

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale
Chemotherapie zur Behandlung von
Ovarialkarzinomrezidiven**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Viktoria Schiel
aus Wien

Datum der Promotion: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung / Abstract	4
2 Einleitung	8
2.1 Epidemiologische Daten zum Ovarialkarzinom.....	8
2.2 Anatomische Grundlagen und Funktion der Ovarien.....	8
2.3 Tumorbilogie / - pathogenese.....	9
2.4 Konventionelle Therapieformen.....	12
2.5 Prognosefaktoren.....	16
2.6 Intravenöse, intraperitoneale und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC).....	17
2.7 Zytoreduktive Chirurgie (CRS) und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC).....	20
2.8 Zielsetzung dieser Arbeit / Fragestellung.....	21
3 Methoden	24
3.2 Studiendesign.....	24
3.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	24
3.4 Operatives Vorgehen + HIPEC.....	26
3.4.1 Präoperatives Management.....	26
3.4.2 Zytoreduktion.....	26
3.4.3 HIPEC.....	29
3.4.4 Postoperatives Management.....	31
3.5 Untersuchte Parameter.....	31
3.5.1 Präoperativ.....	31
3.5.2 Intraoperativ.....	34
3.5.3 Postoperativ.....	35
3.6 Statistik.....	39
4 Ergebnisse	40
4.1 Allgemeine Charakteristika.....	40
4.2 Intraoperative Ergebnisse.....	43
4.2.1 allgemein.....	43
4.2.2 Resektionsausmaß.....	44
4.2.3 HIPEC Parameter.....	47

4.3	Postoperative Morbidität.....	47
4.3.1	Lokale Komplikationen	47
4.3.2	Allgemeine Komplikationen	49
4.3.3	unerwünschte Nebenwirkungen nach CTCAE	50
4.4	Postoperativer Verlauf.....	52
4.4.1	Follow-up Parameter, Überleben	53
5	Diskussion	54
5.1	Zytoreduktion.....	54
5.2	Zytoreduktion + HIPEC.....	55
5.3	Postoperative Morbidität.....	59
5.4	Chirurgische Komplikationen.....	66
5.5	Postoperativer Verlauf.....	68
5.6	Follow-up Daten	70
5.7	Limitierungen	70
5.8	Schlussfolgerungen	72
6	Abkürzungsverzeichnis	73
7	Literaturverzeichnis	75
8	Danksagung.....	87
9	Eidesstattliche Erklärung	88
10	Lebenslauf.....	89

1 Zusammenfassung / Abstract

Einleitung Sechzig Prozent der Patientinnen mit Ovarialkarzinomen erleiden Rezidive. Die Studienlage gestaltet sich kontrovers bezüglich deren Therapie. Viele Behandlungsmethoden befinden sich in Erprobung und werden nur im Rahmen von Studien durchgeführt. Eine neue Therapieform stellt die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) nach zytoreduktiver Operation (CRS) dar. Mithilfe dieser Therapieform konnten bei anderen Tumorentitäten bereits vielversprechende Ergebnisse erzielt werden. Die Anbringung der Chemotherapie direkt am Wirkungsort und die verstärkende Wirkung durch Hyperthermie könnten weniger systemische Nebenwirkungen und ein besseres Überleben erzielen. Die Morbiditäts- und Mortalitätsraten von Patientinnen mit rezidivierenden Ovarialkarzinomen, die mit CRS und HIPEC behandelt wurden, sollen analysiert werden. Von besonderem Interesse ist dabei, ob diese Behandlung eine zusätzliche Therapieoption für Patientinnen mit rezidivierenden Ovarialkarzinomen bietet. Desweiteren soll die Reproduzierbarkeit der Daten aus aktuellen Studien an unseren Patientinnen geprüft werden.

Methoden Es erfolgte die Datenerhebung aller Patienten, die im Zeitraum von 01/2008 bis 05/2012 aufgrund ihrer Tumorerkrankung an der Charité Universitätsmedizin Berlin mit CRS und HIPEC behandelt wurden. In diese Studie eingeschlossen und analysiert wurden die Patientinnen mit Rezidiven eines Ovarialkarzinoms und histologisch gesicherter Peritonealkarzinose. Das präoperative Befinden der Patientinnen wurde anhand des ASA-Scores und des Karnofsky-Index abgeschätzt. Die Tumorausdehnung wurde intraoperativ mit dem Peritonealkarzinoseindex (PCI) beschrieben. Der CC-Score beschrieb den postoperativ verbliebenen Tumorrest. Postoperative unerwünschte Nebenwirkungen wurden anhand der CTCAE Kriterien dokumentiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM® SPSS Statistics® 20.0 (IBM Business Machines Corp. Armonk NY, USA).

Ergebnisse Fünfundzwanzig Patientinnen erfüllten die Einschlusskriterien. Zwei (8%) Patientinnen hatten Stadium FIGO IIIB, 20 (80%) Stadium IIIC und 3 Patientinnen (12%) FIGO IV. Der Karnofsky Index betrug bei einer Patientin 100%, bei 11 Patientinnen 90%, bei 12 Patientinnen 80% und bei einer Patientin 70%. Zehn Patientinnen (40%) wiesen relevante Nebenerkrankungen auf. Alle Patientinnen wurden

aufgrund ihrer Tumorerkrankung bereits vortherapiert. Das Resektionsausmaß betrug im Mittel 3 Regionen/Patientin. Bei 18 (72%) Patientinnen konnte eine CC0/1 Resektion erreicht werden. Der mediane PCI lag bei 22. Die häufigste postoperative chirurgische Komplikation war die Wundheilungsstörung. Unter den Allgemeinkomplikationen stellten Pleuraergüsse mit 85% den Großteil dar. Es gab keine 30-Tage-Mortalität. Die mediane Krankenhausverweildauer lag bei 24 (9-49) Tagen. Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 11 Monate. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes sind 13 (52%) Patientinnen verstorben. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 40 (23-57) Monaten.

Schlussfolgerung Wir konnten zeigen, dass die Therapie der zytoreduktiven Operation mit anschließender HIPEC Therapie auch bei unseren Patientinnen durchführbar ist. Es zeigten sich mit der aktuellen Literatur vergleichbare Ergebnisse. Die auf den ersten Blick erhöhten Morbiditätsraten waren hauptsächlich durch das Auftreten von Pleuraergüssen und Anämien bedingt. Mit der durchgeführten Therapie konnte mit nur gering erhöhter Morbidität bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv und hoher Tumorlast eine Überlebensrate erzielt werden, welche über der aus rein konservativer Therapie gewonnenen Erwartung lag.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die zytoreduktive Operation mit nachfolgender HIPEC Therapie eine zusätzliche Therapieoption für einzelne Patientinnen darstellen kann. Dafür ist jedoch eine präzise Selektion der Patientinnen notwendig. Dies gilt es in zukünftigen Studien zu untersuchen.

Introduction In 60% of patients with ovarian cancer the disease will recur. The treatment options are controversially discussed. Cytoreductive surgery, followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is a new approach. HIPEC involves instilling the chemotherapy directly to the affected area, instead of administering it intravenously. In theory HIPEC could lead to higher tumor toxicity and lower systemic morbidity rates. Morbidity and mortality rates of patients with recurrent ovarian cancer, treated with CRS + HIPEC were analysed. Of particular interest is if CRS + HIPEC could be another treatment option for patients with recurrent disease. Furthermore we want to know if our results can be compared to current literature.

Methods Data was collected from all patients with different primary tumours who were treated with CRS + HIPEC at the Charité Universitätsmedizin Berlin between January 2008 and May 2012. All patients with primary ovarian cancer and histologically proved peritoneal dissemination were included in the study. For the preoperative assessment the Karnofsky Index and ASA Score were used. The tumour size was intraoperatively assessed, using the peritoneal cancer index (PCI). The size of postoperatively remaining tumour was described by using the CC-score. The CTCAE criteria was used to document postoperative morbidities. IBM® SPSS Statistics® 20.0 (IBM Business Machines Corp. NY, USA) was used for statistical analyses.

Results Twenty-five patients were included in the study. Two (8%) had FIGO IIIB, 20 (80%) FIGO IIIC and 3 (12%) patients had FIGO IV. The Karnofsky Index was 100% in one patient, 90% in 11 patients, 80% in 12 patients and 70% in one patient. Ten (40%) patients had relevant comorbidities prior to CRS + HIPEC. All patients had at least one operation due to ovarian cancer prior to CRS + HIPEC. Each patient had a mean of three regions resected. In 18 (72%) patients CC-scores of 0/1 were achieved. The median PCI was 22. The most common surgical morbidities were woundhealing problems. Whilst the most frequent medical complications were respiratory problems, especially pleural effusions. In all subjects there were no postoperative 30-day mortalities. The median hospital stay was 24 (9-49) days. The mean progression-free-survival was 11 months. During follow-up 13 (52%) patients died. The median overall survival was 40 (23-57) months.

Conclusion Our results are similar to the findings reported in the literature. Although the morbidity rates were high, there were no mortalities during the postoperative 30-day

period. With the CRS + HIPEC therapy we could achieve higher survival rates than expected with only conventional intravenous chemotherapy. Due to the small number of patients and differences in therapies prior to HIPEC, conclusions should be made carefully. HIPEC could be an option for individual patients. They have to be selected precisely. This is scope for further research into the benefits and drawbacks of HIPEC. Further conclusions about the safety of HIPEC may be achieved through homogenous study populations and randomized trials.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologische Daten zum Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist nach dem Endometriumkarzinom der zweithäufigste maligne Genitaltumor der Frau und hat einen Anteil von 3,3% an allen bösartigen Neubildungen bei Frauen (1). Sein Anteil an den Malignomen der Adnexe und des Uterus beträgt in etwa ein Drittel. Es ist jedoch für mehr als die Hälfte der Todesfälle durch Genitalkarzinome verantwortlich (2). Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde mit 41% beschrieben. Das heißt, weniger als die Hälfte der Patientinnen lebt 5 Jahre nach Diagnosestellung (3). Bei 60% der Patientinnen rezidiert die Erkrankung (4). Jährlich erkranken alleine in Deutschland etwa 7500 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Die Mortalitätsrate lag im Jahr 2012 bei 5646 Frauen (1). Etwa eine von 72 Frauen erkrankt in ihrem Leben an einem Ovarialkarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren (1). Frauen, die Trägerinnen des BRCA 1 bzw. 2 Gens (breast cancer gene) sind, haben ein weitaus höheres Risiko, im Laufe ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Es liegt bei 87% bzw. 63% (2). Insgesamt treten 90% der Ovarialkarzinome sporadisch auf und 10% sind genetisch bedingt (4).

2.2 Anatomische Grundlagen und Funktion der Ovarien

Die paarig angelegten Ovarien gehören zu den primären Geschlechtsorganen der Frau und sind während des weiblichen Zyklus für die Reifung der Eizellen (Oozyten) verantwortlich. Eine weitere wichtige Aufgabe der Ovarien ist die Produktion weiblicher Geschlechtshormone, wie dem Östrogen und Progesteron, die eine entscheidende Rolle im Hormonhaushalt der Frau spielen und als Botenstoffe nicht nur den weiblichen Zyklus steuern, sondern auch in verschiedene andere Organsysteme wie beispielsweise den Knochenstoffwechsel, Fettstoffwechsel oder das kardiovaskuläre System eingreifen.

Die paarigen Ovarien der geschlechtsreifen Frau messen etwa 3 x 2 x 1 cm, wiegen jeweils 10 g und liegen zum größten Teil innerhalb der Peritonealhöhle. Größe und Gewicht können sich während des hormonellen Zyklus jedoch erheblich verändern. Die Ovarien sind durch mehrere bindegewebige Strukturen an der Beckenwand fixiert. Das Ovar ist von einer bindegewebigen Organkapsel, der Tunica albuginea überzogen, welcher außen das einschichtige Oberflächenepithel, auch Keimepithel genannt, aufliegt. Bei dem bindegewebigen Grundgerüst des Ovars (Stroma ovarii) unterscheidet

man zwei Anteile, die unscharf ineinander übergehen: die Rinde (Cortex ovarii) und das Mark (Medulla ovarii). Die Rinde ist 1 - 3 cm dick und enthält zahlreiche Follikel in unterschiedlichen Entwicklungsstadien (Primordial-, Primär-, Sekundär-, Tertiär- und Graaffollikel), die dem hormonellen Einfluss des weiblichen Zyklus unterliegen. Aus ihnen geht die reife Oozyte hervor. Im Mark finden sich keine Follikel. Es ist durch Gefäßreichtum gekennzeichnet (1,5). Aus den Stromazellen entstehen alle hormonbildenden Zellen des Ovars, die Theka- und Granulosazellen, luteinisierte und enzymaktive Stromazellen, sowie Leydig- und Sertolizellen. Bei der Geburt eines Mädchens finden sich etwa 400.000 Oozyten in Primordialfollikeln. Ihre Zahl geht durch Follikulogenese und Atresie rasch zurück. Wenn alle Oozyten verbraucht sind, ist die generative Phase im Leben der Frau abgeschlossen. Der Vorgang der Follikelreifung, Gelbkörperbildung und Atresie verläuft kontinuierlich in gut definierten Stadien während des gesamten Lebens der Frau, bis hin zur Menopause (2).

Die hormonelle Regulation der Vorgänge im Ovar unterliegt der pulsatilen Ausschüttung des Hormons GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) aus dem Hypothalamus alle 60 - 90 min. Dieses Hormon veranlasst die Ausschüttung von FSH (follikelstimulierendes Hormon) und LH (luteinisierendes Hormon) aus der Adenohypophyse, welche direkte Wirkung auf das Ovar haben. Der Ovulation folgt die Bildung des Gelbkörpers (Corpus luteum) aus den Theka- und Granuloszellen und die Produktion von Progesteron, dem sogenannten schwangerschaftserhaltenden Hormon, ebenfalls unter der Kontrolle von LH (1). Findet im weiteren Verlauf keine Implantation der Blastozyste in der Uterusschleimhaut statt, bildet sich das Corpus luteum wieder zurück und es entsteht das Corpus albicans, welches sich ganz zurückbilden oder in Form einer bindegewebigen Narbe bestehen bleiben kann.

Diese Grundkenntnisse sind für das Verständnis der Tumorentwicklung von Bedeutung. Es ist oft schwer, Tumorbildung von derartigen sich überschneidenden und lang anhaltenden physiologischen Wachstums- und Rückbildungsvorgängen zu unterscheiden.

2.3 Tumorbiologie / - pathogenese

Man unterscheidet bei den Ovarialtumoren verschiedene Entitäten, wobei die Tumore epithelialen Ursprungs mit 85 – 90% den weitaus größten Anteil darstellen. Die Übrigen stellen Keimstrang – Stroma – Tumore (Granulosazelltumore, Thekazelltumore, Sertoli- und Leydigzelltumore) und Keimzelltumore wie das Dysgerminom, der Dottersacktumor

und das Teratom dar. Das epitheliale Ovarialkarzinom wird histologisch unterteilt in serös-papillär, muzinös, endometroid, klarzellig und transitionalzellig (Brenner Tumore). Den größten Teil stellen die serösen Karzinome mit einem Anteil von etwa 75% dar. Dabei unterscheidet man weiter zwischen serösen high-grade (HGSC) Karzinomen mit 90% und low-grade Karzinomen (LGSC) mit 10%. Die HGSC gelten als klinisch aggressiv, werden vom ovariellen oder tubaren Epithel abgeleitet und weisen Mutationen des Tumorsuppressorproteins p53 auf. Im Gegensatz dazu präsentieren sich die LGSC klinisch indolent, entwickeln sich kontinuierlich aus serösen mikropapillären Borderlinetumoren und weisen K-ras Mutationen auf (6).

Als Risikofaktoren gelten Alter, dauerhaft ovulatorische Zyklen, Infertilität, Nulliparität, frühes Einsetzen der Menarche, späte Menopause, postmenopausale Hormonsubstitution und ein Mammakarzinom in der Anamnese. Protektive Faktoren sind Schwangerschaften und die Einnahme von Ovulationshemmern (4).

Der genaue Entstehungsmechanismus des Ovarialkarzinoms ist ungeklärt. Während bis vor wenigen Jahren das Oberflächenepithel des Ovars als Entstehungsort des Ovarialkarzinoms galt, gehen neuere Theorien von der Tube als primärem Entstehungsort aus. Dabei nehmen die sogenannten STICs (serous tubal intraepithelial carcinomas) eine zentrale Rolle ein. Morphologisch handelt es sich dabei um meist im Fimbrienbereich der Tuben lokalisierte, stratifizierte, unorganisierte, vergrößerte Epithelzellen mit hochgradig atypischen Nuclei (7). Histologische Untersuchungen haben das gehäufte Vorhandensein von STICs bei Frauen mit serösen Ovarialkarzinomen gezeigt (7,8).

Sie scheinen vor allem bei BRCA positiven Karzinomen eine Rolle zu spielen, wurden jedoch auch bei 50-60% der Frauen mit sporadisch auftretenden serösen Ovarialkarzinomen nachgewiesen. In molekulargenetischen Untersuchungen zeigte sich sowohl in den STICs als auch in den serösen high-grade Karzinomen dieselbe Mutation des Tumorsuppressorproteins p53. Desweiteren wurden sowohl in den STICs als auch in serösen high-grade Karzinomen identische Onkoproteine wie Rsf-1, Cyclin E1 und die Überexpression der Fettsäure-Synthase nachgewiesen. Diese Erkenntnisse lassen enge Zusammenhänge vermuten (7,9).

Weshalb die Tuben als Entstehungsort der STICs prädisponieren, ist nicht geklärt. Oxidativer Stress oder wiederholte DNA-Schäden durch multiple Ovulationen könnten eine maligne Zelltransformation begünstigen. Anschließend scheint das

Tumorwachstum nach Implantation der Zellen in den Ovarien fortzuschreiten. Dabei könnten beispielsweise hormonelle Faktoren, Wachstumsfaktoren sowie Ovulationsprozesse die Tumorprogression und –metastasierung beeinflussen.

Die Einteilung des Ovarialkarzinoms erfolgt nach Stadien gemäß der FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) Klassifikation (Tabelle 1)(10).

Tabelle 1. FIGO Klassifikation des Ovarialkarzinoms	
I Das Tumorwachstum ist auf die Ovarien/Tuben beschränkt	
A	Das Tumorwachstum ist auf ein Ovar/eine Tube beschränkt, kein Nachweis maligner Zellen in Aszites- oder Peritonealflüssigkeit, kein Tumorbefall der Oberfläche von Ovar/Tube, die Organkapsel ist intakt
B	Das Tumorwachstum ist auf die Ovarien/Tuben beschränkt, kein Nachweis maligner Zellen in Aszites- oder Peritonealflüssigkeit, kein Tumorbefall der Oberfläche von Ovar/Tube, die Organkapsel ist intakt
C	Das Tumorwachstum ist auf ein oder beide Ovarien/Tuben beschränkt + 1 iatrogene Kapselruptur 2 präoperative Kapselruptur oder Tumor der ovariellen/tubaren Oberfläche 3 maligne Zellen in der Aszites- oder Peritonealflüssigkeit nachweisbar
II Tumor auf einem oder beiden Ovarien/Tuben mit Ausbreitung im kleinen Becken oder primäre Peritonealkarzinose	
A	Ausbreitung und/oder Metastasierung auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
B	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im kleinen Becken
III Das Tumorwachstum umfasst ein oder beide Ovarien/Tuben mit histologisch gesicherten peritonealen Absiedelungen außerhalb des kleinen Beckens und/oder Befall der retroperitonealen Lymphknoten	
A1	Ausschließlich retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
i	Metastasen ≤ 10mm
ii	Metastasen > 10mm

A2	mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
B	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens ≤ 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
C	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leber- und Milzkapsel ein
IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
A	Pleuragerguss mit positiver Zytologie
B	Parenchymale Metastasen und Metastasen in extraabdominellen Organen (einschließlich inguinale Lymphknoten und Lymphknoten außerhalb der Abdominalhöhle)

Mehr als 60% der Patientinnen weisen bei Diagnosestellung bereits ein fortgeschrittenes Stadium (FIGO III/IV) auf. Demzufolge breitet sich der Tumor bereits in der Peritonealhöhle außerhalb des Beckens aus bzw. weist Fernmetastasen auf (11). Berek und Hacker beschrieben eine mit fortgeschrittenem Tumorstadium schlechter werdende Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in den Stadien I-IV jeweils 76-93%, 60-74%, 23-41% und 11% (12). Ab Stadium III wird die Behandlung zusätzlich durch das Vorhandensein peritonealer Metastasen erschwert.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine effektiven Screeningverfahren zur Früherkennung von Ovarialtumoren. Etwa 10-15% der Patientinnen weisen als einziges Symptom postmenopausale Blutungen auf. Weitere Symptome sind Aszites, Beschwerden aufgrund von Darmbefall (Stuhlnregelmäßigkeiten, Durchfälle, Obstipation, Meteorismus) und Kachexie mit der typischen „Facies ovarica“. All diese zählen jedoch zu den Spätsymptomen. Eine Erhöhung des Kreatininwertes kann auf eine, durch die Tumormasse bedingte postrenale Obstruktion deuten. Laborwerte, inklusive des Tumormarkers CA 125 sind wenig spezifisch und oft nicht diagnoseführend.

2.4 Konventionelle Therapieformen

Die Behandlung von Ovarialkarzinomrezidiven ist nicht einheitlich geregelt und Thematik zahlreicher laufender Studien. Die aktuellen S3-Leitlinien empfehlen eine

platinhaltige Kombinationstherapie bei platinsensiblen Karzinomen (Rezidiv > 6 Monate nach Beendigung der platinhaltigen Chemotherapie) und eine nicht platinhaltige Monotherapie bei platinresistenten Karzinomen (Rezidiv < 6 Monate nach Beendigung der platinhaltigen Chemotherapie) (13).

Die alleinige chemotherapeutische Behandlung von Ovarialkarzinomrezidiven zeigt ein medianes Gesamtüberleben von 29 Monaten und ein medianes progressionsfreies Überleben von 13 Monaten nach Rezidivdiagnose (14).

Eine weitere Therapieoption in der Rezidivbehandlung stellt der Einsatz des Angiogenesehemmers Bevacicumab dar. Im Rahmen der Primärbehandlung konnten damit bereits gute Erfolge erzielt werden (15). In der prospektiv randomisierten OCEANS Studie wurden Patientinnen mit platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidiven, primärer Peritonealkarzinose und Tubenkarzinomen untersucht. Dabei konnte das mediane progressionsfreie Überleben durch Zusatz von Bevacicumab zu Carboplatin + Gemcitabine um 4 Monate verlängert werden (8.4 versus 12.4 Monate)(16). Der Vorteil von Bevacicumab bei platinresistenten Rezidiven wurde im Rahmen der prospektiv randomisierten AURELIA Studie untersucht (17). Der Zusatz von Bevacicumab zu alleiniger Chemotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Paclitaxel oder Topotecan versus einer Monotherapie mit einem der genannten Chemotherapeutika zeigte eine Steigerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3.4 auf 6.7 Monate. Signifikante Vorteile bezüglich des Gesamtüberlebens konnten im Rahmen der Rezidivtherapie jedoch nicht gezeigt werden (17,18).

Die sekundäre zytoreduktive Operation wird kontrovers diskutiert. Die DESKTOP I und II Studien beschäftigten sich mit diesem Thema und konnten einen Vorteil der Sekundäroperation bei Patientinnen mit kompletter Tumorsektion zeigen. In der DESKTOP I Studie wurden die Daten von 267 Patientinnen, die aufgrund eines Ovarialkarzinomrezidives operiert wurden, retrospektiv ausgewertet. Dabei zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 45.2 Monaten bei Patientinnen mit kompletten Tumorsektionen versus 19.7 Monate bei Patientinnen, bei denen der Tumor makroskopisch nicht komplett entfernt werden konnte. Eine Kombination aus verschiedenen Parametern wurde identifiziert, die Vorhersagekraft bezüglich kompletter Resektabilität hatte (19). In der weiterführenden DESKTOP II Studie konnten bei Patientinnen mit erstem platinsensiblen Rezidiv in 76% der Fälle komplette Resektionen erzielt und somit der prädiktive Stellenwert dieser Parameterkonstellation bestätigt werden (20).

