

Aus dem Helios Klinikum Berlin Buch

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Onkologische Chirurgie

DISSERTATION

Retrospektive Analyse von Zwei Schritt-Ansatz (Two Step Approach) der zytoreduktiven Chirurgie (CRS) und der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) bei Patienten mit Peritonealkarzinose.

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von

Masuod Yousefzada

aus Kabul

Datum der Promotion: 23.06.2019

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract	5
2. Abstrakt	6
3. Einleitung	8
3.1. Peritonealkarzinose.....	8
3.1.1. Primäre Peritonealkarzinose.....	9
3.1.2. Sekundäre Peritonealkarzinose.....	9
3.1.3. Diagnostische Möglichkeiten.....	10
3.1.4. Therapeutische Möglichkeiten.....	11
3.1.5. Die Ergebnisse der konventionellen Therapien.....	11
3.1.6. Cyto reduktive Chirurgie in Kombination mit HIPEC.....	11
3.1.7. Medikamente bei der HIPEC.....	12
3.1.8. Vorteile einer regionalen Chemotherapie.....	13
4. Fragestellung	14
5. Material und Methoden	15
5.1. Patienten.....	15
5.2. Zytoreduktive Chirurgie.....	16
5.3. Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC).....	17
5.4. Medikamente bei der HIPEC.....	18
5.5. Postoperativer Verlauf.....	19
5.6. Statistik.....	19
6. Ergebnisse	21
6.1. Geschlechtsverteilung.....	22
6.2. Behandelte Tumoren.....	23
6.3. Die chirurgischen Eingriffe.....	24
6.4. Selektion und Indikation.....	24
6.4.1. Einschlusskriterien:.....	25
6.4.2. Ausschlusskriterien:.....	25
6.5. Peritoneal Cancer Index.....	26

6.6.	Ergebnisse des Two-Step-Approach.....	28
6.6.1.	Therapieabbruch.....	28
6.6.2.	Krankenhausaufenthalt.....	28
6.6.3.	Operationsausmaß.....	28
6.6.4.	Dauer der OP und HIPEC.....	29
6.6.5.	Abstand zwischen OP und HIPEC.....	31
6.6.6.	Komplikationen.....	31
6.6.7.	Follow up.....	33
6.6.8.	Vorgehen bei Rezidiv.....	33
6.6.9.	Mittlere Überlebensdauer.....	34
6.7.	Ergebnisse des One-Step-Approach.....	35
6.7.1.	Krankenhausaufenthalt.....	35
6.7.2.	Operationsausmaß.....	35
6.7.3.	Dauer der OP und HIPEC.....	37
6.7.4.	Komplikationen.....	37
6.7.5.	Follow Up.....	39
6.7.6.	Mittlere Überlebensdauer.....	39
6.8.	Ergebnisse der statischen Analyse der Komplikationen.....	40
7.	Diskussion.....	42
7.1.	Komplikationen.....	43
7.2.	Mortalität.....	46
7.3.	Mittlere Überlebenszeit.....	46
7.4.	Intensivstation- und Krankenhausaufenthalt.....	50
7.5.	Methodenkritik.....	51
8.	Zusammenfassung.....	52
9.	Abkürzungsverzeichnis.....	54
10.	Literaturverzeichnis.....	56

Abstract

BACKGROUND: Patients with peritoneal surface malignancy have a poor prognosis. Median survival is only a few months if untreated and the benefit of palliative systemic chemotherapy is limited. Carefully selected patients with peritoneal surface malignancy (PSM) can have a better prognosis if they are treated with cytoreductive surgery (CRS) in combination with heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). HIPEC can be applied directly after CRS or as a delayed procedure. In this study, we investigated the feasibility of delayed HIPEC, 5-7 days after CRS.

METHODS: A total of 55 eligible patients with PSM were included in this study. 45 patients with PSM underwent CRS and a delayed HIPEC. In these cases, HIPEC was performed with mitomycin, cisplatin and hyperthermia 5-7 days after cytoreductive surgery. This delayed procedure is called "Two Step Approach". On another ten patients, HIPEC was performed immediately after CRS ("One Step Approach"). Feasibility, perioperative complications and toxicity were analyzed.

RESULTS: The two-step approach was successfully completed on 43 of 45 patients. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C and cisplatin (40-42 °C) was performed five days after CRS. In 2 cases, HIPEC could not be applied due to complications (pancreatic fistula and retroperitoneal edema) discovered during the second procedure. In this series, 28 patients suffered from minor and 16 patients from major surgical complications while treated with HIPEC (62.0 vs. 35.5 %). Median stay in the intensive care unit was 10 days (range 2-31), the mean hospitalization time was 20 days (range 10-59). No mortality resulted in this series. The one-step approach could be performed on 10 patients. Here, 6 patients experienced minor and 3 patients major surgical complications while treated with HIPEC (60.0 vs. 30.0 %). Median stay in the intensive care unit was 3 days (range 1-7) while mean hospitalization time was 22 days (range 10-35). No mortality resulted in this series either.

CONCLUSION: Postponement of HIPEC after CRS (two-step approach) appears to be as practicable and effective as a one-step approach. Analysis of morbidity and mortality showed no significant difference to the one-step approach as reported in literature. The results of this analysis must be interpreted with caution because of its retrospective nature and the limited number of patients in this study. A two-step approach is an alternative option for patients who had to discontinue a one-step approach due to unpredictable intraoperative complications.

Abstrakt

Einleitung: Patienten mit Peritonealkarzinose haben eine schlechte Prognose. Das mediane Überleben beträgt unbehandelt nur Monate. Von einer palliativ-systemischen Therapie können diese Patienten nur eingeschränkt profitieren. Ein selektives Patientengut mit Peritonealkarzinose kann eine bessere Prognose erreichen, wenn es mit zytoreduktiver Chirurgie (CRS) und mit hyperthermer Chemotherapie (HIPEC) behandelt wird. Die HIPEC wird üblicherweise direkt nach der CRS appliziert (One-Step-Approach) oder sie kann in einem Intervall nach der CRS angewandt werden (Two-Step-Approach). Wir untersuchten die Machbarkeit des Two-Step-Approach und die Durchführung der HIPEC 5-7 Tage nach der CRS.

Methodik: In diese Studie wurden 55 ausgewählte Patienten mit primärer oder sekundärer Peritonealkarzinose einbezogen. Die Therapie wurde bei 45 Patienten als Two-Step-Approach mit einem Intervall von 5 Tagen zwischen cytoreduktiver Chirurgie und HIPEC durchgeführt, bei weiteren 10 Patienten erfolgten sowohl CRS als auch HIPEC als One-Step-Approach am gleichen Tag.

Ergebnisse: Der geplante Two-Step-Approach wurde bei 43 der 45 Patienten (95,5 %) abgeschlossen. Bei zwei Patienten wurden während der Relaparotomie größere Komplikationen (Pankreasfistel bzw. retroperitoneale Ödeme) gefunden, folglich wurden bei beiden Patienten auf die HIPEC verzichtet. 28 Patienten zeigten kleinere, 16 größere Komplikationen (62 bzw. 35,5 %). Die mittlere Krankenhausverweildauer betrug 20 Tage (Spanne: 10-59 Tage). Der Aufenthalt auf der Intensivstation betrug im Durchschnitt 10 Tage (Spanne: 2-31 Tage). Bei allen 10 Patienten im One Step Approach wurde die Therapie mit CRS und HIPEC (100 %) abgeschlossen. Es traten kleinere Komplikationen bei 6 Patienten (60 %) und schwerwiegende Komplikationen bei 3 Patienten (30 %) auf. Die mittlere Krankenhausverweildauer betrug 22 Tage (Spanne:10-35 Tage). Der Aufenthalt auf der Intensivstation betrug im Durchschnitt 3 Tage (Spanne: 1-7 Tage). Es kam in keiner der beiden Gruppen zu einem Todesfall während des Krankenhausaufenthalts (Mortalität 0 %).

Schlussfolgerung: Die Studie legt nahe, dass die Durchführung der HIPEC nach CRS in einem Two-Step-Approach möglich ist. Zu einer wesentlichen Reduktion der Komplikationsrate kam es durch den zweizeitigen Therapieansatz nicht, jedoch verzeichneten wir keine Mortalität. Der Aussagewert dieser Analyse ist wegen der retrospektiven Natur und wegen der begrenzten

Anzahl der Patienten begrenzt. Der Two-Step-Approach erscheint als eine Therapieoption insbesondere bei Patienten, bei denen während der zytoreduktiven Therapie Komplikationen auftraten. Weitere prospektive Studien sind notwendig, um den Stellenwert eines Two-Step-Approach als Alternative zum One-Step-Approach zu evaluieren.

Einleitung

Peritonealkarzinose

Die Infiltration des Peritoneums durch maligne Tumorzellen nennt man Peritonealkarzinose. Diese Infiltration geht nur sehr selten vom Peritoneum selber aus, sondern ist in der Regel die Folge eines Krebsleidens anderer, meist im Bauchraum gelegener, bösartiger Tumoren.¹ Die Infiltration kann auf einzelne Abschnitte oder auf das gesamte Peritoneum ausgedehnt auftreten. Eine Peritonealkarzinose ist immer Ausdruck eines fortgeschrittenen Krebsleidens und geht mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung einher. Untersuchungen haben gezeigt, dass sich bei 15-30 % aller Fälle mit kolorektalem Karzinom im weiteren Verlauf eine Peritonealkarzinose entwickelt, während bei 8 % aller Erkrankungen die Peritonealkarzinose bereits bei der Diagnose des Primärtumors besteht.² Beim Magenkarzinom entwickeln ca. 20 %³ und beim Ovarialkarzinom bis zu 60 % der Patienten eine Peritonealkarzinose⁴. Trotz zahlreicher Fortschritte in der Chemotherapie bleibt die Behandlung der Peritonealkarzinose eine besondere Herausforderung für die Onkologie.⁵ Früher wurde die systemische Chemotherapie bei Peritonealkarzinose für palliative Zwecke angewendet. Eine relativ neue Therapiemethode, die aus der chirurgischen Resektion der intraabdominellen Tumormasse in Kombination mit einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) besteht, bietet im multimodalen Konzept eine mögliche Alternative zur alleinigen systemischen Chemotherapie.

Voran geht der HIPEC die zytoreduktive Chirurgie, womit eine komplette chirurgische Entfernung der Tumormasse im Abdomen angestrebt wird. In vielen Kliniken wird HIPEC direkt nach zytoreduktiver Chirurgie angewendet, was als One-Step-Approach bekannt ist. In unserer Studie wurden die Morbidität, Mortalität und Vorteile eines zweizeitigen Vorgehens (Two-Step-Approach) evaluiert. In diesem Ansatz wird die HIPEC-Therapie erst fünf Tage nach zytoreduktiver Chirurgie angewendet.⁶

Primäre Peritonealkarzinose

Die primäre Peritonealkarzinose des Peritoneums ist eine sehr seltene Erkrankung. Der bekannteste Tumor ist das Mesotheliom. Seine Inzidenz liegt bei nur 1 bis 40 Fällen pro 1 Million Einwohner mit einer höheren Inzidenz in Industriestaaten.^{7, 8} Dieses ändert sich in Abhängigkeit einer möglichen Asbestexposition einer Kohorte. Noch seltener sind primäre Lymphome und primäre serös papilläre Karzinome. Das Adenokarzinom des Peritoneums und das papilläre seröse Peritonealkarzinom sind weitere seltene Primärtumore des Peritoneums.⁹

Primäre peritoneale Malignome

- primäres seröses Peritonealkarzinom
- peritoneales Mesotheliom
- Adenokarzinom des Peritoneums
- primäre Lymphome des Peritoneums

Sekundäre Peritonealkarzinose

Zu den am häufigsten in das Bauchfell metastasierenden soliden Tumoren gehören Tumore des Gastrointestinaltrakts und der Eierstockkrebs. Epidemiologische Daten über die Häufigkeit einer solchen Metastasierung sind selten.¹⁰ Etwa 15-30 % aller Patienten mit einem kolorektalen Karzinom sind von einer Peritonealkarzinose betroffen, entsprechend einer Zahl von 8000 – 10.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Von einer solchen Metastasierungsform sind etwa 6000 Patientinnen mit Ovarialkarzinom pro Jahr in Deutschland betroffen. Zusammen mit den eher seltenen Tumorarten wie dem muzinösen Appendixkarzinom oder dem primären Peritonealmesotheliom ergibt sich eine Inzidenz von jährlich etwa 20.000 Neuerkrankungen in Deutschland.¹¹ Die Häufigkeit einer Peritonealkarzinose bei Pankreaskarzinom wurde mit 9% beobachtet.¹² Eine Peritonealkarzinose kann bei ca. 20 % der Magenkarzinompatienten während einer Exploration bei kurativer Resektion nachgewiesen werden.

Sekundäre Peritonealkarzinose bei:

- Magenkarzinom
- Kolorektales Karzinom
- Appendixkarzinom
- Pseudomyxoma peritonei
- Pankreastumor
- Ovarialkarzinom
- Gebärmutterkrebs
- Mammakarzinom

Klassifikation der sekundären Peritonealkarzinose nach Malignitätsgrad:

o niedrig maligne: muzinöse Adenokarzinose Appendix

- DPAM disseminierte peritoneale Adenomuzinose

o mittel maligne: Ovarialtumoren

- PMCA peritoneale muzinöse Adenokarzinose

o hoch maligne: Adenokarzinom Kolon, Magen, Pankreas¹³

Diagnostische Möglichkeiten

Klinische Angaben sind bei der Diagnose der Peritonealkarzinose nicht immer hilfreich.¹⁴ Bei vorhandenem Aszites kann die Zytologie des Punktats wichtige Hinweise erbringen, wobei die konventionelle lichtmikroskopische Zytologie nur eine begrenzte Sensitivität aufweist. Die Immunzytologie und vor allem die RT-PCR-Bestimmung von Markern wie Cytokeratin 20, CEA oder Survivin können die Sensitivität erhöhen. Die Diagnose basiert insbesondere auf der Computertomographie Abdomen und Becken mit intravenöser, oraler und rektaler Kontrastierung, ergänzend meist ein Thorax-CT zum Erfassen extraabdomineller Metastasierung, sowie der Magnetresonanztomographie oder, in Ausnahmefällen, der Positronenemissionstomographie (PET-CT). Letztere insbesondere, um weitere hämatogene oder extraabdominelle Metastasen auszuschließen. Trotz verbesserter Technik bleiben sowohl die Spezifität als auch die Sensitivität eingeschränkt, vor allem weil kleinknotige Veränderungen kaum nachgewiesen werden können. In vielen Fällen kann eine diagnostische Laparoskopie zur genaueren Beurteilung der intraperitonealen Tumordissemination oder histologischen Sicherung (bei Verdacht auf Peritonealkarzinose) hilfreich sein.¹⁵

Therapeutische Möglichkeiten

Die Ergebnisse der konventionellen Therapien

Patienten mit Peritonealkarzinose oder primären peritonealen Tumoren, d. h. Mesotheliom oder Pseudomyxoma peritonei (Disseminierte Peritoneale Adenomucinosi, (DPAM), Peritonealen Muzinöse Karzinomatose (PMCA)), haben weiterhin eine schlechte Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 3-7 Monaten^{16, 17}. Auch die Verfügbarkeit einer größeren Auswahl von verschiedenen Chemotherapeutika hat nur einen geringen Einfluss auf die mediane Überlebenszeit von Patienten mit isolierten peritonealen Malignomen. In der französischen EVOCAPE-I-Studie mit 370 Patienten lag die mittlere Überlebenszeit der 118 Patienten mit kolorektalen Karzinomen und Peritonealkarzinose bei 6,9 und das mediane Überleben bei 5,2 Monaten.¹⁸ Mahteme et al. verglichen 18 Patienten mit Zytoreduktion und intraperitonealer Chemotherapie mit einer Kontrollgruppe von 18 Patienten mit alleiniger systemischer Chemotherapie. Das mediane Überleben lag bei 32 Monaten in der Therapiegruppe im Vergleich zu 14 Monaten in der Kontrollgruppe. Die 2-Jahres-Überlebensraten betragen 60 % und 10 %, die 5-Jahres-Überlebensraten 28 % und 5 %.¹⁹ Eine systemische Chemotherapie greift bei diesem Krankheitsbild nur schwach, der Tumor spricht nur selten darauf an. Die Chirurgie wurde überwiegend als palliativer Ansatz zur Vermeidung oder Behandlung von Komplikationen wie akutem Darmverschluss, konservativ nicht stillbarer Blutung im Bauchraum usw. eingesetzt.

