorrest bei der Erst-OP.

4.2.10 Chemotherapien

Die Anzahl der vorangegangenen Chemotherapien hatten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang mit der verbleibenden Restdünndarmlänge, der Art der Stoma-Anlage oder dem makroskopisch verbliebenen Tumorrest bei der Erst-OP.

4.2.11 Resektionsart

Es wurde bei allen Patienten der vollständige Operationsumfang erhoben. Einzelnen betrachtet ergab die Auswertung, dass bei den Dünndarmresektionen in 62,1 % das Ileum teilweise oder nahezu vollständig entfernt wurde. Bei 6,9 % erfolgte eine teilweise oder nahezu vollständige Entfernung von Ileum und Jejunum und nur in 1,1 % wurde lediglich teilweise oder nahezu vollständig das Jejunum entfernt. Bei 29,9 % der Patientinnen ist keine Dünndarmresektion durchgeführt worden.

Eine subtotale respektive totale Kolektomie wurde in 47,1 % notwendig. In 25,3 % der Operationen erfolgte keine Dickdarmresektion. Eine Übersicht über die verschiedenen Dickdarmresektionsarten und ihre Häufigkeit bzw. prozentuales Vorkommen ist in Tabelle 19 angegeben.

Zudem wurde bei den Patienten sowohl eine Dünndarm- als eine Dickdarmresektion durchgeführt: 26 Patientinnen (29,9 %) wurde am Ileum operiert und am Kolon. 5 Patientinnen (5,7 %) wurden am Ileum, Jejunum und am Kolon reseziert.

Tab. 19: Dickdarmresektionsart

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
keine	22	25,3	25,3	25,3
sub-/total Kolon	41	47,1	47,1	72,4
Recto-Sigmoid	6	6,9	6,9	79,3
Rectum	5	5,7	5,7	85,1
Hemikolektomie re	5	5,7	5,7	90,8
Hemikolektomie li	4	4,6	4,6	95,4
Colon transversum	1	1,1	1,1	96,6
Sigma	3	3,4	3,4	100,0
Gesamt	87	100,0	100,0	

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Resektionsart und dem Überleben der postoperativen 30 Tage ($p < 0,05$). Wie zu erwarten, steigt das Risiko zu versterben, je mehr Darm entfernt wurde.

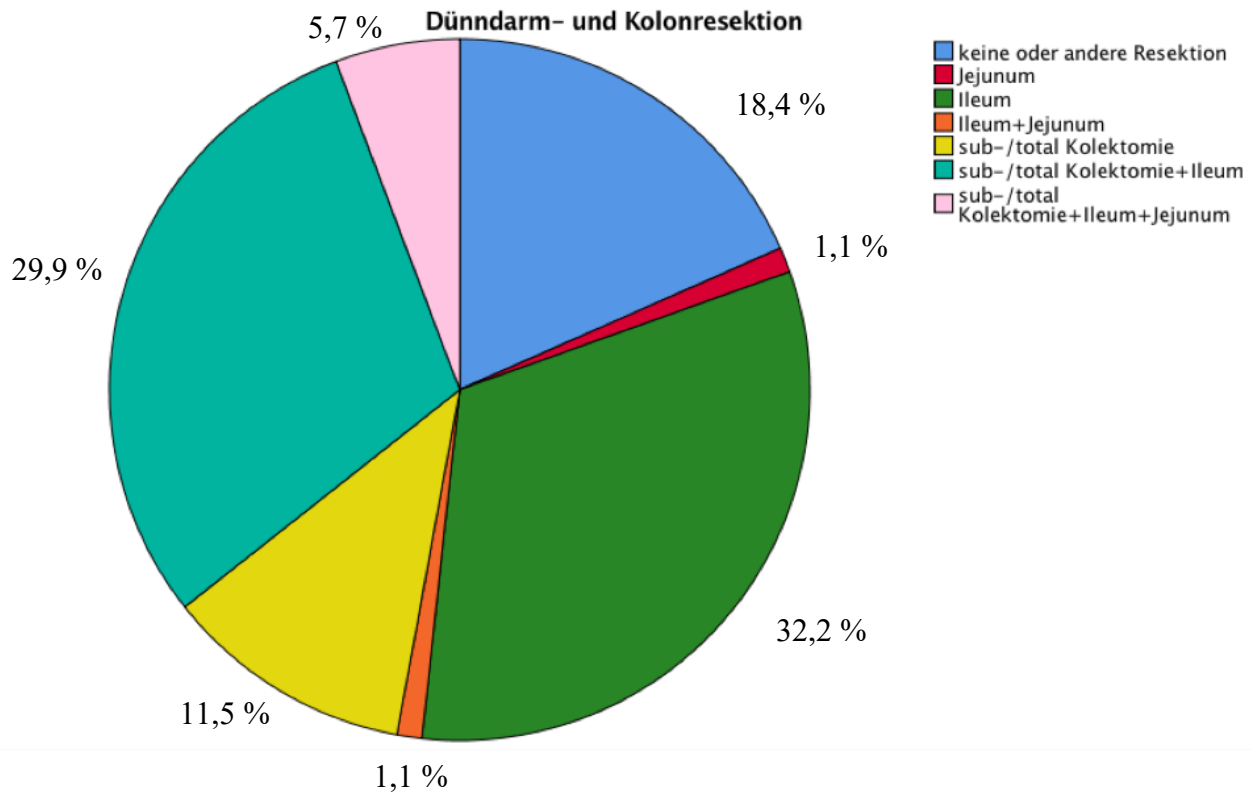


Abbildung 4: Kreisdiagramm Prozentuale Verteilung der Resektionsart

4.2.12 Dünndarmlänge

Bei den Dünndarmresektionen ergab sich in 46,0 % der Fälle eine Restdünndarmlänge kürzer als 180 cm, welches wir als Kurzdarmsyndrom werten. 18,4 % hatten eine Restdarmlänge von mehr als 180 cm. Bei 6 Patientinnen ist keine Resektion erfolgt und bei 25 Patientinnen ist die genaue Restdünndarmlänge nicht bekannt bzw. konnte nicht erhoben werden.

Die Restdünndarmlänge und die Mortalität nach 30 Tagen stehen in keinem signifikanten Zusammenhang.

Die Analyse des Zusammenhangs der Dünndarmlänge nach Ileusoperation und der FIGO-Klassifizierung bzw. des Gradings ergab keinen signifikanten Zusammenhang.

4.2.13 Stoma

In den allermeisten Fällen wurde im Rahmen der Ileus-Operation ein künstlicher Darmausgang nötig. 19 Frauen (21,8 %) konnten ohne die Notwendigkeit einer Stoma-Anlage operiert werden. In ca. zwei Drittel der Fälle wurde ein Dünndarmstoma angelegt. Insgesamt erfolgte die Anlage eines Ileostomas mit 37,9 % am häufigsten. In einem guten Viertel der Fälle (25,3 %) wurde ein Jejunostoma nötig. Fünfmal (5,7 %) wurde ein Descendostoma, Viermal (4,6 %) ein Kolostoma, zweimal (2,3 %) ein Transversostoma sowie jeweils einmal (1,1 %) ein Descendo-Rectostoma und ein Duodenostoma angelegt.

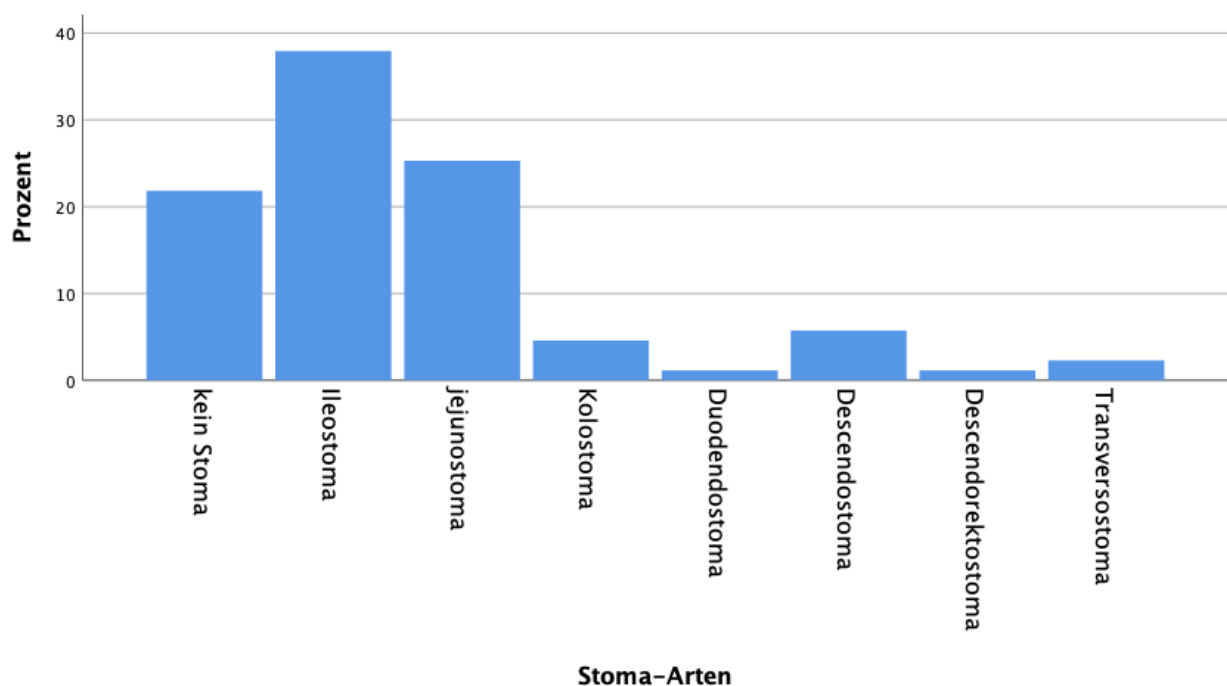
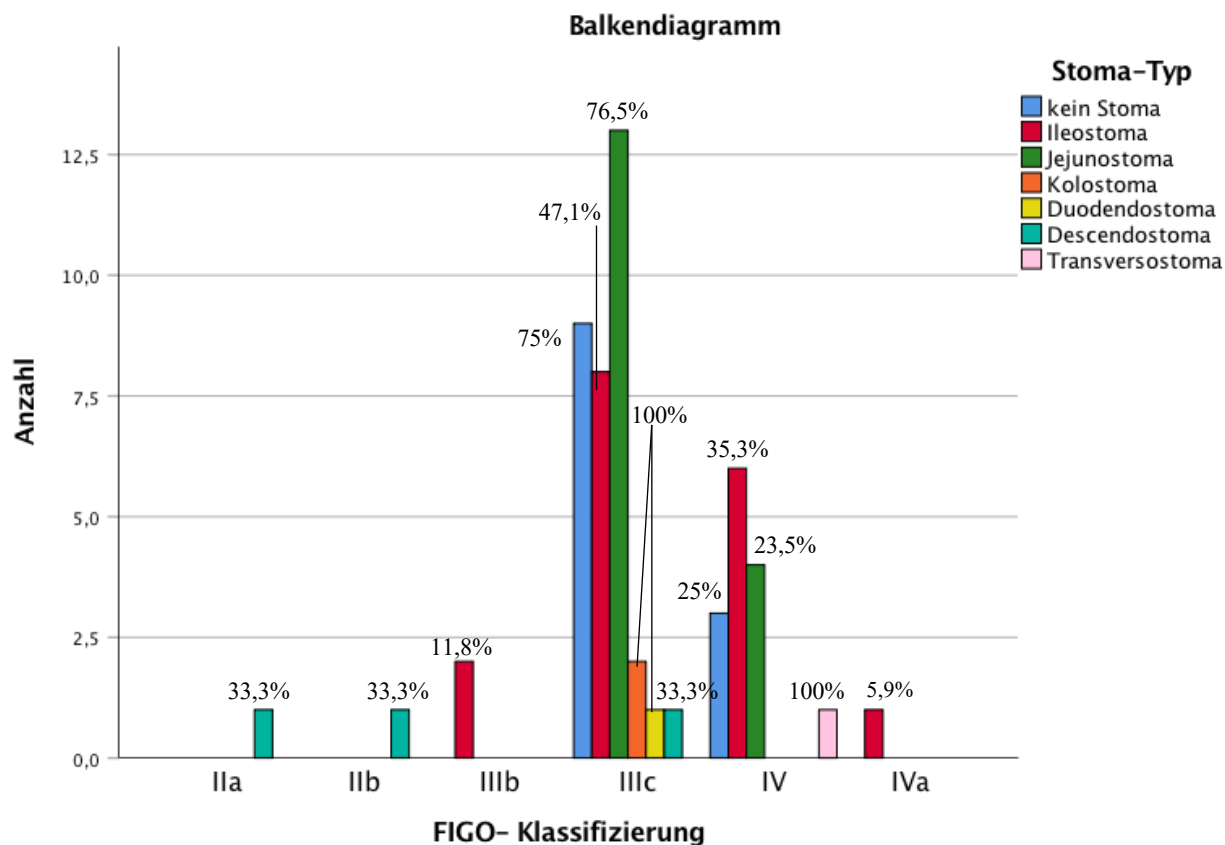


Abbildung 5: Balkendiagramm prozentuale Verteilung der Stoma-Arten

Bei der Betrachtung, ob die unterschiedlichen Stoma-Anlagen einen Einfluss auf die Mortalität haben, konnte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Bei der Aufschlüsselung von Stoma-Art und FIGO-Stadium bei Erstdiagnose ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$, $n = 53$). Patientinnen im FIGO-Stadium IIIc hatten zu 38,2 % ein Jejunostoma, in 26,5 % kein Stoma und in 23,5 % ein Ileostoma erhalten. Im FIGO-Stadium IV hingegen wurde in 42,9 % ein Ileostoma, in 28,6 % ein Jejunostoma und in 21,4 % kein Stoma implantiert. Anzumerken ist hier, dass die einzelnen Kategorien zum Teil eine geringe Fallanzahl aufweisen und die Interpretation daher eingeschränkt sein kann.



Angegebene Prozente entsprechen der prozentualen Verteilung innerhalb des Stoma-Typs

Abbildung 6: Balkendiagramm Verteilung Stoma-Typ innerhalb des FIGO-Stadiums

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen Stoma-Typ und Grading ergab keine Signifikanz.

Jedoch ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) bei der Betrachtung der Anzahl der vorangegangenen Chemotherapien im Vergleich zur Anlage eines Jejunostomas bzw. eines Ileostomas.

4.2.14 Totale parenterale Ernährung

Als Folge der Operation wurde bei 41,4 % der Patientinnen eine totale parenterale Nutrition (TPN) erforderlich. 52,9 % der Patientinnen erhielten keine parenterale Nutrition und ein Kostaufbau wurde angesetzt. Bei 5 Patientinnen lagen keine Daten zur weiteren Versorgung vor. Auch hier ist wieder anzumerken, dass sich die Auswertung auf Angaben aus Patientinnenakte beruft. Es könnte ein Dokumentationsbias vorliegen.

Überprüft man die Zusammenhänge zwischen der totalen parenteralen Ernährung und der Restdünndarmlänge mittels Chi-Quadrat-Test (n = 54), ergibt sich eine Signifikanz ($p < 0,001$). 93,3 % der Patientinnen, die eine TPN erhielten, hatten ein Kurzdarmsyndrom. Umgekehrt betrachtet waren 71,8 % der Kurzdarm-Patientinnen auf eine TPN angewiesen.

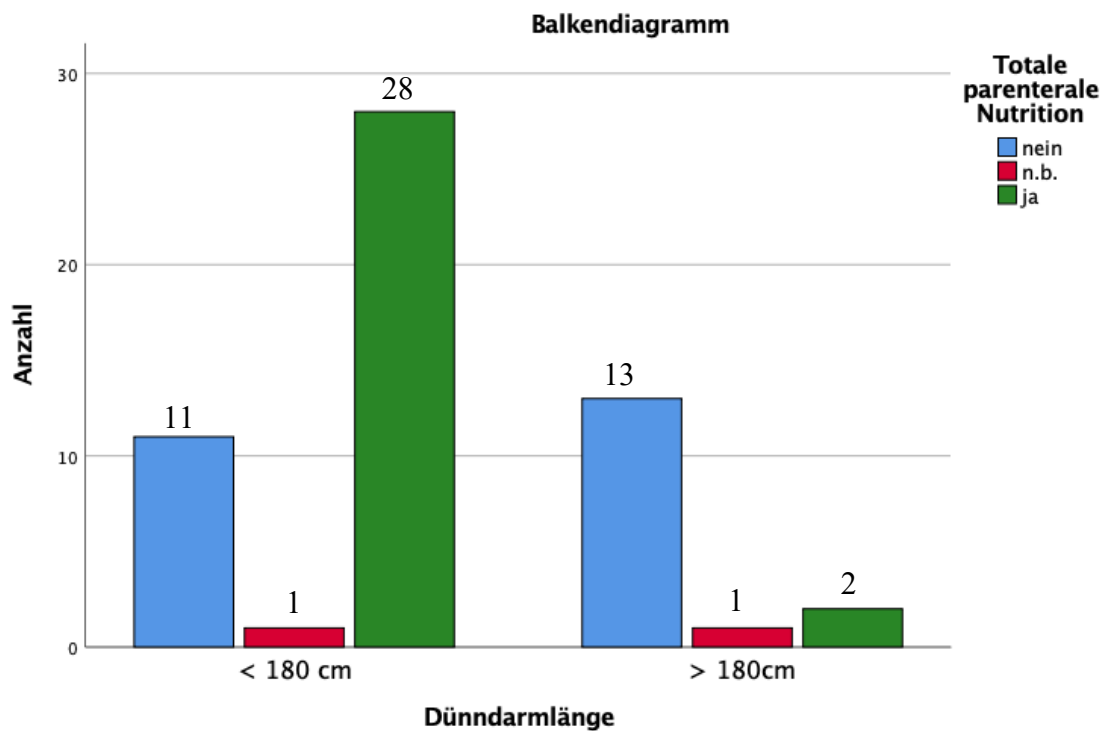


Abbildung 7: Balkendiagramm Verteilung TPN bei Dünndarmlänge

Die Auswertung des Zusammenhangs zwischen der Mortalität und der totalen parenteralen Ernährung mittels Kreuztabellen mit Chi-Quadrat nach Pearson ergab eine Signifikanz von $p < 0,05$ (Exakter Fishertest $p = 0,35$).