Mit Hochspannung werden die Ergebnisse der prospektiv randomisierten, multizentrischen DESKTOP III Studie erwartet, die sich am Ende der Rekrutierungsphase befindet. Dabei wird die Wirksamkeit einer zusätzlichen Tumordebulking-Operation mit alleiniger Chemotherapie bei Patientinnen mit platininsensiblem Ovarialkarzinomrezidiv verglichen (21).

Ebenfalls zur Anwendung in der Rezidivtherapie kamen Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitoren. Ledermann et al. konnten durch deren Einsatz bei BRCA positiven Karzinomen eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 4.3 auf 11.2 Monate verzeichnen. Das Gesamtüberleben veränderte sich jedoch nicht (22).

Das Standardtherapieregime des primären Ovarialkarzinoms in den Stadien I - IIA besteht laut der aktuellen S3 Leitlinien zur Behandlung von Ovarialkarzinomen aus der primären Operation mit beidseitiger Salpingoophorektomie, Hysterektomie, Omentektomie, Appendektomie (bei muzinösen und unklaren Tumoren) und beidseitiger pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie (13). Nach der Operation wird in den frühen Stadien eine adjuvante Chemotherapie aus 6 Zyklen einer platinhaltigen (Carboplatin) Therapie empfohlen. Ab Stadium IIB wird die adjuvante Chemotherapie mit einem platin- und taxolbasierten Schema empfohlen. Dabei existieren neben dem konventionellen Schema der Applikation jeweils 3 Stunden alle 3 Wochen über 6 Zyklen auch neuere Therapieregime mit „dose-dense“ Applikation der Chemotherapie. Diese basiert auf kürzeren Zeitintervallen zwischen den Chemotherapiezyklen, wodurch höhere Zytotoxizität angenommen wird. In einer prospektiv randomisierten Studie wurde die Standardapplikation von Paclitaxel und Carboplatin alle 3 Wochen mit der „dose-dense“ Applikation von wöchentlichem Paclitaxel und Carboplatin alle 3 Wochen bei primären fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen verglichen. Dabei zeigte sich ein signifikant besseres medianes progressionsfreies Überleben in der „dose-dense“ Gruppe (28.2 versus 17.5 Monate) (23).

Laut Leitlinien kann außerdem die zusätzliche Therapie mit Bevacicumab erwogen werden. Erhaltungs- und Konsolidierungstherapien werden nicht empfohlen (13).

Das Langzeitüberleben bei fortgeschrittenen Karzinomen liegt unter dieser Therapie jedoch nur bei 20-30% (24). Die perioperative Morbiditätsrate liegt bei 40%, die Mortalität bei 1-3%. Zu den häufigsten Komplikationen zählen Lungenarterienembolie, kardiozirkulatorische Insuffizienz, Sepsis und Anastomoseninsuffizienz. Achtzig Prozent der Patientinnen zeigen ein Ansprechen auf die Therapie bei Erstbehandlung. Bei 60%

der behandelten Patientinnen kommt es jedoch zum Auftreten eines Rezidivs oder zur Progression der Erkrankung (4).

In einigen Studien wurde die neoadjuvante intravenöse Chemotherapieapplikation als vorteilhaft beschrieben, da das Ausmaß der zytoreduktiven Operation vermindert und häufiger optimale Zytoreduktion erzielt werden konnte (25). Ein signifikanter Überlebensvorteil von neoadjuvanter i.v. Chemotherapie gegenüber primärer zytoreduktiver Operation bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen konnte in einer großen randomisierten Studie mit 632 Patienten nicht gezeigt werden (26). Das mediane Gesamtüberleben lag in der Gruppe mit primärer zytoreduktiver Operation bei 29 Monaten, in der Gruppe mit neoadjuvanter Chemotherapie und Intervalloperation bei 30 Monaten.

Ähnliche Ergebnisse lieferte die prospektiv randomisierte CHORUS Studie. Dabei wurden Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen entweder mit primärer Operation und anschließender platinhaltiger Chemotherapie (6 Zyklen) oder mit primärer platinhaltiger Chemotherapie (3 Zyklen), Intervalloperation und adjuvanter Chemotherapie (erneut 3 Zyklen) therapiert. Dabei zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 24.1 Monaten in der Gruppe mit primärer Chemotherapie versus 22.6 Monate mit primärer Operation (27).

Bisher konnten keine signifikanten Überlebensvorteile durch neoadjuvante Chemotherapien gezeigt werden (26,27). Mehrmals wurden jedoch geringere postoperative Morbiditäts- und Mortalitätsraten beschrieben. Der Wert neoadjuvanter Chemotherapie liegt daher möglicherweise in der Behandlung älterer, moribunder Patientinnen und in der Behandlung von Patientinnen, bei denen eine ausreichende Zytoreduktion durch eine primäre Operation nicht möglich erscheint (27,28).

Andere adjuvante, an die Standardtherapie anschließende Therapien, wie Hochdosischemotherapien, Radiotherapien oder Immuntherapien brachten bisher keine signifikanten Überlebensvorteile (13,29).

Insgesamt deuten die aktuellen Therapieerfolge auf Grenzen der Behandlung bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen hin. Ein Grund dafür könnte unter anderem die schlechte Erreichbarkeit peritonealer Metastasen für intravenöse Chemotherapie darstellen. Li et al. konnten einen Zusammenhang zwischen Größe der peritonealen Metastasen und dem Hypoxieausmaß herstellen. Das Hypoxieausmaß ist ein wichtiger Durchblutungsparameter. Je höher das Hypoxieausmaß, umso schlechter ist die

Durchblutung des Tumors. Kleine (< 1 mm Durchmesser) peritoneale Herde zeigten ein höheres Hypoxieausmaß und somit eine schlechtere Vaskularisation. Diese Erkenntnis macht sie für intravenöse Chemotherapie weitaus unzugänglich, da diese die Vaskularisation des Tumors voraussetzt. Hier könnten andere Applikationsformen der Chemotherapie wie beispielsweise die intraperitoneale Anwendung vorteilhaft sein. Sie erreicht die Tumorzellen direkt über die Zellmembran, unabhängig von Gefäßen (30). Diese wird unter Punkt 2.6. näher erläutert.

2.5 Prognosefaktoren

Bezogen auf die Rezidivrate ist die operativ erreichte Tumorreduktion einer der entscheidenden Faktoren. Bristow et al. konnten bei einem Anstieg der Tumorreduktion um 10% einen gleichzeitigen Anstieg des medianen Überlebens um 5,5% feststellen (31).

Prädiktoren für optimale Zytoreduktion unterscheiden sich in den aktuellen Studien. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) identifizierte eine Kombination aus verschiedenen Parametern, die Vorhersagekraft bezüglich kompletter Resektabilität hatten. Diese sind guter „ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status“ (0 vs. > 0), niedrige FIGO Klassifikation (I/II vs. III/IV) bzw. komplette Resektion des Primärtumors und die Abwesenheit von Aszites (< 500 vs > 500 ml) (19). Die Kombination dieser Parameter konnte bei Patientinnen mit erstem platinsensiblen Rezidiv in 76% der Fälle bereits präoperativ eine komplette Tumorresektion vorhersagen und den prädiktiven Stellenwert dieser Kombination bestätigen (20). Der AGO Score könnte dadurch präoperativ als Hilfsmittel zur Einschätzung der Resektabilität platinsensibler Rezidive und dem davon abhängigen Überleben verwendet werden.

Neben kompletter makroskopischer Entfernung des Tumors sind auch das präoperative Tumorstadium, der Allgemeinzustand und das Alter der Patientinnen, das Tumorgrading, sowie der histologische Subtyp gesicherte Prognosefaktoren. Dabei zeigten klarzellige und muzinöse Karzinome ungünstigere Prognosen und schlechteres Ansprechen auf platinhaltige Therapieformen als Karzinome vom serösen oder endometroiden Typ (13).

2.6 Intravenöse, intraperitoneale und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)

Es existieren unterschiedliche Anwendungsformen der Chemotherapie. Neben intravenöser (i.v.) Gabe kommt vor allem bei Tumorentitäten der Peritonealhöhle auch die intraperitoneale (i.p.) Therapie zum Einsatz. Der Gedanke dabei ist, dass das Chemotherapeutikum direkt an seinem Wirkort eingebracht wird, wodurch in der Peritonealhöhle maximale Toxizität erreicht werden kann, systemische Nebenwirkungen jedoch gering gehalten werden (32). Anforderungen an intraperitoneal applizierbare Chemotherapeutika sind hohes Molekulargewicht, Wasserlöslichkeit und schnelle Elimination aus dem systemischen Kreislauf (33). Hohes Molekulargewicht und Wasserlöslichkeit bedingen eine langsamere intraperitoneale Clearance des Chemotherapeutikums, da es die Lipidmembranen zwischen Intraperitonealraum und Intravasalraum schlechter passieren kann (=Peritoneal-Plasma-Barriere). Dadurch können hohe lokale Konzentrationen und Wirkungen innerhalb der Peritonealhöhle bei geringer systemischer Konzentration erreicht werden (34). Anschließend soll die dennoch systemisch aufgenommene Menge schnell eliminiert werden, um unerwünschte Nebenwirkungen zu minimieren. Howell beschrieb einen synergistischen Effekt von intraperitoneal verabreichter Chemotherapie und dem Teil, der in das Kreislaufsystem gelangt (35). Vor allem Tumorstellen, die nicht in ihrer Gesamtheit frei an der Peritonealoberfläche liegen, könnten davon profitieren. Da sie der intraperitonealen Therapie nicht gänzlich zugänglich sind, werden sie zusätzlich durch in den systemischen Kreislauf gelangte Chemotherapeutika erreicht und therapiert. Außerdem können dadurch auch systemisch zirkulierende Tumorzellen erreicht werden. Daher wird bei einigen anderen Tumorentitäten eine simultane Kombinationstherapie aus intraperitonealer und intravenöser Chemotherapie eingesetzt.

Bisher konnten die Vorteile intraperitonealer gegenüber intravenöser Chemotherapie unter normothermen Bedingungen bei der Behandlung von fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen in folgenden drei randomisierten Studien der Gynecologic Oncology Group (GOG) gezeigt werden.

Alberts et al. beschrieben 1996 erstmals in einer prospektiv randomisierten Studie mit 546 Patientinnen einen Anstieg des medianen Überlebens von 41 auf 49 Monate. Verglichen wurden Patientinnen, die intravenös Cyclophosphamid in Kombination mit

Cisplatin erhielten versus Patientinnen, denen intravenös Cyclophosphamid und intraperitoneal Cisplatin 100 mg/m^2 verabreicht wurde. Die Therapie umfasste 6 Zyklen im Abstand von 3 Wochen. Die Gruppe mit intraperitonealer Gabe von Cisplatin zeigte eine signifikant geringere Rate an folgenden Toxizitäten: neuromuskuläre Toxizitäten, Neutropenien, Tinnitus, Hörverlust. Der Studienarm mit intraperitonealer Chemotherapie zeigte ein um acht Monate längeres medianes Überleben. Der maximal verbleibende Tumorrest betrug 2 cm (36).

Markmann et al. konnten einen Anstieg des medianen Gesamtüberlebens um 11 Monate zeigen (52 versus 63 Monate). Eingeschlossen wurden 462 Patientinnen. Das progressionsfreie Überleben lag in der Gruppe mit intraperitonealer Therapie bei 28 Monaten, im Gegensatz zu 22 Monaten in der Kontrollgruppe. Der Studienarm mit alleiniger intravenöser Therapie erhielt Paclitaxel (über 24 Stunden) und Cisplatin (6 Zyklen im Abstand von 3 Wochen). Die zweite Gruppe wurde mit intravenöser Gabe von Carboplatin (2 Zyklen im Abstand von 28 Tagen) + Paclitaxel (über 24 Stunden) und zusätzlicher intraperitonealer Gabe von Cisplatin 100 mg/m^2 (6 Zyklen im Abstand von 3 Wochen) behandelt. Der maximal verbleibende Tumorrest in dieser Studie war 1 cm. Trotz Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens traten in der Gruppe mit intraperitonealer Chemotherapie vermehrt Neutropenien, Thrombozytopenien, sowie gastrointestinale und metabolische Toxizitäten auf. Diese waren vermutlich durch die hohe Cisplatinosis von 100 mg/m^2 bedingt (37).

Armstrong et al. konnten 2006 anhand von 429 Patientinnen die Vorteile intraperitonealer Chemotherapie gegenüber alleiniger intravenöser Chemotherapie zeigen. Zweihundertfünfzehn Patientinnen wurden mit Paclitaxel (über 24 Stunden) + Cisplatin (Tag 2) intravenös behandelt, während die zweite Gruppe von 214 Personen intravenöse Chemotherapie mit Paclitaxel (über 24 Stunden) und anschließend intraperitoneale Chemotherapie mit Cisplatin 100 mg/m^2 (Tag 2) + Paclitaxel 60 mg/m^2 (Tag 8) erhielt. Die weitere Therapie umfasste 6 Zyklen im Abstand von 3 Wochen. Der nach zytoreduktiver Operation maximal verbleibende Tumorrest beschränkte sich auf $< 1 \text{ cm}$. Die Gruppe mit intraperitonealer Therapie wies häufiger perioperative Komplikationen wie Knochenmarksuppression, Neurotoxizität oder Übelkeit auf und eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität während der ersten 4 Zyklen der Therapie. Diese unterschied sich jedoch im weiteren Verlauf nicht mehr von der Gruppe mit alleiniger intravenöser Chemotherapie. Das progressionsfreie Überleben (18.3 vs

23.8 Monate) und das Gesamtüberleben (49.7 vs 65.6 Monate) zeigten ebenfalls eine deutliche Überlegenheit in der Gruppe mit intraperitonealer Chemotherapie (38).

Die Ergebnisse dieser randomisierten Studien haben das National Cancer Institute dazu veranlasst, 2006 ein klinisches Announcement herauszugeben, das den Überlebensvorteil von Patientinnen mit optimaler zytoreduktiver Operation und intraperitonealer Chemotherapie gegenüber alleiniger intravenöser Chemotherapie betonte (39). Zum aktuellen Zeitpunkt befinden sich viele Behandlungsoptionen noch in der experimentellen Erprobungsphase und lassen auf Erfolge bei der klinischen Anwendung hoffen. Randomisierte Studien zu intraperitonealer Chemotherapie bei Ovarialkarzinomrezidiven existieren zum aktuellen Zeitpunkt keine.

Eine weitere Anwendungsform ist die sogenannte hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC). Bei den bisher vorgestellten Studien wurde die intraperitoneale Chemotherapie nach einem zeitlichen Schema mit primärer Operation, Rekonvaleszenz und anschließenden intraperitonealen Chemotherapiezyklen im Intervall durchgeführt. Die HIPEC wird hingegen einmalig intraoperativ, im direkten Anschluss an die zytoreduktive Operation durchgeführt. Damit wird die Bildung von Adhäsionen oder Rezidivkonglomeraten während der Rekonvaleszenzzeit umgangen. Bei dieser Therapieform macht man sich einerseits die Vorteile von intraperitonealer gegenüber intravenöser Chemotherapie und andererseits die zusätzlich durch Hyperthermie verstärkte Wirkung der Chemotherapeutika zu Nutze. Einige Chemotherapeutika werden den Anforderungen der HIPEC gerecht. Präklinische Daten haben den exponentiellen, dosisabhängigen Zusammenhang zwischen Cisplatin und der Reduktion überlebender Ovarialtumorzellen gezeigt (40). Des Weiteren ist bekannt, dass die Zytotoxizität alkylierender (Cyclophosphamid, Ifosfamid, Melphalan, Mitomycin) und platinhaltiger Chemotherapeutika (Cisplatin, Carboplatin) linear mit Steigerung der Temperatur zunimmt. Ein Grund dafür ist vermutlich die gesteigerte Aufnahme des Pharmakons in die Tumorzellen durch Erhöhung der Permeabilität der Zellmembran. Außerdem werden Reparaturvorgänge in den Tumorzellen durch die Hyperthermie vermindert (41). Hyperthermie ist definiert als Temperatur von 41°C und höher. Die hohen Temperaturen beeinträchtigen DNA-Reparaturmechanismen, führen zu Denaturierung von Proteinen, induzieren die Bildung von Hitzeschockproteinen, hemmen die Angiogenese und lösen Apoptosevorgänge aus (42,43). Diese Wirkungen erschweren den verbliebenen Tumorzellen zu überleben.

Jacquet et al. beschrieben zu hohe Temperaturen als Risikofaktor für postoperative Mortalität und Morbidität bei Patienten, die aufgrund eines Kolon- oder Appendixkarzinoms und Peritonealkarzinose mit Mitomycin behandelt wurden (44). Die Dauer der hyperthermen Therapie betrug jedoch 2 Stunden und die Infusionslösung wurde auf 48°C erhitzt. In aktuelleren Publikationen wurden weitaus schonendere Vorgehensweisen im Sinne von niedrigeren Temperaturen und kürzerer Perfusionsdauer gewählt.

2.7 Zytoreduktive Chirurgie (CRS) und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)

Die primäre zytoreduktive Operation dient der Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumoranteile. Optimale Zytoreduktion wird durch den von Sugarbaker und Chang eingeführten Completeness of Cytoreduction Score (CC – Score) definiert. Dabei gelten CC 0/1 Scores als „optimal“. Das bedeutet, dass der makroskopisch verbliebene Tumorrest nach zytoreduktiver Operation < 0,25 cm beträgt (45). Diese Definition von „optimaler Zytoreduktion“ gilt für die zytoreduktive Operation in Verbindung mit HIPEC, wohingegen in der Gynäkologie eine „optimale“ Zytoreduktion bei Ovarialkarzinomen vorliegt, wenn komplette makroskopische Tumorfreiheit, das heißt kein Tumorrest vorliegt. Bis 2010 galt bei gynäkologischer Resektion ein Tumorrest < 1cm als anzustreben. Seit der 4. Konsensuskonferenz der Gynecologic Cancer Intergroup ist auch bei Ovarialkarzinomen die makroskopisch komplette Tumorfreiheit das optimale Operationsziel der gynäkologischen Resektion (46). Die erfolgreiche primäre zytoreduktive Operation ist Voraussetzung für die direkt anschließende HIPEC, die nun die verbliebenen mikroskopischen Tumorreste erreichen soll.

Postoperative Adhäsionen können die hypertherme Chemotherapielösung daran hindern, alle betroffenen Bereiche der Peritonealoberfläche zu erreichen. Die direkt an die zytoreduktive Operation anschließende HIPEC beseitigt diese Problematik, da Adhäsionen im Rahmen der primären Operation gelöst bzw. entfernt werden.

Das Einbringen der HIPEC Lösung in die Peritonealhöhle kann durch zwei unterschiedliche Techniken erfolgen. Die Lösung kann entweder nach Verschluss der Bauchdecke über Drainagen in die Peritonealhöhle instilliert werden oder bei noch geöffneter Bauchhöhle mit Verschluss nach Beendigung der HIPEC durchgeführt werden, die sogenannte „geschlossene“ versus „offene/coliseum“ Technik (47). Vorteil

der geschlossenen Technik ist beispielsweise die geringere Kontamination des OP-Bereiches und somit geringere Exposition des OP-Personals gegenüber den Chemotherapeutika. Des Weiteren sind bei der geschlossenen Technik geringere Wärmeverluste zu verzeichnen. Jaques et al. zeigten, dass bei geschlossener HIPEC höhere intraabdominelle Drücke erreicht werden und dadurch eine bessere Aufnahme der Pharmaka in das Tumorgewebe erzielt wird (48). Bei der offenen Technik hingegen hat der Operateur die Möglichkeit, durch Verlagerung der Bauchorgane die optimale Erreichbarkeit aller Areale der Peritonealoberfläche für die Chemotherapielösung und deren gleichmäßige Verteilung zu gewährleisten (32).

2.8 Zielsetzung dieser Arbeit / Fragestellung

Die Studienlage gestaltet sich kontrovers bezüglich der Therapie rezidivierender Ovarialkarzinome.

Obwohl der Einsatz von HIPEC zur Behandlung von Ovarialkarzinomen außerhalb von prospektiven randomisierten Studien in den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen wird, konnten anhand retrospektiver Studien bereits mögliche Überlebensvorteile gezeigt werden. Le Brun et al. identifizierten den Einsatz von HIPEC in der Rezidivtherapie als unabhängigen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben (49). Im Rahmen der Behandlung von Kolonkarzinomen wurde der Nutzen der HIPEC Therapie bereits mit hoher Evidenz nachgewiesen und ist mittlerweile Bestandteil der Leitlinien (50,51). Valide Daten existieren auch zur Behandlung von Magenkarzinomen, Pseudomyxomen und Mesotheliomen (51).

Basierend auf diesen Erkenntnissen stellt sich die Frage, ob HIPEC auch im Rahmen der Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms eine zusätzliche Behandlungsoption bei ausgewählten Patientinnen darstellt. Dazu wurde die zytoreduktive Operation mit anschließender HIPEC an der Charité Universitätsmedizin Berlin im Rahmen von patientenindividuellen Heilversuchen und auf ausdrücklichen Wunsch der Patientinnen bei rezidivierenden Ovarialkarzinomen mit Peritonealkarzinose durchgeführt.

Ziel dieser Arbeit ist es, klinische Parameter der Patientinnen zu erheben und aufzuarbeiten. Neben präoperativen Assessments zur Einschätzung der Erkrankungsschwere und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patientinnen wird ein besonderes Augenmerk auf das Auftreten perioperativer Morbiditäten gelegt. Von Interesse ist außerdem das Outcome der Patientinnen während des Beobachtungszeitraumes einschließlich der Überlebensraten.

Der Vergleich unserer Studie mit der aktuellen Literatur und die Aufarbeitung und Hinterfragung von Unterschieden stellt einen weiteren wichtigen Punkt dar. Dabei werden vor allem unterschiedliche Studienpopulationen und HIPEC Techniken eine Rolle spielen. Wir wollen untersuchen, ob die zytoreduktive Operation in Verbindung mit HIPEC auch mit unseren Patientinnen durchführbar ist und ob sich die Daten der vorhandenen Studien reproduzieren lassen.

Die wichtigste Frage ist, ob dieser relativ aufwendige neuartige Therapieansatz eine Ergänzung zur konventionellen Therapie bei ausgewählten Patientinnen darstellen kann. Da es sich bei unserer Studie um keine randomisierte kontrollierte Studie handelt, wird diese Frage nicht endgültig beantwortet werden können. Wir hoffen jedoch, einen Beitrag zu dem viel diskutierten Thema leisten zu können.

Die Tabelle 2 zeigt einen Ausschnitt über einige bereits vorliegende Studien, die das Thema zytoreduktive Operation in Verbindung mit hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie bei Rezidiven eines Ovarialkarzinoms behandelten.

Spiliotis et al. publizierten kürzlich die erste prospektiv randomisierte Phase-III-Studie zum Einsatz von HIPEC bei Ovarialkarzinomrezidiven. Eingeschlossen wurden 120 Patientinnen. Dabei erhielten 60 Patientinnen eine zytoreduktive Operation mit HIPEC und anschließender systemischer Chemotherapie. Die Kontrollgruppe erhielt ebenfalls die primäre zytoreduktive Operation mit anschließender systemischer Chemotherapie. Dabei zeigte sich ein Vorteil des mittleren Überlebens in der Gruppe mit HIPEC Therapie (26.7 versus 13.4 Monate) sowie ein Vorteil des 3-Jahres-Überlebens (75% versus 18%) (52).

