

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

DISSERTATION

Chirurgisches und klinisches Outcome von Patientinnen mit
fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Salvage Operationen
wegen intestinaler Komplikationen und daraus resultierendem
Kurzdarmsyndrom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sara-Lea Kwee

aus Berlin

Datum der Promotion: 12.09.2014

Für
Dani und Dirk

Inhaltsverzeichnis

ABSTRAKT	6
ABSTRACT	7
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1 EINLEITUNG	11
1.1 Ovarialkarzinom	11
1.1.1 Ätiologie.....	11
1.1.2 Epidemiologie und Symptome.....	13
1.1.3 Tumoreinteilung nach FIGO, WHO und TMN.....	14
1.2 Ileus	17
1.2.1 Therapie des funktionellen Ileus.....	17
1.2.2 Therapie des mechanischen Ileus beim Ovarialkarzinom.....	17
1.3 Kurzdarmsyndrom	18
1.3.1 Definition und Symptome.....	18
1.3.2 Epidemiologie.....	19
1.3.3 Therapie des Kurzdarmsyndroms.....	19
1.4 Lebensqualität	24
1.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	24
2 MATERIAL UND METHODIK	27
2.1 Patientenkollektiv	27
2.2 Klassifizierung	27
2.3 Operationen	28
2.3.1 Operationstechnik.....	28
2.3.2 Perioperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten und Operationsdauer.....	30

2.3.3	Zeitintervall zwischen Operation und letzter Chemotherapie	30
2.4	Intraoperatives Mapping of Ovarian Cancer	31
2.4.1	Tumorbefallmuster	32
2.4.2	Aszites	33
2.4.3	Intraoperative Maßnahmen.....	33
2.4.4	Postoperativer Tumorst	33
2.5	Operationsindikation	34
2.6	Relevante postoperative Komplikationen	34
2.7	Dauer des stationären Aufenthaltes und ITS-Liegedauer	34
2.8	Ernährungsmanagement	34
2.9	Follow-up und Lebensqualität.....	35
2.10	Platinsensibilität	35
2.11	Statistik.....	35
3	ERGEBNISSE	37
3.1	Demographische Daten.....	37
3.2	Operationsdaten	40
3.3	Postoperative Morbidität und Mortalität	43
3.4	Überlebensanalysen.....	45
3.5	Follow-up.....	46
3.6	Analyse von Einflussfaktoren innerhalb der Subgruppen.....	47
3.6.1	Einfluss des Alters	47
3.6.2	Einfluss des präoperativen CA-125 Wertes	48
3.6.3	Einfluss der postoperativen Restdarmlänge	49
3.6.4	Einfluss der histologischen Einteilung bei Erstdiagnose	51
3.6.5	Einfluss der intraoperativen Aszitesmenge	52

3.6.6	Einfluss des Lymphknotenbefalls.....	53
3.6.7	Einfluss einer Peritonealkarzinose.....	54
3.6.8	Einfluss der Anzahl befallener Tumorfelder	55
3.6.9	Einfluss des Gradings bei Erstdiagnose	57
3.6.10	Einfluss von postoperativen Komplikationen	57
3.6.11	Einfluss des postoperativen Tumorrestes	59
3.6.12	Einfluss des FIGO-Stadiums bei Erstdiagnose	60
4	DISKUSSION	61
4.1	Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben.....	61
4.2	Einfluss des präoperativen CA-125 Werts.....	62
4.3	Einfluss des Gradings und der Histologie.	63
4.4	Einfluss der intraoperativen Aszitesmenge	63
4.5	Einfluss des Lymphknotenstatus.....	64
4.6	Einfluss des postoperativen Tumorrestes	64
4.7	Einfluss des FIGO-Stadiums bei Erstdiagnose.....	65
4.8	Einfluss der postoperativen Morbidität und Mortalität.....	66
4.9	Kurzdarmsyndrom und Lebensqualität.....	67
4.10	Liegezeit und Ort des Sterbens	68
4.11	Diskussion der Klinischen Relevanz	69
	LITERATURVERZEICHNIS	71
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	76
	PUBLIKATIONSLISTE.....	79

Abstrakt

Einleitung: Ausgedehnte Radikaloperationen bei Patientinnen mit weit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in lebensbedrohlichen Notfallsituationen, wie Darmverschluss/Darmperforation oder Fistelbildung, stellen für die behandelnden Ärzte eine große Herausforderung dar. Das Ziel dieser Arbeit war es, das chirurgische und klinische Outcome dieser Patientinnen in dieser hoch palliativen Situation auszuwerten.

Methodik: Es wurden alle Ovarialkarzinompatientinnen mit einer notfallmäßig durchgeführten, extraperitonealen, intestinalen en-bloc Resektion eingeschlossen, die in ein Kurzdarmsyndrom bei vollständiger parenteraler Ernährung mündeten. Der Zeitraum, in dem die Operationen in der Charité Virchow-Klinikum Berlin durchgeführt wurden, war von 05/2003 bis 02/2012.

Ergebnisse: Es wurden 44 Patientinnen (Altersmedian: 58 Jahre; Variationsbreite: 22–75) in die Studie eingeschlossen. Von diesen befanden sich 39 Frauen (88.6%) in einer Rezidivsituation des Ovarialkarzinoms und 5 Frauen (11.4%) in der primären Situation. Nur 5 Patientinnen (11.4%) waren platin-sensibel. Die Operationsindikationen waren in 86.4% (38 Fälle) Darmverschluss, in 9.1% (4 Fälle) Perforationen im Darm und in 4.6% (2 Fälle) eine Fistelbildung. Im Mittel konnten 70 cm (Variationsbreite: 0.1–2.0) Restdarm belassen werden. 43.2% der Patientinnen hatten eine Restdarmlänge von mehr als 1 m. Nur 9 Frauen (20.5%) hatten einen Tumorrest kleiner als 0.5 cm. Die postoperative Morbidität lag bei 50.0%. Innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation verstarben 4 Frauen (9.1%). Die mittlere Überlebenszeit lag bei 5.4 Monaten (Variationsbreite: 0–49.1). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 20.1% (95%-Konfidenzintervall: 7.7–32.6). Nach einer mittleren Follow-up Zeit von 5 Monaten (Variationsbreite: 0.2–49.1) waren noch 4 Frauen (9.1%) am Leben. Es konnten keine signifikanten Einflüsse der Faktoren Tumorrest, operative Morbidität, Restdarmlänge (< 1 m versus > 1 m), Aszites, Alter, Grading bei Erstdiagnose, Histologie, Lymphknotenbefall, Peritonealkarzinose und präoperativer CA-125 Wert auf das Gesamtüberleben gefunden werden. Einzige signifikante Einflussgröße auf das Überleben war das FIGO-Stadium bei Erstdiagnose (FIGO IV versus FIGO I-III).

Zusammenfassung: Palliative chirurgische Maßnahmen bei Ovarialkarzinompatientinnen mit intestinalen Komplikationen sind mit einer hohen Rate an postoperativer Morbidität verbunden. Die Indikation für so einen Eingriff sollte mit

Bedacht und nur in großen, erfahrenen interdisziplinären Zentren gestellt werden. Dabei sollte besonders auf die individuellen Wünsche und Erwartungen der Patientinnen eingegangen werden, um den bestmöglichen Weg für die Patientinnen in dieser terminalen Situation zu finden.

Abstract

Objective: Surgery for patients with highly advanced epithelial ovarian cancer in life-threatening emergencies (i.e. bowel obstruction, intestinal perforation or fistula) are a major challenge for physicians and constitutes a therapeutic predicament. The objective of this study was to evaluate surgical and clinical outcome of patients in this highly palliative situations.

Methods: All patients with an epithelial ovarian cancer who were operated as an emergency with an extraperitoneal en-bloc intestinal resection resulting in short-bowel-syndrome and total-parenteral-nutrition were included. The operations were performed in Charité Campus Virchow-Klinikum between 05/2003 and 02/2012.

Results: 44 patients (median age: 58 years; range: 22–75) were included in the study. Of these, 39 women (88.6%) were in a recurrence of ovarian cancer and 5 women (11.4%) in a primary situation. 5 patients (11.4%) were platinum-sensitive. Indications for surgery was bowel obstruction in 86.4% (38 cases), perforations in the intestine in 9.1% (4 cases) and a fistula in 4.6% (2 cases). Median residual intestine length was 70 cm (range: 0.1–2.0 m). 43.2% of patients had a residual intestinal length of more than 1 m. 9 women (20.5%) had a residual tumor less than 0.5 cm. The postoperative morbidity was 50.0%. 4 women (9.1%) died within the first 30 days after surgery. The median survival time was 5.4 months (range: 0–49.1 months). The 1-year survival rate was 20.1% (95% CI: 7.7–32.6). After a median follow-up time of 5 months (range: 0.2–49.1 months) 4 women (9.1%) were alive. No significant effect of the factors residual tumor, operative morbidity, residual intestinal length (< 1 m versus > 1 m), ascites, age, tumor grade at diagnosis, histology, lymph node involvement, presence of peritoneal carcinosis and preoperative CA-125 value on overall survival was found. FIGO stage at the time of diagnosis (FIGO IV versus FIGO I-III) showed a significant influence on survival.

Conclusion: Palliative surgery due to severe intestinal complications in advanced epithelial ovarian cancer is associated with a high rate of postoperative morbidity. Nevertheless, such a salvage approach can be considered and discussed with all the consequences in experienced centers within an interdisciplinary context. Special attention should be paid to patients' individual needs and expectations in order to find the best possible solution for terminal patients in this situation.

Abkürzungsverzeichnis

BIA	Bioimpedanzanalyse
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
BRCA1	Breast cancer 1, early onset
BRCA2	Breast cancer 2, early onset
CA-125	Cancer-Antigen 125
CI	Confidence interval
ERRB2	Estrogen-related receptor beta type 2
etc.	et cetera
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HBOC	Hereditary breast-ovarian cancer syndrome
HE4	Human epididymis protein 4
HNPCC	Hereditary non-polyposis colorectal cancer
HPE	Heimparenterale Ernährung
i.v.	intravenös
IMO	Intraoperatives Mapping of Ovarian Cancer
ITS	Intensivstation
KRAS	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LAE	Lungenarterienembolie
LK-Befall	Lymphknotenbefall
MLH1	MutL homolog 1, colon cancer, nonpolyposis type 2 (E. coli)
MSH2	MutS homolog 2, colon cancer, nonpolyposis type 1 (E. coli)
Onko- Chirurgen	Onkologische Chirurgen

PAL	Physical activity level
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PMS1	PMS1 postmeiotic segregation increased 1 (<i>S. cerevisiae</i>)
PMS2	PMS2 postmeiotic segregation increased 2 (<i>S. cerevisiae</i>)
TMN	Tumor, Nodes, Metastasen
TOC	Tumorbank Ovarian Cancer Network
TP53	Tumor Protein p53
UICC	International Union Against Cancer
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Ovarialkarzinom

1.1.1 Ätiologie

Der Begriff Ovarialkarzinom umfasst eine Gruppe von malignen Tumoren des Ovars, welche das Epithel als Ursprungsgewebe haben (Sehouli, 2012). 90% aller Ovarialtumore sind epithelialen Ursprungs (Sehouli, 2012). Diese werden anhand ihrer Histologie in folgende fünf Untergruppen eingeteilt: serös, muzinös, endometrioid, klarzellig und transitionalzellig (Baltzer, 2005).

Tab. 1: Die Einteilung des epitheliale Ovarialkarzinom (Baltzer, 2005)

Histologie	Epidemiologie
Serös	50–60 %
Muzinös	10–20 %
endometrioid	10–20 %
klarzellig	5 %
transitionalzellig	1 %

Aktuell wird in der Literatur der Begriff des Ovarialkarzinoms heftig diskutiert. Ging man vor ein paar Jahren noch von zwei Haupthypothesen aus: Der Ovulations- und der Gonadotropinhypothese, so hat sich seit 2011 die Annahme durchgesetzt, dass der Begriff Ovarialkarzinom ein Oberbegriff für verschiedene Erkrankungen ist (Vaughan et al., 2011). Diese unterscheiden sich von der Ätiologie und auf molekularer Ebene (Vaughan et al., 2011). Nur der anatomische Ort des Erscheinens ist überschneidend (Vaughan et al., 2011). Nach dem heutigen Stand der Forschung werden Ovarialkarzinome in zwei Gruppen eingeteilt: Typ I und Typ II Tumore (Vaughan et al., 2011). Dabei muss aber beachtet werden, dass diese Einteilung nicht nur an Hand histopathologischer Kriterien, sondern auch an Hand der Tumorgenesewege erfolgt. In die Kategorie der Typ I Tumore werden low-grade seröse Karzinome, low-grade endometriöse Karzinome, klarzellige und muzinöse Karzinome sowie die malignen

Brenner Tumore gezählt (Shih and Kurman, 2004). Diese zeichnen sich dadurch aus, dass sie langsam wachsen (Shih and Kurman, 2004), genetisch stabil sind, keine Mutation wie TP53 aufweisen und bei der Diagnose auf die Ovarien beschränkt sind (Braicu et al., 2011). Im Gegensatz dazu sind Typ II Tumore im Wachstum schnell, sehr aggressiv und metastasieren früh (Shih and Kurman, 2004). In diese Gruppe werden die high-grade serösen Karzinome, maligne Karzinosarkome und undifferenzierte Karzinome eingeschlossen (Shih and Kurman, 2004). Die meisten Tumore dieses Typs weisen eine TP53 Mutation auf (Braicu et al., 2011).

Um eine frühzeitige Erkennung high-grade seröser Karzinome zu ermöglichen, muss die Pathologie verstanden werden. Die high-grade serösen Karzinome scheinen sich nicht wie bisher angenommen aus dem Ovarialepithel zu entwickeln, sondern vielmehr aus den Fimbrien der Tuben zu stammen und sich dann als Metastase im Ovar zu manifestieren (Karst and Drapkin, 2011). Zur Zeit werden drei Wege für die Entstehung der Typ I und Typ II Karzinome diskutiert:

1. Bei Endometriose kann während der Menstruation Endometrium über retrograden Transport in die Ovarien gelangen und dort an der Oberfläche eine endometriöse Zyste bilden, aus welcher sich über den Schritt eines Borderline Tumors ein low-grade endometriöses oder klarzelliges Karzinom entwickeln kann (Kurman and Shih, 2010).
2. Über Exfoliation von malignen Zellen aus einem serösen intraepithelialen Tubenkarzinom auf der Ovarialoberfläche kann es zu der Bildung eines high-grade serösen Karzinoms kommen (Kurman and Shih, 2010).
3. Über eine Abschilferung von Epithelzellen der Tubenfimbrien, welche auf der Ovarialoberfläche einwachsen und eine Einschlusszyste bilden, kann sich, je nach vorhandener Mutation, ein low-grade oder high-grade seröses Karzinom bilden. Liegt eine KRAS, BRAF oder ERBB2 Mutation vor, kann über ein seröses Zystadenom ein seröser Borderline Tumor entstehen, aus welchem sich wiederum häufig ein low-grade seröses Karzinom entwickelt. Existiert hingegen eine TP53 Mutation, so kann sich ein high-grade seröses Karzinom manifestieren (Kurman and Shih, 2010).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass ständige Ovulationen ein Risikofaktor für die Entstehung von high-grade serösen Karzinomen sind (Cannistra, 2004; Holschneider

and Berek, 2000; Karst and Drapkin, 2011). Der Wirkmechanismus der Ovulation auf das Tubenepithel ist noch unklar. Es wird aber vermutet, dass bei der Follikelruptur ein Entzündungsgeschehen mit Zytokinen und freien Radikalen die nahe gelegenen Zellen schädigen kann (Karst and Drapkin, 2011). Darüber könnten die protektiven Wirkungen von hormoneller Kontrazeption, multipler Graviddität, Stillen, später Menarche und früher Menopause erklärt werden (Holschneider and Berek, 2000).

Aus genetischer Sicht spielen vor allem Tumorsuppressorgene und Onkogene eine tragende Rolle. Bei dem hereditären Ovarialkarzinom sind zwei Tumorsuppressorgene besonders hervorzuheben: BRCA1 und BRCA2. Dabei ist die am häufigsten auftretende Erkrankung mit Mutationen in diesen Genen das so genannte hereditäre Brust- und Eierstockkrebssyndrom (HBOC) (Havrilesky et al., 2003).

