

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

Dissertation

**Ergebnisse der zytoreduktiven Chirurgie und hyperthermen
intraperitonealen Chemotherapie in der Behandlung des peritoneal
metastasierten Magenkarzinoms**

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jenrik Christoph Reich

aus Gummersbach

Datum der Promotion: 05.03.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Tabellenverzeichnis	4
2. Abbildungsverzeichnis	5
3. Zusammenfassung/Abstract	6
4. Einleitung	10
4.1. Das Magenkarzinom	11
4.1.1. Epidemiologie des Magenkarzinoms	11
4.1.2. Ätiologie des Magenkarzinoms	11
4.1.3. Symptomatik und Diagnostik des Magenkarzinoms	12
4.1.4. Lokalisation und Einteilung des Magenkarzinoms	12
4.1.5. Therapie des Magenkarzinoms	13
4.1.6. Prognose des Magenkarzinoms	14
4.2. Peritoneale Metastasierung beim Magenkarzinom	14
4.3. Zytoreduktive Chirurgie (CRS)	16
4.4. Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)	17
4.5. Peritonealkarzinoseindex (PCI)	17
4.6. Completeness of Cytoreduction Score (CC-Score)	18
4.7. Unterschiedliche Therapieansätze bei peritoneal metastasiertem Magenkarzinom	18
4.7.1. Systemische palliative Chemotherapie	19
4.7.2. HIPEC zur Lokalrezidivprophylaxe nach R0 Resektion des lokal fortgeschrittenem Magenkarzinoms	19
4.7.3. Präoperative intraperitoneale Chemotherapie zur Tumorreduktion	20
4.7.4. CRS und HIPEC	20
4.7.5. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)	22
5. Fragestellung	23
6. Patienten und Methoden	24
6.1. Einschlusskriterien	24
6.2. Präoperative Diagnostik	26
6.3. Operationsverfahren	27
6.4. HIPEC	29
6.4.1. Offenes Verfahren der HIPEC	29
6.4.2. Geschlossenes Verfahren der HIPEC	31
6.5. Nachsorge	32

6.6. Zielkriterien	33
6.6.1. Mortalität	33
6.6.2. Morbidität	33
6.6.3. Überlebensraten	37
6.7. Statistische Verfahren	38
7. Ergebnisse	40
7.1. Patientencharakteristika.....	40
7.2. Vorangegangene Therapie und präoperative Diagnostik	41
7.3. Operation	42
7.4. Postoperative TNM-Stadien	44
7.5. Intraoperative Komplikationen	46
7.6. Postoperativer Verlauf und postoperative Komplikationen.....	46
7.7. Postoperative Mortalität	52
7.8. Follow up und Überlebenszeiten	52
8. Diskussion	60
8.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	61
8.2. Methodendiskussion	62
8.3. Ergebnisdiskussion	63
8.3.1. Patientencharacteristika, präoperative Diagnostik und vorangegangene Therapien.....	63
8.3.2. Operative Ergebnisse und postoperative Komplikationen	66
8.3.3. Überlebenszeiten	67
8.4. Vergleich mit internationaler Literatur	69
8.5. Empfehlungen für zukünftige Studien zu CRS und HIPEC	72
9. Literaturverzeichnis	74
10. Eidesstattliche Erklärung	86
11. Lebenslauf	87
12. Danksagung	90

1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wachstumsmuster des Magenkarzinoms nach Borrmann	13
Tabelle 2: CC-Score nach Sugarbaker und Jacquet	18
Tabelle 3: Definitionen der relevanten Nebenerkrankungen	26
Tabelle 4: Grade und Definitionen der Komplikationen nach Clavien-Dindo.....	34
Tabelle 5: Definition spezieller und postoperativer Komplikationen	35
Tabelle 6: Definition allgemeiner postoperativer Komplikationen.....	36
Tabelle 7: Patientencharakteristika	40
Tabelle 8: Verteilung des präoperativ bestimmten PCI	42
Tabelle 9: Verteilung der Resektionen, Anastomosen und CC-Scores.....	43
Tabelle 10: Verteilung der pT und pN-Stadien sowie Fernmetastasierungen nach Organ und Differenzierungsgrad	45
Tabelle 11: Verteilung, Art und Gradeinteilung der Komplikationen auf die jeweiligen Patienten	47
Tabelle 12: Unifaktoriell untersuchte Faktoren in Bezug auf das Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen	49
Tabelle 13: Schwere postoperative Komplikationen in Abhängigkeit von unifaktoriell signifikanten Faktoren in der multifaktoriellen Analyse	52
Tabelle 14: Unifaktoriell untersuchte Faktoren in Bezug auf die Überlebenszeit	54
Tabelle 15: Anzahl der behandelten Patienten, der im Beobachtungszeitraum Verstorbenen und die Prozentzahl der Verstorbenen sowie Überlebenszeiten in Abhängigkeiten vom OP Jahr.....	55
Tabelle 16: Anzahl der behandelten Patienten, der im Beobachtungszeitraum Verstorbenen und die Prozentzahl der Verstorbenen sowie Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom pT-Stadium	55
Tabelle 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen.....	56
Tabelle 18: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom PCI	57
Tabelle 19: Erreichte Follow-up Zeit und zugehörige PCI Werte	58
Tabelle 20: Signifikanz der Abhängigkeiten der Überlebenszeit von Faktoren in der multivariaten Analyse	58
Tabelle 21: Vergleichbare Studien mit medianem PCI und medianer Überlebenszeit..	69

2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patienteneinschluss und Ablauf der Therapie mit CRS und HIPEC.....	25
Abbildung 2: Offenes Verfahren der HIPEC	31
Abbildung 3: Geschlossenes Verfahren der HIPEC	32
Abbildung 4: Auftreten postoperativer Komplikationen Grad III und IV in Abhängigkeit von der Anzahl der Organresektionen.....	50
Abbildung 5: Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit der Anastomosenzahl.....	51
Abbildung 6: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier	53
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve in Abhängigkeit vom Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen	56
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve nach PCI>13.....	57
Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier	59

3. Zusammenfassung/Abstract

Einleitung: Das peritoneal metastasierte Magenkarzinom hat unter herkömmlicher Therapie mit systemischer Chemotherapie und bestmöglichen unterstützenden Behandlungsmaßnahmen (engl.: best supportive care) eine infauste Prognose. Hierbei werden Überlebenszeiten von 4-6 Monaten im Median erreicht. Bei der Behandlung durch zytoreduktive Chirurgie (CRS) und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden, dass für ausgewählte Patienten Langzeitüberleben erreicht werden kann. Insbesondere das Ausmaß der präoperativen Tumorausdehnung und der nach CRS verbleibende Tumorrest scheinen für das Überleben eine herausragende Bedeutung zu spielen. Standardisierte Auswahlkriterien wurden bisher jedoch nicht etabliert. In der vorgelegten Arbeit werden unsere Erfahrungen mit CRS und HIPEC beim peritoneal metastasiertem Magenkarzinom beleuchtet und Überlebenszeiten sowie das Auftreten von postoperativen Komplikationen in Abhängigkeiten von prognostischen Faktoren untersucht.

Methoden: Die Daten von, den im Zeitraum von 2008 bis 2015 an der Charité Campus Mitte Universitätsmedizin Berlin aufgrund eines peritoneal metastasierten Magenkarzinoms mit CRS und HIPEC behandelten Patienten, wurden gesammelt und retrospektiv analysiert. Die präoperative Bestimmung der Ausdehnung der Metastasierung erfolgte mittels Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI). Die nach CRS verbleibende Tumorlast wurde über den Completeness of Cytoreduction Score (CC-Score) ermittelt. Die Klassifikation der postoperativen Mortalität erfolgte nach Clavien-Dindo und die Schätzung der Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier. Die statistische Aufarbeitung des Datensatzes erfolgte mit IBM® SPSS´Statstics® 20.0 (IBM Business Machines Corp. Armonk NY, USA).

Ergebnisse: Wir konnten 47 Patienten in unsere Studie einschließen. Postoperative Komplikationen traten bei 19 Patienten (40 %) auf und es wurde eine mediane Überlebenszeit von 10 (0-60) Monaten erreicht. Das Auftreten von Komplikationen zeigte sich abhängig von der Anzahl der Organresektionen und Anastomosen sowie der OP-Zeit. Einfluss auf das Überleben hatten postoperative Komplikationen, das OP Jahr, das pT-Stadium und der PCI. Der PCI und das Auftreten von postoperativen Komplikationen konnten in einer multivariaten Analyse als hochgradig signifikante Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben bestätigt werden. Patienten bei denen keine

postoperativen Komplikationen auftraten, hatten einen Überlebensvorteil von 16 (0-60) gegenüber 9 (0-24) Monaten ($p=0,012$). Patienten mit einem $PCI \leq 13$ hatten mit 13 (0-60) Monaten eine beinahe doppelt so lange mediane Überlebenszeit wie Patienten welche einen $PCI > 13$ aufwiesen und nur 7 (0-38) Monate überlebten ($p=0,018$).

Schlussfolgerung: Da für ausgewählte Patienten auch beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom Langzeitüberleben nach der Therapie mit CRS und HIPEC erreicht werden kann, müssen international vereinheitlichte Auswahlkriterien etabliert werden mit denen diese Patienten ausfindig gemacht werden können. Der hochsignifikante Einfluss des präoperativ bestimmbar PCI auf das Überleben unserer Patienten bestätigt die Ergebnisse anderer Autoren und sollte als Auswahlkriterium etabliert werden.

Introduction: The prognosis of peritoneal metastasis from gastric cancer under therapy with systemic chemotherapy and best supportive care is poor with median overall survival of 4-6 months. Long time survival could be achieved for selected patients in several studies when treated by cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). The preoperative extent of tumorburden and the completeness of CRS appear to be the most important factors for survival. No standardized selection criterias for the therapy with CRS and HIPEC have been established yet. In this study our experiences with patients with peritoneal metastasized gastric cancer treated by CRS and HIPEC were analysed. Postoperative complications and survival and their dependence on prognostic factors were tested.

Methods: Data of patients with peritoneal metastases from gastric cancer who were treated by CRS and HIPEC at Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte from 2008 until 2015 were gathered and retrospectively analysed. The preoperatively determined extension of peritoneal metastases was measured by Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI). The postoperative remaining tumorburden was quantified by the Completeness of Cytoreduction Score (CC-Score). The postoperative complications were classified by Clavien-Dindo and survival was estimated by Kaplan-Meier. The statistical evaluation of data was ensued by IBM® SPSS® Statistics® 20.0 (IBM Business Machines Corp. Armonk NY, USA).

Results: We could include 47 patients in our study. Median PCI was 10,5 (1-32). In thirty patients (63,8 %) a CC-Score=0 could be achieved. Postoperative complications occurred in 19 patients (40 %) and a median survival of 10 (0-60) months was achieved. The occurrence of complications was dependant on the amount of organ resections and anastomosis and duration time of operation. Postoperative complications, the year of operation, pT stage and PCI had influence on survival. PCI and the occurrence of postoperative complications were confirmed as highly significant influencing factors on overall survival in multivariate analysis. Patients without complications had a survival benefit of 16 (0-60) vs. 9 (0-24) months ($p=0,012$). The survival of patients with $PCI \leq 13$ was 13 months (0-60) and therefore almost twice as high as survival of patients with $PCI > 13$ whose survival was 7 months (0-38) ($p=0,018$).

Conclusion: Since long term survival can be achieved for selected patients with peritoneal metastases treated by CRS and HIPEC, international and unified selection criterias have to be established to identify these patients. The highly significant

influence on survival of preoperatively determinable PCI, also confirmed by other authors, should be established as selection criteria.

4. Einleitung

Das Magenkarzinom ist weltweit eines der häufigsten Malignome und stellt eine der häufigsten tumorbedingten Todesursachen dar.¹ Die schlechte Prognose des Magenkarzinoms begründet sich einerseits darin, dass die Krankheit sehr häufig erst in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium diagnostiziert wird.² Andererseits entwickeln sich selbst bei Patienten die einer Operation mit kurativer Intention zugeführt werden konnten, in über der Hälfte der Fälle lokale Rezidive oder Fernmetastasen im weiteren Verlauf.³ Das Peritoneum ist hiervon am häufigsten betroffen und ca. 60 % der Todesfälle von Patienten mit Magenkarzinom sind auf einen malignen Befall des Peritoneums zurückzuführen.^{4 5} Es gibt für das peritoneal metastasierte Magenkarzinom keine international anerkannten Therapiestandards und die Ansprech- und Erfolgsraten einer palliativen Chemotherapie des Magenkarzinoms sind bei peritonealen Metastasen besonders niedrig.^{6 7} Hier beträgt das mediane Überleben 3-7 Monate.^{8 9 10} Aufgrund der nicht zufriedenstellenden Ergebnisse der konservativen Therapie wurden bereits in den 1980er Jahren radikalere Therapieoptionen durchgeführt und untersucht.¹¹ Da das Abdomen mit dem Becken eine in sich geschlossene Höhle bildet, kann der maligne Befall des Peritoneums als lokal limitierte Tumordissemination betrachtet werden.^{12 13} Bei Ausbleiben von weiteren, nicht resektablen Metastasen erscheint eine aggressive lokale Therapie sinnvoll.¹⁴ Ausgehend von dieser Hypothese wurde eine kombinierte Therapie aus zytoreduktiver Chirurgie (CRS) und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) entwickelt. Die CRS hat die chirurgische Resektion aller makroskopisch sichtbarer Tumorlast zum Zweck.² Anschließend erfolgt die intraoperative Applikation der HIPEC, einer hochkonzentrierten, erhitzten chemotherapeutischen Lösung in die Abdominalhöhle und das Becken. Das Ziel der HIPEC ist die Eliminierung aller mikroskopischer Tumorlast und freier Tumorzellen.¹⁵ In der Behandlung peritonealer Metastasen anderer Entitäten wurden vielversprechende Ergebnisse durch die Therapie mit CRS und HIPEC erzielt.²¹⁶ Die Therapie des peritoneal metastasierten Magenkarzinoms mit CRS und HIPEC hat insgesamt schlechtere Ergebnisse aufgezeigt als bei peritoneal metastasierten Tumoren anderer Entitäten.¹⁷ Allerdings kann auch hier, bei einer sonst nur palliativ zu behandelnden Krankheit mit infauster Prognose, Langzeitüberleben durch die multimodale Therapie mit der CRS und HIPEC erreicht werden.¹⁸ Mediane

Überlebenszeiten von 15-19 Monaten und 5 Jahre Überlebensraten von 13-27 % konnten in hochselektierten Patientenkollektiven beschrieben werden.^{19 20}

4.1. Das Magenkarzinom

4.1.1. Epidemiologie des Magenkarzinoms

Das Magenkarzinom ist das vierthäufigste Malignom weltweit und die Neoplasie, die nach dem Bronchialkarzinom am häufigsten zum Tod führt.¹ Die Häufigkeit des Magenkarzinoms unterscheidet sich regional: in Ostasien, Südamerika und Osteuropa finden sich die höchsten Prävalenzen, während Afrika und Nordamerika die niedrigsten Prävalenzen aufweisen.²¹ Diese geographischen Unterschiede beruhen am ehesten auf einer regional unterschiedlichen Exposition gegenüber Risikofaktoren: Migranten aus Ländern mit hoher Inzidenz weisen zunächst eine ähnliche Wahrscheinlichkeit an einem Magenkarzinom zu erkranken auf, wie die Menschen in ihren Heimatländern. In den nachfolgenden Generationen gleicht sich die Inzidenz dem des Einwanderungslands an.^{22 23} Der Häufigkeitsgipfel liegt jenseits des 50. Lebensjahres. Männer haben eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit an einem Magenkarzinom zu erkranken: in Deutschland beträgt die Inzidenz für Männer 9,4/100000/Jahr und für Frauen 4,5/100000/Jahr.²⁴ Insgesamt ist die Inzidenz des Magenkarzinoms in den letzten Jahrzehnten gesunken. Dies beruht vor allem auf einer reduzierten Rate an *Helicobacter pylori* Infektionen, einer günstigeren Ernährung und verbesserten hygienischen Bedingungen.²²

4.1.2. Ätiologie des Magenkarzinoms

Wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Magenkarzinoms ist eine Infektion mit *Helicobacter pylori* und der hiermit häufig assoziierten Gastritis.²⁵ Diese Infektion ist mit 50-63 % der weltweit auftretenden Magenkarzinome assoziiert, das relative Risiko beträgt 5,9.^{26 27} Die perniziöse Anämie ist mit dem vermehrten Auftreten von Magenkarzinomen außerhalb der Kardie vergesellschaftet.²⁸

Des Weiteren führt eine ungünstige Ernährung, insbesondere der vermehrte Konsum von Salz und gesalzene Speisen und Fleisch, aber auch verminderter Konsum von Gemüse und Vitaminen, zu einem erhöhten Risiko.²² Adipositas und Tabakkonsum verursachen eine 50-60 % erhöhte Wahrscheinlichkeit an einem Magenkarzinom zu erkranken.^{22 26} Das Lynch Syndrom und ein erhöhtes Auftreten der Erkrankung bei familiärer Vorbelastung stellen genetisch bedingte Risikofaktoren dar.²⁹

4.1.3. Symptomatik und Diagnostik des Magenkarzinoms

Druckgefühl im Oberbauch, Gewichtsverlust und Veränderung des Appetits können Anzeichen für ein Magenkarzinom sein. Bei der Mehrzahl der Patienten verursacht die Erkrankung zunächst keine oder nur wenige unspezifische Symptome, was dazu führt, dass die Diagnose oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung erfolgt. In Ländern mit einer sehr hohen Prävalenz der Erkrankung (z.B. Japan und Südkorea) gibt es spezielle Screeningprogramme zur Erkennung des Magenkarzinoms, wodurch es häufig zu einer Diagnose in früheren Stadien und geringeren Mortalitätsraten kommt.³⁰ In Deutschland hingegen erfolgt erst bei Verdacht auf ein Magenkarzinom die endoskopische Abklärung mit mehreren Biopsien und anschließender histologischer Untersuchung des entnommenen Gewebes.³¹ Bestätigt sich der Verdacht, wird die Staginguntersuchung eingeleitet. Eine Sonografie des Beckens und des Bauches und ein Röntgen des Thorax wird insbesondere zum Ausschluss von nicht resektablen Fernmetastasen, aber auch zur Abschätzung des T-Stadiums und des N-Stadiums durchgeführt. Um eine noch genauere Bestimmung der lokalen Tumorausdehnung zu erhalten, kann zusätzlich eine Endosonographie durchgeführt werden.³²

4.1.4. Lokalisation und Einteilung des Magenkarzinoms

Das Magenkarzinom kann unterschiedlich lokalisiert sein und findet sich zu ca.

- 25 % im Bereich der Kardia
- 30 % im Bereich der kleinen Kurvatur
- 35 % im Bereich des Antrum pyloricum und des Pylorus
- 10 % im Bereich von übrigen Lokalisationen³³

Die Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG) werden nach Siewert in AEG I-III eingeteilt wobei bei den AEG I-II Karzinomen oft Ösophagusresektionen über den distalen Anteil hinaus notwendig sind und diese nicht in der vorliegenden Arbeit untersucht werden. Die AEG III Karzinome entsprechen in Behandlung und Prognose dem Magenkarzinom und werden in der vorliegenden Arbeit nicht getrennt aufgeführt.³⁴

Die 1965 von Laurén eingeführte Einteilung des Magenkarzinoms in intestinalen und diffusen Typ wird international verwendet und hat Konsequenzen für die Therapie und Prognose des Magenkarzinoms. Der diffuse Typ befindet sich hauptsächlich im Korpus, zeigt eine größere Tendenz zu invasivem Wachstum und Metastasierung und ist mit einer schlechteren Prognose als der intestinale Typ assoziiert. Der intestinale Typ ist vorwiegend in der Incisura angularis und im Antrum pyloricum lokalisiert. Der diffuse

Typ findet sich in allen Altersgruppen und diskriminiert nicht zwischen Geschlechtern, während der intestinale Typ überwiegend männliche Patienten und ältere Menschen betrifft.²² Zur makroskopischen Einteilung des Wachstumsmusters des Magenkarzinoms wird die Borrmann Klassifikation verwendet, siehe Tabelle 1.³⁵

Tabelle 1: Wachstumsmuster des Magenkarzinoms nach Borrmann

Typ	Wachstumsmuster
I	Vorwiegend exophytisch wachsende, meist breitbasig polypöse Karzinome
II	Karzinome mit zentraler Ulzeration mit steilen wallartig aufgeworfenen Rändern und relativ scharfer Abgrenzung zur Umgebung.
III	Karzinome mit zentraler Exulzeration ohne wallartig aufgeworfene Ränder und mit unscharfer Abgrenzungen zur Umgebung
IV	Diffuse Tumorerfiltration der Magenwand

Zur Einteilung des Stadiums wird die herkömmliche TNM Klassifikation verwendet. Anhand der TNM Stadien wird eine weitere Klassifikation zur Abschätzung der Prognose gemäß der 2016 veröffentlichten 8. Auflage der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) verwendet. In Japan gibt es eine von der Japanese Gastric Cancer Association veröffentlichte eigene Klassifikation.