Cytoreduktive Chirurgie in Kombination mit HIPEC

In den 1980er Jahren entwickelten Sugarbaker et al. einen neuen multimodalen Ansatz. Sie kombinierten die zytoreduktive Operation mit einer intraperitonealen Chemotherapie und schufen somit eine neue Option für die Therapie der isolierten Peritonealkarzinose.²⁰ Die Therapie umfasst eine makroskopisch komplette zytoreduktive Operation (CRS) mit Peritonektomie, ggf. multiviszeraler Resektion und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC). Bei der HIPEC wird der Bauchraum mit hochdosierten Chemotherapeutika perfundiert. Durch eine intraperitoneale Applikation ist ein effizienterer Vorort-Einsatz gewährleistet. Die Hyperthermie wirkt hierbei einerseits tumortoxisch und

potenziert gleichzeitig den therapeutischen Effekt der verabreichten Medikamente. Je nach angewendetem Chemotherapeutikum wird eine Temperatur von 41 - 43 °C empfohlen.²¹ Die Dauer der intraabdominellen Perfusion liegt je nach gewählter Temperatur zwischen 40 und 60 Minuten. Als Chemotherapeutikum kommen Mitomycin C, Doxorubicin und Cisplatin zum Einsatz.²² Für die Perfusion kann das Abdomen als geschlossenes oder als offenes System verwendet werden. Dieses neue Vorgehen erwies sich effektiv für ein Downstaging und führte zur Verbesserung der Überlebensrate von ausgewählten Patienten. Es war jedoch auch mit einer erhöhten relevanten postoperativen Morbidität^{23, 24, 25} verbunden. Mehrere Autoren haben eine Verbesserung der Überlebensrate im Vergleich zur palliativen Chemotherapie^{26,27} berichtet. Verwaal et al. zeigten in einer randomisierten Studie bei Patienten mit Peritonealkarzinose bei Darmkrebs eine signifikante Verbesserung der Überlebensrate von 12,3 auf 22,3 Monate.^{28,29} CRS und HIPEC sind als One-Step-Approach durchgeführt worden und zeigten durch die Kombination von ausgedehnten Operationen und Chemotherapie eine relevante postoperative Morbidität (30-50 %) und Mortalität (3-5 %).³⁰

Medikamente bei der HIPEC

Die Chemoperfusion zeigt eine bemerkenswerte Entwicklung, seit HIPEC erstmals versucht wurde.³¹ Die Vorteile der intraperitonealen Verabreichung von antineoplastischen Arzneimitteln sind vielfältig. Hyperthermie verstärkt die zelluläre Penetration des Arzneimittels und erhöht synergetisch die Zytotoxizität. Darüber hinaus tritt eine Stase der Mikrozirkulation in neoplastischen Zellen ein, während normale Zellen eine erhöhte Mikrozirkulation erfahren.

Zusätzlich kommt es zum selektiven Anstieg von Milchsäure und einer Senkung des pH-Wertes, welcher natürlicherweise die Apoptose der malignen Zellen hervorruft.³² So hohe Arzneimittelkonzentrationen können nur auf diesem Weg, nicht aber durch intravenöse Chemotherapie erreicht werden. Außerdem werden teilweise systemische Toxizitäten vermieden.

Mitomycin und platinhaltige Chemotherapeutika sind die Bestandteile von HIPEC und Vergleiche ihrer Wirksamkeiten haben widersprüchliche Ergebnisse hervorgebracht.^{33,34}

Eine multizentrische retrospektive Untersuchung zeigte, dass die Durchführung von HIPEC mit Oxaliplatin und Mitomycin eine bessere Überlebensrate aufweist als eine Therapie, die allein mit Oxaliplatin bei Patienten mit kolorektalem Karzinom durchgeführt wird.³⁵ Jedoch fanden

wir in einer anderen Vergleichskohortenstudie keinen Unterschied in der Überlebensrate. Beide Studien beschränkten sich auf Patienten mit vollständiger Zytoreduktion.³⁶

Glockzin et al.³⁷ verglichen bidirektionale Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte HIPEC und fanden keine Unterschiede in den Raten von Morbidität und Toxizität. Jedoch konnte eine Überlegenheit von Oxaliplatin bezüglich des positiven Überlebenstrends nach einem 3-jährigen Follow up bewiesen werden.

Obwohl die Peritoneal-Plasma-Barriere die systemische Resorption der intraperitonealen Chemotherapie verhindern sollte, ist bei HIPEC nach CRS eine gewisse Menge an Chemotherapeutika im Plasma nachweisbar.^{38, 39} Die Rate der hämatologischen Toxizität nach der Behandlung mit Oxaliplatin und Mitomycin per HIPEC reicht von 27 % bis 40 %, aber die Toxizität von Grad 4 ist minimal.^{40, 41}

Vorteile einer regionalen Chemotherapie gegenüber der systemischen Chemotherapie

Der entscheidende Vorteil einer regional applizierten Chemotherapie liegt in der Möglichkeit, aufgrund der direkt in die Bauchhöhle eingebrachten Chemotherapie eine wesentlich höhere lokale Konzentration im Vergleich zur systemischen intravenösen Chemotherapie einsetzen zu können. So werden höhere Wirkstoffspiegel im Zielgewebe erreicht und gleichzeitig Nebenwirkungen reduziert.⁴² Wallner und Li stellten den größten zytotoxischen Effekt bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika und Hyperthermie bei einer Exposition von einer Stunde fest.⁴³ Durch die angewandte Hyperthermie kommt es einerseits zu einer direkten Schädigung maligner Zellen als auch zu einer Erhöhung der Wirkstärke des Chemotherapeutikums.⁴⁴

Der Einsatz der HIPEC ist aus folgenden Gründen eine sinnvolle klinische Alternative:

1. Verbliebene und verstreute Tumorzellen im ehemaligen Tumorbett oder freie Tumorzellen können zerstört werden.
2. Die Chemotherapeutika können im gesamten Bauchraum verteilt werden, bevor es durch die Bildung von Verklebungen zu einer Verbreitung von freien Tumorzellen in noch nicht betroffenes Bauchfell kommt.
3. Durch die intraoperative Anwendung kann eine dosisintensivierte und zeitgerecht unterstützende Chemotherapie mit hohen Konzentrationen eingesetzt werden, wie sie bei systemischer Gabe über die Vene nicht erreicht werden.^{45, 46, 47, 48}

Fragestellung

Bei der Behandlung von Peritonealkarzinosen ist die Cytoreduktive Chirurgie (CRS) in Kombination mit einer Hyperthermen Intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) als Ein-Schritt-Ansatz (One-Step-Approach) etabliert. Das bedeutet, dass unmittelbar nach der zytoreduktiven Operation mit HIPEC begonnen wird. Ein alternativer Therapieansatz besteht in der Kombination von CRS und HIPEC in einem Two-Step-Approach, bei welchem die Chemotherapie nach einem Intervall von durchschnittlich 5 Tagen nach der Operation appliziert wird. In unserer Studie versuchen wir, den Two-Step-Approach unter folgenden Fragestellungen zu evaluieren:

1. Wie verhalten sich die Morbidität und Mortalität des Two-Step-Approach im Vergleich zu den Ergebnissen des One-Step-Approach sowie im Vergleich mit Angaben aus vorangegangenen Studien?
2. Wie verhalten sich die Krankenhausverweildauer sowie die Liegezeit auf der Intensivtherapiestation der Patienten des Two-Step-Approach im Vergleich mit den Patienten des One-Step-Approach?
3. Welche Vor- und Nachteile ergeben sich bei dem Vergleich beider Methoden in unserem Patientengut sowie bei dem Abgleich mit Literaturangaben?
4. Läßt sich generell oder unter bestimmten Voraussetzungen der Two-Step-Approach als Alternative zum One-Step-Approach etablieren?

Material und Methoden

Patienten

Bei dem vorliegenden Kollektiv von 55 Patienten handelt es sich um eine retrospektive Studie, die sich mit der Diagnose und Therapie einer primären oder sekundären Peritonealkarzinose befasst. Die Patienten wurden mit einem multimodalen Konzept behandelt, das aus CRS mit Peritonektomie und multivisceralen Resektionen bestand. Die Durchführung von HIPEC erfolgte verzögert oder direkt nach CRS.

Bei 45 der Patienten mit Peritonealkarzinose wurde HIPEC 5-7 Tage nach CRS durchgeführt, was wir als Two-Step-Approach bezeichnen. In diese Gruppe wurden vor allem Patienten eingeteilt, bei denen eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt werden sollte oder mehr als zwei Anastomosen bei CRS notwendig waren. Unsere zweite Gruppe umfasste 10 Patienten, bei denen die CRS und HIPEC am gleichen Tag erfolgten. Diese Gruppe bezeichnen wir als One-Step-Approach.

Die Patientengruppe des Two-Step-Approach bestand aus 21 weiblichen Patientinnen und 24 männlichen Patienten im Alter von 35 bis 76 Jahren. Die andere Patientengruppe, bei der die CRS und HEPIC im gleichen Ansatz erfolgte, bestand aus 6 weiblichen Patientinnen und 4 männlichen Patienten im Alter von 31 bis 76 Jahren.

Die Intraperitoneale Chemotherapie mit Mitomycin C und Cisplatin und hyperthermer Perfusion (40-42 °C) wurde entweder am gleichen Tag oder 5-7 Tage nach CRS unter Verwendung einer geschlossenen Technik durchgeführt.

Für diese retrospektive Studie wurde die Datenbank des Helios Krankenhauses [Helios Krankenhaus Berlin Buch] benutzt. Außerdem wurden durch direkten Kontakt mit den Patienten und den Hausärzten der Patienten weitere Informationen über die poststationären Verläufe gesammelt. Als Software verwendeten wir die Programme *Word*, *Excel* und *Database*. Zur Überprüfung unserer statistischen Analyse erfolgte zusätzlich eine fachliche Statistik-Beratung⁴⁹.

Zytoreduktive Chirurgie

Als Ziel der chirurgischen Therapie beim peritoneal metastasierten Karzinom wird die komplette makroskopische Zytoreduktion angesetzt. Grundlage ist die von Sugarbaker beschriebene parietale und viszerale Peritonektomie.⁵⁰ Aufgrund des häufig disseminierten Tumorbefalls muss die Operation je nach Verteilungsmuster bis hin zur ausgedehnten Multiviszeralresektion erweitert werden. Die notwendigen Eingriffe lassen sich nach Moran et al. wie folgt einteilen:

- Hemikolektomie rechts, Omentektomie (Omentum majus/minus), Splenektomie,
- diaphragmale Peritonektomie rechts/links,
- Cholezystektomie und Resektion der Leberkapsel,
(partielle) Gastrektomie,
- anteriore Rektumresektion, pelvine Peritonektomie, ggf. Hysterektomie und Adnektomie.⁵¹

Der Eingriff wird in Steinschnittlage durchgeführt. Nach medianer Laparotomie erfolgt zunächst die Exploration des Abdomens und Reevaluation der Operabilität. Die eigentliche Resektion beginnt meist mit der Omentektomie des Omentum majus, das als so genannter „omental cake“ vollständig von Tumorzellen durchsetzt sein kann. In einigen Fällen muss aufgrund massiver Adhäsionen eine „En-bloc-Resektion“ mit dem Colon transversum erfolgen. Bei Milzbefall wird zusätzlich eine Splenektomie durchgeführt. Es folgt die schrittweise Abpräparation des Peritoneums parietale im linken Oberbauch bis zum Zwerchfellschenkel. Gerota-Faszie und linke Nebenniere werden dargestellt, was durch die Mobilisation der linken Kolonflexur erleichtert wird. Selten ist bei Tumordinfiltration zusätzlich eine Zwerchfellteilresektion und anschließende Anlage einer Thoraxdrainage notwendig. Im Anschluss wird die Peritonektomie im rechten Oberbauch durchgeführt. Hierzu ist die vollständige Mobilisation des rechten Leberlappens notwendig. Gegebenenfalls erfolgt auch auf der rechten Seite eine Zwerchfellteilresektion. Zudem müssen alle sichtbaren Tumorherde an der Leberoberfläche entfernt werden, was häufig mit einer Resektion großer Teile der Leberkapsel einhergeht. Es folgen Peritonektomie des Ligamentum hepatoduodenale unter Schonung des Leberhilus, Cholezystektomie sowie die Resektion des Ligamentum falciforme und des Omentum minus. Entscheidend für eine komplette Zytoreduktion ist die Exploration des Bereiches zwischen Lobus caudatus und Vena cava inferior.

Beim so genannten „Stripping“ der Bursa omentalis werden, ausgehend vom rechten Zwerchfellschenkel, alle Tumorknoten einschließlich der vorderen Pankreaskapsel bis zur kleinen Magenkurvatur unter Schonung der A. gastrica sinistra reseziert. Je nach Tumordissemination kann eine (partielle) Gastrektomie mit anschließender Rekonstruktion der gastrointestinalen Passage notwendig sein. Abschließend erfolgt die Peritonektomie im Bereich des kleinen Beckens. In einigen Fällen muss hierbei eine Blasendachresektion durchgeführt werden. Das Colon sigmoideum wird im mittleren Bereich durchtrennt, die A. mesenterica inferior ligiert und die Präparation unter Schonung der Ureteren komplettiert. Bei weiblichen Patientinnen kann bei Tumordinfiltration die Durchführung einer Hysterektomie und/oder Adnektomie notwendig sein. Das Rektum wird tief abgesetzt. Die Rekonstruktion durch maschinelle Deszendorektostomie erfolgt nach Abschluss der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC). Bei technisch schwierigen oder besonders tiefen Anastomosen wird ein protektives Loop-Ileostoma angelegt. Je nach Tumorbefall ist auch eine Resektion im Bereich des Douglas-Raumes unter Schonung des Rektums möglich.⁵²

Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)

Bei der HIPEC wird der Bauchraum mit hochdosierten Chemotherapeutika perfundiert. Durch eine intraperitoneale Applikation ist ein effizienterer Vorort-Einsatz gewährleistet.

Wenn HIPEC in Verbindung mit zytoreduktiver Chirurgie als One-Step-Approach geplant ist, erfolgt abschließend die Einlage der Drainagen zur Durchführung der HIPEC. Im Fall eines Two-Step-Approach wird HIPEC nach einer Relaparotomie und Adhäsionolyse im Abstand von 5 Tagen angewandt. Im Rahmen dieser Relaparotomie wird eine besondere Aufmerksamkeit auf eine Anastomoseninsuffizienz oder andere mögliche Komplikationen gerichtet, die nach einer multiviszeralen Resektion entstehen können. Dadurch wird erneut die Durchführbarkeit der HIPEC evaluiert.

HIPEC wird als geschlossene Technik mit Mitomycin C (3,3 mg/m² Körperoberfläche), Cisplatin (25 mg/m² Körperoberfläche) in einem hyperthermen Perfusat (40-42 °C) angewendet. Dafür werden 2 Perfusionsschläuche, 2 Saugdrainagen und 3 Temperaturmesssonden in der Bauchhöhle platziert. Darüber hinaus werden eine weitere Temperatursonde in der Speiseröhre und eine in der Harnblase für eine genauere

Temperatursteuerung platziert. Die Bauchhöhle wird verschlossen. Nach vollständiger Elution werden alle Drainagen bis auf eine entfernt.

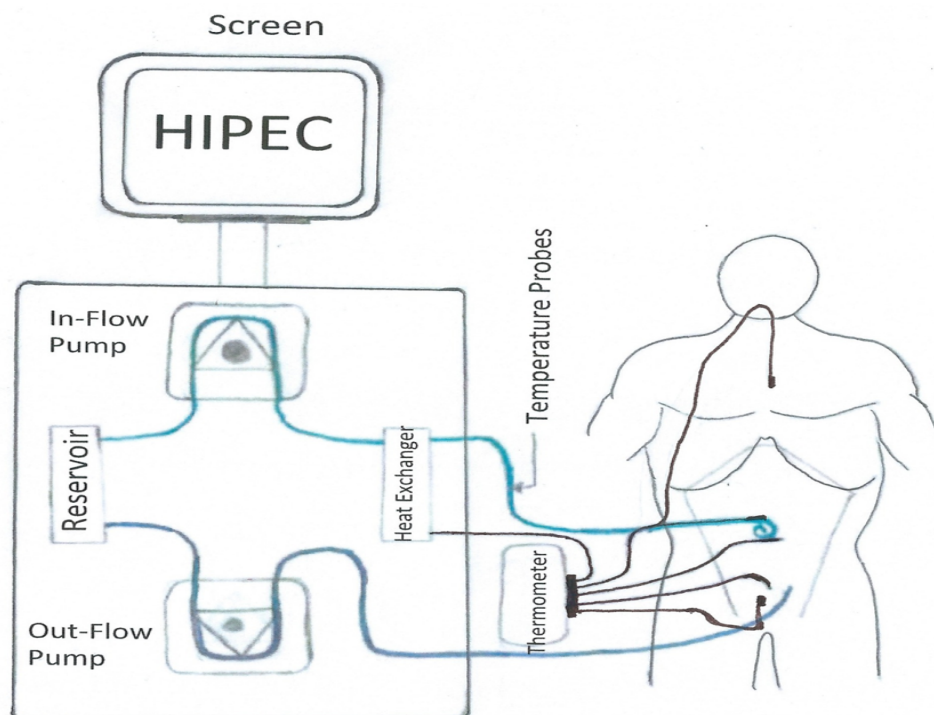


Abb. 1. Schematische Darstellung der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC)

Medikamente bei der HIPEC

In unserem Zentrum wurden Mitomycin und Cisplatin zur Chemoperfusion bei HIPEC verwendet.