Keine Patientin mit enteraler Ernährung ist innerhalb von 30 Tagen verstorben.

4.2.15 Clavien Dindo Klassifikation (CDG)

Zur Beurteilung der operationsassoziierten Morbidität erfolgte die Einteilung in das Clavien Dindo Grading. Schwere Komplikationen wurden ab Grad III gewertet. Nur 26,4 % zeigten nach der Operation einen Schweregrad $> III$. Bei 73,6 % verlief die Operation bzw. die gewertete operations-assoziierte Nachbeobachtungszeit ohne größere Komplikationen.

Der Chi-Quadrat nach Pearson ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen schweren Komplikationen und der Art der Stomaanlage, der Restdünndarmlänge, der Anzahl der gebildeten Anastomosen oder der postoperativen Chemotherapie.

Zusätzliche Eingriffe, wie z.B. Entfernen der Lymphknoten, des Uterus und der Adnexen oder des Peritoneums bzw. Omentums hatten ebenfalls keine signifikanten Auswirkungen auf die postoperativen Komplikationen.

4.2.16 Komplikationen

Alle Komplikationen, welche innerhalb von 30 Tage postoperativ aufgetreten sind, wurden ausgewertet und in 3 Kategorien unterteilt: direkt chirurgisch assoziiert, Gesamtonkologisch und zum Tode führend. Die einzelnen Komplikationen sind in Tabelle 20 a-c aufgeführt:

Tab. 20a: Komplikationen chirurgisch assoziiert (n = 87)

Komplikationen	Häufigkeit	in %
Transfusion	15	17
Relaparotomie	11	13
Anastomoseinsuffizienz	5 (n = 24)	21
Blutung	2	2
Abdominal Packing/VAC	2	2
Duodenalleckage + enterokutane Fistel	1	1
Ureterleckage + Abszess	1	1
Sekundäre Wundheilung	11	13
Abdominal Packing/VAC, Lavage	6	7
Abszess	5	6
Blutung/ postoperative Hämorrhagie	3	3
Hämatome abdom. Wand	3	3
Ureterleckage	2	2
Persistierender Subilues	2	2
Darmfistel	2	2
Perforation Ileum	1	1
Sigmanekrose	1	1
Wunddehiszenz	1	1
Sepsis	1	1
Magenulcus	1	1
Peritonitis	1	1
Blasenläsion	1	1

Tab. 20b: Komplikationen aufgrund der Tumorerkrankung (n = 87)

Komplikationen	Häufigkeit	in %
Pleuraerguss	7	8
Nierenversagen	3	3
Lungenembolie	2	2
Durchgangssyndrom/Delir	2	2
Thrombose	1	1
Pneumothorax	1	1
Renale Stasis (Grad 3)	1	1

Tab. 20c: Komplikation Tod (n = 6)

Komplikationen	Häufigkeit	in %
Gesamtonkologisch	4	66
Blutung	1	17
Multiorganversagen	1	17

4.2.17 Anschlusstherapie

54,0 % (47 Patientinnen) erhielten eine anschließende Chemotherapie. 11 Patientinnen haben keine weitere Therapie erhalten und bei 29 Patientinnen ist die anschließende Therapie nicht bekannt.

Wenn eine Chemotherapie angeschlossen wurde, erfolgte sie im Median nach 44 Tagen. Wobei die Range von 16 Tagen bis 722 Tagen lag.

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen der Platinsensibilität, der Art der Stoma-Anlage, der Resektionsart in Bezug auf die Möglichkeit einer Anschlusstherapie, ergibt sich keine Signifikanz.

4.2.18 Overall survival (OAS)

Die Überlebenszeit von der initialen Diagnose bis zum Ende des Follow ups konnten bei allen Patientinnen ausgewertet werden; 73 Patientinnen verstarben im Nachbeobachtungszeitraum. Das früheste Versterben nach initialer Diagnose ist nach 3,90 Monaten zu verzeichnen. Die längste Zeitspanne ist bei einer Patientin dokumentiert, welche vor 308,50 Monaten (25,71 Jahre) die Primärdiagnose erhalten hat und zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups noch am Leben war. Im Median lag das OAS bei 45,50 Monaten (Perz.25/75: 21,20-78,10).

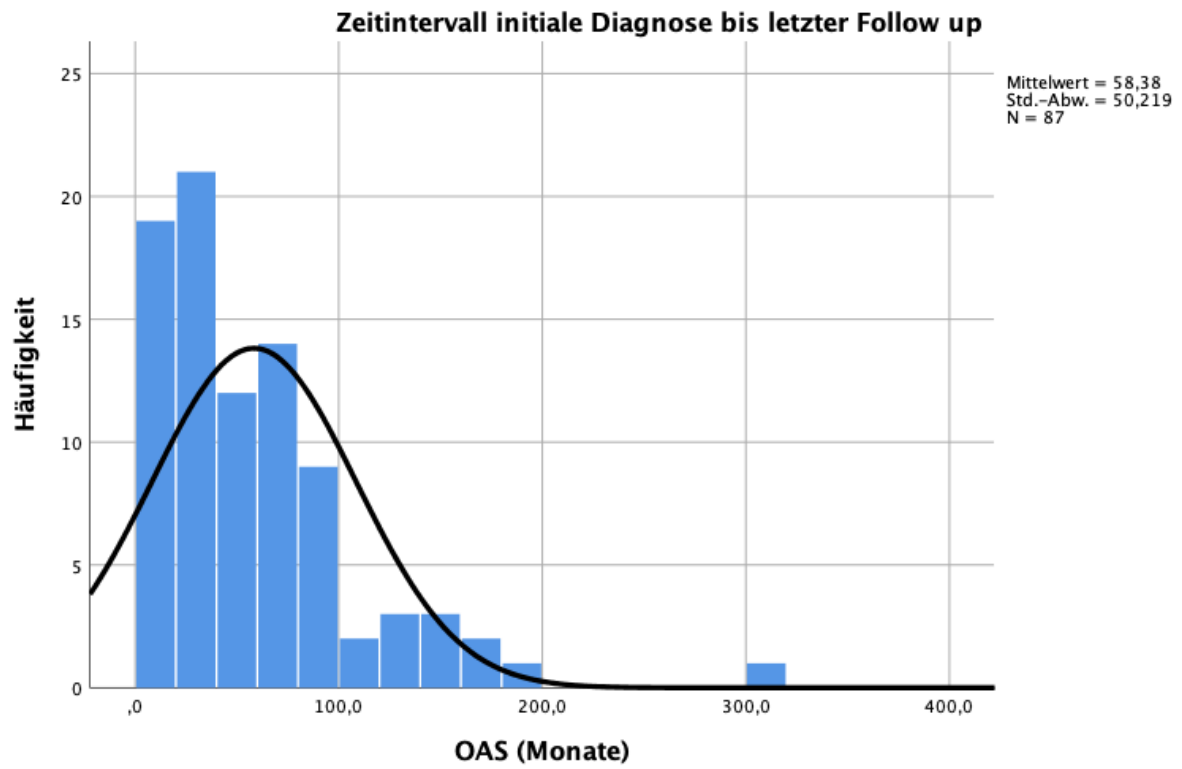


Abbildung 8: Histogramm Gesamtüberleben initiale Diagnose bis letzter Follow up

4.3 Überlebenszeitanalysen

Das früheste Versterben ist vier Tage postoperativ dokumentiert. Der späteste Todeszeitpunkt lag 105,40 Monaten (8,78 Jahre) nach der Ileusoperation.

Der Median des Überlebens nach der Ileusoperation liegt bei 6,40 Monaten (Perz.25/75: 2,20-26,30 Monate).

Zur Analyse des Überlebens wurde die Kaplan-Meier-Methode mit Logrank-Test verwendet. Das Versterben einer Patientin stellt jeweils das unzensierte Ereignis dar.

Innerhalb des gesamten Nachbeobachtungszeitraums, spätestens geendet am 11.06.2020, verstarben 73 Patientinnen des Kollektivs.

Zur detaillierten Analyse wurden unterschiedliche Gegebenheiten und deren Auswirkung auf die Überlebenszeit untersucht: Platinsensitivität, Aszites, Tumorrest bei der Ileus-Operation, postoperative Dünndarmlänge, Jejunostoma im Vergleich zu keinem Stoma, totale parenterale Ernährung und Anschlusstherapie. Ausgewählt wurden insbesondere diejenigen Items, bei denen eine signifikante Korrelationen bezüglich des 2-jährigen Überlebens vorangegangen waren.

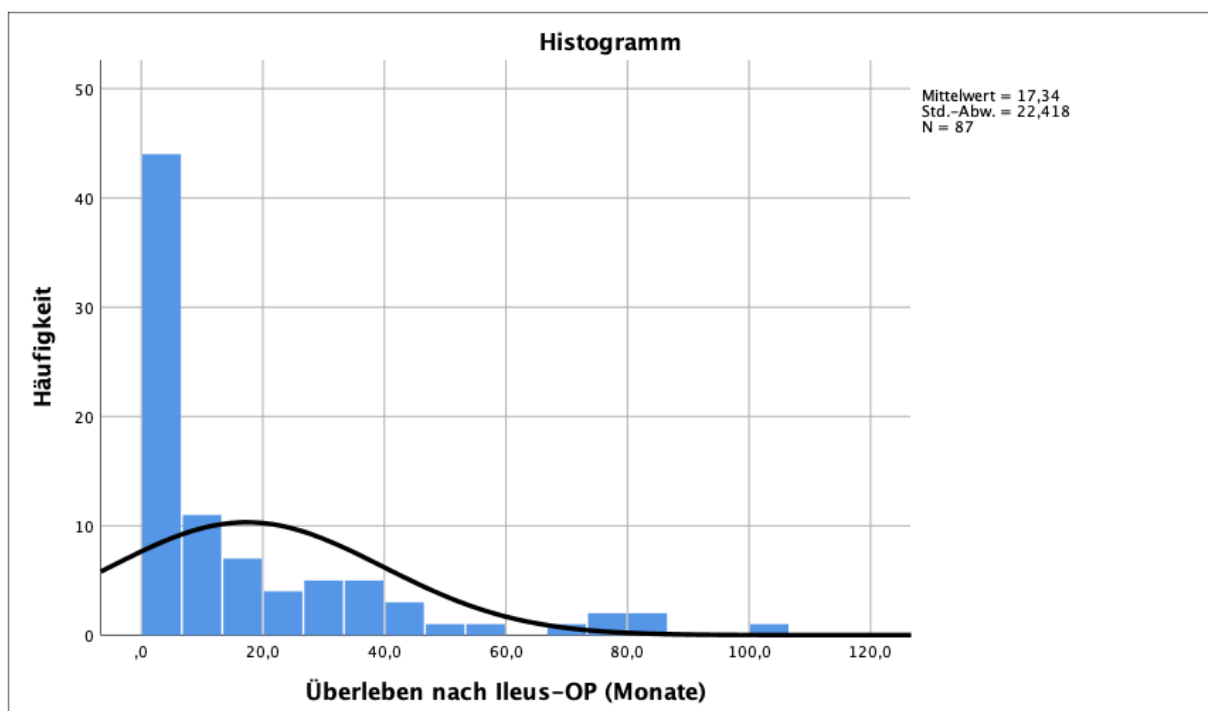


Abbildung 9: Histogramm Überlebenszeit nach Ileusoperation

4.3.1 Platinsensitivität

In die Kaplan-Meier-Auswertung konnten 72 Fälle eingeschlossen werden. Bei 30 Patientinnen war das therapiefreie Platinintervall länger als 6 Monate und bei 42 Patientinnen kürzer als 6 Monate.

Im Nachbeobachtungszeitraum verstarben 63 der ausgewerteten Patientinnen.

Frauen, die als platinresistent eingestuft wurden, überlebten im Median 5,70 Monate (95%-Konfidenzintervall: 4,13-7,27 Monate). Im Gegensatz zu platinsensiblen Patientinnen, deren medianes Überleben bei 21,20 Monaten lag (95%-Konfidenzintervall: 10,08-32,32 Monate).

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,636	1	,002

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Platinsensitivität.

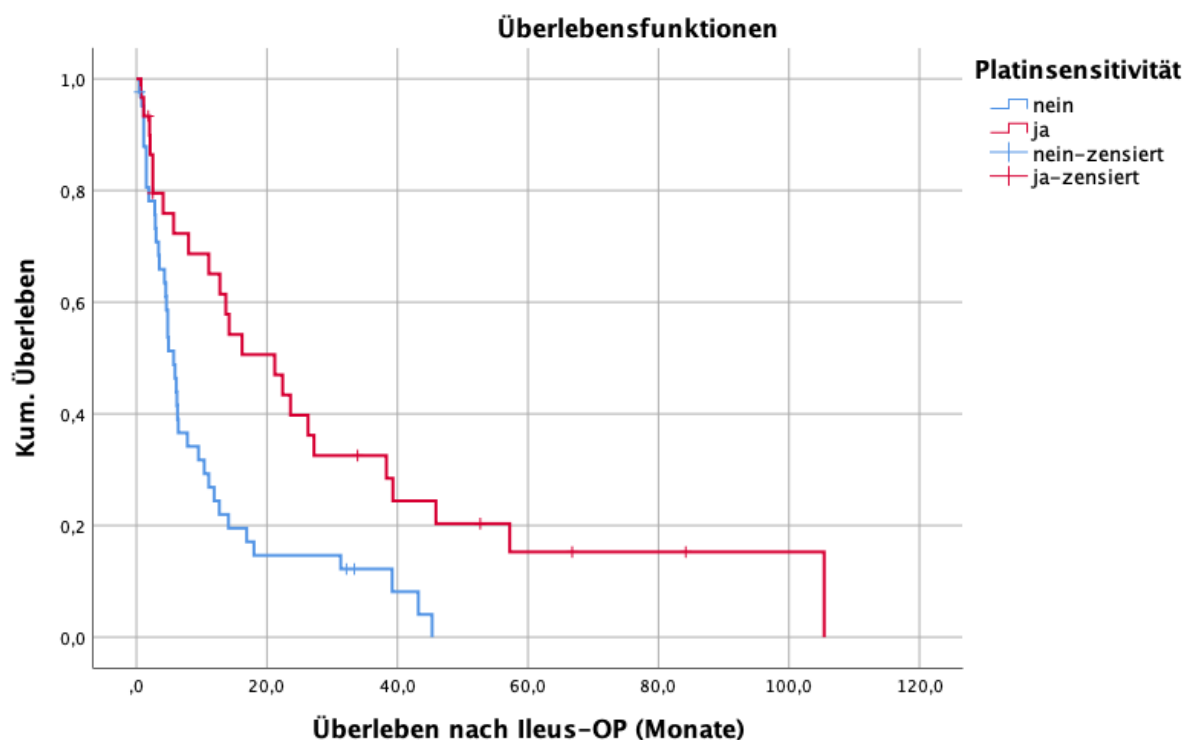


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss der Platinsensitivität auf das Überleben

Bei der Betrachtung der Abb. 10 wird der Einfluss der Platinsensitivität auf das Überleben deutlich. Nach einem Jahr lebten bei Platinresistenz noch ca. 25 % und nach 2 Jahren weniger

als 20 %. Im Vergleich zu über 60 % nach einem Jahr und ca. 40 % nach 2 Jahren bei Platinsensibilität.

4.3.2 Aszites

Bei 44 Patientinnen konnten Daten zum Aszites berechnet werden. Bei 25 Frauen (56,8 %) wurde kein Aszites festgestellt. Bei 11 Patientinnen (25%) was der Aszites ≤ 500 ml und in 8 Fällen (18,2%) > 500 ml.

Patientinnen, bei denen kein Aszites festgestellt wurde, überlebten im Median 13,70 Monate (95%-Konfidenzintervall: 9,07-18,33 Monate). Bei Aszites ≤ 500 ml lag das mediane Überleben bei 3,40 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 1,49-5,32 Monate). Ein Aszites > 500 ml minderte das Überleben im Median auf 2,00 Monate (95%-Konfidenz-intervall: 0,00-5,33 Monate).