4.1.5. Therapie des Magenkarzinoms

Der einzige kurative Ansatz bei der Behandlung des Magenkarzinoms ist die chirurgische Therapie, die eine subtotale oder totale Magenresektion, sowie eine Lymphadenektomie beinhaltet. Ausnahme hiervon bilden die auf die Mukosa begrenzten (T1aN0M0) Karzinome, wenn sie endoskopisch R0 reseziert werden können.²⁹ Das Ausmaß der Resektion ist abhängig von der Lokalisation des Tumors, dem TNM Stadium und dem histologischen Subtyp (diffus versus intestinal). Die chirurgische Therapie hat eine R0 Resektion mit Sicherheitsabstand von 5 cm beim intestinalen und von 8 cm beim diffusen Typ zum Ziel. Hierfür wird in der Regel eine totale oder subtotale Gastrektomie erforderlich. Nach deutschen Leitlinien ist eine erweiterte Lymphadenektomie (sogenannte D2 Lymphadenektomie) bei operativer Therapie mit kurativem Ansatz Standard. Verschiedene Studien belegten einen Überlebensvorteil für Patienten die zusätzlich eine perioperative Chemotherapie erhielten, sodass die deutschen Leitlinien bei lokalisiertem Magenkarzinom der

Kategorie cT3 und resektablen cT4 Tumoren eine perioperative Chemotherapie empfehlen.^{36 37 38} Die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie nach Empfehlung der deutschen Leitlinie für primär komplett resezierte Magenkarzinome interdisziplinär diskutiert werden.³⁸ In einer palliativen Therapiesituation sprechen die Leitlinien bei gutem Allgemeinzustand des Patienten eine Empfehlung zur Chemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit und zur Steigerung der Lebensqualität aus.²⁹

4.1.6. Prognose des Magenkarzinoms

Insgesamt bleibt die Prognose des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, auch nach Therapie, häufig limitiert. Gründe hierfür sind, dass in westlichen Ländern bei ca. 2/3 der Patienten ein bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Magenkarzinom vorliegt, für welches das mediane Überleben bei 12 Monaten und die 5 Jahre Überlebensrate bei unter 10% liegt.³ Außerdem treten bei 50%-60% der kurativ resezierten Magenkarzinome lokale Rezidive oder Fernmetastasen auf, wovon das Peritoneum am häufigsten betroffen ist.^{3 4} Über die Hälfte der Todesfälle beim Magenkarzinom resultieren aus einer peritonealen Metastasierung.⁵ Die schlechte Prognose des Magenkarzinoms begründet sich vor allem im Versagen der Behandlung der peritonealen Metastasen.^{5 39 40 41}

4.2. Peritoneale Metastasierung beim Magenkarzinom

Das Peritoneum ist das Organ, das am häufigsten von Metastasen eines Magenkarzinoms befallen wird.^{40 42} Bei ca. 12% der Patienten mit Magenkarzinom liegt eine isolierte peritoneale Metastasierung vor.⁹ Die Entstehung der Metastasen im Peritoneum erfolgt durch eine Dissemination des Primärtumors: Zuerst müssen einzelne Tumorzellen oder Verbände von Tumorzellen sich vom Primärtumor lösen und Zugang zur Peritonealhöhle erlangen.⁴³ Am häufigsten geschieht dies durch die spontane Exfoliation von Tumorzellen von Karzinomen, welche die Serosa befallen haben.¹⁸ Dieser Prozess wird wahrscheinlich durch eine, in Tumorzellen von Magenkarzinomen nachgewiesene, verminderte Expression und Funktion von Adhäsionsmolekülen, den E-Cadherinen, begünstigt.^{43 44} Außer diesem Mechanismus kann eine Aussaat von Tumorzellen in das Peritoneum auch über Lymphabflusswege, sowie über venöses Blut erfolgen.^{17 18 43} Als dritte Möglichkeit kann es durch das Durchtrennen von Blut- und Lymphgefäßen oder iatrogenen Perforation des Tumors während einer Operation zur Freisetzung von Tumorzellen in die Peritonealhöhle

kommen.¹⁷ Sind die Tumorzellen einmal in die Peritonealhöhle gelangt, erfolgt hier ihre Verteilung in unterschiedliche anatomische Regionen durch drei verschiedene Kräfte: der Erdanziehungskraft, der peristaltischen Bewegung des Magen-Darm-Traktes und schließlich durch den Negativdruck der durch die Muskelkontraktion des Zwerchfells hervorgerufenen wird.⁴³ Den ersten Kontakt haben diese freien Tumorzellen dann mit dem zur Oberfläche der Bauchhöhle weisenden einschichtigen Plattenepithel, dem Mesothel des Peritoneums. Die nächsten Schritte zur Ausbildung von peritonealen Metastasen folgen: die Tumorzellen werden adhärent am Mesothel. Dies wird durch eine Vielzahl an sich im Mesothel befindlichen Adhäsionsmolekülen wie Integrinen, Selektinen und CD-44 begünstigt. Diese Adhäsionsmoleküle spielen bei der Einwanderung von Leukozyten bei Entzündungen im Peritoneum eine große Rolle und können auch von Tumorzellen besetzt werden. Nach der Adhäsion am Mesothel penetrieren die Tumorzellen das einschichtige Epithel, um in die Lamina propria serosae, einer dünnen Bindegewebsschicht, zu gelangen. Hier wird der finale Schritt zur Tumorpheriferation und weiterem metastatischem Wachstum, die Angiogenese, eingeleitet.⁴⁵ Die Diagnostik von Metastasen im Peritoneum ist schwierig und bisher sind keine speziellen Verfahren etabliert. Bei der Kontrastmittel verstärkten Computertomographie fällt vor allem die Detektion von kleineren Herden schwer und die häufige miliare Metastasierung ist meist nicht oder nur indirekt durch Ascitesnachweis erkennbar.⁴⁶ Das Ausmaß der peritonealen Metastasen wird oft erst bei der abdominalen Exploration erkannt und eine genaue präoperative Einschätzung kann nur durch eine diagnostische Laparoskopie erfolgen.²

Für die Behandlung des malignen Befalls des Peritoneums gibt es keine international anerkannten Therapiestandards. Die konservative Therapie ist immer palliativ und mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert.⁸ Der Median der Überlebenszeit für Patienten mit peritonealer Metastasierung eines Magenkarzinoms, die palliativ behandelt werden, liegt bei ca. 3-7,7 Monaten.^{8 10} In mehreren klinischen Studien konnte eine Überlegenheit für eine palliative Chemotherapie gegenüber den bestmöglichen unterstützenden Behandlungsmaßnahmen (best supportive care) belegt werden.^{47 48 49} Jedoch wird von sehr unterschiedlichem Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie und daraus resultierend sehr unterschiedlichen Prognosen nach Chemotherapie berichtet.⁶ Es konnte belegt werden, dass die Erfolge der palliativen Chemotherapie bei Patienten mit Metastasen des Peritoneums besonders niedrig sind.⁷ Der Hauptgrund für das Versagen der systemischen Chemotherapie ist wahrscheinlich,

dass keine ausreichend zytotoxische Konzentration im Peritonealraum erreicht wird, was auf einer eingeschränkten Vaskularisierung der Tumorherde beruht.^{11 39} Veröffentlichungen mit signifikanten Daten bezüglich onkologischer Ergebnisse bei der Therapie mit Trastuzumab von Patienten mit peritonealer Metastasierung eines Magenkarzinoms existieren nicht. Da das Abdomen mit dem Becken eine in sich geschlossene Körperhöhle bildet und die peritoneale Metastasierung durch die Begrenzungen dieser körpereigenen Höhle limitiert wird, erscheint eine lokale Therapie, soweit keine nicht resektablen Fernmetastasen vorhanden sind, sinnvoll.¹⁷ In der Literatur wird die isolierte Metastasierung des Peritoneums mit isolierten Lebermetastasen bei z.B. kolorektalen Karzinomen verglichen, die oft mit dem Primärtumor entfernt werden können und so eine kurative Therapie prinzipiell möglich ist.^{12 13} Verwaal et al. konnten in einer randomisierten Studie für die Therapie bei peritoneal metastasiertem Kolorektalkarzinom mit CRS und HIPEC nahezu eine Verdopplung der Überlebenszeit gegenüber der herkömmlichen palliativen Chemotherapie aufzeigen, so dass diese Sichtweise zumindest für selektierte Patienten mit dieser Tumorentität gerechtfertigt erscheint.¹⁶ Eine 2019 veröffentlichte Phase III Studie, in der Patienten mit peritoneal metastasiertem Kolorektalkarzinom randomisiert mit CRS und HIPEC oder alleiniger CRS behandelt wurden, konnte keinen Überlebensvorteil für die Therapie mit CRS und HIPEC gegenüber der alleinigen CRS belegen.⁵⁰ Aufgrund der oben beschriebenen Verhältnisse und Erkenntnisse ist eine multimodale Therapie auch zur Behandlung des Magenkarzinoms entwickelt worden, die eine Kombination aus chirurgischer Resektion und intraabdomineller Chemotherapie zur kompletten Eliminierung der Tumorlast beinhaltet. Ob hierbei ein Vorteil der dualen Therapie mit CRS und HIPEC gegenüber der alleinigen CRS besteht wird aktuell in der GASTRIPEC Studie untersucht.⁵¹

4.3. Zytoreduktive Chirurgie (CRS)

Das Ziel der CRS ist die komplette Befreiung der Bauchhöhle von makroskopisch auffindbarer Tumorlast. Dies bedeutet die Resektion des Primärtumors sowie aller Metastasen im Peritoneum.² Häufig sind eine ausgedehnte Adhäsiolyse und ausgedehnte Resektionen erforderlich, um die oft über den ganzen Bauchraum verteilten Tumormanifestationen zu verkleinern und für die anschließende intraabdominelle Chemotherapie gut zugänglich zu machen. Bei Befall des parietalen Peritoneums ist eine Peritonektomie meist ausreichend. Bei Befall des visceralen

Peritoneums werden jedoch häufig Organresektionen erforderlich, da die jeweiligen Organe von den peritonealen Metastasen nicht trennbar oder infiltriert sind.⁵²

4.4. Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)

Nach Abschluss der CRS erfolgt die Applikation der HIPEC, welche die Beseitigung von mikroskopischen Tumorresiduen sowie freier Tumorzellen zum Zweck hat.¹⁵ Hierfür werden hochdosierte Zytostatika, insbesondere Mitomycin C (MMC) und platinbasierte Zytostatika, in die Abdominalhöhle infundiert.^{16 19 20} Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften dieser Zytostatika erfolgt nur eine geringe Diffusion in das Gewebe und folglich wenig systemische Toxizität.⁵³ Die Konzentration an Chemotherapeutika erreicht so im Peritoneum ein Vielfaches gegenüber der Konzentration im Plasma.^{54 55} So wird im Gegensatz zur systemischen Therapie eine ausreichend zellschädigende Konzentration im Peritoneum erreicht.³⁹ Die Rationale für die Hyperthermie setzt sich aus verschiedenen Aspekten zusammen: die Hyperthermie an sich besitzt zytotoxische Effekte, die sich bei einer Temperatur von 42° C in einer Hemmung der Sauerstoffaufnahme selektiv in Tumorzellen begründet und somit zu deren Absterben führt.⁵⁶ Ein weiterer Grund für die Hyperthermie ist ein Synergismus zwischen Hyperthermie und den verabreichten Chemotherapeutika, sodass bei 42-43° C eine wesentlich erhöhte Zytotoxizität für das häufig applizierte Mitomycin C auftritt.⁵⁷ Mitomycin C wird, vor allem in der intraperitonealen Chemotherapie der peritonealen Metastasen des Magenkarzinoms, häufig mit platinhaltigen Agenzien kombiniert: hier wird zusätzlich zu der zytotoxischen Wirkung der beiden Substanzen ein Synergismus der beiden Medikamente miteinander, sowie ein Synergismus beider Substanzen mit Hyperthermie beschrieben.⁵⁸ Ein weiterer Vorteil der Verwendung von Mitomycin C ist das hohe Molekulargewicht welches die systemische Resorption beschränkt und so auch bei hohen Konzentrationen in der Abdominalhöhle die systemische Toxizität limitiert ist.⁵³ Eine Studie zum Vergleich verschiedener intraperitoneal applizierter Chemotherapeutika, unterschiedlicher Temperaturen sowie Dauer der HIPEC gibt es bis zum aktuellen Zeitpunkt nicht.

4.5. Peritonealkarzinoseindex (PCI)

Der von Sugarbaker und Jacquet beschriebene PCI erlaubt eine quantitative Beschreibung des Ausmaßes der peritonealen Metastasierung. Bauch und Becken werden hierzu in neun (0-8) verschiedene Regionen unterteilt und zusätzlich werden zwei Regionen (9-10) für die Unterteilung des oralen und aboralen Jejunum, sowie zwei

Regionen für die Unterteilung des oralen und aboralen Ileum beschrieben (11-12).^{52 59} Peritoneale Implantate werden der Größe nach mit Lesion Size (LS) 0-3 beschrieben, wobei LS 0 bedeutet, dass keine Tumorimplantate in der jeweiligen Region sichtbar sind, LS 1 beinhaltet Läsionen bis 0,5 cm, LS 2 Läsionen von 0,5-5,0 cm und schließlich LS 3 mit Implantaten von größer als 5 cm.^{18 52} So kann der PCI bei insgesamt 13 verschiedenen Regionen 0-39 betragen. Der PCI kann ein Marker für eine günstige oder ungünstige Prognose sein und außerdem als Maß für die Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer kompletten Zytoreduktion herangezogen werden.^{52 60}

4.6. Completeness of Cytoreduction Score (CC-Score)

Zur Beurteilung des Erfolges der chirurgischen Entfernung der peritonealen Metastasen entwickelten Sugarbaker und Jacquet den CC-Score der einen der wichtigsten prognostischen Faktoren bei der Therapie mit CRS und HIPEC darstellt.^{19 52 59 61} Er beschreibt die Größe, nicht jedoch die Anzahl, der nach der CRS verbleibenden und nicht resektablen metastatischen Läsionen des Peritoneums, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: CC-Score nach Sugarbaker und Jacquet

CC-Score	Größe der verbleibenden peritonealen Metastasen nach Resektion
0	Komplette Resektion
1	< 2,5 mm
2	2,5 mm – 25 mm
3	> 25 mm

4.7. Unterschiedliche Therapieansätze bei peritoneal metastasiertem Magenkarzinom

Der aktuelle Therapiestandard des peritoneal metastasierten Magenkarzinoms ist die palliative Chemotherapie. Da bei einigen Patienten die peritoneale Metastasierung lokal begrenzt ist, wurden aufgrund guter Ergebnisse bei der lokalen Behandlung peritonealer Metastasierungen anderer Entitäten in Studien verschiedene Behandlungsschemata zur besseren Kontrolle der lokalen Tumorausssaat untersucht.¹³

^{62 63}

4.7.1. Systemische palliative Chemotherapie

In den vergangenen Jahren konnte durch den Einsatz moderner systemischer Chemotherapeutika die Überlebenszeit bei metastasierter Erkrankung gegenüber den bestmöglichen unterstützenden Behandlungsmaßnahmen auf 4-9 Monate erhöht werden.^{7 47 64 65} Es ist anzumerken, dass bis auf die Studie von Rudloff et al., in der eine mediane Überlebenszeit von 4,3 Monaten ermittelt wurde, nicht nur Patienten mit peritonealer Metastasierung, sondern auch mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom ohne Metastasierung oder mit Metastasierung in andere Organe als dem Peritoneum eingeschlossen und die Ergebnisse zusammengefasst dargestellt wurden.⁶⁴ Angesichts der Tatsache, dass Metastasen im Peritoneum schlechter auf systemische Chemotherapie ansprechen als Metastasen in anderen Organen, sind die Überlebensdaten dieser Veröffentlichungen entsprechend der Heterogenität der ausgewerteten Patienten zurückhaltend zu beurteilen.⁷

4.7.2. HIPEC zur Lokalrezidivprophylaxe nach R0 Resektion des lokal fortgeschrittenem Magenkarzinoms

Aufgrund des hohen Risikos einer peritonealen Metastasierung beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom im Verlauf, wurde eine prophylaktische Therapieform untersucht bei der nach abgeschlossener R0-Resektion eines Magenkarzinoms eine intraperitoneale Chemotherapie verabreicht wurde. In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten Studie mit 88 eingeschlossenen Patienten wurden Patienten in drei Gruppen unterteilt: eine Gruppe erhielt nur die operative Therapie, einer weitere Gruppe zusätzlich eine unmittelbar postoperative intraperitoneale Chemotherapie und eine dritte Gruppe erhielt unmittelbar postoperativ eine ausgiebige intraperitoneale Lavage mit physiologischer Kochsalzlösung und hiernach eine intraperitoneale Chemotherapie. Es wurde ein Überlebensvorteil, für die mit Operation, Lavage und intraperitonealer Chemotherapie behandelten Patienten von 35 Monaten gegenüber 16 Monaten für Patienten, welche mit Operation und intraperitonealer Chemotherapie und 15 Monaten, welche nur durch Operation behandelt wurden, ermittelt.⁶⁶ Aktuell wird durch die randomisierte GASTRICHIP Studie der Vorteil einer postoperativen HIPEC gegenüber alleiniger operativer Therapie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom (Serosainfiltration, Lymphknotenbefall, positive peritoneale Zytologie) geprüft.⁴¹ Beim bereits peritoneal metastasiertem Magenkarzinom wurde ebenfalls die Auswirkung einer HIPEC nach CRS gegenüber

alleiniger CRS überprüft. In einer randomisierten Studie mit 68 Patienten wurde für die Therapie mit CRS ein medianes Überleben von 6,5 Monaten und eine Morbiditätsrate von 11,8 % gegenüber einer medianen Überlebenszeit von 11,0 Monate und einer Morbiditätsrate von 14,3 % für CRS und HIPEC beschrieben.⁶⁷

Eine klinische Studie, die eine alleinige intraperitoneale Chemotherapie ohne vorausgegangene zytoreduktive Chirurgie oder intravenöse Chemotherapie beim peritoneal metastasiertem Magenkarzinom systematisch untersucht, existiert zwar, jedoch wurden hier 32 % der Patienten ohne eine manifeste intraperitoneale Metastasierung eingeschlossen, keine PCI Bestimmung durchgeführt und außerdem erhielten nur 26 % im Verlauf eine Resektion des Primarius.⁶⁸ Armstrong et al. konnten jedoch in einem randomisierten Vergleich, zwischen intravenöser gegenüber intravenöser und intraperitonealer Chemotherapie zur Behandlung des Ovarialkarzinoms, eine Überlegenheit der dualen Chemotherapie bezüglich der Überlebenszeit von 65,6 Monaten gegenüber 59,7 Monaten zeigen, jedoch sind die Daten der Behandlung eines Magenkarzinoms nicht ohne weiteres zu vergleichen.⁶²

4.7.3. Präoperative intraperitoneale Chemotherapie zur Tumorreduktion

Es besteht die Überlegung, dass eine präoperative intraperitoneale Chemotherapie zur Tumorreduktion führen kann und so im Verlauf eine CRS mit CC-Scores von 0 begünstigt. So konnte in einer japanischen Studie mit 96 Patienten gezeigt werden, dass bei Patienten, welche eine präoperative intraperitoneale Chemotherapie in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie erhielten, bei 78 % der Patienten eine komplette CRS erreicht werden konnte. Bei einem Großteil, der mit dieser Therapie behandelten Patienten konnte eine zuvor positive Zytologie in eine negative Zytologie umgekehrt werden. Das Ansprechen auf diese Therapieform zeigte sich außerdem als einer der prognostisch wichtigsten Kriterien für das Überleben.⁶⁹

4.7.4. CRS und HIPEC

In der Behandlung der peritonealen Metastasierung, die von anderen Entitäten als dem Magenkarzinom ausgeht, wurde bereits von Erfolgen durch die Therapie mit CRS und HIPEC berichtet.² Besonders bemerkenswert sind hier die Ergebnisse bei der Behandlung des Appendixkarzinoms mit Pseudomyxoma Peritonei Syndrom.² Die bisherige Therapie (Operation und systemische Chemotherapie) weist eine 5 Jahre Überlebensrate von ca. 50 % auf.⁷⁰ Durch die Therapie mit CRS und HIPEC konnten 5 Jahre Überlebensraten von 78,3 % und eine 10 Jahre Überlebensraten von 63 % bzw.