Mitomycin (MMC): MMC ist ein Antitumor-Antibiotikum, das spezifisch die DNA Synthese inhibiert. Es wirkt nicht zellzyklusspezifisch. Nach intraperitonealer Anwendung liegt der Konzentrationsvorteil gegenüber einer intravenösen Applikation bei 20:1. Annähernd 70 % der Dosis wird durch das Peritoneum in einer Stunde absorbiert. Die für die intraperitoneale Anwendung empfohlene MMC-Dosis entspricht derjenigen, die für eine intravenöse Verabreichung empfohlen wird ($3,3 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$).⁵³

Cisplatin (CDDP): CDDP wirkt nicht zellzyklusspezifisch. Nahezu 95 % der Dosis werden durch das Peritoneum innerhalb einer Stunde absorbiert. CDDP reichert sich in der Leber, den Nieren und im Darm an und wird durch die Nieren ausgeschieden. Die CDDP Dosis, die für

eine intraperitoneale Anwendung empfohlen wird, ist dieselbe wie ein intravenöse Verabreichung (25 mg/m² KOF).⁵⁴ Die maximale Konzentration der CDDP sollte im Perfusat 24.8±10µg/ml und im Plasma 1.87±0.4µg/ml betragen.⁵⁵

Postoperativer Verlauf

Nach der Operation werden die Patienten auf der Intensiv- oder Wachstation betreut. In Abhängigkeit vom weiteren Genesungsverlauf werden die Patienten nach einigen Tagen auf die normale Station verlegt. Die Nahrungszufuhr erfolgt in Abhängigkeit des Ausmaßes der Operation und der Anzahl der Darmnähte nach zwei bis 5 Tagen. Die Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr erfolgt während dieser Zeit durch Infusionen. Um Schmerzen nach dem Eingriff zu vermeiden, erhält jeder Patient eine spezielle Schmerztherapie.

Das Ergebnis der pathologischen Untersuchung des entnommenen Gewebes ist entscheidend für die weitere Behandlungsstrategie. Anhand der Ergebnisse dieser Untersuchung wird im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz für jeden Patienten individuell festgelegt, ob eine zusätzliche systemische Chemotherapie durchgeführt wird, um das Risiko eines Tumorrezidivs zu minimieren.⁵⁶

Statistik

Ziel der Durchführung der statistischen Analysen:

Für die Beurteilung der genannten Fragestellung wurden die postoperativen Komplikationen des One- und Two-Step-Approach einzeln und im Vergleich mit einander analysiert. Alle Komplikationen wurden in Major- und Minor-Komplikationen nach Younan et al.⁵⁷ klassifiziert und die Zusammenfassung der Komplikationen in den beiden Patientengruppen in Tabelle 23 dargestellt. Zur genaueren Analyse der Komplikationen der CRS und HIPEC in den beiden Patientengruppen erfolgte eine statistische Analyse.

Methodik: Es wurden Tests auf Unterschiede in den Anteilswerten von unabhängigen Stichproben verwendet. Die statistische Analyse zur Berechnung des Signifikanztests für Anteilswerte erfolgte nach Wilson.⁵⁸ Da die Tests und statistischen Methoden an kleinen Stichproben durchgeführt werden, wird der Test mittels der Yates-Korrektur berechnet.⁵⁹ Ein signifikantes Ergebnis liegt vor, falls $p < 0,05$ (Signifikanzniveau von 5%). Zusätzlich zu den Tests werden Konfidenzintervalle mit angegeben. Dabei verwendeten wir Konfidenzintervall nach Newcombe.⁶⁰ Die Analysen sind in dem „Statistikprogrammpaket R“ Version 3.4.3. erfolgt.¹³⁰

Ergebnisse

Wir analysierten retrospektiv die Ergebnisse von insgesamt 55 Patienten mit Peritonealkarzinose, die mit CRS und HIPEC behandelt wurden. Alle unsere Patienten mit primärer oder sekundärer maligner Peritonealkarzinose wurden mit einem multimodalen Konzept behandelt, welches aus CRS mit Peritonektomie und multivisceraler Resektionen bestand.

Die Intraperitoneale Chemotherapie mit Mitomycin C und Cisplatin und hyperthermer Perfusion (40-42 °C) wurde unter Verwendung einer geschlossenen Technik durchgeführt.

Bei 45 der Patienten mit Peritonealkarzinose wurde die HIPEC 5-7 Tage nach CRS durchgeführt (Two-Step-Approach). In diese Gruppe wurden vor allem diejenigen Patienten eingeteilt, bei denen eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt wurde oder mehr als zwei Anastomosen bei der CRS notwendig waren. Bei weiteren 10 Patienten erfolgte die CRS und HIPEC am gleichen Tag (One-Step-Approach).

30 Patienten litten an Peritonealkarzinose mit Ursprung in dem oberen oder unteren GIT. 25 Patienten waren an peritonealen Neoplasien (Mesotheliom oder PMP) erkrankt (siehe Tabelle 2).

Alle Patienten wurden einer umfassenden präoperativen Untersuchung unterzogen, bestehend aus der körperlichen Untersuchung, Blutuntersuchungen, Röntgen-Thorax, Echokardiographie, Spirometrie und Staging mit abdominaler Sonographie und Positronen-Emissions-Tomographie mit CT (PET-CT).

Bei allen Patienten wurde ein standardisiertes Operationsverfahren und postoperatives Management durchgeführt. Dieses Verfahren und Management folgte Sugarbakers "Protokoll für die Durchführung der Behandlung von Patienten mit peritonealen Malignitäten" (Washington Cancer Institute).⁶¹

Patienten-Charakteristika

Charakteristika	Two-Step- Approach	One-Step-Approach
Gesamtanzahl der Patienten	45	10
behandelte Patienten mit CRS und HIPEC	43	10
Rücktritt von HIPEC	2	0
weibliche Patientinnen	21	6
männliche Patienten	24	4
Altersspanne	29-76 J.	31-76 J.

Tabelle 1. Die Charakteristika der Patienten des One- und Two-Step-Approach

Geschlechtsverteilung

Von insgesamt 55 Patienten lag der Anteil weiblicher Patientinnen bei 51% und der Anteil der männlichen Patienten bei 49 %. Sie teilen sich in folgende Altersgruppen ein:

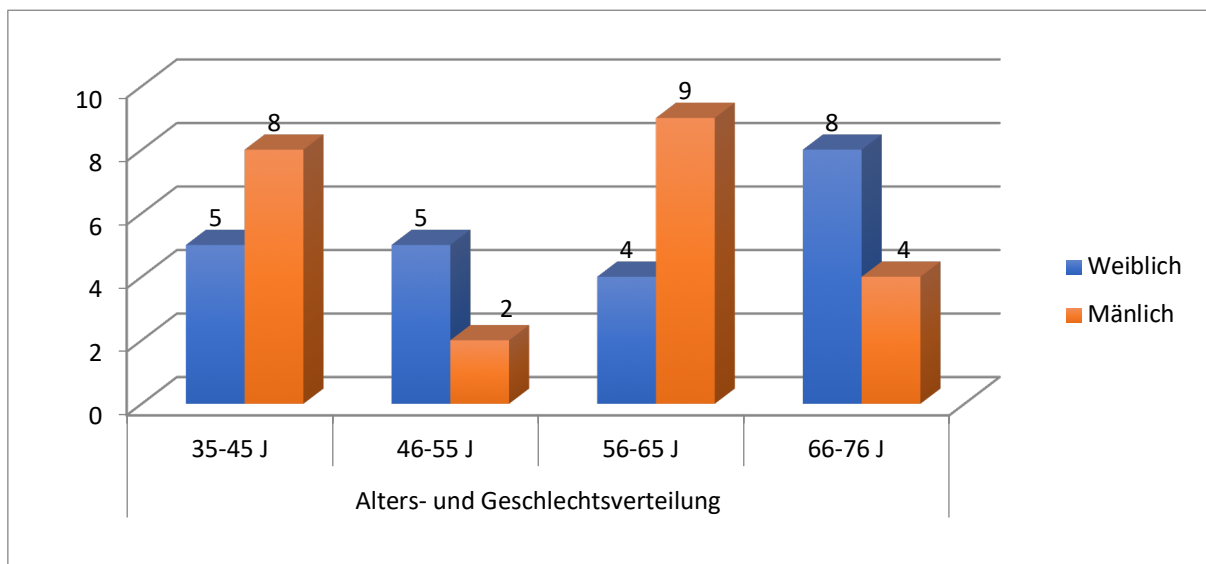


Abb. 2. Geschlechts- und Altersverteilung (Two-Step-Approach)

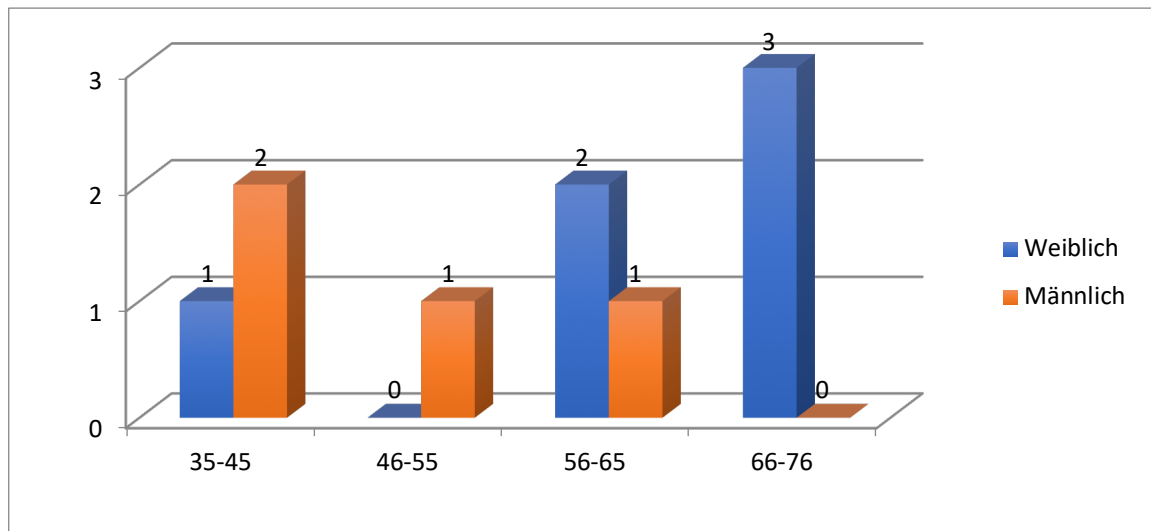


Abb. 3. Geschlechts- und Altersverteilung (One-Step-Approach)

Behandelte Tumoren

Alle unsere Patienten wurden aufgrund der folgenden Tumorentitäten, die primäre oder sekundäre maligne Peritonealkarzinose verursacht haben, mit zytoreduktiver Chirurgie und Hyperthermen Intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) behandelt.

Behandelte Tumorarten		
Tumorentitäten	n	%
PMCA	13	23,6
Adenokarzinom des Kolons	13	23,6
Magenkarzinom	11	20
Mesotheliom	6	10,9
Appendixkarzinom	3	5,4
Adeno CUP	3	5,4
DPAM	3	5,4
Ovarialkarzinom	2	3,6
UMP	1	1,8

DPAM: disseminated peritoneal adenomucinosis, PMCA: peritoneal mucinous carcinomatosis, UMP: uncertain malignant potential

Tabelle 2. Häufigkeit unterschiedlicher Tumorentitäten, die durch HIPEC und CRS im One- und Two-Step-Approach behandelt wurden

Die chirurgischen Eingriffe

Die chirurgischen Maßnahmen umfassten eine makroskopisch komplette zytoreduktive Operation (CRS) mit Peritonektomie und ggf. multiviszeraler Resektion. Die chirurgischen Eingriffe, die im Rahmen der zytoreduktiven Chirurgie erfolgten, wurden in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Zusammenfassung chirurgischer Eingriffe	
chirurgische Eingriffe	n
partielle/totale Peritonektomie	52
Omentektomie	20
Kolonresektion	17
Dünndarmresektion	11
Splenektomie	10
Gastrektomie	7
Rektumresektion	6
Hysterektomie	6

Tabelle 3. Zusammenfassung chirurgischer Eingriffe bei der Patientengruppe des One- und Two- Step-Approach

Selektion und Indikation

Zur Durchführung der HIPEC wurde streng auf die Selektions- und Indikationskriterien geachtet. Die richtige Patientenauswahl ist entscheidend für diese Therapieform, sowohl in Bezug auf das Resultat der Behandlung als auch betreffend der Morbidität und Mortalität.⁶²

Folgende primäre und sekundäre peritoneale Malignome können in Betracht gezogen werden:

- Peritonealkarzinose bei primären gastrointestinalen Malignomen. z.B Appendixkarzinom, Kolonkarzinom, Magenkarzinom
- Peritoneales Rezidiv eines Ovarialkarzinoms
- Peritoneales Mesotheliom

Folgende Faktoren sind notwendig, um eine zytoreduktive Chirurgie und HIPEC auszuführen:

Selektionskriterien für zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie

ECOG Performance Status ≤ 2

keine extraabdominelle Metastasierung

maximal 3 kleine resektable Leberfiliae

keine biliäre Obstruktion durch Tumordinfiltration

keine Ureterstenose durch Tumordinfiltration

maximal eine Lokalisation intestinaler Obstruktion

keine Dünndarmbeteiligung mit mehrfacher partieller Obstruktion

limitierter Befall des Ligamentum gastrohepaticum

Tabelle 4. Selektionskriterien für zytoreduktive Chirurgie und HIPEC.

Nach dem Consensus Statement der Society of Surgical Oncology ⁶³

Des Weiteren wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt.

Einschlusskriterien:

- regionale Krankheit
- lokale bzw. begrenzte Peritonealkarzinose, Peritoneal Cancer Index < 20
- Tumorentitäten geeignet für HIPEC
- guter AZ / EZ
- keine Leber-, Knochenmark- oder Nierenfunktionseinschränkungen

Ausschlusskriterien:

- extraabdomineller Tumor
- Peritoneal Cancer Index > 20
- reduzierter AZ / EZ
- Leber-, Knochenmark- oder Nierenfunktionseinschränkungen

Peritoneal Cancer Index

Der Peritoneal Cancer Index (PCI nach Sugarbaker) ist ein Wert, der es ermöglicht, die Ausdehnung des Befalls im Peritoneum zu quantifizieren. Seine erhebliche prognostische Relevanz korreliert mit den Langzeitüberlebensraten der Patienten.⁶⁴

Die intraabdominelle Tumorlast wird mittels des Peritonealkarzinoseindex nach Sugarbaker (PCI) bestimmt. Das Abdomen wird dafür in 12 Regionen unterteilt, wovon die letzten 4 den Dünndarm beschreiben. Die einzelnen Läsionen wurden entsprechend Abbildung 4 zugeteilt⁶⁵. Weitere Prognosekriterien sind die klinische Symptomatik, die Tumordifferenzierung und der Lymphknotenstatus des Primärtumors. Daraus wurde der „peritoneal surface disease severity score“ abgeleitet.⁶⁶ Trotz erheblicher Fortschritte in der Bildgebung bleibt das Ausmaß des Dünndarmbefalls die „Blackbox“ in der präoperativen Diagnostik. Resektable Lebermetastasen und Lymphknotenmetastasen sind primär keine Kontraindikation für eine eventuelle Peritonektomie.⁶⁷

Klassifizierung der Vollständigkeit der Zytoreduktion

Stadium	verbliebener Tumorrest
CC-0	keine sichtbaren Tumorformationen
CC-1	< 0,25 cm
CC-2	0,25-2,5 cm
CC-3	> 2,5 cm

Tabelle 5. Ausmaße der Zytoreduktion (Completeness of Cytoreduction, CC)⁶⁸

N	Region
0	Zentral
1	Rechts oben
2	Epigastrisch
3	Links oben
4	Linke Flanke
5	Links unten
6	Becken
7	Rechts unten
8	Rechte Flanke
9	Oberes Jejunum
10	Unteres Jejunum
11	Oberes Ileum
12	Unteres Ileum

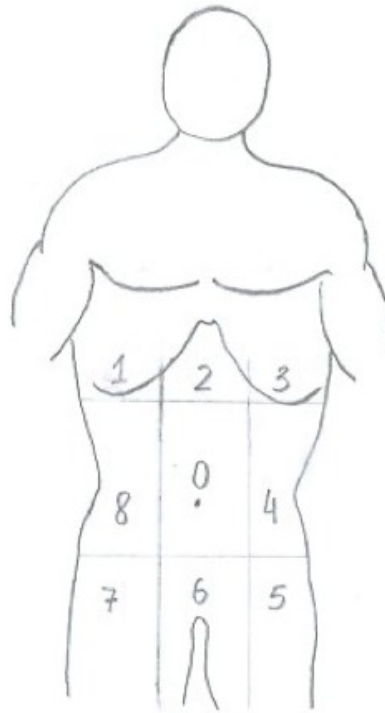


Abb. 4 und Tabelle 6. Regionen des Peritoneums und Scoring zur Berechnung Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI)

Lesion size score	
LS0	Kein sichtbarer Tumor
LS1	Tumor < 0,5 cm
LS2	Tumor < 5,0 cm
LS3	Tumor > 5,0 cm oder konfluierend

Tabelle 7. Scoring-System zur intraoperativen Evaluation der Läsionsmassen

Ergebnisse des Two-Step-Approach

Therapieabbruch

Insgesamt wurde der Two-Step-Approach mit CRS und anschließende HIPEC bei 43 der 45 Patienten (95,5 %) abgeschlossen. Bei zwei Patienten wurden größere Komplikationen (eine Pankreasfistel bzw. retroperitoneale Ödeme) während der Relaparotomie gefunden, daher wurden beide Patienten aus der HIPEC zurückgezogen.