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,508	1	,005

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Aszites

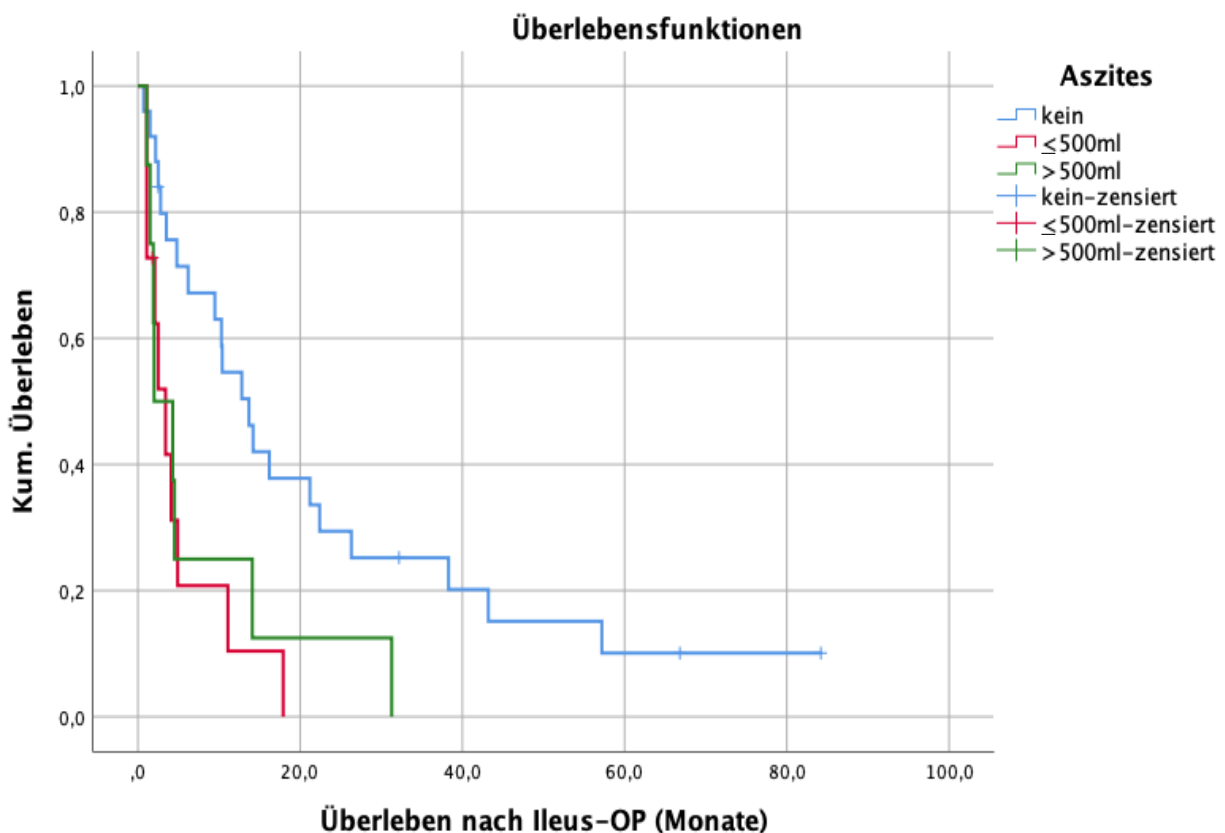


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des Aszites auf das Überleben

4.3.3 Tumorrest bei der Ileus-Operation

Angaben zum makroskopischen Tumorrest bei der Ileus-Operation konnten in 68 Fällen erhoben werden. 33 Patientinnen konnten erneut tumorfrei operiert werden, bei 35 Frauen verblieb ein Tumorrest > 0.

61 Ovarialkarzinompatientinnen verstarben im Nachbeobachtungszeitraum.

Bei Frauen, welche tumorfrei operiert wurden, ergab sich ein Median der Überlebenszeit von 10,3 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 3,93-17,21 Monate). Frauen, die nicht-tumorfrei operiert werden konnten, hatten ein medianes Überleben von 4,90 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 2,47-7,33 Monate).

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,692	1	,405

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Tumorrest b. Ileus-OP.

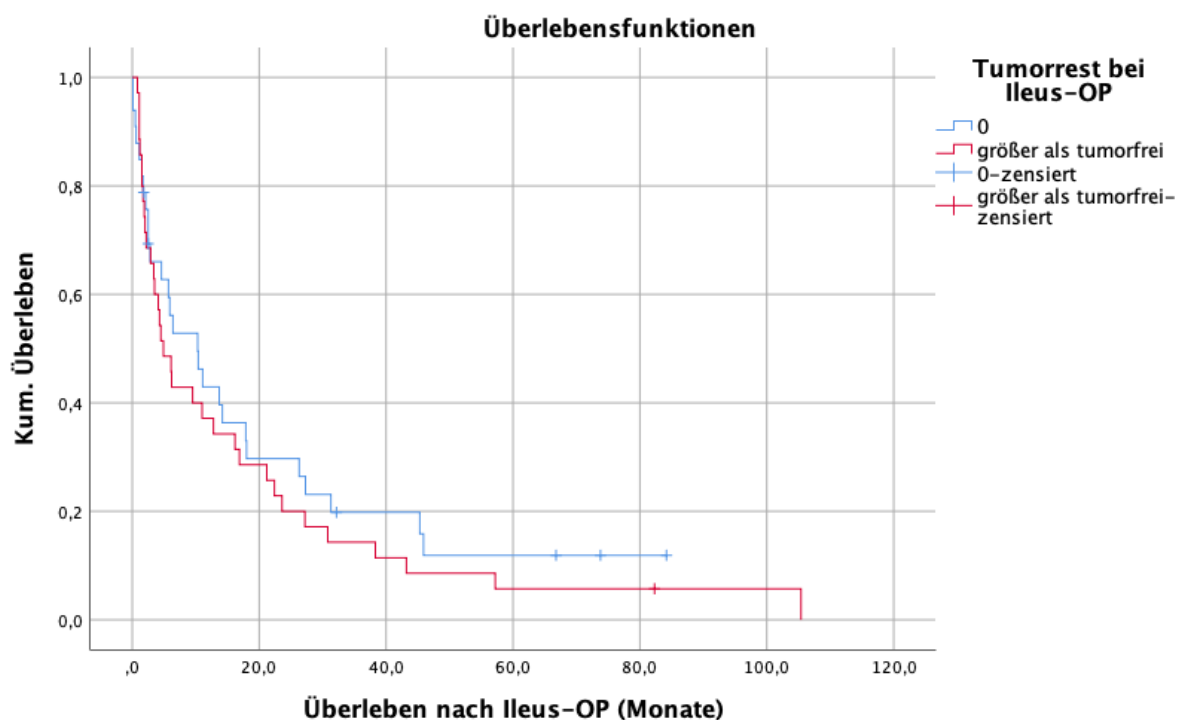


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des Tumorrests bei der Ileus-OP auf das Überleben

4.3.4 Restdünndarmlänge nach der Ileus-Operation

Innerhalb der auswertbaren Fälle (n = 56) hatten 40 Patientinnen postoperativ eine Restdünndarmlänge ≤ 180 cm und 16 Patientinnen > 180 cm. 49 Patientinnen verstarben während des Nachbeobachtungszeitraums.

Die mediane Überlebenszeit bei einer Restdünndarmlänge ≤ 180 cm lag bei 4,90 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 3,20-6,60 Monate). Hingegen lag der Median bei einer postoperativen Dünndarmlänge > 180 cm bei 11,90 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 0,00-24,52 Monate).

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,636	1	,002

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Dünndarmlänge.

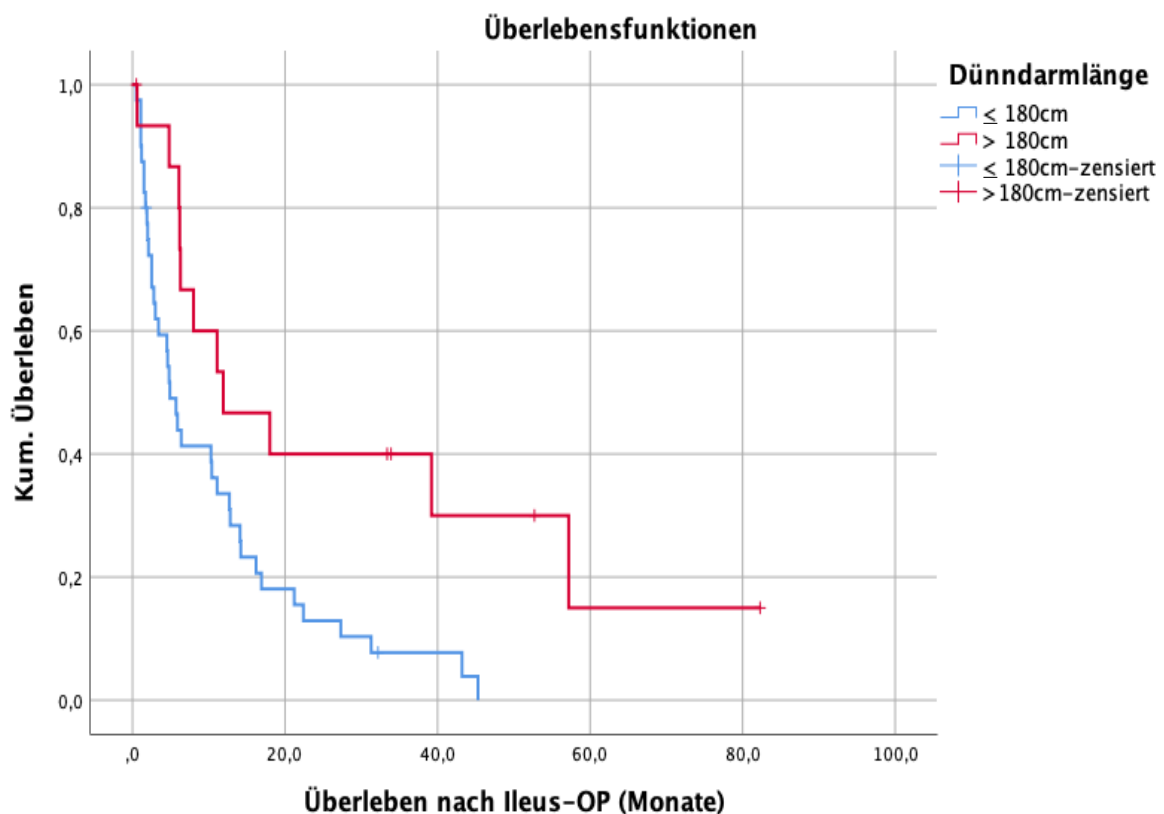


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve Auswirkung der Restdünndarmlänge auf das Überleben

4.3.5 Jejunostoma im Vergleich zu keinem Stoma

In diesem Kollektiv wurde 22 Frauen ein Jejunostoma während der Ileus-Operation inseriert. 19 Patientinnen erhielten keine Stoma-Anlage. Von diesen 41 Ovarialkarzinompatientinnen verstarben 34 in dem Nachbeobachtungszeitraum.

Der Median der Überlebenszeitanalyse bei Patientinnen ohne Stoma lag bei 39,20 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 0,236-78,16 Monate); bei Patientinnen mit einer Jejunostoma-Anlage lag bei 3,00 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 0,93-5,07 Monate).

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	16,025	1	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Jejunostoma vs. kein Stoma.

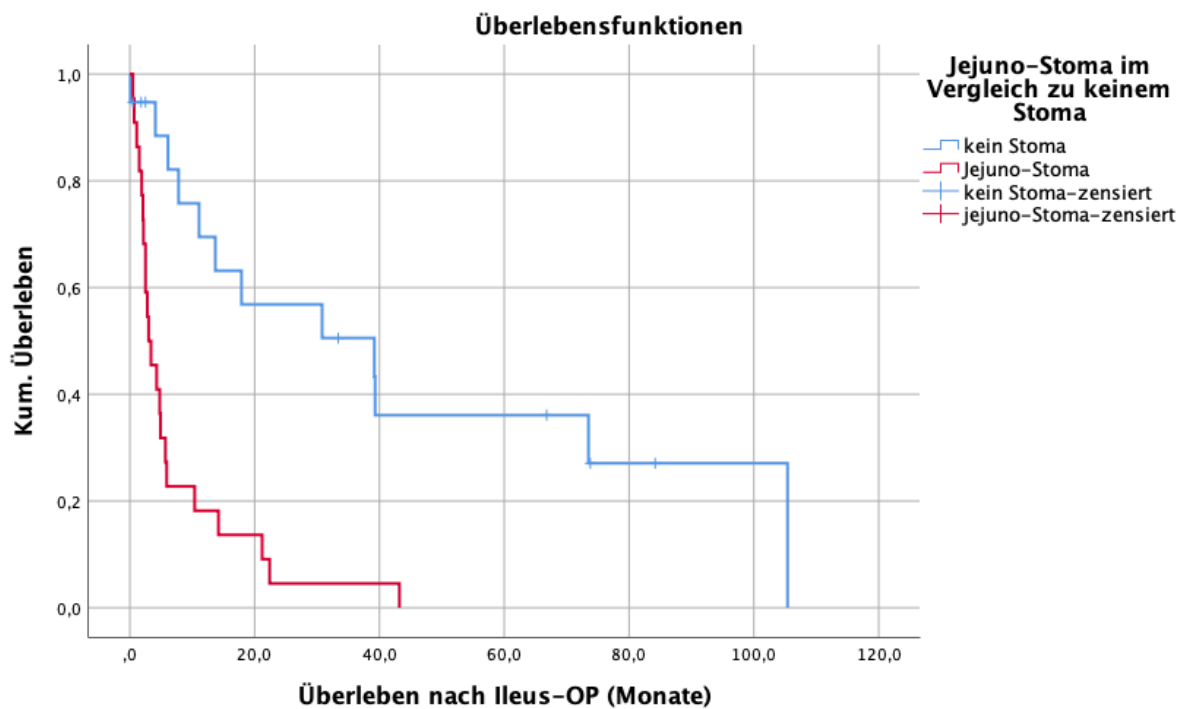


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Auswirkung der Jejunostoma-Anlage vs. kein Stoma auf das Überleben

4.3.6 Totale parenterale Ernährung

Bei der Analyse der Daten (n = 82) mittels Kaplan-Meier zeigte sich, dass 46 Patientinnen keine totale parenterale Ernährung erhielten, 36 wurden parenteral ernährt. Bis zum letzten Follow up verstarben 72 Frauen aus diesem Kollektiv.

Patientinnen, die auf eine totale parenterale Ernährung angewiesen waren, verstarben im Median nach 4,60 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 2,88-6,32 Monate). Patientinnen, die ohne totale parenterale Ernährung lebten, lag der Median bei 17,90 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 6,58-29,23 Monate).

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	15,703	1	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von TPN.

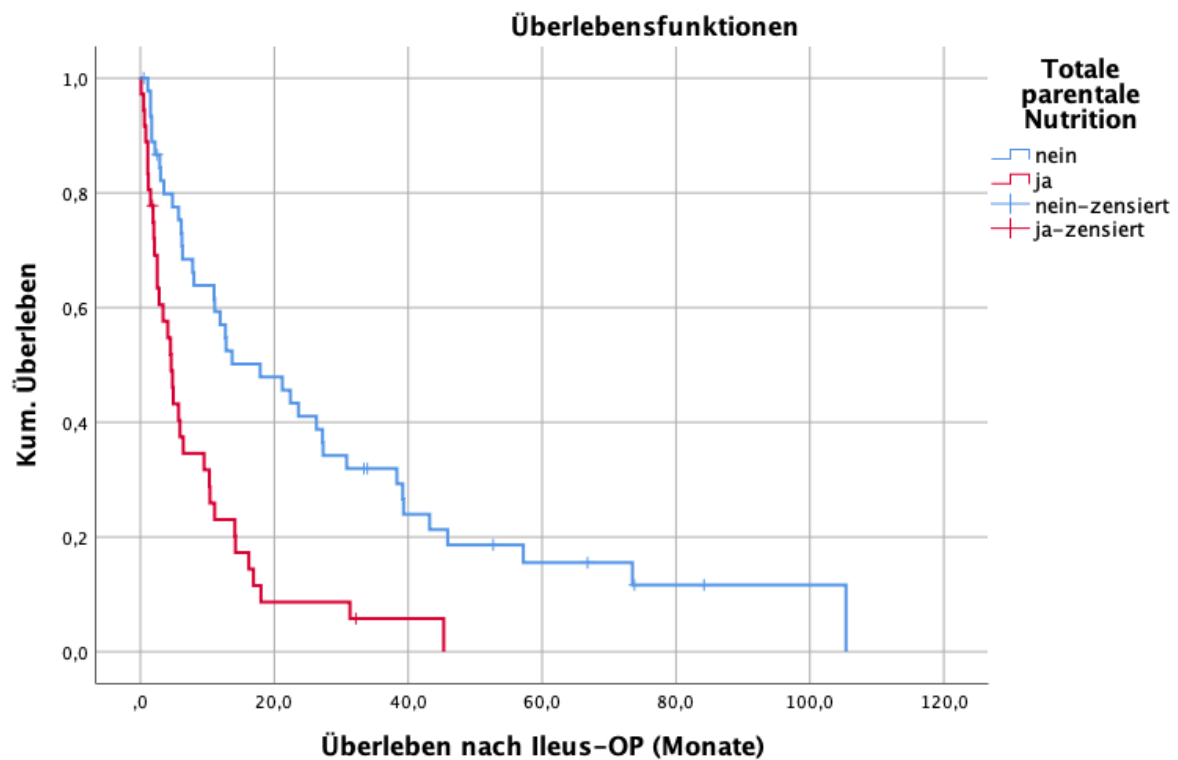


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur Auswirkung der totalen parenteralen Ernährung auf das Überleben

4.3.7 Anschlusstherapie

Mit Hilfe der Kaplan-Maier-Methode konnten 58 Fälle ausgewertet werden. 47 Patientinnen erhielten nach Ileus-Operation eine Anschlusstherapie. Bei 11 Patientinnen wurde keine Anschlusstherapie durchgeführt.

51 Frauen verstarben im Nachbeobachtungszeitraum.

Patientinnen, die eine Anschlusstherapie erhielten, lebten im Median 12,70 Monate (95%-Konfidenzintervall: 9,16-16,24 Monate). Im Gegensatz zu Patientinnen, bei denen keine Anschlusstherapie angesetzt wurde und im Median 1,1 Monat überlebten (95%-Konfidenzintervall: 0,70-1,51 Monate).

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	20,766	1	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Anschlusstherapie.