eine 15 Jahre Überlebensrate von 59 % erreicht werden.^{71 72} Bei dieser Entität wird die CRS und HIPEC als neuer Therapiestandard bereits empfohlen.⁷³ Bei kolorektalen Karzinomen mit peritonealer Metastasierung konnten Verwaal et al. in einer randomisierten Studie einen Überlebensvorteil von 22,3 Monaten für die Therapie mit CRS und HIPEC gegenüber 12,6 Monaten bei der Behandlung mit palliativer Chemotherapie belegen.¹⁶ Dies hat Eingang in die Leitlinien gefunden und bei limitierter peritonealer Metastasierung kann innerhalb von klinischen Studien unter bestimmten Voraussetzungen eine CRS und HIPEC durchgeführt werden.⁷⁴ Auch bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms konnten Erfolge durch die Therapie mit CRS und HIPEC erreicht werden. So konnte in einer randomisierten Studie eine Überlebenszeit von 45 Monaten gegenüber 37 Monaten bei alleiniger Therapie mit CRS erreicht werden.⁶³ Die Behandlung der vom Magenkarzinom ausgehenden peritonealen Metastasierung durch CRS und HIPEC hat grundsätzlich schlechtere Langzeitergebnisse aufgewiesen als bei anderen Entitäten.¹⁷ Allerdings kann auch hier bei Patienten mit limitierter peritonealer Metastasierung und R0 Resektion Langzeitüberleben erreicht werden.¹⁸ So konnte in einer französischen Studie von Glehen et al. bei Patienten, bei denen eine komplette makroskopische Resektion, also ein CC-0 Score, erreicht werden konnte, eine 5 Jahre Überlebensrate von 23 % und eine mediane Überlebenszeit von 15 Monaten erreicht werden.¹⁹ In einer japanischen Studie von Yonemura et al. wurden für Patienten, die eine komplette Zytoreduktion mit Peritonektomie erhielten, 5 Jahre Überlebensraten von 27 % und mediane Überlebenszeiten von 15,5 Monaten beschrieben.²⁰ Bei Patienten bei denen keine komplette Resektion erreicht werden konnte, hingegen lag die 5 Jahre Überlebensrate bei 2 % und die mediane Überlebenszeit bei 7,9 Monaten.²⁰ In einer US-amerikanischen Studie von Hall et al. wurden bei Patienten mit CC-0 Score eine mediane Überlebenszeit von 11,2 Monaten erreicht, wobei Patienten mit verbleibenden peritonealen Metastasen (CC>0) nur 3,3 Monate überlebten.⁷⁵ So erscheint der wichtigste prädiktive Faktor für das Überleben eine komplette Resektion zu sein, jedoch wird diskutiert, ob das Ausmaß der peritonealen Metastasierung unabhängig vom Erfolg der Zytoreduktion ein limitierender Faktor für das Überleben ist.¹⁹ Der Verbesserung des Überlebens durch die Behandlung mit CRS und HIPEC stehen hohe Morbiditätsraten von 15-52 % gegenüber.^{18 19 20 76 77} Die Komplikationen beinhalten Anastomoseninsuffizienzen, Darmfisteln, intraabdominelle Abszesse, Neutropenien, Pneumonien und weitere schwerwiegende postoperative Auswirkungen, die oft zu

einem ausgedehnten Krankenhausaufenthalt führen.^{42 76} Folglich muss die potenzielle Verbesserung der Überlebensrate gegen die häufig auftretenden Morbiditäten abgewogen werden und eine bedachte Patientenselektion erfolgen.^{19 75 76 78}

4.7.5. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)

Bei dieser Therapieform werden bei Patienten mit gesicherter, peritonealer Metastasierung über einen laparoskopischen Zugang Chemotherapeutika unter Druck als Aerosol in die Peritonealhöhle verabreicht. Durch den erhöhten Druck bei der Applikation dringen die Chemotherapeutika in ex vivo Versuchen tiefer in das Gewebe ein als bei der peritonealen Lavage.^{79 80} Die PIPAC wird bei Patienten mit peritonealer Metastasierung eines Magenkarzinoms angewendet, bei denen keine komplette Zytoreduktion erreicht werden kann oder welche aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands keiner CRS und HIPEC zugeführt werden können. Die PIPAC ist ein palliatives Therapiekonzept welches in der Regel mit systemischer Chemotherapie kombiniert wird.^{79 81} Langzeitdaten größerer Patientenkohorten zu dieser Behandlungsform liegen noch nicht vor.

5. Fragestellung

An der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte wird seit 2006 für Patienten mit peritonealer Metastasierung verschiedener Primärtumore ein standardisiertes Programm für die Therapie mit CRS und HIPEC durchgeführt. Aufgrund guter onkologischer Ergebnisse, insbesondere beim kolorektalen Karzinom wurde diese Therapieform im Rahmen von individuellen Therapiekonzepten auf das peritoneal metastasierte Magenkarzinom ausgeweitet. Die von mir vorgelegte Arbeit beinhaltet die retrospektive statistische Analyse von Patienten mit Magenkarzinom und peritonealer Metastasierung, die in der chirurgischen Klinik der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte durch CRS und HIPEC behandelt wurden. Die Arbeit soll die onkologischen Ergebnisse, der an unserer Klinik mit CRS und HIPEC behandelten Patienten mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom aufzeigen und mit den Ergebnissen anderer Einrichtungen im internationalen Vergleich darstellen. Insbesondere sollen folgende Punkte untersucht werden:

- Mortalität
- Morbidität
- Die mit Mortalität und Morbidität assoziierten Risikofaktoren
- Überlebensraten
- Überleben in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren

6. Patienten und Methoden

Die Daten aller Patienten mit Magenkarzinom, die zwischen Oktober 2008 und Februar 2015 an der chirurgischen Klinik der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte eine Therapie mit CRS und HIPEC erhielten, wurden von mir retrospektiv betrachtet. Hierfür wurden die stationären und ambulanten Patientenakten, sowie die jeweiligen Fallakten in den elektronischen Datenerfassungssystemen unserer Klinik von mir ausgewertet. Alle verfügbaren Informationen bezüglich der medizinischen Vorgeschichte der Patienten wurden gesammelt. Von besonderem Interesse hierbei waren vorausgegangene Operationen und Chemotherapien zur Behandlung des Magenkarzinoms sowie relevante Begleiterkrankungen der jeweiligen Patienten. Die Daten der präoperativen Diagnostik, des operativen Verlaufs sowie der postoperativen Mortalität, spezielle und allgemeine postoperative Komplikationen wurden umfangreich während des Aufenthalts in unserer Klinik dokumentiert. Hierzu wurden die Patientenkurven und Patientenakten sowie die jeweiligen Fallakten in den elektronischen Datenerfassungssystemen verwendet. Die Daten der Nachbetreuung wurden in den ambulanten Patientenakten und gegebenenfalls den Fallakten der elektronischen Datenerfassungssysteme festgehalten. Der Zeitraum des Follow-ups erstreckte sich von Dezember 2008 bis April 2016. Alle relevanten Daten der medizinischen Vorgeschichte, des operativen und postoperativen Verlaufs und der Nachsorge wurden von mir zusammengetragen, evaluiert und im Anschluss statistisch ausgewertet.

6.1. Einschlusskriterien

Alle Patienten, die sich mit einem gesicherten peritoneal metastasierten Magenkarzinom in unserer Klinik vorstellten, wurden hinsichtlich der technischen Machbarkeit einer CRS und HIPEC evaluiert. Hierfür erfolgte die Vervollständigung der Diagnostik inklusive diagnostischer Laparoskopie und anschließender Vorstellung im Tumorboard. Alle Patienten, bei denen nicht resektable extraperitoneale Fernmetastasen ausgeschlossen waren und die eine Empfehlung zur Durchführung der CRS und HIPEC erhielten, wurden in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen. Um zu evaluieren ob Patienten für eine Therapie mit CRS und HIPEC geeignet waren, wurde folgendes Flowchart verwendet:

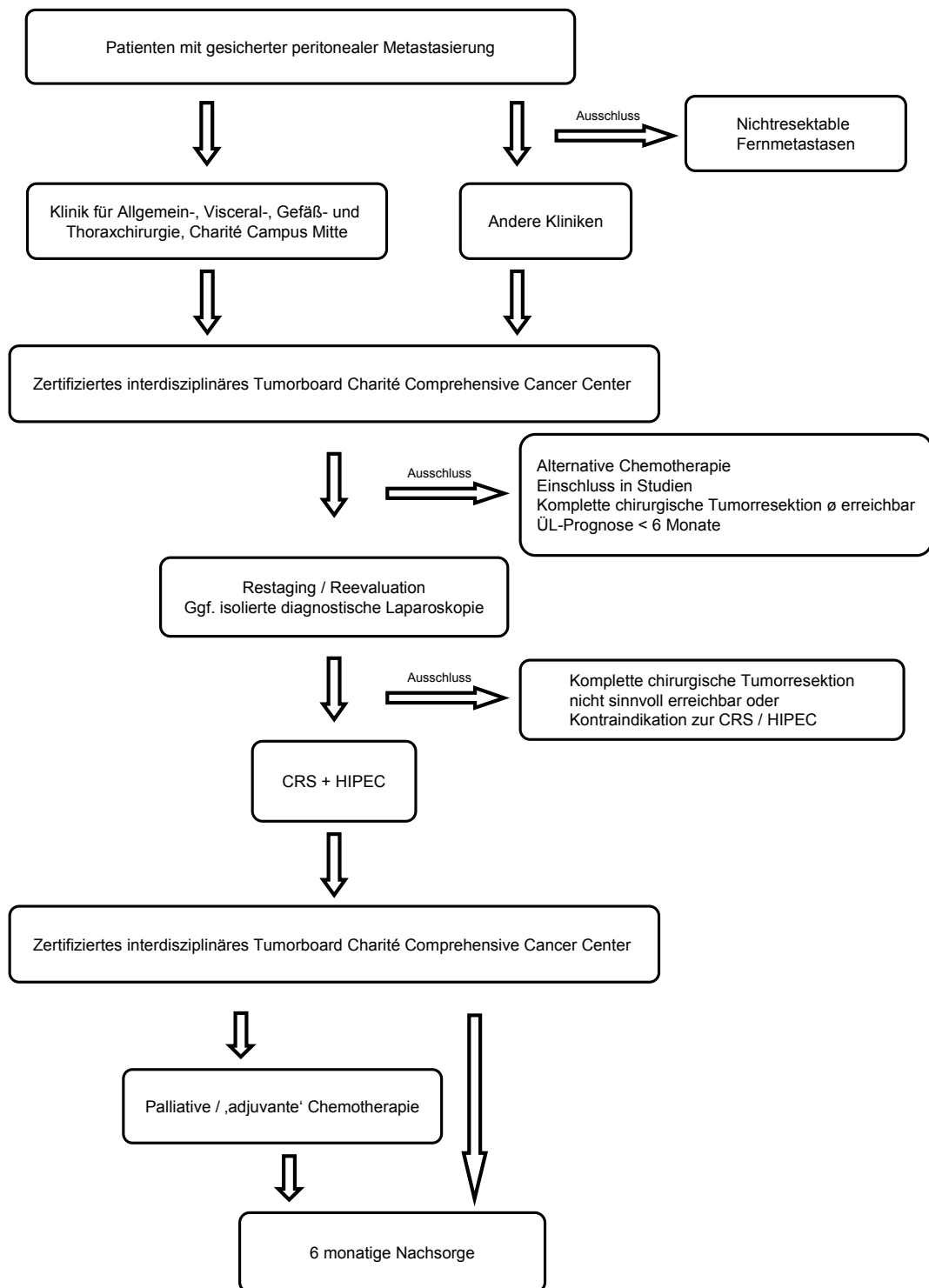


Abbildung 1: Patienteneinschluss und Ablauf der Therapie mit CRS und HIPEC

6.2. Präoperative Diagnostik

Die medizinische Vorgeschichte der einzelnen Patienten wurde hinsichtlich vorausgegangener Operationen und neoadjuvanten und palliativen Chemotherapien des Magenkarzinoms und unter der Berücksichtigung von Nebenerkrankungen erfasst. Die Definitionen der Komorbiditäten sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Definitionen der relevanten Nebenerkrankungen

Komorbidität	Definition
Durchblutungsstörung	Bestehende oder anamnestisch periphere arterielle Verschlusskrankheit (<200 m Gehstrecke) oder/und Z.n. Apoplex
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Angina Pectoris Symptomatik oder/und Z.n. Myokardinfarkt oder/und Z.n. Stent- oder Coronarbypassanlage
Nierenfunktionsstörung	Kreatinin > 1mg/dl oder/und Dialysepflichtigkeit
Leberfunktionsstörung	Bilirubin > 1 mg/dl oder/und ALAT > 100 U/l
Stoffwechselerkrankung	Behandlungspflichtiger Diabetes mellitus

Die einzelnen Patientenfälle wurden präoperativ in einem zertifizierten spezialisierten Tumorboard für bösartige Erkrankungen des Peritoneums, des Charité Comprehensive Cancer Center, mit teilnehmenden Fachärzten für Chirurgie, Gastroenterologie, Onkologie, Radiologie und Strahlentherapie interdisziplinär besprochen. Hier wurde erörtert, ob den Patienten eine Therapie mit CRS und HIPEC angeboten werden sollte. Einschlusskriterium für eine Therapie mit CRS und HIPEC war ein histologisch gesichertes Magenkarzinom mit peritonealer Metastasierung. Ausschlusskriterien für eine Therapie durch CRS und HIPEC waren:

- eine geschätzte Lebenserwartung nach Therapie von unter sechs Monaten
- nicht resektable Fernmetastasen
- nicht resektabler lokaler Tumorbefund

- präoperativer Status der Patienten, welcher durch einen CRS und HIPEC erfahrenen Chirurgen eine nicht hinnehmbare postoperative Morbidität erwarten ließ
- voraussichtlich größerer Benefit durch alternative Chemotherapien als durch CRS und HIPEC (nach interdisziplinärem Konsens beurteilt)

Es erfolgte die präoperative Staging bzw. Re-Staging Untersuchung. Alle Patienten mit einem durch endoskopische Probeexzision histologisch gesichertem Magenkarzinom erhielten eine Computertomographie des Thoraxes, Abdomens und Beckens zum Ausschluss weiterer nicht resektabler Fernmetastasen sowie zur Einschätzung des abdominellen Tumorbefundes. Gegebenenfalls wurde die Staginguntersuchung um eine Endosonographie erweitert, um die lokale Tumorausdehnung noch besser beurteilen zu können. Zur genauen Einschätzung des Ausmaßes der peritonealen Metastasierung (PCI Bestimmung) und um die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Zytoreduktion bemessen zu können, erfolgte eine diagnostische Laparoskopie.

6.3. Operationsverfahren

Über den gesamten Zeitraum dieser Studie wurden die Eingriffe durch ein Team von vier Operateuren durchgeführt. Bei dem Eingriff zur CRS und HIPEC wurde zunächst eine mediane Laparotomie und anschließende abdominelle Exploration durchgeführt. Hierbei wurde die Resektabilität des Primärtumors, sowie der peritonealen Metastasierung erneut beurteilt und das weitere Vorgehen geplant. Die Entfernung des Primärtumors beinhaltete eine totale oder subtotale Magenresektion mit Wiederherstellung der Kontinuität durch Roux-Y Anastomose ohne Pouch und eine D2 Lymphadenektomie. Im Folgenden wird die Durchführung der totalen Gastrektomie mit D2 Lymphadenektomie beschrieben: zunächst wurde das Omentum minus unter Schonung des Ligamentum hepatoduodenale durchtrennt. Hiernach wurde der Übergang von Ösophagus zum Magen freigelegt und der Ösophagus angeschlungen. Nach Kocher'schem Manöver, also der Lösung der fetalen Verklebungen zwischen Duodenum und Retroperitoneum und anschließender Mobilisation des Duodenum wurde eine Lymphadenektomie am Oberrand des Ligamentum hepatoduodenale durchgeführt. Die A. gastrica dextra wurde abgesetzt und die A. hepatica communis angeschlungen. Es folgte das Absetzen des Omentum majus vom Colon transversum und Eingang in die Bursa omentalis. Die Vasa gastroepiploicae dextrae wurden zentral

abgesetzt. Im Anschluss wurde das Duodenum postpylorisch durch ein lineares Nahtgerät abgesetzt und der Duodenalstumpf blind übernäht. Entlang der bereits angeschlungenen A. hepatica communis wurde die Lymphadenektomie bis zum Truncus coeliacus weitergeführt. Hier wurden die A. gastrica sinistra stammnah sowie die V. coronaria ventriculi pfortadernah abgesetzt. Anschließend erfolgte eine Durchtrennung der Vasa gastricae breves milznah und nun eine Lymphadenektomie entlang der A. splenica unter Schonung der Milz. Erfolgte aufgrund eines T4 Karzinoms mit Befall der Milz oder metastatischem Befall des visceralen Peritoneum der Milz eine Splenektomie, wurde eine ventrale Lymphadenektomie mit Absetzen der Milzgefäße am Pankreasschwanz durchgeführt. Das Durchtrennen kleiner Gefäße an der Magenhinterwand komplettierte die Mobilisierung des Magens und eine Absetzung des Magens vom Ösophagus erfolgte nach trunkulärer Vagotomie. Hiernach wurde die Rekonstruktion durch Roux-Y Anastomose durchgeführt. Hierzu wurde eine proximale Jejunalschlinge durch ein lineares Nahtgerät durchtrennt, das orale Ende blind übernäht und eine End-zu-Seit Ösophagojejunostomie mit einem zirkulären Klammernahtgerät angelegt. Hiernach wurde eine terminolaterale Anastomose des proximalen Jejunums mit der hochgezogenen Schlinge angefertigt, um die Kontinuität wiederherzustellen. Es folgte die weitere zytoreduktive Chirurgie. Diese beinhaltete, je nach Ausmaß der peritonealen Metastasen, eine parietale Peritonektomie des rechten und linken oberen Quadranten sowie häufig eine zumindest partielle Entfernung der Glissonkapsel und Cholezystektomie, sowie bei tieferen Läsionen des visceralen Peritoneums eine Splenektomie. In Abhängigkeit vom Tumorbefall folgte eine ausgedehnte Peritonektomie, bzw. elektrische Evaporisation von disseminierten kleineren Läsionen des Peritoneums des Dün- und Dickdarms. Bei ausgedehnterem Befall wurden hier Darmteilresektionen mit konsekutiver Bildung von kontinuierlich wiederherstellenden Anastomosen durchgeführt. Des Weiteren erfolgte je nach Befall die parietale und viszerale pelvine Peritonektomie. Bei Befall des uterinen Peritoneums wurde gegebenenfalls eine Hysterektomie durchgeführt, bei Abtropfmetastasen im Sinne eines Krukenbergtumors eine Salpingoopharektomie. So kam es häufig zu ausgedehnten Peritonektomien, Multiorganresektionen und der Anlage mehrerer Anastomosen. Wurden mehrere Colonanteile reseziert, wurde dies als Resektion eines Organs erfasst. Zur Beschreibung der Lokalisation des resezierten Peritoneums wurde es unterteilt in: Peritoneum des rechten und linken Unterbauches, des Beckens, des Mesenterium des Dünndarms, des parietalen, bzw. subphrenischen Peritoneums links oder rechtsseitig.

Letzteres bezeichnet das die laterale und ventrale Bauchwand auskleidende Peritoneum. Resektionen des Peritoneums wurden nicht als Organresektionen aufgeführt, sondern separat als Resektionen des Peritoneums, nach Lokalisation unterteilt aufgeführt. Ziel der Operation war in jedem Fall die vollständige Entfernung aller sichtbaren Tumormanifestationen und die vollständige Adhäsiolyse. Im Anschluss an die zytoreduktive Chirurgie wurde die intraoperative Applikation der HIPEC in offenem oder geschlossenem Verfahren unternommen.

6.4. HIPEC

Für die Durchführung der HIPEC wurde eine Rollerpumpe verwendet, die einen kontinuierlichen Fluss von 600-800ml/min und eine kontinuierliche Erwärmung des Perfusates auf 43°C sicher ermöglichte. Hierbei wurde die Peritonealhöhle mit Chemotherapeutika, welche in isotonischem Ringerlactat gelöst wurden, mit einer intraabdominellen Zieltemperatur von 41,5° C für die Dauer von 60 Minuten, gespült. Folgende Materialien und Gerätschaften wurden verwendet:

- extrakorporale Perfusionsmaschine
- zwei Robinson Zulaufkatheter (24 x Charrière)
- zwei Robinson Ablaufkatheter (42 x Charrière)
- Sonde zur Bestimmung der Temperatur, intraabdominell
- Sonde zur Bestimmung der Temperatur, intravesikal
- Mitomycin C 15 mg/m² Körperoberfläche und Cisplatin 125 mg/m² Körperoberfläche

6.4.1. Offenes Verfahren der HIPEC

Bei dem offenen Verfahren wurde die HIPEC nach Abschluss der zytoreduktiven Chirurgie durchgeführt, jedoch erfolgte der Verschluss der Bauchdecke erst nach Beendigung der hyperthermen Perfusion. Die zunächst offen belassene Bauchdecke wurde durch das Befestigen der Hautkanten über Fäden mit einem Retraktor offengehalten. Zur Abdeckung des offenen Abdomens wurde zur Vermeidung einer denkbaren Umgebungskontamination eine Schutzfolie installiert. Die Platzierung der Zu- und Ablaufkatheter in den intraabdominellen Raum erfolgte durch die Bauchdecke; hierzu wurden zwei für den Zulauf der Lösung dienende 24 Charrière Silikondrainagen im Becken, bzw. im Oberbauch platziert und zwei für den Ablauf bestimmte 42

Charrière Drainagen subdiaphragmal beidseits eingelegt. Die Bauchhaut wurde um die Eintrittsstelle eng um die Katheter vernäht, um den Austritt von zytostatikahaltiger Flüssigkeit zu vermeiden. Die Kontrolle der intraabdominellen Temperatur erfolgte in einer der Ablaufdrainagen. Alle Katheter wurden nun mit einer extrakorporalen Perfusionsmaschine verbunden, in welcher die chemotherapeutische Lösung bis auf 43°C aufgewärmt wurde. Durch die Perfusionsmaschine wurde der intraabdominelle Raum mit einer Flussrate von 800-1000 ml/min und einer gewünschten intraabdominellen Zieltemperatur der chemotherapeutischen Lösung von 41,5° C für 60 Minuten, mittels einer Pumpe kontinuierlich durchspült. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass der Operateur über einen Schlitz in der abdeckenden Schutzfolie während der HIPEC Zugriff in die Abdominalhöhle und das Becken bewahrt und so die gleichmäßige Verteilung der zytostatischen Lösung visuell kontrollieren und gegebenenfalls durch händische Manipulation garantieren kann. Nach Abschluss der hyperthermen Perfusion wurde die Bauchhöhle mit isotonischer Natriumchloridlösung gespült und anschließend mit dem Sauger getrocknet. Danach erfolgte der Verschluss der Bauchdecke.