Krankenhausaufenthalt

Die mittlere Krankenhausverweildauer betrug 20 Tage (Spanne: 10-59 Tage). Der Aufenthalt auf der Intensivstation betrug im Durchschnitt 10 Tage (Spanne: 2-31 Tage). Diese Daten beziehen sich auf die gesamte Kohorte, also inklusive der Patienten, bei denen wegen der Komplikationen die HIPEC nicht durchgeführt werden konnte. Der Patient mit retroperitonealem Ödem hatte einen Krankenhausaufenthalt von 38 Tagen und lag 6 Tage lang auf der Intensivstation, während der Patient mit der Pankreas-Fistel einen Krankenhausaufenthalt von 59 Tagen und Aufenthalt auf der Intensivstation von 31 Tagen hatte. Eine chirurgische Reintervention war bei keinem der Patienten nach HIPEC notwendig. In der gesamten Gruppe gab es keine Mortalität im Krankenhaus (0%).

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes der Patienten war abhängig vom Verlauf der HIPEC, CRS, von Komorbiditäten und von dem präoperativen Allgemeinzustand der Patienten.

	Krankenhausaufenthalt	ITS-Aufenthalt
Mittlere Verweildauer	20 Tage	
Anzahl der Tage (Spannweite)	10-59	2-31

Tabelle 8. Mittlerer und gesamter ITS- bzw. Krankenhausaufenthalt der Patientengruppe des Two-Step-Approach

Operationsausmaß

Der Operationsumfang war abhängig vom Ausmaß der Tumordinfiltration, der chirurgischen Resektabilität des Tumors und vom Therapieziel. Unter kurativer Zielsetzung wurde eine vollständige Ausräumung aller sichtbaren Tumoranteile angestrebt, was eine ausgiebigere CRS zur Folge hatte.

Operationsausmaß	Anzahl der operativen Prozeduren	%
Peritonektomie mit Multiorganresektion	22	48,9
Peritonektomie mit einer Organresektion	12	26,7
Peritonektomie allein	11	24,4

Tabelle 9. Operationsausmaß der cytoreduktiven Chirurgie beim Two-Step-Approach.

Eine Peritonektomie alleine wurde nur bei 11 Patienten (24,4 %) durchgeführt. Öfter erfolgte die Peritonektomie entweder mit nur einer Organresektion (26,7 %) oder mit der Resektion mehrerer Organe (Multiorganresektion: 28,9 %).

Dauer der OP und HIPEC

Die durchschnittliche OP-Dauer ohne HIPEC betrug 225 Min. (Spanne: 120 bis 570 Min). Die HIPEC dauerte durchschnittlich 180 Min (Spanne: 81-420 min). Aufgrund erweiterter Peritonektomie und Debulking dauerte bei 2 Patienten die HIPEC ca. 400 Min. Die mittlere Dauer einer OP mit anschließender HIPEC betrug 405 Min.

Durchschnittliche OP- und HIPEC-Dauer		
Operation	mittlere OP Dauer	Spannweite in Min
Debulking	225 Min	120-570 Min
HIPEC	180 Min	81-420 Min

Tabelle 10. Durchschnittliche OP- und HIPEC-Dauer bei den Patienten des Two-Step-Approach

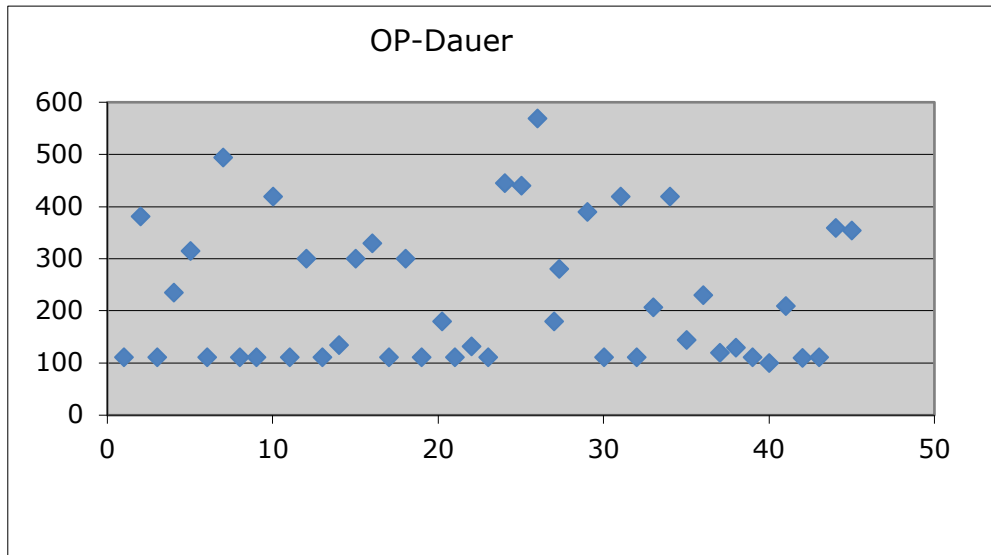


Abb. 5. OP-Dauer in Minuten bei den Patienten des Two-Step-Approach

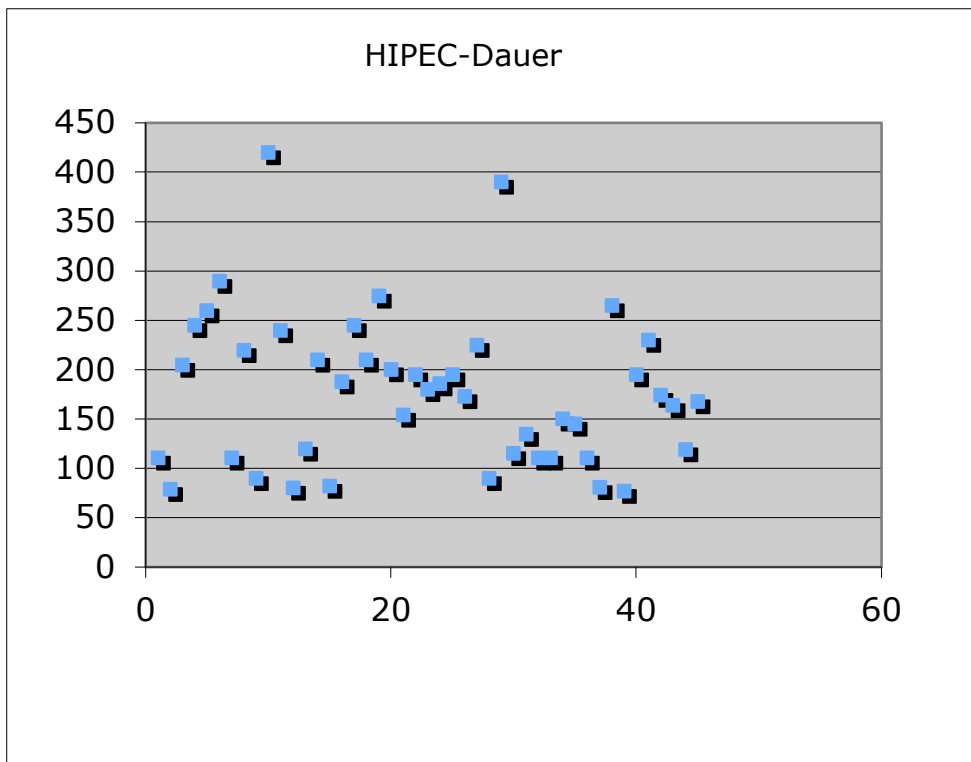


Abb. 6. HIPEC-Dauer in Minuten bei den Patienten des Two-Step-Approach

Abstand zwischen OP und HIPEC

Bei der Patientengruppe im Two-Step-Approach wurde die HIPEC ca. 5-7 Tage nach der zytoreduktiven Chirurgie geplant. Bei einer kleinen Gruppe der Patienten wurde die Durchführung der HIPEC aufgrund der bevorstehenden Feiertage oder nach logistischer Möglichkeit des Krankenhauses bei stabilem Allgemeinzustand zwischen 3 bis 4 Tage nach der initialen CRS vorgezogen.

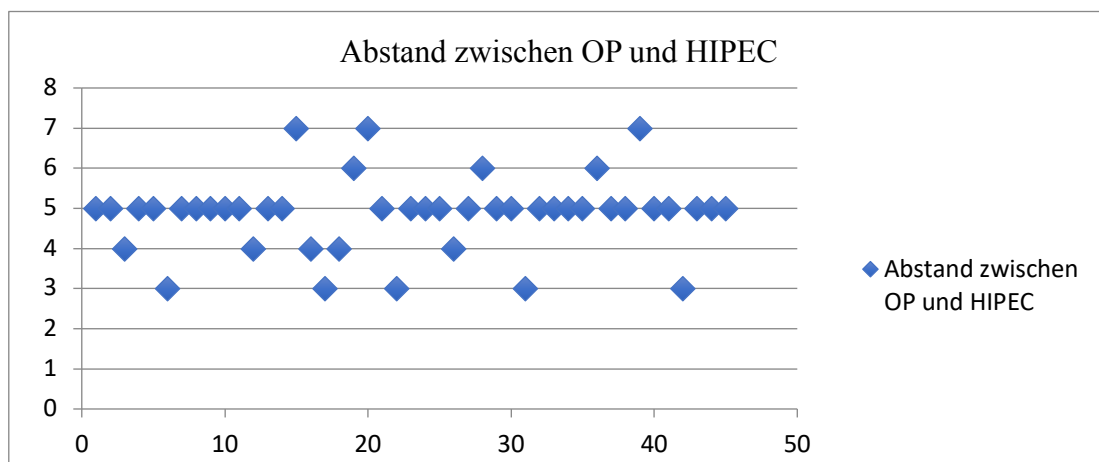


Abb. 7. Abstand zwischen OP und HIPEC bei den Patienten des Two-Step- Approach

Komplikationen

Bei 43 von 45 Patienten konnte die Behandlung im Zwei-Stufen-Ansatz (Two-Step-Approach) mit CRS und anschließender HIPEC ohne Komplikationen durchgeführt werden. Zwei Patienten wurden von der HIPEC ausgeschlossen, weil Komplikationen während der Relaparotomie nach der ersten Operation diagnostiziert wurden. Ein Patient zeigte während der Relaparotomie retroperitoneale Ödeme. Eine nekrotisierende Pankreatitis und Pankreasfistel wurden bei einem anderen Patienten bei der Relaparotomie gefunden. In beiden Fällen konnten die Komplikationen behandelt werden, aber die HIPEC wurde nicht appliziert.

Postoperative Komplikationen nach dem zweistufigen Verfahren traten bei 34 von 45 Patienten (75,5 %) auf. Es gab geringe Komplikationen bei 28 Patienten (62 %) und schwerwiegende Komplikationen bei 16 Patienten (35,5 %). Alle Komplikationen wurden in Major- und Minor-Komplikationen nach Younan et al.⁶⁹ klassifiziert und sind in Tabelle 11 und 12

zusammengefasst. Als Major-Komplikationen traten auf: akutes Nierenversagen, Peritonitis, Akutverlegung auf die Intensivtherapiestation, Auftreten eines intraabdominalen Abszesses und Auftreten eines Platzbauches. Als Minor-Komplikationen wurden häufig Atelektasen/Pleuraerguss, ein SIRS, eine Nierendysfunktion, Wundinfektionen und prolongierte Darmatonie beobachtet. Der Krankenhausaufenthalt von 9 von 45 Patienten war ohne Komplikationen. Eine chirurgische Reintervention nach der HIPEC war bei keinem der Patienten notwendig. In der kompletten Patientengruppe gab es keine Mortalität im Krankenhaus (0 %).

Major Komplikationen	n	%
ITS-Akutverlegung	7	15,5
Peritonitis	6	13,3
akutes Nierenversagen	6	13,3
intraabdominaler Abszess	6	13,3
Platzbauch	5	11,1
Relaparotomie	4	8,9
akute Ateminsuffizienz	4	8,9
MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome)	2	4,4
operationspflichtiger Ileus	1	2,2

Tabelle 11. Major-Komplikationen bei der Patientengruppe des Two-Step-Approach (n = 45 Patienten)

Minor-Komplikationen	n	%
Atelektase/Erguss	14	31,1
SIRS	14	31,1
Nierendysfunktion	10	22,2
Wundinfektion	9	20
Prolongierte Darmatonie	5	11,1
Pneumonie	3	6,6
akute Pankreatitis	3	6,6
Anastomoseninsuffizienz	3	6,6
Herzrhythmusstörungen	2	4,4
Harnwegsinfektion	2	4,4
Magenentleerungsstörungen	2	4,4
Leberdysfunktion	2	4,4
TBVT	1	2,2
Bakteriämie	1	2,2
nichtoperationspflichtige Blutung	1	2,2

Tabelle 12. Minor-Komplikationen bei der Patientengruppe des Two-Step-Approach (n = 45 Patienten)

Follow up

Das Follow Up der Patienten erfolgte sowohl stationär als auch ambulant durch direkten Kontakt mit den Patienten und durch Kontakt mit den Hausärzten der Patienten. Bei 18 Patienten (40 %) wurde bei einem mittleren Follow Up von 62 Monaten ein kurativer Verlauf erzielt. Bei 27 (60 %) der Patienten wurde ein Rezidiv der Krankheit beobachtet.

Follow up	Patienten	%	mittleres Follow Up
komplette Remission	18	40	62,0 Monate
Rezidiv	27	60	14,4 Monate

Tabelle 13. Follow Up der Patientengruppe des Two-Step-Approach

Vorgehen bei Rezidiv

Am Ende der Beobachtungszeit fand sich bei 27 der 45 Patienten (60 %) ein Tumorrezidiv. Daraufhin wurde bei 16 dieser Patienten (59 %) eine konventionelle Chemotherapie durchgeführt. 7 der Patienten wurden erneut unter palliativer Zielsetzung operiert. Nur 1 Patient wurde radiotherapiert. Bei 3 der Patienten erfolgte erneut eine CRS und HIPEC.

Therapie bei Rezidiv	Patienten	%
Chemotherapie	16	59,3
erneute Operation	7	26,0
erneute CRS und HIPEC	3	11,0
Radiotherapie	1	3,7

Tabelle 14. Rezidivtherapie bei Patientengruppe des Two-Step-Approach

Mittlere Überlebensdauer

Es ergaben sich unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiträume für die einzelnen Probanden. Bei über 80 % der Patienten mit PMCA, DPAM und Ovarialkarzinom wurde eine durchschnittliche Überlebensdauer von mindestens 4 Jahren beobachtet. Bei 9 Patienten mit Mesotheliom betrug die mediane Überlebenszeit 26 Monate. Deutlich kürzer ist die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit Magenkarzinom von 12,2 Monaten und Kolorektalkarzinom von 16,4 Monaten.

Bei zwei Patienten hatte die Todesursache nichts mit der Primärerkrankung zu tun. So verstarben ein Patient nach 2 Monaten an einem Glioblastom sowie eine weitere Patientin an einer intrazerebralen Blutung bei hypertensiver Entgleisung eine Woche nach HIPEC.

Tumorintitäten	Pat. (n)	Mediane Überlebenszeit in Monaten	Verstorben (n)
PMCA	12	46,2	3
DPAM	3	42,7	0
Mesotheliom	9	26,0	4
Magenkarzinom	8	12,2	4
Kolorektalkarzinom	5	16,4	4
Adeno CUP	5	28,0	2
Ovarialkarzinom	2	60,0	0

Tabelle 15. Mediane Überlebenszeit der Patienten, die aufgrund der o.g. Tumorentitäten mit CRS/HIPEC im Two-Step-Approach behandelt wurden

Ergebnisse des One-Step-Approach

In der vorliegenden Gruppe erhielten 10 Patienten einen One-Step-Approach. Das mittlere Alter betrug 55,6 Jahre (Spanne: 31 bis 76 Jahre), der Anteil weiblicher Patientinnen lag bei 60 %. Insgesamt wurde der geplante One-Step-Approach mit CRS und anschließender HIPEC bei allen 10 Patienten (100 %) abgeschlossen.