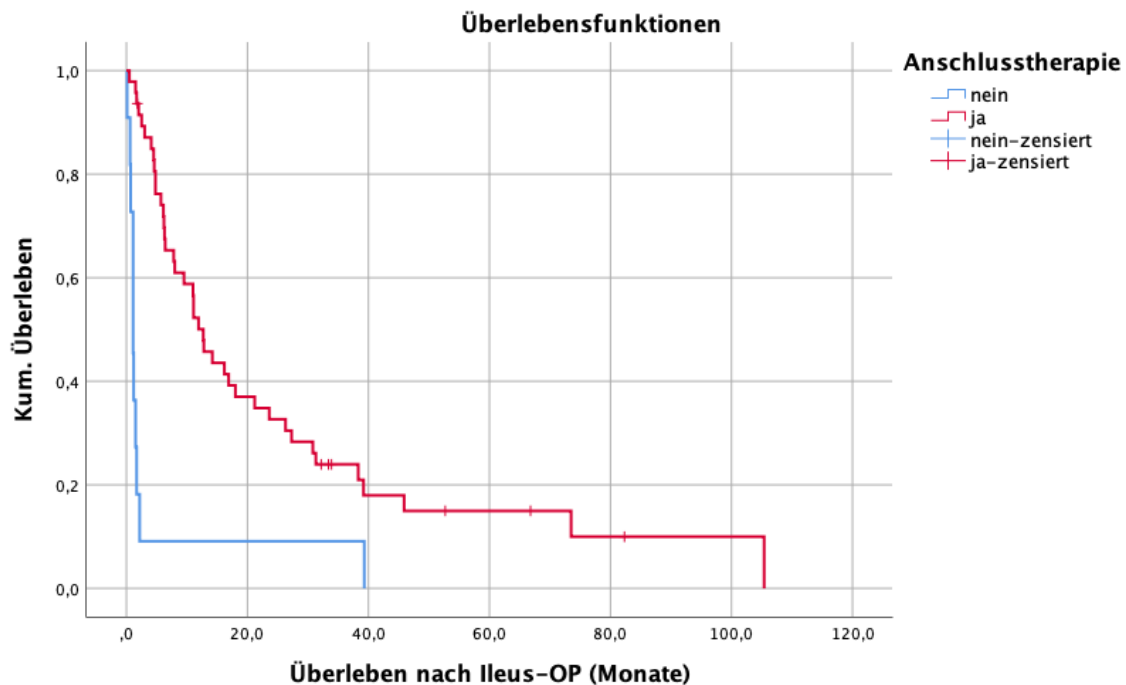


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur Auswirkung der Anschlusstherapie auf das Überleben

4.4 Extremgruppenvergleich

Zur genaueren Analyse der Fragestellungen

1. Welche Patientinnen können operiert werden?
2. Welche Gegebenheiten bei der Operation haben Einfluss auf das Überleben?
3. Welche postoperativen Parameter nehmen Einfluss auf das Überleben?

wurden Extremgruppen gebildet.

Verglichen wurden die Gruppe von den 37 Frauen, welche innerhalb von 6 Monaten verstarben, mit der Gruppe Frauen (n = 34), die länger als 12 Monate lebten (39,1 %).

Im zweiten Schritt wurden die frühzeitig verstorbenen Frauen noch der Gruppe von 26 Frauen (29,9 %), die länger als 18 Monate lebten, gegenübergestellt.

Analysiert wurden folgende Parameter:

1. Präoperativ; Konstitution der Patientin
Alter bei Ileus-Operation; ECOG-Status; FIGO-Klassifizierung; Histologie; Grading; Anzahl der vorangegangenen Operationen, Chemotherapien, Immuntherapien; Tumorrest bei Primäroperation; Platinsensitivität und Aszites
2. Operations-assoziiert
verbliebene Dünndarmlänge; Anzahl der Anastomosen; Art des Stomas und Tumorrest bei Ileus-Operation
3. Postoperativ
Totale parenterale Ernährung; Komplikationen nach Clavien-Dindo-Grading und Anschlusstherapie

4.4.1 Extremgruppenvergleich 6 vs. 12 Monate

Beim Gruppenvergleich der Patientinnen, die innerhalb von 6 Monaten verstorben sind, gegenüber den Patientinnen, die länger als 12 Monate gelebt haben, ergaben sich signifikante Ergebnisse bei:

1. Präoperativ
ECOG p = 0,031 (Kendalls tau b = - 0,25)
Platinsensitivität p = 0,008 (Fishers exakter Test)
Aszites p = 0,004 (Kendalls tau b = - 0,41)

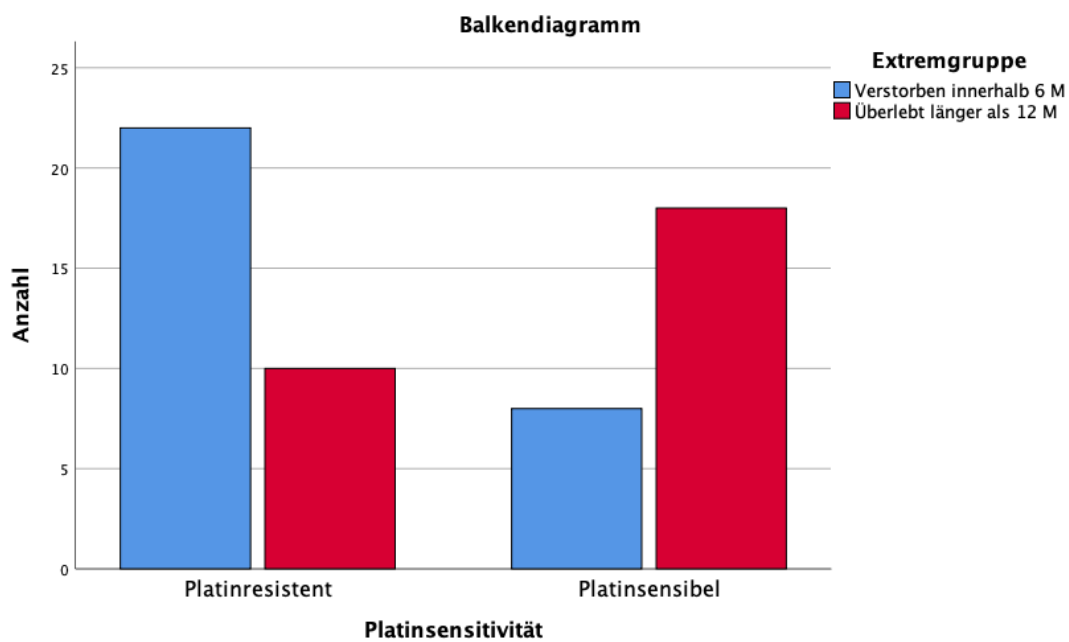


Abbildung 17: Balkendiagramm Extremgruppe 6 vs. 12 Monate - Platinsensitivität

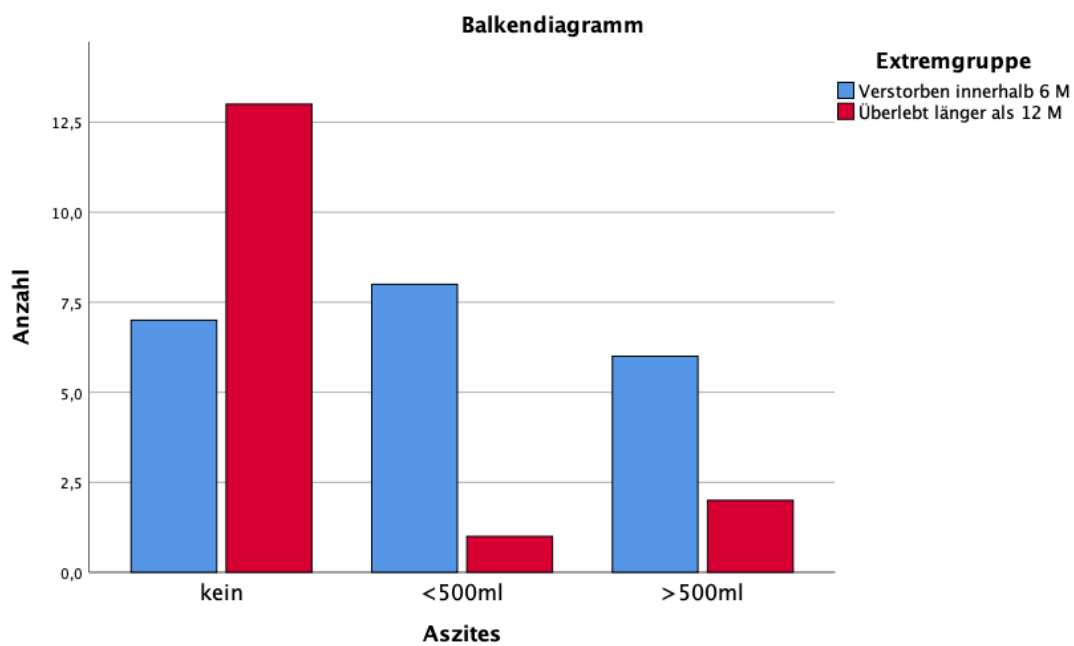


Abbildung 18: Balkendiagramm Extremgruppe 6 vs. 12 Monate - Aszites

2. Operationsassoziiert

Art des Stomas $p = 0,014$

Anzahl der Anastomosen $p < 0,001$ (Kendalls tau $b = 0,41$)

3. Postoperativ

Totale parenterale Ernährung $p = 0,001$ (Fishers exakter Test)

Anschlussstherapie $p = 0,001$

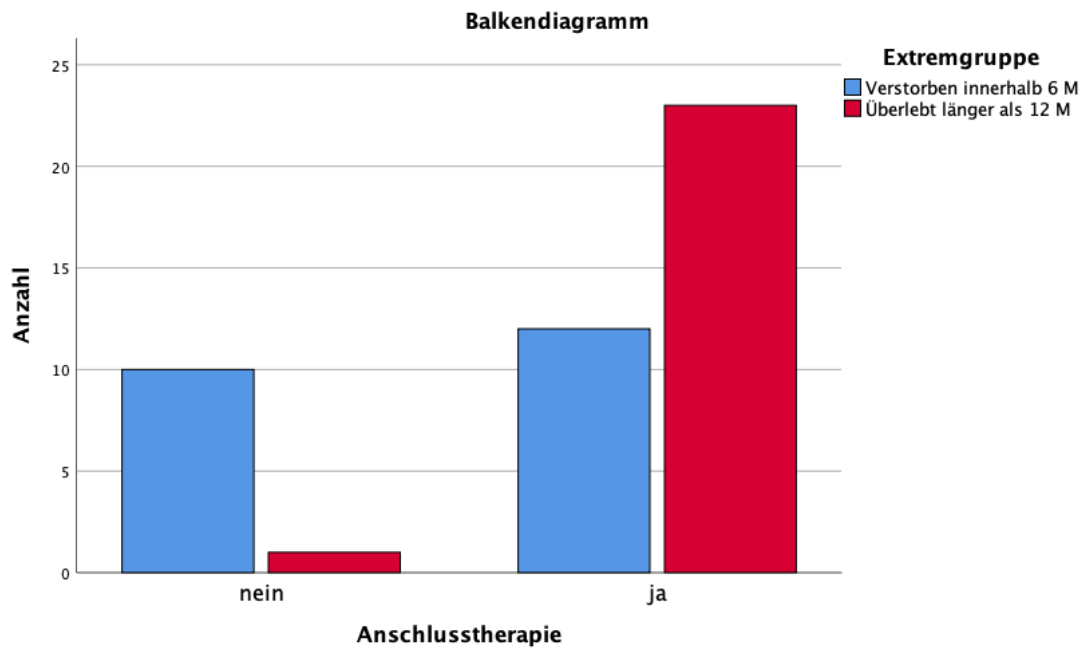


Abbildung 19: Balkendiagramm Extremgruppe 6 vs. 12 Monate - Anschlussstherapie

4.4.2 Extremgruppenvergleich 6 vs. 18 Monate

Beim Gruppenvergleich der Patientinnen, die innerhalb von 6 Monaten verstorben sind, zu den Patientinnen, die länger als 18 Monate gelebt haben, ergaben sich bei den gleichen Parametern signifikante Werte:

1. Präoperativ

ECOG-Status $p = 0,019$ (Kendalls tau $b = -0,28$)

Platinsensitivität $p = 0,009$ (Fishers exakter Test)

Aszites $p = 0,003$ (Kendalls tau $b = -0,45$)

2. Operationsassoziiert

Art des Stomas $p = 0,023$

Anzahl der Anastomosen $p < 0,001$ (Kendalls tau $b = 0,44$)

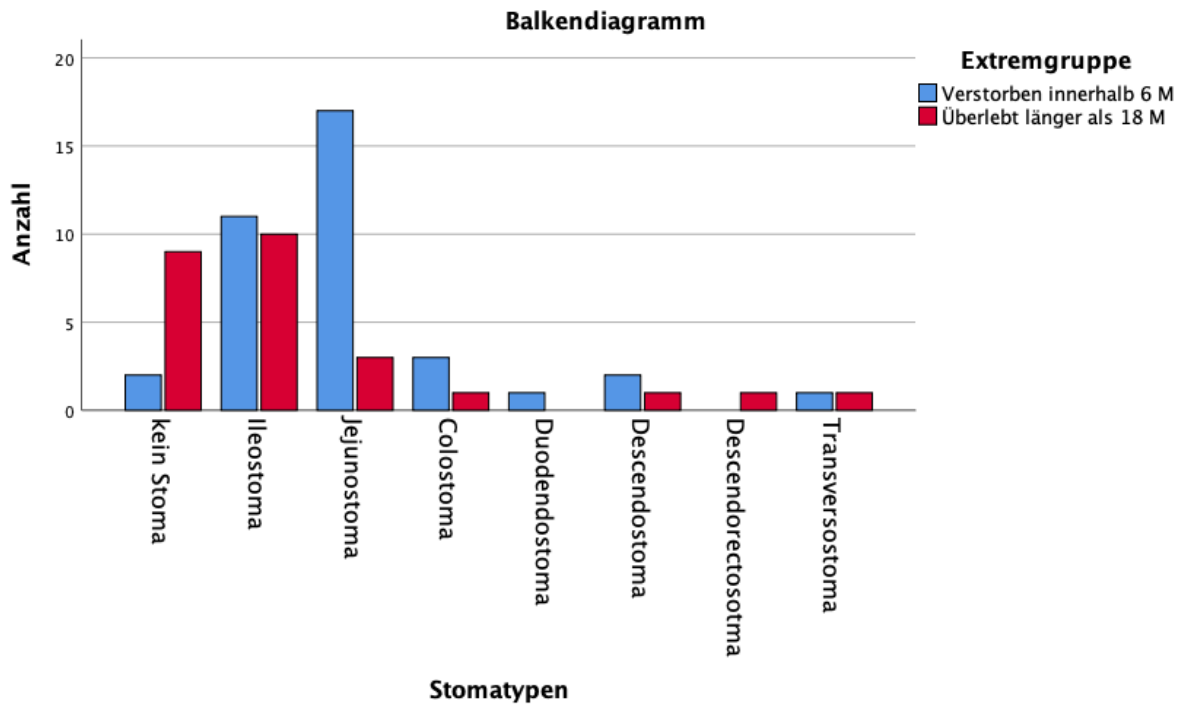


Abbildung 20: Balkendiagramm Extremgruppe 6 vs. 18 Monate - Stomatypen

3. Postoperativ

Totale parenterale Ernährung (TPN) $p < 0,001$ (Fishers exakter Test)

Anschluss therapie $p = 0,005$ (Fishers exakter Test)

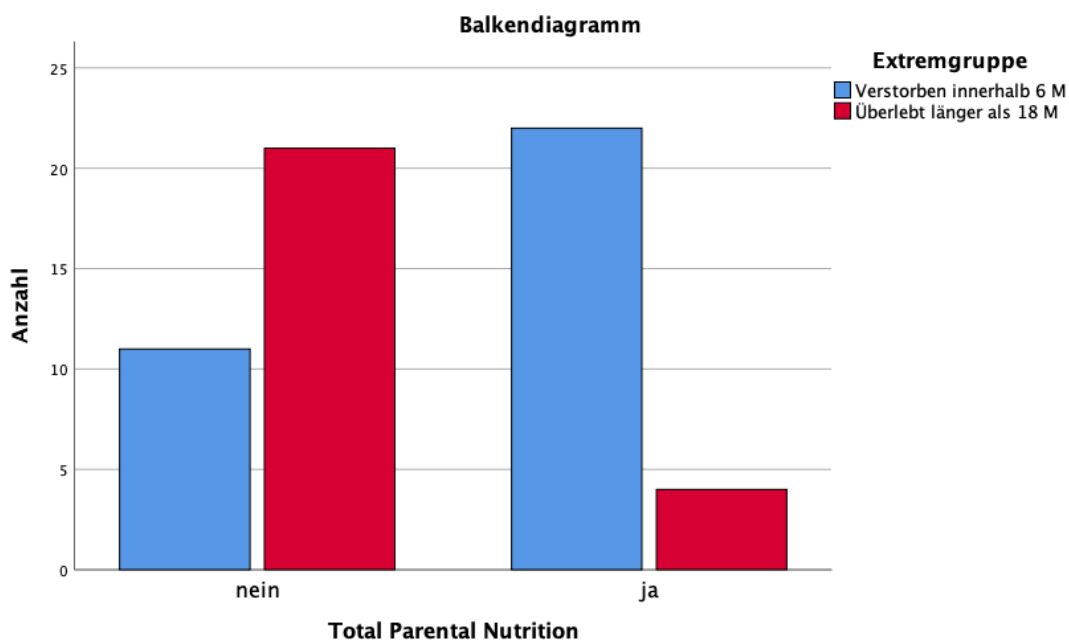


Abbildung 21: Balkendiagramm Extremgruppe 6 vs. 18 Monate - TPN

4.5 Regressionsanalysen

Um zu überprüfen, ob eine Beziehung zwischen mehreren Variablen untereinander besteht (binäre Outcomes), wurde die logistische Regression als statistische Analyseverfahren gewählt. Das maßgebliche Resultat war das Odds-Ratio, welches als Assoziationsmaß eine Aussagemöglichkeit zur Stärke des Zusammenhangs beschreibt und darstellt, welche Chance für das Eintreten der Variablen gegeben ist. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass aufgrund der limitierten Fallzahl nur eine eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse besteht.