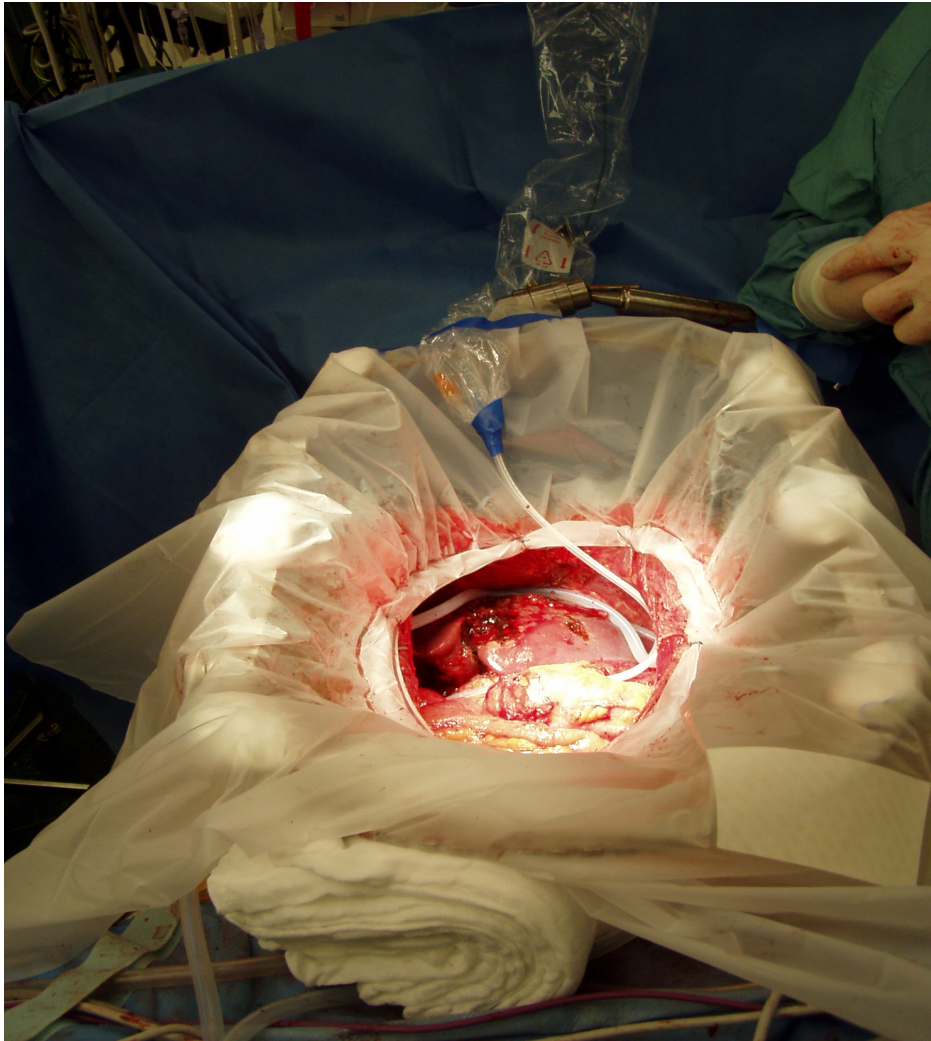


Abbildung 2: Offenes Verfahren der HIPEC

6.4.2. Geschlossenes Verfahren der HIPEC

Bei dem geschlossenen Verfahren wurden alle rekonstruktiven Maßnahmen inklusive des Verschlusses der Bauchdecke vor Beginn der HIPEC getätigt. Die Katheter wurden in gleicher Weise wie beim offenen Verfahren über die Bauchdecke nach intraabdominell platziert und die HIPEC in gleicher Weise durchgeführt. Nach Abschluss der Perfusion wurde das Abdomen über die noch einliegenden Katheter mittels Sauger getrocknet und hiernach erfolgte der Verschluss der Eintrittsstellen der Katheter in der Bauchdecke. Vorteile bei diesem Verfahren ist eine denkbar geringere Exposition des OP-Teams gegenüber den Chemotherapeutika. Nachteilig hingegen könnten sich möglicherweise ausbildende Spülstraßen und damit eine ungleichmäßige Benetzung der Oberflächen mit der chemotherapeutischen Lösung sein.

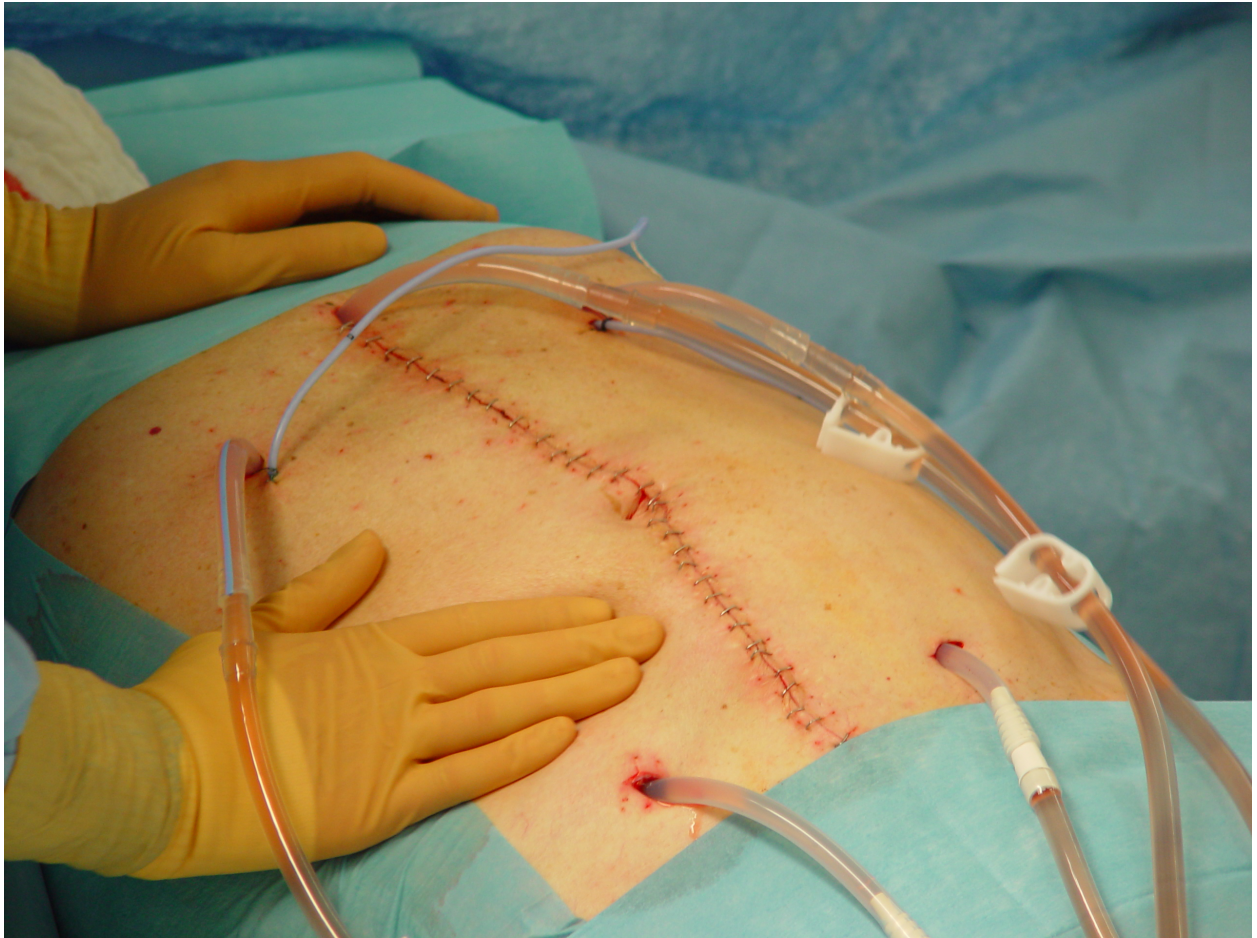


Abbildung 3: Geschlossenes Verfahren der HIPEC

6.5. Nachsorge

Postoperativ folgte die intensivmedizinische Überwachung und Behandlung der mit CRS und HIPEC therapierten Patienten. Es wurde zunächst die Stabilisierung des Kreislaufs, sowie eine zügige Extubation angestrebt. Die Patientenfälle wurden täglich von einem interdisziplinären Team diskutiert. Standardmäßig wurden allgemeine und spezielle Komplikationen engmaschig überwacht und wenn nötig behandelt.

Gegebenenfalls folgten spezielle Untersuchungen sowie interventionelle und operative Therapien, um allgemeine und spezielle Komplikationen zu behandeln. Dies beinhaltete zum Beispiel antibiotische Therapien und katecholaminerge Medikation bei Sepsis, radiologische und endoskopische Untersuchungen bei Verdacht auf Anastomoseninsuffizienzen und gegebenenfalls deren Behandlung durch operative und interventionelle Eingriffe. Bei ausreichender Stabilisierung der Patienten folgte deren Mobilisierung sowie orale Flüssigkeitszufuhr unter zunächst offener Magensonde und

anschließend der Kostaufbau. Auf Normalstation wurden Kostaufbau und Mobilisation fortgesetzt, gegebenenfalls erfolgte eine sozialmedizinische oder psychoonkologische Betreuung. Nach Entfernung der intraoperativ eingelegten Drainagen, suffizienter Heilung der Anastomosen, erfolgreichem Kostaufbau und Entfernung der Magensonde und ausreichender Mobilisation sowie gegebenenfalls abgeschlossener Therapie von hospitalisierungspflichtigen postoperativen Komplikationen wurden die Patienten in die Häuslichkeit oder in Rehabilitationseinrichtungen entlassen. Die Patienten wurden nach der histologischen Aufarbeitung der Resektate erneut in dem zertifizierten interdisziplinären Tumorboard des Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC) vorgestellt und die einzelnen Fälle erneut diskutiert. Hier wurde, je nach Ausgang und Erfolg der CRS und HIPEC und individuellem onkologischem Verlauf, gegebenenfalls eine adjuvante bzw. palliative Chemotherapie empfohlen und die Durchführung einer halbjährlichen Nachsorgeuntersuchung angeregt. Diese erfolgte im Rahmen von planmäßigen Besuchen unserer Spezialsprechstunde für Peritonealkarzinose oder durch die telefonische, bzw. postalische Kontaktierung der Patienten, bzw. der behandelnden Ärzte.

6.6. Zielkriterien

Das Hauptzielkriterium der Studie war die Überlebenszeit nach durchgeführter Therapie mit CRS und HIPEC. Nebenzielkriterien waren das progressions- bzw. rezidivfreie Überleben, die posttherapeutische spezielle und allgemeine Morbidität sowie die Mortalität. Außerdem wurden verschiedene Faktoren auf ihre prognostische Wertigkeit für einen günstigen onkologischen Verlauf nach Therapie beurteilt.

6.6.1. Mortalität

Die postoperative Mortalität wurde definiert als Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Operation bzw. während des gesamten Zeitraums des Krankenaufenthaltes.

6.6.2. Morbidität

Die Morbidität im Sinne von postoperativen Komplikationen wurde nach der Klassifikation von Clavien-Dindo definiert. Alle postoperativen Komplikationen und deren Behandlung wurden dokumentiert, jedoch nur Grad III bis V wurden als relevant erachtet und in die Auswertung einbezogen. Grad III Komplikationen wurden definiert als Komplikationen, die eine chirurgische, radiologische oder endoskopische Intervention erforderten. Grad IV Komplikationen wurden definiert als lebensbedrohliche

Komplikationen, die eine intensivmedizinische Behandlung erforderten. Die Klassifizierung der Morbidität nach Clavien und Dindo sind Tabelle 4 zu entnehmen.⁸²

Tabelle 4: Grade und Definitionen der Komplikationen nach Clavien-Dindo

Grad	Definition
IIIa	Intervention ohne Vollnarkose
IIIb	Intervention unter Vollnarkose
IVa	Organversagen
IVb	Multiplres Organversagen
V	Tod

Definitionen wichtiger spezieller und allgemeiner postoperativer Komplikationen sind den Tabellen 5 und 6 zu entnehmen.

Tabelle 5: Definition spezieller und postoperativer Komplikationen

Spezielle Komplikationen	Definition
Anastomoseninsuffizienz mit operativer Revision	Anastomoseninsuffizienz die klinisch und bildmorphologisch gesichert wurde und eine operative Intervention erforderte
Nicht operativ behandelte Anastomoseninsuffizienzen	Anastomoseninsuffizienz die klinisch und bildmorphologisch gesichert wurde und mittels Endovac, Stentimplantation oder konservativ therapiert wurde
Intraabdominelle Abszesse	Postoperative intraabdominelle Abszesse die radiologisch oder chirurgisch entlastet wurden
Nachblutung	Abfall des Hämoglobinwertes mehr als 12h nach der Operation, der mit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten behandelt oder durch chirurgische Maßnahmen gestillt werden musste
Ileus	Operationspflichtiger postoperativer Ileus
Postoperative Darmatonie	Konservativ behandelte postoperative Darmfunktionsstörung mit klinischen Symptomen: Meteorismus, Nausea und/oder Erbrechen
Darmfisteln	Radiologisch oder klinisch nachgewiesene interenterische oder enterokutane Darmfisteln die konservativ, interventionell oder operativ versorgt wurden
Harnwegsfisteln	Postoperative Fisteln der ableitenden Harnwege und Harnblase die konservativ, interventionell oder operativ behandelt wurden
Gallengangsfisteln	Konservativ, interventionell oder operativ behandelte Fisteln des Gallengangsystem
Neutropenie	Abfall der neutrophilen Granulozyten nach intraabdomineller Chemotherapie unterhalb 2/nl innerhalb von 14 Tagen
Wundheilungsstörung	Verzögerte Wundheilung oder Infektion mit therapeutischer Konsequenz
andere	Sonstige chirurgische Komplikationen die einer ärztlichen Intervention bedurften

Tabelle 6: Definition allgemeiner postoperativer Komplikationen

Allgemeine Komplikation	Definition
Nierenversagen	Oligurie (<500 ml/24 h) oder postoperativ Anstieg des Kreatininwertes um mehr als 1 mg/dl über den präoperativen Ausgangswert
Leberfunktionsstörung	Bilirubin>2 mg/dl; ALT>200 U/l; INR>1,7; Albumin<2,8 g/dl
Pneumonien	Klinische Symptome einer Pneumonie und röntgenologischer Nachweis von Infiltraten mit gezielter oder kalkulierter Antibiotikatherapie
Kardiale Komplikationen	Behandlungspflichtige Herzrhythmusstörungen, Ischämienachweis, kreislaufwirksame Medikamente nach >48h postoperativ
Akute postoperative Pankreatitis	Klinische Zeichen einer Pankreatitis und Lipase>190 U/l
Postoperativer Harnwegsinfekt	Im Schnelltest oder mikrobiologisch gesicherte Leukozyturie und Bakteriurie die eine Behandlung mit antibiotischer Therapie erfordern
Postoperative Sepsis	Klinische Zeichen eines Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) ⁸³ mit dem Verdacht auf eine ursächliche Infektion
andere	Sonstige postoperative Komplikationen die ärztliche Intervention erforderten

Eine Frage meiner Arbeit ist, ob bestimmte Faktoren einen Einfluss auf den postoperativen Verlauf, im Sinne von Morbidität und Mortalität hatten. Hierzu wurde das Auftreten von postoperativen Komplikationen in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern gesetzt, die in vergleichbaren Studien als zu vermehrten Komplikationen

führende Faktoren identifiziert werden konnten.^{19 64 84} Diese Faktoren waren:

- Alter
- Geschlecht
- Anzahl Nebenerkrankungen
- ASA Stadium
- Präoperativer Karnofsky Index
- Präoperatives CEA
- Präoperatives CA 19-9
- Präoperatives CRP
- Klinisches T-Stadium (cT-Stadium)
- Keine Voroperationen
- Zustand nach Chemotherapie
- OP Jahr
- Operateur
- PCI
- Anzahl Organresektionen
- Anzahl peritoneale Resektionen
- Anzahl Anastomosen
- Operationszeit in Minuten
- CC-Score
- Intraoperativer Blutverlust
- Intraoperative Erythrozytentransfusion

6.6.3. Überlebensraten

Die Überlebenszeit wurde definiert als Zeit zwischen der CRS und HIPEC und dem Tod eines Patienten. Von weiterem Interesse meiner Studie war, ob die postoperative Überlebenszeit in Abhängigkeit von Einflussgrößen steht, die in Zukunft als prognostische Faktoren herangezogen werden können.

Hierzu wurden unter anderen Faktoren untersucht, die in vergleichbaren Studien anderer Kliniken als prognostische Faktoren ermittelt werden konnten.^{19 67 76 77 82} Diese Faktoren waren:

- Alter

- Geschlecht
- BMI
- Anzahl Vorerkrankungen
- ASA Stadium
- Präoperativer Karnofskyindex
- cT-Stadium
- Nebenerkrankungen
- Anzahl Voroperationen
- Vorausgegangene Chemotherapie
- OP Jahr
- Operateur
- PCI
- Anzahl Organresektionen
- Anzahl peritoneale Resektionen
- Anzahl Anastomosen
- CC-Score
- Auftreten von postoperativen Komplikationen
- histopathologisches T-Stadium (pT-Stadium)
- positiver histopathologischer Lymphknotenbefall (pN+)

Bei Patienten, die das Follow-up nicht beendeten, also innerhalb des Beobachtungszeitraum nicht verstorben sind, wurde hier die Überlebenszeit als Zeitraum zwischen CRS und HIPEC und letztem Kontakt definiert. Die Überlebenszeit wurde auf Monate abgerundet und nur vollständig überlebte Monate nach der Operation in die Wertung mit einbezogen. Das rezidivfreie Überleben wurde definiert als Zeit zwischen CRS und HIPEC und dem radiologischen oder histologisch nachgewiesenen Auftreten eines Rezidivs bzw. Fortschreiten der Erkrankung. Langzeitüberleben wurde definiert als Überleben länger als fünf Jahre nach CRS/HIPEC.

6.7. Statistische Verfahren

Die durch die Evaluation der Patientenakten und elektronischen Fallakten, sowie durch telefonische/postalische Befragung erhobenen Daten wurden pseudonymisiert und mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics® version 21.0 (IBM Inc., Armonk, USA) ausgewertet. Soweit nicht anders beschrieben, werden die Ergebnisse als Absolutwert

(Prozentsatz) bzw. für kontinuierliche Daten als Median (Spannweite) angegeben. Die Überlebensraten für das Gesamtüberleben sowie des rezidivfreien Überlebens der Patienten wurden mittels Kaplan-Meier Kurve berechnet. Um zu ermitteln ob die unter 6.6.2. genannten Faktoren auf das Auftreten von Komplikationen einen Einfluss hatten, wurde eine unifaktorielle Analyse mit dem Chi²-Test für kategoriale Daten bzw. Mann-Whitney-U Test für kontinuierliche Daten durchgeführt. Faktoren, die dabei ein Signifikanzniveau von $p < 0,1$ erreichten, wurden nach der Maximum-Likelihood-Methode einer schrittweisen logistischen Regressionsanalyse unterzogen. Als Bestimmtheitsmaß für die Varianz des Modells wurde R^2 nach Cox und Snell angegeben. Der Einfluss dieser Faktoren auf die Überlebenszeit wurde mittels Cox-Regressionsanalyse bestimmt.