Tabelle 2: Studien zu CRS und HIPEC bei Ovarialkarzinomrezidiven

	N	Tumor- charakteristika	HIPEC	CC 0/1 (N)	PCI	Mortalität (N)	Follow- up (Monate)	PFS (Monate)	OS (Monate)
Deraco et al. (53)	56	Rezidiv	Cisplatin, Doxorubicin, MMC	54	15.2	3	23	11	26
Zivanovic et al. (54)	12	Rezidiv	Cisplatin 60/80/100mg /m ² , 90 min	CC0:7 CC1:1	15.5	0	20.6	13.6	-
Königsrainer et al. (55)	90	Rezidiv	Cisplatin 50mg/m ² , 90 min	CC0:47 CC1:15	20	0	19	-	CC0/1:35 CC2/3:14
Fagotti et al. (56)	25	Rezidiv	Oxaliplatin 460mg/m ² , 30 min	25	-	0	18	10	-

N = Patientenzahl, CC = Completeness of Cyto-reduction Score, PCI = Peritonealkarzinoseindex, PFS = Progressionsfreies Überleben nach CRS und HIPEC, OS = Gesamtüberleben nach CRS und HIPEC, MMC = Mitomycin

3 Methoden

3.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine Single Center Studie, die gemeinsam in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie und der Klinik für Gynäkologie an der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte durchgeführt wurde. Es erfolgte die Datensammlung sämtlicher Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren und Peritonealkarzinose, die die Therapie bestehend aus primärer zytoreduktiver Operation und anschließender HIPEC erhielten. Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurden gemäß den geltenden Richtlinien der Deklaration von Helsinki und Good Clinical Practice aufgeklärt und stimmten der Teilnahme zu. Die Datenauswertung und Veröffentlichung wurde durch die Ethikkommission der Charité genehmigt. Nachdem die einzelnen Fälle in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt und alternative Therapiemöglichkeiten ausführlich diskutiert wurden, wurden die Patienten schließlich als mögliche Kandidaten für die zytoreduktive Operation mit nachfolgender hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie ausgewählt. Die Patienten wurden dann den Operateuren in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie und der Klinik für Gynäkologie vorgestellt. Dort wurde der Vorgehensplan inklusive Operation, perioperatives Management, mögliche Komplikationen und zu erwartendes Outcome ausführlich mit den Betroffenen und auf Wunsch mit deren Angehörigen besprochen.

Die Daten dieser Arbeit wurden dann mit Hilfe der Patientenakte und Durchsicht von Operationsberichten, Berichten über den intensivmedizinischen Aufenthalt, Laborberichten, Pathologiebefunden, Radiologiebefunden und Berichten der Nachuntersuchungen gewonnen und retrospektiv analysiert. Wurden die Patienten an anderen Orten als an der Charité nachuntersucht, erfolgte die Kontaktierung der Hausärzte, um Follow-up Daten zu gewinnen und zu ergänzen.

3.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In dieser Studie lag der Fokus auf Patientinnen mit Rezidiven eines Ovarialkarzinoms. Hier ist zu erwähnen, dass die zytoreduktive Operation mit anschließender HIPEC kein Routineverfahren der aktuellen Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft zur Behandlung von fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen mit Peritonealkarzinose darstellt

(13). Daher wurde die HIPEC Therapie nur auf ausdrücklichen Wunsch der Patientinnen nach Vorstellung in unserer interdisziplinären Tumorkonferenz und nach ausführlicher Aufklärung der Betroffenen durchgeführt. Vorausgesetzt wurden außerdem unzureichende Ergebnisse der Primärtherapien. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen im Alter zwischen 18 und 80 Jahren mit Ovarialkarzinomrezidiven und histologisch gesichertem Nachweis einer Peritonealkarzinose, die im Zeitraum von Januar 2008 bis inklusive Mai 2012 mit zytoreduktiver Operation und anschließender HIPEC an der Universitätsmedizin Berlin Charité behandelt wurden. Als weiteres Einschlusskriterium galt die mögliche komplette Zytoreduktion des Tumors, die anhand vorangehender CT-Untersuchungen abgeschätzt wurde. Die Ausschlusskriterien fasst Tabelle 3 zusammen.

Tabelle 3. Ausschlusskriterien

- Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor der Operation
- instabile Angina Pectoris Symptomatik nahe dem Zeitpunkt der Operation
- Zweittumorleiden
- Radio- oder Chemotherapie innerhalb des letzten Monats vor der Operation
- extraabdominelle Metastasen
- aktive Infektionen zum Zeitpunkt der Operation
- unzureichende Knochenmarksfunktion (Erythrozyten 3,9-5,4 /nl, Thrombozyten 150-400 /nl, Leukozyten 4,5-11 /nl)
- ASA Klassifikation IV oder V

ASA=American Society of Anesthesiologists

Die Beurteilung der Ergebnisse und Auswahl der Patientinnen hinsichtlich der Operabilität lag im Ermessen des Operateurs.

3.4 Operatives Vorgehen + HIPEC

3.4.1 Präoperatives Management

Präoperativ wurde bei allen Patientinnen ein Staging durchgeführt, um die Tumorausdehnung einzuschätzen. Dieses umfasste eine Computertomographie des Abdomens, Beckens und Thorax. Anschließend wurden die einzelnen Fälle in unserer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt und diskutiert. Je nach Komorbidität folgten weitere Routineuntersuchungen wie EKG, Lungenfunktionsuntersuchung, Echokardiographie und die Begutachtung sämtlicher Laborwerte. Die Operabilität wurde schließlich anhand vorliegender Ergebnisse entschieden.

3.4.2 Zytoreduktion

Alle Patientinnen wurden mit der von Sugarbaker entwickelten Technik zur Peritonektomie und Organresektion von dem Operationsteam der Charité operiert (57,58). Das Ziel des mehrere Stunden dauernden Eingriffs war die kurative Therapie der Tumorerkrankung. Das bedeutet die komplette Entfernung von makroskopisch sichtbarem Tumorgewebe. Das Resektionsausmaß stand demzufolge in direktem Zusammenhang mit dem Ausmaß der durch den Tumor befallenen Peritonealoberfläche bzw. der befallenen Organe. Durch den sehr unterschiedlichen Tumorbefall und teilweise zahlreich vorhandener Voroperationen der Patientinnen musste das operative Vorgehen und das Resektionsausmaß jedoch individuell festgelegt werden. Im Folgenden wird das Maximalausmaß der Zytoreduktion beschrieben. Hier ist zu betonen, dass im Falle makroskopischer Tumorfreiheit neben den Empfehlungen der Leitlinien keine routinemäßigen Organresektionen oder Deperitonealisierungen durchgeführt wurden. Alle Eingriffe wurden unter intraoperativer Antibiotikaphylaxe und perioperativer Thromboseprophylaxe durchgeführt. Die Resektion erfolgte mit Hilfe elektrochirurgischer Instrumente, welche die Schnittfläche durch Induzierung von Hitzenekrosen veröden und somit das Blutungsrisiko minimieren.

Nach Anbringung eines selbsthaltenden Retraktorsystems erfolgte die Eröffnung der Bauchhöhle mittels eines Medianschnittes, beginnend in Höhe des Processus xiphoideus bis zum Os pubis. Die Bauchwandschichten wurden kontinuierlich bis hin zum Peritoneum parietale durchtrennt. Über eine kleine Inzision wurde der Tumorbefall des Peritoneums abgeschätzt und der Wert des Peritonealkarzinoseindex (PCI) festgelegt. Danach wurde die Resektabilität beurteilt. Nach Entschluss zur

Peritonektomie folgte das Ablösen des Peritoneums beidseitig der Blase. Die Dissektion des lateralen parietalen Peritoneums wurde beidseits entlang der parakolischen Sulci, in Richtung oberes Abdomen, fortgesetzt. Bei Tumorbefall erfolgte anschließend eine Peritonealresektion im linken oberen Quadranten, unterhalb der linken Zwerchfellkuppel. Eine Deperitonealisierung der Zwerchfelle wurde nur bei Tumorbefall durchgeführt.

linker oberer Quadrant / Omentektomie / Milzresektion

Das Peritoneum wurde von der Hinterseite der Rektusscheide gelöst. Die linke Kolonflexur wurde freigelegt und nach medial verlagert. Es folgte das Abpräparieren des Peritoneums vom linken Zwerchfellmuskel, der linken Nebenniere und dem perirenenalen Fettgewebe. Desweiteren folgte die magennahe Omentektomie unter Erhaltung der gastroepiploischen Arkade, nachdem das Omentum majus angehoben und unter Einschluss des Ligamentum gastrocolicum vom Colon transversum separiert wurde. Das Pankreas wurde durch kontinuierliche Peritonektomie des Mesocolon transversum freigelegt. Im Falle eines Tumorbefalls der Milzkapsel oder des Milzhilus wurde eine Splenektomie durchgeführt.

rechter oberer Quadrant / Leberresektionen / Cholezystektomie

Wie auch auf der linken Seite erfolgte rechts das Ablösen des Peritoneums von der posterioren Rektusscheide, um in weiterer Folge die Peritonektomie unterhalb der rechten Zwerchfellkuppel bis hin zur Area nuda der Leber fortzusetzen. Abhängig vom Tumorbefall erfolgte die Dissektion der Glisson-Kapsel. Isolierte Infiltrationen der Leber wurden entfernt, wobei bei manchen Patientinnen Leberteileresektionen nötig waren. Das perirenale Fettgewebe und die Nebenniere wurden auf der rechten Seite ebenfalls freigelegt. Um die Resektion des rechten oberen Quadranten zu komplettieren, wurde im Falle eines Tumorbefalles, nach Absetzen des Ductus cysticus und der Arteria cystica, eine Cholezystektomie und die Entfernung des Omentum minus durchgeführt. Desweiteren erfolgte die Abtragung von Tumorformationen und Peritoneum ventral und dorsal des Ligamentum hepatoduodenale.

Bursa omentalis

Der peritoneale Überzug des Pankreas wurde bei Tumorbefall abgetragen und Tumoranteile im Bereich des Mesenteriums des Colon transversum und dorsalseitig des Magens entfernt. Die Dissektion erfolgte paracaval bis hin zu den Lebervenen.

laterale Peritonektomie / Mesenterium

Beginnend an der Dorsalseite des Musculus rectus abdominis wurde entlang der

parakolischen Rinne eine flächenhafte Peritonektomie der Bauchwand in Richtung dorsaler Umschlagfalte des Colon descendens durchgeführt. Die Resektion wurde unter Mitnahme des Ligamentum teres uteri nach kaudal, bis zum Übergang des Peritoneums in das kleine Becken, fortgesetzt. Danach wurden Tumoranteile im Bereich des Mesenterialstiels entfernt. Bei diffuser Metastasierung erfolgte die flächige Resektion des Dünndarmmesenteriums.

weitere Resektionen

Unter dem Bestreben der Tumorfreiheit wurden bei vielen Patientinnen zusätzlich zu dem oben genannten Vorgehen weitere Resektionen nach gängigen onkologischen Standards durchgeführt. Diese umfassten zusätzliche Organresektionen (Magen, Dünndarm, Kolon, Rektum, Gallenblase, Milz, Pankreas, Leber, Blase) sowie Teilresektionen des Zwerchfells und die Entfernung interenterischer Metastasen.

Peritonektomie des Beckens und en-bloc Resektion der inneren Genitalorgane

Unter Anschlingen des Colon sigmoideum erfolgte die Peritonektomie vom Blasendach schrittweise ins Becken. Die beiden Ureteren wurden dargestellt und erhalten. Die Ovarialgefäße wurden nach Fassen des Ligamentum infundibulopelvicum beidseits ligiert und durchtrennt. Nach vollständiger Entfernung des Peritoneums von der Blase erfolgte die Unterbindung der Arteriae uterinae beidseits und der Zugang zum ventralen Scheidengewölbe. Danach erfolgte die Inzision des hinteren Scheidengewölbes bis hin zum rektovaginalen Septum. Es erfolgte die Separierung vom Rektum. Nach Ansetzen einer queren Koagulationsstraße und Schlitzung des Peritoneums auf halber Höhe zwischen Douglasraum und Promontorium erfolgte die stumpfe retrograde Deperitonialisierung von Douglasraum und Rektum. Nach weiterer Mobilisierung konnten die Rektovaginalligamente stumpf durchbohrt und über Ligasure-Geräte abgesetzt werden. Das Präparat bestehend aus Uterus, Adnexen, Blasen- und Douglasperitoneum wurde entfernt. Für die systematische Lymphonodektomie bei Ovariakarzinomen wurde bisher prospektiv kein Überlebensvorteil nachgewiesen. Bisher wird der größte mögliche Benefit bei intraabdominal kompletter Tumorresektion erwartet (13). Der Einfluss der systematischen Lymphonodektomie bei intraabdominaler Tumorfreiheit und makroskopisch unauffälligen Lymphknoten auf das Gesamtüberleben der Patientinnen wird derzeit in der internationalen randomisierten AGO LION Studie untersucht (59). Randomisierte Evidenz zur Lymphonodektomie bei Ovariakarzinomrezidiven gibt es ebenfalls nicht. Bei unseren Patientinnen wurden die paraaortalen und pelvinen Lymphknoten systematisch entfernt, sofern sie in der

Primäroperation belassen und nun eine makroskopisch komplette Tumorresektion möglich war.

Die Anlage von Anastomosen erfolgte vor der HIPEC Applikation.

Schließlich wurden die Drainagen für die direkt im Anschluss durchgeführte HIPEC platziert. Je nach Technik wurde die Bauchdecke vor oder erst nach Beendigung der hyperthermen Chemotherapie verschlossen.

3.4.3 HIPEC

Der zytoreduktiven Operation folgte die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie. Es gab zwei Operateure, die die HIPEC durchführten. Dabei verwendete einer die von Sugarbaker beschriebene „coliseum“ (offene) Technik und der andere Operateur die geschlossene Technik (60).

Bei Anwendung der „coliseum“ Technik wurde die Peritonealhöhle mit Hilfe eines selbsthaltenden Retraktorsystems offen gehalten, welches mit einer Kunststoffolie überzogen wurde. In der Mitte verblieb eine Öffnung, um dem Chirurgen das manuelle Eingreifen in die Bauchhöhle zu erlauben. Dies ermöglicht die eventuelle Verlagerung einzelner Organe, um eine optimale Zytostatikaverteilung und Zirkulation zu gewährleisten. Nach Beendigung der HIPEC erfolgte der Verschluss der Bauchdecke. Bei der geschlossenen Technik wurde die Bauchdecke vor Durchführung der HIPEC definitiv verschlossen. Die Öffnungen für die Drainagen wurden belassen und nach Beendigung der Perfusionsdauer vernäht.

Die hypertherme Chemotherapie wurde über einen Einflusskatheter in die Peritonealhöhle eingebracht. Weitere Saugdrainagen wurden jeweils unterhalb der beiden Zwerchfellkuppeln und im Beckenbereich angebracht. Um einen geschlossenen Kreislauf zu schaffen, wurden die Drainagen an eine Perfusionspumpe angeschlossen, deren Funktion die kontinuierliche Perfusion der Bauchhöhle, Filterung und Erwärmung der Flüssigkeit war (Abbildung 1). Die Flussrate lag zwischen 600 und 800 ml/min. An den Einfluss- und Ausflussdrainagen wurde die Temperatur kontinuierlich gemessen, um die Hyperthermie innerhalb der Bauchhöhle zu gewährleisten. Weitere Temperatursonden befanden sich intraabdominell, in der Blase und intravaskulär (PiCCO). Gemäß des Body Mass Index der Patientinnen wurden bis zu 5 Liter der 1,5%-igen glucosehaltigen Perfusionslösung verwendet. Nach ausreichender Erwärmung wurden die Chemotherapeutika hinzugefügt. Die Perfusionsdauer der HIPEC betrug 60 Minuten. Die Temperatur der Perfusionslösung lag zwischen 41°C

und 43°C, wobei intraabdominell eine Zieltemperatur von 41,5°C angestrebt wurde. Die im Zuge der HIPEC zum Einsatz kommenden Chemotherapeutika waren Mitomycin C, Cisplatin, oder eine Kombination aus Mitomycin C und Cisplatin. Die Wahl und Dosierung der Chemotherapeutika richtete sich nach den zum Zeitpunkt des Eingriffes jeweils aktuellen Empfehlungen der führenden Peritonealkarzinosezentren. Während des gesamten Procedere wurden Temperatur, respiratorische und hämodynamische Parameter kontinuierlich überwacht und protokolliert.

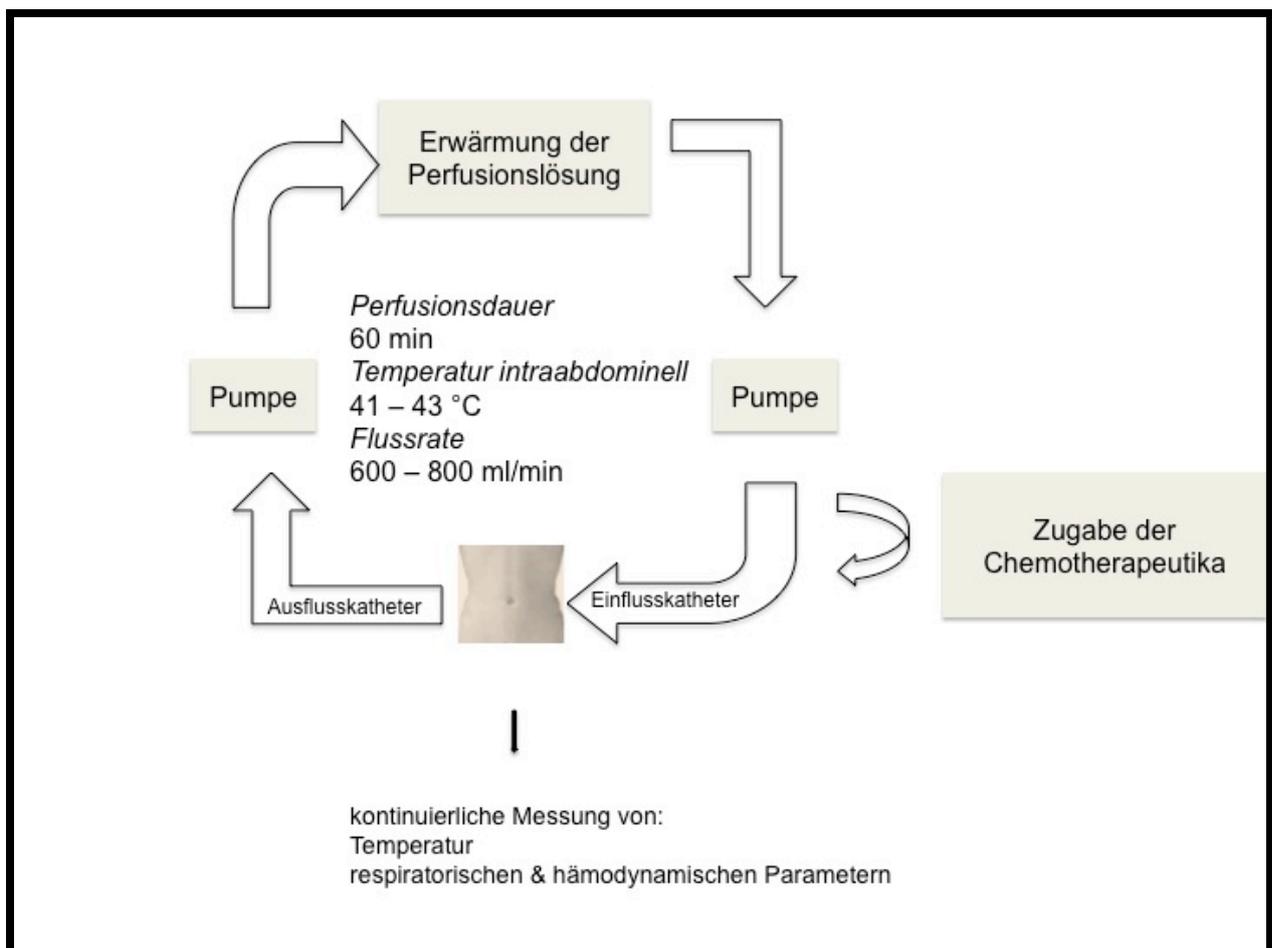


Abbildung 1. HIPEC Perfusionsschleife

3.4.4 Postoperatives Management

Nach dem operativen Eingriff wurden die Patientinnen auf der klinikinternen Intensivstation betreut. Nach ausreichender Stabilisierung wurden sie zurück auf die chirurgische Normalstation verlegt, wo sie durch unser Team, bestehend aus Ärzten, Schwestern, Pflegepersonal und Physiotherapeuten weiterbetreut wurden. Sämtliche postoperative Komplikationen wurden detailliert erfasst. Wie auch präoperativ erfolgte eine postoperative Vorstellung der Patientinnen im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz. Vor der Entlassung wurde mit den Patientinnen das weitere Management der Erkrankung und eventuell weiterführende Therapieoptionen, wie adjuvante Chemotherapien, besprochen. Die tumorspezifischen Nachsorgeuntersuchungen erfolgten leitliniengerecht alle 3 Monate innerhalb der ersten 3 Jahre und danach im Abstand von 6 Monaten durch die Gynäkologen (61). Zusätzlich erfolgten halbjährliche klinische Kontrollen in unserer chirurgischen Ambulanz. Um das weitere Outcome zu verfolgen, wurden bei jenen Patientinnen, die sich aus Gründen der weiten Entfernung oder anderer Art nicht regelmäßig in der Ambulanz der Charité vorstellen konnten, die Hausärzte kontaktiert.

3.5 Untersuchte Parameter

3.5.1 Präoperativ

Die klinische Stadieneinteilung der Tumorerkrankung erfolgte mit Hilfe der FIGO Klassifikation (10). Des Weiteren wurden die genauen Vortherapien der Patientinnen erfasst. Darunter fielen bereits erhaltene Chemotherapien und das Ausmaß vorangehender Operationen bezüglich der Tumorerkrankung. Es wurde erhoben, ob es sich um platinsensitive oder um platinresistente Ovarialkarzinome handelte. Als platinsensitiv galt die Erkrankung, wenn sie primär auf eine platinhaltige First-Line Chemotherapie ansprach und ein Rezidiv frühestens 6 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie zeigte. Platinresistent waren Karzinome, die ein Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss der initialen platinhaltigen Chemotherapie aufwiesen. Ebenfalls dokumentiert wurden relevante Nebenerkrankungen, deren Definitionen in Tabelle 4 aufgeführt sind.