Die Regressionsanalysen waren nur in ausgewählten Fällen möglich respektive sinnvoll. Eine Analyse zum Beispiel des 6-monatigen postoperativen Überlebens in Einflussnahme der Restdünndarmlänge, des Jejunostomas vs. Ileostomas und des Clavien-Dindo-Gradings war nicht möglich. Die zu geringe Fallzahl und die Missing Data führten zu einer zu stark eingeschränkten Interpretationsfähigkeit.

Der Fokus wurde daher auf die Betrachtung der Möglichkeit einer Anschlusstherapie gelegt:

Es wurde untersucht, welchen Einfluss die Restdünndarmlänge und die postoperativen Komplikationen nach Clavien Dindo Klassifikation (CDG) auf die Chance hat, postoperativ eine Chemotherapie zu erhalten. Dieser Zusammenhang wurde mittels logistischer Regression analysiert und die resultierenden Odds Ratios interpretiert.

1. Bei Patientinnen mit einer operativ resultierenden Restdünndarmlänge $< 180\text{cm}$ verringert sich die Chance auf eine Anschlusstherapie um das 0,39-fache. Dementsprechend hatten Patientinnen ohne Kurzdarm eine 2,56-fache höhere Chance auf eine postoperative Chemotherapie.
2. Bei Patientinnen mit postoperativen Komplikation nach Clavien Dindo Klassifikation $> \text{III}$ lag eine 0,90-fache Chance auf eine Chemotherapie vor. Patientinnen mit einem CDG $< \text{III}$ hatten eine 1,11-mal höhere Chance auf eine Anschlusstherapie.

Tab. 21a: Klassifizierungstabelle Anschlusstherapie^{a, b}

Beobachtet		Vorhergesagt			
		Anschlusstherapie		Prozentsatz der Richtigen	
		nein	ja		
Schritt 0	Anschlussst.	,00	0	8	,0
		1,00	0	35	100,0
	Gesamtprozentsatz				

a. Konstante in das Modell einbezogen. b. Der Trennwert lautet ,500

Tab. 21b: Variablen in der Gleichung Dünndarm und CDG

		Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp (B)
Schritt 1 ^a	Dünndarm < 180cm	-,933	,886	1,108	1	,292	,393
	CDG > III	-,10	,917	,013	1	,911	,902
	Konstante	2,160	1,043	4,286	1	,038	8,673

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Dünndarmlänge <180 cm, CDG>III.

Zur genaueren Betrachtung der Vorhersage-Wahrscheinlichkeit wurde nochmals einzeln die Morbidität mittels Clavien-Dindo-Klassifikation und die Möglichkeit einer Anschlusstherapie betrachtet. Es ergab sich wiederum eine Verminderung. Bei Patientinnen mit einem CDG > III reduzierte sich die Chance um das 0,60-fache auf eine Anschlusstherapie.

Tab. 22a: Klassifizierungstabelle Anschlusstherapie^a

Beobachtet		Vorhergesagt			
		Anschlusstherapie		Prozentsatz der Richtigen	
		nein	ja		
Schritt 1	Anschluss-Therapie	,00	0	11	,0
		1,00	0	47	100,0
	Gesamtprozentsatz				

Tab. 22b. Variablen in der Gleichung CDG

		Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp (B)
Schritt	CDGIII	-,511	,710	,517	1	,472	,600
1 ^a	Konstante	1,609	,414	15,110	1	,000	5,000

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: CDGIII.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Der Ileus ist die häufigste Todesursache bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom [112].

Die primäre zytoreduktive Operation gefolgt von der Chemotherapie und einer Anschlusstherapie gilt als Standard bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms. Der Eierstockkrebs hat die höchste Letalitätsrate aller gynäkologischen Malignome, jedoch eine geringe Inzidenz. Nur einem Drittel der Patientinnen wird bei einem Rezidiv eine Operation angeboten [96], obwohl retrospektive Studien sowie die Desktop III und GOG 213-Studie darauf hinweisen, dass unter bestimmten Bedingungen ein Benefit erreicht werden kann [94, 150, 151].

Durch den asymptomatisch oder unspezifischen Krankheitsbeginn wird das Ovarialkarzinom auch der „Silent-Killer“ genannt. 75 % der Patientinnen in Deutschland weisen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ein fortgeschrittenes Stadium (FIGO-Stadium III oder IV) auf. Dementsprechend hat der Tumor bereits eine Peritonealkarzinose oder Fernmetastasen gebildet [4, 56]. Bei den erhobenen Daten des Patientenkollektivs dieser Studie befanden sich 96 % der Patientinnen in einem FIGO-Stadium III oder IV.

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland bei 35 %. Das mediane Overall survival ab der initialen Diagnose lag in dieser Studie bei 45,50 Monaten. Im Allgemeinen gelten Tumorstadium, postoperativer Tumorrest, Alter, Allgemeinzustand, histologischer Typ, Tumorgrading und leitliniengerechte Therapie. Wobei die Faktoren postoperativ verbliebener Tumorrest und Tumorstadium ausschlaggebend sind als die entscheidenden Prognosefaktoren [16].

Ungefähr 80 % der Ovarialkarzinome im Stadium FIGO III/IV rezidivieren innerhalb von 15 Monaten [92]. Die Rezidivsituation ist nicht mehr kurabel und stellt eine Palliativsituation dar. Aufgrund der hohen Rezidivrate rückt die Therapie des rezidivierten Ovarialkarzinoms immer mehr in den Fokus der Studien.

Wie in der bisher einzigen Vergleichsstudie von Fotopoulou et al. [152] konnte auch in dieser Untersuchung gezeigt werden, dass in diesem palliativen Stadium die krankheitsüblichen

prognostischen Faktoren für das Überleben wie verbliebener Tumorrest und Tumorbefallmuster keinen signifikanten Einfluss haben.

Selbst bei der tertiären Zytoreduktion des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms erlangt der makroskopisch verbliebene Tumorrest zunehmende Evidenz beim Einfluss auf das Überleben. Wie in der Studie von Fotopoulou et al. [152] konnte auch in der hier vorliegenden Studie festgestellt werden, dass der Faktor „Tumorrest bei der Ileus-Operation“ seine Signifikanz verliert, sobald intestinale Komplikationen Einfluss nehmen. Dies ist höchstwahrscheinlich der Tatsache geschuldet, dass das Ziel der Operation nicht die Zytoreduktion, sondern die Wiederherstellung der Passagefreiheit ist. Dennoch ergibt sich ein prognostischer Vorteil bei tumorfrei Operierten mit einem medianen Überleben von 10 Monaten im Gegensatz zu knapp fünf Monaten, wenn dieses Ziel nicht erreicht wurde.

Im Gegensatz zur vorangegangenen Studie, in der keine der Patientinnen mit Tumorstadium FIGO IV sechs Monate überlebte, waren es in dieser Studie 50 % der Patientinnen.

Als weiteres häufiges Prognosekriterium gilt das Alter der Patientinnen [140]. Beim Gruppenvergleich zwischen den Patientinnen, welche innerhalb von 6 Monaten starben und denen, die 18 Monate überlebten, war kein signifikanter Zusammenhang zum Alter bei der Operation sowie der Erstdiagnose zu finden.

In Bezug auf die Histologie und das Tumorgrading konnte statistisch keine Einflussnahme auf das Überleben nachgewiesen werden.

Ein nützlicher Prädiktor, um die Operationsfähigkeit der Patientin abschätzen zu können, bietet der AGO-Score. Durch die Dektop I-Studie etabliert, basiert der Score auf einem guten Allgemeinzustand/ECOG-Status, Tumorfreiheit bei der Primär-OP und kein Aszites bzw. < 500 ml [96].

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt gegenwärtig, dass Patientinnen mit einem positiven AGO-Score eine Rezidivoperation angeboten werden sollte [16].

Zudem konnte eine Analyse der Berliner Charité aus dem Jahr 2015 nachweisen, dass selbst Patientinnen mit einem negativen AGO-Score von einer Operation profitieren können. In der Hälfte der Fälle, konnte trotz negativem Score eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden [150].

Ziel dieser hier vorliegenden Studie ist nicht, die Operabilität der Patienten zu überprüfen, sondern gilt vorrangig der Behandlung des Ileus. Dennoch haben diese Parameter prognostische Auswirkungen und können den AGO-Score bestätigen: Aszites zum Zeitpunkt der Ileus-Operation sowie der ECOG-Performance-Status ergab im Gruppenvergleich des Überlebens von 6 Monaten vs. 12 bzw. 18 Monaten ein signifikantes Ergebnis.

Insbesondere profitieren Patientinnen mit einem platinresistenten Rezidiv von einer Rezidiv-Operation, vorausgesetzt, der Operation folgt ein gesamt-onkologisches (medikamentöses) Anschlusskonzept [16].

Die Platinsensitivität stellte auch in dieser Studie einen signifikant einflussnehmenden Parameter dar. Besonders deutlich wird dies im Extremgruppenvergleich der Patientinnen, die länger als 18 Monate lebten. Frauen, die als platinresistent eingestuft wurden, überlebten im Median 5,70 Monate, im Gegensatz zu platinempfindlichen Patientinnen, die im Median 21,20 Monate lebten. Es ließe sich also der Schluss aus den hier vorgestellten Ergebnissen ziehen, dass es im Falle einer Ileusoperation zumindest zu keiner Verschlechterung der gesamt-onkologischen Prognose kommt, auch bei scheinbar prognostisch ungünstigen Faktoren.

Die finale Analyse der DESKTOP III- Studie zeigte erstmals prospektiv randomisierte Daten zur Bedeutung der Rezidivoperation. Sie ergab, dass 75 % der Patientinnen erfolgreich tumorfrei operiert werden konnten [151].

Es folgte die GOG213 Studie, eine prospektiv randomisierte Phase III Studie, welche sich ebenfalls mit dieser Fragestellung auseinandersetzt: Der Einfluss der sekundären zytoreduktiven Operation bei Patientinnen mit einem platinempfindlichen Ovarialkarzinomrezidiv auf das Gesamtüberleben. Insgesamt konnte eine makroskopische Komplettresektion bei 64 % der Patientinnen erzielt werden. Im Vergleich zu der hier vorliegenden Studie, in der eine Tumorfreiheit in knapp der Hälfte der Operationen erreicht werden konnte. Jedoch zeigte die finale Analyse der GOG213, dass kein signifikanter Vorteil der Rezidivoperation gegenüber der Chemotherapie besteht. Im Gegensatz zur DESKTOP III-Studie konnte kein Vorteil auf das progressionsfreie Überleben gezeigt werden.

Trotzdem lassen die vorliegenden Ergebnisse die Schlussfolgerung zu, dass die Rezidivoperation als sicher eingestuft werden kann: Es konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf mittelschwere bis schwere Komplikationen oder unerwünschte Ereignisse ermittelt werden [94, 95].

Aus onkologischer Sicht ist die Befürwortung zur Operation also nur unter bestimmten Voraussetzungen gegeben. Der Fokus der hier vorliegenden Studie ist die Evaluation der Therapieoption der operativen Behandlung des Ileus. Insbesondere durch den peritonealen Befall kommt es, im fortgeschrittenem Stadium, bei bis zu 51 % der Patientinnen zu einem mechanischen Ileus [106]. Die lokoregionale Peritonealerkrankung, welche zum Darmverschluss, Kachexie, Hypoproteinämie und Organversagen führt, ist die Ursache, woran die meisten Patientinnen sterben [153]. Der onkologisch bedingte Ileus stellt dabei eine akute und lebensbedrohliche Situation für die Ovarialkarzinompatientin dar.

Das interdisziplinäre Therapiemanagement des akuten tumorbedingten mechanischen Ileus ist sehr komplex, bedingt durch den häufig schlechten Allgemeinzustand, die in der Regel vorangegangenen Chemotherapien und die mit palliativen Operationen potentiell assoziierte hohe (Co-)Morbidity und Mortalität [113, 152].

Die Studie von Tigert et al. zeigte, dass Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen und Darmverschluss von aktiven Interventionen profitieren. Führt der multimodale Ansatz auf der einen Seite zwar zu längeren Krankenhausaufenthalten, zeigt sich auf der anderen Seite ein sechs Monate längeres Gesamtüberleben als bei konservativen Methoden [154].

Die Behandlungsoptionen sind sehr eingeschränkt und erweisen sich als therapeutisches Dilemma. Weder für das operative noch für das konservative Vorgehen existieren eindeutige Empfehlungen. Die hier vorliegende Studie evaluiert den operativen und klinischen Outcome in dieser hoch palliativen Situation. Sie soll die Patientinnen charakterisieren und beschreiben, die mit einem rezidierten Ovarialkarzinom von einer operativen Intervention profitieren könnten. Das Ziel der Operation ist eine befriedigende Symptomkontrolle und dadurch eine verbesserte Lebensqualität zu ermöglichen.

Die Lebensqualität hat zudem Einfluss auf das Gesamtüberleben respektive schwere postoperative Komplikationen. Insbesondere Schmerzen und die daraus resultierenden mentalen und physischen Belastungen sind ein Faktor mit großer Auswirkung auf die Lebensqualität. Auch Übelkeit und Erbrechen sind prädiktive Marker für das Gesamtüberleben [155, 156].

Die Indikation zur Ileusoperation war eine rein individuell klinisch basierte Entscheidung. Obwohl einige Prädiktoren für schwere postoperative Komplikationen bei gynäkologischen Malignomen analysiert werden konnten, fehlt bisher ein standardisiertes diagnostisches

Vorgehen, um zu entscheiden, ob eine Ileus-Operation beim rezidierten Ovarialkarzinom indiziert ist [155-161].

Operationsentscheidend waren v.a. Symptome wie Schmerzen, zunehmendes Erbrechen, zunehmende abdominelle Symptomatik und der Verdacht auf eine komplette Obstruktion und/oder Darmperforation. Die Patientinnen wurden stets über die konservativen als auch operativen Therapieoptionen umfangreich aufgeklärt und in den Entscheidungsprozess mit einbezogen.

Aus der ersten größeren Analyse von Fotopoulou et al. [152] war die Ileusoperation bei Ovarialkarzinompatientinnen zum einen mit einer hohen Mortalität und Komplikationsrate verbunden; zum anderen mit einem hohen Risiko einer Stoma-Anlage, eines Kurzdarmsyndroms bzw. totaler parenteralen Ernährung assoziiert.

Die vorliegende Untersuchung ergab im Gegensatz zur Vergleichsstudie andere Ergebnisse bei der Morbiditäts- und Mortalitätsrate.

Nur 6,9 % der Patientinnen verstarben innerhalb von 30 Tagen und 54,0 % der Patientinnen überlebten 6 Monate. 39,1 % der Patientinnen lebten länger als 12 Monate und 29,9 % länger als 18 Monate. Die Mortalität innerhalb von 30 Tagen ist niedrig, doch annähernd zu den 15 % von Perri et. al. beschriebenen Fällen [144]. Anders verhält es sich zu der vorangegangenen Analyse von Fotopoulou et al. [152], bei der 89 % der Patientinnen innerhalb von sechs Monaten verstarben.

Aus den Daten dieser Studie resultiert postoperativ ein medianes Overall survival von 6,40 Monaten im Vergleich zu der Studie von Fotopoulou et. al, bei der ein Median von 5,60 Monaten dokumentiert wurde.

Postoperative Komplikationen, welche durch die Clavien-Dindo-Klassifikation (CDG) gradet wurden, waren bei 26 % postoperativ größer als drei. Bei der Studie über die ileusbedingten Notoperationen von Fotopoulou et al. lag der CDG > III bei 51 %. Zusätzliche Eingriffe wie das Entfernen des Omentums, der Lymphknoten, des Peritoneums etc. hatten keine Auswirkungen auf die postoperativen Komplikationen oder das Überleben.

Die Differenz der Komplikationsrate zu der vergleichenden Studie ist nicht durch das Patientenalter zu erklären. So lag das mediane Patientenalter bei Fotopoulou et al. bei 58 Jahren und in dieser Studie bei 57 Jahren. Wie bei Fanfani et al. konnte auch bei Fotopoulou et. al kein

signifikanter Zusammenhang zur postoperativen Morbidität, Mortalität und dem Alter hergestellt werden [152, 162].

Schwere Komplikationen werden in unterschiedlichen Studien bei 20 - 78 % der Fälle beschrieben [96, 108, 132, 144]. Komplikationsraten sind schwer mit anderen Studien zu vergleichen, da sie in sehr unterschiedlichen Kategorien oder gar nicht konkreter beschrieben werden. Die prospektiven Studien des RISC-Gyn Trails konnten die Prädiktoren ECOG >1, BMI > 25 und verminderte metabolische Aktivität (< 4,75°) für schwere postoperative Komplikationen bei gynäkologischen Malignomen exzerpieren [158-160]. Zudem zeigen Studien die Nützlichkeit eines präoperativen Fragilitätsassessments, um schwere postoperative Komplikationen vorherzusagen oder abzuschätzen [157, 158]. Ob eine Übertragung dieser Ergebnisse auf die Ileus-Operation beim Ovarialkarzinom möglich ist, gilt es noch zu prüfen.

Die sehr positiven Ergebnisse in der hier vorliegenden Studie lassen sich wahrscheinlich nicht verallgemeinern, da sie auf der Expertise des spezialisierten Zentrums basieren. Die Gründe für die Unterschiede zu anderen Studien, insbesondere der Studie von Fotopoulou et. al. können nicht sicher erklärt werden. Möglicherweise nehmen folgende Faktoren Einfluss: Patientenselektion, zunehmendes Wissen der Tumorbiologie [163], Art der Vorbehandlung (Bevacizumab wurde erst 2013 zugelassen), bessere Auswahl des Operationszeitpunkts, Optimierung der Operationstechnik, neuartige Therapien im Rezidiv (Parp-Inhibitoren) und Weiterentwicklung des postoperativen Komplikationsmanagements.