7. Ergebnisse

7.1. Patientencharakteristika

Im Beobachtungszeitraum von 2008 bis 2015 wurden in der interdisziplinären Tumorkonferenz der Charité Campus Mitte 47 Patienten vorgestellt, die für die Durchführung einer CRS und HIPEC geeignet waren und die Resektabilitätsbedingungen erfüllten. Die geplante Therapie konnte bei allen Patienten durchgeführt werden. Bei keinem Patienten musste das Vorgehen aufgrund intraoperativer Besonderheiten geändert und beispielsweise auf die HIPEC verzichtet werden. Es konnten also 47 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Zeit zwischen Erstdiagnose der peritonealen Metastasierung und Behandlung durch CRS und HIPEC lag im Median bei 4 Monaten (0 bis 51 Monate). Zur detaillierten Auswertung der Patientencharakteristika siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Patientencharakteristika

Parameter	Anzahl Patienten (%)
Geschlecht weiblich	31 (66)
Alter [Jahre]	58 (32-70)
BMI [kg/m ²]	24 (18-41)
ASA-Score	
1	0 (0)
2	17 (36,3)
3	29 (61,7)
4	1 (2,1)
Nebenerkrankungen	
keine	27 (57,4)
Stoffwechsel	9 (19,1)
kardial	6 (12,8)
pulmonal	4 (8,5)
renal	1 (2,1)
hepatisch	1 (2,1)
andere	4 (8,5)

Angaben als Absolutwert (%) oder Median (Min-Max)

7.2. Vorangegangene Therapie und präoperative Diagnostik

Im Vorfeld der CRS und HIPEC erhielten 45 Patienten (95,7 %) eine systemische Chemotherapie im Rahmen individueller Therapiekonzepte des Magenkarzinoms. Die häufigsten Therapieschemata waren FLOT (Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel) (n=17), EOX (Etoposid, Oxaliplatin und Capecitabine) (n=19) und ECF (Etoposide, Cisplatin und 5-Fluorouracil) (n=6). Drei Patienten erhielten DCF (Docetaxel, Cisplatin und Fluouracil). Ein Patient wurde mit Trastuzumab und Fluouraxil therapiert und ein Patient mit Fluouracil und Herceptin. Elf Patienten (23,4 %) wurden bereits aufgrund des Magenkarzinoms voroperiert. Zwei Patienten (4,3 %) wurden bereits zweimal wegen des Magenkarzinoms vor CRS und HIPEC operiert. Bei allen 47 Patienten wurde eine präoperative Computertomographie des Abdomens und des Thoraxes zur Beurteilung des TNM-Stadiums angefertigt. Fernmetastasen lagen bei allen 47 Patienten (100 %) im Peritoneum, bei sechs Patientinnen (6,8 %) im Ovar und bei einem Patienten (2,1 %) in der Leber vor. Um das Ausmaß der peritonealen Metastasierung zu bestimmen, wurde der PCI nach Sugarbaker verwendet.⁵⁹ Dieser wurde bei 35 Patienten (74,5 %) durch eine präoperative Laparoskopie bestimmt. Bei den übrigen 12 Patienten wurde der PCI intraoperativ bestimmt. Der PCI betrug 9 (1-32) im Median und die einzelne Verteilung zeigte sich wie folgt:

Tabelle 8: Verteilung des präoperativ bestimmten PCI

Patienten n 47 (100 %)	
PCI	Anzahl Patienten
1	3 (6,4 %)
2	5 (10,6 %)
3	3 (6,4 %)
4	2 (3,2 %)
5	2 (3,2 %)
6	3 (6,4 %)
8	4 (8,5 %)
9	2 (4,2 %)
10	2 (4,2 %)
11	1 (2,1 %)
12	1 (2,1 %)
13	3 (6,4 %)
15	1 (2,1 %)
16	2 (4,2 %)
17	1 (2,1 %)
18	5 (10,6 %)
20	2 (3,2 %)
24	1 (2,1 %)
25	2 (3,2 %)
31	1 (2,1 %)
32	1 (2,1 %)

7.3. Operation

Die mediane Operationsdauer betrug 335 Minuten (125 bis 905 Minuten).

In über 70 % der Fälle waren multiviscerale Resektionen notwendig. Im Median wurden zwei (0-5) Organe reseziert. Bei 36 Patienten (76,6 %) erfolgte im Rahmen der CRS eine totale (n=30) oder subtotale (n=6) Gastrektomie. Bei den übrigen elf Patienten geschah dies bereits in den vorausgegangenen Operationen aufgrund des Magenkarzinoms. Bei 13 Patienten war bereits eine Omentektomie erfolgt. Im Median wurden in zwei (0-7) Bereichen der Bauchhöhle Resektionen des Peritoneums durchgeführt. Je nach Art der Organresektion kam es durch die Rekonstruktion der intestinalen Kontinuität zur Ausbildung mehrerer Anastomosen. Bei zwei Patienten wurden zwei benachbarte Kolonsegmente (Hemikolon rechts und Kolon transversum) reseziert und bei einem Patienten wurde ein Anus praeter angelegt, sodass die Anzahl

der Kolonanastomosen niedriger als die Zahl der Kolonresektionen liegt. Im Median wurden zwei (0-4) Anastomosen pro Patient angefertigt. Der CC-Score wurde bei 43 Patienten dokumentiert.

Tabelle 9: Verteilung der Resektionen, Anastomosen und CC-Scores

Patienten n = 47 (100 %)	
Resektion Organ	Anzahl Patienten
Magen	36 (76,6 %)
Dünndarmanteile	4 (8,5 %)
Hemikolon, rechts	2 (4,2 %)
Kolon transversum	5 (10,6 %)
Totale Kolektomie	1 (2,1 %)
anteriore Rektumresektion	1 (2,1 %)
Appendix vermiformis	4 (8,5 %)
Omentum majus	34 (72,3 %)
Lebermetastase	1 (2,1 %)
Gallenblase	17 (36,2 %)
Pankreas	1 (2,1 %)
Milz	9 (19,1%)
Adnexe	6 (12,8 %)
andere	6 (12,8 %)
Resektion Peritoneum	
Parietales Peritoneum	20 (42,6 %)
Peritoneum rechter Oberbauch	17 (36,2 %)
Peritoneum linker Oberbauch	19 (40,4 %)
Peritoneum Becken	5 (10,6 %)
Peritoneum Mesenterium Dünndarm	7 (14,9 %)
Anastomose	
Ösophagus-Dünndarm	30 (63,8 %)
Magen Dünndarm	6 (12,8 %)
Dünndarm-Dünndarm	29 (61,7 %)
Dünndarm-Kolon	1 (2,1 %)
Kolon-Kolon	3 (6,4 %)

CC-Score

0	30 (63,8 %)
1	7 (14,9 %)
2	1 (2,1 %)
3	5 (10,6 %)
Nicht erhoben	4 (8,5 %)

7.4. Postoperative TNM-Stadien

Die Verteilungen der pT- und pN-Stadien sowie die Verteilung der Fernmetastasierung nach Organen sind in Tabelle 10 beschrieben.

Tabelle 10: Verteilung der pT und pN-Stadien sowie Fernmetastasierungen nach Organ und Differenzierungsgrad

Patienten n	
47 (100 %)	
pT- Stadium	Anzahl der Patienten
T0	1 (2,1 %)
T1	2 (4,3 %)
T2	2 (4,3 %)
T3	14 (29,8 %)
T4a	23 (48,9 %)
T4b	2 (2,1 %)
TX	3 (6,3 %)
pN-Stadium	
N0	7 (14,9 %)
N1	9 (19,1 %)
N2	6 (12,8 %)
N3	21 (44,6 %)
NX	4 (8,5 %)
Fernmetastasen	
Peritoneum	47 (100 %)
Ovar	4 (8,5 %)
Leber	1 (2,1 %)
Differenzierungsgrad	
G2	4 (2,1 %)
G3	34 (72,3 %)
GX	9 (19,1 %)

Bei zwei der sechs Patientinnen bei denen präoperativ bildmorphologisch und intraoperativ makroskopisch eine Metastasierung in die Ovarien festgestellt wurde, konnte ein maligner Befall in einer postoperativen histologischen Untersuchung nicht bestätigt werden.

7.5. Intraoperative Komplikationen

Es gab keine intraoperativen Todesfälle. Die Inzidenz intraoperativer Komplikationen betrug 4 (8,5%). Es handelte sich in allen Fällen um Blutungen, welche in allen Fällen erfolgreich lokalisiert und gestillt werden konnten, ggf. erfolgte die Gabe von Erythrozytenkonzentraten.

7.6. Postoperativer Verlauf und postoperative Komplikationen

Die mediane postoperative Verweildauer betrug 15 (4-120) Tage. Alle Patienten wurden postoperativ auf der Intensivstation betreut. Dies war für einen Zeitraum von 2 (0-111) Tagen notwendig. Die Rate für die postoperativen Komplikationen Grad III-IV nach Clavien-Dindo betrug 40% (19 Patienten). Insgesamt traten 17 Komplikationen des Grades IIIa auf (36,2 %): Bei sieben Patienten (14,9 %) wurden Wundheilungsstörungen (WHST) durch Vakuumtherapie behandelt. In sieben Fällen (14,9 %) traten Pleuraergüsse auf, welche durch Thoraxdrainagen versorgt wurden. Drei Portinfektionen (6,4 %) wurden durch Explantation bzw. durch Wechsel des Ports behandelt und bei einem Patienten (2,1 %) musste ein intraabdominelles Hämatom CT-gestützt punktiert werden. Es traten sieben Komplikationen des Grades IIIb (14,9 %) auf: Ein Patient (2,1 %), bei dem aufgrund einer malignen Infiltration des Pankreas eine partielle Pankreasresektion durchgeführt wurde, wies eine Insuffizienz der Pankreatojejunostomie und eine intraabdominelle Blutung auf und musste zur Beherrschung dieser Komplikationen relaparotomiert werden. Des Weiteren wurde bei zwei Patienten (4,2 %) eine enterische Anastomoseninsuffizienz diagnostiziert und es erfolgte die Relaparotomie und Revision. Zwei Patienten (4,2 %) mussten wegen enteraler Fisteln einer Relaparotomie zugeführt werden und ein Patient (2,1 %) wies einen Platzbauch auf, der operativ versorgt wurde. Es traten vier Komplikationen des Grades IVa auf (8,5 %): ein Patient (2,1 %) entwickelte eine passagere Niereninsuffizienz, die ohne Dialyse beherrscht werden konnte. Des Weiteren wies ein Patient (2,1 %) kardiale Komplikationen auf und zwei Patienten (4,2 %) pulmonale Komplikationen. Komplikationen des Grades IVb traten in drei Fällen (6,4 %) auf: Diese bestand in allen drei Fällen in einem renalen und pulmonalen Organversagen. Eine Übersicht über die nach Grad eingeteilten Komplikationen und die Verteilung auf die jeweiligen Patienten ist der Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Verteilung, Art und Gradeinteilung der Komplikationen auf die jeweiligen Patienten

Patient	Komplikationsgrad			
	IIIa	IIIb	IVa	IVb
1	Wundheilungsstörung		Renal	
2	Portinfektion	Enterische Anastomoseninsuffizienz		
3	Wundheilungsstörung			
4			Kardial	
5	Wundheilungsstörung	Enterale Fistel, Fasziendehiszens		
6	Pleuraerguss			
7	Intraabdominelles Hämatom			
8	Wundheilungsstörung			
9	Portinfektion			
10	Pleuraerguss			
11	Pleuraerguss			
12				Pulmonal, renal
13	Wundheilungsstörung	Insuffizienz der Pankreatojejunostomie Blutung	Pulmonal	
14	Wundheilungsstörung			
15	Wundheilungsstörung	Enterale Fistel, enterische Anastomoseninsuffizienz		Pulmonal, renal
16	Pleuraerguss		Pulmonal	
17	Pleuraerguss			Pulmonal, renal
18	Pleuraerguss			
19	Pleuraerguss Portinfektion			

Die unter 6.6.2. definierten Faktoren wurden auf einen Zusammenhang mit dem Auftreten von Komplikationen in einer unifaktoriellen Analyse getestet. Eine Übersicht der untersuchten Faktoren und ihrer Signifikanz ist in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Unifaktoriell untersuchte Faktoren in Bezug auf das Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen

Faktor	Keine Komplikation N=29	Mit Komplikation N=19	p-Wert
Alter in Jahren	58 (32-70)	58 (33-68)	0,92
Geschlecht männlich	8 (28)	8 (44)	0,24
BMI	29 (19,2-40,4)	16 (18,3-40,9)	0,59
ASA >2	17 (60)	10 (56)	0,73
Präoperativer Karnofsky	12 (60-90)	9 (60-100)	0,71
Anzahl der Nebenerkrankungen	0 (0-2)	1 (0-1)	0,27
cT-Stadium			0,70
Präoperatives CEA	2,9 (0,8-22,0)	1,3 (0,5-4,6)	0,13
Präoperatives CA 19-9	9,0 (1,0-35,3)	9,0 (1,0-35,0)	0,99
Präoperatives CRP	0,9 (0,09-2,66)	3,66 (0,12-7,2)	0,56
Keine Voroperation	18 (64)	14 (78)	0,33
Zustand nach Chemotherapie	27 (93)	17 (94)	0,43
Jahr der OP			0,78
Operateur			0,17
PCI	8 (1-32)	10 (2-18)	0,526
Anzahl peritonealer Resektionen	2 (0-7)	3 (1-5)	0,20
Anzahl Organresektionen	1 (0-5)	3 (1-5)	0,01
Anzahl Anastomosen	2 (0-3)	2 (1-4)	0,048
CC-Score 0	20 (71)	10 (56)	0,06
Intraoperativer Blutverlust	600 (0-1200)	625 (200-2100)	0,24
Intraoperative Erythrozytentransfusion	0 (0-2100)	500 (0-2450)	0,45
Operationszeit	320 (125-467)	379 (285-905)	0,004

Alle Angaben als Absolutwert (%) oder Median (Minimum-Maximum) Bestimmung der Gruppenunterschiede mit χ^2 - bzw. Mann-Whitney-U-Test.

Die Anzahl der Organresektionen zeigte in der unifaktoriellen Analyse einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,01$) mit dem Auftreten von schweren postoperativen Komplikationen. Patienten ohne Organresektionen wiesen keine und Patienten mit nur einer Organresektionen in 15 % der Fälle, schwere postoperative Komplikationen auf. Ab zwei Organresektionen betrug die Rate an schweren postoperativen Komplikationen 50 bis 100 %. Hierzu siehe Abbildung 4.

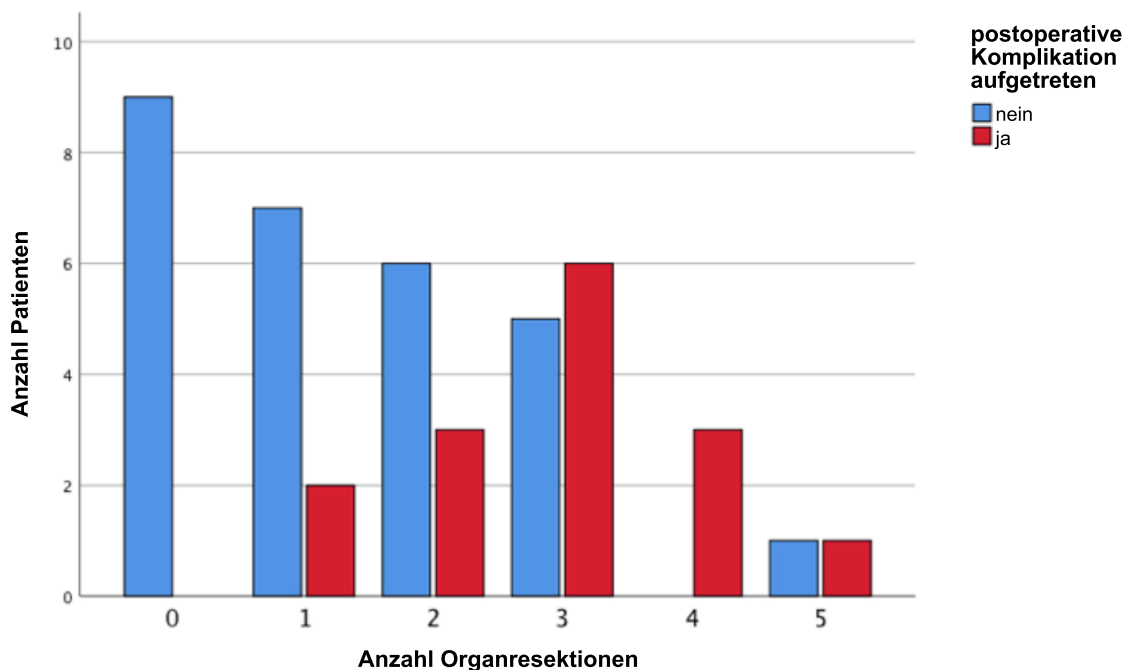


Abbildung 4: Auftreten postoperativer Komplikationen Grad III und IV in Abhängigkeit von der Anzahl der Organresektionen

Das Auftreten von schweren postoperativen Komplikationen konnte außerdem als abhängig von der Anzahl der Anastomosen beschrieben werden ($p=0,008$). Patienten ohne Anastomose hatten keine schweren postoperativen Komplikationen. Bei Patienten mit mindestens einer Anastomose lag die Komplikationsrate in Abhängigkeit von der Anzahl der Anastomosen bei 38 bis 100 %, siehe Abbildung 5.

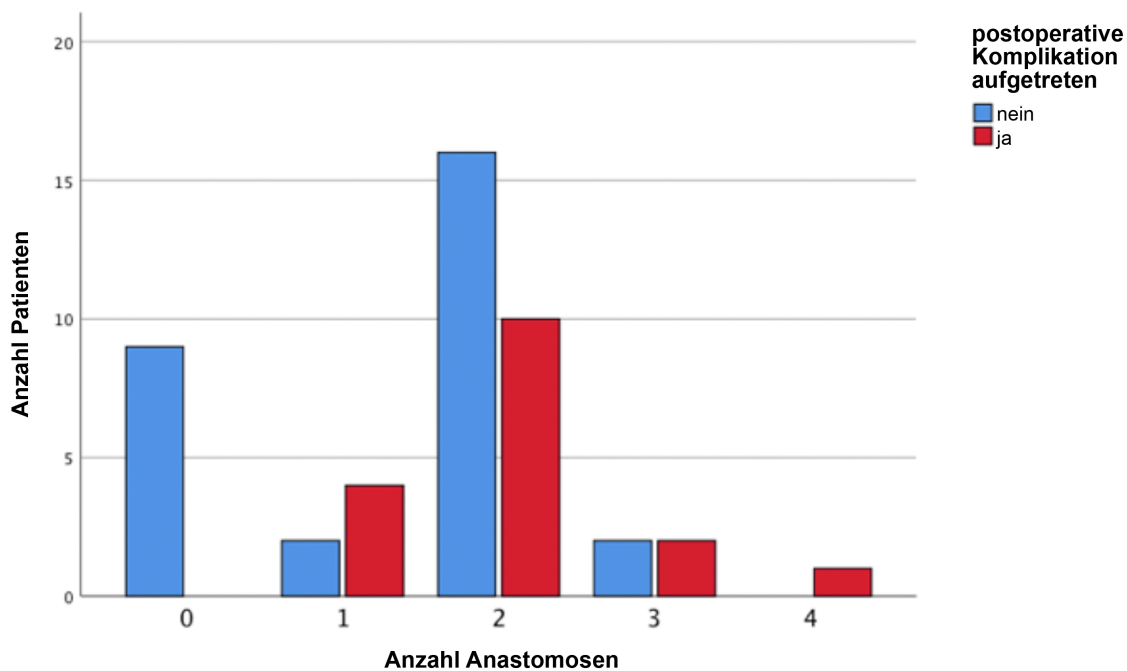


Abbildung 5: Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit der Anastomosenzahl

Die Operationszeit hatte in der univariaten Analyse ebenfalls einen Einfluss auf das Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen ($p=0,048$). Bei Patienten, die schwere postoperative Komplikationen aufwiesen, betrug die mediane Operationszeit 379 Minuten, bei Patienten die keine aufwiesen 320 Minuten. Alle Patienten bei denen die Operation acht Stunden und länger dauerte wiesen Komplikationen auf. Die Abhängigkeit postoperativer Komplikationen zeigte sich nicht signifikant vom CC-Score abhängig. Es konnte jedoch ein Trend beobachtet werden, dass Patienten mit einem CC-Score von 0-1 häufiger Komplikationen aufwiesen als Patienten mit höherem CC-Score ($p=0,06$). Keiner der Faktoren, die in der univariaten Analyse einen Einfluss auf das Auftreten von schweren postoperativen Komplikationen aufwiesen, hatten unabhängig voneinander, in einer multivariaten Analyse getestet, einen signifikanten Einfluss. Diese Faktoren sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Schwere postoperative Komplikationen in Abhängigkeit von unifaktoriell signifikanten Faktoren in der multifaktoriellen Analyse

Faktor	p-Wert
Anzahl Organresektion	0,27
Anzahl Anastomosen	0,93
OP-Zeit	0,16
CC-Score	0,26

Logistische Regression mit schrittweisem Einschluss der Parameter. Cox&Snell $R^2=0,31$

7.7. Postoperative Mortalität

Kein Patient starb innerhalb von 30 Tagen postoperativ bzw. während des postoperativen Krankenhausaufenthalts in unserer Klinik. Jedoch musste ein Patient, der am 18. postoperativen Tag entlassen wurde, im Rahmen einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes in eine externe Klinik eingeliefert werden. Dort verstarb der Patient am 43. postoperativen Tag an einem septischen Schock verursacht durch eine Pneumonie.

7.8. Follow up und Überlebenszeiten

Die mediane follow up Zeit betrug 9 Monate (0-60 Monate). In diesem Zeitraum verstarben 32 Patienten (68%) an den Folgen des Magenkarzinoms. Die mediane Zeit für ein rezidivfreies Überleben wurde auf 7 (0-35) Monate geschätzt. Die mittlere und mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 19 und 10 (0-60) Monate. Die 1 Jahres Überlebensrate betrug 34 %, die 2 Jahres Überlebensrate 19 % und die 3 Jahres Überlebensrate 10,3 %. Die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier ist in Abbildung 6 dargestellt.