Tabelle 4. Definition relevanter Nebenerkrankungen

Lungenerkrankung	FeV1 < 1l, Vitalkapazität < 3l, behandelte COPD
Durchblutungsstörung	periphere arterielle Verschlusskrankheit (< 200 m Gehstrecke), Z.n. Apoplex
Herz-Kreislauf-Erkrankung	Angina Pectoris Symptomatik, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. Stent- oder Bypassanlage
Nierenfunktionsstörung	Kreatinin > 1 mg/dl, Dialysepflichtigkeit
Leberfunktionsstörung	Bilirubin > 1 mg/dl, ALT > 100 U/l
Stoffwechselerkrankung	behandlungspflichtiger Diabetes mellitus
andere	andere behandlungspflichtige Nebenerkrankungen

FeV1=Einsekundenkapazität, COPD=chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ALT=Alanin-Aminotransferase

Das präoperative Allgemeinbefinden der Patientinnen wurde mit Hilfe der „Karnofsky performance status scale“ abgeschätzt (62). Des Weiteren wurde der von der American Society of Anaesthesiology entwickelte ASA Score erhoben (63). Diese beiden präoperativen Klassifikationssysteme sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5. Karnofsky-Index und ASA Score

Karnofsky

100%	beschwerdefreier Patient ohne Erkrankungsanzeichen
90%	normale Aktivität ist möglich, der Patient zeigt kaum Symptome
80%	Normale Aktivität ist unter Anstrengung möglich, Patient zeigt deutliche Symptome der Erkrankung
70%	Patient kann sich selbst versorgen, ist jedoch arbeitsunfähig
60%	gelegentliche Inanspruchnahme von Hilfeleistungen
50%	Hilfeleistungen durch Ärzte und Pflegepersonal werden in Anspruch genommen
40%	bettlägriger Patient, der qualifizierte Hilfe benötigt
30%	schwerkranker Patient mit Notwendigkeit der krankenhäuslichen Versorgung
20%	schwerkranker Patient mit erforderlichen intensivmedizinischen Maßnahmen
10%	moribunder Patient mit unaufhaltsamem körperlichen Verfall
0%	Tod

ASA

1	normal gesunder Patient
2	Patient mit milder Grunderkrankung
3	Patient mit schwerer Grunderkrankung
4	die schwere Erkrankung stellt eine ständige Lebensbedrohung für den Patienten dar
5	moribunder Patient, der ohne Operation womöglich nicht überleben wird
6	hirntoter Patient

3.5.2 Intraoperativ

Das Ausmaß der Peritonealkarzinose wurde intraoperativ vom Operateur anhand des Peritonealkarzinoseindex (PCI) nach Jacquet und Sugarbaker festgelegt (64). Das Abdomen wird dabei in 13 Regionen unterteilt, wobei jeder Region ein sogenannter „Lesion Size Score“ (0 – 3) zugeordnet wird. Addiert man die einzelnen Lesion Size Scores aller 13 Regionen, erhält man den PCI Wert. Der Maximalwert beträgt 39 und beschreibt einen ausgedehnten Tumorbefall des Peritoneums (Abbildung 2).

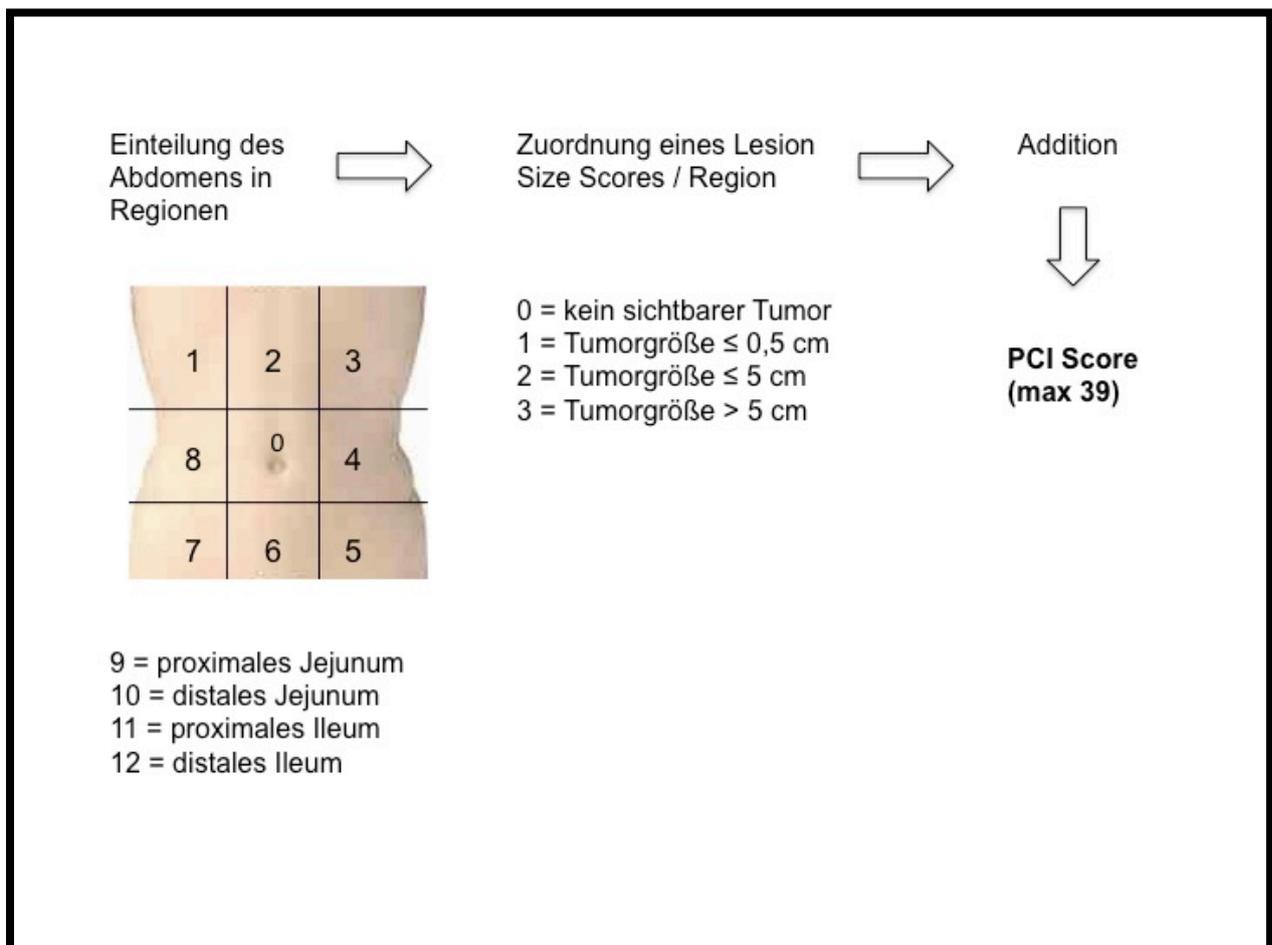


Abbildung 2. Peritonealkarzinoseindex (PCI): Schema nach Jacquet und Sugarbaker (64)

Das Resektionsausmaß wurde mit Hilfe einer Einteilung in sieben Regionen beschrieben. Anschließend wurde die Anzahl der resezierten Regionen pro Patientin angegeben. Eine Übersicht gibt Tabelle 6.

Tabelle 6. Resektionsausmaß

Region 1	Uterus, Adnexe, pelvines Peritoneum, paraaortale und pelvine Lymphonodektomie
Region 2	subdiaphragmales Peritoneum, Zwerchfellresektion
Region 3	parietales Peritoneum, Omentum majus, Gallenblase
Region 4	Kolonresektion/Dünndarmresektion inklusive Appendektomie
Region 5	Magen
Region 6	Rektum
Region 7	andere Organe (Blase/Milz/Leber/Pankreas)

Es wurden Operationsdauer, intraoperativer Blutverlust und Anastomosenart und -anzahl erhoben. Bezüglich der HIPEC Therapie waren die Anwendungsdauer, die verwendeten Chemotherapeutika (Mitomycin C, Cisplatin, Mitomycin C + Cisplatin), deren Dosierungen sowie deren offene oder geschlossene Anwendung von Bedeutung. Das Ausmaß der Zytoreduktion wurde mit dem von Jacques und Sugarbaker definierten CC - Score (= completeness of cytoreduction) beschrieben (64). Er gibt den nach der zytoreduktiven Operation makroskopisch verbliebenen Tumorrest an und ist in Tabelle 7 angeführt.

Tabelle 7. CC – Score/Maß für optimale Zytoreduktion

<u>Stadieneinteilung nach CC</u>	<u>postoperativ verbliebener Tumorrest (cm)</u>
0	makroskopisch komplette Tumorfreiheit
1	< 0,25
2	0,25 – 2,5
3	> 2,5

3.5.3 Postoperativ

Die postoperativ auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen wurden anhand der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Klassifikation dokumentiert,

die auch in vielen anderen Studien verwendet wurde und damit eine gute Basis darstellt, um Vergleiche zu ziehen (65,66). In unserer Studie wurden nur Grad III und Grad IV Vorkommnisse in die Auswertung genommen. Grad III Komplikationen wurden definiert als interventionsbedürftig, bzw. erforderten ein erweitertes Monitoring. Komplikationen IV. Grades stellten für die Patientinnen lebensgefährliche Umstände dar und erforderten eine Akutintervention, meist in Form einer Operation. Tabelle 8 gibt einen beispielhaften Überblick über die erfassten Organsysteme und deren Unterteilungen mit Verweis auf die vollständige CTCAE Klassifikation (66).

Immunologie	Anämie Leukozytose
kardial - Arrhythmien	ventrikuläre Tachykardie Vorhofflimmern
kardial allgemein	akute Herzinsuffizienz akutes Koronarsyndrom
allgemein	einschränkende Ödeme Schmerz
gastrointestinal	Darmatonie gastrointestinale Fistel
Leber / Pankreas	Cholezystitis Leberversagen
Infektion	Sepsis Harnwegsinfektion
metabolisch / Labor	Kalium < 3,0 oder > 6,0 mmol/l Natrium < 130 oder > 155 mmol/l
neurologisch	Hirnödem kognitive Dysfunktion
pulmonal	acute respiratory distress syndrome Pleuraerguss
renal / Genitourinaltrakt	akute Niereninsuffizienz Inkontinenz
Gefäßsystem	Hyper- / Hypotonie

Postoperative Komplikationen und Mortalität wurden definiert als „Auftreten innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage bzw. im Zeitraum des postoperativen Krankenhausaufenthaltes“. Die Definitionen der einzelnen chirurgischen und allgemeinen Komplikationen zeigen die Tabellen 9 und 10.

Tabelle 9. Definition postoperativer chirurgischer Komplikationen

Anastomoseninsuffizienz	klinische und radiologische Zeichen einer Anastomoseninsuffizienz und Nachweis durch eine Reoperation
Intraabdomineller Abszess	klinische und radiologische Zeichen eines intraabdominellen Abszesses mit nachfolgender therapeutischer Konsequenz (Relaparotomie/Drainage)
Fistelbildung	klinische oder radiologische Zeichen einer Fistelbildung
Fasziendehiszenz/Platzbauch	Nachweis durch eine Reoperation
Wundheilungsstörung	Rötung und Sekretbildung der Wunde mit nachfolgender therapeutischer Konsequenz, Eröffnung der Wunde, mikrobiologischer Nachweis
Blutung	postoperative Nachblutung mit nachfolgender Gabe von Erythrozytenkonzentraten oder operativer Intervention
Ileus	operative Intervention aufgrund eines Ileus
andere	sonstige Interventionen konservativer oder operativer Art bedingt durch den operativen Primäreingriff

Tabelle 10. Definition postoperativer Allgemeinkomplikationen

kardial	alle postoperativ neu aufgetretenen therapiebedürftigen kardialen Störungen oder therapiebedürftige Verschlechterungen vorbekannter kardialer Erkrankungen
pulmonal	klinische Zeichen und radiologischer Nachweis pulmonaler Komplikationen mit nachfolgender therapeutischer Konsequenz (Pleuraerguss >300ml im CT, radiologische/mikrobiologisch gesicherte Pneumonie, pulmonal bedingte Beatmungspflichtigkeit >48 Stunden postoperativ)
renal	postoperativ passagerer oder permanenter Anstieg des Kreatinins um mehr als > 1mg/dl vom präoperativen Ausgangswert
hepatisch	klinische Zeichen und Labornachweis hepatischer Komplikationen mit nachfolgender therapeutischer Konsequenz (Bilirubin>doppelter Normbereich)
Sepsis	SIRS + klinische Zeichen einer Infektion
andere	Sonstige ärztliche Interventionen konservativer oder operativer Art aufgrund allgemeiner postoperativer Komplikationen

SIRS=systemisches inflammatorisches Response Syndrom

Des Weiteren wurde erfasst, ob nach dem zytoreduktiven Eingriff mit hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie Relaparotomien notwendig wurden, deren Anzahl und Indikation.

Um die körperliche Aktivität nach der Operation abschätzen zu können, wurden folgende Parameter erhoben und in Tagen ab dem operativen Eingriff angegeben:

- Entfernung der Magensonde
- Erste Zufuhr von fester Kost
- Erste Zufuhr von Flüssigkeit per os
- Erste Mobilisation aus dem Bett

- Entfernung der letzten Drainage (Abdomen / Thorax)

Ebenfalls erhoben wurden adjuvante Chemotherapien der Patientinnen. Wichtige Outcome Parameter waren das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Erstes beschreibt die Zeitspanne zwischen der zytoreduktiven Operation mit HIPEC und dem Auftreten eines erneuten Rezidivs bzw. Fortschreiten der Erkrankung. Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Operation in Kombination mit HIPEC und dem Tod einer Patientin.

3.6 Statistik

Die Dokumentation und statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von IBM® SPSS Statistics® Version 20 (IBM Business Machines Corp. Armonk NY, USA). Die Ergebnisse der diskreten Variablen wurden als Median mit Angabe der Spannbreite (Minimum, Maximum) dargestellt. Die kategoriellen Daten wurden als Absolutwert (%) angegeben. Zur Analyse der Überlebenszeiten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Für nicht verstorbene Patientinnen stellte der letzte Patientenkontakt den Endwert dar.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Charakteristika

Innerhalb des Rekrutierungszeitraumes von Januar 2008 bis Mai 2012 wurden die Daten von 178 Patienten erfasst. Sie wurden alle in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Universitätsmedizin Berlin Charité Campus Mitte mit zytoreduktiver Operation und anschließender hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie bei histologisch gesicherter peritoneal metastasierter Neoplasie behandelt. In die vorliegende Untersuchung wurden alle 25 Patientinnen mit Rezidiven eines Ovarialkarzinoms eingeschlossen. Deren Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt. Tabelle 11 fasst die Patientinnen- und Tumorcharakteristika zusammen.

Tabelle 11. Patientinnen- und Tumorcharakteristika	
Anzahl n	25
Alter (Jahre)	51 (40-74)
BMI (kg/m ²)	24 (20-38)
Karnofsky-Index	
100%	1 (4)
90%	11 (44)
80%	12 (48)
70%	1 (4)
ASA	
II	11 (44)
III	14 (56)
Relevante Begleiterkrankungen	10 (40)
davon	
Herz-Kreislauf-Erkrankung	4 (16)
Lungenerkrankung	3 (12)
Nierenfunktionsstörung	1 (4)
Diabetes mellitus	8 (32)
andere	2 (8)
1 Begleiterkrankung	3 (12)
2 Begleiterkrankungen	6 (24)
3 Begleiterkrankungen	1 (4)

FIGO Stadium	
IIIB	2 (8)
IIIC	20 (80)
IV	3 (12)
Histologie	
serös-papillär	22 (88)
endometroid	2 (8)
muzinös	1 (4)

Alle Angaben als Median (Spannbreite) bzw. Absolutzahl (%)

Vorliegende Therapien bezüglich der Tumorerkrankung

Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die Vortherapien unserer Patientinnen vor dem HIPEC Eingriff. Bei drei Patientinnen handelte es sich zum HIPEC Zeitpunkt bereits um das zweite Rezidiv des Ovarialkarzinoms. Bei zwei Patientinnen lagen bereits mehrere Rezidive vor.

Tabelle 12. Übersicht über Therapien vor CRS + HIPEC

<i>Pat.</i>	<i>Ausmaß der primären OP+ Ergebnis vor CRS + HIPEC</i>	<i>OP Ausmaß im Detail</i>	<i>Adjuvante Chemotherapie nach primärer OP*</i>	<i>PS/ PR</i>	<i>weitere Chemotherapien vor CRS + HIPEC</i>	<i>weitere OPs vor CRS + HIPEC</i>
1	Region 1,3 Ergebnis CC0	Adnexektomie bds, Hysterektomie, infrakolische Omentektomie, pelvine und paraaortale LND bds (=X)	-	-	-	-
2	Region 1,3 Ergebnis CC0	X	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PS	-	-
3	Region 1,3,4 Ergebnis CC2	X, Appendektomie	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PS	-	-
4	Region 1,3,4 Ergebnis CC2	X, Appendektomie	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PS	6 Zyklen Carboplatin/Doxorubicin bei Rezidiv ein Jahr nach Ende der primären Therapie	-
5	Region 1,3 Ergebnis CC2	X	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PR	-	-
6	Region 1,3 Ergebnis CC2	X	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PR	-	-
7	Region 1,2,3,6 Ergebnis CC0	X, subdiaphragmale Peritonektomie, anteriore Rektumresektion	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PS	-	-
8	Region 1 Ergebnis CC0	Hysterektomie, Adnexektomie beidseits	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PS	Topotecan, Carboplatin/Gemcitabine Carboplatin/Paclitaxel bei mehrmals rezidivierender Erkrankung	Region 1,3 (pelvine und paraaortale LND beidseits, Omentektomie) Ergebnis CC0

Ergebnisse

9	Region 1,2,3,4 Ergebnis CC0	X, pelvine Peritonektomie, subdiaphragmale Peritonektomie, Cholezystektomie, Appendektomie, Sigmateilresektion	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PS	-	-
10	Region 1,3,6 Ergebnis CC2	X, anteriore Rektumresektion mit endständigem Kolostoma	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PR	-	-
11	Region 1,3 Ergebnis CC0	X	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PS	-	-
12	Region 1,3 Ergebnis CC0	X ohne LND	-	-	-	-
13	Region 1,3 Ergebnis CC2	X ohne LND	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PS	-	-
14	Region 1,3,4 Ergebnis CC0	Adenexstirpation beidseits, infrakolische Omentektomie, Appendektomie	-	-	-	-
15	Region 1,3 Ergebnis CC2	X	Carboplatin/Docetaxel im Rahmen der PRIMOVAR Studie (2 Zyklen neoadjuvant und nach primärer OP weitere 4 Zyklen)	PS	-	-
16	Region 1,3 Ergebnis CC2	X ohne LND	-	-	-	-
17	Region 1,3,4 Ergebnis CC0	X ohne LND, Appendektomie	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PS	Carboplatin/Paclitaxel (insgesamt 4x6Zyklen im Abstand von 2 Jahren bei mehrmaligen Rezidiven), 1 Zyklus Carboplatin/Doxorubicin	-
18	Region 1,3,4 Ergebnis CC0	X, Appendektomie	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PS	-	-
19	Region 1,3,4 Ergebnis CC0	X, Appendektomie	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PS	-	-
20	Region 1,2,3,4 Ergebnis CC0	X, subdiaphragmale Peritonektomie, Appendektomie	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PS	-	-
21	Region 1,3 Ergebnis CC0	X	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PS	-	-
22	Region 1,3 Ergebnis CC0	X ohne LND	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PS	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel bei Rezidiv 5 Jahre nach Ende der primären Therapie	Region 4,6 (Ileozökalresektion, Rektumresektion nach Hartmann) Ergebnis CC0
23	Region 1,3,6 Ergebnis CC0	X, anteriore Rektumresektion	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PS	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel bei Rezidiv 21 Monate nach Ende der primären Therapie	Region 3,7 (Cholezystektomie, Resektion des Omentum minus, Leberteilresektion) Ergebnis CC0
24	Region 1,3 Ergebnis CC2	X	Carboplatin/Docetaxel im Rahmen der PRIMOVAR Studie (2 Zyklen neoadjuvant und nach primärer OP weitere 4 Zyklen)	PS	-	-
25	Region 1,3 Ergebnis CC0	X	6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel	PS	-	-

PS=platinseibel, PR=platinresistent, LND=Lymphonodektomie; *Einige Patientinnen erhielten auf eigenen Wunsch keine Chemotherapie

Bei 3 Patientinnen ging der HIPEC Therapie mehr als eine Operation bezüglich der Tumorerkrankung voraus. Bei 16 (64%) Patientinnen wurde im Rahmen der Erstoperation Tumorfreiheit im Sinne von CC0 erreicht. Bei 9 (36%) Patientinnen betrug der postoperativ verbleibende Tumorrest > 0,25 cm. Davon wurden zwei Drittel der Patientinnen nicht an der Charité Berlin operiert. Insgesamt erhielten 19 (76%) unserer Patientinnen nach Primäroperation eine leitliniengerechte adjuvante Chemotherapie bestehend aus Carboplatin/Paclitaxel. Zwei (8%) Patientinnen erhielten eine andere Chemotherapie im Rahmen der PRIMOVAR Studie.

4.2 Intraoperative Ergebnisse

4.2.1 allgemein

Mit dem Ziel der kurativen Therapie der Tumorerkrankung stellte die makroskopisch komplette Resektion des Tumors die oberste Priorität der zytoreduktiven Operation dar. Dieses Ziel konnte in 56% der Fälle im Sinne einer CC 0 Resektion erreicht werden. Weitere intraoperative Parameter sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13. Ergebnisse intraoperativer Parameter	
Operationsdauer in min	310 (130-750)
Blutverlust in ml	650 (100-2350)
Patientinnen mit PDK	22 (88)
intraoperative Komplikationen	
Blutung	2 (8)
Verletzung der Harnblase	1 (4)
PCI	22 (4-33)
0-10	1 (4)
11-20	13 (52)
21-30	7 (28)
> 30	4 (16)
CC-Score	
0 (makroskopisch tumorfrei)	14 (56)
1 (< 0,25cm)	4 (16)
2 (0,25 – 2,5cm)	7 (28)

Anastomosenanzahl	
Keine	7 (28)
1	14 (56)
2	4 (16)
protektive Stomaanlage	4 (16)

PDK=Periduralkatheter, PCI=Peritonealkarzinoseindex, CC-Score=completeness of cytoreduction; Angaben als Median (Spannbreite) bzw. Absolutzahl (%)

4.2.2 Resektionsausmaß

Tabelle 14 gibt eine Übersicht über das Resektionsausmaß der zytoreduktiven Operation. In der darauffolgenden Tabelle 15 sind die einzelnen Organresektionen im Detail sowie adjuvante Therapien aufgelistet. Insgesamt wurden bei unseren Patientinnen 81 Regionen reseziert. Dies entspricht einem mittleren Resektionsausmaß von 3 Regionen pro Patientin.