Die Relaparotomie rate aufgrund von postoperativen Komplikationen lag bei 13 %, vergleichbar mit den Werten der Desktop II-Studie mit 11 % [97], allerdings niedriger als in der einzig vorliegenden direkten Vergleichsstudie mit 32,4 % [152].

Bei dem vorliegende Patientenkollektiv wurde in 18,4 % der Fälle eine Anastomose, in 8 % zwei Anastomosen und in 1 % 4 Anastomosen gebildet, ähnlich den Werten der Desktop II-Studie mit 21 % bzw. 11 % [97]. Insgesamt wurden dementsprechend bei 27 % der Operationen Anastomosen gebildet. Bei 21 % dieser Anastomosen kam es innerhalb von 30 Tagen zu Anastomoseinsuffizienzen. Die statistische Auswertung ergab einen signifikanten Zusammenhang beim Extremgruppenvergleich bzw. bei der Auswirkung auf das Überleben. Jedoch sinkt mit steigender Anzahl der Anastomosen die Sterberate. Aufgrund der eingeschränkten Fallzahl, der stark vorselektierten Kohorte und den multifaktoriellen Einwirkungen auf das Überleben kann kein direkter kausaler Zusammenhang festgestellt werden. Wahrscheinlich ist, dass durch die Expertise des Operateurs in Betrachtnahme des

Gesamteindrucks der Patientin eine gute Einschätzung getroffen wurde, wann das Nutzen einer mehrfachen Anastomosebildung das Risiko überwiegt.

Die Operationsdauer von 250 min im Median ist vergleichbar mit der Operationsdauer der Desktop II-Studie mit 240 min und Fotopoulou et. al mit 270 min [97, 152]. Ein Zusammenhang zwischen der Länge des operativen Eingriffs und der postoperativ erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrate [164] sowie der erhöhten postoperativen Komplikationsrate [165] wird beschrieben. Die hier vorliegende Studie kann keine dieser Zusammenhänge untermauern. Die verbesserten Operationstechniken könnten ein Grund dafür sein.

Wie bereits beschrieben, war in der vergleichbaren Analyse von Fotopoulou et. al. die Operation mit einem hohen Risiko einer Stoma-Anlage, eines Kurzdarmsyndroms und totaler parenteralen Ernährung vergesellschaftet. Dieses erhöhte Risiko spiegelt sich auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv wider.

Im Allgemeinen müssen die Patientinnen über dieses Risiko und ihre Folgen für das weitere Leben gut aufgeklärt werden. Bislang existieren keine Studien zur Lebensqualität nach Stoma-Anlage bei Ovarialkarzinompatientinnen in der Palliativsituation. Dennoch lässt sich aus Studien ableiten, dass Patientinnen nach Stoma-Anlage Schwierigkeiten haben können, zum Beispiel mit der Lage des Stomas, der eingeschränkten Kleidungswahl sowie sexueller Unzufriedenheit und Depression [166]. Die große Mehrzahl der Patientinnen (78,2 %) erhielten auch in der hier vorliegenden Studie perioperativ eine Stoma-Anlage. In ca. zwei Drittel der Fälle wurde ein Dünndarmstoma angelegt. Am häufigsten erfolgte die Anlage eines Ileostomas mit 37,9 %. Carlsson et al. konnten in ihrer Studie belegen, dass eine parenterale Ernährung bei Patienten mit Kurzdarm die Lebensqualität mehr einschränkt als das Stoma. Allerdings wurden in dieser Studie maligne Erkrankungen als Indikation ausgeschlossen. Vergleichsstudien zur „Quality of life“ bei den Alternativtherapien zur Ileusbehandlung in der Situation des rezidierten Ovarialkarzinoms fehlen bislang. Bekannt ist, dass die nasogastrische Sonde mit starker psychischer und physischer Belastung sowie Komplikationen wie Flügelnekrosen, Kehlkopfstörungen, Gastritis und Aspirationspneumonie einhergeht und nur als vorübergehende Maßnahme angesehen werden kann [141].

Die perkutane endoskopische Gastrostomie bildet beim Dünndarmileus eine Behandlungsmöglichkeit, jedoch ist für die Therapie eines Dickdarmileus eine primäre Resektion anzustreben [109]. Durch das häufig multilokale Auftreten der Obstruktion ist diese Grenze nicht leicht zu kalibrieren. Eine parenterale Ernährung ist bei den genannten

Therapiemöglichkeiten jedoch häufig die Konsequenz. Die beginnende Darmobstruktion wird meist konservativ behandelt. Bei kompletter Darmobstruktion scheitern konservative Behandlung in der Regel oder führen nach kurzer Zeit zur Reobstruktion [144]. In der palliativen Situation vor allem bei Inoperabilität ist die dekompressive PEG insbesondere mit Unterstützung durch Somatostatin-Analoga Lanreotide eine Therapieoption. Die Studie ergab eine Verbesserung der Symptomatik sowie der Lebensqualität [142].

In der Palliation ist die Lebensqualität der Patientinnen einer der wichtigsten Pfeiler. Patienten empfinden, dass die Behandlung des Krebses priorisiert werden und nicht genug Zeit für die Betrachtung der Lebensqualität und der Krebs-assoziierten Symptome bleibt [155]. Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom, unabhängig von einem Stoma, berichten von erheblicher und persistierender Symptombelastung und empfinden ihre Lebensqualität in mehreren Bereichen als beeinträchtigt. Die prominentesten Auswirkungen auf die Lebensqualität zeigten dabei Faktoren wie Adipositas und körperlicher Inaktivität [161].

Bisher fehlen prospektiv erhobene Studien, die eine PEG-Anlage mit der Operation vergleichen, sodass es bisher keine etablierten Faktoren zur Entscheidungsfindung gibt.

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang ergab die Art der Stoma-Anlage im Gruppenvergleich in Bezug auf die Überlebensprognose. Patientinnen ohne Stoma-Anlage hatten die beste Prognose. Eine Jejunogefolgt von einer Ileo-Stoma-Anlage ergaben die schlechtesten Prognosen.

Bei 46 % der Operationen resultierte in eine Restdünndarmlänge ≤ 180 cm, welches wahrscheinlich zu einer Entwicklung eines Kurzdarmsyndrom führt. Bei der Betrachtung der statistischen Überlebensfunktionen führt eine postoperative Restdünndarmlänge ≤ 180 cm zu einer medianen Überlebenszeit von 4,90 Monaten, hingegen bei einer Restdünndarmlänge > 180 cm zu einem medianen Überleben von 11,90 Monaten. Aufgrund vieler zusätzlicher potentieller, vor allem tumorbiologischer Faktoren, kann hier aber nicht abschließend geklärt werden, welchen tatsächlichen Stellenwert die Restdünndarmlänge hat. Es ergibt sich trotzdem eine klare Befürwortung, dass die chirurgischen Anstrengungen, möglichst viel Dünndarm zu erhalten, weiterhin fortzuführen sind.

Eine totale parenterale Ernährung (TPN) erfolgte in 41,4 %. Dieser geringe Wert, könnte darauf hinweisen, dass ein Dokumentationsbias vorliegt. Trotzdem wird deutlich, dass Patientinnen mit einem Kurzdarm in 72 % der Fälle auf eine totale parenterale Ernährung angewiesen waren.

Ein starker Konsens bestand in der „S3-Leitlinie zur Klinischen Ernährung in der Onkologie“ darin, dass „...auch bei unheilbar kranken Tumorpatienten auf eine ausreichende Nahrungsaufnahme geachtet werden sollte, da die Überlebenszeit auch bei diesen Patienten stärker durch eine Unterernährung als durch die Grunderkrankung eingeschränkt sein kann...“ [154]. Sehouli et al. fordern deshalb eine Ernährungsbeurteilung in die präoperative Beratung miteinzubeziehen. In der prospektiven Studie konnte der Einfluss des Ernährungszustands der Patientin auf postoperativen Komplikationen und das Gesamtüberleben aufgezeigt werden [160]. In der hier vorliegenden Studie zeigt sich, dass die totale parenterale Ernährung und die Überlebensprognose deutlich miteinander verbunden sind. Im Extremgruppenvergleich steht die postoperative Ernährung mit dem Überleben von 12 bzw. 18 Monaten in einem hohen signifikanten Zusammenhang. Keine Patientin, bei der ein Kostaufbau möglich war, ist innerhalb von 30 Tagen verstorben.

Eine Anschlusstherapie wurde bei 54 % der Patientinnen durchgeführt.

Entscheidende Faktoren für die Möglichkeit einer anschließenden Chemotherapie war die verbliebene Restdünndarmlänge und das postoperative CDG. Eine Restdünndarmlänge größer als 180 cm erhöhte die Chance auf eine Therapie um das 2,56-fache. Ein Grading nach Clavien Dindo größer als III vermindert die Chance auf eine Anschlusstherapie um das 0,90-fache. Auch hieraus lässt sich eine wünschenswerte Bestrebung zum maximalen Erhalt des Dünndarms ableiten.

Die Anschlusstherapie führt nicht solitär zu einem längeren Überleben. Eine anschließende Chemotherapie kann den Patientinnen nur bei entsprechendem Performance-Status verabreicht werden. Im Gruppenvergleich der mehr als 12 bzw. 18 Monate Überlebenden zeigte sich eine statistisch hochsignifikante Auswirkung auf das Überleben. Verdeutlicht wird dieses durch die Kaplan-Maier-Methode, bei der Patientinnen mit einer postoperativen Chemotherapie im Median knapp 13 Monate lebten im Vergleich zu Patientinnen ohne Anschlusstherapie, welche im Median nach einem Monat verschieden.

5.2 Limitationen

Aufgrund der retrospektiven Erhebung der Daten anhand von Arztbriefen und digitalen Dokumentationen ist nicht auszuschließen, dass es zu einem Vorliegen eines Dokumentations- und Selektionsbias kam. Insbesondere durch die nicht-strukturierte Nachbeobachtung kam es

zu erhöhter Missing Data, v.a. bei der Erhebung der Daten der folgenden Chemotherapie oder der nachfolgenden Versorgung (TPN).

Zukünftige Studien sollten ihren Blick nicht nur auf das progressionsfrei respektive das Gesamtüberleben richten, sondern auch die Lebensqualität miteinbeziehen. Eine wechselseitige Einflussnahme ist belegt [155, 156, 159, 161, 167].

Ausblick: Das hier vorliegende bizenrische Studiendesign erlaubte eine Vergrößerung der Patientenfallzahl. Um eine größere Kohorte zu erlangen sind multizentrische Erhebungen wünschenswert. Diese sollten die konservativen Therapieoptionen mit der chirurgischen Intervention hinsichtlich des klinischen und operativen Outcomes sowie der Quality of life in der Palliation vergleichen.

5.3 Fazit

Die Ergebnisse zeigen, dass die Ileus-Operation eine relevante Therapieoption in der palliativen Situation ist.

Die große Komplexität dieser Operation für die Patientin und den Operateur sowie die fehlende Evidenz in der Studienlage führen zu einer zögerlichen Vorgehensweise und zum therapeutischen Nihilismus. Ein guter Performance-Status, Platinsensitivität und kein Aszites sind gute Parameter für die Operabilität. Durch die proaktive Operationsindikation und die frühe Ileus-Diagnostik in dieser Studie wurde ein Zeitpunkt vor der Entstehung einer Sepsis, Perforation oder klinischen Verschlechterung ergriffen. Dieser Zeitpunkt war im Gegensatz zur Notoperation mit einer geringen Mortalität und Morbidität vergesellschaftet. Mehr als die Hälfte der Patientinnen erhielten eine Anschlusstherapie. Der optimistische Outcome ist mit der Patientenselektion, der Expertise der Operateure und verbesserten Operationstechnik bzw. dem multimodalen Ansatz assoziiert.

Der Tod in dieser palliativen Situation ist generell multifaktoriell bedingt. Eine unabhängige Betrachtung der einzelnen Faktoren ist dementsprechend selten möglich. Anhand der Ergebnisse soll eine Tendenz für die Wahrscheinlichkeit der zu erwartenden Risiken gegeben werden. Eine obligate Erweiterung des präoperativen Assessments hinsichtlich Ernährungsbeurteilung, Fragilität und „Quality of life“ wäre ratsam.

Die Studie soll eine Hilfestellung zur Patientenberatung geben. Gemäß der Vorstellung der Patientin sollte eine genaue Abwägung zwischen modernen konservativen Methoden (z.B. PEG mit Lanreotide) bzw. den weiterentwickelten chirurgischen Interventionen erfolgen.

Bibliografie

1. Chi DS, Franklin CC, Levine DA, Akselrod F, Sabbatini P, Jarnagin WR, DeMatteo R, Poynor EA, Abu-Rustum NR, Barakat RR, *Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIc and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach*. Gynecol Oncol, 2004. **94**: p. 650–654.
2. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA, *Cancer statistics, 1999*. CA Cancer J Clin, 1999. **49**(1): p. 8-31, 1.
3. Pecorelli S, Benedet J, Beller U, Creasman W, Heintz A, Pettersson F., *FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer*. . Oxford, England: Isis Medical Media Ltd., 2001. **6**: p. 1-184.
4. Robert Koch Institut, Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., *Krebs in Deutschland für 2013/2014*, ed. 11. Berlin 2017.
5. Parkin DM, Muir CS, Whelan SF, *Cancer Incidence in Five Continents*. IARC Scientif. 1992, Lyon, France.
6. Holschneider CH, Berek JS, *Ovarian Cancer: Epidemiology, Biology, and Prognostic Factors*. Seminars in Surgical Oncology, 2000. **19**: p. 3-10.
7. Kreienberg, R., *Management des Ovarialkarzinoms, interdisziplinäres Vorgehen; mit 90 Tabellen*. 2009, Heidelberg: Springer.
8. Quirk J.T., Natarajan N., *Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999*. Gynecol Oncol, 2005. **97**(2): p. 519-23.
9. Polterauer, Grimm, Kölb, Reinthaller, *Seltene maligne Ovarialtumore*. *Frauenheilkunde up2date*, ed. 7(03). 2013: Thieme.
10. Sehouli, J., *Multimodales Management des Ovarialkarzinoms*, ed. 2. Auflage. 2012, Bremen: Uni-Med-Verlag.
11. Kommos F, Tanner B, *Bedeutung des histologischen Typs*. AGO Kommission Ovar, State of the Art Symposium, 2009: p. online: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-ovar> (letzter Zugriff 17.09.21, 16:09 Uhr).
12. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, *WHO Classification of Tumours of the Female Genital Tract*. 2014, Lyon: ISRC Press.
13. Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, Silva EG, *Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system*. Am J Surg Pathol, 2004. **24**(496-504).
14. Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, Sun CC, Malpica A, Coleman RL, Lu KH, Sood AK, Birrer MJ, Ozols R, Emerson RE, Steinhoff M, Behmaram B, Rasty G, Gershenson DM, *Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study*. Cancer, 2012. **118**: p. 3087-3094.
15. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C., Harter P., Kurzeder C., Mustea A., Wimberger P., Hauptmann S., Sehouli J., *The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications*. Arch Gynecol Obstet, 2016. **293**(4): p. 695-700.
16. (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren.*, in *Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe*. 2017.
17. Runnebaum IB, Stickeler E, *Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk*. J Cancer Res Clin Oncol, 2001. **127**(2): p. 73-9.

18. Malpica, A, Deavers MT, Tornos C, Kurman RJ, Soslow R, Seidman JD, Munsell MF, Gaertner E, Frishberg D, Silva EG., *Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(8): p. 1168-1174.
19. Fathalla, MF, *Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia?* Lancet, 1971. **2**(7716:163).
20. Ärzteblatt, *Meta-Analyse: Pille vermeidet Ovarialkarzinome*. 2008. **Jan**.
21. Kiechle, M., *Gynäkologie und Geburtshilfe*, ed. 2nd Ed. 2011, München: Elsevier.
22. Stadel, BV. , *The etiology and prevention of ovarian cancer*. . American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1975(123): p. 772-774.
23. Cramer DW, GB Hutchison, Welch WR, Scully RE, Ryan KJ, *Determinants of ovarian cancer risk*. J Natl Cancer Inst, 1983. **71**(4): p. 711-6.
24. Karst AM, Drapkin R, *The new face of ovarian cancer modeling: better prospects for detection and treatment*. Med Rep, 2011(3): p. 22.
25. Kuhn E, Kurman RJ, Shih IM, *Ovarian cancer is an imported disease: fact or fiction*. Curr Obstet Gynecol Rep, 2012. **March**(1): p. (1):1-9.
26. Desai A, Xu J, Aysola K, Qin Y, Okoli C, Hariprasad R, Chinemerem U, Gates C, Reddy A, Danner O, Franklin G, Ngozi A, Cantuaria G, Singh K, Grizzle W, Landen C, Partridge EE, Rice VM, Reddy ES, Rao VN, *Epithelial ovarian cancer: An overview*. World J Transl Med, 2014. **3**(1): p. 1-8.
27. Chene, G., Ouellet, V., Rahimi, K., Barres, V., Meunier, L., De Ladurantaye, M., Provencher, D. and Mes-Masson, A. M., *Expression of Stem Cell Markers in Preinvasive Tubal Lesions of Ovarian Carcinoma*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 808531.
28. Kurman RJ, Shih I, *The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory*. Am J Surg Pathol, 2010. **34**(3): p. 433-443.
29. Shih Ie, M. and R.J. Kurman *Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis*. Am J Pathol, 2004. **64**(5): p. 1511-8.
30. Boyd, J., *Molecular genetics of hereditary ovarian cancer*. Oncology (Williston Park), 1998. **12**(3): p. 399-406; discussion 409-10, 413.
31. Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli OR, *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*, ed. 4., Berlin-Heidelberg: Springer.
32. Bandera, C. A., *Advances in the understanding of risk factors for ovarian cancer*. J Reprod Med, 2005. **50**(6): p. 399-406.
33. Wittekind, C., *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*, ed. 8.Auflage. 2017: John Wiley&Sons.
34. Obstetrics, International Federation of Gynecology and, *changing in definitions of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary*. Am J Obstet Gynecol, 1987. **156**: p. 263-264.
35. Fotopoulou, C., *Aktuelle Aspekte der operativen Therapie des epithelialen Ovarialkarzinoms*, in *Charité Centrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und Humangenetik. Klinik für Gynäkologie mit Schwerpunkt offene Tumorchirurgie Campus Virchow-Klinikum*. 2009: Berlin. p. 8.
36. Mutch, D. G. and Prat, J., *2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer*. Gynecol Oncol, 2014. **133**(3): p. 401-4.
37. Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen. *Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren*. AWMF online; Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2010.
38. Burges A, Schmalfeldt B, *Ovarialkarzinom; Übersichtsarbeit*. Deutsches Ärzteblatt, 2011. **108**(38): p. 635-41.