Krankenhausaufenthalt

Die mittlere Krankenhausverweildauer betrug 22 Tage (Spanne: 10-35 Tage). Der Aufenthalt auf der Intensivstation betrug im Durchschnitt 3 Tage (Spanne: 1-7 Tage).

Der Krankenhausaufenthalt von 7 der 10 Patienten war ohne Major-Komplikationen.

Bei 2 Patienten war nach CRS/HIPEC eine chirurgische Reintervention notwendig: Bei einem Patienten erfolgte eine chirurgische Reintervention aufgrund einer Anastomosen-insuffizienz. Bei dem anderen Patienten war eine Re-Intervention bei einem intraabdominalen Abszess notwendig. Es gab bei den 10 Patienten keine Krankenhausmortalität (0 %).

	Krankenhausaufenthalt	ITS-Aufenthalt
mittlere Verweildauer	22 Tage	3 Tage
Anzahl der Tage (Spannweite)	10-35	1-7

Tabelle 16. Mittlerer und gesamter ITS- bzw. Krankenhausaufenthalt der Patientengruppe des One- Step-Approach

Operationsausmaß

Der Operationsumfang war abhängig vom Ausmaß der Tumordinfiltration, der chirurgischen Resektabilität des Tumors und dem Therapieziel. Unter kurativer Zielsetzung wurde eine vollständige Ausräumung aller sichtbaren Tumoranteile angestrebt, was eine ausgiebige CRS zur Folge hatte. In der folgenden Tabelle werden die resezierten Organe bzw. die Häufigkeit der Organentfernung dargestellt.

Zusammenfassung chirurgischer Eingriffe

chirurgische Eingriffe	Anzahl der Eingriffe	%
partielle/totale Peritonektomie	10	22,2
Kolonresektion	6	13,0
Omentektomie	5	11,1
Dünndarmresektion	4	8,9
Rektumresektion	3	6,6
Gastrektomie	1	2,2
Ovarektomie	1	2,2

Tabelle 17. Die Zusammenfassung der chirurgischen Eingriffe bei dieser Gruppe

Eine Peritonektomie mit nur einer Organresektion erfolgte bei 6 Patienten (60 %), bei 4 Patienten war eine Multiorganresektion notwendig (40 %).

Operationsausmaß	Anzahl der operativen Prozeduren	%
Peritonektomie mit Multiorganresektion	4	40 %
Peritonektomie mit einer Organresektion	6	60 %

Tabelle 18. Operationsausmaß bei Patienten des One-Step-Approach

Dauer der OP und HIPEC

Die durchschnittliche HIPEC- und OP-Dauer betrug 364 Min (Spanne: 180-460 Min). Die HIPEC alleine dauerte durchschnittlich 60 Min.

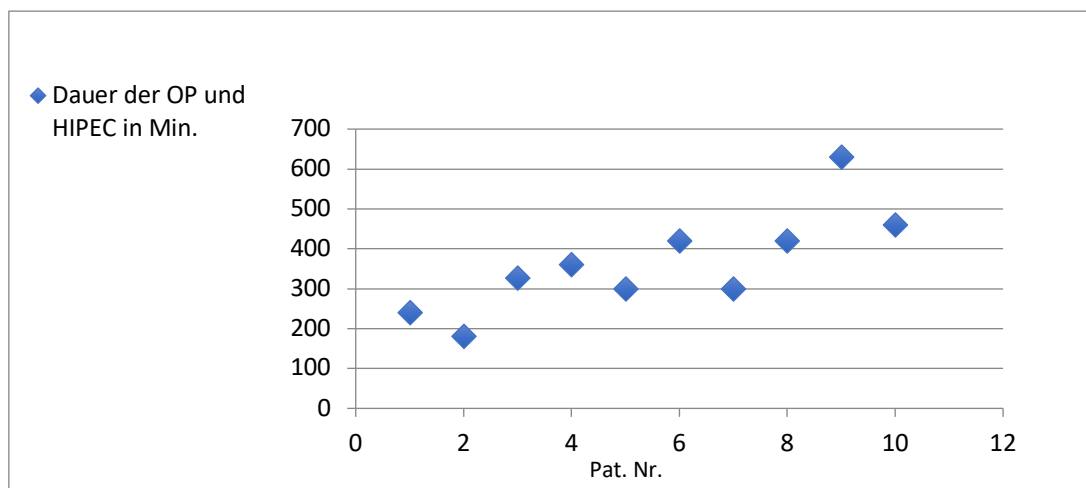


Abb. 8. Dauer des One-Step-Approach (CRS und HIPEC zusammen)

Komplikationen

Im One-Step-Approach konnten CRS und HIPEC bei allen 10 Patienten durchgeführt werden. Im Vergleich zum Two-Step-Approach waren bei zwei Patienten im One-Step-Approach zwei chirurgische Reinterventionen notwendig.

Ein Patient entwickelte eine Anastomoseninsuffizienz. Bei einem weiteren wurde im Verlauf ein intraabdominaler Abszess festgestellt. Durch die chirurgischen Reinterventionen konnten beide Komplikationen behoben werden. Bei den 10 Patienten, die im One-Step-Approach behandelt wurden, traten kleinere (60 %) und größere (30 %) Komplikationen auf. Grad II-IV Toxizität gemäß der Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde bei 1 von 10 Patienten beobachtet, was der Patienten des Two-Step-Approach entspricht.

Alle Komplikationen wurde in Major- und Minor-Komplikationen nach Younan klassifiziert und sind in Tabelle 19 und 20 zusammengefasst. Häufig aufgetreten als Major-Komplikationen sind Peritonitis, eine Akutverlegung auf die Intensivtherapiestation, ein intraabdominaler

Abszess und Platzbauch. Als Minor- Komplikationen wurden häufig Atelektase/Pleuraerguss, SIRS, Nierendysfunktion, Wundinfektion und prolongierte Darmatonie beobachtet. Der Krankenhausaufenthalt von 4 von 10 Patienten war ohne Komplikationen. Es gab keine Mortalität im Krankenhaus in der kompletten Gruppe der Patienten (0 %).

Major-Komplikationen des One-Step-Approach		
	n	%
ITS-Akutverlegung	2	20
Relaparotomie	2	20
Peritonitis	1	10
intraabdominaler Abszess	1	10
Platzbauch	1	10
akute Ateminsuffizienz	0	0
MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome)	0	0
operationspflichtiger Ileus	0	0

Tabelle 19. Darstellung der Ausmaße der Major-Komplikationen beim One-Step-Approach

Minor-Komplikationen des One-Step-Approach		
	n	%
SIRS	2	20
Wundinfektion	2	20
prolongierte Darmatonie	2	20
Harnwegsinfektion	2	20
Atelektase/Erguss	1	10
Anastomoseninsuffizienz	1	10
Nierendysfunktion	1	10
akute Pankreatitis	0	0

Tabelle 20. Darstellung der Ausmaße der Major-Komplikationen beim One-Step-Approach

Follow Up

Das Follow Up der Patienten erfolgte sowohl stationär als auch ambulant durch direkten Kontakt mit den Patienten und mit den Hausärzten der Patienten.

Während eines mittleren Follow Ups von 13 Monaten konnte ein kurativer Verlauf bei 5 der Patienten angenommen werden. Bei 5 (50 %) der Patienten wurde ein Rezidiv der Krankheit beobachtet, und 3 von diesen Patienten sind mit einer mittleren Überlebenszeit von 13,6 Monaten auch an der Krankheit verstorben.

Follow up	Patienten	%	mittleres Follow Up
komplette Remission	5	50	13 Monate
Rezidiv	5	50	30 Monate

Tabelle 21. Follow Up der Patientengruppe des One-Step-Approach

Mittlere Überlebensdauer

Es ergaben sich unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiträume für die einzelnen Probanden. Bei 2 Patienten mit Appendixkarzinom betrug die mediane Überlebenszeit 42 Monate. Deutlich kürzer ist die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit Magenkarzinom von 8 Monaten und mit Kolorektalkarzinom von 11,5 Monaten.

Tumorentitäten	Pat. (n)	mediane Überlebenszeit in Monaten	verstorben (n)
Appendixkarzinom	2	42,0	1
Magenkarzinom	2	8,0	0
Kolorektalkarzinom	6	11,5	3

Tabelle 22. Mediane Überlebenszeit der Patientengruppe des One-Step-Approach

Ergebnisse der statischen Analyse der Major Komplikationen des One- und Two-Step-Approach

Die beobachteten Anteilswerte pro Komplikation und Patientengruppe werden im Folgenden auf signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen untersucht.

Bezüglich der Unterschiede in den Anteilswerten der ITS-Akutverlegung als Komplikation unserer beiden Patientengruppen zeigten sich keine signifikante Unterschiede in den Anteilswerten der Gruppen, $\chi^2(1) = 0,00, p = 1,000$. Weiterhin ergibt sich das 95%-Konfidenzintervall zu [-0,34, 0,27].

Ebenfalls zeigte die Berechnung der Peritonitis als Komplikation des One- und Two-Step-Approach keine signifikanten Unterschiede, $\chi^2(1) = 0,00, p = 1,000$. Hierbei ergab sich ein 95%-Konfidenzintervall von [-0,21, 0,29].

Die Unterschiede in den Anteilswerten zwischen den Patientengruppen bezüglich dem akuten Nierenversagen waren nicht signifikant, $\chi^2(1) = 0,49, p = 0,484$. Das zugehörige Konfidenzintervall ergab sich zu [-0,03, 0,30].

Im Weiteren ergab die statistische Analyse des intraabdominalen Abzesses im One- und Two-Step-Approach, wie bei den Analysen zuvor, keine signifikanten Unterschiede, $\chi^2(1) = 0,00, p = 1,000$. Das zugehörige 95%-Konfidenzintervall ergibt sich zu [-0,22, 0,29].

Ebenfalls wurden die Unterschiede in den Anteilswerten des One- und Two-Step-Approachs bezüglich des Platzbauchs als Komplikation analysiert. Hier konnten keine signifikanten Unterschied nachgewiesen werden, $\chi^2(1) = 0,00, p = 1,000$. Hierbei ergibt sich das 95%-Konfidenzintervall zu [-0,21, 0,24].

Auch konnten zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Relaparotomie als Komplikation keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Hierbei zeigte sich ein 95%-Konfidenzintervall von [-0,43, 0,22].

Zwischen dem Auftreten der akuten Atemsuffizienz konnten ebenso keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden, $\chi^2(1) = 0,11, p = 0,735$. Das 95%-Konfidenzintervall ergibt sich bei diesem Vergleich zu [-0,06, 0,24].

Auch zwischen den Anteilswerten bei der Komplikation MODS zeigten sich zwischen den Anteilswerten keine signifikanten Unterschiede, $\chi^2(1) = 0,00, p = 1,000$. Das entsprechende 95%-Konfidenzintervall ergab sich zu $[-0,06, 0,16]$.

Abschließend wurden die Unterschiede zwischen den Anteilswerten der Patientengruppen bezüglich der Komplikation operationspflichtiger Ileus untersucht. Hier zeigten sich, wie bei den übrigen Analysen, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen, $\chi^2(1) = 0,00, p = 1,000$. Das 95%-Konfidenzintervall ergab sich zu $[-0,05, 0,09]$.

Major Komplikationen	Two-Step-Approach		One-Step-Approach	
	N	%	N	%
ITS-Akutverlegung	7	15,0	2	20
Peritonitis	6	13,3	1	10
akutes Nierenversagen	6	13,3	0	0
intraabdominaler Abszess	6	13,3	1	10
Platzbauch	5	11,1	1	10
Relaparotomie	4	8,8	2	20
akute Ateminsuffizienz	4	8,8	0	0
MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome)	2	4,4	0	0
operationspflichtiger Ileus	1	2,2	0	0

Tabelle 23. Darstellung der Ausmaße der Major-Komplikationen bei den One- und Two-Step-Approach

Diskussion

Eine Peritonealkarzinose wurde historisch als eine unheilbare Entität angesehen, die palliative Therapie führte zu einer medianen Überlebensrate von wenigen Monaten.^{70, 71}

Eine Behandlung der Peritonealkarzinose durch zytoreduktive Chirurgie (CRS) und HIPEC kann theoretisch zur Eradikation der Tumorzellen führen. Die Überlegenheit der multimodalen Behandlung mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC in der Behandlung der Peritonealkarzinose zeigt sich in zahlreichen retrospektiven Studien.⁷²

Die multidisziplinäre Therapie basiert auf dem Konzept, dass das Peritoneum als ein Organ zu betrachten ist. Damit entsteht die Hypothese, dass mit vollständiger Entfernung der Krankheit aus dem Peritoneum eine verbesserte Prognose erreicht werden kann. Eine alleinige chirurgische Behandlung der Peritonealkarzinose kann einen Tumorprogress nicht zuverlässig aufhalten, daher integrierte man eine direkte hypertherme intraabdominelle Verabreichung von Chemotherapeutika (HIPEC).

Die CRS in Kombination mit einer „Hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie“ (HIPEC) zur Behandlung von Peritonealkarzinosen ist als Ein-Schritt-Ansatz (One-Step-Approach) etabliert. Das bedeutet, dass direkt nach der zytoreduktiven Operation mit HIPEC angefangen wird.

Dieses Vorgehen wird durch die meisten Institutionen favorisiert.^{73, 74, 75} In unserer Studie evaluieren wir die Durchführung von HIPEC in Kombination mit zytoreduktiver Chirurgie im Two-Step-Approach. Hierbei wird HIPEC durchschnittlich 5 Tage nach CRS appliziert.

In unserer Studie wird ein heterogenes Patientengut mit verschiedenen Tumorarten betrachtet. Dieses ist damit zu rechtfertigen, dass es bei unserer Untersuchung nicht primär um die Verbesserung der Prognose eines konkreten Tumors geht, sondern um die Machbarkeit und Praktikabilität eines zweizeitigen Therapieansatzes (Two-Step-Approach). Des Weiteren vergleichen wir die Morbiditäts- und Mortalitätsraten sowie die Krankenhausaufenthaltsdauer der Patienten des One- und Two-Step-Approach.

In dieser Studie haben wir retrospektiv die Ergebnisse von 55 Patienten mit Peritonealkarzinose analysiert, die entweder unmittelbar nach CRS oder erst in einem Intervall von 5 Tagen nach

CRS mit HIPEC behandelt wurden. Die Applikation von HIPEC erfolgte bei 10 Patienten im One-Step-Approach und bei dem Rest im Two-Step-Approach.

Die Einteilung der Patienten in die beiden oben genannten Gruppen erfolgte nach einem präoperativen Assessment. Für Patienten, bei denen mehr als eine Anastomose oder eine tiefe Rektumresektion zu erwarten war, wurden die Durchführung von HIPEC und CRS im Two-Step-Approach geplant, die übrigen Patienten behandelten wir in einen One-Step-Approach. Demzufolge waren Patienten mit einer zu erwartenden größeren CRS in der Two-Step-Approach-Gruppe überrepräsentiert.

Die CRS und HIPEC im Two-Step-Approach präsentierte sich als eine Behandlungsoption, die theoretisch mit einer geringeren Morbidität und Mortalität im Vergleich zum One-Step-Approach einhergehen sollte, vor allem für die Patienten, bei denen eine sehr umfangreiche zytoreduktive Chirurgie geplant ist.

Die Risiken der Morbidität und Mortalität durch die Kombination einer umfangreichen Operation und intraperitonealen Chemotherapie sind nicht unerheblich.

Wir untersuchen hier, inwieweit sich die alternative Applikationsform der HIPEC (Two-Step-Approach) praktikabel zeigt. Dabei können folgende theoretische Anmerkungen in Betracht gezogen werden: Erstens könnte die Operationszeit für den Patienten und den Chirurgen verkürzt werden. Zweitens könnten die postoperativen Komplikationen der CRS während der im Intervall durchgeführten Relaparotomie diagnostiziert werden, bevor mit einer HIPEC begonnen wird. Folglich könnte die gefährliche Kombination von chirurgischen Komplikationen und Chemotherapie-assoziiertes Toxizität vermieden werden. Dieses Vorgehen könnte vor allem bei den Patienten von Vorteil sein, bei denen nach einem präoperativen Assessment eine sehr umfangreiche Zytoreduktion zu erwarten ist.

Komplikationen

Bei intraperitonealer Chemotherapie in Kombination mit chirurgischer Zytoreduktion korreliert die Morbidität hauptsächlich mit dem Umfang des operativen Eingriffs und vorausgegangenen Behandlungen ^{76, 77, 78}. Aufgrund des Einsatzes von unterschiedlichen Zytostatika müssen allerdings deren spezifische unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen beachtet werden.

Insgesamt wurde der bei uns durchgeführte Two-Step-Approach bei 43 der 45 Patienten (95,5 %) abgeschlossen. Bei zwei der Patienten wurden größere Komplikationen (d. h. Pankreasfistel und retroperitoneale Ödeme) während der Relaparotomie gefunden und beide Patienten wurden von einer HIPEC ausgeschlossen.