Eine andere hereditäre Form des Ovarialkarzinoms kann vermehrt in Verbindung mit kolorektalen Karzinomen und Endometriuskarzinomen im Rahmen des hereditären nicht-polypösen kolorektalen Karzinoms (HNPCC) auftreten. Dabei handelt es sich um das Lynch-Typ-II-Syndrom. Dieses basiert auf Mutationen in Mismatch-Repair-Genen wie MLH1, MSH2, PMS1 und PMS2 (Watson et al., 2008). Bei der überwiegenden Anzahl (90%) der Ovarialkarzinome handelt es sich um die sporadische Form, bei der kein autosomal-dominanter Erbgang nachweisbar ist. Bei dieser Form des Ovarialkarzinoms spielen vor allem Mutationen des Tumorsuppressorgens TP53 und die Aktivierung des Onkogens ERBB2 eine tragende Rolle (Havrilesky et al., 2003; Verri et al., 2005).

Des Weiteren weisen Studien auf eine karzinogene Wirkung von chemischen Substanzen (Spermizide oder kosmetisches Talkum) hin, die mittels retrograden Transports über die Vagina durch die Tuben zu den Ovarien gelangen (Green et al., 1997).

1.1.2 Epidemiologie und Symptome

Jährlich erkranken ca. 8.000 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Dies entspricht einer Inzidenz von 13 pro 100.000 Frauen (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012). Innerhalb Europas ist ein Nord-Süd-Gefälle zu beobachten. Die Inzidenzraten liegen zwischen 18–21 pro 100.000 Frauen für Skandinavien (Dänemark, Finnland, Schweden) und 8–11 pro 100.000

Frauen für Südeuropa (Portugal, Griechenland, Spanien, Italien) (Edmondson and Monaghan, 2001). Mit einer Mortalitätsrate, die bei 8 von 100.000 Frauen jährlich liegt, ist das Ovarialkarzinom die häufigste relative Todesursache bei den gynäkologischen Malignomen (Edmondson and Monaghan, 2001). Die schlechte Prognose des Ovarialkarzinoms lässt sich über die meist späte Erstdiagnose erklären. Bei über 60–70% der betroffenen Frauen wird diese erst in einem fortgeschrittenen Stadium (FIGO III/IV) gestellt (Jacobs and Menon, 2004; Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012). Auf Grund fehlender oder unspezifischer Symptome, wie Unterleibs- oder Abdominalschmerzen, existieren beim Zeitpunkt der Diagnose meist schon extrapelvine Metastasen (Fotopoulou, 2010). Diese manifestieren sich häufig als peritonealer Befall, welcher zu Obstipationen und Stuhlunregelmäßigkeiten führen kann (Fotopoulou, 2010). Als am ehesten charakteristisches Merkmal gilt die Abdomenzunahme, welche häufig auf einer Aszites beruht (Fotopoulou, 2010). Aktuell existieren keine Vorsorge- und Screeningmöglichkeiten. Bei Risikogruppen werden als Früherkennung die Bestimmung des CA-125 Wertes und der transvaginale Ultraschall empfohlen, die jedoch keine Reduktion der Morbidität und Mortalität bewirken (Sehouli, 2012). In einer großen retrospektiven Fall-Kontroll Studie wurde in England versucht Symptome bei Ovarialkarzinomen zu identifizieren. Dabei konnten folgende 7 Symptome ausgemacht werden (Hamilton et al., 2009):

- Meteorismus (abdominal distension)
- Völlegefühl (bloating)
- Abdominelle Schmerzen
- Rektale Blutungen
- Verminderter Appetit
- Erhöhte Harnfrequenz
- Postmenopausale Blutungen

1.1.3 Tumoreinteilung nach FIGO, WHO und TMN

Für die Einteilung der Ovarialkarzinome hat sich die FIGO-Klassifikation durchgesetzt (Fotopoulou, 2010). Dabei werden vier Tumorstadien entsprechend des

Tumorausbreitungsmusters unterschieden, welche hinsichtlich ihrer Prognose eine entscheidende Rolle spielen. Eine weitere Möglichkeit ist die Einteilung nach TMN. Sowohl die Einordnung in die FIGO-Stadien als auch die Klassifizierung nach TMN erfolgt anhand klinischer, intraoperativer Makroskopie, histologischer und zytopathologischer Befunde.

Tab. 2: Klasifikation des Ovarialkarzinoms nach TNM und FIGO (modifiziert nach Wittekind, 2010, S. 209-210)

TNM	FIGO	Kriterien
T1	I	Tumor ist auf die Ovarien begrenzt
T1a	IA	nur ein Ovar betroffen, intakte Kapsel
T1b	IB	beide Ovarien betroffen, intakte Kapsel
T1c	IC	Tumor auf Ovarien begrenzt, Kapseldurchbruch, maligne Zelle im Aszites oder Peritoneallavage
T2	II	Tumorausbreitung im Becken
T2a	IIA	Tumorausbreitung auf Uterus und/oder Tuben beschränkt
T2b	IIB	andere Beckenorgane sind betroffen
T2c	IIC	andere Beckenorgane sind betroffen, maligne Zellen im Aszites oder Peritoneallavage
T3	III	Tumor in einem oder beiden Ovarien, extrapelvine peritoneal Metastasen und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
T3a	IIIA	mikroskopische extrapelvine peritoneale Metastasen
T3b	IIIB	makroskopische peritoneale Metastasen < 2 cm
T3c	IIIC	makroskopische peritoneale Metastasen > 2 cm und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
Nx		keine Aussage über regionäre Lymphknotenmetastasen möglich
N0		keine Metastasen in den regionären Lymphknoten
N1		regionäre Lymphknotenmetastasen
M0		keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	IV	Fernmetastasen (ohne peritoneale Metastasen)

Auf Grund des bestehenden Kapillarsystems im Abdomen erfolgt die Metastasierung hauptsächlich innerhalb der Peritonealhöhle (Fotopoulou, 2010). Dort erfolgt die Verteilung entlang des Stromes der Peritonealflüssigkeit im Uhrzeigersinn entlang der parakolischen Rinnen (Fotopoulou, 2010). Auch eine lymphogene Disseminierung ist häufig. Diese erfolgt vor allem in die paraaortalen, pelvinen und iliakalen Lymphknoten. Eine hämatogene Metastasierung ist hingegen mit 5–10% selten (Stauber and Weyerstahl, 2007).

1.2 Ileus

Durch den sehr häufigen peritonealen Befall entwickeln viele Patientinnen mit Ovarialkarzinom das typische Bild eines Ileus/Subileus, bedingt durch den Tumorbefall des viszeralen Peritoneums, des Mesenteriums und der Darmserosa. Bei einem Ileus handelt es sich um eine funktionelle Passagestörung des Darmes. Er kann anhand der Pathogenese in zwei Untergruppen eingeteilt werden: den mechanischen und den funktionellen Ileus.

Ein mechanischer Ileus liegt vor, wenn eine Passage auf Grund von Obstruktionen oder Kompression des Darmes oder einer Strangulation der Mesenterialgefäße gestört ist (Jauch et al., 2007). Ein funktioneller Ileus hingegen beruht auf einer reflektorischen Paralyse oder Spastik des Darmes (Jauch et al., 2007).

1.2.1 Therapie des funktionellen Ileus

Liegt ein ausschließlich paralytischer Ileus vor, so kommen in der Klinik auch peristaltikanregende Medikamente, wie zum Beispiel Paspertin und Prostigmin i.v. zum Einsatz, deren Nutzen in klinischen Studien bisher aber noch nicht ausreichend belegt werden konnte (Henne-Bruns and Löhnert, 2000).

1.2.2 Therapie des mechanischen Ileus beim Ovarialkarzinom

Da bei einem mechanischen Ileus eine oder mehrere Stenosen vorliegen, basiert die erforderliche Therapie auf einer Wiederherstellung der Passagefreiheit. Dies kann mittels Stents oder einer Operation erfolgen. Bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom liegen häufig auf Grund der Peritonealkarzinose mehrere Stenosen vor (Sehouli, 2012). Die Stenteinlage ist für Patientinnen mit einer Stenose im Bereich des

Magenausgangs oder des Duodenum geeignet. Zu beachten ist, dass Metallstents für Patientinnen mit Peritonealkarzinose und multiplen Stenosen kontraindiziert sind (Ripamonti and Bruera, 2002). In diesem Fall sollte die Anlage einer Ablauf-PEG in Erwägung gezogen werden (Sehouli, 2012). Liegen multiple Stenosen in den distalen Anteilen des Dünndarms vor, so sollte eine Operation zur Stomaanlage abgewogen werden. Dabei ist zu beachten, dass der nicht resezierte Darm keine weiteren Stenosen aufweisen darf und der Magen sowie das Duodenum frei passierbar sind. Auf Grund der multiplen Stenosen und der Peritonealkarzinose der Patientinnen erfordert dies häufig die Anlage eines Ileostomas und eine en-bloc Resektion des Interstinums, distal der ersten Stenose oder Fistel bzw. Perforation. Eine weitere Operationsindikation liegt bei einem akuten Abdomen vor. Dies kann auf Grund einer ausgeprägten Ileussyptomatik oder Peritonitis wegen einer intestinalen Perforation sein. Auch in diesen Fällen ist eine extrafasziale en-bloc Resektion erforderlich, da eine Abpräparation der peritonealen Schichten und der einzelnen Darmschlingen selten möglich ist. Die Ursache dafür liegt meistens bei der ausgeprägten Peritonealkarzinose in Kombination mit einem ausgedehnten inflammatorischen Prozess.

1.3 Kurzdarmsyndrom

1.3.1 Definition und Symptome

Das Kurzdarmsyndrom beschreibt eine Absorptionsstörung, welche auf einer Verkürzung der Gesamtdarmlänge (< 200 cm) beruht. Diese Verkürzung kann anatomisch (kongenital bzw. chirurgisch) oder funktionell infolge von Fisteln etc. bedingt sein (vgl. Sehouli, 2012, S. 187).

Das postoperative Kurzdarmsyndrom wird in drei Kategorien unterteilt, welche zur Prognose der oralen Autonomie herangezogen werden können (aus Sehouli, 2012, S. 187).

- Typ I: endständiges (hochsitzendes) Jejunostoma, Darm < 50 cm
- Typ II: endständiges Ileostoma
- Typ III: Jejunoleotransversostomose, in Kontinuität mit dem Dickdarm

Folgende Symptome sind für ein Kurzdarmsyndrom charakteristisch (vgl. Henne-Bruns, 2003, S. 362):

- Diarrhöen
- Fettstühle
- Gewichtsverlust
- Unterernährung
- Elektrolytverlust
- Beschleunigter gastrointestinaler Transit
- Hypergastrinämie

1.3.2 Epidemiologie

Die Inzidenz für das Kurzdarmsyndrom kann anhand der Daten für heimparenterale Ernährung (HPE) abgeschätzt werden und liegt bei ca. 2–3 Pat./1 Mio./Jahr (Klein et al., 1997; Laky et al., 2007).

1.3.3 Therapie des Kurzdarmsyndroms

Die Therapie des postoperativen Kurzdarmsyndroms basiert einerseits auf der symptomatischen Therapie sowie andererseits auf der Ernährungstherapie (Klein et al., 1997; Kondrup et al., 2003).

Ziel ist der Ausgleich der verlorenen Elektrolyte, Nährstoffe und des Wassers. Die symptomatische Therapie umfasst Antidiarrhoika, Protonenpumpeninhibitoren, Gallensäureadsorbentien und gegebenenfalls die Substitution von Pankreasenzymen (Leiss, 2005).

Tab. 3: Symptome und deren medikamentöse Therapie (modifiziert nach Leiss, 2005, S. 666)

Symptom	Therapeutischer Ansatz	Medikamenten- und Dosierungsbeispiel
Zu starke Magensäureproduktion	Protonenpumpenhemmung	Omeprazol (40–60 mg/d)
Diarrhö	Motilitätshemmung	Loperamid (bis zu 20 mg/d)
Gallensäureverlust	Gallensäureresorption	Colestyamin (bis zu 3–4 g/d)
Fettstühle	Pankreasenzymsubstitution	Pankreatin (3x tägl. 25.000–40.000 IE)

Bei der Ernährungstherapie hingegen muss eine individuelle Anpassung an den Kalorienverbrauch der Patientin sowie eine ausreichende Substitution von Makro- (Aminosäuren, Kohlenhydrate, Fette) und Mikronährstoffen (Vitamine, Spurenelemente) sowie Elektrolyten und Flüssigkeit erfolgen (Leiss, 2005; Sehouli, 2012).

Der gesamte Kalorienverbrauch setzt sich aus Ruheenergieumsatz und Kalorienverbrauch bei Aktivität zusammen (Sehouli, 2012). Der Ruheenergieumsatz kann entweder mit Hilfe der Bioimpedanzanalyse oder mittels empirisch erhobener Formeln (z.B. nach Harris-Benedict oder WHO) berechnet werden (Sehouli, 2012).

Tab. 4: Formeln zur Berechnung des Ruheenergieverbrauchs [in kcal/d] (aus Sehouli, 2012, S. 190).

Berechnung des Ruheenergiebedarfs nach Harris und Benedict	
Frauen	$655.1 + 1.85 \times \text{Größe [in cm]} + 9.56 \times \text{Gewicht [in kg]} - 4.68 \times \text{Alter [in Jahren]}$
Männer	$66.47 + 5.0 \times \text{Größe [in cm]} + 13.75 \times \text{Gewicht [in kg]} - 6.76 \times \text{Alter [in Jahren]}$
Berechnung des Ruheenergiebedarfs nach WHO	
Frauen (30–60 Jahre)	$8.7 \times \text{Gewicht [in kg]} - 25 \times \text{Größe [in m]} + 865$ (Streubreite 108 kcal/d)
Frauen (> 60 Jahre)	$9.2 \times \text{Gewicht [in kg]} + 637 \times \text{Größe [in m]} - 302$ (Streubreite 94 kcal/d)
Männer (30–60 Jahre)	$11.3 \times \text{Gewicht [in kg]} + 16 \times \text{Größe [in m]} + 901$ (Streubreite 164 kcal/d)
Männer (> 60 Jahre)	$8.8 \times \text{Gewicht [in kg]} + 1128 \times \text{Größe [in m]} - 1071$ (Streubreite 132 kcal/d)

Unter Zuhilfenahme des so genannten PAL wird das aktuelle Aktivitätsniveau der Patientin berechnet, um eine genaue Balancierung der Nahrung zu erhalten (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, 2008).

Tab. 5: Aufstellung zur Abschätzung des PAL. Dieser gilt für die Dauer der durchgeführten Tätigkeit (nach Sehouli, 2012, S. 191).

Körperlicher Betätigungsgrad in Beruf und Freizeit	PAL	Beispiel
sitzende/liegende Tätigkeit	1.2	Alte, gebrechliche Menschen
sitzende Tätigkeit und geringe Anstrengung in Freizeit	1.4	Büroangestellte, Feinmechaniker
sitzende Tätigkeit mit zusätzlich gehender und stehender Tätigkeit	1.6	Studenten, Laboranten, Kraftfahrer
überwiegend stehende und gehende Tätigkeit	1.8	Hausfrau, Verkäufer, Handwerker, Kellner
körperlich anstrengende Berufe	2.0– 2.4	Landwirte, Bauarbeiter, Leistungssportler

Die postoperative Rehabilitation des Darms erfolgt in drei Phasen. Hierbei kommt es zu einer enterohormonell gesteuerten Umstellung. Dieser Prozess kann bis zu zwei Jahre dauern (Buchman, 2006; Kurkchubasche et al., 1993), gegebenenfalls unter Chemotherapie auch länger (Sehouli, 2012).