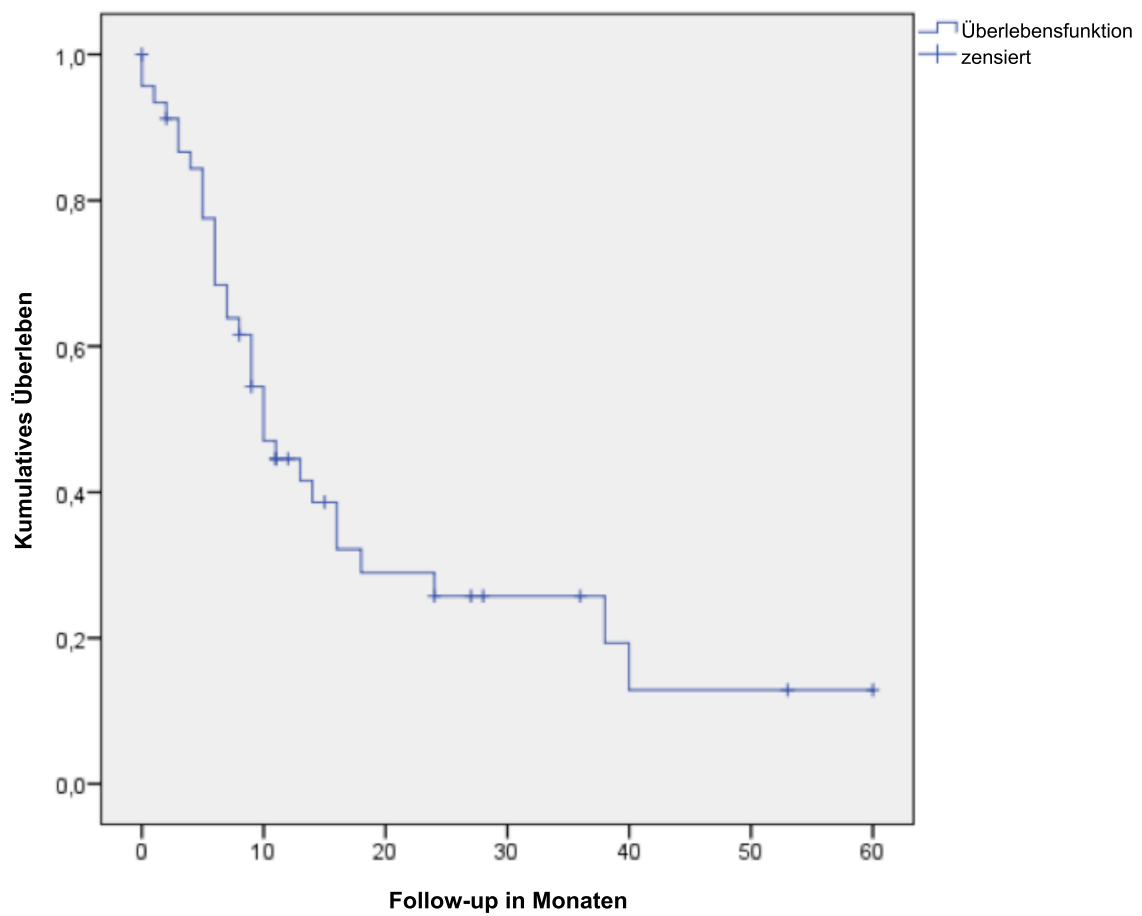


Abbildung 6: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier

Es wurden verschiedene epidemiologische, onkologische und weitere klinische Parameter untersucht, um zu ermitteln ob es Faktoren gibt, die einen prognostisch günstigen bzw. ungünstigen Einfluss auf das Überleben haben. Diese sind mit p-Wert in Tabelle 14 aufgeführt.

Tabelle 14: Unifaktoriell untersuchte Faktoren in Bezug auf die Überlebenszeit

Faktor	p-Wert
Alter	0,55
Geschlecht	0,42
BMI	0,50
ASA	0,66
Präoperativer Karnofskyindex	0,64
Anzahl der Nebenerkrankungen	0,33
cT-Stadium	0,16
Anzahl der Voroperationen	0,85
Vorangegangene Chemotherapie	0,24
Jahr der OP	0,04
Operateur	0,59
PCI	0,001
Anzahl peritonealer Resektionen	0,60
Anzahl Organresektionen	0,98
Anzahl der Anastomosen	0,15
CC-Score	0,25
pT-Stadium	0,01
pN+	0,21
Schwere postoperative Komplikation	0,05

In der univariaten Analyse zeigte das Operationsjahr einen Einfluss auf die Überlebenszeit (p=0,04).

Tabelle 15: Anzahl der behandelten Patienten, der im Beobachtungszeitraum Verstorbenen und die Prozentzahl der Verstorbenen sowie Überlebenszeiten in Abhängigkeiten vom OP Jahr

OP Jahr	Patienten	Patienten im Beobachtungszeitraum verstorben	Mittlere Überlebenszeit in Monaten	Mediane Überlebenszeit in Monaten
2008	1	1 (100 %)	40	40
2009	1	1 (100 %)	3	3
2010	3	2 (67 %)	24	7
2011	11	10 (91 %)	15	9
2012	7	7 (100 %)	10	10
2013	5	1 (20 %)	31	31
2014	12	9 (75 %)	9	6
2015	7	1 (14 %)	12	12
gesamt	47	32 (69,6 %)	19	10

Außerdem zeigte sich in der univariaten Analyse das pT-Stadium als Einflussfaktor ($p=0,01$).

Tabelle 16: Anzahl der behandelten Patienten, der im Beobachtungszeitraum Verstorbenen und die Prozentzahl der Verstorbenen sowie Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom pT-Stadium

T-Stadium	Patienten	Patienten im Beobachtungszeitraum verstorben
0	1	0 (0 %)
1	2	2 (100 %)
2	2	1 (50 %)
3	14	12 (85,7 %)
4a	23	14 (63,6 %)
4b	2	2 (100 %)
X	3	0 (100 %)
Gesamt	47	31 (68,9 %)

Das Auftreten von postoperativen Komplikationen zeigte sich in der multivariaten Analyse als unabhängiger Einflussfaktor signifikant ($p=0,012$).

Tabelle 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen

Komplikation aufgetreten	Patienten	Patienten verstorben	Mediane Überlebenszeit
Nein	28	16 (57,1 %)	16 Monate
Ja	18	16 (88,9 %)	9 Monate
Gesamt	46	32 (69,6 %)	10 Monate

Zur Schätzung der Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen die Kaplan-Meier Kurve in Abbildung 7.

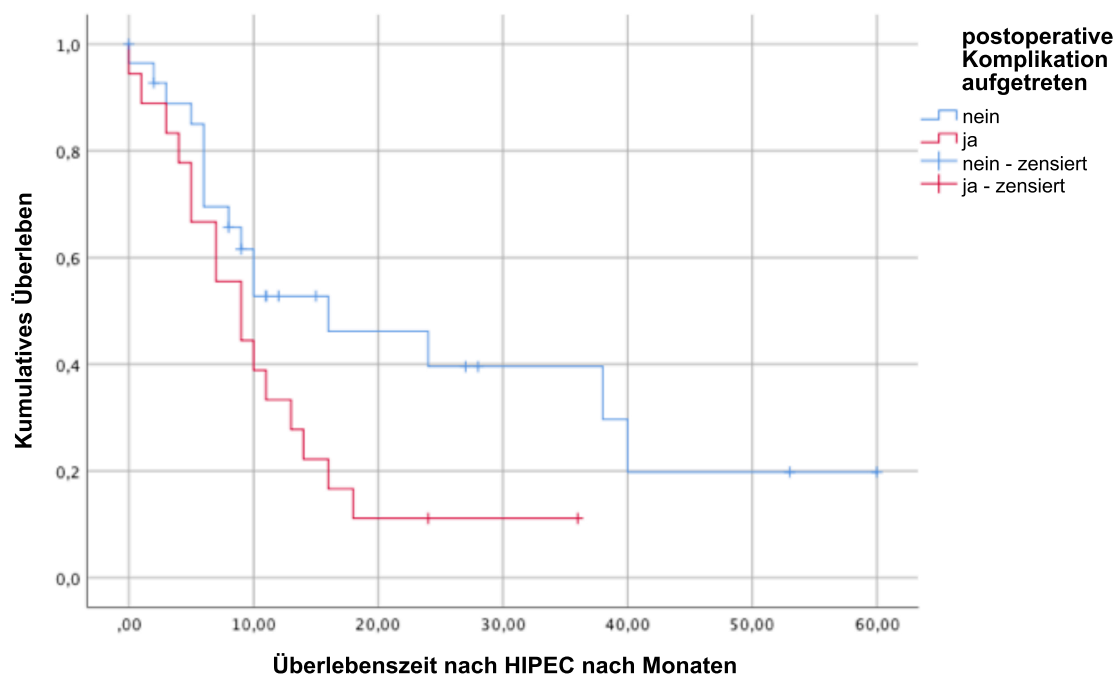


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve in Abhängigkeit vom Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen

In der univariablen Analyse zeigte sich der PCI als die Überlebenszeit beeinflussender Faktor ($p=0,001$). In der multivariablen Analyse wurde der PCI als von den anderen Faktoren unabhängig, als Einflussfaktor bestätigt ($p=0,016$). Bei einem $PCI > 13$ nahm die Überlebenszeit sprunghaft ab und ein $PCI \leq 13$ wurde als prognostisch günstiger Faktor ermittelt ($p=0,018$), siehe Tabelle 18.

Tabelle 18: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom PCI

PCI	Anzahl Patienten	Im Beobachtungszeitraum verstorben	Mittlere Überlebenszeit	Mediane Überlebenszeit
≤13	30	20 (66,6 %)	23,3 Monate	13 Monate
>13	16	12 (75 %)	9,3 Monate	7 Monate
Gesamt	46	32 (69,6 %)	19,3 Monate	10 Monate

Zur Schätzung der Überlebensfunktion nach Unterteilung in $PCI \leq 13$ bzw. $PCI > 13$ siehe die Kaplan Meier Kurve in Abbildung 8.

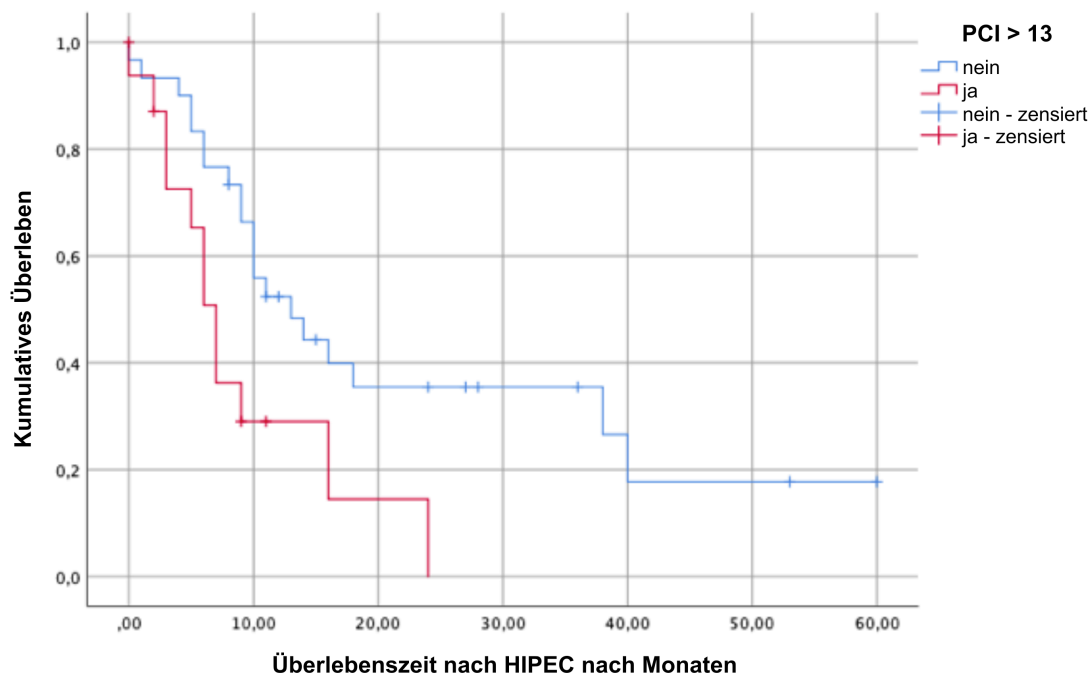


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve nach $PCI > 13$

Bis auf eine Patientin erreichte kein Patient eine Follow up Zeit von über 24 Monaten bei einem PCI Wert > 13 . Eine Übersicht der Patienten, die eine Follow up Zeit von mindestens zwei Jahren erreichten, ist mit den zugehörigen PCI Werten in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19: Erreichte Follow-up Zeit und zugehörige PCI Werte

Follow up Zeit in Monaten	PCI	Tod während Follow up Zeit eingetreten
60	1	Nein
53	12	Nein
40	10	Ja
38	2	Ja
36	3	Nein
28	8	Nein
27	1	Nein
24	24	Ja

In der multivariaten Analyse bestätigten sich der PCI und das Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen als voneinander unabhängige Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit.

Tabelle 20: Signifikanz der Abhängigkeiten der Überlebenszeit von Faktoren in der multivariaten Analyse

Faktor	p-Wert
OP Jahr	0,953
PCI	0,016
pT-Stadium	0,367
Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen	0,012

Das rezidivfreie Überleben der Patienten betrug im Median sieben Monate (2-35 Monate). Die rezidivfreie Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier ist in Abbildung 9 dargestellt.

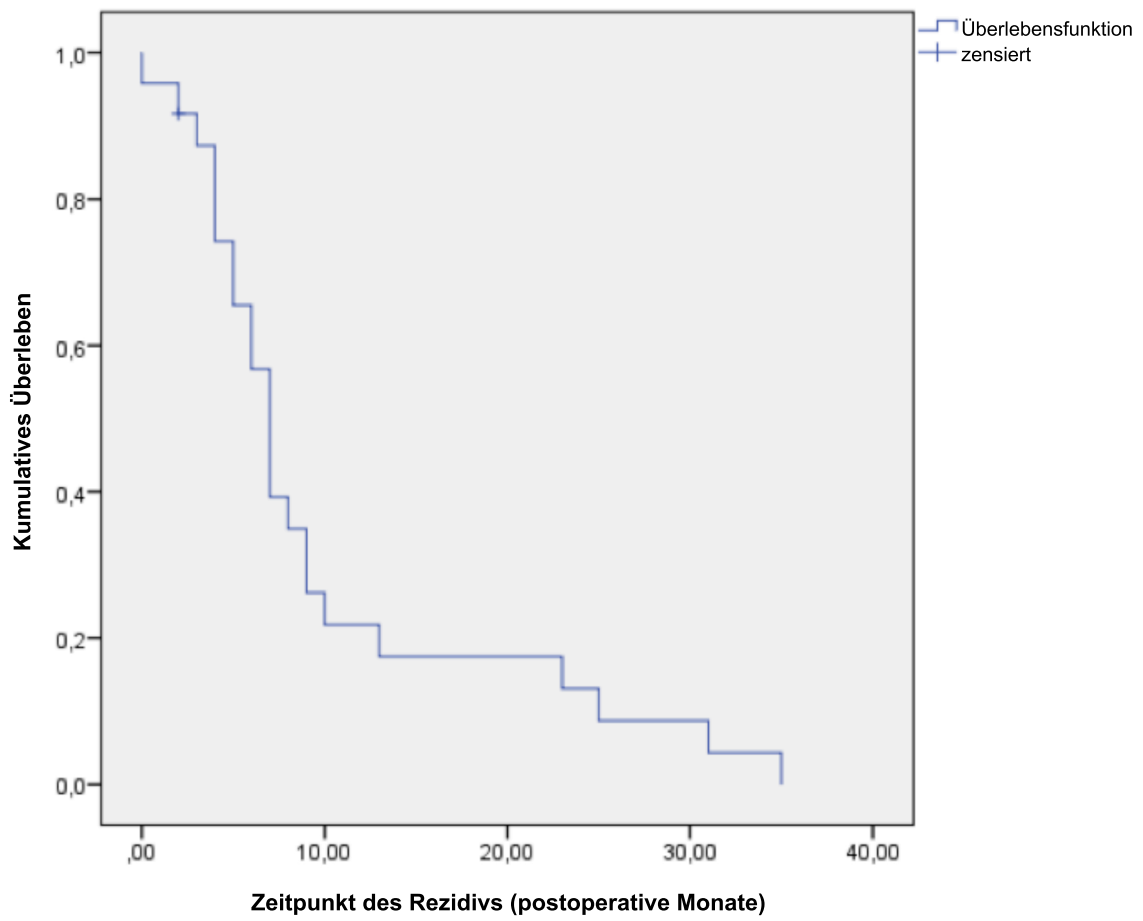


Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier

8. Diskussion

Das Magenkarzinom ist eine der häufigsten malignen Erkrankungen weltweit und eine der häufigsten durch solide Tumore verursachte Todesursachen.¹ Die peritoneale Metastasierung stellt eine Besonderheit bei dem Krankheitsbild des fortgeschrittenen Magenkarzinoms dar: sie macht einen Großteil der Rezidive, auch nach einer Operation mit kurativer Intention aus und ist der Hauptgrund für die hohe Mortalität der Erkrankung.⁵ Außerdem gibt es für die Behandlung der peritonealen Metastasierung gastrointestinaler Tumoren keine international anerkannten Therapiestandards.⁶ Die palliative systemische Chemotherapie führt bei vorliegender Peritonealkarzinose nur zu einem geringen Überlebenszeitgewinn. Ein unzureichendes Anfluten der chemotherapeutischen Agenzien und eine hieraus resultierende niedrige Konzentration in den Zielarealen, den schlecht durchbluteten metastatischen Herden im Peritoneum, ist hierfür wahrscheinlich ursächlich.^{11 39} Die Überlebensraten für eine palliative systemische Chemotherapie beim peritoneal metastasiertem Magenkarzinom liegen bei 3 bis maximal 8 Monaten im Median ohne den Nachweis von Langzeitüberlebenden.^{8 10} Diese nicht zufriedenstellenden Ergebnisse führten neben Modifikationen der Therapieregime zur Innovation radikalerer operativer Therapieformen – der CRS und HIPEC. Ziel der Kombinationstherapie CRS und HIPEC ist, durch die CRS das makroskopisch sichtbare Tumorgewebe vollständig zu entfernen und durch die anschließende HIPEC die mikroskopischen Tumorresiduen zu eliminieren.⁷⁶ Vorteil der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie gegenüber der systemischen intravenösen Therapie ist vor allem, dass sich hiermit eine vielfach höhere und somit ausreichend zytotoxische Konzentration an Zytostatika im peritonealen Gewebe bei relativ niedriger systemischer Absorption und somit geringen systemischen Nebenwirkungen erreichen lässt.^{39 54} Bei peritonealer Metastasierung von kolorektalen Karzinomen konnte durch die CRS und HIPEC in einer randomisierten Phase III Studie von Verwaal et al. eine deutliche Steigerung der Überlebensraten von 22,3 Monaten gegenüber der palliativen Chemotherapie von 12,6 Monaten im Median gezeigt werden.¹⁶ Auch bei der Therapie des Appendixkarzinoms konnten reproduzierbare Erfolge durch diese multimodale Therapieform aufgezeigt werden und sie ist dabei, sich als empfohlene Therapieform für peritoneale Metastasierung dieser Entität durchzusetzen.^{72 73} Bei der CRS und HIPEC des peritoneal metastasierten Magenkarzinoms wurden zwar schlechtere Ergebnisse als bei anderen Entitäten

erreicht, dennoch konnte gezeigt werden, dass es im Gegensatz zur herkömmlichen Therapie Langzeitüberlebende gibt und ein Vorteil gegenüber der rein palliativen systemischen Chemotherapie im Sinne von verlängerten Überlebenszeiten besteht.^{19 64} Die Überlebensraten nach CRS und HIPEC betragen zwischen 9 und 11,5 Monaten im Median gegenüber 3 bis zu 7,7 Monaten bei palliativer systemischer Chemotherapie.⁷⁵^{20 8 10} Der Erfolg der Therapie wurde in vielen Studien als abhängig von der Vollständigkeit der CRS beschrieben.^{19 20 77} Bei CC-Scores von 0-1 konnten mediane Überlebenszeiten von 15 Monaten bis 21,3 Monate und 5 Jahre Überlebensraten von 23 % erreicht werden.^{19 77} Nachteile der Behandlungsform sind relativ hohe postoperative Komplikationsraten die zwischen 15 und 52 % liegen.^{67 76 19} Das Ausmaß der Komplikationsrate hängt unter anderem von dem Ausmaß der Resektionen ab.⁷⁶ Die Auswahl der Patienten ist maßgeblich für den Erfolg der Therapie verantwortlich: Patienten in einem guten präoperativen Status (ASA-Score), eine gute präoperative Diagnostik zur Abschätzung der Erreichbarkeit einer vollständigen Zytoreduktion und das Ausbleiben von extraabdominellen Metastasen erscheinen hierbei besonders wichtig.⁷⁵ In der vorliegenden Arbeit werden unsere Erfahrungen und Ergebnisse der Therapie durch CRS und HIPEC beim peritoneal metastasiertem Magenkarzinom dargestellt.