Die Durchführung von HIPEC und CRS im One-Step-Approach konnte bei allen 10 Patienten erfolgen. Bei 2 dieser Patienten wurden postoperative Komplikationen gesehen (Anastomoseninsuffizienz bzw. intraabdomineller Abzess), welche erfolgreich chirurgisch interventionell behandelt werden konnten.

Wenn die bei Younan et al. geschilderte Klassifikation der Komplikationen verwendet wird, gibt es eine beträchtliche Prozedur assoziierte Morbidität.^{79,80} Nach diesen Systemen beobachteten wir eine Komplikationsrate von 30% bzw. 35,5% bei den Patientengruppe des One- und Two-Step-Approach. Unter Anwendung des Signifikanztests nach Wilson erreichte dieser Unterschied kein Signifikanzniveau.

In der Literatur liegt die Morbiditätsrate des One-Step-Approach zwischen 12 und 60 %.^{81, 82, 83, 84} Es ist schwierig, die Ergebnisse unserer Studie mit Angaben aus der Fachliteratur zu vergleichen, weil unterschiedliche Morbiditäts-Definitionen verwendet werden. Außerdem spielen die Heterogenität der Patientengruppen und die unterschiedlichen Behandlungen eine große Rolle. Es scheint jedoch, dass die Morbidität des Two-Step-Approach vergleichbar mit dem des One-Step-Approach ist, wenn eine gemeinsame Klassifikation der Systeme angewendet wird.

Interessanterweise gab es bei unserer Untersuchung in der Two-Step-Approach Gruppe eine geringere Rate an Anastomosen-insuffizienz nach intraperitonealer Chemotherapie. Damit war eine chirurgische Reintervention bei keinem der Patienten nach HIPEC notwendig. Jedoch erfolgten chirurgische Reinterventionen bei 2 Patienten in der Gruppe vom One-Step-Approach. Die Reoperationsrate liegt in anderen Studien zwischen 4-11 %.^{85, 86} Unsere Studie legt nahe, dass die Durchführung von HIPEC im Two-Step-Approach zumindest keinen negativen Einfluss auf die Morbiditätsrate hat.

Das Risiko einer postoperativen Komplikation wie Thrombose, Lungenembolie oder Pneumonie ist erhöht⁸⁷. Die Häufigkeit dieser Komplikationen korreliert direkt mit dem Ausmaß der Resektion, der Höhe des PCI, der Dauer des operativen Eingriffs sowie mit dem Ausmaß an Voroperationen.⁸⁸ Diese Komplikationen treten häufig nicht nur bei CRS und

HIPEC, sondern nach allen großen operativen Interventionen auf. Das Ausmaß von Mortalität und Morbidität bei der HIPEC wird von Chua et al. mit denen einer Whipple-OP verglichen.⁸⁹ Insgesamt erscheinen Morbidität und Mortalität jedoch angesichts der signifikanten Überlebensvorteile vertretbar.⁹⁰

Zytostatikaassoziierte Nebenwirkungen können vielfältig sein, insbesondere seien hier exemplarisch eine Neutropenie, Polyneuropathie, Herzrhythmusstörungen und Niereninsuffizienz benannt. Diesbezüglich wurden in unserer retrospektiven Studie außer einer passageren Niereninsuffizienz, die bei 6 Patienten auftrat (13,3 %) und konservativ behandelt werden konnte, keine weiteren Auffälligkeiten dokumentiert.

Autor und Jahr	Anzahl der Pat.	Krankenhaus-aufenthalt (d)	Intensivstation-Aufenthalt (d)
Sugarbaker [2006]	356	21	k.A.
Glehen [2003]	207	11,8	k.A.
Kusamura [2006]	205	23	3
Schmidt [2005]	67	25	5
Ahmad [2004]	33	11	k.A.
Roviello [2006]	59	29	k.A.
Rufian [2006]	33	11	k.A.
Capone [2006]	30	48	k.A.
Kecmanovic [2005]	18	14,2	k.A.
Eigene Daten des Two-Step-Approach	43	20	10
Eigene Daten des One-Step-Approach	10	22	3

Tabelle 24. Zusammenfassung der Daten unserer und anderer Studien über Aufenthalt der Patienten im Krankenhaus und Intensivstation nach CRS und HIPEC

Mortalität

In der Literatur wird die Mortalitätsrate von Behandlungen im One-Step-Approach zwischen 0-10 % beschrieben (Tab. 26).

Es gab in unserer Studie in beiden Gruppen keine Mortalität, welche der Behandlung zuzuschreiben war. Der Grund dafür kann sein, dass wir retrospektiv betrachteten und auch nur eine begrenzte Zahl der Patienten beobachtet haben. Auf der anderen Seite seien hier die Vorteile der Reevaluation der Durchführbarkeit der HIPEC nach 5 Tagen im Rahmen des Two-Step-Approach erwähnt, da zwei Patienten des Two-Step-Approach von der HIPEC ausgeschlossen werden konnten, weil Komplikationen während der Relaparotomie 5 Tage nach der ersten Operation diagnostiziert wurden. In beiden Fällen konnten die Komplikationen behandelt werden und die HIPEC wurde nicht appliziert.

Wenn wir durch das präoperative Assessment eine sehr umfangreiche CRS erwarten und zusätzlich wegen vorhandener Komorbiditäten größere postoperative Komplikationen auftreten können, legt unsere Untersuchung nahe, dass möglicherweise die Durchführung einer Therapie im Two-Step-Approach gegenüber des One-Step-Approach bezüglich der Komplikationen Vorteile erbringen könnte. Als Grund hierfür sei vor allem erwähnt, dass die Komplikationen, die im Rahmen der initialen CRS aufgetreten waren, rechtzeitig entdeckt und behandelt werden konnten. Damit konnte ein Eskalieren der Komplikationen durch Verzicht auf die intraperitoneale Chemotherapie verhindert werden.

Mittlere Überlebenszeit

Beim peritonealen Mesotheliom und Pseudomyxoma peritonei ist die Peritonektomie mit HIPEC die einzige effektive Therapieoption.⁹¹ Während der natürliche Verlauf des Mesothelioms trotz Chemotherapie mit einem mittleren Überleben von 12 Monaten nicht wesentlich beeinflusst werden kann, zeigt die Evidenzlage für die CRS mit HIPEC 5-Jahres-Überlebensraten von 47 % auf.⁹² Diese Zahlen korrelieren mit denen aus unserem Patientengut. Das Pseudomyxoma peritonei ist eine Sonderform der Peritonealkarzinose. Es stammt aus muzinösen Neoplasien.⁹³ Hier werden Langzeitüberlebensraten von 60-90 % beschrieben.^{94, 95} Bei unseren 13 Patienten mit Pseudomyxoma peritonei zeigte sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60 %.

Trotz moderner Chemotherapieprotokolle konnte die Prognose der isolierten Peritonealkarzinose beim kolorektalen Karzinom und Appendixkarzinom nicht wesentlich verbessert werden. Mit einer systemischen Chemotherapie kann eine 5-Jahres Überlebensrate von nur 13 % erreicht werden. In mehreren prospektiven und retrospektiven Analysen wird ein signifikanter Überlebensvorteil für die CRS und HIPEC mit 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 50 % beschrieben.^{96, 97} In einer prospektiv randomisierten Studie aus den Niederlanden war das mediane Überleben im multimodalen Therapiearm 23 Monate vs. 13 Monate im palliativen Chemotherapiearm. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 8 Jahren betrug das 5-Jahres-Überleben der radikal operierten Patienten in Verbindung mit HIPEC 45 %. Diese Ergebnisse sowie Erfahrungen aus weiteren Studien⁹⁸ haben ein internationales Expertengremium veranlasst, festzustellen, dass eine alleinige systemische Chemotherapie bei Patienten mit begrenzter Peritonealkarzinose nicht mehr als adäquat angesehen werden kann.

Auf europäischer Ebene ist aktuell nur in Frankreich und Niederlanden die CRS mit HIPEC für diese Indikation als Therapie der Wahl in die Therapieempfehlungen eingegangen.⁹⁹ Bei unserer Studie wurde in der Gruppe von One- und Two-Step-Approach eine mittlere Überlebenszeit für Patienten mit dem Kolorektalkarzinom von 11,5 bzw. 16,4 Monaten beobachtet.

Für das Magenkarzinom sind die Ergebnisse einer CRS/HIPEC bislang nicht überzeugend. Ein Überlebensvorteil konnte lediglich bei primär begrenzter Peritonealkarzinose oder alleiniger positiver Zytologie erreicht werden, wenn die HIPEC Bestandteil der initialen chirurgischen Therapie war.^{100, 101} Aktuell erfolgt eine Reihe von Studien, welche die Wirksamkeit von CRS und HIPEC nach neoadjuvanter systemischer Chemotherapie beim Magenkarzinom mit Peritonealkarzinose evaluiert. Grundprinzip der Studien ist der Versuch des Downstaging des Tumors und Anpassung der Patienten zur CRS und HIPEC mit dem Ziel, das Überleben signifikant zu verbessern.^{102, 103}

Des Weiteren wird aktuell an der Charité Berlin der Stellenwert der HIPEC als Bestandteil des Therapiekonzepts im Rahmen einer Phase III-Studie (GASTRIPEC-I) beim peritonealen metastasierten Magenkarzinom untersucht.¹⁰⁴

In einer retrospektiven Studie von Graichen et al. verglich er das mediane Überleben von 38 Patient mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom, die mit CRS und HIPEC behandelt

wurden mit 27 Patienten mit gleichem Befund, die nur chirurgisch behandelt wurden. Hierbei zeigte sich ein medianes Überleben von 17,2 Monaten, vs. 11 Monaten.¹⁰⁵

Die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten mit Magenkarzinom betrug in unserer Studie in der Gruppe des One-Step-Approach 8 und in der Gruppe des Two-Step-Approach 12,2 Monate. Diese Aussage ist wegen der geringen Patientenzahl aber nicht unbedingt repräsentativ.

Bis zu 60 % der Fälle bei denen in der Erstdiagnose ein Ovarialkarzinom festgestellt wird, liegt bereits eine peritoneale Metastasierung vor.¹⁰⁶ Trotz guter Chemosensitivität erfahren mehr als 50 % dieser Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium III oder IV nach radikaler Resektion und adjuvanter Chemotherapie ein peritoneales Rezidiv, mit einer limitierten Überlebenswahrscheinlichkeit von 10-20 %. Gerade das Ovarialkarzinom, bei dem selten hämatogene Metastasen auftreten, eignet sich deshalb gut für das Konzept der HIPEC, wie in mehreren randomisierten Studien gezeigt werden konnte. Zum Beispiel wurden in einer randomisierten Studie (GOG-172-Studie) Daten von Patientinnen mit Ovarialkarzinom untersucht. Hier erhielt eine Gruppe von Patientinnen Paclitaxel i.v., danach erfolgte die intraperitoneale Gabe von Cisplatin. Die zweite Gruppe erhielt sowohl Paclitaxel als auch Cisplatin intravenös. Bei den Patienten, die intraperitoneal die Chemotherapie erhielten, wurde eine erhöhte postinterventionelle Morbidität beobachtet. Allerdings zeigte sich das Gesamtüberleben bei den Patientinnen signifikant besser: 65,6 Monate bei intraperitonealer Chemotherapie ohne hypertherme Komponente versus 49,7 Monate bei intravenöser Therapie.^{107, 108}

Genauso wie die Tumorentität ist die Ausdehnung des intraabdominellen Tumorbefalls für die Operabilität und Prognose entscheidend. Die Cochrane-Analyse von 2011 deutet auf eine Erhöhung des Gesamtüberlebens durch CRS und intraperitoneale Chemotherapie von fast allen Patientinnen hin, die in die Studie eingeschlossen waren.¹⁰⁹ Trotz der oben genannten versprechenden Daten sind die CRS in Kombination mit HIPEC noch nicht in den Leitlinien für das peritoneal metastasierte Ovarialkarzinom verankert. In unserer Studie waren nur 2 Patienten mit Peritonealkarzinose bei Ovarialkarzinom eingeschlossen, die beide im 5-Jahres-Follow-Up tumorfrei waren.

Autor und Jahr	Anzahl der Patienten	Morbidität (%)	Mortalität (%)
Glehen¹¹⁰ [2010]	1290	33,6	4,1
Levine¹¹¹ [2014]	1000	42	3,8
Jafari¹¹² [2014]	694	32,9	2,3
Kuijpers¹¹³ [2013]	960	34	3
Bakrin¹¹⁴ [2013]	566	42	0,8
Votanopoulos¹¹⁵ [2015]	481	27,8	2,7
Ihemelandu¹¹⁶ [2013]	387	62	7,7
Desantis¹¹⁷ [2015]	356	12,5	1
Mizumoto¹¹⁸ [2012]	284	49	3,5
Wagner¹¹⁹ [2013]	282	32	1,7
Chua¹²⁰ [2009]	19 Studien	0-40	0-10
Glockzin¹²¹ [2009]	Review	25-41	0-8
eigene Daten des Two-Step-Approach	43	35	0
eigene Daten des One-Step-Approach	10	30	0

Tabelle 25. Zusammenfassung der Daten über Morbidität und Mortalität bei CRS und mit HIPEC von unseren und anderen Studien

Intensivstation- und Krankenhausaufenthalt

Die mittlere Krankenhausverweildauer der Gruppe des Two-Step-Approach betrug 20 Tage (Spanne 10-59 Tage) und von Patienten des One-Step-Approach 22 Tage (Spanne 10-35 Tage). Der Aufenthalt auf der Intensivstation der Gruppe des Two-Step-Approach betrug durchschnittlich 10 Tage (Spanne 2-31 Tage), bei Patienten des One-Step-Approach waren es 3 Tage (Spanne 1-7 Tage).

Diese Daten beziehen sich sowohl auf Patienten, die mit HIPEC behandelt wurden, als auch auf Patienten, die nicht mit HIPEC behandelt wurden. Demzufolge sind die beiden Patienten der Two-Step-Approach-Gruppe, welche wegen o. g. Komplikationen von der HIPEC ausgeschlossen worden waren, mit enthalten und verfälschen den scheinbar hohen Wert der Gruppe des Two-Step-Approach. So hatte der Patient mit retroperitonealen Ödemen einen Krankenhausaufenthalt von 38 Tagen (davon 6 Tage auf Intensivtherapiestation), während der Patient mit Pankreas-Fistel einen Krankenhausaufenthalt von 59 Tagen benötigte, davon 31 Tage auf der Intensivtherapiestation. Außerdem benötigen Patienten des Two-Step-Approach zwei operative Eingriffe, bereits dadurch ist von einem zweimaligen Aufenthalt auf der Intensivstation auszugehen, d. h. ein längerer ITS-Aufenthalt bei gleichbleibender Krankenhausverweildauer. Sowohl in unseren beiden Patientengruppen als auch in vergleichbaren Studien wurden mittlere Krankenhausaufenthalte zwischen 11 und 22 Tagen verzeichnet.

Der Vergleich der oben beschriebenen Daten zeigt, dass sich in beiden Gruppen vergleichbare Komplikationsraten zeigen. Die Befürchtung, dass die Therapie im Two-Step-Approach mit erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten einhergeht, ist nicht belegt.

Die Applikation von CRS und HIPEC im Two-Step-Approach wird aktuell in mehreren Zentren evaluiert. Zum Beispiel läuft seit April 2015 eine größere Studie in den 9 niederländischen HIPEC-Zentren. Eingeschlossen werden Patienten mit kolorektalem Karzinom, bei denen eine kurative Resektion im T4M0-Stadium erfolgte. Nach der Resektion des Primärtumors werden 176 Patienten in der experimentellen Gruppe für eine Second-Look-OP zur Durchführung von HIPEC randomisiert, gefolgt von einer systemischen Chemotherapie. Die Kontrollgruppe erhält nach der Resektion des Primärtumors lediglich eine systemische Chemotherapie. Auf der Basis von intraoperativen Befunden erfolgt zudem eine Einteilung in eine Gruppe mit HIPEC nach 7 bis 10 Tagen nach OP und eine Gruppe mit verzögerter HIPEC im Intervall von 5 bis 8 Wochen.

Das Ziel dieser Studie ist die Einschätzung des Stellenwertes einer HIPEC zur Verhinderung einer Peritonealkarzinose bei kolorektalen Karzinomen im T4-Stadium.²⁸

Eine weitere randomisierte Studie läuft in den USA (National-Cancer-Trial Nummer NCT01095523). Sie analysiert den Wert des Two-Step-Approach und der Standardtherapie bei Patienten mit Kolorektalkarzinom mit hohem Risiko zur Entwicklung von Peritonealkarzinose. Patienten, bei denen eine kurative Operation erfolgte und die keine Anzeichen einer Komplikation zeigen, werden nach dem Zufallsprinzip entweder einer CRS- und HIPEC-Gruppe oder einer systemischen Chemotherapie zugeordnet. Die Ergebnisse dieser Studie sind noch nicht publiziert.