Tab. 6: Die drei Phasen der intestinalen Rehabilitation (Leiss, 2005; Sehoul, 2012)

Phase	Charakteristika	Zeit
Phase 1: Hypersekretion	<ul style="list-style-type: none"> • geringe enterale Resorption • großes Stuhlvolumen • nächtliche sekretorische Diarrhöen • oraler Kostaufbau mit osmotischen Diarrhöen vergesellschaftet 	meistens in den ersten 4 Wochen
Phase 2: Adaptation	<ul style="list-style-type: none"> • Zunahme der Stuhlkonsistenz • bessere enterale Resorptionsleistung • Diarrhöen meist noch osmotisch bedingt in Abhängigkeit von Nahrungsaufnahme 	zwischen 4 Wochen und bis zu mehr als 18 Monaten
Phase 3: Stabilisation	<ul style="list-style-type: none"> • maximale Anpassungsfähigkeit erreicht • Frequenz und Volumen der Stühle deutlich verringert • bei ausreichender Resorptionskapazität kann auf parenterale Nährstoff- und Flüssigkeitssubstitution verzichtet werden 	zwischen 3 und bis zu mehr als 18 Monaten

1.4 Lebensqualität

Die Lebensqualität ist Inhalt der verschiedensten Forschungsbereiche. Mit der Ursprünglich aus der Philosophie kommenden Thematik beschäftigen sich mittlerweile Politiker, Ökonomen, Sozialwissenschaftler und Mediziner (Küchler et al.). Auf Grund der Komplexität treten in allen Fachbereichen erhebliche methodische Schwierigkeiten auf (Küchler et al.). Karl Popper rät H. Troidl in einer mündlichen Mitteilung 1988: „Never try to define Quality of Life.“ (Küchler et al. Available from: http://www.uni-kiel.de/qol-center/Homepage%20RZLQ/Grundl_LQmess.php letzter Zugriff am 23. November 2012)

In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat sich eine Orientierung an der WHO-Definition etabliert. Die WHO definiert im Jahr 1997 Lebensqualität wie folgt:

"Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen. Es handelt sich um ein breites Konzept, das in komplexer Weise beeinflusst wird durch die körperliche Gesundheit einer Person, den psychischen Zustand, die sozialen Beziehungen, die persönlichen Überzeugungen und ihre Stellung zu den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt." (Renneberg and Hammelstein, 2006, S. 29).

1.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

In diese Analyse wurden Patientinnen eingeschlossen und evaluiert, welche sich in einer akuten und lebensbedrohlichen Situation befanden, bedingt durch intestinale Komplikationen eines Ovariakarzinoms.

Die Operationen wurden bei einer akuten Ileussympptomatik oder einer Darmperforation, beziehungsweise einer Fistelbildung durchgeführt, bei der keine konservativen Therapiealternativen sinnvoll gewesen wären. Auf Grund des massiven Tumorbefalls in Kombination mit einer Peritonitis waren ausgedehnte en-bloc Resektionen erforderlich, aus denen ein Kurzdarmsyndrom resultierte.

Im Rahmen dieser Dissertation wollten wir systematisch das operative und klinische Outcome solcher radikalen Operationen bei palliativen Patientinnen mit fortge-

schrittenem Ovarialkarzinom evaluieren. Hierfür wurde ein validiertes intraoperatives Dokumentationstool angewendet, welches speziell für die Dokumentation des Tumordissimierungsmusters maligner Ovarialtumore entwickelt wurde: IMO.

Aus der Kombination von hoch palliativen Patientinnen und einem radikalen operativen Vorgehen in akuten und lebensbedrohlichen Situationen ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie ist das chirurgische und klinische Outcome nach radikaler intestinaler en-bloc Resektion und daraus resultierendem Kurzdarmsyndrom bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und intestinalen Komplikationen?
2. Gibt es prognostisch signifikante Einflussfaktoren auf das postoperative Überleben?

Hierfür wurden folgende Daten berücksichtigt:

1. Ermittlung der Indikationsstellung, der Überlebensdaten, des Tumordisseminierungsmusters, des operativen Outcomes sowie der postoperativen Morbidität und Mortalität bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom nach einer en-bloc-Resektion mit resultierendem Kurzdarmsyndrom.
2. Evaluierung der Lebensqualität von den Patientinnen nach der Kurzdarmoperation mittels indirekter Parameter. Dafür wurden der Ort des Sterbens (mit der Annahme, dass es ein Merkmal für höhere Lebensqualität ist, zu Hause im Kreis der Familie zu versterben als in einem Hospiz oder Krankenhaus) sowie die Durchführbarkeit einer postoperativen Chemotherapie (verfügbare Ressourcen als ein Merkmal höherer Lebensqualität) herangezogen.

Wir nahmen an, dass in einer akut lebensbedrohlichen Situation durch die Durchführung eines komplexen radikalen Eingriffs ein Lebenserhalt bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und intestinalen Komplikationen erreicht werden kann (Hypothese 1).

Ausgehend von der Literatur nahmen wir an, dass a) der postoperative Tumorrest und b) das FIGO-Stadium das postoperative Überleben signifikant beeinflussen (Hypothese 2) (Chi et al., 2001; Clark et al., 2001; Eisenkop et al., 1998; Kuhn et al., 1993; Sehouli et al., 2009).

Die ermittelten Parameter sollen als Grundlage für zukünftige Beratung von Patientinnen dienen, bei denen eine radikale intestinale en-bloc Resektion mit einem daraus möglicherweise resultierenden Kurzdarmsyndrom erwogen wird.

2 Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung und Aktualisierung prospektiv erfasster Daten von 44 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom, welche auf Grund einer radikalen intestinalen en-bloc Resektion ein Kurzdarmsyndrom entwickelten. Die Patientinnen wurden im Zeitraum von Mai 2003 bis Februar 2012 im Universitätsklinikum Charité Campus Virchow-Klinikum operiert. Die Daten wurden anhand des Krankenhausarchivs des Virchow-Klinikums, der Tumorbank of Ovarian Cancer Network (TOC) und der Liste der parenteral ernährten Patienten wegen Kurzdarmsyndrom, der speziellen Kurzdarmsprechstunde, erhoben. Im Rahmen der Arbeit des TOC wurden alle Patientinnen, welche mit einem Ovarialkarzinom im Virchow-Klinikum operiert worden sind, erfasst. Dies erfolgte über Mitarbeiter des TOC, welche intraoperativ Daten dokumentierten und Gewebeproben sammelten. Die Follow-ups sowie eine Aktualisierung der Sterbedaten erfolgten zuletzt im März 2012, entweder telefonisch bei den Patientinnen, den entsprechenden Hausärzten, den Versicherungen oder anhand der vorhandenen Krankenakten. In die statistische Auswertung konnten nicht immer alle 44 Frauen einbezogen werden, da nicht immer alle Daten vorhanden waren oder zu kurze Follow-up Zeiten vorlagen. Bei den statistischen Analysen ist die Anzahl der jeweilig berücksichtigten Patientinnen angegeben.

2.2 Klassifizierung

Die Einteilung der Malignome wurde anhand der Histologie, des Gradings und der FIGO-Klassifikation (vgl. S. 16) vorgenommen.

Die histologische Einteilung erfolgte in folgende Untergruppen:

- serös
- endometrioid
- muzinös
- klarzellig
- transitionalzellig

Tab. 7: Grading Stadien

Grading-Einteilung	Histologische Differenzierung
I	gut differenziert
II	mäßig differenziert
III	schlecht differenziert

2.3 Operationen

Alle Patientinnen wurden von einem aus vier spezialisierten gynäkologischen Onko-Chirurgen operiert und durch ein interdisziplinäres Operationsteam betreut. Dieses bestand aus spezialisierten Allgemeinchirurgen, Anästhesiologen und Intensivmedizinern.

2.3.1 Operationstechnik

Die Patientinnen wurden in Steinschnittlage gelagert und bekamen einen Harnblasenkatheter gelegt. Präoperativ erfolgte bereits die Uretherschienung mittels Double-J-Katheters, falls es sich nicht um eine Notoperation im Sinne eines akuten Abdomen handelte. Der operative Zugang erfolgte über eine Längslaparotomie von der Oberkante der Symphyse bis zum Xiphoid. Nach einem schichtweisen Eröffnen der Bauchdecke, wurde versucht, extraperitoneal einen Zugang zu schaffen. Es erfolgte die Identifizierung der Ureter und der pelvinen Gefäßachse. Nach sorgfältiger Präparation wurden das erste intakte, tumorfreie Darmsegment nach dem Treitzschen Band aufgesucht und der Darm mit dem Tumorkonglomerat, bedingt durch Peritonitis, Adhäsionen und Peritonealkarzinose, en-bloc reseziert. Falls weitere Organe auf Grund von Tumor oder Peritonitis auch involviert waren, wurden diese ebenfalls en-bloc reseziert. Um postoperative Komplikationen, wie Anastomoseninsuffizienzen und sekundäre Wundheilungsstörungen zu vermeiden, wurde darauf geachtet, so wenige Anastomosen wie möglich, jedoch maximal zwei, setzen zu müssen. Der verbliebene Restdarm wurde als terminales Ileo- oder Jejunostoma ausgeleitet. Nach sorgfältiger Blutstillung mittels Elektro- oder Infrarotkoagulation erfolgten das Einbringen einer

geeigneten Drainage, meist in Form einer Easy-Flow-Drainage, und der schichtweise Verschluss der Bauchdecke mit einer fortlaufenden Schlingennaht. Perioperativ erhielten alle Patientinnen eine intravenöse Antibiose. Falls keine Kontraindikationen bekannt waren, wurde 2x 1.5g Cefuroxim und 2x 0.5g Metronidazol intraoperativ verabreicht und über 7 Tage postoperativ verordnet. Im Anschluss an die Operation wurden alle Frauen routinemäßig auf die Wachstation verlegt.

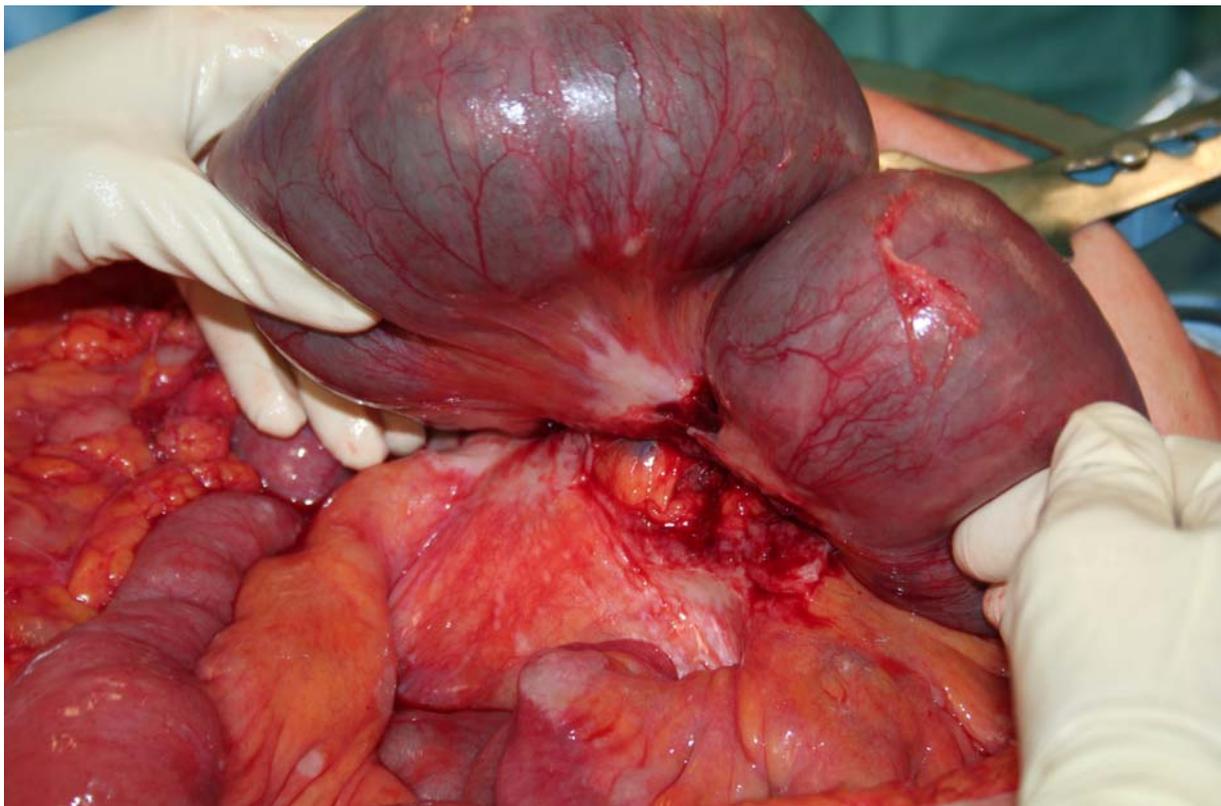


Abb. 1: Intraoperativer Befund mit massiver Dilatation des Ileum bei einer 43-jährigen Patientin mit bekannter Dünndarm-Blasenfistel und progredienter Ileussymptomatik. Bei Erstdiagnose lag ein FIGO IIIc Stadium eines serösen Ovarialkarzinoms vor (Charité Virchow-Klinikum Berlin, intraoperativ).

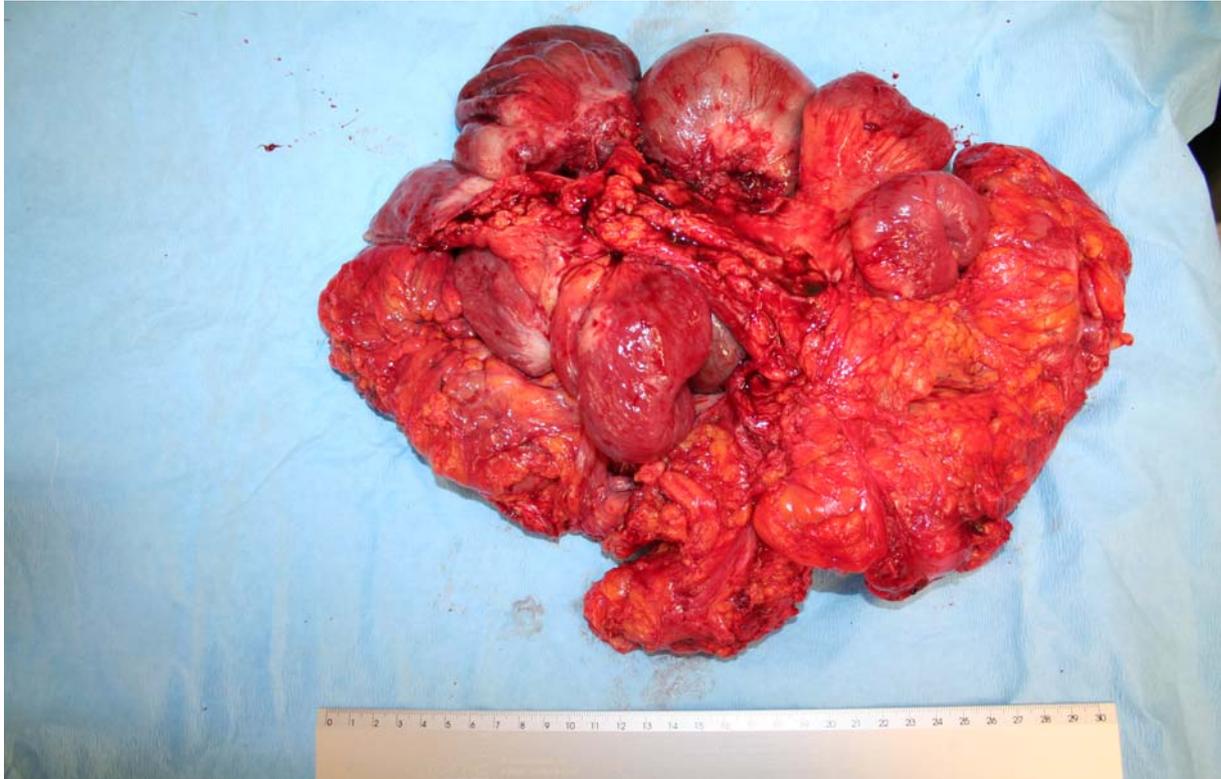


Abb. 2: Resektat der 43-jährigen Patientin nach en-bloc Resektion des Colons, Ileums und Teilen des Jejunums mit Anlage eines Jejunostomas 70 cm ab dem Treitz'schen Band (Charité Virchow-Klinikum Berlin, intraoperativ).

2.3.2 Perioperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten und Operationsdauer

Anhand der Operationsberichte und Arztbriefe konnte die perioperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten ermittelt werden. Sie erfolgte in 250 ml Einheiten. Ebenfalls den Operationsberichten entnommen wurde die Operationsdauer.