Tabelle 14. Resektionsausmaß	
Region 1: Uterus/Adnexe/pelvines Peritoneum/paraaortale+pelvine	9 (36)*
Lymphonodektomie	
<i>Hysterektomie</i>	1 (4)
<i>Pelvine Peritonektomie</i>	7 (28)
<i>Paraaortale und pelvine Lymphonodektomie</i>	3 (12)
Region 2: subdiaphragmales Peritoneum/Zwerchfellresektionen	12 (48)
Region 3: parietales Peritoneum/Omentum majus/Gallenblase	23 (92)
<i>Parietale Peritonektomie</i>	19 (76)
<i>Restomentektomie</i>	9 (36)
<i>Cholezystektomie</i>	9 (36)
Region 4: Kolonresektion/Dünndarmresektion inkl. Appendektomie	16 (64)
<i>Kolonresektionen</i>	7 (28)
<i>Dünndarmresektionen</i>	6 (24)
<i>Ileozökalresektionen</i>	5(20)
Region 5: Magen	1 (4)
Region 6: Rektum	10 (40)
Region 7: andere Organe (Blase/Milz/Leber/Pankreas)	10 (40)

*Bei den anderen Patientinnen erfolgte die Resektion der Region 1 bereits im Rahmen vorangegangener Operationen. Angaben als Absolutzahl (%)

Tabelle 15. Übersicht über die zytorektive Operation im Detail und adjuvante Therapien

<i>Pat.</i>	<i>Ausmaß der CRS in Regionen und Ergebnis</i>	<i>OP-Ausmaß im Detail</i>	<i>Anlage von Anastomosen</i>	<i>Protektive Stomaanlage</i>	<i>Adjuvante Chemotherapie nach CRS + HIPEC</i>
1	Region 1,3,4,6 Ergebnis CC0	Ileozökalresektion, anteriore Rektumresektion, pelvine Peritonektomie, Restomentektomie	Rektorektostomie	Anlage eines protektiven doppelläufigen Ileostomas	Carboplatin/Paclitaxel
2	Region 3 Ergebnis CC1	Umbilikal- und Bauchwandresektion, partielle parietale Peritonektomie	-	-	Carboplatin/Paclitaxel
3	Region 1,3,4 Ergebnis CC2	Pelvine Peritonektomie, Restomentektomie, Dünndarmsegmentresektion	Ileoileostomie	-	Carboplatin/Paclitaxel
4	Region 1,3,7 Ergebnis CC1	Parietale und pelvine Peritonektomie, Cholezystektomie, atypische Leberresektion	-	-	-
5	Region 3 Ergebnis CC2	Restomentektomie, parietale Peritonektomie	-	-	Doxorubicin
6	Region 3 Ergebnis CC0	parietale Peritonektomie	-	-	Gemcitabine
7	Region 3 Ergebnis CC0	parietale Peritonektomie	-	-	Carboplatin/Paclitaxel
8	Region 1,2,3,4,7 Ergebnis CC0	parietale und pelvine Peritonektomie, Sigmaresektion, atypische Leberresektion, subdiaphragmale Peritonektomie	Descendorektostomie	-	Carboplatin/Paclitaxel
9	Region 2,3,4,6,7 Ergebnis CC0	Ileumsegmentresektion, Rektumresektion, parietale Peritonektomie, Restomentektomie, Leberteilresektion, subdiaphragmale Peritonektomie	Rektorektostomie, Ileoileostomie	-	Carboplatin/Paclitaxel
10	Region 2,3,4,5,7 Ergebnis CC2	Parietale Peritonektomie, Cholezystektomie, erweiterte Hemikolektomie rechts, Wedgeresektion Magen, atypische Leberresektion, subdiaphragmale Peritonektomie	Ileotransversostomie	Endständige Kolostomie (Neuanlage)	-
11	Region 3 Ergebnis CC2	parietale Peritonektomie, Restomentektomie	-	-	Carboplatin/Paclitaxel

Ergebnisse

12	Region 1,3,4,6 Ergebnis CC0	Pelvine und paraaortale LND, Rektumresektion, Ileozökalresektion, partielle parietale Peritonektomie	Rektorektostomie, Ileoascendostomie	Endständige Kolostomie (Neuanlage)	Carboplatin/Paclitaxel
13	Region 1,2,3,4,6 Ergebnis CC0	Pelvine und paraaortale LND, anteriore Rektumresektion, pelvine Peritonektomie, Restomentektomie, Appendektomie, Cholezystektomie, subdiaphragmale Peritonektomie	Rektorektostomie	-	Carboplatin/Paclitaxel
14	Region 1,3,6 Ergebnis CC1	Hysterektomie, pelvine Peritonektomie, Restomentektomie, anteriore Rektumresektion	Rektorektostomie	-	Carboplatin/Paclitaxel
15	Region 4 Ergebnis CC2	Ileozökalresektion	Ileoascendostomie	-	Carboplatin/Paclitaxel
16	Region 1,2,3,4,6 Ergebnis CC2	subdiaphragmale Peritonektomie, Appendektomie, Rektosigmoidresektion, Restomentektomie, pelvine und parietale Peritonektomie	Rektorektostomie	-	Carboplatin/Paclitaxel
17	Region 2,3,4,6,7 Ergebnis CC1	parietale Peritonektomie, Leberteilresektion, anteriore Rektumresektion, Cholezystektomie, Splenektomie, Hemikolektomie rechts, Ileumsegmentresektion, subdiaphragmale Peritonektomie	Ileotransversostomie	Endständige Kolostomie	Topotecan, 6x nab- Paclitaxel, 6x Caelyx, 4x Carboplatin AUC 5
18	Region 2,3,4,6,7 Ergebnis CC0	Restomentektomie, parietale Peritonektomie, Cholezystektomie, Zwerchfellteilresektion, Rektumresektion, Ileumsegmentresektion	Rektorektostomie, Ileoileostomie	-	-
19	Region 2,3,4,6,7 Ergebnis CC0	Splenektomie, Leberteilresektion, Ileozökalresektion, Cholezystektomie, parietale Peritonektomie, Zwerchfellteilresektion	Ileoascendostomie	-	Carboplatin/Paclitaxel
20	Region 2,3,7 Ergebnis CC2	Parietale Peritonektomie, Cholezystektomie, Leberteilresektion, subdiaphragmale Peritonektomie	-	-	Carboplatin/Paclitaxel
21	Region 4 Ergebnis CC0	Dünndarmteilresektion, Transversumsegmentresektion	Transverso- transversostomie, Ileoileostomie	-	Carboplatin/Paclitaxel
22	Region 1,3,4 Ergebnis CC0	Pelvine und paraaortale LND, parietale Peritonektomie, Kontinuitätswiederherstellung bei Z.n.Diskontinuitätsresektion nach Hartmann	Descendorektostomie	-	Carboplatin/Paclitaxel
23	Region 2,3,4,7 Ergebnis CC0	Ileozökalresektion, Leberteilresektion, parietale Peritonektomie, subdiaphragmale Peritonektomie	Ileoascendostomie	-	Carboplatin/Paclitaxel

Ergebnisse

24	Region 2,3,6 Ergebnis CC0	Cholezystektomie, parietale Peritonektomie, anteriore Rektumresektion, subdiaphragmale Peritonektomie	Descendorektostomie	Protektives Ileostoma	Carboplatin/Paclitaxel
25	Region 2,3,4,7 Ergebnis CC0	Splenektomie, Cholezystektomie, Transversumsegmentresektion, subdiaphragmale Peritonektomie	Transversodescendostomie	-	Carboplatin/Paclitaxel

4.2.3 HIPEC Parameter

Die Dauer der hyperthermen Therapie betrug 60 Minuten. Bei 18 (72%) Patientinnen erfolgte die HIPEC unter Anwendung der offenen Technik, bei 7 (28%) Patientinnen kam die geschlossene Technik zum Einsatz.

4.3 Postoperative Morbidität

Während des gesamten Klinikaufenthaltes verstarb keine unserer Patientinnen. Die Mortalitätsrate innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage lag ebenfalls bei 0%. Chirurgische und allgemeine Komplikationen werden im Folgenden dargestellt.

4.3.1 Lokale Komplikationen

Etwa die Hälfte der Patientinnen (n=14) wies keine chirurgischen Komplikationen auf. Die Wundheilungsstörung war die häufigste postoperative chirurgische Komplikation. Sieben (28%) Patientinnen hatten eine postoperative chirurgische Komplikation. Bei 2 (8%) Patientinnen zeigten sich zwei Komplikationen. Bei jeweils einer Patientin (4%) traten 3 bzw. 4 Komplikationen chirurgischer Art auf. Tabelle 16 gibt eine Übersicht über aufgetretene chirurgische Komplikationen.

Tabelle 16. postoperative chirurgische Komplikationen

Wundheilungsstörung	5 (20)
intraabdomineller Abszess	4 (16)
Blutung	3 (12)
Anastomoseninsuffizienz	1 (4)
Fasziendehiszenz	1 (4)
andere	4 (16)

Angaben als Absolutwert (%)

4.3.1.1 Relaparotomien

Insgesamt mussten 6 (24%) Patientinnen relaparotomiert werden.

Drei (12%) Patientinnen wurden aufgrund einer Blutung relaparotomiert. Bei einer Patientin wurde aufgrund akuter abdomineller Schmerzen relaparotomiert, da ein entzündliches Geschehen nicht ausgeschlossen werden konnte. Intraoperativ zeigte sich ein intraabdominelles Hämatom, jedoch kein Anhalt für eine Infektion. Der Eingriff konnte mit einer Lavage komplikationslos beendet werden. Auch bei den anderen beiden Patientinnen konnte die Blutung erfolgreich gestillt werden.

Bei einer Patientin musste nach ausgedehntem abdominellen Eingriff zweimal relaparotomiert werden, da sich im Bereich der Ileoascendostomie ein infizierter Abszess mit perkutaner Fistel gebildet hatte. Es erfolgte die Abszessspaltung und Anlage einer Robinsondrainage. Die Drainagewerte ergaben erhöhte Lipase und Amylase Werte, sodass der Verdacht auf eine Anastomoseninsuffizienz gestellt wurde. Daraufhin erfolgte eine weitere Operation mit Anlage einer intraabdominellen Robinsondrainage. Diese wurde im Verlauf 2 x täglich gespült. Unter dieser Therapie waren die Entzündungsparameter rückläufig, sodass die Antibiosetherapie bei normalisierten laborchemischen Infektionszeichen abgesetzt werden konnte. Die Patientin konnte schließlich bei subjektivem Wohlbefinden in die ambulante Weiterbehandlung entlassen werden.

Bei einer Patientin erfolgte die Relaparotomie aufgrund einer Wundheilungsstörung. Es zeigte sich eine lediglich auf den subkutanen Bereich begrenzte Wundheilungsstörung ohne intraabdominellen Focus. Unter regelmäßigen Verbandswechseln zeigte sich eine zunehmende Heilungstendenz, sodass die Sekundärnaht erfolgen konnte.

Eine Patientin entwickelte postoperativ nach tiefer Rektumresektion, Hysterektomie, Peritonektomie und HIPEC Therapie eine Faszien dehiscenz sowie einen interenterischen Schlingenabszess. Es erfolgte eine Lavage und eine Drainageanlage in den Douglasraum. Die Drainage konnte nach Normalisierung der Sekretqualität entfernt werden und die Wunde heilte per primam intentionem.

4.3.2 Allgemeine Komplikationen

Sechs (24%) Patientinnen hatten keine postoperative Allgemeinkomplikation. Bei 7 (28%) Patientinnen traten zwei Allgemeinkomplikationen auf. Zwei (8%) Patientinnen entwickelten 3 postoperative Allgemeinkomplikationen. Eine (4%) Patientin wies 4 allgemeine postoperative Komplikationen auf. Details sind in Tabelle 17 aufgeführt.

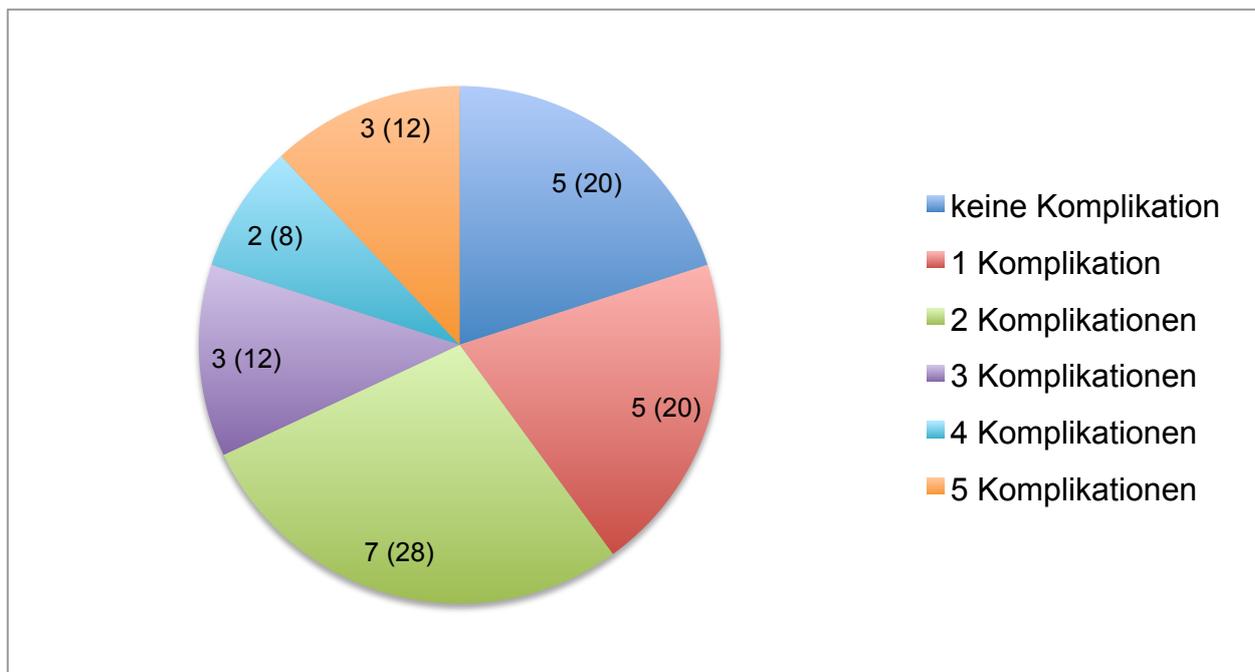
Tabelle 17. Postoperative Allgemeinkomplikationen	
pulmonal	13 (52)
kardial	3 (12)
renal	2 (8)
Sepsis	2 (8)
hepatisch	1 (4)
andere	12 (48)

Angaben als Absolutzahl (%)

Pulmonale Komplikationen stellten die am häufigsten vorkommenden postoperativen Komplikationen dar. Der größte Teil wurde durch das Auftreten von Pleuraergüssen (N=11) verursacht. Einen ebenfalls großen Anteil stellten sogenannte „andere“ Allgemeinkomplikationen dar. Die am häufigsten vorkommende Komplikation in dieser

Kategorie war der Harnwegsinfekt. Weitere „andere“ Komplikationen wie Gastroenteritis, postoperative kognitive Dysfunktionen (POCD) und eine Venenthrombose traten vereinzelt auf und konnten gut behandelt werden. Kardiale Komplikationen waren passagere Rhythmusstörungen. Eine passagere akute Niereninsuffizienz trat bei 2 Patientinnen auf, eine Hämodialysetherapie war nicht erforderlich.

Abbildung 3 fasst das Auftreten postoperativ chirurgischer und allgemeiner Komplikationen pro Patientin zusammen. Bei 5 (20%) der Patientinnen traten keinerlei postoperative Komplikationen auf. Bei 20 (80%) Patientinnen trat mindestens eine postoperative Komplikation auf. Fast zwei Drittel der Patientinnen (n=15) zeigten mehrere postoperative Komplikationen.



Angaben als Absolutwert (%)

Abbildung 3. Anzahl der postoperativen Komplikationen

4.3.3 unerwünschte Nebenwirkungen nach CTCAE

In Abbildung 4 sind postoperativ aufgetretene unerwünschte Effekte nach CTCAE grafisch dargestellt. Grad III Komplikationen waren interventionsbedürftig bzw. erforderten Monitoring, Grad IV Komplikationen stellten für die Patientinnen

lebensgefährliche Umstände dar. Sie erforderten eine Akutintervention, meist in Form einer Operation.

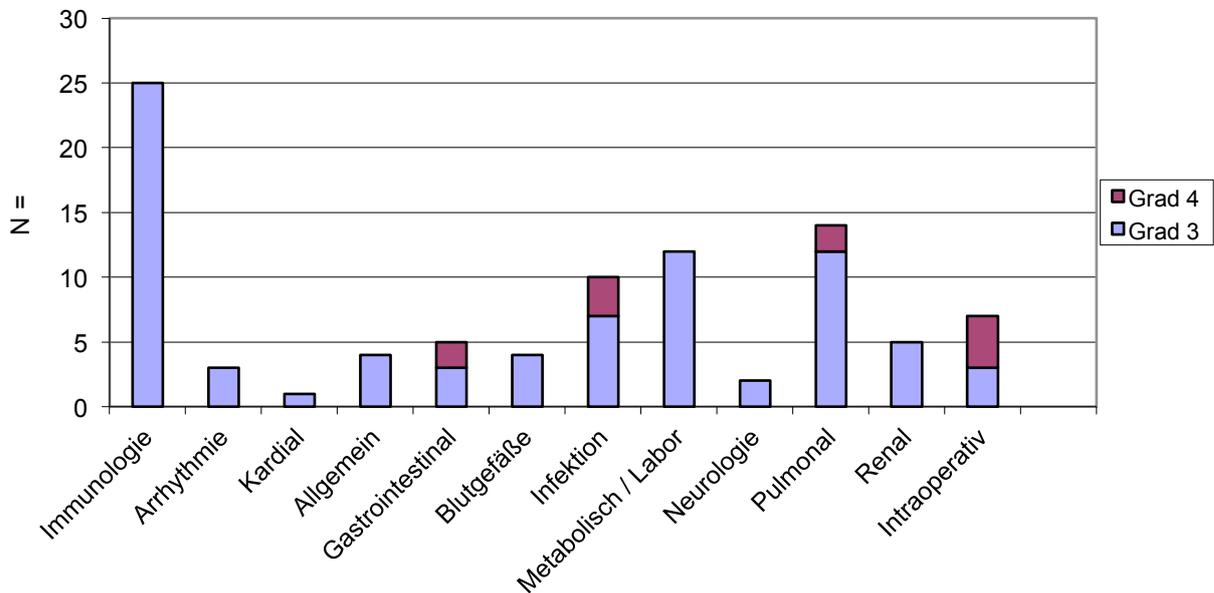


Abbildung 4. Nebenwirkungen nach CTCAE

Die mit erheblichem Abstand häufigste Nebenwirkung waren transfusionsbedürftige Anämien nach ausgedehnten zytoreduktiven Eingriffen mit entsprechenden Blutverlusten. Neben diesen kam es bei einzelnen Patientinnen zu passagerer Leukozytose, bzw. Neutropenie.

Als pulmonale Nebenwirkungen waren zum weit überwiegenden Anteil drainagepflichtige Pleuraergüsse zu verzeichnen. Eine Patientin erlitt nach zentralvenöser Punktion einen Pneumothorax und eine weitere Patientin beklagte eine anhaltende postoperative Dyspnoe bei vorbekannter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung.

Unerwünschte metabolische Effekte waren Lymphozytosen und Hypokaliämien.

Harnwegsinfekte und Sepsis stellten den Großteil unter den Infektionen dar.

Gastrointestinale Nebenwirkungen äußerten sich in den meisten Fällen in Form von Gastroenteritiden bzw. Enterokolitiden.

Vorübergehende akute Niereninsuffizienzen waren Nebenwirkungen renaler Art.

Die Rubrik „Blutgefäße“ umfasste das Vorkommen von schweren Hyper- und Hypotonien sowie das Auftreten einer Venenthrombose.

Für das Auftreten allgemeiner unerwünschter Effekte waren hauptsächlich Schmerzen verantwortlich.

Nebenwirkungen neurologischer Art waren postoperative kognitive Dysfunktionen.

Allgemeine kardiale Nebenwirkungen äußerten sich in Form eines akuten, jedoch nicht interventionspflichtigen Koronarsyndroms.

Interventionspflichtige und damit schwere Therapienebenwirkungen Grad IV waren selten. Es traten 11 Ereignisse IV° bei insgesamt 7 Patientinnen auf. Diese sind in Tabelle 18 detailliert aufgeführt.

Tabelle 18. Grad IV Nebenwirkungen nach CTCAE		
	<u>Anzahl</u>	<u>im Detail</u>
Pulmonal	2	Spannungspneumothorax, Aspiration
Gastrointestinal	2	intestinale Blutung, enterokutane Fistel
Infektion	3	Sepsis, Peritonitis
Intraoperativ	4	Abszess, Anastomoseninsuffizienz, Fasziendehiszenz

4.4 Postoperativer Verlauf

Die postoperative Liegedauer der Patientinnen auf der Intensivstation betrug im Median 4 (1-20) Tage. Die Dauer des postoperativen stationären Aufenthaltes auf der Intensiv- und anschließenden chirurgischen Normalstation lag bei 17 (7-47) Tagen. Insgesamt verbrachten die Patientinnen aufgrund des zytoreduktiven operativen Eingriffes und anschließender hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie 24 (9-49) Tage in der Klinik.

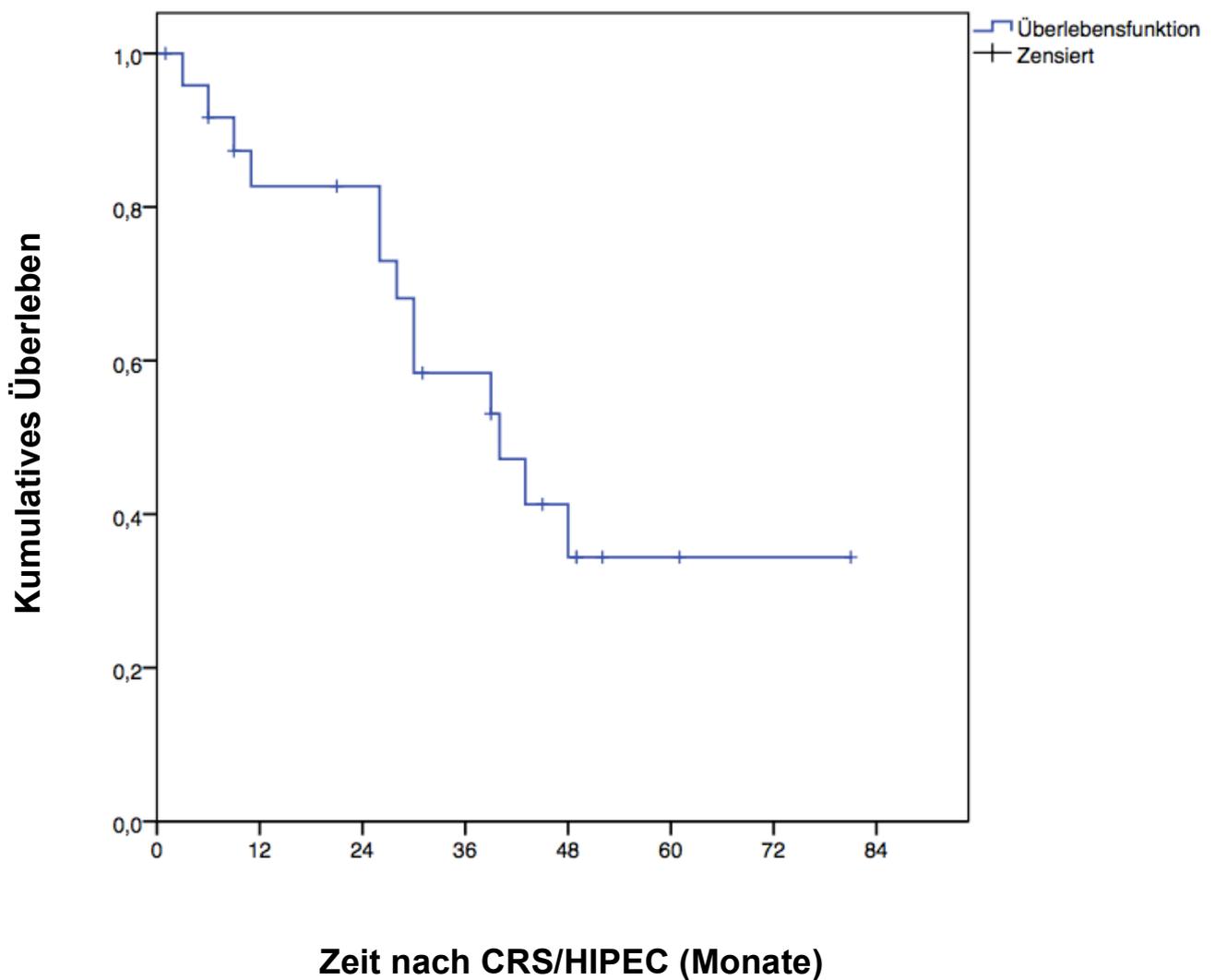
Die Entfernung der Magensonde erfolgte am 4. (1-8) postoperativen Tag. Die Gabe von Flüssigkeit per os erfolgte am 1. (0-6) Tag. Feste Kost konnten die Patientinnen am 5. (2-23) Tag nach der Operation zu sich nehmen. Die erste Mobilisation aus dem Bett erfolgte am 3. (1-33) postoperativen Tag. Nach 8 (3-34) Tagen konnte die letzte OP-

Drainage entfernt werden.

4.4.1 Follow-up Parameter, Überleben

Die mittlere Follow-up Dauer beträgt 31 Monate. Das mittlere progressionsfreie Überleben liegt bei 11 Monaten. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes sind 13 (52%) Patientinnen verstorben. Das mediane Gesamtüberleben seit der HIPEC Therapie liegt bei 40 (23-57) Monaten. Abbildung 5 zeigt die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier.