Es gibt Nachteile im Two-Step-Approach. Hierbei ist vor allem ein längerer Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation mit der damit einhergehenden verminderten Lebensqualität zu nennen, ebenso die Notwendigkeit von zwei Operationen. In diesem Zusammenhang sind auch höhere Kosten zu erwarten, auch wenn es hierzu keine Daten gibt. Des Weiteren lassen tierexperimentelle Studien vermuten, dass der Heilungsprozess nach der Tumor-Operation die Ausbreitung und Vermehrung von verbliebenen bösartigen Zellen begünstigen kann.¹²² Schließlich können postoperative Adhäsionen mit der Entwicklung einer Fibrin-Barriere die Penetration von intraperitoneal eingesetzten Mitomycin C und Cisplatin erschweren. Die oben genannten experimentalen Tierstudien unterstützen die sogenannte Tumor-Cell-Entrapment-Theorie.^{123, 124} Bis jetzt gibt es keine Hinweise, ob diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen werden können.

Methodenkritik

Zusätzlich möchten wir Sie im Rahmen dieser Methodenkritik und Limitationen auf die retrospektive Charakteristik der Studie hinweisen. Des Weiteren ist es wichtig zu erwähnen, dass in dieser Studie eine heterogenes Patientengut mit eingeschränkter Patientenzahl untersucht wurde. Um den endgültigen Stellenwert eines Two-Step-Approach vor allem bezüglich der Mortalitäts- und Morbiditätsreduktion festzustellen, sind weitere Untersuchungen notwendig. Damit sollten die höheren Kosten bei einem längeren Krankenhausaufenthalt sowie zwei Operationen gerechtfertigt werden.

Zusammenfassung

Eine Peritonealkarzinose stellt das bereits fortgeschrittene Stadium einer intraabdominellen Metastasierung verschiedener Malignome dar. Die Diagnose Peritonealkarzinose bedeutet für Patienten eine erheblich reduzierte Lebenserwartung mit zugleich schlechter Lebensqualität.

In der Vergangenheit standen als Therapieoptionen die palliative systemische Chemotherapie und die palliative Chirurgie zur Verfügung. In jüngster Zeit zeigt sich eine Tendenz zu einem offensiveren multimodalen Behandlungskonzept. Hierzu gehört das additive Therapiekonzept einer kompletten makroskopischen Zytoreduktion (CRS) mit anschließender hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC). Einige aktuellere Publikationen berichten über die positive Beeinflussung der Peritonealkarzinose durch diese komplexe Behandlungsmethode.

Das Verfahren wird in der Regel in einem Ein-Schritt-Ansatz (One-Step-Approach) durchgeführt. Alternativ ist die Durchführung von HIPEC mit CRS auch als Zwei-Schritt-Ansatz (Two-Step-Approach) möglich.

Wir haben in der vorliegenden Studie die klinischen und onkologischen Ergebnisse von CRS und HIPEC im Two-Step-Approach an 45 Patienten untersucht und mit 10 Patienten verglichen, die diese Therapie im One-Step-Approach erhielten.

Die Ergebnisse des Two-Step-Approach können wie folgt zusammengefasst werden:

Bei zwei Patienten wurden größere Komplikationen während der Relaparotomie gefunden, folglich wurden beide Patienten aus der HIPEC zurückgezogen und die Komplikationen entsprechend behandelt.

Bei 28 bzw. 16 von 43 mit HIPEC therapierten Patienten traten kleinere bzw. größere chirurgische Komplikationen auf (62 bzw. 35,5 %). Der Krankenhausaufenthalt von 9 der 45 Patienten war ohne Komplikationen. Eine chirurgische Reintervention war bei keinem der Patienten nach HIPEC notwendig. Bei keinem der Patienten trat während des Krankenhausaufenthaltes ein Todesfall ein (Mortalität 0 %).

Die mittlere Krankenhausverweildauer betrug 20 Tage (Spanne: 10-59 Tage). Der Aufenthalt auf der Intensivstation betrug im Durchschnitt 10 Tage (Spanne: 2-31 Tage).

Der geplante One-Step-Approach mit CRS und anschließender HIPEC wurde bei allen 10 Patienten (100%) abgeschlossen. Der Krankenhausaufenthalt von 7 der 10 Patienten verlief ohne große Komplikationen. Bei 2 Patienten war eine chirurgische Reintervention nach HIPEC und CRS notwendig, ein dritter Patient konnte konservativ durch eine Abszessdrainage erfolgreich therapiert werden. Es gab ebenfalls keine Krankenhausmortalität. Die mittlere Krankenhausverweildauer betrug 22 Tage (Spanne: 10-35 Tage). Der Aufenthalt auf der Intensivstation betrug im Durchschnitt 3 Tage (Spanne: 1-7 Tage).

Die retrospektive Analyse dieser Studie zeigt, dass die Durchführung der HIPEC nach CRS in einem Two-Step-Approach möglich ist. Des Weiteren zeigt diese Studie, dass eine frühe postoperative intraperitoneale Chemotherapie keine wesentliche Reduktion der Morbiditätsrate herbeiführt. Es trat keine Krankenhausmortalität (0%) auf, während diese beim One-Step-Approach in vorangegangenen Studien bis 5 % beträgt. Aufgrund der zwei komplexen Operationen benötigen Patienten des Two-Step-Approach zweimal einen Aufenthalt auf der Intensivstation, was einen längeren IST-Aufenthalt bei gleichbleibender Krankenhausverweildauer zur Folge hat.

Wenn durch präoperatives Assessment eine sehr umfangreiche CRS und zusätzlich wegen Komorbiditäten große postoperative Komplikationen erwartet werden, sollte die Durchführung der HIPEC und CRS im Two-Step-Approach als eine Option in Betracht gezogen werden. Die Komplikationen, die im Rahmen der initialen CRS auftraten, konnten durch das zweizeitige Vorgehen rechtzeitig entdeckt und behandelt werden. Somit kam es nicht zu einer Aggravation der Komplikationen durch eine intraperitoneale Chemotherapie.

Die Ergebnisse dieser Analyse müssen zurückhaltend bewertet werden, da nur eine begrenzte Anzahl von Patienten betrachtet und die Daten retrospektiv erhoben wurden. Weitere prospektive Studien sind notwendig, um den endgültigen Stellenwert eines Two-Step-Approach einzuschätzen.

Abkürzungsverzeichnis

5-FU = Fluorouracil

AE = adverse events

ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome

ASA = American Society of Anesthesiologists (Score)

BMI = Body Mass Index

CA = carcinoma

CCS = Completeness of Cytoreduction Score

CRS = Cytoreductive Surgery

CTCAE = Common terminology criteria for adverse events

CUP = Cancer of unknown primary

D1 = Lymphadenektomie in spezifischem Areal

D2 = Lymphadenektomie in spezifischem Areal

div. = diverse

DPAM = benigne diffuse peritoneale Adenomuzinose

DPMP = diffuses malignes peritoneales Mesotheliom

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (Score)

EPIC = frühpostoperative intraperitoneale Chemotherapie EVOCAPE = Evolution of Peritoneal Carcinomatosis

FFP = fresh frozen plasma

FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

FOLFOX = Kombination aus 5-FU, Leucovorin und Oxaliplatin

GI = Gastrointestinal

HIPEC = hypertherme intraperitoneale Chemotherapie

IBM = International Business Machines

KRK = Kolorektalkarzinom

ml = Milliliter

NCI = National Cancer Institute

OP = Operation

Pat = Patient/en

PCI = Peritoneal Cancer Index

PE = Peritonektomie

PMCA = maligne Peritonealkarzinose

PMCA-I = peritoneale muzinöse Karzinomatose vom intermediären Typ

PMP = Pseudomyxoma peritonei

R0 = komplette Resektion

SAP = Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung (Firma)

SIRS = Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

TBVT = Tiefe Beinvenenthrombose

UB = Unterbauch

Literaturverzeichnis

- ¹ Kusamura, Baratti, Zaffaroni, Villa, Laterza, Balestra, and Deraco Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis, *World J Gastrointest Oncol.* 2010 Jan 15; 2(1): 12–18.
- ² Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol.* 2008;98:263-267.
- ³ Hioki M, Gotohda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kinoshita T: Predictive factors improving survival after gastrectomy in gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *World J Surg* 2010;34:555–562.
- ⁴ Piso P, Arnold D: Multimodal treatment approaches for peritoneal carcinosis in colorectal cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:802–808.
- ⁵ Sugarbaker PH. *Technical Handbook for the Integration of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy into the Surgical Management of Gastrointestinal and Gynecologic Malignancy.* 4th ed. Grand Rapids, Michigan: The Ludann Co.; 2005.
- ⁶ Da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg.* 2006;203:878-886.
- ⁷ Piso P, Heiss A, Schlag PM (2008) Primäre und sekundäre peritoneale Tumoren. In: Gnant M, Schlag PM (Hrsg) *Chirurgische Onkologie.* Springer, Wien, S 297- 314.
- ⁸ S. Samel, S. Post, *Intraoperative peritoneale Chemotherapie und Hyperthermie,* Onkologie Springer-Verlag, 2000, Volume 6, Issue 6, pp 548–560.
- ⁹ Die Hyperthermie im Gesamtkonzept der Behandlung des Bauchfellkrebs, Herwart Müller, MD, FACS, Mai 2006.
- ¹⁰ Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle FG, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzzniewski P, Sundin A: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9: 61–72.
- ¹¹ Carr NJ, Sobin LH. Adenocarcinoma of the appendix. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, (eds). *WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* 4th ed. IARC Press, Lyon, 2010; 122–5.
- ¹² Thomassen I, Lemmens VE, Nienhuijs SW, Luyer MD, Klaver YL, de Hingh IH: Incidence, prognosis, and possible treatment strategies of peritoneal carcinomatosis of pancreatic origin: a populationbased study. *Pancreas* 2013;42:72–75.
- ¹³ Therapie der Peritonealkarzinose: ewige Crux oder lösbar Internistische Konzepte, Dirk Arnold Hämatologie und Onkologie Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
- ¹⁴ Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, Trillet-Lenoir V, Sayag-Beaujard AC, François Y, Vignal J, Gilly FN. (2003) Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal

procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 10: 863–869.

¹⁵ Yan TD, Morris DL, Shigeki K, David L. Morris MD, PhD, Baratti Dario, Deraco Marcello (2008) Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Expert consensus statement. *J Surg Oncol* 98: 224–227.

¹⁶ Ronnett BM, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Kurman RJ. Pseudomyxoma peritonei: new concepts in diagnosis, origin, nomenclature, and relationship to mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Anat Pathol* 1997;2: 197-226.

¹⁷ Reuter NP, Macgregor JM, Woodall CE, Sticca RP, William C, Helm MB, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. Preoperative performance status predicts outcome following heated intraperitoneal chemotherapy. *Am J Surg* 2008;196(6): 909-913; discussion 913-904.

¹⁸ Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, François Y, (2000) Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 88: 358–363.

¹⁹ Mahteme H, Hansson J, Berglund A, Pahlman L, Glimelius B, Nygren P, Graf W. (2004) Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer* 90: 403–407.

²⁰ Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221(1): 29-42.

²¹ Glehen O, Osinsky D, Cotte E, F. Kwiatkowski, G. Freyer, S. Isaac, V. Trillet-Lenoir, A. C. Sayag-Beaujard, Y. François, J. Vignal, F. N. Gill. (2003) Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 10: 863–869.

²² Glehen O, Osinsky D, Cotte E et al. (2003) Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 10: 863–86.

²³ Butterworth SA, Panton ON, Klaassen DJ, Shah AM, McGregor G. Morbidity and mortality associated with intraperitoneal chemotherapy for Pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg*. 2002, 183 (5):529-32.

²⁴ Elias D, Raynard B, Boige V, Laplanche A, Estphan G, Malka D, Pocard M. Impact of the extent and duration of cytoreductive surgery on postoperative hematological toxicity after intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2005;90(4): 220-225.

²⁵ Lanuke K, Mack LA, Temple WJ. Phase II study of regional treatment for peritoneal carcinomatosis. *Am J Surg* 2009;197(5): 614-618; discussion 618.

²⁶ Esquivel J, Vidal-Jove J, Steves MA, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Surgery* 1993;113(6): 631-636.

²⁷ Yan TD, Links M, Xu ZY, Kam PC, Glenn D, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei from appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Surg* 2006;93(10): 1270-1276.

-
- ²⁸ Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(20): 3737-3743.
- ²⁹ Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, Francois Y, Vignal J, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88(2): 358-363.
- ³⁰ Butterworth SA, Panton ON, Klaassen DJ, McGregor G. Morbidity and mortality associated with intraperitoneal chemotherapy for Pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg.* 2002, 183(5):529-32.
- ³¹ De Bree E, Tsiftsis DD. Principles of perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Recent Results Cancer Res.* 2007;169:39-51.
- ³² Dudar TE, Jain RK. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res.* 1984;44(2):605-612.
- ³³ Prada-Villaverde A, Esquivel J, Lowy AM, Markman M, Chua T, Pelz J, Baratti D, Baumgartner JM, Berri R, Bretcha-Boix P, Deraco M, Flores-Ayala G. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies evaluation of HIPEC with mitomycin C versus oxaliplatin in 539 patients with colon cancer undergoing a complete cytoreductive surgery. *J Surg Oncol.* 2014;110(7):779-785.
- ³⁴ Hompes D, D'Hoore A, Wolthuis A, Fieuws S, Mirck B, Bruin S, Verwaal V. The use of oxaliplatin or mitomycin C in HIPEC treatment for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a comparative study. *J Surg Oncol.* 2014;109(6):527-532.
- ³⁵ Shimizu T, Sonoda H, Murata S, Takebayashi K, Ohta H, Miyake T, Mekata E, Shiomi H, Naka. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using a combination of mitomycin C, 5-fluorouracil, and oxaliplatin in patients at high risk of colorectal peritoneal metastasis: A Phase I clinical study. *Eur J Surg Oncol.* 2014 May;40(5):521-8. doi: 10.1016/j.ejso.2013.12.005. Epub 2013 Dec 18.
- ³⁶ Prada-Villaverde A, Esquivel J, Lowy AM, Markman M, Chua T, Pelz J, Baratti D, Baumgartner JM, Berri R, Bretcha-Boix P, Deraco M, Flores-Ayala G, Glehen O, Gomez-Portilla. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies evaluation of HIPEC with mitomycin C versus oxaliplatin in 539 patients with colon cancer undergoing a complete cytoreductive surgery. *J Surg Oncol.* 2014;110(7):779-785.
- ³⁷ Glockzin G, Gerken M, Lang SA, Klinkhammer-Schalke M, Piso P, Schlitt HJ. Oxaliplatin-based versus irinotecan-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal metastasis from appendiceal and colorectal cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2014;14:807.
- ³⁸ Van Ruth S, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Pharmacokinetics of intraperitoneal mitomycin C. *Surg Oncol Clin North Am.* 2003;12(3):771-780.
- ³⁹ Votanopoulos K, Ithemelandu C, Shen P, Stewart J, Russell G, Levine EA. A comparison of hematologic toxicity profiles after heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and mitomycin C. *J Surg Res.* 2013;179(1):e133-139.

-
- ⁴⁰ Ceelen W, De Somer F, Van Nieuwenhove Y, Effect of perfusion temperature on glucose and electrolyte transport during hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) with oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(7):754-759.
- ⁴¹ Kemmel V, Mercoli HA, Meyer N, Brumaru D, Romain B, Lessinger JM, Brigand pharmacokinetics as predictor of severe neutropenia in hyperthermic intraperitoneal therapy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(suppl 3):873-879.
- ⁴² González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G (2010) Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol* 2 (2):68–75. doi:10.4251.
- ⁴³ Wallner K., Li G.: Effect of drug exposure duration and sequencing on hyperthermic potentiation of MMC and CDDP. *Cancer Res* 1987, 47:493-495.
- ⁴⁴ Hirschburger M, Hecker A, Schwandner T, Padberg W (2013) Zytoreduktive Chirurgie und Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC). In: Aigner KR, Stephens FO, Vogl TJ, Padberg W (Hrsg) Regionale Therapie maligner Tumoren. Springer, Berlin, Heidelberg, S 165–185.
- ⁴⁵ Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3737–43.
- ⁴⁶ Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, Meeus P, Goéré D, Bonastre J. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009; 27: 681–5.
- ⁴⁷ Elias D, Delperro JR, Sideris L, Benhamou E, Pocard M, Baton O, Giovannini M, Lasser P. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 518–21.
- ⁴⁸ H Mahteme, J Hansson, L Pahlman, B Glimelius, P Nygren, and W Graf Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer* 2004; 90: 403–7.
- ⁴⁹ Aziz Wahbi: Mehr als Durchschnitt. Statistikberatung, Hobeisenstraße 38, 45147 Essen
- ⁵⁰ O. Glehen, F. Kwiatkowski, P.H. Sugarbaker, D. Elias, E.A. Levine, M. De Simone, R. Barone, Y. Yonemura, F. Cavaliere, F. Quenet, M. Gutman, A.A.K. Tentes, G. Lorimier, J.L. Bernard, J.M. Bereder, J. Porcheron, A. Gomez-Portilla, P. Shen, M. Deraco and P. Rat Cytoreductive Surgery Combined With Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for the Management of Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer: A Multi-Institutional Study. 2004 by American Society of Clinical Oncology.
- ⁵¹ G. Glockzin · N. Ghali · S.A. Lang · A. Agha · H.J. Schlitt · P. Piso Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum, Regensburg *Chirurg* 2007 · 78:1100–1 DOI 10.1007/s00104-007-1419-0 Online publiziert: 10. November 2007.