2.3.3 Zeitintervall zwischen Operation und letzter Chemotherapie

Die Daten der letzten Chemotherapien wurden aus den Patientenakten, Arztbriefen und den TOC-Daten entnommen und der zeitliche Abstand zum Operationsdatum berechnet.

2.4 Intraoperatives Mapping of Ovarian Cancer

Das IMO ist ein Dokumentationssystem, welches speziell für Ovarialtumore entwickelt wurde, um eine präzisere Aussage über das Tumorverteilungsmuster in der Bauchhöhle sowie genauere Auskunft über histopathologische Merkmale der Malignität zu erhalten. Es beinhaltet detaillierte Angaben zur Größe des Tumorrestes, dem Verteilungsmuster, der Aszitesmenge und den intraoperativ durchgeführten Maßnahmen. Alle Patientinnen wurden im Vorfeld ausreichend aufgeklärt und gaben zur Probensammlung und Dokumentation ihr Einverständnis. Die Auswertung des IMO erfolgte in Zusammenarbeit mit dem TOC. Perioperativ wurde von einer unabhängigen Person anhand des chirurgischen Vorgehens und Interviews des Operationsteams die Tumorausbreitung ermittelt. Die erhobenen Daten wurden in das IMO eingetragen. In den folgenden Abschnitten wird auf die einzelnen Bereiche des IMOs detaillierter eingegangen.

2.4.1 Tumorbefallmuster

Das IMO teilt das Abdomen in 3 Etagen (level-1, level-2, level-3), wobei die erste Etage im kleinen Becken ist. Jede der Etagen wird noch einmal in 3 gleichgroße Felder aufgeteilt, diese ergeben dann die insgesamt 9 Quadrate für eine präzisere Dokumentation des Tumorverteilungsmusters. Dies ist auf Abbildung 3 zu sehen.

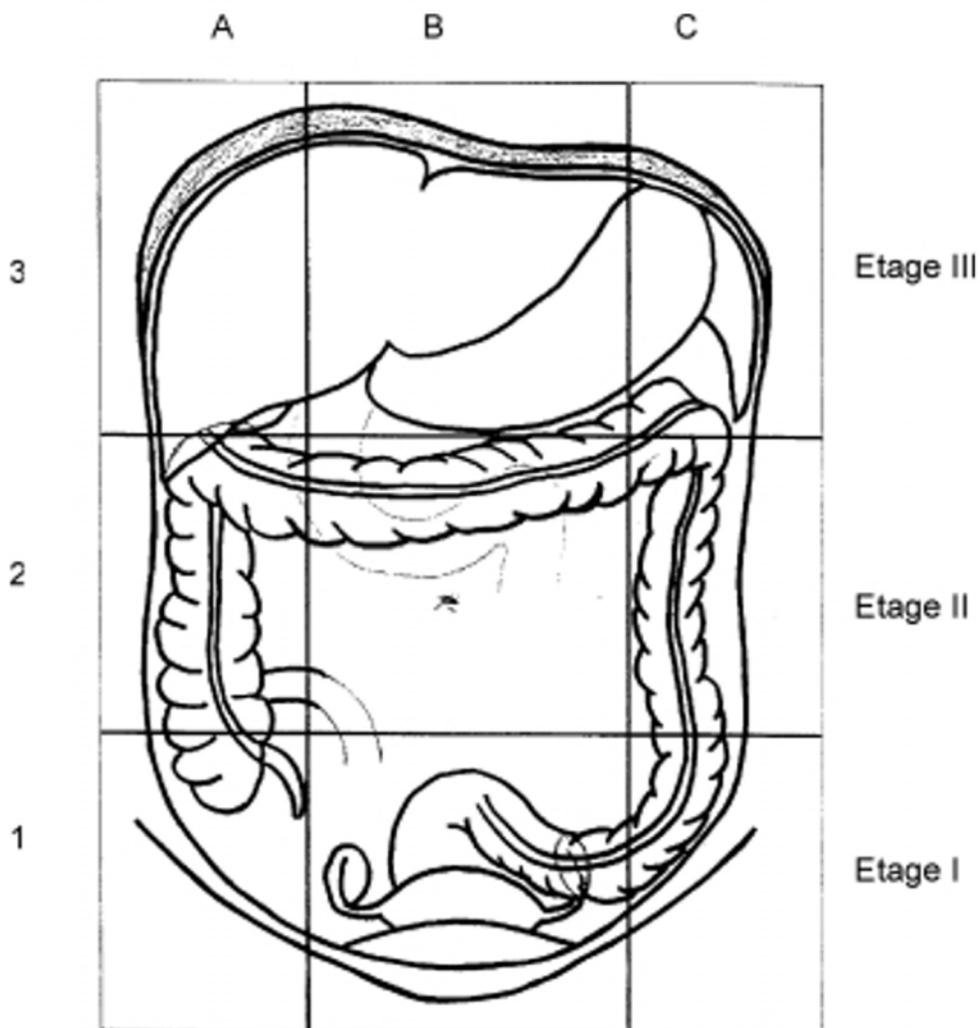


Abb. 3: Skizze für die intraoperative Dokumentation der Tumordissemination (aus Sehouli et al., 2003, S. 131)

2.4.2 Aszites

Der in der IMO dokumentierte präoperative Aszites wurde folgendermaßen eingeteilt:

- < 500 ml
- \geq 500 ml
- kein Aszites

2.4.3 Intraoperative Maßnahmen

Von den Operateuren wurde jeder Eingriff der Operation im Operationsbericht dokumentiert sowie in dem IMO-System vermerkt. Dabei wurden berücksichtigt:

- Hysterektomie
- Adnektomie
- Omentektomie
- pelvine und paraaortale Lymphonodektomie
- jeweils die Punkte: Cholezystektomie, Splenektomie, Appendektomie
- Art der Darmresektion, Anzahl der Anastomosen, Länge des verbliebenen Dünndarms
- Anlage eines Ileo- oder Jejunostoma

2.4.4 Postoperativer Tumorrest

Der postoperative Tumorrest wurde als Durchmesser des größten in situ verbliebenen Tumorrestes definiert. Er wurde im IMO mit folgender Einteilung erfasst:

- makroskopisch tumorfrei
- Tumorrest < 0.5 cm
- Tumorrest < 1 cm
- Tumorrest < 2 cm
- Tumorrest > 2 cm
- keine Angabe

2.5 Operationsindikation

Die Operationsindikation wurde von dem Operateur gestellt und den Operationsberichten oder Arztbriefen entnommen. Dabei wurden die Indikationen Ileus, Subileus, Bridenileus, Dünndarmstenose, Sigmastenose und sonstige Obturation des Darmes unter dem Oberbegriff Ileus zusammengefasst. Weitere Operationsindikationen waren Caecum- und Sigmaperforationen unter antiangiogenetischer Therapie, Tumoreinbruch ins Sigma mit Perforation sowie Dünndarm-Blasen- oder Dünndarm-Scheiden-Fisteln.

2.6 Relevante postoperative Komplikationen

Zu den postoperativen Komplikationen wurden Komplikationen gezählt, die bis inklusive des 30. postoperativen Tages auftraten. Die Daten zu den postoperativen Komplikationen wurden den Arztbriefen und der SAP Datenbank des Virchow-Klinikums entnommen. Es wurden alle postoperativen Befunde dokumentiert und evaluiert. Danach erfolgte eine Einteilung in Major und Minor Kriterien. Für die Auswertung wurden nur die Major Komplikationen berücksichtigt. Diese umfassten: Lungenarterienembolie, Sepsis, Pleuraerguss, Peritonitis, Relaparotomie, Anastomoseninsuffizienz, Perforation, Nachblutung, Wundheilungsstörung, Abszess, Hämatom und Tod bis zu 30 Tagen nach Operation.

2.7 Dauer des stationären Aufenthaltes und ITS-Liegedauer

Die Dauer des stationären Aufenthaltes wurde als Zeit zwischen dem Operationsdatum und dem Datum der Entlassung aus der Klinik berechnet. Die ITS-Liegedauer berechnete sich vom Datum der Übernahme auf die ITS und dem Datum der Verlegung auf die periphere Station. Die Daten wurden der SAP Datenbank des Virchow-Klinikums entnommen.

2.8 Ernährungsmanagement

Aus der en-bloc Resektion resultierte bei allen Patientinnen ein Kurzdarmsyndrom, welches eine parenterale Ernährung notwendig machte. Die Betreuung erfolgte durch ein speziell geschultes Team der jeweiligen Station. Mittels Bioimpedanzanalyse und Kalometrie wurde der individuelle Kalorienbedarf ermittelt und spezielle hochkalorische Nahrung (zum Beispiel: SmofKabiven) über einen Port appliziert. Auch die Substitution des täglichen Bedarfs an wasser- und fettlöslichen Vitaminen (zum Beispiel: Freka Vit wasser- und fettlöslich) sowie der Spurenelemente (zum Beispiel: Tracitrans plus)

erfolgte ausschließlich parenteral. Zusätzlich bekamen alle Patientinnen einen Protonenpumpeninhibitor als Infusion verschrieben.

Um eine geeignete Betreuung zu gewährleisten, wurde für die Patientinnen, sofern sie nicht die Verlegung in ein Hospiz wünschten, eine Heimpflege durch ein geeignetes Team oder die Verlegung auf eine Palliativstation organisiert.

2.9 Follow-up und Lebensqualität

Anhand der Patientenakten, der TOC-Daten und Anrufen bei den Hausärzten und Angehörigen konnten die Sterbedaten der Patientinnen ermittelt werden.

Für die Lebensqualität wurden die postoperativen Krankenhausaufenthalte im Virchow-Klinikum Berlin, der Ort des Sterbens sowie die Fähigkeit zu einer Anschlusstherapie ausgewertet.

2.10 Platinsensibilität

Anhand der TOC-Daten konnte die Platinsensibilität des Tumors ermittelt werden, wobei ein Rezidiv nach einer platinhaltigen Chemotherapie vor Ablauf von 6 Monaten als platinresistent eingestuft wurde.

2.11 Statistik

Zur Datenerfassung wurden die Programme Excel (Microsoft Excel for Mac 2004 Version 11.5.6) und SPSS (IBM SPSS-Statistics 19.0) verwendet. Alle Rechenoperationen, die graphische Darstellung und die statistische Auswertung erfolgten mit den beiden oben genannten Programmen.

Das Patientenkollektiv wurde anhand der Überlebenszeit in zwei Gruppen eingeteilt, um die Relevanz von verschiedenen Faktoren auf das Überleben ermitteln zu können. Auf beide Gruppen wirkten die gleichen Einflüsse, dadurch konnte mittels statistischer Tests deren Relevanz und Signifikanz auf das Überleben geprüft werden. Diese waren: Überleben > 6 Monate und < 6 Monate. Beide Gruppen wurden mittels Kontingenztafeln verglichen. Als Signifikanztests wurden der Chi-Square-Test nach Pearson oder der exakte Fischer -Test angewendet. Der U-Test nach Mann-Whitney Wilcoxon wurde zur Überprüfung von Unterschieden bei Medianwerten angewendet.

Für die Überprüfung auf Korrelation wurde der Rangkorrelationskoeffizient Kendalls Tau b angewandt.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0.05$ festgelegt. Um dem Leser die Anwendung eines eigenen Signifikanzniveaus zu ermöglichen, wurde der p-Wert stets angegeben.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurde die Überlebenszeit der Patientinnen analysiert, hierbei stellte der Tod der Patientinnen infolge des Tumorleidens ein unzensiertes Ereignis dar. Es wurden jeweils der Median und das 95%-Konfidenzintervall berechnet. Die Überprüfung des Medians des Überlebens erfolgte unter Verwendung des Log-rank-Testes.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Das Kollektiv bestand aus 44 Patientinnen (n= 44), welche sich innerhalb der Datenerhebungsphase von 9 Jahren einer Notoperation in einer lebensbedrohlichen Akutsituation unterzogen. Der Altersmedian lag bei 58 Jahren (Variationsbreite: 22–75) (siehe Abbildung 4). Insgesamt befanden sich 39 Patientinnen (88.6%) in einer Rezidivsituation und 5 Frauen (11.4%) hatten ein Primärkarzinom. Die Patientinnen hatten im Mittel schon 2 Rezidive vor der Notoperation (Variationsbreite: 0–8). Die Operationsindikation war in 38 Fällen (86.4%) ein Ileus, in 6 Fällen (13.6%) eine Fistelbildung oder Darmperforation mit einem akuten Abdomen. Einen Überblick über die tumorassoziierten Daten gibt Tabelle 8.

Tab. 8: Charakteristika der Patientinnen nach Notoperation, welche ein Kurzdarmsyndrom entwickelten (n= 44).

Charakteristika	Median (Variationsbreite)
Alter [Jahre]	58 (22–75)
Ca-125 vor Operation [U/ml]	370 (32–23696)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Operation: [Monate]	26 (0–173)
Anzahl der Rezidive vor der Notoperation	2 (0–8)
	Anzahl der Patienten (%)
Tumorstatus	
Primär	5 (11.4%)
Rezidiv	39 (88.6%)
positive Platinsensitivität	5 (11.4%)
Aszites	
kein	17 (38.6%)
< 500ml	13 (29.5%)
> 500ml	8 (18.2%)
nicht bekannt	6 (13.6%)
Histologie	
serös	33 (75%)
muzinös	3 (6.8%)
endometrioid	2 (4.5%)
klarzellig	1 (2.3%)
nicht bekannt	5 (11.4%)
Differenzierungsgrad	
G1	2 (4.5%)
G2	11 (25%)
G3	23 (52.3%)
nicht bekannt	8 (18.2%)

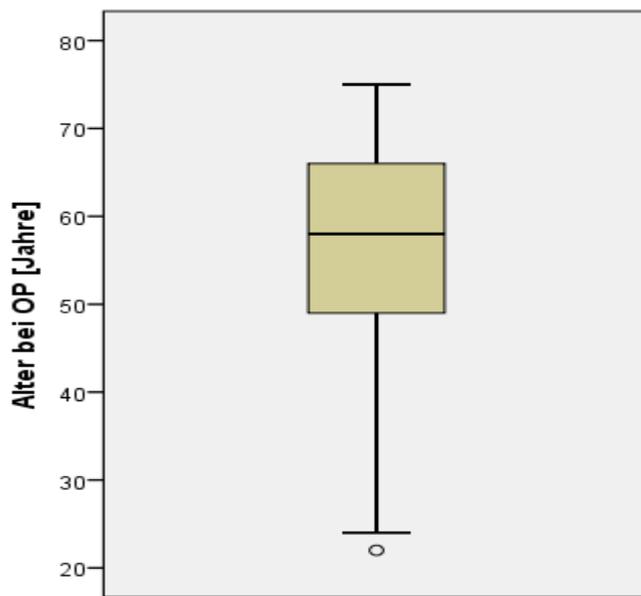


Abb. 4: Boxplot zur Altersverteilung bei der Operation (n= 44).