Abbildung 5. Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier



5 Diskussion

5.1 Zytoreduktion

Wie bereits mehrfach erwähnt, stellt die postoperative Tumorfreiheit nach primärer Zytoreduktion einen entscheidenden Prognosefaktor für den weiteren Erkrankungsverlauf dar. Dies konnte im Rahmen der primären Operation jedoch nur bei 16 (64%) unserer Patientinnen erreicht werden. Zwei Drittel der Patientinnen, bei denen keine komplette Tumorfreiheit erreicht wurde, wurden nicht an der Charité Berlin operiert. Wir konnten bei den zytoreduktiven Eingriffen in Verbindung mit HIPEC in 72% der Fälle einen CC 0/1 Score erzielen. Bei 7 (28%) verblieb ein postoperativer Tumorrest von $> 0,25$ cm. Dies lässt gleichzeitig auf eine hohe Rate an Organresektionen schließen (im Mittel 3 Regionen / Patientin). Bei mehr als der Hälfte unserer Patientinnen mussten mit dem Ziel der kompletten makroskopischen Tumorsektion Darmresektionen vorgenommen werden, um eine gute Ausgangsbasis für die Durchführung der HIPEC zu schaffen. Die mediane Operationsdauer betrug 310 Minuten.

Zytoreduktive Chirurgie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wurde erstmals von Meigs 1934 postuliert. Es sollte so viel Tumor wie möglich entfernt werden, um die Effekte postoperativer Strahlentherapie zu erhöhen (67). Der Zusammenhang zwischen verbleibendem Tumorrest und Patientenüberleben wurde erstmals von Griffiths 1975 gezeigt (68). Seither wurde der postoperativ verbleibende Tumorrest in mehreren Studien als wichtigster prognostischer Faktor beschrieben (31,53). Verbleibt ein postoperativer Tumorrest von $< 0,25$ cm, liegen die 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 20% und 40%, wobei optimale Zytoreduktion bei Patientinnen mit Rezidiven aufgrund des ausgedehnten Tumorbefalls jedoch häufig nicht erreichbar ist (44,69).

Zum aktuellen Zeitpunkt ist die Rolle der zytoreduktiven Operation in der Behandlung von Ovarialkarzinomrezidiven nicht endgültig geklärt. Kürzlich wurde ein möglicher Vorteil des Gesamtüberlebens bei sekundärer zytoreduktiver Operation gegenüber alleiniger Chemotherapie bei Patientinnen mit platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidiven beschrieben (median 49.9 versus 29.7 Monate) (70). Diese Ergebnisse lassen auf einen Vorteil der sekundären Operation hoffen, randomisierte Daten dazu gibt es zum aktuellen Zeitpunkt noch keine. Es scheinen vor allem Patientinnen mit platinsensiblen Karzinomen, bei denen makroskopisch komplette Resektionen erzielt werden können, zu profitieren (13,20,46). Hierbei ist eine gute präoperative Selektion der Patientinnen

wichtig. Bisher identifizierte Faktoren, die Vorhersagekraft bezüglich kompletter Resektionen hatten, wurden noch nicht endgültig bestätigt. Einen entscheidenden Beitrag werden die Ergebnisse der DESKTOP III Studie liefern (21).

Dem Ziel der maximalen Reduktion des Tumors stehen die Risiken des ausgedehnten operativen Eingriffes gegenüber. So zeigten Rufian et al. bessere Überlebensraten bei Patientinnen, die mit subtotalen Peritonektomien der unteren Peritonealbereiche versorgt wurden, im Gegensatz zu denen, die zusätzlich Resektionen der oberen Quadranten der Peritonealhöhle erhielten (71). Des Weiteren zeigten Jacquet et al. den Zusammenhang zwischen der Länge des operativen Peritonektomieeingriffes und den postoperativen Mortalitäts- und Morbiditätsraten (44). Auch Stephens et al. assoziierten verlängerte Operationsdauer mit einer höheren Frequenz an postoperativen Komplikationen (72). Walker et al. beschrieben jene Frauen, bei denen der Tumor optimal reseziert werden konnte und keine Darmresektionen vorgenommen wurden, als die besten Kandidatinnen für die Anwendung intraperitonealer Chemotherapie (73).

Diese Erkenntnisse zeigen, dass auch unsere Patientinnen ein erhöhtes Morbiditätsrisiko hatten. Insgesamt lag die perioperative Mortalität in unserer Studie jedoch bei 0%. Außerdem liegt unsere Rate an CC 0/1 Resektionen mit 72% deutlich höher als in anderen Studien, wo Raten von nur 50% dokumentiert wurden (74). Hier ist auch zu erwähnen, dass es sich bei unseren Patientinnen nicht um den primären zytoreduktiven Eingriff handelte. Der Zytoreduktion in Verbindung mit HIPEC gingen teilweise multiple operative Eingriffe voraus.

5.2 Zytoreduktion + HIPEC

Hyperthermie alleine ist tumorizid (75). Dass sie die Zytotoxizität von Cisplatin und anderen Chemotherapeutika verstärkt, wurde anhand von Zellkulturen und in Tiermodellen demonstriert (76-79). Obwohl Ovarialkarzinome eine hohe Sensitivität gegenüber platin- und taxolhaltigen Chemotherapeutika zeigen, weist der Großteil der Patientinnen nach konventioneller Primärtherapie Rezidive auf (24,80). In einigen Fällen stellt mangelndes Ansprechen auf die Chemotherapeutika einen entscheidenden Faktor für das Wiederauftreten der Tumorerkrankung dar. Durch die hypertherme Anwendung der Chemotherapie könnte die Platinresistenz vermindert werden (81). Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass die Eindringtiefe in das Tumorgewebe bei intraperitonealer hyperthermer Anwendung von Cisplatin größer ist als unter normothermen Bedingungen (82). Die in der Literatur beschriebene limitierte Eindringtiefe von Cisplatin

bei großen Tumoren zeigt wiederum die Wichtigkeit der optimalen Zytoreduktion vor der intraperitonealen Chemotherapie (83,84). Insgesamt führten die genannten Ergebnisse dazu, dass die Therapie auch bei anderen Tumorentitäten wie dem Magenkarzinom (85), dem malignen Mesotheliom (86), dem Appendixkarzinom (45) und dem kolorektalen Karzinom (50,87) eingesetzt wird und bereits vielversprechende Resultate lieferte. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es drei prospektiv randomisierte Studien zum Einsatz von HIPEC in der Therapie der Peritonealkarzinose nichtovarieller Primärtumoren.

Eine randomisierte Phase III Studie mit 68 Patienten untersuchte den Nutzen der HIPEC bei Patienten mit primärem Magenkarzinom und Peritonealkarzinose. Dabei erhielt die eine Gruppe eine zytoreduktive Operation mit anschließender HIPEC mit Cisplatin und Mitomycin C und die Kontrollgruppe eine Operation ohne HIPEC. Dabei zeigte sich in der HIPEC Gruppe ein signifikanter Vorteil des medianen krankheitsspezifischen Überlebens (11 versus 6.5 Monate) (88).

Eine weitere randomisierte Studie mit 139 Patienten mit T2-4 Magenkarzinomen untersuchte die alleinige Operation versus Operation + normotherme intraperitoneale Chemotherapie versus Operation + HIPEC. Dabei zeigte sich in der HIPEC Gruppe ein signifikanter Überlebensvorteil bei Lymphknotenbefall und Serosainvasion (89).

Verwaal et al. zeigten den Vorteil von HIPEC in Kombination mit zytoreduktiver Operation bei Patienten mit peritoneal metastasierten Kolonkarzinomen. Eingeschlossen wurden 105 Patienten. Eine Gruppe erhielt die systemische Standardchemotherapie, die andere Gruppe erhielt eine primäre Operation, gefolgt von HIPEC und systemischer Chemotherapie. Dabei zeigte sich in der Gruppe mit HIPEC ein signifikanter Überlebensvorteil (12.6 versus 22.2 Monate) des medianen Gesamtüberlebens. Das mediane progressionsfreie Überleben lag in der HIPEC Gruppe bei 12.6 Monaten versus 7 Monate in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie. Komplette makroskopische Tumorresektion stellte den wichtigsten Prognosefaktor dar (90). Der Vorteil der HIPEC wurde in einer Folgestudie nach längerem Follow-up bestätigt (91). Die HIPEC Therapie ist Bestandteil der aktuellen S3-Leitlinien zur Therapie kolorektaler Karzinome und wird zur Therapie von isolierter Peritonealkarzinose bei fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen nach zytoreduktiver Operation eingesetzt. Aufgrund mangelnder Evidenz wird die HIPEC zur Therapie des Magenkarzinoms aktuell nur im Rahmen prospektiv randomisierter Studien empfohlen und ist nicht Bestandteil der Leitlinientherapie.

Die bereits vorhandenen prospektiv randomisierten Studien zur HIPEC bei anderen Tumorentitäten als dem Ovarialkarzinom brachten vielversprechende Ergebnisse in der Behandlung von Peritonealkarzinose. Unterschiedliche Tumorentitäten weisen jedoch unterschiedliche Tumorbiologien auf. So hat beispielsweise Peritonealkarzinose im Rahmen kolorektaler Karzinome eine schlechtere Prognose als bei Ovarialkarzinomen. Deshalb können die vorhandenen Studien zwar Hinweise auf mögliche Therapievorteile bieten, ein direkter Vergleich erscheint jedoch nicht sinnvoll.

Bei der Behandlung von Ovarialkarzinomrezidiven liegt seit kurzem eine erste prospektiv randomisierte klinische Studie zum Einsatz der HIPEC Therapie vor, deren Ergebnisse bisher noch nicht in die Leitlinienempfehlungen eingeflossen sind (52). Eingeschlossen wurden 120 Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiven. Die Randomisierung erfolgte in zwei Gruppen. Dabei erhielten 60 Patientinnen eine Therapie bestehend aus zytoreduktiver Operation, HIPEC und adjuvanter Chemotherapie. Die Kontrollgruppe mit 60 Patientinnen erhielt ebenfalls eine zytoreduktive Operation mit adjuvanter Chemotherapie ohne HIPEC. Dabei zeigte sich ein Vorteil des mittleren Gesamtüberlebens in der HIPEC Gruppe mit 26.7 versus 13.4 Monaten. Als wichtiger Prognosefaktor wurde wiederum die komplette makroskopische Tumorresektion identifiziert. Diese Studie ist ein wichtiger Beitrag zum viel diskutierten Thema der HIPEC Therapie im Rahmen der Therapie von Ovarialkarzinomrezidiven. Zusätzlich gibt es eine Reihe Untersuchungen geringerer Evidenzstärke, deren Ergebnisse jedoch die Aussagen der prospektiv randomisierten Studie unterstützen. In einer von Fagotti et al. publizierten Fall-Kontrollstudie wurden 30 Patientinnen mit platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiven, die eine zytoreduktive Operation gefolgt von HIPEC und adjuvanter intravenöser Chemotherapie erhielten mit einer Kontrollgruppe von 30 Patientinnen mit ähnlichen Allgemeincharakteristika verglichen, die keine HIPEC erhielten. Deren Therapie bestand in 65% der Fälle aus systemischer Chemotherapie und in 35% aus zytoreduktiver Operation mit adjuvanter systemischer Chemotherapie. Bei allen Patientinnen der Kontrollgruppe kam es innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu Rezidiven. In der Gruppe mit HIPEC nur bei 66% innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Dabei verstarben 23.3% der Patientinnen in der HIPEC Gruppe und 62.2% in der Kontrollgruppe aufgrund ihrer Tumorerkrankung (92).

Die HIPEC wurde oftmals als Therapiemethode mit hohen Morbiditätsraten beschrieben. In einer retrospektiven multizentrischen Studie mit 566 Patientinnen zeigte

sich ein medianes Gesamtüberleben von 45.7 Monaten bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiven, die eine zytoreduktive Operation mit nachfolgender HIPEC erhielten. Siebenundzwanzig Prozent der Patientinnen erhielten adjuvante Chemotherapien. Relevante Morbiditäten traten bei 31.3% der Patientinnen auf. Die perioperative Mortalität betrug 0.8% (93). Vergleichsweise zeigte sich beim Einsatz von zytoreduktiver Operation mit nachfolgender HIPEC bei nichtovariellen Tumoren mit Peritonealkarzinose eine relevante Morbiditätsrate von 33.6% und eine perioperative Mortalitätsrate von 4.1%. Das mediane Gesamtüberleben wurde mit 34 Monaten beschrieben (94). Bristow et al. untersuchten in einer Metaanalyse insgesamt 2019 Patientinnen, die aufgrund ihres Ovarialkarzinomrezidives eine zytoreduktive Operation erhielten. Hier zeigten sich ähnliche Ergebnisse (74). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 30.3 Monaten. Als wichtigster Prognosefaktor galten makroskopisch komplette Resektionen. Die perioperative Morbidität wurde mit 19.2% angegeben. Die Mortalität lag bei 1.2%. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Morbiditäts- und Mortalitätsraten beim Einsatz der HIPEC bei Ovarialkarzinomrezidiven durchaus mit jenen bei anderen Primärtumoren sowie auch mit den Raten bei alleiniger zytoreduktiver Operation ohne HIPEC verglichen werden können. Die erhöhten Morbiditätsraten stehen am ehesten mit dem ausgedehnten operativen Eingriff in Verbindung. Bezüglich des Gesamtüberlebens konnten Spiliotis et al. einen signifikanten Vorteil durch den Zusatz der HIPEC zur zytoreduktiven Operation zeigen (52).

Bisher wurden Vorteile der sekundären Zytoreduktion bei platinresistenten Rezidiven gezeigt, die Rolle bei platinresistenten Karzinomen scheint unklar (20,95). Eine Durchbrechung dieser Resistenz könnte durch die hypertherme Anwendung der Chemotherapie im Rahmen der HIPEC ermöglicht werden. Hierzu zeigten Spiliotis et al., dass der Einfluss der Platinsensibilität auf die mittlere Überlebenszeit durch die HIPEC Anwendung verringert werden könnte (52). In der Gruppe mit zytoreduktiver Operation und HIPEC zeigte sich kein signifikanter Unterschied des mittleren Überlebens zwischen platinresistenten und platinresistenten Karzinomen (26.6 versus 26.8 Monate). In der Gruppe mit zytoreduktiver Operation ohne HIPEC zeigte sich ein signifikanter Unterschied des mittleren Überlebens zwischen platinresistenten und platinresistenten Karzinomen (15.2 versus 10.2 Monate). Um diese Ergebnisse zu stärken werden jedoch weitere prospektiv randomisierte Studien mit höheren Patientinnenzahlen, längerer Nachbeobachtungszeit, kürzerer Rekrutierungszeit und

einheitlichen HIPEC-Schemata benötigt. Insgesamt scheint die HIPEC jedoch keine Nachteile gegenüber alleiniger Zytoreduktion mit sich zu bringen. Bezüglich des Überlebens scheint sowohl bei alleiniger Operation, als auch bei der Operation mit anschließender HIPEC die komplette makroskopische Tumorentfernung entscheidend zu sein. Um dieses Ziel zu erreichen, bedarf es guter Patientinnenselektion, da hohe Morbiditätsraten möglichen Überlebensvorteilen gegenüberstehen.

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde die Behandlung an der Charité Berlin im Rahmen von individuellen Heilversuchen und auf ausdrücklichen Wunsch der Patientinnen durchgeführt. Es handelte sich bei unseren Studienteilnehmerinnen zum Zeitpunkt der Therapie bereits um Rezidive des Ovarialkarzinoms. Alle Patientinnen wurden bereits vortherapiert. Aufgrund möglicher platinresistenter Tumoren und der bereits beschriebenen Eindringtiefe platinhaltiger Chemotherapeutika kamen auch andere Chemotherapeutika zum Einsatz. Deren Wahl und Dosierung richtete sich nach den jeweils aktuellen Empfehlungen führender Peritonealkarzinosezentren. Eine simultane intravenöse Chemotherapie kam aufgrund mangelnder Datenlage nicht zum Einsatz.

Insgesamt weisen die vorhandenen Studien zum Einsatz von HIPEC im Rahmen der Ovarialkarzinomtherapie große Heterogenitäten auf. Erste prospektiv randomisierte Evidenz zum zusätzlichen Nutzen der HIPEC Therapie gegenüber alleiniger Zytoreduktion mit adjuvanter Chemotherapie in der Rezidivtherapie lieferten die Ergebnisse von Spilioitis et al. (52). Diese Daten flossen bisher noch nicht in die Leitlinienempfehlungen ein, weshalb die HIPEC aktuell weder zu den Standardverfahren bei der Therapie des primären Ovarialkarzinoms noch des Ovarialkarzinomrezidivs zählt. Sie wird nur im Rahmen prospektiv randomisierter Studien empfohlen. Die Studiendesigns bereits laufender prospektiv randomisierter Studien zum Einsatz von HIPEC in der Therapie von Ovarialkarzinomen können unter www.clinicaltrials.gov eingesehen werden.

5.3 Postoperative Morbidität

Unsere Ergebnisse zeigten postoperative Morbiditätsraten von 44% unter den chirurgischen Komplikationen und 76% unter den allgemeinen Komplikationen. Diese Werte erscheinen auf den ersten Blick sehr hoch. Mögliche Ursachen werden im Folgenden erläutert und diskutiert. Ein Mitgrund dafür könnte die detaillierte und umfassende Erhebung postoperativer unerwünschter Ereignisse bei unseren

Patientinnen gewesen sein. In Vergleichsstudien wurden teilweise deutlich weniger Ereignisse erhoben und in die Auswertung genommen. Trotz dieser hohen Werte konnten alle auftretenden Komplikationen erfolgreich behandelt werden und es gab keine perioperative Mortalität.

Pulmonale Komplikationen

Am häufigsten traten pulmonale Komplikationen auf, die bei 13 (52%) Patientinnen vorkamen. Den größten Anteil stellten dabei Pleuraergüsse mit 85% dar.

Es ist bekannt, dass das Zwerchfell bei ovariellen Peritonealmetastasen häufig mitbefallen ist. Patientinnen, bei denen Tumorreste im Bereich des Zwerchfells belassen wurden, zeigten weniger gute Überlebensraten als jene, bei denen durch radikale subdiaphragmale Peritonektomie bessere CC - Scores erreicht werden konnten (96). Dies zeigt die Notwendigkeit radikaler Tumorreduktion, die auch bei unseren Patientinnen angestrebt wurde. Chereau et al. zeigten im Gegensatz zur Kontrollgruppe eine höhere Rate an Pleuraergüssen in der Gruppe mit Resektionen im Bereich des Zwerchfells. Die Langzeitmorbidity lag jedoch in der Gruppe mit Zwerchfellresektionen nicht höher (97). Auch Dowdy et al. zeigten eine erhöhte Rate an Pleuraergüssen bei Patientinnen, die Peritonektomien des Diaphragmas erhielten (98).

Zwölf (48%) unserer Patientinnen erhielten aufgrund von Tumorbefall eine Resektion des subdiaphragmalen Peritoneums. Dadurch könnte eine Verletzung oder Irritation des Zwerchfells und folglich die Entwicklung eines reaktiven Pleuraergusses stattgefunden haben. Auch in der Literatur wurden pulmonale Komplikationen im Rahmen von CRS und HIPEC bei Ovarialkarzinomrezidiven häufiger als andere beschrieben (99). Dass unsere Rate an postoperativen Pleuraergüssen höher lag als in Vergleichsstudien, lässt vermuten, dass in vielen Studien prophylaktisch bereits intraoperativ die Anlage einer Thoraxdrainage erfolgte. Dieses Vorgehen könnte zukünftig auch bei unseren Patientinnen eine Option darstellen, um das postoperative Auftreten von Pleuraergüssen zu vermindern. Obwohl eine hohe Anzahl pulmonaler Komplikationen auftrat, konnten diese jedoch durch gezielte Behandlung und Drainieren der Ergüsse erfolgreich behandelt werden. Bei einer Patientin trat postoperativ ein Pneumothorax auf, der jedoch ebenfalls erfolgreich drainiert wurde und keine weiteren Komplikationen verursachte.

Infektionen

Zehn (40%) Patientinnen zeigten postoperativ Zeichen einer Infektion. Darunter war der Harnwegsinfekt die häufigste Form der Infektion. Er trat bei 6 (24%) unserer

Patientinnen auf. Zwei (8%) Patientinnen zeigten das Bild einer Sepsis. Wundinfektionen, Weichteilinfektionen und Infektionen anderer Organe kamen vereinzelt vor.

In einer Studie von Yan et al. betrug die Rate an Harnwegsinfektionen 43% bei nicht von der Appendix ausgehenden Peritonealkarzinosen, darunter waren auch 20 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom (100). Bei zytoreduktiven Eingriffen ohne nachfolgende HIPEC wurde eine postoperative Infektionsrate von 15,9% beschrieben, wobei Harnwegsinfekte mit 57,3% ebenfalls den Großteil darstellten (101).

Durch die Chemotherapie ist eine immunsuppressive Wirkung und damit eine erhöhte Infektanfälligkeit unserer Patientinnen anzunehmen. Sie könnte bezüglich des postoperativen Auftretens von Infektionen eine Rolle gespielt haben. Das hohe Operationsausmaß unserer Patientinnen könnte ebenfalls eine mögliche Ursache für das Auftreten postoperativer Infektionen gewesen sein. Im Mittel wurden 3 Regionen pro Patientin reseziert. Um das Ziel der maximale Zytoreduktion zu erreichen, muss oft radikales chirurgisches Vorgehen in Kauf genommen werden. Dieses steht jedoch häufig in Assoziation mit dem vermehrten Auftreten postoperativer Komplikationen, darunter auch Infektionen (102). Ausgedehnte Peritonektomieeingriffe stellen einen eigenständigen Risikofaktor für postoperative Infektionen dar (103). Auch durch Sugarbakers Operationsteam wurde die Morbidität nach zytoreduktiver Operation und HIPEC stark mit dem Operationsausmaß assoziiert (100,104).

Des Weiteren wurden Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, Histologie eines serösen Ovarialkarzinoms und Darmresektionen als Risikofaktoren für postoperative Infektionen identifiziert (101). Acht (32%) unserer Patientinnen wiesen einen Diabetes mellitus als Nebenerkrankung auf. Kolon- oder Dünndarmresektionen wurden bei 64% der Patientinnen vorgenommen, bei 10 Personen (40%) erfolgten Rektumresektionen. Sie könnten ebenfalls mögliche Infektionsquellen dargestellt haben. In einem Review von 23 Studien stellten Infektionen neben thromboembolischen Ereignissen die Haupttodesursachen nach zytoreduktiven Eingriffen bei Ovarialkarzinomen dar (105). In unserem Fall verstarb jedoch keine unserer Patientinnen mit Entwicklung eines postoperativen infektiösen Geschehens.

Unsere Patientinnen zeigten zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffes und der HIPEC bereits Rezidive und erhielten vorangehende Chemotherapien. Diese Umstände zeigen, dass viele Patientinnen bedingt durch die Tumorerkrankung gezeichnet und

geschwächt waren. Das bestätigt auch der präoperativ erhobene Karnofsky-Index. Er lag bei 12 (48%) Patientinnen bei 80%. Das heißt, sie wiesen deutliche Symptome der Tumorerkrankung auf und normale Aktivitäten waren nur unter Anstrengung möglich. Außerdem konnte die HIPEC bei einigen Patientinnen aufgrund des ausgedehnten Tumorbefalls nicht mit kurativer Intention durchgeführt werden. Der PCI zeigte bei knapp der Hälfte der Patientinnen (N=11) einen Wert von > 20 . Bei 7 (28%) Patientinnen verblieben postoperative Tumorreste von $> 0,25$ cm. Optimale Resektionen konnten in diesen Fällen nicht erreicht werden und die HIPEC wurde mit palliativer Intention durchgeführt. Dass diese Patientinnen aufgrund ihres Allgemeinzustandes anfälliger für postoperative Komplikationen, insbesondere auch Infektionen waren, ist durchaus vorstellbar.

Die Daten lassen erkennen, dass unsere Studiengruppe einige der Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen aufwies. Daher wird in Zukunft vor allem die präoperative Selektion der Patientinnen eine wichtige Rolle spielen, um postoperative Komplikationen zu minimieren. Durch gezielte Antibiotikagabe und frühzeitige Entfernung von Harnwegskathetern könnte bereits präventiv eingegriffen werden.