39. Bühling KJ, Friedmann W, *Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe*. Vol. 2. Auflage. 2009, München: Elsevier Urban&Fischer Verlag.
40. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjørstad K., *Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer*. *Obstet Gynecol*, 1990. **75**(2): p. 263-73.
41. Sevelde P, Vavra N, Schemper M, Salzer H, *Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma*. *Cancer*, 1990. **65**(2349): p. 2353.
42. Vergote IB, Kaern J, Abeler V, Pettersen EO, DeVos LN, Tropé CG, *Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian cancer: Importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse*. *Am J Obstet Gynecol*, 1993. **169**: p. 40-52.
43. Vergote IB, De Brabanter J, Fyles A., *Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma*. *Lancet*, 2001. **357**(9251): p. 176-182.
44. Sehoul J, Konsgen D, Mustea A, Oskay-Ozcelik G, Katsares I, Weidemann H, Lichtenegger W, „*IMO*“ - *Intraoperatives Mapping des Ovarialkarzinoms*. *Zentralbl Gynakol*, 2003. **125**(3/4): p. 129-135.
45. Fischer D, Thill M, Diedrich K, Friedrich M, *Die operative Therapie des Ovarialkarzinoms*. *Gynäkologische Onkologie*. *Frauenarzt*, 2008. **49**(2): p. 121.
46. du Bois, A, *Die Bedeutung der Operation (Faktor Tumorrest) als Prognosefaktor beim primären Ovarialkarzinom. Key note lecture*, in *Der Einfluss von Tumorrest auf den weiteren Verlauf: Was ist "optimal"?*, Ago State-of the Art Meeting Der Organkommision Ovar., Editor. 2009: München.
47. Woo YL, Kyrgiou M, Bryant A, Everett T, Dickinson HO, *Centralisation of services for gynaecological cancers - a Cochrane systematic review*. *Gynecol Oncol*, 2012. **126**(2): p. 286-90.
48. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ, *Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer. A prospective study*. *Gynecol Oncol*, 1998. **69**(2): p. 103-8.
49. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ, *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(5): p. 1248-59.
50. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorson TB, Hagen B., *Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer*. *Obstet Gynecol.*, 2003. **101**(5): p. 883-891.
51. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS, *Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction*. *Gynecol Oncol*, 2007. **104**(2): p. 48-90.
52. Feki A, Berardi P, Bellingan G, Major A, Krause KH, Petignat P, Zehra R, Pervaiz S, Irminger-Finger I, *Dissemination of intraperitoneal ovarian cancer: Discuss of mechanisms and demonstration of lymphatic spreading in ovarian cancer model*. *Crit Rev Oncol Hematol*. Epub ahead of print, 2009. **Jan**.
53. Panici PB, Angioli R., *Role of lymphadenectomy in ovarian cancer*. *Best Pract Res Clin*. *Obstet Gynecol.*, 2002. **16**(4): p. 529-51.
54. Elatter A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R, *Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer*. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2011. **Aug 10**(8): p. CD007565.
55. Fotopoulou, C., *Aktuelle Aspekte der operativen Therapie des epithelialen Ovarialkarzinoms*, in *Charité Centrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und Humangenetik Klinik für Gynäkologie mit Schwerpunkt offene Tumorchirurgie Campus Virchow- Klinikum*. 2009, Charite: Berlin. p. p.8.

56. Karst AM, Drapkin R *Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution*. Journal of oncology., 2010. **2010:932371**.
57. Mould, T., *An overview of current diagnosis and treatment in ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2012. **22**: p. 2-4.
58. Yawn BP, Barrette BA, Wollan PC, *Ovarian cancer: the neglected diagnosis*. MayoClinProc, 2004. **79**(10): p. 1277-82.
59. Haber, D., *Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations*. . N Engl J Med, 2002. **346**(21): p. 1660-2.
60. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, Isaacs C, Evans DG, Lynch H, Eeles RA, Neuhausen SL, Daly MB, Matloff E, Blum JL, Sabbatini P, Barakat RR, Hudis C, Norton L, Offit K, Rebbeck TR, *Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation*. N Engl J Med, 2002. **346**(21): p. 1609-15.
61. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group, *Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations*. N Engl J Med, 2002. **346**(21): p. 1616-22.
62. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, Murphy J, Ghadirian P, Friedman E, Foulkes WD, Kim-Sing C, Wagner T, Tung N, Couch F, Stoppa-Lyonnet D, Ainsworth P, Daly M, Pasini B, Gershoni-Baruch R, Eng C, Olopade OI, McLennan J, Karlan B, Weitzel J, Sun P, Narod SA; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group, *Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation*. JAMA, 2006. **296**(2): p. 185-92.
63. Zheng H, Kavanagh JJ, Hu W, Liao Q, Fu S, *Hormonal therapy in ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2007. **17**(2): p. 325-38.
64. Cibula D, Widschwendter M, Majek O, Dusek L, *Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2011. **17**(1): p. 55-67.
65. Sehoul J, Henrich W, Braicu I, Lichtenegger W, *Präoperative Diagnostik beim Ovariakarzinom*. Der Gynäkologe, 2006. **39**(6): p. 428-437.
66. Matsushita K, Yamada K, Sameshima T, Niwa K, Hase S, Akiba S, Aikou T, *Prediction of incontinence following low anterior resection for rectal carcinoma*. Dis Colon Rectum, 1997. **40**(5): p. 575-9.
67. van Nagell JR.Jr., DePriest PD, Reedy, MB, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ, Kryscio RJ, *The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2000. **77**(3): p. 350-6.
68. Schelling M, de Waal JC. , *Präoperative Diagnostik, Diagnosesicherung.*, ed. Therapie Und Nachsorge. In Kuhn: Manual Maligne Ovarialtumoren Empfehlungen Zur Diagnostik. 2001, Tumorzentrum München 2001;14-15.
69. Fischerova, D. and Burgetova, A., *Imaging techniques for the evaluation of ovarian cancer*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2014. **28**(5): p. 697-720.
70. Meys E.M., Kaijser J., Kruitwagen R.F., Slangen B.F., Van Calster B., Aertgeerts B., Verbakel J.Y., Timmerman D., Van Gorp T., *Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis*. Eur J Cancer, 2016. **58**: p. 17-29.
71. Timmerman, D., Testa, A. C., Bourne, T., Ameye, L., Jurkovic, D., Van Holsbeke, C., Paladini, D., Van Calster, B., Vergote, I., Van Huffel, S. and Valentin, L., *Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **31**(6): p. 681-90.

72. Timmerman, D., Van Calster, B., Testa, A. C., Guerriero, S., Fischerova, D., Lissoni, A. A., Van Holsbeke, C., Fruscio, R., Czekierdowski, A., Jurkovic, D., Savelli, L., Vergote, I., et al., *Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010. **36**(2): p. 226-34.
73. Sayasneh, A., Wynants, L., Preisler, J., Kaijser, J., Johnson, S., Stalder, C., Husicka, R., Abdallah, Y., Raslan, F., Drought, A., Smith, A. A., Ghaem-Maghani, S., et al., *Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training*. *Br J Cancer*, 2013. **108**(12): p. 2448-54.
74. Timmerman, D., Testa, A. C., Bourne, T., Ferrazzi, E., Ameye, L., Konstantinovic, M. L., Van Calster, B., Collins, W. P., Vergote, I., Van Huffel, S., Valentin, L. and International Ovarian Tumor Analysis, Group, *Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(34): p. 8794-801.
75. Cannister, SA, *Cancer fo the ovary*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(24): p. 2519-29.
76. Lorenzen, M., *The value of MRI in staging gynecologic tumors*. . *Aktuelle Radiol.*, 1996. **6**: p. 63-68.
77. Meyer JI, Kennedy AW, Friedman R, Ayoub A, Zepp RC, *Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery*. *AJR Am J Roentgenol*, 1995. **165**(4): p. 875-8.
78. Kinkel K, Lu Y, Mehdizade A, Pelte MF, Hricak H, *Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization – meta-analysis and Bayesian analysis*. *Radiology*, 2005. **236**(1): p. 85-94.
79. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JW, Kim JH, Kim S, Jung YW, Kim SW, Kim YT, *Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI*. *Gynecol Oncol*, 2010. **116**(3): p. 389-94.
80. Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ., *Staging of ovarian cancer in the peritoneum, lymphnodes and liver: comparison of imaging modalities - a report from the RDOG group*. *Radiology*, 1998. **RSNA abstract book**: p. 209:258.
81. Salani R, Axtell A, Gerardi M, Holschneider C, Bristow RE, *Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2008. **108**(2): p. 271-5.
82. Della Pepa C, Banerjee S. , *Bevacizumab in combination with chemotherapy in platinum-sensitive ovarian cancer*. *Onco Targets Ther.*, 2014. **7**: p. 1025-1032.
83. Ditto, A., Martinelli, F., Bogani, G., Lorusso, D., Carcangiu, M., Chiappa, V., Reato, C., Donfrancesco, C., De Carrillo, K. J. and Raspagliesi, F., *Long-term safety of fertility sparing surgery in early stage ovarian cancer: comparison to standard radical surgical procedures*. *Gynecol Oncol*, 2015. **138**(1): p. 78-82.
84. Grabowski JP, Harter P, Buhrmann C, Lorenz D, Hils R, Kommos S, Traut A, du Bois A, *Re-operation outcome in patients referred to a gynecologic oncology center with presumed ovarian cancer FIGO I-IIIa after substandard initial surgery*. *Surg Oncol*, 2012. **21**(1): p. 31-35.
85. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, du Bois A, *Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV*. *Gynecol Oncol*, 2016. **140**(2): p. 215-20.
86. Kommos, S., Rochon, J., Harter, P., Heitz, F., Grabowski, J. P., Ewald-Riegler, N., Haberstroh, M., Neunhoeffler, T., Barinoff, J., Gomez, R., Traut, A. and du Bois, A., *Prognostic impact of additional extended surgical procedures in advanced-stage primary ovarian cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2010. **17**(1): p. 279-86.

87. Harter, P., Muallem, Z. M., Buhrmann, C., Lorenz, D., Kaub, C., Hils, R., Kommos, S., Heitz, F., Traut, A. and du Bois, A., *Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2011. **121**(3): p. 615-9.
88. Hoffman, M. S. and Zervose, E., *Colon resection for ovarian cancer: intraoperative decisions*. Gynecol Oncol, 2008. **111**(2 Suppl): p. S56-65.
89. du Bois A., Neijt JP, Thigpen JT, *First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care?* Ann Oncol, 1999. **10** (1): p. 35-41.
90. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators, *A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer*. N Engl J Med, 2011. **365**(26): p. 2484-96.
91. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group, *Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer*. N Engl J Med, 2011. **365**(26): p. 2473-83.
92. Hennessy, B. T., Coleman, R. L. and Markman, M., *Ovarian cancer*. Lancet, 2009. **374**(9698): p. 1371-82.
93. Bommert, M., Harter, P., Heitz, F. and du Bois, A., *When should Surgery be used for Recurrent Ovarian Carcinoma?* Clin Oncol (R Coll Radiol), 2018. **30**(8): p. 493-497.
94. Coleman RL, Enserro D, Spirtos N, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Kim B, Fujiwara K, Walker JL, Flynn PJ, Secord AA, Cohn DE, Brady MF, Mannel RS, *A phase III randomized controlled trial of secondary surgical cytoreduction (SSC) followed by platinum-based combination chemotherapy (PBC), with or without bevacizumab (B) i platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer (PSCO): A NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study*. J Clin Oncol, 2018. **36**((suppl; abstr.5501)).
95. du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, Jensen PT, Selle F, Guyon F, Pome C, Lecru F, Zang R, Avall-Lundqvist E, Kim J, Ponce J, Raspagliesi F, Ghaem-Maghani S, Reinthaller R, Harter P, Sehouli J, *Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20.2017*. American Society of Clinical Oncology, 2017.
96. Harter P, du Bois A, 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 HG, Breitbach GP, Tanner B, Sehouli J; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group, *Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(12): p. 1702-10.
97. 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**(2): p. 289-95.
98. Sehouli, J., Richter, R., Braicu, E. I., Buhling, K. J., Bahra, M., Neuhaus, P., Lichtenegger, W. and Fotopoulou, C., *Role of secondary cytoreductive surgery in*

- ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients.* J Surg Oncol, 2010. **102**(6): p. 656-62.
99. Petrillo M, Pedone Anchora L, Tortorella L, Fanfani F, Gallotta V, Pacciani M, Scambia G, Fagotti A, *Secondary cytoreductive surgery in patients with isolated platinum-resistant recurrent ovarian cancer: A retrospective analysis.* Gynecol Oncol, 2014. **134**(2): p. 257-61.
 100. Lievre, A., *44(e) Congres de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology): Chicago, 30 mai-3 juin 2008.* J Chir (Paris), 2008. **145**(5): p. 504-8.
 101. du Bois A, Lück HJ, Bauknecht Th, Pfisterer J, Meier W, *2nd-line Chemotherapie nach Platin- oder Platin-Paclitaxel-haltiger Primärtherapie beim Ovarialkarzinom: eine systematische Übersicht der publizierten Daten bis 1998.* Geburtsh Frauenheilkd, 2000. **60**: p. 41-58.
 102. Kristensen GB, Kaern J, Baekelandt M, Skeie-Jenssen T, dePont Christensen R, Avall- and Lundqvist E, Bergdahl M, Sandvei R, Hoegberg T, Grenmann S, *Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer: A NSGO study.* Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition 2008)): p. 5508.
 103. du Bois A, Meier W, Luck HJ, Emon G, Moebus V, Schroeder W, Costa S, Bauknecht T, Olbricht S, Jackisch C, Richter B, Wagner U, *Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer: a randomised trial of the German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer.* Ann Oncol, 2002. **13**: p. 251-7.
 104. Buechel, M., Herzog, T. J., Westin, S. N., Coleman, R. L., Monk, B. J. and Moore, K. N., *Treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer for whom platinum is still an option.* Ann Oncol, 2019. **30**(5): p. 721-732.
 105. Bartholomäus H, Hann A, Ettrich Th, Steinbusch E, Seufferlein Th, Sommer R, Döhner H, Comprehensive Cancer Center Ulm. *Intestinale Obstruktion-Ileus-Subileus.* 2017 https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/Zentren/CCCU/SOP/Supportiv/Intestinale-Obstruktion-Ileus-Subileus_V3.2.pdf].
 106. Rau B, Piso P, Königsrainer A (Hrsg.), *Peritoneale Tumoren und Metastasen.* 2018, Berlin, Heidelberg: Springer.
 107. Piso P, Arnold D, *Multimodale Therapiekonzepte der Peritonealkarzinose bei kolorektalen Karzinomen.* Deutsches Ärzteblatt, 2011. **108**(47): p. 802-8.
 108. Pothuri B, Vaidya A, Aghajanian C, Venkatraman E, Barakat RR, Chi DS, *Palliative surgery for bowel obstruction in recurrent ovarian cancer: an updated series.* Gynecol Oncol, 2003. **89**(2): p. 306-13.
 109. Mustea A, Weidemann H, Neumann U, Koensgen D, Chen F, Lichtenegger W, Sehoul J, *Ileus bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen.* Der Onkologe, 2008. **14**(9): p. 959-970.
 110. Jatoi, A., Podratz, K. C., Gill, P. and Hartmann, L. C., *Pathophysiology and palliation of inoperable bowel obstruction in patients with ovarian cancer.* J Support Oncol, 2004. **2**(4): p. 323-34; discussion 334-7.
 111. Kucukmetin, A., Naik, R., Galaal, K., Bryant, A. and Dickinson, H. O., *Palliative surgery versus medical management for bowel obstruction in ovarian cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(7): p. CD007792.
 112. Ripamonti, C. and Bruera, E., *Palliative management of malignant bowel obstruction.* Int J Gynecol Cancer, 2002. **12**(2): p. 135-43.
 113. Vilz T, Stoffels B, Straßburg Ch, Schild HH, Kalff JC, *Ileus beim Erwachsenen - Genese, Diagnostik und Therapie.* Deutsches Ärzteblatt, 2017. **114**(29-30): p. 508-17.