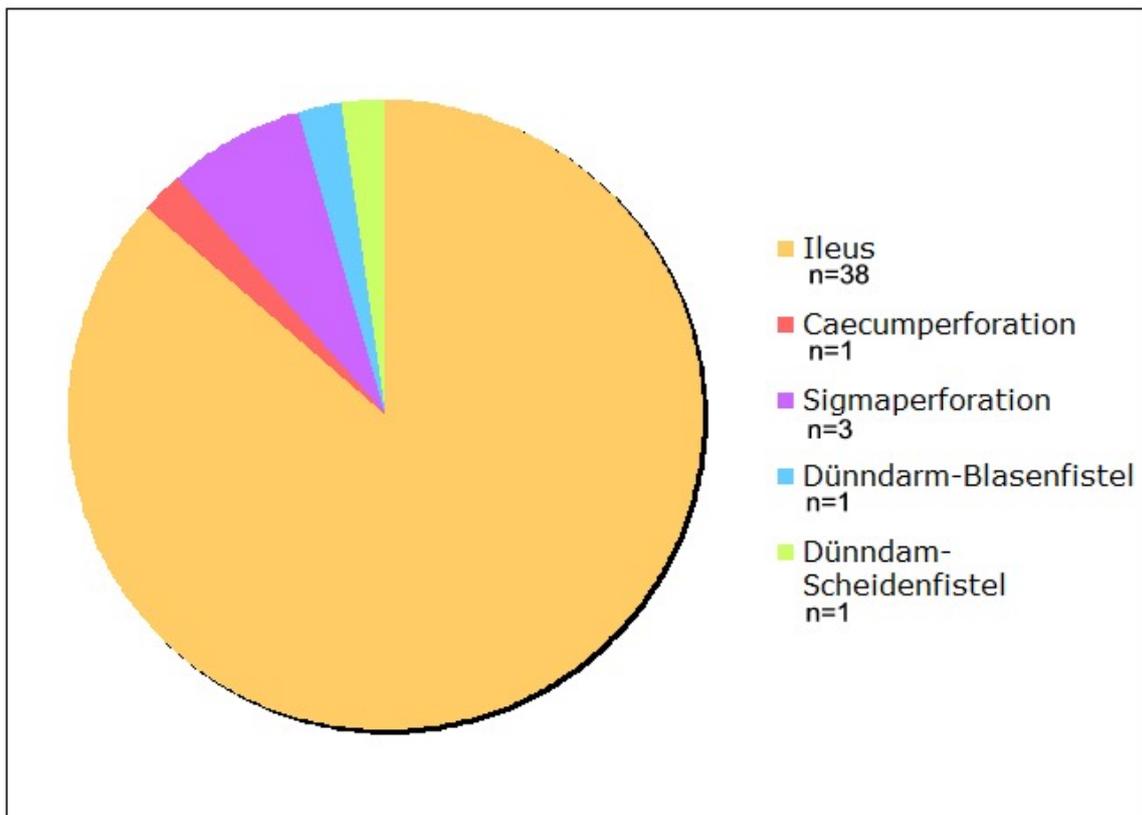


Abb. 5: Verteilung der Operationsindikation für eine radikale en-bloc Resektion (n= 44).

3.2 Operationsdaten

Die Dauer der Operationen lag im Median bei 251 Minuten (Variationsbreite: 120–586). Dabei wurden mittels interdisziplinärem Vorgehen multiviszerales Prozeduren durchgeführt. Diese sind der Tabelle 9 zu entnehmen. Ziel der Operation war die Behebung der akuten Situation. Hierbei wurde in Fällen einer Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms auch eine Entfernung des Primärtumors angestrebt, wenn dies der Zustand der Patientin erlaubte. Ein postoperativer Tumorrest von kleiner als 0.5 cm konnte in 9 Fällen (20.5%) erreicht werden, davon wurden 3 Patientinnen (6.8%) als makroskopisch tumorfrei operiert (Abbildung 6). Aufgrund des Ausmaßes der Erkrankung in Kombination mit dem akuten Zustand der Patientinnen war der postoperative Tumorrest bei der Mehrheit der Fälle (48.6%) größer als 2 cm. Aus allen Operationen resultierte ein Kurzdarmsyndrom. Bei 19 Frauen (43.2%) konnte ein Restdarm von über einem Meter belassen werden. Die mittlere Restdarmlänge betrug 0.7 Meter (Variationsbreite: 0.1–2.0) (siehe Abbildung 7). Die mittlere postoperative Liegedauer betrug 24 Tage (Variationsbreite: 10–76), davon wurden im Mittel 2 Tage (Variationsbreite: 0–31) auf der Intensivstation verbracht.

Tab. 9: Intraoperative Daten

	Median (Variationsbreite)
Operationsdauer [min]	251 (120–586)
Transfundierte Erythrozytenkonzentrate [units] (n= 22)	4 (2–12)
Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation [Tage]	2 (0–31)
Dauer des Krankenhausaufenthaltes [Tage]	24 (10–76)
Länge des Restdarmes:	0.7 (0.1–2.0)
< 1 m	25 (56.8%)
≥ 1 m	19 (43.2%)
	Anzahl der Patienten (%)
Durchgeführte Prozedur:	
Hysterektomie	4 (9.1%)
Adnektomie	4 (9.1%)
Omentektomie	7 (15.9%)
pelvine Lymphknotenentfernung	2 (4.5%)
paraaortale Lymphknotenentfernung	4 (9.1%)
Appendektomie	1 (2.3%)
Leberkapselentfernung	1 (2.3%)
Cholezystektomie	1 (2.3%)
Splenektomie	1 (2.3%)
Blasenteilresektion	5 (11.4%)
Ureterresektion	1 (2.3%)
Ureterteilresektion	1 (2.3%)

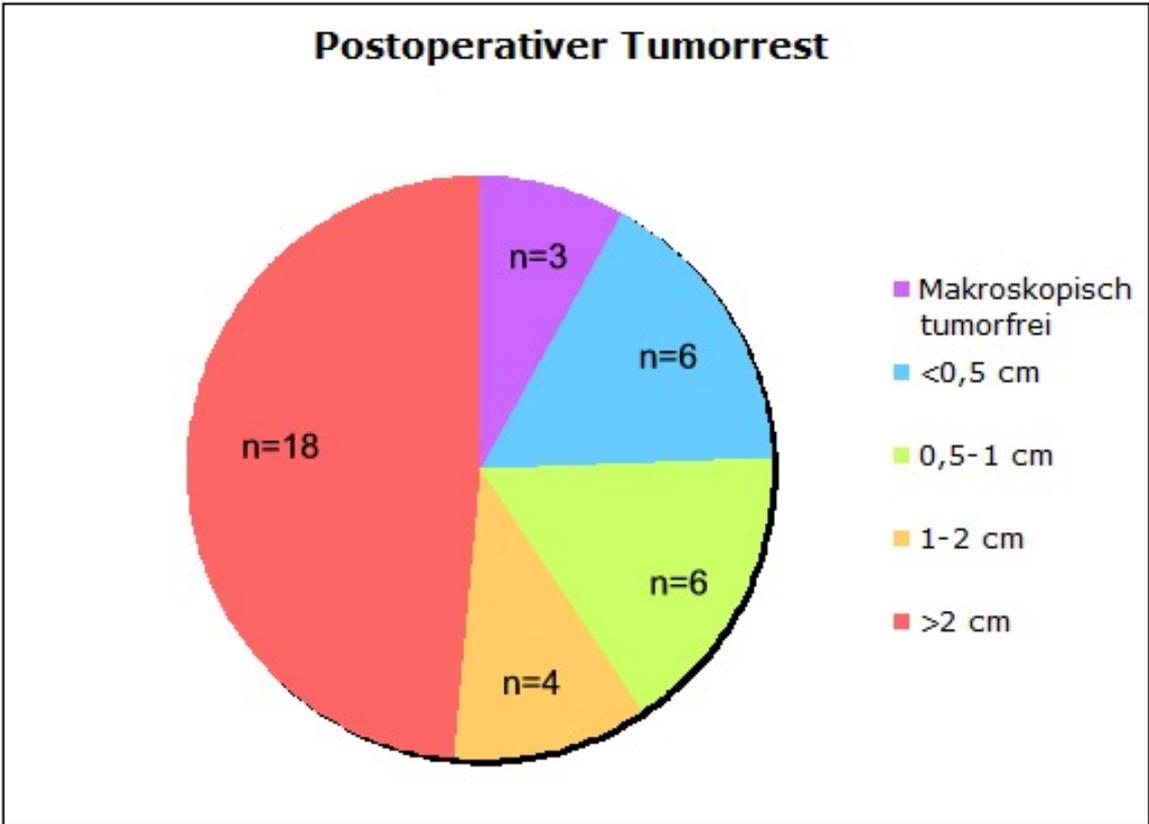


Abb. 6: Postoperativer Tumorrest nach radikaler en-bloc Resektion (n= 37).

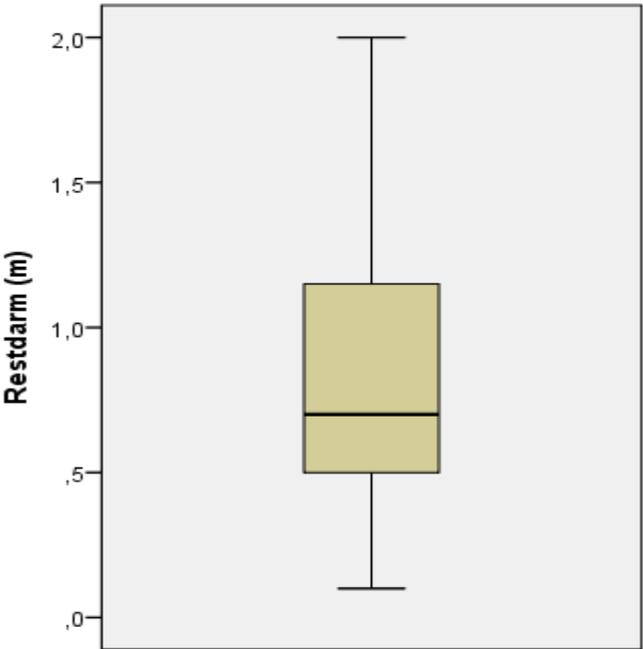


Abb. 7: Boxplot der postoperativen Restdarmlänge (n= 44).

3.3 Postoperative Morbidität und Mortalität

Die postoperative Morbidität (bedeutende Komplikation, welche innerhalb von 30 Tagen postoperativ aufgetreten ist) lag bei 50.0% (n= 22). Es wurden 13 (29.5%) Relaparotomien notwendig. Die Indikationen für die Relaparotomie waren hauptsächlich Anastomoseninsuffizienzen (11.4%) und Nachblutungen (6.8%). In Tabelle 10 sind diese genauer aufgeführt. Die postoperative Mortalität lag bei 9.1% (n= 4).

Tab. 10: postoperative Morbidität

	Anzahl der Patienten (%)
Bedeutende postoperative Komplikationen	22 (50.0%)
Sepsis	2 (4.5%)
LAE	2 (4.5%)
Peritonitis	3 (6.8%)
Pleuraergüsse	3 (6.8%)
Re-Laparotomien	13 (29.5%)
Anastomoseninsuffizienz	5 (11.4%)
Abszesse/Wundheilungsstörungen	2 (2.3%)
Nachblutungen	3 (6.8%)
Perforation	2 (4.5%)
Platzbauch	1 (2.3%)
Peritonitis	1 (2.3%)
Kleinere invasive Maßnahmen (Spülung, Drainageeinlage)	8 (18.2%)
Abszesse	5 (11.4%)
Wundheilungsstörungen	1 (2.3%)
Hämatome	2 (4.5%)
	<i>(mehrere Komplikationen sind in einem Patientenfall möglich).</i>

3.4 Überlebensanalysen

Innerhalb einer mittleren Follow-up Zeit von 5 Monaten (Variationsbreite: 0.2–49.1) verstarben 40 Patientinnen (90.9%). Der Median der Überlebenszeit lag bei 5.4 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 4.4–6.3) (siehe Tabelle 11). Dies stützt Hypothese 1.

Tab. 11: Median der Überlebenszeit für das Gesamtkollektiv

Median für die Überlebenszeit		
Median		
Schätzer	95%-Konfidenzintervall	
	Untere	Obere
5.4	4.416	6.384

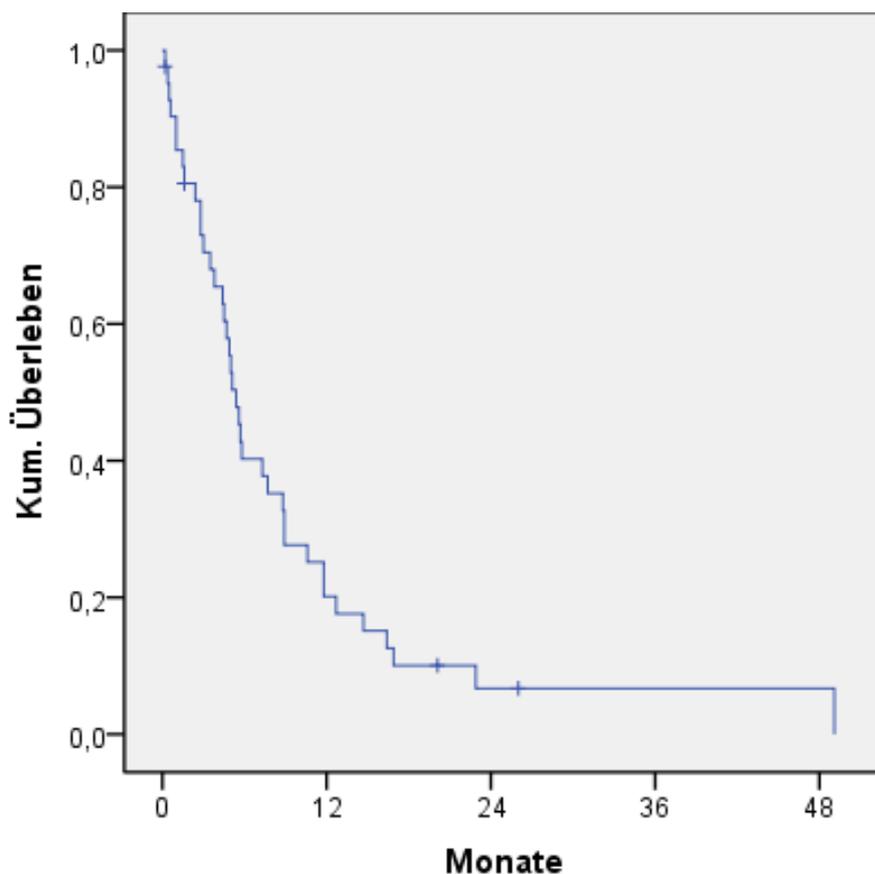


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben in dem Gesamtkollektiv (n= 42).

Die 1-Jahres Überlebensrate lag bei 20.1% (95%-Konfidenzintervall: 7.7–32.6), wohingegen die 2-Jahres Überlebensrate bei 6.7% (95%-Konfidenzintervall: 0–14.9) lag (siehe Abbildung 8). Diese zwei Patientinnen (6.7%) lebten 26 beziehungsweise 20 Monate von der Operation bis zum letzten Follow-up.

3.5 Follow-up

Nach der Operation konnten 27 Patientinnen (61.4%) eine Anschlussbehandlung in Form einer Chemotherapie oder Antikörpertherapie erhalten. Davon waren 10 Chemotherapien (22.7%) Carboplatin basiert. 17 Patientinnen (38.6%) waren körperlich nicht in der Verfassung für eine weitere Therapie.

Bei Beendigung des Follow-ups der Studie lebten von den eingeschlossenen 44 Patientinnen noch 4 Frauen. Aus dem Patientenkollektiv von 40 Frauen verstarben 25 Patientinnen (62.5%) im Krankenhaus oder Hospiz, während die anderen 15 Frauen (37.5%) zu Hause verstarben.

3.6 Analyse von Einflussfaktoren innerhalb der Subgruppen

Für die Auswertung von Einflussfaktoren wurde das Patientenkollektiv in zwei Subgruppen unterteilt. Dies geschah mit dem Ziel, potentielle Faktoren zu identifizieren, die einen signifikanten Überlebensvorteil für eine Subgruppe darstellten. Die Teilung erfolgte anhand der postoperativen Überlebensdauer in die beiden Gruppen: Überleben > 6 Monate versus Überleben < 6 Monate. Dabei betrug die maximale Überlebenszeit in der Gruppe mit einem Überleben kürzer als 6 Monate 5.3 Monate und die minimale Überlebenszeit in der Gruppe mit einem Überleben länger als 6 Monate 7.3 Monate.

3.6.1 Einfluss des Alters

Das mittlere Alter lag bei der Gruppe mit einem Überleben > 6 Monate sowie bei der Gruppe mit einem Überleben < 6 Monate bei 58.5 Jahren (Variationsbreite: 27–71 und 22–75). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen bezüglich des Einflusses des Alters auf den Median des Überlebens gefunden werden ($p= 0.859$).

Tab. 12: Einfluss des Alters auf das Überleben

Alter bei OP [Jahre]			
6 Monats-Überleben		> 6 Monate	< 6 Monate
N	Gültig	16	24
	Fehlend	0	0
Median		58.50	58.50
Minimum		27	22
Maximum		71	75
Perzentile	25	51.25	48.00
	50	58.50	58.50
	75	65.75	66.00

$p= 0.859$

3.6.2 Einfluss des präoperativen CA-125 Wertes

Bei der Untersuchung des Einflusses des präoperativen CA-125 Wertes auf das Überleben der Patientinnen konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p= 0.611$). Der Median lag bei der Gruppe mit einem Überleben < 6 Monate bei 586.00 U/ml (Variationsbreite: 32–23696) und in der Gruppe mit einem Überleben > 6 Monate bei 370.50 U/ml (Variationsbreite: 37–9925).