Immunologische Nebenwirkungen

Die Auswertung der unerwünschten Effekte nach CTCAE ergab ein 100%-iges Auftreten von immunologischen Nebenwirkungen. Diesem Wert liegt eine hohe Anzahl an Transfusionen zugrunde. Alle unsere Patientinnen wurden intra- oder postoperativ mit Erythrozytenkonzentraten transfundiert. Eine mediane Operationsdauer von 310 Minuten, ein mittleres Resektionsausmaß von 3 Regionen pro Person und ein medianer Blutverlust von 650 ml machten dieses Vorgehen notwendig. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch Lim et al., die das postoperative Auftreten von Anämien bei 26 der 30 untersuchten Patientinnen beschrieben (106).

Postoperativ erhöhte Leukozytenzahlen standen vermutlich in Zusammenhang mit dem Auftreten von postoperativen Infektionen.

Des Weiteren zählten auch Neutropenien zu den immunologischen Nebenwirkungen. Lambert et al. zeigten in einer Studie ein vermehrtes Vorkommen von Neutropenien bei Patienten mit Appendixtumoren und Peritonealkarzinose, die intraperitoneale Chemotherapie mit Mitomycin C erhielten (107). Dabei wurde bei 39% der Patienten das Auftreten postoperativer Neutropenien beschrieben. Die Mitomycindosis und das weibliche Geschlecht wurden als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von Neutropenien identifiziert. Da die Primärtumoren unserer Patientinnen nicht

gastrointestinalen Ursprungs waren, können nur bedingt Vergleiche gezogen werden. Der Faktor „weibliches Geschlecht“ trifft auf unsere Patientenpopulation jedoch zu 100% zu und auch Mitomycin C kam bei unseren Patientinnen im Rahmen der HIPEC zur Anwendung. Trotz der für die intraperitoneale Anwendung wichtigen positiven Eigenschaften können systemische Nebeneffekte der verwendeten Chemotherapeutika nicht gänzlich vermieden werden (108,109). Dabei stellt die Knochenmarksuppression die häufigste Nebenwirkung bei systemischer wie auch bei intraperitonealer Anwendung dar. Von Sugarbaker et al. wurde eine Knochenmarksuppressionsrate von 28% bei alleiniger intraperitonealer Anwendung von Mitomycin C beschrieben (104). Die immunsuppressive Wirkung der Chemotherapeutika könnte auch bei unseren Patientinnen Infektionen begünstigt und den Heilungsprozess verlängert haben. Neutropenien stellten jedoch nur einen geringen Anteil der unerwünschten immunologischen Effekte dar. Andere Zeichen einer Knochenmarksuppression wie Thrombopenien oder Lymphopenien spielten eine untergeordnete Rolle bei unseren Patientinnen. Postoperative Thrombozytopenien sind durch erhöhte Flüssigkeitszufuhr, intra- und postoperative Transfusionen, und dem medianen Blutverlust von 650 ml erklärbar.

Allgemeinkomplikationen

Ödeme, Schmerzen, Schwäche und allgemeines Krankheitsgefühl zählten zu den allgemeinen Toxizitätskriterien nach CTCAE. Diese Symptome lassen keine spezifische Assoziation mit der HIPEC Therapie erkennen, sondern können auf den zytoreduktiven Eingriff bezogen werden. Sie zählen zu den typischen Komplikationen nach großen Operationen. Sie traten bei 4 (16%) Patientinnen auf und konnten durch adäquate Schmerzmedikation und Diuretikagabe erfolgreich behandelt werden.

Thromboembolische Ereignisse nach operativen Eingriffen zählen zu den meist gefürchtetsten Komplikationen und stellen neben Infektionen einen häufigen Mortalitätsgrund dar (105). Eine unserer Patientinnen entwickelte während der postoperativen Phase eine tiefe Beinvenenthrombose, die jedoch zu keiner Lungenembolie oder sonstigen lebensbedrohenden Ereignissen führte.

Das Gefäßsystem betreffende Nebenwirkungen nach CTCAE schlossen Fälle von vorübergehenden Hyper- und Hypotonieepisoden ein. Diese führten jedoch zu keinen weiteren Komplikationen. Vermehrte Gefäßpermeabilität und Ödembildung standen am ehesten in Zusammenhang mit postoperativen Infektionsgeschehen.

Unter den Laborparametern stellte die Hypokaliämie die häufigste postoperative

Elektrolytentgleisung dar. Diese könnte durch das Auftreten von postoperativen Durchfällen und Erbrechen bedingt gewesen sein (110). Außerdem ist ein Zusammenhang mit der präoperativ durchgeführten Darmreinigung mit Polyethylenglycol vorstellbar, wodurch es zu Kaliumverlusten gekommen sein könnte. Es wurde gezeigt, dass präoperative Kaliumsupplementierung das postoperative Vorkommen von Hypokaliämien reduzieren kann (111). Dies könnte für unsere Patientinnen in Zukunft in Erwägung gezogen werden. Das Auftreten der Hypokaliämien könnte in weiterer Folge das Auftreten von passageren Herzrhythmusstörungen begünstigt haben, die bei einzelnen Patientinnen auftraten und in Zukunft vermieden werden sollten.

Alle auftretenden Allgemeinkomplikationen wurden erfolgreich behandelt und führten zu keinen weiteren gesundheitlichen Einschränkungen unserer Patientinnen.

Renale Ereignisse

Renale Nebenwirkungen nach CTCAE kamen bei 5 (20%) Patientinnen vor. Darunter waren passagere akute Niereninsuffizienzen am häufigsten. Sie machten jedoch keine Hämodialyse erforderlich. Den Rest stellte das Auftreten einer Stauungsniere durch eine Harnwegsobstruktion und eine postoperative Inkontinenz dar. Diese Ereignisse lassen auf eine eher mechanisch als toxisch bedingte Genese schließen und standen am wahrscheinlichsten in Zusammenhang mit dem operativen Eingriff. Besonders bei pelvinen Peritonektomien besteht ein erhöhtes Risiko für Verletzungen im Bereich der harnableitenden Wege und der zugehörigen Nerven. Dieses Risiko bestand auch bei unseren Patientinnen und könnte ein Mitgrund für das Auftreten unerwünschter renaler Ereignisse gewesen sein. In unserem Fall zeigten jedoch sämtliche renale Komplikationen eine Besserung unter konservativer Therapie und erforderten keine weiteren chirurgischen Interventionen.

Cisplatin ist das am häufigsten verwendete Chemotherapeutikum für die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei der Behandlung von Peritonealkarzinose durch Ovarialkarzinome (99). Die Anwendung von Cisplatin als Chemotherapeutikum muss als potenziell nephrotoxisch eingestuft werden. Man geht jedoch bei intraperitonealer Anwendung von geringen systemischen Absorptionsraten und somit geringeren Nebenwirkungen als bei intravenöser Anwendung aus. Eine komplette Vermeidung systemischer Effekte scheint jedoch unwahrscheinlich. Cisplatin beeinflusst die mitochondrialen Funktionen der Nieren (112,113), führt zu verminderter Aktivität der ATPase (114), modifiziert den zellulären Kationengehalt (115) und greift in den

zellulären Stofftransport ein (116). Außerdem bedingt es einen verminderten renalen Blutfluss, reduziert die glomeruläre Filtrationsrate und führt zu einem Anstieg des Serumkreatinins und des Harnstoffes im Blut (117,118). Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen der Cisplatin-Dosis und der systemischen Toxizität beschrieben. Dabei waren Dosen über 240 mg mit einem höheren Komplikationsrisiko verbunden (119). In unserer Studie lag die Höchstdosis bei 75 mg/m², 240 mg wurden dabei nicht überschritten. Trotz dieser vielseitigen Effekte von Cisplatin zeigten unsere Patientinnen eine geringe Rate an renalen Komplikationen. Dies bestätigt die geringen systemischen Nebenwirkungen von Cisplatin bei intraperitonealer Anwendung.

Neurologische Nebenwirkungen

Bei 2 (8%) Patientinnen traten postoperativ neurologische Nebenwirkungen auf. Darunter stellte das postoperative Delir das häufigste Ereignis dar.

Postoperative Delirien gehören zu den häufigen postoperativen Vorkommnissen, die genaue Ursache ist jedoch noch ungeklärt. Unter anderem wird das Auftreten oft mit dem Ausmaß des operativen Eingriffes und der damit verbundenen Tiefe der Anästhesie assoziiert (120). Auch wir denken, dass das Vorkommen unter unseren Patientinnen Folge des Operationsausmaßes und der langen Anästhesiedauer war. Ungleichgewichte im Elektrolythaushalt der Patientinnen und Temperaturschwankungen durch die hypertherme Chemotherapieanwendung könnten ebenfalls zu Einschränkungen kognitiver Funktionen geführt haben.

Auch der präoperative Performance Status unserer Patientinnen könnte eine Rolle gespielt haben, da ASA Scores von III oder IV als Risikofaktoren für die Entwicklung von postoperativen Delirien identifiziert wurden (121). Vierzehn (56%) unserer Patientinnen wiesen einen ASA Score von III auf. Dabei ist zu erwähnen, dass diese Erkenntnisse für Patientinnen > 75 Jahre gezeigt wurden. Somit können sie nicht 1:1 auf unser Patientenkollektiv mit einem medianen Alter von 51 Jahren (40-74) übertragen werden, jedoch als Hinweise dienen.

Neurologische Nebenwirkungen stellten jedoch bei allen betroffenen Patientinnen vorübergehende Zustände dar, die keine Folgeschäden nach sich zogen.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Postoperative gastrointestinale Beschwerden traten laut der CTCAE Kriterien bei 5 (20%) unserer Patientinnen auf. Sie äußerten sich hauptsächlich in Form von Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Diese Symptome sind häufig durch die Anästhesie bedingt und werden als PONV (= postoperative nausea and vomiting) zusammengefasst. Sie

klingen im Normalfall nach Stunden bis Tagen nach dem operativen Eingriff wieder ab. Auch bei unseren Patientinnen konnten die Symptome durch angemessene Therapiemaßnahmen erfolgreich behandelt werden.

Abdominelle Schmerzen sind bekannte Nebenwirkungen von intraperitonealer Chemotherapie. In vielen Fällen können sie auf die Dehnung des Abdomens während der Anwendung zurückgeführt werden und sind mechanischen Ursprungs.

Für das Vorkommen von postoperativen Gastroenteritiden mit begleitender Diarrhö sind mehrere ursächliche Faktoren vorstellbar. Durch die perioperative Antibiotikagabe ist die Entstehung von antibiotikaassoziierten Gastroenteritiden denkbar. Außerdem könnte eine toxische Genese aufgrund der Chemotherapieanwendung angenommen werden.

Die ausgedehnten Resektionen bei unseren Patientinnen könnten ebenfalls einen Risikofaktor für das Auftreten gastrointestinaler Beschwerden dargestellt haben. Mit dem Ziel der Tumorfreiheit wurden bei mehr als der Hälfte unserer Patientinnen Darmresektionen vorgenommen. Dieses hohe Ausmaß an intestinalen Organresektionen lässt eine hohe Rate an postoperativen Intestinalbeschwerden vermuten. Diese liegt mit 20% jedoch im unteren Bereich, im Gegensatz zu einer in der Literatur dokumentierten Rate von 77% (106).

Kardiale Ereignisse

Drei (12%) Patientinnen zeigten postoperativ vorübergehende Herzrhythmusstörungen, die jedoch keine weiteren Komplikationen zur Folge hatten. In einem Review von Gerestein et al. hatten kardiale Komplikationen einen Anteil von 13% an den Todesursachen nach zytoreduktiven Operationen bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen (105). Vier (16%) unserer Patientinnen hatten bereits präoperativ relevante Herz- Kreislauferkrankungen. Es ist anzunehmen, dass diese Patientinnen ein erhöhtes Risiko für postoperative kardiale Komplikationen hatten. Keine unserer Patientinnen verstarb aufgrund eines kardialen Geschehens.

5.4 Chirurgische Komplikationen

Bei 14 (56%) unserer Patientinnen traten keinerlei chirurgische Komplikationen auf. Insgesamt traten bei 44% unserer Patientinnen postoperative Komplikationen auf. Sie wurden jedoch alle erfolgreich behandelt und hatten keinen Todesfall zur Folge. Gerestein et al. beschrieben in einem Review eine Mortalitätsrate von 29% aufgrund chirurgischer Komplikationen bei Patientinnen mit alleiniger Zytoreduktion ohne HIPEC

Therapie (105). Demzufolge kann die Anwendung der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie nicht für das Auftreten postoperativer chirurgischer Komplikationen verantwortlich gemacht werden.

Eine Anastomoseninsuffizienz trat bei einer unserer Patientinnen auf. Ein Grund hierfür könnten die multiplen vorangegangenen Chemotherapiezyklen gewesen sein. Die schon vorgeschädigte Darmwand könnte anfälliger für eine Insuffizienz gewesen sein. Obwohl insgesamt bei 18 (72%) Patientinnen Anastomosen genäht wurden, kam es nur bei einer Patientin zu einer Insuffizienz. Die Anastomoseninsuffizienz konnte in unserem Fall komplikationslos übernäht werden und führte zu keinen weiteren Beeinträchtigungen der Patientin.

Bei 4 (16%) Patientinnen traten postoperativ intraabdominelle Abszesse auf. Bei einer Patientin kam es in weiterer Folge zur Fistelbildung. Postoperative Fistelbildungen wurden als Hauptrisikofaktoren für Mortalität nach zytoreduktiver Operation und HIPEC beschrieben (122,123). Wir führten bei unserer Patientin eine erfolgreiche Relaparotomie mit Spaltung und Spülung des Abszesses durch. Durch zusätzliche intravenöse Antibiotikatherapie konnte die Komplikation wirksam behandelt werden.

Eine Patientin entwickelte nach tiefer Rektumresektion, Hysterektomie und Peritonektomie eine Fasziendehiszenz. Im Rahmen einer Relaparotomie erfolgte eine Lavage und das Einlegen einer Drainage, wodurch die Komplikation erfolgreich beseitigt werden konnte.

Fünf (20%) Patientinnen zeigten Zeichen einer Wundheilungsstörung. Eine mögliche Mitursache könnte ein Diabetikeranteil von 32% innerhalb unserer Patientenpopulation gewesen sein. Diabetes verzögert alle Arten der Wundheilung und wird vor allem bei Wunden im Ausmaß derer unserer Patientinnen relevant. Vorstellbar wäre auch eine negative Beeinflussung der Wundheilung durch die myelosuppressive Wirkungen der Chemotherapeutika. Bei einer Patientin wurde die Wundheilungsstörung mittels operativer Anlage eines Vakuumverbandes therapiert. Die anderen Patientinnen konnten erfolgreich konservativ behandelt werden.

Bei 3 (12%) Patientinnen verkomplizierte sich der postoperative Verlauf durch das Auftreten von intraabdominellen Blutungen. Sie konnten im Rahmen von Relaparotomien jedoch erfolgreich versorgt werden. Aufgrund des ausgedehnten Tumorbefalls des Peritoneums, den damit verbundenen ausgedehnten Resektionen und großen Wundflächen, hatten unsere Patientinnen ein hohes Risiko für postoperative Blutungen. Außerdem erhielten unsere Patientinnen bereits multiple

vorangegangene Chemotherapien, die an eine gewisse Vorschädigung und dadurch erhöhte Empfindlichkeit der Gefäßwände denken lassen.

Alle unsere Patientinnen wurden vor dem HIPEC Eingriff bereits operiert. Bei jedem dieser Eingriffe kommt es zu Gewebe- und Organschäden. Sie erhöhen das Risiko für Komplikationen bei darauffolgenden operativen Eingriffen und könnten in unserem Fall ein Mitgrund für das Auftreten von postoperativen Blutungen gewesen sein. Diese wurden auch in anderen Studien bei der Anwendung von Zytoreduktion in Verbindung mit HIPEC beschrieben. Fagotti et al. zeigten eine postoperative Blutungsrate von 28% (56), Guardiola et al. beschrieben das postoperative Auftreten von Blutungen in 15% der Fälle (124). Unsere beobachtete Rate von 12% lässt sich durch oben genannte Einflussfaktoren erklären und die Blutungen konnten in allen Fällen erfolgreich gestoppt werden. Bei sechs Patientinnen (24%) wurden aufgrund postoperativer Komplikationen Relaparotomien notwendig.

Alle auftretenden chirurgischen Komplikationen wurden erfolgreich behandelt und die Mortalitätsrate lag mit 0% weit unter den beschriebenen Raten bei alleiniger zytoreduktiver Operation (20,74,105).

5.5 Postoperativer Verlauf

In der Literatur gibt es kaum Daten zu den postoperativen Parametern Ernährung und Mobilisation nach zytoreduktiver Operation und HIPEC bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Wir haben einige dieser Parameter bei unseren Patientinnen untersucht und es zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie nach Anwendung von HIPEC bei anderen Tumorentitäten. Die mediane postoperative Liegedauer der Nasogastralsonde betrug bei unseren Patientinnen 4 Tage. Yang et al. beschrieben in einer Studie eine Liegedauer zwischen 2-7 Tagen. Eingeschlossen wurden 21 Patienten nach HIPEC Therapie, darunter 2 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom. Die restlichen 19 Patienten hatten andere Primärtumoren. Die letzte Drainage wurde bei unseren Patientinnen am 8. postoperativen Tag entfernt. In der Studie von Yang et al. erfolgte dies am 6. postoperativen Tag. Die Gabe von Flüssigkeit per os erfolgte bei unseren Patientinnen am 1. postoperativen Tag, Yang et al. dokumentierten einen medianen Wert von 6 Tagen (125).

Arakelian et al. untersuchten postoperative Aktivitätsparameter bei 76 Patienten nach Zytoreduktion und HIPEC, darunter 6 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom (126). Die Patientinnen tranken im Durchschnitt das erste Mal Flüssigkeit nach 6.4 Tagen,

aßen das erste Mal feste Nahrung nach 10.5 Tagen und konnten nach 2.9 Tagen das erste Mal aufstehen. Der gesamte Klinikaufenthalt betrug 22 (11-56) Tage. Vergleichsweise tranken unsere Patientinnen das erste Mal Flüssigkeit per os am 1. postoperativen Tag und aßen das erste Mal am 5. Tag. Die erste Mobilisation aus dem Bett erfolgte am 3. postoperativen Tag. Die mediane Krankenhausverweildauer unserer Patientinnen betrug 24 Tage (9-49).

Diese Parameter sind durchaus vergleichbar und zeigen, dass Patientinnen mit Rezidiven eines Ovarialkarzinoms und HIPEC Therapie keine Verzögerungen im postoperativen Rehabilitationsprozess bezüglich Ernährung und Mobilisation gegenüber Patienten mit anderen Primärtumoren und HIPEC Therapie zeigen. Arakelian et al. identifizierten einen PCI ≥ 24 als Risikofaktor für den verzögerten Beginn von Aktivitäten wie Essen und Gehen. Elf (44%) unserer Patientinnen hatten einen PCI Wert zwischen 20 und 30 und 4 (16%) Patientinnen einen Wert > 30 . Folglich hatten nahezu 50% unserer Patientinnen ein erhöhtes Risiko für eine verlängerte Rekonvaleszenz. Dies rechtfertigt die im Vergleich zu anderen Studien um nur wenige Tage längere Liegedauer unserer Patientinnen. Cotte et al. dokumentierten eine mittlere Krankenhausverweildauer von 17.1 Tagen bei einem mittleren PCI von 11.5 (127). Di Giorgio et al. zeigten eine mittlere Aufenthaltsdauer von 22.1 Tagen bei einem mittleren PCI von 14.9 (128).

Marx et al. zeigten einige Vorteile von multimodalen postoperativen Fast-Track Rehabilitationsprogrammen gegenüber konventionellem postoperativen Management bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen (129). Insgesamt zeigte die Gesamtmorbiditätsrate keine Unterschiede in den beiden Gruppen. In der Fast-Track Gruppe konnte die mediane postoperative Krankenhausverweildauer jedoch von 6 auf 5 Tage verkürzt werden. Des Weiteren zeigte sich eine geringere Wiederaufnahmerate in die Klinik (10% versus 3%). Unsere Daten können nicht direkt mit dieser Studie verglichen werden, da die Patientinnen keine HIPEC Therapie erhielten und das Tumorstadium weniger weit fortgeschritten war als in unserer Patientengruppe. Dies spiegelt sich auch in der Operationsdauer wider, die bei Marx et al. im Median 134 (40-275) Minuten betrug, im Gegensatz zu median 310 Minuten in unserer Studie.

Allerdings zeigte sich, dass das Fast-Track Programm Vorteile für die Patientinnen bringen könnte. Es beinhaltet eine möglichst frühe orale Ernährung und Mobilisation noch am Operationstag. Auch in anderen Studien wurden multimodale Fast-Track

Konzepte als den Genesungsprozess beschleunigende Faktoren beschrieben. Umfassende, bereits präoperative Informationen und Miteinbeziehung der Patienten in den Rehabilitationsprozess und frühe Entlassung aus der Klinik scheinen dabei eine entscheidende Rolle zu spielen (130,131). Es wäre überlegenswert, ein derartiges Fast-Track Konzept für unsere Patientinnen nach HIPEC Therapie einzuführen, um deren Rehabilitationsprozess gezielt zu fördern und die Zeitspanne bis zur Wiedereinkehr des Alltages zu verkürzen. Einen limitierenden Faktor stellen dabei jedoch chirurgische Komplikationen dar, die primär unter Kontrolle gebracht werden müssen.

5.6 Follow-up Daten

Unsere mittlere Follow-up Dauer betrug 31 Monate. Das mittlere progressionsfreie Überleben lag bei 11 Monaten. Dreizehn (52%) Patientinnen sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben. Das mediane Gesamtüberleben nach der HIPEC Therapie lag bei 40 (23-57) Monaten. Ähnliche Werte wurden kürzlich auch von Königsrainer et al. beschrieben. Dabei lag das mediane Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Rezidiven eines Ovarialkarzinoms nach HIPEC und CC0/1 Resektion bei 35 Monaten (55). Diese Ergebnisse klingen vielversprechend, da bei konventionellem Therapievorgehen ohne HIPEC Therapie Werte des medianen Gesamtüberlebens von nur 29 Monaten beschrieben wurden (14). Unsere Werte bedürfen jedoch längerer Beobachtung, um das Langzeitüberleben beurteilen zu können. Es zeigte sich außerdem, dass unsere Ergebnisse durchaus mit anderen Studien vergleichbar sind (Tabelle 2), obwohl unsere Patientinnen einen höheren Tumorbefall, gemessen an den PCI Werten, aufwiesen. Der mediane PCI lag bei Zivanovic et al. bei 15.5 (54), bei Königsrainer et al. bei 20 (55). Deraco et al. dokumentierten einen medianen PCI von 15.2 (53). Unsere Ergebnisse zeigten einen medianen Wert von 22.

5.7 Limitierungen

Eine der bedeutendsten Limitierungen dieser Arbeit ist die geringe Patientinnenzahl. Die Fallzahl ist mit 25 Personen gering und sollte optimalerweise höher sein, um aussagekräftigere Ergebnisse liefern zu können. Eine Einteilung in Untergruppen hätte zu geringe Power gehabt und erschien nicht sinnvoll.

Da es sich bei unseren Patientinnen bereits um Rezidive eines Ovarialkarzinoms handelte, gingen der HIPEC Therapie verschiedene Therapien voraus. Diese Limitationen sollten in zukünftigen Studien vermieden und die Ergebnisse an

homogenen Patientengruppen im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien überprüft werden.

Die mittlere Follow-up Periode von 31 Monaten ist zu kurz, um Prognosen über das Langzeitüberleben abgeben zu können. Um dies tun zu können, sollten die Daten der weiteren Nachsorgeuntersuchungen erhoben werden.