114. Schwarz NT (Hrsg.), Brunn H, Elfeldt RJ, Fuchs M, John M, Mayer JM, Schmalbach IL, Selch A, Thiel B, *Allgemein- und Viszeralchirurgie essentials. Intensivkurs zur Weiterbildung*. 2009: Georg Thieme Verlag KG.
115. Jauch K.W., Mutschler W., Hoffmann J.N., Kanz K.G. (Hrsg.), *Chirurgie Basisweiterbildung*. 2013, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
116. Hauser H., Buhr H.J., Mischinger H.-J., *Akutes Abdomen*. 2016, Wien: Springer-Verlag. 247-269.
117. Vather, R. Trivedi, S. Bissett, I., *Defining postoperative ileus: results of a systematic review and global survey*. J Gastrointest Surg, 2013. **17**(5): p. 962-72.
118. B, Böhm, *Parktische Viszeralchirurgie*. 2006, Heidelberg: Kaden, R Verlag.
119. Caceres, A., Zhou, Q., Iasonos, A., Gerdes, H., Chi, D. S. and Barakat, R. R., *Colorectal stents for palliation of large-bowel obstructions in recurrent gynecologic cancer: an updated series*. Gynecol Oncol, 2008. **108**(3): p. 482-5.
120. Dvoretzky, P. M., Richards, K. A., Angel, C., Rabinowitz, L., Stoler, M. H., Beecham, J. B. and Bonfiglio, T. A., *Distribution of disease at autopsy in 100 women with ovarian cancer*. Hum Pathol, 1988. **19**(1): p. 57-63.
121. Listle H., Gutt C., *Konservative und operative Therapie des Ileus*. Der Chirurg, 2017. **88**(7): p. 629-644.
122. Hastings RS, Power RD, *Abdominal pain in the ED: a 35 year retrospective*. Am J Emerg Med, 2011. **29**(7): p. 711-716.
123. van Randen A, Laméris W, Luitse JS, Gorzeman M, Hesselink EJ, Dolmans DE, Peringa J, van Geloven AA, Bossuyt PM, Stoker J, Boermeester MA; OPTIMA study group., *OPTIMA study group. The role of pain radiographs in patients with acute abdominal pain at the ED*. Am J Emerg Med, 2011. **29**(6): p. 582-589.
124. Roh JJ, Thompson JS, Harned RK, Hodgson PE, *Value of pneumoperitoneum in the diagnosis of visceral perforation*. Am J Surg 1983. **146**(6): p. 830-833.
125. Frager D, Medwid SW, Baer JW, Mollinelli B, Friedman M, *CT of small-bowel obstruction: value in establishing the diagnosis and determining the degree and cause*. AJR Am J Roentgenol, 1994. **162**(1): p. 37-41.
126. Laval G, Marcelin-Benazech B, Guirimand F, Chauvenet L, Copel L, Durand A, Francois E, and Gabolde M, Mariani P, Rebischung C, Servois V, Terrebonne E, Arvieux C, French Society for Palliative Care, French Society for Digestive Surgery, French Society for Gastroenterology, French Association for Supportive Care in Oncology, French Society for Digestive Cancer, *Recommendations for bowel obstruction with peritoneal carcinomatosis*. J Pain Symptom Manage, 2014. **48**(1): p. 75-91.
127. Kreis M.E., Jauch K.W., *Ileus aus chirurgischer Sicht*. Chirurg, 2006. **77**: p. 883-888.
128. Furnes, B., Svensen, R., Helland, H. and Ovrebø, K., *Challenges and outcome of surgery for bowel obstruction in women with gynaecologic cancer*. Int J Surg, 2016. **27**: p. 158-64.
129. Paul Olson TJ, Pinkerton C, Brasel KJ, Schwarze ML, *Palliative surgery for malignant bowel obstruction from carcinomatosis: A systematic review*. JAMA Surg, 2014. **149**: p. 383-392.
130. Kolomainen, D. F. and Barton, D. P., *Surgical management of bowel obstruction in gynaecological malignancies*. Curr Opin Support Palliat Care, 2011. **5**(1): p. 55-9.
131. Feuer, D. J., Broadley, K. E., Shepherd, J. H. and Barton, D. P., *Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(4): p. CD002764.
132. Kolomainen, D. F., Daponte, A., Barton, D. P., Pennert, K., Ind, T. E., Bridges, J. E., Shepherd, J. H., Gore, M. E., Kaye, S. B. and Riley, J., *Outcomes of surgical*

- management of bowel obstruction in relapsed epithelial ovarian cancer (EOC).* Gynecol Oncol, 2012. **125**(1): p. 31-6.
133. Chi DS, Phaëton R, Miner TJ, Kardos SV, Diaz JP, Leitao MM Jr, Gardner G, Huh J, Tew WP, Konner JA, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Jaques DP, *A prospective outcomes analysis of palliative procedures performed for malignant intestinal obstruction due to recurrent ovarian cancer.* Oncologist, 2009. **14**(8): p. 835-9.
 134. Fotopoulou C, Sehouli J, Langer P; Wagner, Hofmann, Bartsch (Hrsg.), *Operationsatlas Gynäkologische Onkologie: Oberbauchchirurgie.* 2013: Springer.
 135. DiBaise, John K. *Pathophysiology of short bowel syndrome.* 2019.
 136. Horbach, T., *Kurzdarmsyndrom.* Der Chirurg, 2006. **77**(12): p. 1169-1182.
 137. Thompson, J. S., Rochling, F. A., Weseman, R. A. and Mercer, D. F., *Current management of short bowel syndrome.* Curr Probl Surg, 2012. **49**(2): p. 52-115.
 138. Robinson MK, Wilmore DW, *Short bowel syndrome; Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented.* 2001, Munich: Zuckschwerdt.
 139. Jatoi, A. Loprinzi CL. *The role of parenteral and enteral/oral nutritional support in patients with cancer.* 2019 (letzter Zugriff 16.09.21, 16:03 Uhr)]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/the-role-of-parenteral-and-enteral-oral-nutritional-support-in-patients-with-cancer>.
 140. Nitenberg, G. and Raynard, B., *Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas.* Crit Rev Oncol Hematol, 2000. **34**(3): p. 137-68.
 141. Zucchi, E., Fornasarig, M., Martella, L., Maiero, S., Lucia, E., Borsatti, E., Balestreri, L., Giorda, G., Annunziata, M. A. and Cannizzaro, R., *Decompressive percutaneous endoscopic gastrostomy in advanced cancer patients with small-bowel obstruction is feasible and effective: a large prospective study.* Support Care Cancer, 2016. **24**(7): p. 2877-82.
 142. Budel, M., Martella, L., Zambon, L., Morson, I., Giorda, G. and Cannizzaro, R., *Intestinal occlusion by gynecological cancers treated by percutaneous endoscopic gastrostomy and lanreotide: an Aviano National Cancer Institute experience.* Support Care Cancer, 2021. **29**(2): p. 547-549.
 143. Hoda D, Jatoi A, Burnes J, Loprinzi C, Kelly D, *Should patients with advanced, incurable cancers ever be send home with total parenteral nutrition?* Cancer, 2005. **103**: p. 863.
 144. Perri, T., Korach, J., Ben-Baruch, G., Jakobson-Setton, A., Ben-David Hogen, L., Kalfon, S., Beiner, M., Helpman, L. and Rosin, D., *Bowel obstruction in recurrent gynecologic malignancies: defining who will benefit from surgical intervention.* Eur J Surg Oncol, 2014. **40**(7): p. 899-904.
 145. <https://icd.who.int/browse10/2019/en>. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision.* 2018 (letzter Zugriff: 16.09.21, 18:01 Uhr)].
 146. Sehouli J, Konngen D, Mustea A, Oskay-Ozcelik G, Katsares I, Weidemann H, Lichtenegger W, *"IMO"--intraoperative mapping of ovarian cancer.* Zentralbl Gynakol, 2003. **125**(3-4): p. 129-35.
 147. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T. and Carbone, P. P., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.* Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-55.
 148. Silverberg, S. G., *Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal.* Int J Gynecol Pathol, 2000. **19**(1): p. 7-15.
 149. Dindo, D., Demartines, N. and Clavien, P. A., *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.* Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.

150. Muallem, M. Z., Gasimli, K., Richter, R., Almuheimid, J., Nasser, S., Braicu, E. I. and Sehouli, J., *AGO Score As a Predictor of Surgical Outcome at Secondary Cytoreduction in Patients with Ovarian Cancer*. *Anticancer Res*, 2015. **35**(6): p. 3423-9.
151. Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, Jwnawn PT, Selle F, Guyon F, Pomel CH, Lecuru F, Zang R, Avall-Lundqvist E, Kim J-W, Ponce J, Raspagliesi F, Ghaem-Maghmai S, Reinthaller A, Harter P., *Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20*. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(15_suppl): p. 6000-6000.
152. Fotopoulou, C., Braicu, E. I., Kwee, S. L., Kuhberg, M., Richter, R., Pietzner, K., Feldheiser, A., Bahra, M., Schmidt, S. C. and Sehouli, J., *Salvage surgery due to bowel obstruction in advanced or relapsed ovarian cancer resulting in short bowel syndrome and long-life total parenteral nutrition: surgical and clinical outcome*. *Int J Gynecol Cancer*, 2013. **23**(8): p. 1495-500.
153. Janczar S, Graham JS, Paige AJW, Gabra H, *Targeting locoregional peritoneal dissemination in ovarian cancer*. *Expert Rev Obstet Gynecol.*, 2009. **4**: p. 133-147.
154. Tigert, M., Lau, C., Mackay, H., L'Heureux, S. and Gien, L. T., *Factors impacting length of stay and survival in patients with advanced gynecologic malignancies and malignant bowel obstruction*. *Int J Gynecol Cancer*, 2021.
155. Woopen, H., Richter, R., Inci, G., Alavi, S., Chekerov, R. and Sehouli, J., *The prognostic and predictive role of pain before systemic chemotherapy in recurrent ovarian cancer: an individual participant data meta-analysis of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO) of 1226 patients*. *Support Care Cancer*, 2020. **28**(4): p. 1997-2003.
156. Sehouli, J., Heise, K., Richter, R., Woopen, H., Anders, L. and Inci, M. G., *Preoperative quality of life as prediction for severe postoperative complications in gynecological cancer surgery: results of a prospective study*. *Arch Gynecol Obstet*, 2020.
157. Inci, M. G., Anders, L., Woopen, H., Richter, R., Guzel, D., Armbrust, R. and Sehouli, J., *Frailty Index for prediction of surgical outcome in ovarian cancer: Results of a prospective study*. *Gynecol Oncol*, 2021.
158. Inci, M. G., Anders, L., Heise, K., Richter, R., Woopen, H. and Sehouli, J., *Can Fried Frailty Score predict postoperative morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery? Results of a prospective study*. *J Geriatr Oncol*, 2020.
159. Inci, M. G., Richter, R., Woopen, H., Rasch, J., Heise, K., Anders, L., Mueller, K., Nasser, S., Siepmann, T. and Sehouli, J., *Role of predictive markers for severe postoperative complications in gynecological cancer surgery: a prospective study (RISC-Gyn Trial)*. *Int J Gynecol Cancer*, 2020. **30**(12): p. 1975-1982.
160. Sehouli, J., Mueller, K., Richter, R., Anker, M., Woopen, H., Rasch, J., Grabowski, J. P., Prinz-Theissing, E. and Inci, M. G., *Effects of sarcopenia and malnutrition on morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery: results of a prospective study*. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021.
161. Webber, K., Carolus, E., Mileskin, L., Sommeijer, D., McAlpine, J., Bladgen, S., Coleman, R. L., Herzog, T. J., Sehouli, J., Nasser, S., Inci, G. and Friedlander, M., *OVQUEST - Life after the diagnosis and treatment of ovarian cancer - An international survey of symptoms and concerns in ovarian cancer survivors*. *Gynecol Oncol*, 2019. **155**(1): p. 126-134.
162. Fanfani, F., Fagotti, A., Salerno, M. G., Margariti, P. A., Gagliardi, M. L., Gallotta, V., Vizzielli, G., Panico, G., Monterossi, G. and Scambia, G., *Elderly and very elderly*

- advanced ovarian cancer patients: does the age influence the surgical management?* Eur J Surg Oncol, 2012. **38**(12): p. 1204-10.
163. Giudice, M. T., D'Indinosante, M., Cappuccio, S., Gallotta, V., Fagotti, A., Scambia, G. and Petrillo, M., *Secondary cytoreduction in ovarian cancer: who really benefits?* Arch Gynecol Obstet, 2018. **298**(5): p. 873-879.
164. Jacquet, P., Stephens, A. D., Averbach, A. M., Chang, D., Ettinghausen, S. E., Dalton, R. R., Steves, M. A. and Sugarbaker, P. H., *Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy.* Cancer, 1996. **77**(12): p. 2622-9.
165. Stephens, A. D., Alderman, R., Chang, D., Edwards, G. D., Esquivel, J., Sebbag, G., Steves, M. A. and Sugarbaker, P. H., *Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique.* Ann Surg Oncol, 1999. **6**(8): p. 790-6.
166. Anaraki, F., Vafaie, M., Behboo, R., Maghsoodi, N., Esmaeilpour, S. and Safaee, A., *Quality of life outcomes in patients living with stoma.* Indian J Palliat Care, 2012. **18**(3): p. 176-80.
167. Inci, M. G., Richter, R., Heise, K., Dukatz, R., Woopen, H. and Sehouli, J., *Patient-Reported Outcomes (PROs) and Health-Related Quality of Life (HR-QoL) in Patients with Ovarian Cancer: What Is Different Compared to Healthy Women?* Cancers (Basel), 2021. **13**(4).

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sarah Sander, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die operative Therapie des mechanischen Ileus bei Ovariakarzinom-Patientinnen: Charakteristika und klinisches Outcome“; „The surgical therapy of the mechanical obstruction in ovarian cancer patients: Characteristics and clinical outcome“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Sarah Sander hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Armbrust R, Chekerov R, Sander S, Biebl M, Chopra S, Krell J, Rinne N, Nixon K, Fotopoulou C, Sehouli J,

Surgery due to mechanical bowel obstruction in relapsed ovarian cancer: clinical and surgical results of a bicentric analysis of 87 patients.

Arch Gynecol Obstet. 2021 Oct 1

Beitrag: Die statistische Auswertung der Daten in der oben genannten Publikation basiert auf der hier vorliegenden Monographie.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Jalid Sehouli, bin ich zu großem Dank verpflichtet für die Vergabe des Dissertationsthemas und die damit verbundene Ehre, an der Charité zu promovieren. Zudem danke ich für die scharfsinnige Betrachtung und wegweisenden Optimierungen dieser Studie. Nicht zuletzt danke ich ihm für die große Empathie und das offene Ohr, welches mir entgegengebracht wurde.

Einen herzlichen Dank möchte ich auch an meinen Betreuer, Herrn Dr. Radoslav Chekerov, richten, der seine kostbare Zeit verwendet hat, um mich bei der Fertigstellung der Dissertation zu unterstützen. Ich danke für die Freundlichkeit, die Spontanität und die strukturierten Vorschläge, welche mir sehr geholfen haben.

Mein Dank gilt auch meinem Betreuer, Herrn Dr. Robert Armbrust, der mir bei der Ausgestaltung des Themas mit seinem Rat zur Seite stand.

Außerdem danke ich Frau Prof. Christina Fotopoulou für die Mitgestaltung der Studie und der Vergrößerung des Studienvolumens. Ich danke auch für den netten und unkomplizierten Kontakt.

Zudem möchte ich mich bei Frau Professor Elena Braicu und dem Team der Tumorbank Ovarian Cancer (TOC) für ihre hilfreiche Unterstützung bedanken.

Gleichfalls danke ich Dr. Rolf Richter und M.Sc. Dario Zocholl für die fortwährende statistische Beratung und Betreuung.

Für die Unterstützung bei der Komplettierung der Datensammlung danke ich auch Steffen Sander des Charité Comprehensive Cancer Centers (CCCC).

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Lilian Imhof und Heinz Sander, für den Ansporn, die Unterstützung und den Rückhalt, dem ich mir immer sicher sein kann.

Meinem Vater verdanke ich die Motivation diese Arbeit zu beginnen. Insbesondere danke ich ihm für die Optimierung dieser Arbeit.

Mein persönlicher Dank gilt meinem Mann Sebastian, der stets Quelle meiner Kraft ist, mir den Rücken freihält, Selbstvertrauen schenkt und mit immerwährendem Verständnis begegnet. Diese Arbeit ist ihm in Dankbarkeit und Liebe gewidmet.

Zum Schluss danke ich meinen Kindern Milou und Marlon für die Sinngebung des Lebens.

Charité - Universitätsmedizin Berlin | D - 13344 Berlin

**Universitätsklinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
CCM / CVK**

Klinikdirektorin
Univ.- Prof. Dr. med. Claudia Spies

Zur Vorlage bei der
Promotionskommission der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel: +49 30 450 551-001/002/022
Fax: +49 30 450 551909
anaesthesie-virchow-klinikum@charite.de



Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel. +49 30 450 531012/52
Fax: +49 30 450 531911
anaesth@charite.de
<http://www.charite.de/ch/anaest/>

Berlin, den 6. März 2020

Bescheinigung nach § 8 Abs. 2a PO 2017

Sehr geehrter Frau Sander,

hiermit bestätige ich Ihnen zum Zwecke der Vorlage beim Promotionsbüro der Charité die erfolgte Beratung zu Ihrem Promotionsprojekt. Die Durchführung und Beschreibung der statistischen Methoden der mir vorgelegten Schrift ist in Art und Umfang für die Erarbeitung adäquat. Nach Einsicht in Datenbank und der mir vorgelegten Beschreibung von Methoden und Berechnungen sehe ich eine sorgfältige und detaillierte statistische Bearbeitung. Das Ethikvotum zur Arbeit liegt vor.

Im heutige Beratungsgespräch wurden die Primärdaten der Arbeit nicht mit begutachtet. Ergänzend erfolgte eine Beratung zu deskriptiven Statistik, Anwendung von Median und Lagemaßen, STROBE-Guideline, zu Abbildungen und der Datenbank sowie dem a priori explorativen Charakter von observationalen (retrospektiven) Studien.

Ich wünsche Ihnen für die Zukunft alles Gute.

Priv.-Doz. Dr. med. Sascha Tafelski
akkreditierter Statistiker der Promotionskommission
Universitätsklinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin
Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
<http://anaesthesieintensivmedizin.charite.de/>