Tab. 13: Einfluss des präoperativen CA-125 Wertes auf das Überleben

CA-125 präoperativ			
6 Monats-Überleben		> 6 Monate	< 6 Monate
N	Gültig	12	13
	Fehlend	4	11
Median		370.50	586.00
Minimum		37.0	32.0
Maximum		9925.0	23696.0
Perzentile	25	199.00	259.00
	50	370.50	586.00
	75	1141.25	2083.00

$p= 0.611$

3.6.3 Einfluss der postoperativen Restdarmlänge

Zwischen den beiden Subgruppen konnte weiterhin kein signifikanter Einfluss der Restdarmlänge auf das Überleben gefunden werden ($p= 0.134$). Die mittlere Restdarmlänge betrug in der Gruppe mit einem Überleben > 6 Monate 1.0 m (Variationsbreite: 0.25–2.0) und in der Gruppe mit einem Überleben < 6 Monate 0.7 m (Variationsbreite: 0.1–1.5).

Tab. 14: Einfluss der postoperativen Darmlänge auf das Überleben

		Restdarm (m)	
6 Monats-Überleben		> 6 Monate	< 6 Monate
N	Gültig	16	24
	Fehlend	0	0
Median		1.0	0.7
Minimum		0.25	0.1
Maximum		2.0	1.5
Perzentile	25	0.7	0.425
	50	1.0	0.700
	75	1.2	1.150

$p= 0.134$

Patientinnen mit einer Restdarmlänge < 1 m lebten im Mittel 4.9 Monate (95%-Konfidenzintervall: 2.6–7.15), während Patientinnen mit einem Restdarm ≥ 1 m im Mittel 7.3 Monate lebten (95%-Konfidenzintervall: 2.5–12.1). Eine Restdarmlänge von ≥ 1 m konnte demnach nicht als statistisch signifikanter Vorteil nachgewiesen werden ($p= 0.59$).

Tab. 15: Analyse der medianen Überlebenszeit hinsichtlich der Restdarmlänge

Mediane für die Überlebenszeit			
Restdarm	Median		
	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
< 1m	4.9	2.651	7.149
≥ 1m	7.3	2.519	12.081
Gesamt	5.4	4.416	6.384

p= 0.590

3.6.4 Einfluss der histologischen Einteilung bei Erstdiagnose

Es konnte kein signifikanter Einfluss ($p= 0.335$) der Histologie bei Erstdiagnose auf das Überleben festgestellt werden. In Tabelle 16 ist die histologische Verteilung in den beiden Subgruppen (Überleben > 6 Monate versus < 6 Monate) dargestellt.

Tab. 16: Einfluss der Histologie auf das Überleben

Histologie bei der Erstdiagnose		6 Monats-Überleben		Gesamt
		> 6 Monate	< 6 Monate	
serös	n	14	15	29
	%	93.3%	75.0%	82.9%
muzinös	n	0	3	3
	%	0.0%	15.0%	8.6%
endometrioid	n	1	1	2
	%	6.7%	5.0%	5.7%
klarzellig	n	0	1	1
	%	0.0%	5.0%	2.9%
Gesamt	n	15	20	35
	%	100.0%	100.0%	100.0%

$p= 0.335$ (χ^2)

3.6.5 Einfluss der intraoperativen Aszitesmenge

Bei der Untersuchung des Einflusses der Aszitesmenge konnte bei dem Vergleich der beiden Subgruppen (Überleben > 6 Monate versus < 6 Monate) kein signifikanter Unterschied gefunden werden ($p= 0.644$).

Tab. 17: Einfluss der Aszitesmenge auf das Überleben

Aszites		6 Monats-Überleben		Gesamt
		> 6 Monate	< 6 Monate	
kein Aszites	n	7	10	17
	%	46.7%	43.5%	44.7%
< 500ml	n	3	10	13
	%	20.0%	43.5%	34.2%
> 500ml	n	5	3	8
	%	33.3%	13.0%	21.1%
Gesamt	n	15	23	38
	%	100.0%	100.0%	100.0%

tau b= -0.075; $p= 0.644$

3.6.6 Einfluss des Lymphknotenbefalls

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Lymphknotenbefall und einem Überleben von > 6 Monaten versus < 6 Monaten gezeigt werden ($p= 0.376$).

Tab. 18: Einfluss des Lymphknotenbefalls auf das Überleben

LK-Befall		6 Monats-Überleben		Gesamt
		> 6 Monate	< 6 Monate	
N0	n	0	3	3
	%	0.0%	13.6%	8.6%
N1	n	3	4	7
	%	23.1%	18.2%	20.0%
Nicht bekannt	n	10	15	25
	%	76.9%	68.2%	71.4%
Gesamt	n	13	22	35
	%	100.0%	100.0%	100.0%

$p= 0.376$ (χ^2)

3.6.7 Einfluss einer Peritonealkarzinose

In dem untersuchten Patientenkollektiv hatte das Vorhandensein einer Peritonealkarzinose keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p= 0.631$).

Tab. 19: Einfluss des Vorhandenseins einer Peritonealkarzinose auf das Überleben

Peritoneal- karzinose		6 Monats-Überleben		Gesamt
		> 6 Monate	< 6 Monate	
ja	n	14	20	34
	%	93.3%	8.3%	87.2%
nein	n	1	4	5
	%	6.7%	16.7%	12.8%
Gesamt	n	15	24	39
	%	100.0%	100.0%	100.0%

$p= 0.631$ (Fishers exakter Test)

3.6.8 Einfluss der Anzahl befallener Tumorfelder

Die Anzahl der befallenen Tumorfelder erwies sich als ebenfalls nicht signifikant ($p= 0.498$) für das Überleben in den beiden Subgruppen des Patientenkollektives.

Tab. 20: Einfluss der Anzahl der befallenen Tumorfelder auf das Überleben

Anzahl der Felder des Tumorbefalls		6 Monats-Überleben		Gesamt
		> 6 Monate	< 6 Monate	
1	n	0	1	1
	%	0.0%	4.8%	2.9%
3	n	1	2	3
	%	7.1%	9.5%	8.6%
4	n	4	1	5
	%	28.6%	4.8%	14.3%
5	n	1	1	2
	%	7.1%	4.8%	5.7%
7	n	0	1	1
	%	0.0%	4.8%	2.9%
8	n	1	2	3
	%	7.1%	9.5%	8.6%
9	n	7	13	20
	%	50.0%	61.9%	57.1%
Gesamt	n	14	21	35
	%	100.0%	100.0%	100.0%

tau b= 0.107; $p= 0.498$

Ob die pelvine Etage ($p= 1.0$) oder die extrapelvine Etage ($p= 0.191$) befallen war, hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Tab. 21: Einfluss des Befalls der pelvinen Etage auf das Überleben

Befall Etage 1: pelvin		6 Monats-Überleben		Gesamt
		> 6 Monate	< 6 Monate	
ja	n	13	19	32
	%	92.9%	90.5%	91.4%
nein	n	1	2	3
	%	7.1%	9.5%	8.6%
Gesamt	n	14	21	35
	%	100.0%	100.0%	100.0%

p= 1.0 (Fishers exakter Test)

Tab. 22: Einfluss des Befalls extrapelviner Etagen auf das Überleben

Befall Etage 3: extrapelvin		6 Monats-Überleben		Gesamt
		> 6 Monate	< 6 Monate	
ja	n	10	19	29
	%	71.4%	90.5%	82.9%
nein	n	4	2	6
	%	28.6%	9.5%	17.1%
Gesamt	n	14	21	35
	%	100.0%	100.0%	100.0%

p= 0.191 (Fishers exakter Test)

3.6.9 Einfluss des Gradings bei Erstdiagnose

Für das Grading bei der Erstdiagnose konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem Überleben in den beiden Subgruppen (Überleben > 6 Monate versus < 6 Monate) gefunden werden ($p= 0.158$).

Tab. 23: Einfluss des Gradings bei Erstdiagnose auf das Überleben

Grading bei der Erstdiagnose		6 Monats-Überleben		Gesamt
		> 6 Monate	< 6 Monate	
I	n	0	1	1
	%	0.0%	5.3%	3.1%
II	n	7	4	11
	%	53.8%	21.1%	34.4%
III	n	6	14	20
	%	46.2%	73.7%	62.5%
Gesamt	n	13	19	32
	%	100.0%	100.0%	100.0%

tau b= 0.145; $p= 0.1583$

3.6.10 Einfluss von postoperativen Komplikationen

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen postoperativen Komplikationen und Überlebenszeit nachgewiesen werden ($p= 0.853$). Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass es keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von bedeutenden Komplikationen in Abhängigkeit der Restdarmlänge gab ($p= 1.0$).

Tab. 24: Einfluss bedeutender postoperativer Komplikationen auf das Überleben

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit			
Major Komplikation	Median		
	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
ja	4.7	3.205	6.195
nein	5.6	4.612	6.588
Gesamt	5.4	4.416	6.384

p = 0.853

Tab. 25: Abhängigkeit zwischen bedeutenden postoperativen Komplikationen und der Restdarmlänge

Major Komplikation * Restdarm < 1m Kreuztabelle					
			Restdarm		Gesamt
			< 1m	≥ 1m	
Major Komplikation	ja	Anzahl	13	9	22
		%	52.0%	47.4%	50.0%
	nein	Anzahl	12	10	22
		%	48.0%	52.6%	50.0%
Gesamt		Anzahl	25	19	44
		%	100.0%	100.0%	100.0%

p= 1.0

3.6.11 Einfluss des postoperativen Tumorrestes

Es konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben ($p= 0.107$) bei den beiden Subgruppen bezüglich des postoperativen Tumorrestes ausgemacht werden (siehe Abbildung 9).

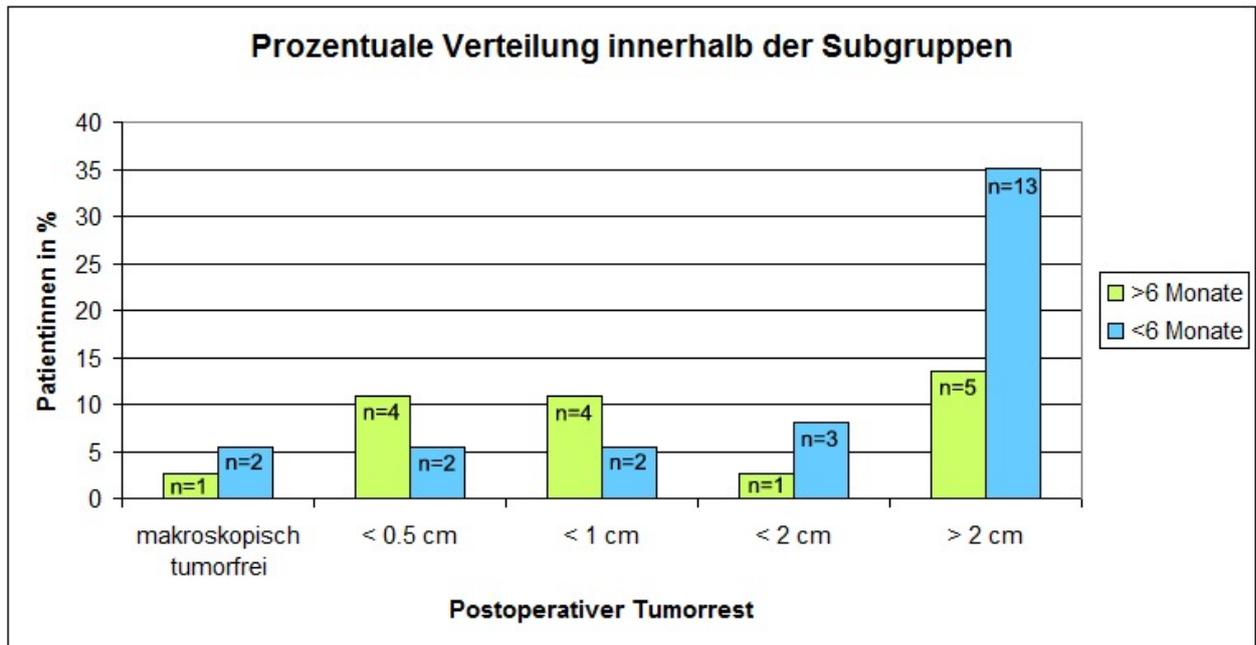


Abb. 9: Verteilung des postoperativen Tumorrestes in den Subgruppen Überleben < 6 Monate und > 6 Monate (n= 37).

3.6.12 Einfluss des FIGO-Stadiums bei Erstdiagnose

Ein signifikanter Zusammenhang mit der Überlebenszeit konnte für das initiale FIGO-Stadium nachgewiesen werden ($p=0.013$). Keine der Patientinnen, welche länger als 6 Monate lebte, hatte ein initiales FIGO-Stadium von IV (Abbildung 10).

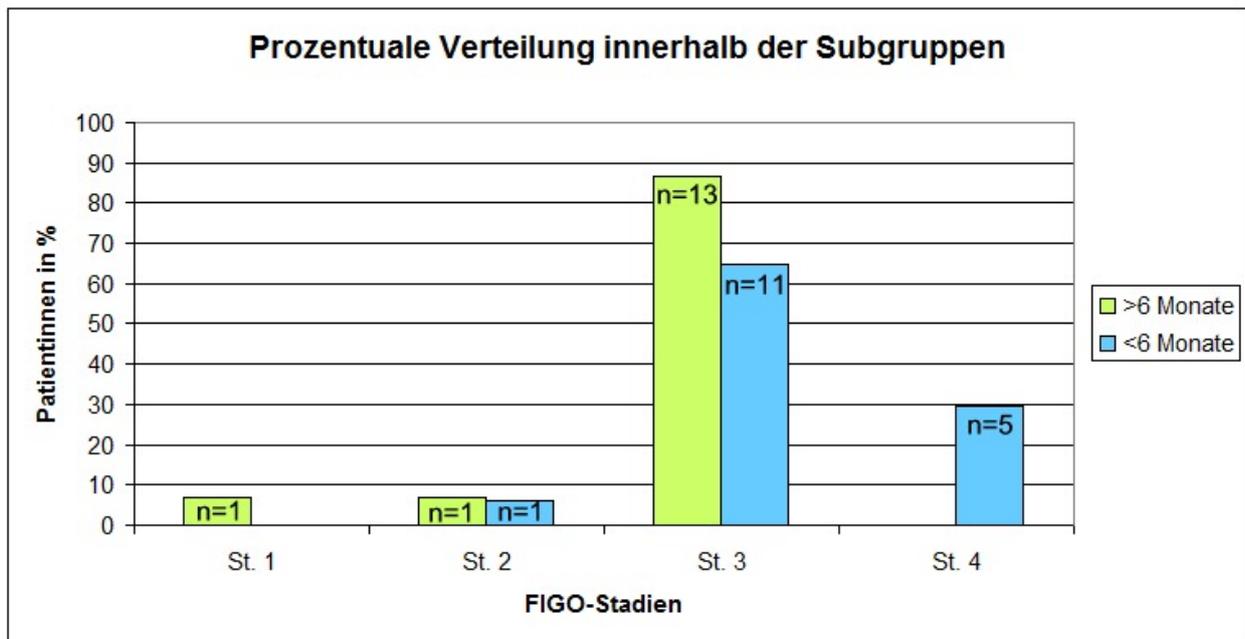


Abb. 10: Verteilung der FIGO-Stadien bei Erstdiagnose in den beiden Subgruppen Überleben < 6 Monate und > 6 Monate (n= 32).