8.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die vorliegende Studie konnten Daten von 47 Patienten, die an der Charité Campus Mitte aufgrund eines peritoneal metastasierten Magenkarzinoms eine Therapie mit CRS und HIPEC erhielten, retrospektiv betrachtet und ausgewertet werden. Wir konnten bestätigen, dass für einzelne Patienten, die unter einer Erkrankung leiden welche unter bisheriger Therapie einer infausten Prognose unterlegen ist, Langzeitüberleben erreicht werden kann. Die 3-Jahre-Überlebensrate unserer Patienten betrug über 10 %. Es wurde eine mittlere und mediane Überlebenszeit von 19,3 und 10 Monaten erreicht. Uns gelang es Faktoren zu ermitteln, die einen Einfluss auf die Überlebenszeit ausübten. In einer univariablen Analyse zeigte sich die Überlebenszeit abhängig von dem OP Jahr ($p=0,04$), dem präoperativ erhobenen PCI ($p=0,001$), dem pT-Stadium ($p=0,01$) und dem Auftreten von schweren postoperativen Komplikationen ($p=0,05$). In einer multivariablen Analyse bestätigte sich der PCI als unabhängiger, stark signifikanter Einflussfaktor auf die Überlebenszeit ($p=0,016$). Ein $PCI \leq 13$ zeigte sich hierbei mit einer medianen Überlebenszeit von 13 Monaten gegenüber 7 Monaten bei

Patienten mit einem PCI>13 als prognostisch günstiger Faktor. Patienten die keine schweren postoperativen Komplikationen erlitten, erreichten eine mittlere und mediane Überlebenszeit von 25,1 bzw. 16 Monaten gegenüber 11,3 bzw. neun Monaten bei Patienten, bei denen schwere postoperative Komplikationen auftraten. Außerdem gelang es uns Risikofaktoren für schwere postoperative Komplikationen in einer unifaktoriellen Analyse aufzuzeigen. Diese waren eine hohe Anzahl von Organresektionen ($p=0,01$) und Anastomosen ($p=0,048$) sowie eine lange Operationszeit ($p=0,04$). Diese Faktoren zeigten sich in der multifaktoriellen Analyse jedoch nicht als unabhängige Risikofaktoren.

8.2. Methodendiskussion

Es ist zu betonen, dass die vorliegende Arbeit eine retrospektive Studie ist. Prinzipiell ist hierbei die Erhebung von Daten schlechter auf die Zielkriterien der jeweiligen Studie ausgelegt als bei prospektiven Studien und unter Umständen erfolgt eine mangelhafte Erhebung von relevanten Daten. Dieser Sachverhalt ist in der vorliegenden Arbeit jedoch als relativiert zu betrachten: als InEK (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus) Kalkulationshaus und studien erfahrenes Universitätsklinikum mit mehreren untereinander vernetzten Informations- und Dokumentationssystemen verfügt die Klinik für Chirurgie der Charité Campus Mitte über ein sehr gut ausgebautes Datenerfassungsmanagement. Dies bedeutet, dass auch für die vorliegende retrospektive Studie die besten Voraussetzungen für eine umfangreiche und suffiziente Dokumentation bestehen. Daher ist davon auszugehen, dass die detailreiche Dokumentation der präoperativen Diagnostik, des intra- sowie des postoperativen Monitorings sowie der Nachsorge ausreichend Rückschluss über den präoperativen Status der Patienten, intra- und postoperative Komplikationen sowie onkologische Ergebnisse bietet. Auch HIPEC spezifische Komplikationen, wie beispielsweise eine Veränderung des Blutbildes, die unter Umständen zu neutropenischer Sepsis oder thrombopenischer Blutung führen kann, wurden umfangreich erfasst. Grundsätzlich bleibt jedoch festzustellen: die Inzidenz von Komplikationen kann methodenbedingt zu niedrig erfasst und daher in Realität höher als angegeben sein. Für die Mortalität trifft das aber sicher nicht zu. Da die zu erfassenden Komplikationen erhebliche Auswirkungen auf den klinischen Verlauf erwarten lassen und zudem erlösrelevante Faktoren darstellen, ist eine starke Unterschätzung des Auftretens nicht zu wahrscheinlich. Zudem entsprechen die gefundenen Zahlen in der Größenordnung den

in der Literatur vorgestellten Komplikationshäufigkeiten.^{19 75 86} Über Vor- und Nachteile der verschiedenen Verfahren der CRS und HIPEC (offenes versus geschlossenes Verfahren) sind in der internationalen Literatur keine aussagekräftigen Daten verfügbar. Die unterschiedlichen Operationsverfahren wurden in der vorliegenden Studie nicht in die Auswertung einbezogen, da die Anzahl der Verfahren insgesamt zu gering war, um bei zudem wechselnden Operateuren einen sinnvollen Vergleich durchzuführen. Auch über die verschiedenen intraabdominell applizierten Chemotherapeutika sowie über die intraabdominelle Verweildauer der jeweiligen Substanzen gibt es derzeit keine eindeutigen Empfehlungen für das peritoneal metastasierte Magenkarzinom. Die Rationale für die Auswahl der verwendeten Chemotherapeutika Mitomycin C und Cisplatin ist, wie eingangs bereits erwähnt, zum einen eine gute Wirksamkeit gegen das Magenkarzinom und zum anderen ein hohes Molekulargewicht und somit geringe systemische Absorption. Insbesondere Mitomycin C zeigte in der Behandlung von peritonealen Metastasen bei kolorektalem Karzinom und dem Pseudomyxoma peritonei Syndrome Erfolge.⁷² Aufgrund dieser guten onkologischen Ergebnisse hat sich die Verwendung auch bei der HIPEC beim Magenkarzinom durchgesetzt.^{87 88} Cisplatin ist ebenfalls ein häufig verwendetes Agens bei der HIPEC bei Magenkarzinom.^{19 20 77} Es besitzt synergistische Effekte mit Mitomycin C und wird, wie auch in unserer Studie, fast ausschließlich in der Kombination hiermit verwendet.^{58 87} Welche Chemotherapeutika jedoch tatsächlich das beste onkologische Outcome bieten, muss noch durch weitere Studien evaluiert werden.⁸⁷ An der Klinik für Chirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin wurde eine prospektive randomisierte Phase III Studie zum Vergleich einer alleinigen Therapie mit CRS gegenüber einer Kombinationstherapie aus CRS und HIPEC beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom, die sogenannte GASTRIPEC Studie, initiiert. Allen Patienten, die sich mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom an unserer Klinik vorstellen wird nun die Teilnahme an der GASTRIPEC Studie angeboten.⁵¹

8.3. Ergebnisdiskussion

8.3.1. Patientencharakteristika, präoperative Diagnostik und vorangegangene Therapien

Ein grundsätzlicher Schwachpunkt der vorliegenden Studie ist die geringe Anzahl von eingeschlossenen Patienten (n=47). Hierbei ist jedoch zu bemerken, dass die internationale Literatur nur zwei vergleichbare monozentrische Studien aus Japan

aufweist, die eine bedeutend höhere Fallzahl verarbeiten konnten und die Fachwelt somit auf Studien mit einer kleineren Anzahl von Patienten angewiesen ist und hierbei durchaus relevante Informationen und aufschlussreiche Ergebnisse erarbeitet werden können.^{20 89} Die vorliegende Arbeit stellt aus diesen Gründen eine wesentliche Grundlage für die Erarbeitung und Einschätzung der Ergebnisse zukünftiger nationaler und internationaler Studien dar. Um noch umfangreichere Daten mit einer höheren Anzahl eingeschlossener Patienten zur CRS und HIPEC bei peritoneal metastasiertem Magenkarzinom zu erforschen, wurde die bereits oben beschriebene prospektive, randomisierte GASTRIPEC Studie ins Leben gerufen. Aufgrund der hierdurch initiierten Änderungen einiger Therapiegrundsätze bzw. Einschlusskriterien zur CRS bzw. CRS und HIPEC beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom ist eine einfache Fortsetzung der Auswertung nicht sinnvoll möglich und in die vorliegende Studie konnten keine weiteren Patienten eingeschlossen werden. Die Daten zu Alter, Geschlecht, Grunderkrankungen, Risikoscores und Voroperationen sowie das Ausmaß der Metastasierung wurden vollständig erhoben. Bei allen Patienten erfolgte eine präoperative Bestimmung des PCI. Bei der Anzahl der vorausgegangenen Chemotherapien und der cT- und cN-Stadien kam es zu einer, bei manchen Patienten teils unvollständigen Erhebung der Daten. Dies geschah aufgrund unterschiedlicher Qualität der Daten, der zuvor in anderen Krankenhäusern behandelten Patienten, welche in einer retrospektiven Betrachtung nicht korrigierbar war. In der Literatur werden keine Korrelationen zwischen cT- und cN-Stadium und Überlebens- und Morbiditätsraten nach CRS und HIPEC beschrieben. In nur zwei Studien finden sich widersprüchlich zueinanderstehende Vor- bzw. Nachteile der Überlebenszeit, in Abhängigkeit von der Anzahl vorausgegangener Chemotherapien.^{85 90} Daher schränkt die teils nicht vollständige Erhebung dieser Daten die Qualität meiner Studie nicht wesentlich ein. Bei der Geschlechterverteilung der eingeschlossenen Patienten fiel ein Ungleichgewicht zu Gunsten des weiblichen Geschlechts auf: es wurden 31 (65,9 %) Frauen und 16 (34 %) Männer in meine Studie eingeschlossen. Für diese ungleiche und untypische Verteilung (das Magenkarzinom betrifft häufiger Männer, siehe Einleitung) konnten keine Gründe ausgemacht werden. Angesichts der limitierten Fallzahl kann natürlich kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben werden. Die gefundenen Daten müssen weiter an größeren Kollektiven überprüft werden. Beispielsweise stellte die Geschlechterverteilung in der vorliegenden Untersuchung

keinen statistisch signifikanten Einflussfaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen dar. Allerdings wäre angesichts der Absolutwerte ein genderspezifischer Gruppenunterschied denkbar und sollte an einer größeren Population erneut getestet werden. Das mediane Alter der Patienten von 58 Jahren entspricht den für das Magenkarzinom typischen epidemiologischen Daten. Bei sechs Patientinnen fanden sich in der präoperativen Diagnostik Hinweise für Metastasen des Magenkarzinoms in den Ovarien und bei einem Patienten Anzeichen für eine Lebermetastase. Da sich diese Metastasen in der präoperativen Diagnostik als gut resektabel zeigten, stellten sie kein Ausschlusskriterium dar. Ein deutlich positiver HER2neu Status wurde nur bei einem Patienten gefunden, weswegen keine Analysen bezüglich dieses vermeintlichen Einflussfaktors auf Morbidität, Mortalität und Überlebensraten durchgeführt werden konnten. Allerdings war die Trastuzumabtherapie zum Zeitpunkt der Erfassung der Daten kein empfohlenes Standardvorgehen, so dass der Wert nicht bei allen Patienten bestimmt wurde. Prinzipiell wird in der internationalen Literatur empfohlen nur Patienten mit einem guten präoperativen Status, insbesondere mit guter myokardialer und renaler Funktion zur CRS und HIPEC einzuschließen.¹⁹ In die vorliegende Arbeit wurden sechs Patienten (13 %) mit Erkrankungen des Herzkreislaufsystems und ein Patient (2,1 %) mit renaler Funktionseinschränkung sowie ein Patient (2,1 %) mit hepatischer Funktionseinschränkung eingeschlossen. Bei diesen Patienten wurde in einem multidisziplinären Ärzteteam unter Rücksicht aller medizinischen Aspekte eine strenge Risiko-Nutzen Abwägung für jeden individuellen Patienten durchgeführt und eine Therapie mit CRS und HIPEC als durchführbar und sinnvoll erachtet. Der präoperativ bestimmte Risikoscore nach ASA Klassifikation ist ein Parameter, dessen Bestimmung von der subjektiven Einschätzung des ihn erhebenden Arztes abhängt. So wurden 17 Patienten mit metastasiertem Tumorleiden als Patienten mit einer leichten Allgemeinerkrankung und ein Patient als Patient mit schwerer Erkrankung, welche eine ständige Lebensbedrohung darstellt. ASA stellt keinen absolut objektiven und vergleichbaren Grenzwert dar. Unter Berücksichtigung aller medizinischer und sozialer Faktoren und einer strengen Abwägung von möglichen, im Verlauf auftretenden Komplikationen und potenziellem onkologischem Nutzen wurde entschieden, ob eine Behandlung mit CRS und HIPEC sinnvoll durchführbar ist. Elf Patienten hatten im Vorfeld zur CRS und HIPEC eine Operation aufgrund des Magenkarzinoms erhalten und zwei Patienten waren bereits zweimal voroperiert.

Hierdurch mussten bei den betroffenen Patienten tendenziell weniger Organresektionen durchgeführt werden als bei den Patienten, die noch nicht wegen des Magenkarzinoms operiert wurden und eine insgesamt etwas niedrigere mediane Anzahl an resezierten Organen wurde erfasst.

8.3.2. Operative Ergebnisse und postoperative Komplikationen

Die Operationszeiten variierten zwischen den einzelnen Patienten deutlich. Dies begründet sich zum einen darin, dass einige Patienten bereits im Vorfeld eine Resektion des Primärtumors im Rahmen einer subtotalen oder totalen Gastrektomie erhalten hatten und zum anderen durch sehr unterschiedliche Ausdehnungen der peritonealen Metastasierung. Aufgrund dieser Tatsachen ergaben sich auch unterschiedliche Anzahl und Arten an Organresektionen, Anastomosen und peritonealen Resektionen. Bei vier Patienten konnten keine CC-Scores erhoben werden, bzw. es wurden keine CC-Scores dokumentiert. Den jeweiligen OP-Berichten ist eine Beschreibung der verbleibenden Tumorherde zu entnehmen, jedoch sind in diesen Fällen keine konkreten CC-Scores bestimmt worden. Bei drei Patienten wurde kein pT-Stadium, bei vier Patienten kein N-Stadium und bei neun Patienten kein Differenzierungsgrad bestimmt. In den pathologischen Befunden wurde oft eine ausformulierte Beschreibung der TNM Stadien vermerkt, eine eindeutige Einteilung des T- und N-Stadiums nach TNM Klassifikation fand allerdings nicht immer statt. Postoperativ aufgetretene schwere Komplikationen traten bei 40 % der Patienten auf. Dies ist eine im Vergleich zur herkömmlichen onkologischen Gastrektomie, wo Raten von 26 - 28 % auftraten, ein relativ hoher Anteil und am ehesten auf multiviszerale Resektionen und die HIPEC sowie hierdurch bedingt höhere Anzahlen an Anastomosen und längere OP Zeiten zurückzuführen.^{84 91 92} Das Auftreten von schweren postoperativen Komplikationen wurde nach Abhängigkeiten von verschiedenen epidemiologischen, onkologischen und weiteren klinischen Faktoren untersucht. Hierbei zeigten sich in der unifaktoriellen Analyse die Anzahl der Organresektionen ($p=0,01$), die Anzahl der Anastomosen ($p=0,008$), die Operationsdauer und die Operationszeit ($p=0,004$) als signifikante Einflussfaktoren. In der multifaktoriellen Analyse konnte keiner der Faktoren als von den anderen Faktoren unabhängig als Einflussfaktor bestätigt werden. Die Anzahl der Organresektionen, die Anzahl der Anastomosen und die Operationszeit sind letztlich Parameter, welche das Ausmaß der Operation widerspiegeln. Tendenziell ist bei Patienten, bei denen mehrere Organresektionen

durchgeführt wurden die Operationszeit länger und oft wird auch häufiger die Anfertigung von Anastomosen notwendig. Unsere Ergebnisse zeigen erwartungsgemäß, dass Patienten, bei denen multiviscerale Resektionen und die Konstruktion mehrerer Anastomosen notwendig waren, häufiger Komplikationen aufwiesen. Bei dem CC-Score wurde ein Trend ($p=0,06$) beobachtet, dass bei Patienten mit hohem CC-Score, also einer nicht kompletten Resektion der makroskopischen Tumorlast, häufiger Komplikationen auftraten. Der CC-Score ist indirekt ein Maß für die Ausdehnung der Operation, insofern als dass zum Erreichen einer kompletten Zytoreduktion, also einem CC-Score von 0 oder 1, häufig eine ausgedehntere Operation durchgeführt werden muss. Aufgrund der Tatsache, dass die in der unifaktoriellen Analyse als signifikant ermittelten Faktoren alle eine Form der Ausdehnung der Operation darstellen, sind diese schwer unabhängig voneinander zu betrachten, bzw. zu analysieren. Aus diesem Grund mag es eventuell in der multifaktoriellen Analyse keine signifikanten Faktoren gegeben haben. Insgesamt lässt sich darauf schließen, dass Patienten bei denen eine ausgedehnte Operation erforderlich war, eine erhöhte Komplikationsrate auftrat. Schwere postoperative Komplikationen traten bei unseren Patienten in 40 % der Fälle auf. Dies liegt im Bereich der Komplikationsraten der vergleichbaren Studien. In diesen Studien sind die Komplikationen aber uneinheitlich klassifiziert und daher nicht uneingeschränkt mit unseren Ergebnissen vergleichbar.^{20 67 76 78 93}

8.3.3. Überlebenszeiten

Die nach Kaplan Meier geschätzte mittlere Überlebenszeit betrug 19,3 (median 10) Monate. Bei der Untersuchung des Einflusses verschiedener Faktoren auf die Überlebenszeit wurde die Überlebenszeit definiert als Zeit zwischen Datum der Operation und Datum des letzten Kontakts. Das Datum des letzten Kontakts wurde im Rahmen der statistischen Untersuchung also wie das Todesdatum behandelt. Da jedoch nicht alle Patienten zu diesem Datum verstorben waren, bedeutet dies, dass einige Patienten gegebenenfalls noch lange nach Abschluss der Studie lebten und die tatsächliche Überlebenszeit unserer Patienten eventuell deutlich größer ist als die nach Kaplan Meier geschätzte Überlebenszeit. Ein diskussions- und kritikwürdiger Punkt der Studie ist die mittlere und mediane Nachbeobachtungszeit von 13 und neun Monaten. Diese eher kurze Follow-up Zeit begründet sich darin, dass viele der in unserer Klinik behandelten Patienten nicht in Berlin ansässig, beziehungsweise nicht in Deutschland

wohnhaft waren und in anderen Kliniken, beziehungsweise durch niedergelassene Ärzte betreut wurden. Zwar wurden die Kontakte der jeweiligen behandelnden Ärzte bei Aufnahme der Patienten in unserer Klinik dokumentiert, jedoch war es nicht in allen Fällen möglich die Patienten weiterhin zu kontaktieren. Die Überlebenszeiten wurden nach Abhängigkeiten von verschiedenen epidemiologischen, onkologischen und weiteren klinischen Faktoren untersucht. Hierbei zeigten sich das Jahr der Operation ($p=0,04$), der PCI ($p=0,001$), das pT-Stadium ($p=0,01$) und das Auftreten von schweren postoperativen Komplikationen ($p=0,05$) in der univariaten Analyse als signifikante Einflussfaktoren. In den OP Jahren 2013 und 2015 verstarb jeweils nur ein Patient im Beobachtungszeitraum, weswegen keine mittlere und mediane Beobachtungszeit ermittelt werden konnte. Insgesamt variieren die Überlebenszeiten zwischen den OP Jahren deutlich, jedoch lässt sich kein tendenzieller Anstieg der Überlebenszeit über die OP Jahre hinweg, was als Hinweis für eine Lernkurve einzelner Operateure oder eine im Laufe der Zeit aufgetretene strukturelle Verbesserung der perioperativen Abläufe hätte interpretiert werden können, feststellen. In der multivariaten Analyse konnten wir schließlich zeigen, dass keine Lernkurve vorlag und das OP Jahr die Überlebenszeit der Patienten nicht unabhängig beeinflusste ($p=0,953$).

Die Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom pT-Stadium zeigten in der univariaten Analyse zwar Unterschiede, jedoch lässt sich hieraus nicht ableiten, dass Patienten mit einem niedrigen pT-Stadium länger als Patienten mit einem hohen pT-Stadium überleben. Die Verteilung der postoperativen pT-Stadien ist sehr ungleich, so lag bei über 50 % der Patienten das Stadium pT4 und bei 30 % das Stadium pT3 vor. In der multivariaten Analyse bestätigte sich das pT-Stadium nicht als unabhängiger, signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben ($p=0,367$). Das Auftreten von postoperativen Komplikationen zeigte sich auch in der multifaktoriellen Analyse untersucht, als signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben ($p=0,012$). Patienten ohne Komplikation hatten eine deutlich längere mittlere und mediane Überlebenszeit von 25 und 16 Monaten gegenüber elf und neun Monaten bei Patienten die postoperativ schwere Komplikationen erlitten. Da sich Komplikationen häufiger bei Patienten mit langer Operationszeit sowie hoher Anzahl von Organresektionen und Anastomosen fanden und dies wiederum eher bei Patienten mit hoher präoperativer Tumorlast auftrat, könnte ein hohes Ausmaß der peritonealen Metastasierung indirekt für schlechte Überlebenszeiten verantwortlich sein. Der PCI Wert zeigte sich als unabhängiger, hoch signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben ($p=0,016$). Aufgrund der sehr

unterschiedlichen Werte für die PCI der einzelnen Patienten wurde eine Unterteilung in Gruppen vorgenommen. Hierbei wurde ein $PCI \leq 13$ und $PCI > 13$ unterschieden. Wir konnten zeigen, dass Patienten mit einem $PCI \leq 13$ eine mittlere und mediane Überlebenszeit von 23 und 13 Monaten gegenüber elf und neun Monaten bei Patienten mit einem $PCI > 13$ aufzeigten ($p=0,016$). Da die Überlebenszeit unabhängig von dem CC-Score ist ($p=0,25$), sich aber abhängig vom PCI zeigt ($p=0,001$), lässt sich aus dieser Arbeit schließen, dass die Überlebenszeit weniger von der Vollständigkeit der Resektion, sondern vielmehr von der vor Therapiebeginn bestehenden Tumorlast abhängig ist. Im Folgenden soll hierauf näher eingegangen werden und die Ergebnisse im Vergleich mit der internationalen Literatur gegenübergestellt werden.