-
- ⁵² G. Glockzin · N. Ghali · S.A. Lang · A. Agha · H.J. Schlitt · P. Piso Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum, Regensburg Chirurg 2007 · 78:1100–1110 DOI 10.1007/s00104-007-1419-0 Online publiziert: 10. November 2007.
- ⁵³ L Ansaloni, F Coccolini, L Morosi, A Ballerini, M Ceresoli, G Grosso, P Bertoli, L M Busci, M Lotti, F Cambria, M Pisano, D Rossetti, L Frigerio, M D'Incalci, and M Zuchetti · Pharmacokinetics of concomitant cisplatin and paclitaxel administered by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to patients with peritoneal carcinomatosis from epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2015 Jan 20; 112(2): 306–312.
- ⁵⁴ Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A, Catena F, Cavaliere D, Coccolini F, De Iaco P, Di Battista M, Framarini M. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Jun;22(5):778-85.
- ⁵⁵ Coccolini F, Campanati L, Catena F, Ceni V, Ceresoli M, Jimenez Cruz J, Lotti M, Magnone S, Napoli J, Rossetti D, De Iaco P, Frigerio L, Pinna A, Runnebaum I, Ansaloni L. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. *J Gynecol Oncol*. 2015 Jan;26(1):54-61. doi: 10.3802/jgo.2015.26.1.54. Epub 2014 Nov 3.
- ⁵⁶ Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, Deraco M. (2006) Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* 106: 1144–1153.
- ⁵⁷ Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier AS, Deraco M. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy *Journal of surgical oncology* 2008; 98: 253-257.
- ⁵⁸ Wilson, E.B. (1927): Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *J. Am. Stat. Assoc.*, 22, 209–212.
- ⁵⁹ Backhaus, K., Erichson, B., Plinke, W. und Weiber, R. (2003): *Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung*, 10. Auflage, Springer, Berlin.
- ⁶⁰ Newcombe R.G. (1998): Interval Estimation for the Difference Between Independent Proportions: Comparison of Eleven Methods. *Statistics in Medicine* 17, 873–890.
- ⁶¹ Paul H. Sugarbaker, MD, FACS, FRCS; Welcome to the Sugarbaker Oncology Associates Home Page; Sugarbaker Oncology Associates Washington Hospital Center; <http://www.surgicaloncology.com/Protocol%20Tx%20of%20Pts%20with%20PSM.pdf> (Protocol for the Implementation of Treatment of Patients with Peritoneal Surface Malignancy with Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy and Normothermic Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy.) Last Revised 9/15/2009.
- ⁶² Berthet B., Sugarbaker T.A., Chang D., Sugarbaker P.H.: Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment. *Eur J Cancer* 1999.
- ⁶³ Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221(1): 29-42. From The Cancer Institute, Washington Hospital Center, Washington, District of Columbia.

-
- ⁶⁴ O. Glehen, F. Kwiatkowski, P.H. Sugarbaker, D. Elias, E.A. Levine, M. De Simone, R. Barone, Y. Yonemura, F. Cavaliere, F. Quenet, M. Gutman, A.A.K. Tentes, G. Lorimier, J.L. Bernard Cytoreductive Surgery Combined With Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for the Management of Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer: A Multi-Institutional Study. *J Clin Oncol.* 15.08 2004; 22 :16.
- ⁶⁵ Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221(1): 29-42.
From The Cancer Institute, Washington Hospital Center, Washington, District of Columbia.
- ⁶⁶ Butterworth SA, Panton ON, Klaassen DJ, Shah AM, McGregor G. Morbidity and mortality associated with intraperitoneal chemotherapy for Pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg.* 2002,183(5):529-32.
- ⁶⁷ Lanuke K, Mack LA, Temple WJ. Phase II study of regional treatment for peritoneal carcinomatosis. *Am J Surg* 2009;197(5): 614-618; discussion 618.
- ⁶⁸ Koppitsch C, Sebek M (2012) Peritoneale Neoplasmen: Scoringsysteme und ihre Aussagekraft. *Interdisziplinäre Onkologie* 4 (2):12–16.
- ⁶⁹ Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier AS, Deraco M. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy *Journal of surgical oncology* 2008; 98; 253-257.
- ⁷⁰ Shariat-Madar B, Jayakrishnan TT, Gamblin TC, Turaga KK. Surgical management of bowel obstruction in patients with peritoneal carcinoma- tosis. *J Surg Oncol.* 2014;110(6):666-669.
- ⁷¹ Klaver YL, Lemmens VE, Creemers GJ, H. J. T. Rutten S. W. Nienhuijsl. H. J. T. de Hingh Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin in the era of increasing use of palliative chemotherapy. *Ann Oncol.* 2011;22(10):2250-2256.
- ⁷² Chia CS, You B, Decullier E, Vaudoyer D, Lorimier G, Abboud K, Bereder JM, Arvieux C, Boschetti G, Glehen O; BIG RENAPE Group. Patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is cure a possibility *Ann Surg Oncol.* 2016.
- ⁷³ Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(2): 186-190.
- ⁷⁴ X.-J. Yang, Y. Li, and Y. Yonemura, “Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat gastric cancer with ascites and/or peritoneal carcinomatosis: Results from a Chinese center.” *J. Surg. Oncol.*, vol. 101, no. 6, pp. 457–64, May 2010.
- ⁷⁵ United health care Oxfor, Clinical Policy about intraoperative Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapie (HIPEC) Policy Number: CANCER 037.3 T2 Effective Date: August 1, 2017.
- ⁷⁶ Stephens A.D., Alderman R., Chang D., Edwards G.D., Esquivel J., Sebbag G., Steves M.A., Sugarbaker P.H.: Morbidity and mortality of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the Coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999, 6(8):790-796.
- ⁷⁷ T. C. Chua, W. Liauw, and D. L. Morris, “Early recurrence of pseudomyxoma peritonei following treatment failure of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy is indicative of a poor survival outcome.” *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 27, no. 3, pp. 381–9, Mar. 2012.

-
- ⁷⁸ M. Look, D. Chang, and P. H. Sugarbaker, "Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum," *Int J Gynecol Cancer*, vol. 14 (1), pp. 35–41, 2004.
- ⁷⁹ Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier AS, Deraco M. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008;98(4): 253-257.
- ⁸⁰ Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;358(9292): 1487-1492.
- ⁸¹ Butterworth SA, Panton ON, Klaassen DJ, Shah AM. Morbidity and mortality associated with intraperitoneal chemotherapy for Pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg*. 2002;183(5):529-32.
- ⁸² Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(2): 186-190.
- ⁸³ D. Elias, F. Gilly, F. Quenet, J. M. Bereder, L. Sidéris, B. Mansvelt, G. Lorimier, and O. Glehen, "Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy.," *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 36, no. 5, pp. 456–62, May 2010. 70-76.
- ⁸⁴ Roviello, S. Caruso, D. Marrelli, C. Pedrazzani, A. Neri, A. De Stefano, and E. Pinto, "Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments.," *Surg. Oncol.*, vol. 20, no. 1, pp. e38–54, Mar. 2011.
- ⁸⁵ D. Yan, E. a Brun, C. a Cerruto, N. Haveric, D. Chang, and P. H. Sugarbaker, "Prognostic indicators for patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma.," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 14, no. 1, pp. 41–9, Jan. 2007.
- ⁸⁶ A. L. Feldman, S. K. Libutti, J. F. Pingpank, D. L. Bartlett, T. H. Beresnev, S. M. Mavroukakis, S. M. Steinberg, D. J. Liewehr, D. E. Kleiner, and H. R. Alexander, "Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 21, no. 24, pp. 4560–7, Dec. 2003.
- ⁸⁷ Prof. Dr. P. Piso (Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg) , Prof. Dr. med. Arnold (Universitäres Cancer Center Hamburg, Universitätsklinikum Eppendorf), Multimodale Therapiekonzepte der Peritonealkarzinose bei kolorektalen Karzinomen, *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(47): 802-8.
- ⁸⁸ Pelz J, Germer C (2013) Morbidität und Letalität der hyperthermen intraperitonealen Chemoperfusion. *Chirurg* 84(11):957-961.
- ⁸⁹ Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL (2009) Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann. Surg.* 249(6):900–907.
- ⁹⁰ G. Glockzin · N. Ghali · S.A. Lang · A. Agha · H.J. Schlitt · P. Piso Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum, Regensburg. Springer Medizin Verlag 2007.

-
- ⁹¹ Deraco M, Kusamura S, Baratti D Peritoneal mesothelioma: results of a complicated and aggressive procedure incorporating peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy, and prospects derived from bench-to- bedside research *Tumori*. 2003 Jul-Aug;89(4 Suppl):56-7.
- ⁹² Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias D, Glehen O, Gilly FN, Levine EA, Shen P, Mohamed F, Moran BJ, Morris DL, Chua TC, Piso P, Sugarbaker PH: Cytoreductive surgery and hyper- thermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27:6237–6242.
- ⁹³ N. J. Carr, T. D. Cecil, F. Mohamed, L. H. Sobin, P. H. Sugarbaker, S. Gonzalez-Moreno, P. Taflampas, S. Chapman, and B. J. Moran, “A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process.,” *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 40, no. 1, pp. 14–26, Jan. 2016.
- ⁹⁴ Yan TD, Welch I, Black D, Sugarbaker PH (2007) A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma.
- ⁹⁵ T. C. Chua, T. D. Yan, M. E. Smigielski, K. J. Zhu, K. M. Ng, J. Zhao, and D. L. Morris, “Long-term survival in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: 10 years of experience from a single institution.,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 16, no. 7, pp. 1903–11, Jul. 2009.
- ⁹⁶ D. Elias, J. H. Lefevre, J. Chevalier, A. Brouquet, F. Marchal, J.-M. Classe, G. Ferron, J.-M. Guilloit, P. Meeus, D. Goéré, and J. Bonastre, “Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 5, pp. 681–5, Feb. 2009.
- ⁹⁷ T. D. Yan, D. Black, R. Savady, and P. H. Sugarbaker, “Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma.,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 24, pp. 4011–9, Aug. 2006.
- ⁹⁸ Ahmed Dehal, J. Joshua Smith, and Garrett M. Nash, Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: an evidence-based review—past, present and future. *J Gastrointest Oncol*. 2016 Feb; 7(1): 143–157.
- ⁹⁹ Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. (2008) 8-year-follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Oncol* 18:827–834.
- ¹⁰⁰ Yonemura Y, De Aretxabala X, Fujimura T, Fushida S, Katayama K, Bandou E, Sugiyama K, Kawamura T, Kinoshita K, Endou Y, Sasaki T. (2001) Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology* 48:1776–1782.
- ¹⁰¹ Yonemura Y, Endou Y, Sasaki T, Hirano M, Mizumoto A, Matsuda T, Takao N, Ichinose M, Miura M, Li Y (2010) Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *EJSO* 36:1131–1138.
- ¹⁰² Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, Yoshimitsu Y, Endou Y, Sasaki T, Sugarbaker PH: Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:661–665.

-
- ¹⁰³ Yonemura Y, Endou Y, Shinbo M, Sasaki T, Hirano M, Mizumoto A, Matsuda T, Takao N, Ichinose M, Mizuno M, Miura M, Ikeda M, Ikeda S, Nakajima G, Yonemura J, Yuuba T, Masuda S, Kimura H, Matsuki N: Safety and efficacy of bidirectional chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: selection for cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 2009;100:311–316.
- ¹⁰⁴ B. Rau, “GASTRIPEC-Studie – Prospektive multizentrische Phase-III-Studie,” *Z Gastroenterol*, vol. 52, no. (3), p. 262, 2014.
- ¹⁰⁵ Dr. rer. pol. Andreas Graichen und PROF. DR. HANS J. SCHLITT, *Der Einfluss von hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) auf das Überleben von Patienten mit Peritonealkarzinose aufgrund eines Magenkarzinoms Eine retrospektive Studie*, 2016, aus der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg.
- ¹⁰⁶ Piso P, Arnold D: Multimodal treatment approaches for peritoneal carcinosis in colorectal cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:802–808.
- ¹⁰⁷ Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34–43.
- ¹⁰⁸ Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, Wadler S, Sikel J: Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001–1007.
- ¹⁰⁹ Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA: Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD005340.
- ¹¹⁰ Glehen O, Gilly FN, Boutitie F et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from non-ovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010;116:5608-5618.
- ¹¹¹ Levine EA, Stewart JH 4th, Shen P, Russell GB, Loggie BL, Votanopoulos KI. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 1,000 patients. *J Am Coll Surg* 2014;218:573-585.
- ¹¹² Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills SD, Pigazzi A. Surgical outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *JAMA Surg* 2014;149:170-175.
- ¹¹³ Kuijpers AM, Mirck B, Aalbers AG Cytoreduction, *JBUON* 2015; 20 (Suppl. 1): S86 and HIPEC in the Netherlands: nationwide long-term outcome following the Dutch protocol. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4224-4230.
- ¹¹⁴ Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, Classe JM, Msika S, Lorimier G, Abboud K, Meeus P, Ferron G, Quenet F, Marchal F, Gouy S, Morice P, Pomel C, Pocard M, Guyon F, Porcheron J, Glehen O; FROGHI (French Oncologic and Gynecologic HIPEC) Group: Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1435-1443.

-
- ¹¹⁵ Votanopoulos KI, Russell G, Randle RW, Shen P, Stewart JH, Levine EA. Peritoneal Surface Disease (PSD) from Appendiceal Cancer Treated with Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): Overview of 481 Cases. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1274-1279.
- ¹¹⁶ Ihemelandu CU, McQuellon R, Shen P, Stewart JH, Votanopoulos K, Levine EA. Predicting postoperative morbidity following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CS+HIPEC) with preoperative FACT-C (Functional Assessment of Cancer Therapy) and patient-rated performance status. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3519-3526.
- ¹¹⁷ Desantis M, Bernard JL, Casanova V, Cegarra-Escolano M, Benizri E, Rahili AM, Benchimol D, Bereder JM. Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:37-48.
- ¹¹⁸ Akiyoshi Mizumoto, Emel Canbay, Masamitsu Hirano, Nobuyuki Takao, Takayuki Matsuda, Masumi Ichinose, and Yutaka Yonemura. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at a single institution in Japan. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:836425.
- ¹¹⁹ Patrick L. Wagner, Frances Austin, Ugwuji Maduekwe, Arun Mavanur, Lekshmi Ramalingam, Heather L. Jones, Matthew . Holtzman, Steven A. Ahrendt, Amer H. Zureikat, MD, James F. Pingpank, Herbert J. Zeh. Extensive cytoreductive surgery for appendiceal carcinomatosis: morbidity, mortality, and survival. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1056-1062.
- ¹²⁰ Chua TC, Robertson G, Liauw W, Farrell R, Yan TD, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1637-1645.
- ¹²¹ Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2009;7:5.
- ¹²² van Rossen ME, Hofland LJ, van den Tol MP, van Koetsveld PM, Jeekel J, Marquet RL, van Eijck CH. Effect of inflammatory cytokines and growth factors on tumour cell adhesion to the peritoneum. *J Pathol* 2001;193(4): 530-537.
- ¹²³ Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy for peritoneal surface malignancy. Textbook and video atlas. Cine-Med 2013.
- ¹²⁴ Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P, Stuart OA, Yoo D. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncologist* 2005;10:112-122.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Masuod Yousefzada, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Retrospektive Analyse von Zwei Schritt-Ansatz (Two Step Approach) der zytoreduktiven Chirurgie (CRS) und der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) bei Patienten mit Peritonealkarzinose., 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.“

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herr Prof. Dr. Hünerbein für die Auswahl und Vergabe des Themas und die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit herzlich bedanken, insbesondere für seine hervorragende fachliche Betreuung meiner Dissertation, und für seine effizienten und geduldigen Korrekturen.

Ich möchte mich ebenfalls bei den Patienten, die ich wegen dieser Arbeit kontaktieren durfte, herzlich bedanken. Nicht vergessen möchte ich an dieser Stelle auch Herr Dr. med. Merkel, der mich sehr motiviert und professionel beraten hat.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meiner Frau, Claudia Otto, für ihre Kraft, Liebe und Motivation. Für ihre großzügige Unterstützung aller Aspekte meines Lebens, und die Versorgung und wunderbare Betreuung unserer Kinder, wenn mir die Zeit, wie so oft dafür fehlte.

Widmen möchte ich diese Arbeit meinen Eltern, Mazary und Mohd Ali Yousefzada, die mich zu diesem Studium inspiriert haben.

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