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit ist die erste systematische Analyse des chirurgischen und klinischen Outcomes von Patientinnen, operiert im Rahmen einer akuten Komplikation eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, mit einem resultierendem Kurzdarmsyndrom. Die Patientinnen befanden sich hauptsächlich in einer Rezidivsituation; bei nur wenigen lag ein Primärkarzinom vor. Die Evaluation des operativen und klinischen Outcomes erfolgte mit Hilfe eines validierten Dokumentationstools (IMO), speziell erstellt für maligne Ovarialtumore. Wir konnten zeigen, dass sonst etablierte prognostische Faktoren, wie Platinsensitivität, Tumorrest, histologischer Subtyp und Lymphknotenstatus, keinen signifikant prognostischen Wert für das Überleben hatten. Als einziger relevanter Faktor kristallisierte sich das FIGO-Stadium bei Erstdiagnose heraus. Keine der Patientinnen mit FIGO IV hatte ein längeres postoperatives Gesamtüberleben als im Mittel 6 Monate. Ähnliche Ergebnisse konnten in systematischen Analysen von geplanten zytoreduktiven Operationen in der Sekundär- und Tertiärsituation gezeigt werden. So konnte in den Studien von Fotopoulou et al. (2011) und Braicu et al. (2011) gezeigt werden, dass konventionelle, sonst etablierte Prognosefaktoren keinen signifikanten Effekt auf die Gesamtprognose hatten.

Es war durch die vorliegende Studie erstmalig möglich, eine Auswertung dieser Art von „Salvage“ Operationen bei der Ovarialkarzinompopulation zu erhalten. Hierbei muss jedoch der retrospektive Charakter der Arbeit beachtet werden sowie die geringe Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen. Dadurch sind nur sehr eingeschränkt statistisch gesicherte Aussagen möglich. Ein weiteres Problem stellen nicht vollständig vorhandene Daten dar.

4.1 Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben

Trotz der Radikalität der Operation und der damit verbundenen Belastung für den Patienten konnten wir keinen statistisch signifikanten Einfluss des Alters auf die postoperative Morbidität und Mortalität feststellen. In beiden Subgruppen lag der Altersmedian bei 58 Jahren. Dies ist umso verwunderlicher, als ein höheres Alter der Patientinnen nicht nur schlechtere physische Ressourcen erwarten lassen würde, sondern auch eine höhere Komorbidität. Diese Kombination würde eigentlich auf eine schlechtere Verträglichkeit einer derart umfangreichen Operation schließen lassen und eine damit einhergehende höhere Morbidität und Mortalität. Da dies aber in der

vorliegenden Studie durchweg nicht der Fall war, scheint dies zu verdeutlichen, in welcher Ausnahmesituation sich altersunabhängig alle Patientinnen physisch befanden.

Die Ergebnisse von Fanfani et al. (2012) belegen dies gleichermaßen. In ihrer Studie konnten sie keinen signifikanten Unterschied für postoperative Morbidität und Mortalität von Patientinnen im Alter von 64–75 Jahren oder denen älter als 75 Jahre feststellen (Fanfani et al., 2012). Dabei wurden in beiden Gruppen radikale und ultra-radikale Operationen nach Sharma et al. (2005) im Rahmen der primären oder Intervall Debulking-Operationen durchgeführt. So sollte der Fokus eher auf tumorassoziierte Beschwerden gelegt werden als auf Alter beziehungsweise Komorbidität. Es sollten auch die Überlegungen zur Radikalität einer Operation oder die Operationsindikation nicht vom Alter einer Patientin abhängig gemacht werden, da auch ältere und alte Frauen statistisch gesehen von einer Operation profitieren können. Dennoch muss die Indikation für eine derartige radikale Operation mit besonderer Vorsicht und unter besonderer Berücksichtigung der Besonderheiten eines geriatrischen Patienten gestellt werden. So ist nicht nur bei der Operation ein interdisziplinäres Vorgehen unabdingbar, sondern auch bei der Indikationsstellung ein Hand in Hand Arbeiten von Chirurgen und Anästhesisten von Nöten.

4.2 Einfluss des präoperativen CA-125 Werts

Der prädiktive Wert des Tumormarkers CA-125 beim Ovarialkarzinom wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Rossi et al. (2004) konnten zum Beispiel zwar einen Zusammenhang zwischen FIGO-Stadium und präoperativem CA-125 Wert nachweisen, jedoch keine Aussage über das progressionsfreie Intervall oder Gesamtüberleben machen. Mury et al. (2011) hingegen konnten einen Zusammenhang zwischen einem verkürzten progressionsfreien Intervall bei Patientinnen mit einem FIGO III oder IV Stadium und einem höheren postoperativen CA-125 Wert feststellen. Nichtsdestotrotz gelang es auch in dieser Studie nicht, einen Zusammenhang zwischen präoperativem CA-125 Wert und operativem Outcome oder Gesamtüberleben zu finden (Mury et al., 2011). Diese beiden Studien stehen stellvertretend für den Wissenstand zum Thema CA-125 Wert und verdeutlichen, wie unterschiedlich die Ergebnisse zu dem prognostischen Wert des Tumormarkers CA-125 sind. Bisher gilt aber allgemein: Der präoperative CA-125 Wert steht nicht in Relation zur Tumorausbreitung. Dies konnte

auch mit unserer Studie gestützt werden. Neue Biomarker, die aktuell in zunehmendem Maße geprüft werden, wie zum Beispiel das HE4, Zytokine, koloniestimulierende Faktoren und genetische Mutationen werden zukünftig eine neue, zusätzliche Grundlage für das präoperative Assessment solcher Patientinnen bilden.

4.3 Einfluss des Gradings und der Histologie.

In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie scheint die Histologie keinen signifikanten Einfluss auf das postoperative Outcome zu haben. Dies korrespondiert mit Ergebnissen anderer Studien. Auf deren Basis konnte festgestellt werden, dass in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien eine stark ausgeprägte Tumorlast andere Prognosefaktoren in ihrer Bedeutung überdeckt und sogar die insgesamt prognostisch günstigeren Typ I Karzinome eine schlechtere Prognose aufweisen. So stellten Sehouli et al. (2010) in ihrer systemischen Analyse zur sekundären Zytoreduktion heraus, dass die Histologie keinen signifikanten Einfluss auf das postoperative Gesamtüberleben hat. Hingegen konnten du Bois et al. (2009) in ihrer Studie zeigen, dass Patientinnen mit einem FIGO III oder IV Ovarialkarzinom und einer muzinöser Histologie eine signifikant schlechtere Prognose aufwiesen. In unserer Studie konnte zwar kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Histologie und postoperativen Outcome nachgewiesen werden, aber keine der Patientinnen mit einem muzinösen Ovarialkarzinom lebte länger als 6 Monate. Diese Tatsache lässt vermuten, dass es einen Zusammenhang zwischen Histologie und Überlebenszeit geben könnte, signifikante Aussagen lassen sich aber auf Grund der geringen Anzahl an Patientinnen nicht treffen. Weitere Studien mit einem größerem Patientenkollektiv sollten untersuchen, ob es einen statistisch signifikanten Zusammenhang gibt.

4.4 Einfluss der intraoperativen Aszitesmenge

Aszites ist im Allgemeinen ein Zeichen für ein fortgeschrittenes Tumorstadium sowie eine diffuse Peritonealkarzinose. Damit einhergehend sind ein schlechter körperlicher Zustand sowie eine Hypalbumie und Kachexie (Fotopoulou et al., 2009). Daraus resultieren eine verminderte Lebensqualität und eine schlechtere Prognose (Burges et al., 2007; Fotopoulou et al., 2009). In der vorliegenden Studie waren bei 77.3% (n= 34)

der Patientinnen eine diffuse Peritonealkarzinose und bei 47.7% (n= 21) der Patientinnen Aszites vorhanden. In Studien konnte weiterhin gezeigt werden, dass Patientinnen ohne oder mit nur geringem Aszites ein statistisch signifikant längeres Gesamtüberleben haben als Patientinnen mit Aszites > 500 ml (Ansell et al., 1993; Kuhn et al., 1993). Dies konnten wir mit unserer Studie nicht belegen. Mit $p= 0.644$ konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang hergestellt werden. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass in einer Akutsituation der Faktor Aszites in den Hintergrund tritt und dadurch nur noch sekundär ist. In unserem Patientenkollektiv hatten von insgesamt 20 Frauen mit Aszites 50% (10 Frauen) eine postoperative Komplikation.

4.5 Einfluss des Lymphknotenstatus

Auf Grund der akuten Situation, in der die Patientinnen operiert worden sind, wurde eine Lymphonodektomie nicht im eigentlichen Sinne durchgeführt, sondern nur im Rahmen der Tumor- und Darmresektion. Deswegen hat der Faktor des positiven Lymphknotenbefalls keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und ist in dieser Studie sekundär.

4.6 Einfluss des postoperativen Tumorrestes

Gegenwärtig wird der postoperative Tumorrest als der wichtigste prognostische Faktor auf das Überleben in einer primären wie auch Rezidivsituation gewertet. In der vorliegenden Studie war hingegen nicht die eigentliche Zytoreduktion Operationsindikation, sondern die Deeskalation einer akut lebensbedrohlichen Situation und eine damit verbundene Palliation. Es ist kein signifikanter Einfluss des postoperativen Tumorrestes erkennbar. Damit ist Hypothese 2a widerlegt. Anscheinend verliert sich der prognostische Wert dieses Faktors in einer akuten Situation mit lebensbedrohlicher intestinaler Verwicklung. Dies kann daran liegen, dass in solchen Situationen andere Faktoren, wie zum Beispiel immunologische Prozesse, eine größere Rolle spielen. In der palliativen Situation der Patientinnen unserer Studie konnte nur bei 3 (6.8%) eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden. In der einschlägigen Literatur wurde gezeigt, dass eine makroskopische Tumorfreiheit prognostisch

signifikant ist (Chi et al., 2001; Eisenkop et al., 1998; Kuhn et al., 1993), vor allem bei Patientinnen mit einem Rezidiv (Harter et al., 2006; 2009).

In dieser Rezidiv- oder fortgeschrittenen Erkrankungssituation stellt insbesondere eine diffuse Peritonealkarzinose eine chirurgische Herausforderung dar. Nicht selten ist diese auch eine Ursache des Ileusgeschehens. Das chirurgische Ziel stellt hier die Balance zwischen maximaler Radikalität, im Sinne der erreichbaren Tumorreduktion, und minimaler Belastung dar. Gerade im Rahmen einer Akutsituation ist eine möglichst geringe Belastung für die Patientinnen unerlässlich. Dies bedeutet zum einen die Operationszeit und zum anderen das Trauma so minimal wie möglich zu halten. Des Weiteren können sehr großflächige Deperitonealisierungen zu immunologischen Prozessen führen, die zum Beispiel eine vorhandene Sepsis der Patientinnen verschlimmern können. Eine Operation in einer Akutsituation mit Tumorreduktion erfordert aus den oben genannten Gründen ein spezialisiertes Team aus erfahrenen gynäkologischen Onkochirurgen und gegebenenfalls Viszeralchirurgen sowie eine qualifizierte intensivmedizinische Betreuung.

4.7 Einfluss des FIGO-Stadiums bei Erstdiagnose

Durch mehrere Analysen ist bekannt, dass das initiale FIGO-Stadium in der Rezidivchirurgie prognostisch nicht signifikant ist (Fotopoulou et al., 2011; Sehouli et al., 2010). Interessanterweise konnten wir aber zeigen, dass Patientinnen mit einem initialen FIGO-Stadium IV ein insgesamt schlechteres Outcome hatten als Patientinnen mit einem FIGO-Stadium I-III. Das FIGO-Stadium bei Erstdiagnose war der einzig prognostisch signifikante Einflussfaktor auf das Überleben. Dies stützt die Hypothese 2b. Als Ursache kommen dafür zwei Überlegungen in Betracht. Erstens kann dies auf der einen Seite ein Resultat der insgesamt schlechteren Prognose von Patientinnen mit FIGO IV sein, auf der anderen Seite kann es auch ein Zeichen von insgesamt stark reduzierten Ressourcen dieser Patientinnen mit Fernmetastasen sein. Aus diesem Grund sollte die Indikationsstellung eines solchen operativen Eingriffs bei Patientinnen mit einem FIGO IV Stadium sehr zurückhaltend gestellt und zusammen mit der daraus resultierenden Morbidität abgewogen werden.

4.8 Einfluss der postoperativen Morbidität und Mortalität

Die postoperative Komplikationsrate liegt in dieser Analyse bei 50.0% (n= 22). Diese hohe Rate darf jedoch nicht isoliert betrachtet werden. Sie muss im Rahmen der akuten, lebensbedrohlichen Notfallsituation gesehen werden, in welcher sich die Frauen befanden, als die Operation durchgeführt wurde. So liegt die Morbiditätsrate bei Operationen auf Grund einer Kolonperforation in der Literatur vergleichsweise bei 45.8% bis zu 62.8% (Bielecki et al., 2002). Dabei werden Mortalitätsraten zwischen 6.5% und 30% angegeben (Bielecki et al., 2002). Wird in einer Notfallsituation ein konservativer Behandlungsweg ohne Operation gewählt, kann die Mortalitätsrate auf bis zu 72% bei einer diffusen Peritonitis auf Grund einer Perforation steigen (Bielecki et al., 2002). Im Gegensatz dazu lag die Mortalitätsrate in unserer Studie nur bei 9.1% (n= 4). Es muss in einer akuten Notfallsituation also zwischen einer hohen Morbidität bei einer Operation und einer, im Vergleich zu einer konservativen Behandlung, niedrigen Mortalität abgewogen werden. In 86.4% (n= 38) der Fälle war ein akutes Ileusgeschehen Indikation für die Operation. Hier ist davon auszugehen, dass ein unbehandelter Ileus einen letalen Ausgang hat. In der Literatur sind die Daten für die postoperative Mortalität eines Ileus schwankend, werden aber abhängig vom betroffenen Darmsegment mit 5% bis 35% angegeben (Henne-Bruns and Löhnert, 2000). Bei den in die Studie eingeschlossenen Patientinnen lagen ausschließlich mechanische Ilei auf Grund des Tumorgeschehens vor, welche mit einer konservativen Therapie nicht mehr kurativ zu behandeln waren. Die Behandlung mittels Ablauf-PEG oder die Anlage eines Stomas sind in einer akuten Situation ohne Perforation des Darms eine Alternative. Diese für die Patientinnen schonenden Therapieoptionen bieten zwar eine symptomatische Therapie, aber erfordern eine Hospitalisierung mit einer intensiven klinischen Überwachung auf Grund der Begleiterscheinungen des Ileus, wie zum Beispiel der charakteristischen Hypokaliämie.

Weiterhin wurde in unserer Studie deutlich, dass postoperative Komplikationen keinen statistisch signifikanten Einfluss ($p= 0.853$) auf das Überleben haben. Es sei jedoch abschließend angemerkt, dass in Folge der geringen Anzahl (n= 44) der eingeschlossenen Patientinnen in dieser Studie bei gleichzeitig verhältnismäßig hohem Anteil von Komplikationen die mögliche Aussagekraft limitiert ist.