Wie die vorangegangenen Therapien unterschieden sich auch die adjuvanten Therapiekonzepte der Patientinnen. Teilweise erhielten sie adjuvante Chemotherapien, deren Schemata sich jedoch unterschieden. Bei einigen Patientinnen schloss sich an die Zytoreduktion und HIPEC keine intravenöse Chemotherapie an. Diese Entscheidungen wurden sehr individuell im Rahmen der Tumorkonferenz gefällt und sind durch die unterschiedlichen Vorgeschichten der Patientinnen und deren Erkrankungen bedingt. Die Patientinnen hatten bereits präoperativ wie auch postoperativ unterschiedliche Ausgangspositionen. Diese waren einerseits durch die differenten Vortherapien und andererseits durch die unterschiedlichen Ergebnisse der Zytoreduktion bedingt. Deshalb wurde versucht, den besten Weg für jede einzelne Patientin zu finden, um ein optimales Outcome zu erzielen. Dieses Vorgehen ist jedoch grundsätzlich nicht geeignet, um Vorteile gegenüber anderen Therapieformen herauszuarbeiten. Die Heterogenität innerhalb der Studienpopulation ist in zukünftigen Untersuchungen unbedingt zu vermindern.

Des Weiteren stellen die unterschiedlichen Anwendungen der HIPEC einen limitierenden Faktor dieser Arbeit dar. Da sich der Untersuchungszeitraum über mehrere Jahre erstreckte und sich die Empfehlungen bezüglich der zu verwendenden Chemotherapeutika und deren Dosierungen innerhalb dieses Zeitraumes änderten, kam es zu Unterschieden im Rahmen der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie. Temperatur, Dauer und Art der zu verwendenden Chemotherapie für die HIPEC sind jedoch noch nicht ausreichend geklärt. Diese richteten sich nach den zum jeweiligen Zeitpunkt aktuell gültigen Empfehlungen führender Peritonealkarzinosezentren. Dies führte jedoch zu der Heterogenität bezüglich der HIPEC Therapie. Diese unterschiedlichen Anwendungen der HIPEC sollten in Zukunft standardisiert werden, um eindeutige Folgerungen daraus ziehen zu können. Limitiert wird die Studie auch durch das Fehlen einer Kontrollgruppe, weshalb aus dieser Arbeit keine Aussage über die alleinige Wirkung der HIPEC Therapie ableitbar ist.

5.8 Schlussfolgerungen

Trotz Limitierungen lassen sich einige Schlussfolgerungen aus der Studie ziehen. Unsere Patientinnen kamen in weit fortgeschrittenen Stadien ihrer Erkrankung an die Charité Berlin, teilweise mit mehreren Rezidiven in der Vorgeschichte. Nachdem konventionelle Therapieformen unzureichende Erfolge zeigten, kamen sie mit dem expliziten Wunsch nach der HIPEC Therapie an unsere Klinik.

Wir konnten zeigen, dass die Therapie der zytoreduktiven Operation mit anschließender HIPEC Therapie auch bei unseren Patientinnen durchführbar ist. Es zeigten sich trotz deutlich höherer Tumorlast mit der aktuellen Literatur durchaus vergleichbare Ergebnisse. Die auf den ersten Blick erhöhten Morbiditätsraten waren hauptsächlich durch das Auftreten von Pleuraergüssen und Anämien bedingt. Diese sind durch die ausgedehnten operativen Eingriffe und Transfusionen erklärbar. Alle auftretenden Komplikationen konnten jedoch durch adäquates Management, frühes Erkennen und Eingreifen erfolgreich behandelt werden. Die perioperative Mortalitätsrate lag bei 0% und damit unter dokumentierten Raten in anderen Studien (Tabelle 2). Unser medianes Gesamtüberleben von 40 Monaten ist vielversprechend und liegt über jenem bei konventionellem Therapievorgehen ohne HIPEC Therapie (14). Die Therapieoptionen bei rezidivierenden Ovarialkarzinomen sind beschränkt und unsere Ergebnisse zeigen, dass die zytoreduktive Operation mit nachfolgender HIPEC Therapie eine zusätzliche Therapieoption für einzelne Patientinnen darstellen kann. Dafür ist jedoch eine präzise Selektion der Patientinnen notwendig, um diejenigen für die Therapie auszuwählen, die davon profitieren können. Dies gilt es in zukünftigen Studien zu untersuchen.

Schlussfolgernd können aufgrund der Heterogenität der Patientinnen Trends, jedoch keine definitiven Aussagen bezüglich des Zusatznutzens der HIPEC gegenüber alternativer Therapieformen getätigt werden. Zum jetzigen Zeitpunkt stellt die HIPEC Therapie keine Empfehlung der Leitlinien dar. Bisher bestehen zu viele Unklarheiten unter anderem hinsichtlich Temperatur, verwendeter Chemotherapeutika, anschließender Weiterbehandlung, Dauer der HIPEC, Patientinnenenselektion. Bevor die HIPEC beim Ovarialkarzinom als Standardtherapieverfahren diskutiert werden kann, sollten weitere prospektiv randomisierte Studien zu diesen Punkten erfolgen. Die Untersuchung von Spiliotis et al. macht jedoch Hoffnung, dass gerade beim platinresistenten Rezidiv die HIPEC eine zusätzliche Option darstellen könnte (52).

6 Abkürzungsverzeichnis

CRS	Cytoreductive Surgery / zytoreduktive Operation
HIPEC	Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy / hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
BRCA 1/2	Breast Cancer Gene
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
HGSC	high-grade serous carcinoma
LGSC	low-grade serous carcinoma
p53	Protein, fungiert häufig als Tumorsuppressor
K-ras	Onkogen
STICs	serous tubal intraepithelial carcinomas
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
i.p.	intraperitoneal
i.v.	intravenös
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase
et al.	et alia, und andere
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
CC-Score	Completeness of Cytoreduction Score
PCI	Peritoneal Cancer Index
GOG	Gynecologic Oncology Group
ASA	American Society of Anesthesiologists
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome

Abkürzungsverzeichnis

POCD	Postoperatives Kognitives Defizit
PONV	Postoperative nausea and vomiting
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
ALT	Alanin-Aminotransferase
PDK	Periduralkatheter
FeV1	Einsekundenkapazität

7 Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015.
2. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A. Gynäkologie und Geburtshilfe. 5. Ausgabe. Stuttgart: Thieme; 2008.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/crs/1975_2011/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.
4. Kiechle M. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2nd ed. München: Elsevier; 2011.
5. Lüllman-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2006.
6. Kommos F, Tanner B. Bedeutung des histologischen Typs. AGO Kommission Ovar, State of the Art Symposium Juni 2009; online: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/ovar_09_02_bedeutung_histologischer_typ.pdf
7. Kuhn E, Kurman RJ, Shih I-M. Ovarian cancer is an imported disease: fact or fiction. *Curr Obstet Gynecol Rep.* March 2012;1(1):1–9.
8. Desai A, Xu J, Aysola K, Qin Y, Okoli C, Hariprasad R, et al. Epithelial ovarian cancer: An overview. *World J Transl Med* 2014;3(1):1–8.
9. Chene G, Ouellet V, Rahimi K, Barres V, Meunier L, De Ladurantaye M. Expression of stem cell markers in preinvasive tubal lesions of ovarian carcinoma. *Biomed Res Int* 2015;2015:80853.
10. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:1-5.
11. Mould T. An overview of current diagnosis and treatment in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:2-4.
12. Berek JS, Hacker NF. Practical gynecologic oncology. 3rd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2000:504.
13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Kurzversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-035OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [zitiert 2013 Jul].

14. Parmar MKB, J A Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye J-F, Kristensen GB, et al. Platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099–106.
15. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Elit L, Stockler M, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:236–43.
16. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS:A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2039-2045.
17. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1302-1308.
18. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian Cancer. www.thelancet.com; Published Online April 22, 2014: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62146-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62146-7) [cited Oct 2014].
19. Harter P, Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR Trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13(12):1702-1710.
20. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. 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):289-295.
21. AGO study group. DESKTOP III (AGO-OVAR OP.4): A randomized trial evaluating cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. http://www.ago-ovar.de/files/ago-ovar_op4-desktop-deutsche-synpose.pdf
22. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852–61.

23. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013;14(10):1020-1026.
24. Ozols BRF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3194-3200.
25. Weinberg LE, Rodriguez G, Hurteau JA. The role of neoadjuvant chemotherapy in treating advanced epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:334-343.
26. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-953.
27. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386(9990):249-257.
28. Seward SM, Winer I. Primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer Metastasis Rev* 2015;34(1):5-10.
29. Hennessy BT, Coleman RL, Markmann M. Ovarian cancer. *Lancet* 2009;374:1371-1382.
30. Li X-F, Carlin S, Urano M. Visualization of hypoxia in microscopic tumors by immunofluorescent microscopy. *Cancer Res* 2007;67:7646-7653.
31. Bristow BRE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248-1259.
32. Ceelen WP, Flessner MF. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:108-115.
33. Witkamp AJ, De Bree E, Van Goethem AR, Zoetmulder FAN. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001;27:365-374.
34. Markman M. Strategies to examine new compounds for intraperitoneal use in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:33-35.
35. Howell SB. Pharmacologic principles of intraperitoneal chemotherapy for the treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(Suppl.1):20-25.

36. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-55.
37. Markman BM, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma : An intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19(4):1001-1007.
38. Armstrong DK, Bundy B, D P, Wenzel L, Huang HQ, Baergen H, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
39. National Cancer Institute. NCI clinical announcement on intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. National Cancer Institute 2006. available from: http://ctep.cancer.gov/highlights/docs/clin_annc_010506.pdf [cited 2013 Jul].
40. Alberts DS, Young L, Mason N, Salmon SE. In vitro evaluation of anticancer drugs against ovarian cancer at concentrations achievable by intraperitoneal administration. *Semin Oncol* 1985;12:38-42.
41. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2008;44(17):2546-2554.
42. Christophi C, Winkworth A, Muraliharan V, Evans P. The treatment of malignancy by hyperthermia. *Surg Oncol* 1999;7:83-90.
43. Dahl O, Dalene R, Schem BC, Mella O. Status of clinical hyperthermia. *Acta Oncol* 1999;38(7):863-873.
44. Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, Chang D, Ettinghausen SE, Dalton RR, et al. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated Intraoperative Intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 1996;77(12):2622-2629.
45. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1999;6(8):727-731.
46. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). 4th Ovarian Cancer Consensus Conference, Vancouver 2010. <http://www.ago-ovar.de/files/4thoccc-general-assembly.pdf>
47. Glehen O, Cotte E, Kusamura S, Deraco M, Baratti D, Passot G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol* 2008;98:242-246.

48. Jacquet P, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anticancer Drugs* 1996;7:596-603.
49. Le Brun JF, Champion L, Berton-Rigaud D, Lorimier G, Marchal F, Ferron F, et al. Survival Benefit of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Recurrent Ovarian Cancer: A Multi-institutional Case Control Study. *Ann Surg Oncol* 2014;21(11):3621-3627.
50. Verwaal BVJ, van Ruth S, de Bree E, van Slooten GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(20):3737-3743.
51. Rubino MS, Raafat Z, Abdel-Misih RZ, Bennett JJ, Petrelli NJ. Peritoneal surface malignancies and regional treatment: A review of the literature. *Surg Oncol* 2012;21:87-94.
52. Spiliotis J, Halkia E, Lianos I, Klantzi N, Grivas A, Efstathiou E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1570-1575.
53. Deraco M, Kusamura S, Virzi S, Puccio F, Macrì A, Famulari C, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: Multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol* 2011;122:215-220.
54. Zivanovic O, Abramian A, Kullmann M, Fuhrmann C, Coch C, Hoeller T, et al. HIPEC ROC I: A phase I study of cisplatin administered as hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion followed by postoperative intravenous platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2014;136:699-708.
55. Koenigsrainer I, Horvath P, Struller F, Grischke EM, Wallwiener D, Koenigsrainer A, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent epithelial ovarian cancer with peritoneal metastases: a single centre experience. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:589-594.
56. Fagotti A, Paris I, Grimalizzi F, Fanfani F, Vizzielli G, Naldini A, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: A pilot study. *Gynecol Oncol* 2009;113(3):335-340.
57. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29-42.
58. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Cancer Treat Res* 2007;134:247-264.

59. Schade-Brittinger C, et al. Lymphadenectomy in ovarian neoplasms (LIONS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00712218>.
60. Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbeck's Arch Surg* 1999;384:576-587.
61. Hasenburg A, Richter B. Nachsorge. AGO Kommission Ovar, State of the Art Symposium Juni 2009; online: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/ovar_09_13_nachsorge.pdf
62. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press 1949:196.
63. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System. available from: <http://www.asahq.org/For-Members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System> [cited 2013 Jul].
64. Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 1996;15:49-58.
65. Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier A-S, Deraco M. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008;98:253-257.
66. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS. August 09, 2006. available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm [cited 2013 Jul].
67. Meigs J. Ovarian tumors with endocrine significance. *Ann Surg* 1935;102(5):834-848.
68. Griffiths C. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975;42:101-104.
69. Zanon C, Clara R, Chiappino I, Bortolini M, Cornaglia S, Simone P, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg* 2004;28:1040-1045.
70. Lee CK, Lord S, Grunewald T, GebSKI V, Hardy-Bessard AC, Sehouli J, et al. Impact of secondary cytoreductive surgery on survival in patients with platinum sensitive recurrent ovarian cancer: Analysis of the CALYPSO trial. *Gynecol Oncol* 2014; published online Oct 2, 2014: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825814013444 [cited Oct 2014].
71. Rufian S, Munoz-Casares FC, Briceno J, Diaz CJ, Rubio MJ, Ortega R, et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy

- for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2006;94:316-324.
72. Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, et al. 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):790-796.
 73. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Fowler J, Webster K, Burger RA, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;100:27-32.
 74. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):265-274.
 75. Giovanella BC, Stehlin JS, Morgan AC. Selective lethal effect of supranormal temperatures on human neoplastic cells. *Cancer Res* 1976;36:3944-3950.
 76. Los G, Vugt MJH van, Pinedo HM. Response of peritoneal solid tumours after intraperitoneal chemohyperthermia treatment with cisplatin or carboplatin. *Br J Cancer* 1994;69:235-241.
 77. Meyn RE, Corry PM, Fletcher SE. Thermal enhancement of DNA damage in mammalian cells treated with cis -diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res* 1980;40:1136-1139.
 78. Hahn GM. Potential for therapy of drugs and hyperthermia. *Cancer Res* 1979;39:2264-2268.
 79. Akaboshi M, Tanaka Y, Kawai K, Akuta K, Masunaga S, Ono K. Effect of hyperthermia on the number of platinum atoms binding to DNA of HeLa cells treated with ^{195m}Pt-radiolabelled cis-diamminedichloroplatinum (II). *Int J Radiat Biol* 1994;66(2):215-220.
 80. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced primary and recurrent ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:15-24.
 81. Herman TS, Teicher BA, Cathcart KNS. Effect of hyperthermia on cis-diamminedichloroplatinum (II) (Rhodamine 123) ₂[tetrachloroplatinum (II)] in a human squamous cell carcinoma line and a cis-diamminedichloroplatinum (II)-resistant subline. *Cancer Res* 1988;48:5101-5105.
 82. van de Vaart PJM, van der Vange N, Zoetmulder FAN, van Goethem AR, van Tellingen O, ten Bokkel Huinink WW, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: Pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998;34(1):148-154.

83. Los G, Mutsaers PHA, van der Vijgh WJF. Direct Diffusion of cis-diamminedichloroplatinum (II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: A comparison with systemic chemotherapy. *Cancer Res* 1989;49:3380-3384.
84. Ozols RF, Locker GY, Doroshow JH, Grotzinger KR, Myers CE. Pharmacokinetics of adriamycin and tissue penetration in murine ovarian cancer. *Cancer Res* 1979;39:3209-3214.
85. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T, Isawa E, et al. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997;79(5):884-891.
86. Mirarabshahii P, Pillai K, Chua TC, Pourgholami MH, Morris DL. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma – an update on treatment. *Cancer Treat Rev* 2012;38(6):605-612.
87. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH, van Slooten GW, et al. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer* 2001;37:979-984.
88. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1575-1581.
89. Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, Fushida S, Katayama K, Bandou E, et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology* 2011;48(42):1776-1782.
90. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Slooten GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*;21:3737-3742.
91. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(9):2426-2432.
92. Fagotti A, Costantini B, Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Margariti PA, et al. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol Oncol* 2012;127:502-505.
93. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, Classe JM, Msika S, Lorimier G, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and hyperthermic

- intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a french multicenter retrospective cohort study of 566 patients. *EJSO* 2013;39:1435-1443.
94. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Towards curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2010;116:5608-5618.
 95. Harter P, Beutel B, Alesina PF, Lorenz D, Boergers A, Heitz F, et al. Prognostic and predictive value of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) score in surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014;132:537-541.
 96. Chi DS, Franklin CC, Levine DA, Akselrod F, Sabbatini P, Jarnagin WR, et al. 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;94:650-654.
 97. Chéreau E, Ballester M, Selle F, Cortez A, Pomel C, Darai E, et al. Pulmonary morbidity of diaphragmatic surgery for stage III/IV ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 2009;116:1062-1068.
 98. Dowdy SC, Loewen RT, Aletti G, Feitoza SS, Cliby W. Assessment of outcomes and morbidity following diaphragmatic peritonectomy for women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;109:303-307.
 99. Chua TC, Robertson G, Liauw W, Farrell R, Yan TD, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1637-1645.
 100. Yan TD, Zappa L, Edwards G, Alderman R, Marquardt CE, Sugarbaker PH. Perioperative outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for non-appendiceal peritoneal carcinomatosis from a prospective database. *J Surg Oncol* 2007;96:102-112.
 101. Matsuo K, Prather CP, Ahn EH, Eno ML, Tierney KE, Yessaian AA, et al. Significance of perioperative infection in survival of patients with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(2):245-253.
 102. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009;114(1):26-31.
 103. Capone A, Valle M, Proietti F, Federici O, Garofalo A, Petrosillo N. Postoperative infections in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2007;96:507-513.
 104. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, Marquardt CE, Gushchin V, Esquivel J, et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery

- plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(5):635-644.
105. Gerestein CG, Damhuis RAM, Burger CW, Kooi GS. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;114(3):523-527.
 106. Lim MC, Kang S, Choi J, Song YJ, Park S, Seo S-S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after extensive cytoreductive surgery in patients with primary advanced epithelial ovarian cancer: Interim analysis of a phase II study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:993-1000.
 107. Lambert LA, Armstrong TS, Lee JJ, Liu S, Katz MHG, Eng C, et al. Incidence, risk factors, and impact of severe neutropenia after hyperthermic intraperitoneal mitomycin C. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2181-2187.
 108. Kuzuya TJ, Yamauchi M, Ito A. Pharmacokinetic characteristics of 5-fluorouracil and mitomycin C in intraperitoneal chemotherapy. *J Pharm Pharmacol* 1994;46(8):685-689.
 109. Teicher BA, Kowal CD, Kennedy KA. Enhancement by hyperthermia of the in vitro cytotoxicity of mitomycin C toward hypoxic tumor cells. *Cancer Res* 1981;41:1096-1099.
 110. Gennari JF. Hypokaleamia. *N Engl J Med* 1998;339(7):451-458.
 111. Ritsema GH, Eilers G. Potassium supplements prevent serious hypokalaemia in colon cleansing. *Clin Radiol* 1994;49:874-876.
 112. Gemba M, Nakatani E, Teramoto M, Nakano S. Effect of cisplatin on calcium uptake by rat kidney cortical mitochondria. *Toxicol Lett* 1987;38:291-297.
 113. Gordon JA, Gattone VH. Mitochondrial alterations in cisplatin-induced acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 1986;250:F991-F998.
 114. Neldson SL. Characteristics of inhibition of renal adenosine triphosphatases by cisplatin and chloroplatinic acid. *Cancer Treat Rep* 1984;68(9):1135-1141.
 115. Phelps JS, Gandolfi AJ, Brendel K, Dorr RT. Cisplatin nephrotoxicity: in vitro studies with precision-cut rabbit renal cortical slices. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;90(3):501-512.
 116. Miura K, Goldstein RS, Pasino DA, Hook JB. Cisplatin nephrotoxicity: role of filtration and tubular transport of Cisplatin in isolated perfused kidneys. *Toxicology* 1987;44(2):147-158.
 117. Fillastre JP, Raguenez-Viotte G. Cisplatin nephrotoxicity. *Toxicol Lett* 1989;46(1-3):163-175.
 118. Seguro AC, Shimizu MH, Kudo LH, dos Santos Rocha A. Renal concentration

- defect induced by cisplatin. The role of thick ascending limb and papillary collecting duct. *Am J Nephrol* 1989;9(1):59–65.
119. Kusamura S, Baratti D, Younan R, Laterza B, Oliva GD, Costanzo P, et al. Impact of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on systemic toxicity. *Ann Surg Oncol* 2007;14(9):2550-2558.
 120. Mcdaniel M, Brudney C. Postoperative delirium: etiology and management. *Curr Opin Crit Care* 2012;18(4):372-376.
 121. Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, Penna C, et al. Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann Surg* 2010;251(4):759-765.
 122. Younan R, Kusamura S, Baratti D, Oliva GD, Costanzo P, Favaro M, et al. Bowel complications in 203 cases of peritoneal surface malignancies treated with peritonectomy and closed-technique intraperitoneal hyperthermic perfusion 2005;12(11):910-918.
 123. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, Kim JW, Ahn WS, Park YG, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:325-332.
 124. Guardiola E, Delroeux D, Heyd B, Combe M, Lorgis V, Demarchi M, et al. Intra-operative intra-peritoneal chemotherapy with cisplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2009;7:14.
 125. Yang X-J, Li Y, Hassan AH, Yang G-L, Liu S-Y, Lu Y-L, Zhang J-W, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in selected patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies: Results of 21 cases. *Ann Surg Oncol* 2009;16:345-351.
 126. Arakelian E, Gunningberg L, Larsson J, Norlén K, Mahteme H. Factors influencing early postoperative recovery after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:897-903.
 127. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, Lamy F, Falandry C, Golfier F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for chemoresistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: Prospective study of 81 Patients. *World J Surg* 2007;31:1813-1820.
 128. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113(2):315-325.

129. Marx C, Rasmussen T, Jakobsen DH, Ottosen C, Lundvall L, Ottesen B, et al. The effect of accelerated rehabilitation on recovery after surgery for ovarian malignancy. *Acta Obstet Gynecol* 2006;85:488-493.
130. Kehlet H. Future perspectives and research initiatives in fast-track surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:495-498.
131. Kehlet H. Multimodal approach to postoperative recovery. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:355-358.

8 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. J.M. Müller für die Überlassung des Themas bedanken.

Ein großes Dankeschön gilt Herrn PD Dr. Wieland Raue für die außerordentlich gute Betreuung. Sein Engagement und die schnelle unkomplizierte Hilfe bei allen Problemen trugen einen wertvollen Teil zur Fertigstellung der Arbeit bei.

Weiters möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Beate Rau bedanken, die die nötigen Räumlichkeiten zur Verfügung gestellt hat und ebenfalls jederzeit für Rückfragen zur Verfügung stand.

Außerdem danke ich Herrn PD Dr. Jens Hartmann und Herrn Prof. Dr. Christhardt Köhler für die fachliche Unterstützung und Durchsicht meiner Arbeit. Ein herzliches Dankeschön auch an meine Freunde, die mir stets ratsam und geduldig zur Seite standen.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern, Großeltern und Geschwistern bedanken, die mir das Medizinstudium und die Promotion ermöglichen und deren motivierenden und liebevollen Worte mich die ganze Zeit über begleiten.

9 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Viktoria Schiel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie zur Behandlung von Ovarialkarzinomrezidiven“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

10 Lebenslauf

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