4.9 Kurzdarmsyndrom und Lebensqualität

Für eine Patientin bedeutet die Diagnose „Kurzdarmsyndrom“ eine erhebliche Umstellung des Alltags. So gilt für Patienten mit einem Kurzdarmsyndrom, dass sie mit großer Wahrscheinlichkeit ein Leben lang parenteral ernährt werden und eine Supportivtherapie benötigen. Zwar kann eine Adaptation des Darmes erfolgen, diese kann jedoch länger als 2 Jahre dauern, insbesondere unter Chemotherapie (Sehouli, 2012). Die parenterale Ernährung ist aber nur eines der behandlungsbedürftigen Probleme der Absorptionsstörung. Für die Patientin stehen häufig die Diarrhöen sowie das Stoma und die daraus folgende Belastung im sozialen Bereich im Vordergrund. So ist durch die häufige Stuhlfrequenz ein ständiger Wechsel des Stomabeutels nötig, was ein unabhängiges Leben stark einschränken kann. Des Weiteren wird eine Aufteilung des Essens in mindestens 7 Mahlzeiten empfohlen sowie eine Stunde Karenz von Flüssigkeitsaufnahme vor und nach der Mahlzeit (Sehouli, 2012). Daraus resultieren ein erheblicher Zeitaufwand für die Patientinnen und eine Einschränkung der Tagesgestaltung. Auch die Unsicherheit, ob ein Geruch vom Stoma ausgeht, kann Patientinnen soziale Kontakte erschweren. Aber auch aus medizinischer Sicht ist eine parenterale Ernährung mit Risiken verbunden. Bei regelmäßigen Kontrolluntersuchungen sollte ein besonderes Augenmerk auf die Elektrolyte, Vitamine und die Nierenparameter gelegt werden (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, 2008). Zu den Komplikationen einer parenteralen Ernährung zählen das Refeeding-Syndrom, Hyperglykämien, Hypertriglyzeridämien, Hepatopathien und Katheterinfektionen (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, 2008). Für diese Komplikationen sind unterschiedliche Zeiträume bis zum Auftreten zu erwarten. So zählt das Refeeding-Syndrom zu den frühen Komplikationen, welches auch bei einer kurzen parenteralen Ernährung im Krankenhaus auftreten kann, besonders nach längerer Zeit der Mangelernährung (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, 2008). Hyperglykämien und –Triglyzeridämien sind Phänomene, die sowohl bei einer kurzfristigen als auch langfristigen parenteralen Ernährung auftreten können (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, 2008). Die hepatischen Komplikationen, wie Cholestase, Cholelithiasis, Osteomalazie, Steatosis hepatis und Steatohepatitis, treten meist erst nach Wochen bis hin zu Jahren nach Beginn einer parenteralen Ernährung auf (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, 2008). Die Komplikationen und besonderen physischen sowie psychischen Voraussetzungen der Patientinnen machen

eine spezialisierte Betreuung unabdingbar. Zum einen erfordert es eine ärztliche Betreuung, die nicht nur mit dem Krankheitsbild des Kurzdarmsyndroms vertraut ist, sondern auch eine herausragende Kenntnis im Bezug auf parenterale Ernährung hat. Das multiprofessionelle Team sollte durch eine geeignete Diätassistenz und eine ausgebildete Stoma-Schwester ergänzt werden. Kommt für die Patientin eine parenterale Ernährung zu Hause in Betracht, so wird zusätzlich noch ein Pflegedienst mit Kenntnissen der parenteralen Ernährung nötig. Diese Komplexität und professionelle Betreuung kann nicht jedes Krankenhaus bieten und setzt eine Therapie in einem spezialisierten Zentrum voraus. Eine weitere Studie zur prospektiven Erfassung und systematischen Analyse der postoperativen Lebensqualität ist geplant.

Carlsson et al. (2003) untersuchten in ihrer Studie die Lebensqualität von Patienten mit einem Kurzdarmsyndrom. Zwar wurden Patienten mit einer malignen Erkrankung ausgeschlossen, dennoch zeigt die Studie deutlich die verminderte Lebensqualität mit einem Kurzdarmsyndrom (Carlsson et al., 2003). In der Studie wird auch deutlich, dass eine parenterale Ernährung einen größeren Einfluss auf einen Verlust der Lebensqualität hat als ein Stoma (Carlsson et al., 2003). Besonders die Möglichkeit arbeiten zu gehen hatte einen positiven Effekt auf die Lebensqualität (Carlsson et al., 2003). Als ein Rückschluss kann damit darauf geschlossen werden, dass die Patientinnen unserer Studie eine größere Beeinträchtigung der Lebensqualität haben müssten, da ihnen auf Grund der terminalen Erkrankungssituation das Arbeiten nicht mehr möglich war. In einer terminalen Erkrankungssituation sollten eine genaue Abwägung der Optionen stattfinden und besondere Rücksicht auf die Erwartungen und Hoffnungen der Patientin gelegt werden. Zwar kann eine Operation eine Verlängerung des Lebens bedeuten, doch sollte der Patientin klar aufgeführt werden mit welchen Konsequenzen diese Operation verbunden ist. Eine ausführliche Aufklärung und Beratung der Patientin sowie die Gewährleistung einer interdisziplinären postoperativen Versorgung sind unabdingbar.

4.10 Liegezeit und Ort des Sterbens

Der Median an Tagen im Krankenhaus lag in dieser Studie bei 24 Tagen (Variationsbreite: 10–76). Davon verbrachten die Patientinnen im Mittel 2 Tage auf der Intensivstation (Variationsbreite: 0–31). Dies ist nicht nur eine extreme Belastung für die

Patientin, sondern auch mit hohen Kosten verbunden. Laut Ärzteblatt (2004) belaufen sich die Kosten für ein Bett auf der Intensivstation auf 1400 Euro pro Tag (Clade, 2004). Dagegen stehen nur durchschnittlich 200 Euro pro Tag auf einer peripheren Station (Clade, 2004). Hinzu kommen die Kosten für die parenterale Ernährung. Die Therapiekosten liegen dabei pro Infusionsbeutel zwischen 100 und 500 Euro (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, 2008). Weiterhin benötigen einige Patientinnen zu Hause einen Pflegedienst, der die Anlage der Nährlösung übernimmt. Diese aufwändige Therapie macht deutlich, dass ein multiprofessionelles Team von Nöten ist. Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. besteht kein Konsens darüber, ob präfinale Patienten von einer parenteralen Ernährung zu Hause profitieren (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, 2008). Aber gerade in einer solchen Situation sollte besondere Rücksicht auf den Wunsch der Patientin gelegt werden, um eine möglichst gute Lebensqualität zu erreichen. Für viele Patientinnen ist dies eng mit dem Beisammensein mit ihren Familienangehörigen verbunden. In unserer Studie konnten so 15 Frauen (37.5%) zu Hause versterben, während 25 Frauen (62.5%) im Krankenhaus oder Hospiz verstarben. Dies macht deutlich, wie wichtig eine psychosoziale Betreuung und eine gute Versorgung für die parenterale Heimernährung ist. Es ist daher eine gute Zusammenarbeit in multidisziplinären Teams aus Ernährungsspezialisten, Gastroenterologen, Diätassistenten und Onkopsychologen unabdingbar.

4.11 Diskussion der Klinischen Relevanz

Da es aktuell noch keine Screening-Untersuchungen für das Ovarialkarzinom gibt, wird die Diagnose meist in einem fortgeschrittenem FIGO-Stadium gestellt (Sehouli, 2012). Aus klinischen Studien ist bekannt, dass nur ein radikales Vorgehen einen prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (Fotopoulou et al., 2011; Sehouli et al., 2010). Dies hat einen Trend zur immer stärker werdenden Radikalität der Therapien zur Folge. Eine Frage, die dabei aufkommt, ist die Verträglichkeit für die Patientinnen und die damit verbundene Vertretbarkeit der Radikaloperationen. In der vorliegenden Studie haben wir nun das chirurgische und klinische Outcome ultraradikaler Operationen in einer fortgeschrittenen Primär- oder Rezidiv- Akutsituation mit intestinalen Komplikationen untersucht. Mit der vorliegenden Studie konnten wir

zeigen, dass eine Operation in einer lebensbedrohlichen Akutsituation auf Grund von intestinalen Komplikationen bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom möglich ist. In einzelnen Fällen konnte sogar eine Verlängerung der Lebenszeit erreicht werden. Eine umfassende Aufklärung der Patientinnen über die Risiken und möglichen Folgen ist unabdingbar und es sollte besonderer Wert auf die Wünsche und Erwartungen der Patientinnen gelegt werden. Umso wichtiger ist im Anschluss ein solides Netzwerk als Unterstützung für die parenterale Ernährung zu Hause, um solch einen radikalen Eingriff durchführen zu können. Die Ergebnisse unserer Studie sollen als Unterstützung für die Beratung von Patientinnen in einer fortgeschrittenen Erkrankungssituation dienen.

Literaturverzeichnis

Ansell SM, Rapoport BL, Falkson G, Raats JI, Moeken CM. Survival determinants in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;50(2):215–220.

Baltzer J. Klassifikation maligner Tumoren der weiblichen Genitalorgane. 1. Auflage Heidelberg, Deutschland: Springer-Verlag, 2005.

Bielecki K, Kamiński P, Klukowski M. Large bowel perforation: morbidity and mortality. *Tech Coloproctol* 2002;6(3):177–182.

Braicu E, Sehouli J, Richter R, Pietzner K, Denkert C, Fotopoulou C. Role of histological type on surgical outcome and survival following radical primary tumour debulking of epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers. *Br J Cancer* 2011;105(12):1818–1824.

Buchman AL. Etiology and initial management of short bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006;130(2 Suppl 1):S5-S15.

Burges A, Wimberger P, Kümper C, et al. Effective relief of malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer by a trifunctional anti-EpCAM x anti-CD3 antibody: a phase I/II study. *Clin Cancer Res* 2007;13(13):3899–3905.

Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(24):2519-2529.

Carlsson E, Bosaeus I, Nordgren S. Quality of life and concerns in patients with short bowel syndrome. *Clin Nutr* 2003;22(5):445–452.

Chi DS, Liao JB, Leon LF, et al. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;82(3):532–537.

Clade H. Krankenhaus-Management: Kompetenzzentren sind zukunftsträchtig. *Dtsch Arztebl International* 2004;101(41):A-2724-.

Clark TG, Stewart ME, Altman DG, Gabra H, Smyth JF. A prognostic model for ovarian cancer. *Br J Cancer* 2001;85(7):944-52.

Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin. DGEM-Leitlinien enterale und parenterale Ernährung: 18 Tabellen. 1. Auflage Stuttgart, Deutschland: Thieme, 2008.

Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115(6):1234–1244.

Edmondson RJ, Monaghan JM. The epidemiology of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(6):423–429.

Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998;69(2):103–108.

Fanfani F, Fagotti A, Salerno MG, et al. Elderly and very elderly advanced ovarian cancer patients: Does the age influence the surgical management? *Eur J Surg Oncol* 2012;38(12):1204–1210.

Fotopoulou C. Aktuelle Aspekte der operativen Therapie des epithelialen Ovarialkarzinoms. Habilitationsschrift, Berlin 2010.

Fotopoulou C, Karavas A, Trappe R, Chekerov R, Lichtenegger W, Sehouli J. Venous thromboembolism in recurrent ovarian cancer-patients: A systematic evaluation of the North-Eastern German Society of Gynaecologic Oncology Ovarian Cancer Study Group (NOGGO). *Thromb Res* 2009;124(5):531–535.

Fotopoulou C, Richter R, Braicu IE, et al. Clinical outcome of tertiary surgical cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18(1):49–57.

Green A, Purdie D, Bain C, et al. Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. Survey of Women's Health Study Group. *Int J Cancer* 1997;71(6):948–951.

Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ* 2009;339(aug25 2):b2998.

Harter P, Du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann. Surg Oncol* 2006;13(12):1702–1710.

Harter P, Hahmann M, Lueck HJ, et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009;16(5):1324–1330.

Havrilesky L, Darcy KM, Hamdan H, et al. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003;21(20):3814–3825.

Henne-Bruns D (ed.). *Chirurgie: 230 Tabellen. 2. Auflage* Stuttgart, Deutschland: Thieme, 2003.

Henne-Bruns D, Löhnert M. Aktueller Stand zur Diagnostik und nichtoperativen Therapie des Dünndarmileus. *Chirurg* 2000;71(5):503–509.

Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19(1):3–10.

Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *Mol Cell Proteomics* 2004;3(4):355–366.

Jauch K, Mutschler W, Wichmann MW (eds.). *Chirurgie Basisweiterbildung: In 99 Schritten durch den Common Trunk ; mit 155 Tabellen. 1. Auflage* Heidelberg, Deutschland: Springer-Verlag, 2007.

Karst AM, Drapkin R. The new face of ovarian cancer modeling: better prospects for detection and treatment. *F1000 Med Rep* 2011;3:22.

Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1997;66(3):683–706.

Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22(3):321–336.

Küchler T, Flechtner H, Herschbach P. Grundlagen der Lebensqualitätsmessung. [November 23, 2012]; Available from: http://www.uni-kiel.de/qol-center/Homepage%20RZLQ/Grundl_LQmess.php.

Kuhn W, Jänicke F, Pache L, et al. Entwicklungen in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms FIGO III. Geburtshilfe Frauenheilkd 1993;53(5):293–302.

Kurkchubasche AG, Rowe MI, Smith SD. Adaptation in short-bowel syndrome: reassessing old limits. J Pediatr Surg 1993;28(8):1069–1071.

Kurman RJ, Shih I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol 2010;34(3):433–443.

Laky B, Janda M, Bauer J, Vavra C, Cleghorn G, Obermair A. Malnutrition among gynaecological cancer patients. Eur J Clin Nutr 2007;61(5):642–646.

Leiss O. Diätetische und medikamentöse Therapie des Kurzdarmsyndroms. Z Gastroenterol 2005;43(7):661–675.

Mury D, Woelber L, Jung S, et al. Prognostic and predictive relevance of CA-125 at primary surgery of ovarian cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2011;137(7):1131–1137.

Renneberg B, Hammelstein P. Gesundheitspsychologie. 1. Auflage Heidelberg, Deutschland: Springer-Verlag, 2006.

Ripamonti C, Bruera E. Palliative management of malignant bowel obstruction. Int J Gynecol Cancer 2002;12(2):135–143.

Robert Koch-Institut (ed.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (ed.). Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends. 8. Auflage Berlin, Deutschland: 2012.

Rossi AC, Di Vagno G, Cormio G, et al. A retrospective study of preoperative CA 125 levels in 82 patients with ovarian cancer. Arch Gynecol Obstet 2004;269(4):263–265.

Sehouli J (ed.). Multimodales Management des Ovarialkarzinoms. 2. Auflage Bremen, Deutschland: Uni-Med-Verlag, 2012.

Sehouli J, Könsgen D, Mustea A, et al. "IMO"--Intraoperatives Mapping des Ovarialkarzinoms. Zentralbl Gynakol 2003;125(3-4):129–135.

Sehouli J, Senyuva F, Fotopoulou C, et al. Intra-abdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer. J Surg Oncol 2009;99(7):424-7.

Sehouli J, Richter R, Braicu EI, et al. Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients. *J Surg Oncol* 2010;102(6):656–662.

Sharma S, Driscoll D, Odunsi K, Venkatadri A, Lele S. Safety and efficacy of cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer in elderly and high-risk surgical patients. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(6):2077–2082.

Shih I, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004;164(5):1511–1518.

Stauber M, Weyerstahl T (eds.). *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. Auflage Stuttgart, Deutschland: Thieme, 2007.

Vaughan S, Coward JI, Bast RC, et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nat Rev Cancer* 2011;11(10):719–725.

Verri E, Guglielmini P, Puntoni M, et al. HER2/neu oncoprotein overexpression in epithelial ovarian cancer: evaluation of its prevalence and prognostic significance. Clinical study. *Oncology* 2005;68(2-3):154–161.

Watson P, Vasen HFA, Mecklin J, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123(2):444–449.

Wittekind Ch, Meyer HJ (eds.). (International Union Against Cancer [UICC]) *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage Weinheim, Deutschland: Wiley-Blackwell, 2011.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sara-Lea Kwee, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Chirurgisches und klinisches Outcome von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Salvage Operationen wegen intestinalen Komplikationen mit daraus resultierendem Kurzdarmsyndrom 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 den ausgewählten Publikationen 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

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Sara-Lea Kwee hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Fotopoulou C, Braicu E, Kwee S-L et al., Salvage en-bloc intestinal resection with short bowel syndrome in the palliative setting of highly advanced ovarian cancer, International Journal of Gynecological Cancer, 2013

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen): Datenerhebung, Datenauswertung, Dateninterpretation

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Fotopoulou C, Braicu E, Kwee S-L et al. Salvage en-bloc intestinal resections with short bowel syndrome in the palliative setting of highly advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013; in press.

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Frau PD. Dr. med. Christina Fotopoulou, sowohl für das Überlassen des Themas, als auch ihre wissenschaftliche Betreuung, Unterstützung und Ihren fachlichen Rat.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Dr. Rolf Richter für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Für Ihre geduldige Beratung bei meinen vielfältigen formalen Anliegen danke ich Frau Prof. Elke van der Meer.

Einen besonderer Dank widme ich meiner Familie und Freunden, die mich nicht nur in der Zeit der Promotion immer unterstützt, ermutigt und aufgefangen haben.

Im Besonderen möchte ich meinen Eltern Daniela und Dirk Kwee danken, die mir diesen Weg ermöglicht haben und immer ein offenes Ohr und einen Rat für mich hatten sowie mir liebevolle Unterstützung und Rückhalt in allen Lebenslagen zu teil werden ließen.

Ich danke Sebastian van der Meer für seine Ermutigungen, Ansporn, Verständnis, immerwährenden Zuspruch und sein Vertrauen in mich. Ohne ihn hätten viele Hürden noch höher ausgesehen.