8.4. Vergleich mit internationaler Literatur

Die verschiedenen, mit der vorliegenden Arbeit vergleichbaren Studien sind mit medianem PCI und medianem Überleben in Tabelle 21 aufgeführt.

Tabelle 21: Vergleichbare Studien mit medianem PCI und medianer Überlebenszeit

Autor	Jahr	N	Medianer PCI	Medianes Überleben in Monaten
B. Rau	2019	58	8,3±5,7	9,8±0,7
D.-W. Kim et al.	2018	38	15	19
P. Fugazzola et al.	2017	16	8,5	16/6 (synchrone/metachrone PC)
C.S. Chia et al.	2016	81	6	17,3
Boerner et al.	2016	38	n.a.	17,2
D. Magge, et al.	2014	23	10,5	9,5
E. Canbay et al.	2014	152	n.a.	15,8
U. Rudloff, et al.	2014	9	n.a.	11,3
X.-J. Yang et al.	2011	34	15	11
O. Glehen, et al.	2010	159	n.a.	9,5
Scaringi et al.	2008	26	n.a.	6,6
Y. Yonemura et al.	2005	105	n.a.	11,5
J.J. Hall, et al.	2004	34	n.a.	8

Der mediane PCI von 9 in dieser Studie ist ähnlich dem der multizentrischen Studie von Glehen et al. bestimmten PCI von 9,4 im Mittel. Fugazzola et al. erhoben einen medianen PCI von 8,5 und Magge et al. beschrieben einen medianen PCI von 10,5 sowie dem von Rau et al. beschriebenem PCI von 8,3±5,7.^{76 78 85} Yang et al. und Kim et al. bestimmten einen deutlich höheren medianen PCI von 15 und Chia et al. einen deutlich niedrigeren, medianen PCI von 6.^{67 86 94} Leider verwenden nicht alle Autoren

die gleichen Klassifikationssysteme zur Bestimmung der Ausdehnung der peritonealen Metastasierung, sodass eine Vergleichbarkeit zwischen Studien diesbezüglich nicht immer möglich war. Der PCI Wert ist in mehreren, vergleichbaren Studien als maßgebender Einflussfaktor für das Outcome der CRS und HIPEC identifiziert worden: In der Studie von Chia et al. wiesen Patienten mit einem PCI von <7 einen Überlebensvorteil von 26,4 gegenüber 10,9 Monaten für einen PCI>7 auf ($p=0,001$). Die Patienten von Kim et al. hatten einen Überlebensvorteil von 26 Monaten bei einem PCI<10 gegenüber 16 Monate bei einem PCI 11-20 und 12 Monaten bei einem PCI>20. Rudloff et al. stellte in seiner Studie fest, dass alle Patienten die länger als 12 Monate nach der Kombinationstherapie noch lebten einen $PCI \leq 15$ hatten. Glehen et al. sprachen sich in der größten multizentrischen europäischen Studie mit 159 eingeschlossenen Patienten dafür aus, dass nur Patienten mit einem PCI < 12 einer CRS und HIPEC zugeführt werden sollten, da kein Patient mit einem darüber liegenden PCI länger als drei Jahre überlebte. Dies war unabhängig davon ob eine komplette Zytoreduktion im Sinne eines CC-Scores von 0 erreicht wurde oder nicht, was sich mit unseren Ergebnissen deckt.¹⁹ Auch Fugazzola et al. konnten eine höhere Überlebenszeit für Patienten mit einem PCI<12 ermitteln.⁷⁸ Magge et al. empfehlen eine CRS und HIPEC nur bei lokal begrenzter peritonealer Metastasierung durchzuführen, ein genauer PCI, ab dem die Patienten einer palliativen Therapie zugeführt werden sollen, wird jedoch nicht beschrieben.⁷⁶ Cocolini et al. sprachen in einer Metanalyse von insgesamt 748 Patienten mit Magenkarzinom mit peritonealer Metastasierung einen PCI<12, bzw. PCI>12 als Cut Off für besseres oder schlechteres Überleben bei der Therapie mit CRS und HIPEC aus.⁹⁵ Mit einer medianen Überlebenszeit von 10 Monaten erzielten unsere Patienten ein ähnliches Überleben wie beinahe alle der in Tabelle 21 aufgeführten europäischen Studien, bei denen das mediane Überleben zwischen 8 und 11,5 Monaten lag. Chia et al. und Boerner et al. jedoch ermittelten Überlebenszeiten die mit 17,3 und 17,2 Monaten im Median deutlich höher ausfielen.⁸⁶

⁹⁶ Bei den Patienten von Chia et al. wurde jedoch ein deutlich niedrigerer medianer PCI von 6 erhoben und in der Studie von Boerner et al wurden nur Patienten mit einem PCI<10 einer CRS und HIPEC zugeführt, was erneut die Bedeutung des PCI für die Überlebenszeit hervorhebt und gleichzeitig den Vergleich mit diesen Studien erschwert.⁸⁶ ⁹⁶ Canbay et al. konnten mit einer medianen Überlebenszeit von 15,8 Monaten bzw. 19 Monaten für mit CRS und HIPEC therapierte Patienten aufweisen. Einer Therapie mit CRS und HIPEC wurden jedoch nur Patienten zugeführt, welche auf

eine zuvor durchgeführte bidirektionale Chemotherapie (systemische Chemotherapie und intraperitoneale Chemotherapie) ansprachen, sodass eine zusätzliche Patientenselektion vor CRS und HIPEC durchgeführt wurde, welche bei den übrigen oben aufgeführten Studien nicht durchgeführt wurde. Bei Canbays Patienten führte neben einer kompletten CRS ein $PCI < 7$ signifikant zu besseren Überlebenszeiten.⁸⁹ In der koreanischen Studie von Kim et al. wurde eine vergleichsweise hohe Überlebenszeit von 19 Monaten im Median erreicht. Es ist an dieser Stelle zu betonen, dass im asiatischen Raum die Prognose des Magenkarzinoms nur bedingt mit der im europäischen vergleichbar ist. Dies liegt unter anderem an einer bei europäischen Patienten häufiger auftretenden lymphogenen Metastasierung, häufigerem Auftreten von siegelringzelligen Karzinomen, weniger aggressiverem chirurgischen Vorgehen und vermeintlich geringerer Expertise in der Therapie aufgrund von deutlich niedrigeren Fallzahlen.^{97 98} Der in dieser Studie imponierende Überlebensvorteil von Patienten mit einem $PCI \leq 13$ gegenüber Patienten mit einem $PCI > 13$ und die Tatsache, dass bis auf eine Patientin niemand mit einem $PCI > 12$ länger als 24 Monate überlebte, bestätigen die Bedeutung der präoperativen Ausdehnung der peritonealen Metastasierung, unabhängig von der Vollständigkeit der Zytoreduktion. Der von vielen Autoren als unabhängiger prognostischer Faktor aufgezeigte CC-Score konnte in unserer Studie nicht mit einem signifikanten Unterschied im Überleben assoziiert werden.^{19 20 67 75 76 89} Dies liegt möglicherweise darin begründet, dass über 2/3 der Patienten einen CC-Score von 0 hatten und die Verteilung zu stark zu Gunsten der kompletten Zytoreduktion lag und die Fallzahl derer mit einem höherem CC-Score für einen signifikanten Unterschied bezüglich der Lebenszeit zu gering war. Die in meiner Studie vorliegende Komplikationsrate von 40 % liegt im Bereich der Komplikationsraten, welche in vergleichbaren Studien erhoben wurden. Diese variierten zwischen 14,5 % - 52 %.^{19 20 67 76 78 85 86 93 94} Es ist zu bemerken, dass die verschiedenen Autoren unterschiedliche Klassifikationen verwendet haben und hierbei nicht immer angegeben wurde nach welcher Klassifikation die Komplikationsraten bewertet wurden. Autoren, deren Studien Komplikationsraten von 21,5 % - 27,6 % zeigten und somit deutlich niedrigere Komplikationsraten als meine Studie aufwiesen, schlossen Patienten mit einem geringeren Durchschnittsalter ein.^{19 20 85 93 94} Yang et al. in deren Studie eine Komplikationsrate von 14,7 % ermittelt wurde, gaben keine Klassifikationsart und kein Durchschnittsalter der Patienten an. Insgesamt lassen sich mögliche Ursachen für niedrige Komplikationsarten, wie z.B. die Anzahl an vorerkrankten Patienten,

Operationszeiten, Anastomosenzahlen und Anzahl an Organresektionen in den genannten Studien schlecht nachvollziehen, was eine Vergleichbarkeit schwierig macht.

8.5. Empfehlungen für zukünftige Studien zu CRS und HIPEC

Zwei bisher durchgeführte Studien mit hohen Patientenzahlen zeigten, dass auch für das peritoneal metastasierte Magenkarzinom bei hochselektionierten Patienten Langzeitüberleben mit 5 Jahresüberlebensraten von 13-27% erreicht werden kann.^{19 20} Dies ist für ein Magenkarzinom des Stadiums IV ein erstaunlich gutes Ergebnis, betrachtet man die medianen Überlebenszeiten nach herkömmlicher Therapie, also palliativer systemischer Chemotherapie oder bestmöglicher unterstützenden Behandlungsmöglichkeiten (engl.: best supportive care) von 3 - 8 Monaten.^{8 10} Bisher nur unzulänglich geprüft ist jedoch, ob die CRS alleine oder in Kombination mit der HIPEC für ein verlängertes Überleben verantwortlich ist. Hierzu findet sich in der internationalen Literatur nur eine randomisierte Studie aus China, in der ein signifikanter Überlebensvorteil von 11,0 Monaten gegenüber 6,5 Monaten für die Therapie mit CRS und HIPEC gegenüber alleiniger CRS ermittelt wurde.⁶⁷ In einer französischen randomisierten Studie bei 133 Patienten mit peritonealer Metastasierung kolorektaler Karzinome wurde hingegen festgestellt, dass die CRS und HIPEC keinen Überlebensvorteil gegenüber alleiniger CRS erreichen konnte (41,7 vs. 41,2 Monate) aber die Patienten unter dieser Therapie einen höheren Anteil an Langzeitkomplikationen aufwiesen (24,1 % vs. 13,6 %).⁵⁰ Um die Kombinationstherapie von CRS und HIPEC gegenüber alleiniger CRS bei europäischen Patienten mit peritonealer Metastasierung eines Magenkarzinoms zu untersuchen, wird zum aktuellen Zeitpunkt die GASTRIPEC Studie durchgeführt. Aufgrund der hohen postoperativen Morbidität und dem interindividuell sehr unterschiedlichem Therapieerfolg sind sich die Autoren der Veröffentlichungen zur CRS und HIPEC einig, dass eine strenge Patientenselektion erfolgen muss, damit ein komplikationsarmer postoperativer Verlauf und gute onkologische Ergebnisse erzielt werden können.^{19 20 76} Welche Kriterien hinsichtlich der Patientenselektion herangezogen werden müssen, um besonders gute onkologische Ergebnisse zu erreichen, ist bisher nicht klar. Folglich fehlen international standardisierte Auswahlkriterien. In dieser Arbeit wiesen Patienten mit einem PCI≤13 eine deutlich höhere Überlebenszeit auf als Patienten mit einem PCI>13 (p=0,017). Die herausragende Bedeutung des PCI für die Überlebenszeit deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien mit großen Patientenzahlen.^{19 67 86} Somit konnte ein

Parameter erhoben werden, der präoperativ Rückschlüsse auf den onkologischen Erfolg einer oft komplikationsreichen Therapie zulässt. Außerdem kann die Einschätzung der Ausdehnung peritonealer Metastasen durch den PCI eine Abschätzung des Erfolges der Tumorreduktion, repräsentiert durch den CC-Score, möglich machen, welcher in vielen Studien als einer der wichtigsten signifikanten, unabhängigen Faktoren ermittelt wurde.^{19 20 67 75 76} International werden bei der Erhebung der Ausdehnung der peritonealen Metastasen jedoch verschiedene Klassifikationssysteme verwendet. So plädieren wir für eine einheitliche Klassifikation zur präoperativen Erhebung Tumorlast. Um die Patienten zu selektieren, die von einer CRS und HIPEC besonders profitieren, müssen außer dem PCI weitere präoperativ bestimmbare prognostische Faktoren in großen Studien ermittelt werden. Sind diese Faktoren gefunden, bedarf es einer internationalen Standardisierung bei der Auswahl der Patienten. Nur so können bestmögliche Resultate erzielt werden, um die CRS und HIPEC als Standardempfehlung für die Behandlung von gewissen Patienten mit peritoneal metastasierten gastrointestinalen Tumoren zu etablieren. Hierzu bedarf es einer größeren Anzahl von besser miteinander zu vergleichenden klinischen Studien mit einer hohen Anzahl von eingeschlossenen Patienten wie der GASTRIPEC Studie.

9. Literaturverzeichnis

1. Ferlay, J., Shin, H.-R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C. & Parkin, D. M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* **127**, 2893–2917 (2010).
2. Sugarbaker, P. H. & Yonemura, Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology* **58**, 96–107 (2000).
3. Orditura, M., Galizia, G., Sforza, V., Gambardella, V., Fabozzi, A., Laterza, M. M., Andreati, F., Ventriglia, J., Savastano, B., Mabilia, A., Lieto, E., Ciardiello, F. & De Vita, F. Treatment of gastric cancer. *World J. Gastroenterol. WJG* **20**, 1635–1649 (2014).
4. Huang, B., Sun, Z., Wang, Z., Lu, C., Xing, C., Zhao, B. & Xu, H. Factors associated with peritoneal metastasis in non-serosa-invasive gastric cancer: a retrospective study of a prospectively-collected database. *BMC Cancer* **13**, 57 (2013).
5. 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.* **100**, 311–316 (2009).
6. Bilici, A. Treatment options in patients with metastatic gastric cancer: current status and future perspectives. *World J. Gastroenterol. WJG* **20**, 3905–3915 (2014).
7. Preusser, P., Wilke, H., Achterrath, W., Fink, U., Lenaz, L., Heinicke, A., Meyer, J., Meyer, H. J. & Bunte, H. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **7**, 1310–1317 (1989).
8. Sadeghi, B., Arvieux, C., Glehen, O., Beaujard, A. C., Rivoire, M., Baulieux, J., Fontaumard, E., Brachet, A., Caillot, J. L., Faure, J. L., Porcheron, J., Peix, J. L., François, Y., Vignal, J. & Gilly, F. N. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* **88**, 358–363 (2000).
9. Seyfried, F., von Rahden, B. H., Miras, A. D., Gasser, M., Maeder, U., Kunzmann, V., Germer, C.-T., Pelz, J. & Kerscher, A. G. Incidence, time course and

independent risk factors for metachronous peritoneal carcinomatosis of gastric origin--a longitudinal experience from a prospectively collected database of 1108 patients. *BMC Cancer* **15**, 73 (2015).

10. Thomassen, I., Bernards, N., van Gestel, Y. R., Creemers, G.-J., Jacobs, E. M., Lemmens, V. E. & de Hingh, I. H. Chemotherapy as palliative treatment for peritoneal carcinomatosis of gastric origin. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* **53**, 429–432 (2014).
11. Königsrainer, I., Beckert, S., Lehmann, T., Ladurner, R., Brücher, B. & Königsrainer, A. [Peritoneal carcinomatosis]. *Chir. Z. Für Alle Geb. Oper. Medizen* **82**, 375–380; quiz 381 (2011).
12. Al-Shammaa, H.-A.-H., Li, Y. & Yonemura, Y. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *World J. Gastroenterol. WJG* **14**, 1159–1166 (2008).
13. Verwaal, V. J., van Ruth, S., de Bree, E., van Sloothen, G. W., van Tinteren, H., Boot, H. & Zoetmulder, F. A. N. 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **21**, 3737–3743 (2003).
14. Levine, E. A., Stewart, J. H., Shen, P., Russell, G. B., Loggie, B. L. & Votanopoulos, K. I. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 1,000 patients. *J. Am. Coll. Surg.* **218**, 573–585 (2014).
15. Elias, D., Di Pietrantonio, D., Boulet, T., Honore, C., Bonnet, S., Goere, D., Kohneh-Shahri, N. & Raynard, B. 'Natural history' of complete cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **35**, 434–438 (2009).
16. Verwaal, V. J., Bruin, S., Boot, H., van Slooten, G. & van Tinteren, H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **15**, 2426–2432 (2008).
17. Stewart, J. H., Shen, P. & Levine, E. A. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann. Surg. Oncol.* **12**, 765–777 (2005).
18. Roviello, F., Caruso, S., Marrelli, D., Pedrazzani, C., Neri, A., De Stefano, A. & Pinto, E. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments.

Surg. Oncol. **20**, e38-54 (2011).

19. Glehen, O., Gilly, F. N., Arvieux, C., Cotte, E., Boutitie, F., Mansvelt, B., Bereder, J. M., Lorimier, G., Quenet, F., Elias, D. & Association Française de Chirurgie. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* **17**, 2370–2377 (2010).
20. Yonemura, Y., Kawamura, T., Bandou, E., Takahashi, S., Sawa, T. & Matsuki, N. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br. J. Surg.* **92**, 370–375 (2005).
21. Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E. & Forman, D. Global cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.* **61**, 69–90 (2011).
22. Ang, T. L. & Fock, K. M. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med. J.* **55**, 621–628 (2014).
23. Nguyen, E. V. Cancer in Asian American males: epidemiology, causes, prevention, and early detection. *Asian Am. Pac. Isl. J. Health* **10**, 86–99 (2003).
24. Rawla, P. & Barsouk, A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Przegląd Gastroenterol.* **14**, 26–38 (2019).
25. Hwang, J. J., Lee, D. H., Lee, A.-R., Yoon, H., Shin, C. M., Park, Y. S. & Kim, N. Characteristics of gastric cancer in peptic ulcer patients with *Helicobacter pylori* infection. *World J. Gastroenterol. WJG* **21**, 4954–4960 (2015).
26. Bertuccio, P., Chatenoud, L., Levi, F., Praud, D., Ferlay, J., Negri, E., Malvezzi, M. & La Vecchia, C. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* **125**, 666–673 (2009).
27. Parkin, D. M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* **118**, 3030–3044 (2006).
28. Ye, W. & Nyrén, O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. *Gut* **52**, 938–941 (2003).
29. Moehler, M., Al-Batran, S.-E., Andus, T., Anthuber, M., Arends, J., Arnold, D., Aust, D., Baier, P., Baretton, G., Bernhardt, J., Boeing, H., Böhle, E., Bokemeyer, C., Bornschein, J., Budach, W., Burmester, E., Caca, K., Diemer, W. A., Dietrich, C. F., Ebert, M., Eickhoff, A., Ell, C., Fahlke, J., Feussner, H., Fietkau, R., Fischbach, W., Fleig, W., Flentje, M., Gabbert, H. E., Galle, P. R., Geissler, M., Gockel, I., Graeven, U., Grenacher, L., Gross, S., Hartmann, J. T., Heike, M., Heinemann, V., Herbst, B., Herrmann, T., Höcht, S., Hofheinz, R. D., Höfler, H., Höhler, T., Hölscher, A. H.,

- Horneber, M., Hübner, J., Izbicki, J. R., Jakobs, R., Jenssen, C., Kanzler, S., Keller, M., Kiesslich, R., Klautke, G., Körber, J., Krause, B. J., Kuhn, C., Kullmann, F., Lang, H., Link, H., Lordick, F., Ludwig, K., Lutz, M., Mahlberg, R., Malfertheiner, P., Merkel, S., Messmann, H., Meyer, H.-J., Mönig, S., Piso, P., Pistorius, S., Porschen, R., Rabenstein, T., Reichardt, P., Ridwelski, K., Röcken, C., Roetzer, I., Rohr, P., Schepp, W., Schlag, P. M., Schmid, R. M., Schmidberger, H., Schmiegel, W.-H., Schmoll, H.-J., Schuch, G., Schuhmacher, C., Schütte, K., Schwenk, W., Selgrad, M., Sendler, A., Seraphin, J., Seufferlein, T., Stahl, M., Stein, H., Stoll, C., Stuschke, M., Tannapfel, A., Tholen, R., Thuss-Patience, P., Treml, K., Vanhoefer, U., Vieth, M., Vogelsang, H., Wagner, D., Wedding, U., Weimann, A., Wilke, H., Wittekind, C., AWMF & AWMF. [German S3-guideline 'Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer']. *Z. Für Gastroenterol.* **49**, 461–531 (2011).
30. Tsubono, Y., Nishino, Y., Tsuji, I. & Hisamichi, S. Screening for Gastric Cancer in Miyagi, Japan: Evaluation with a Population-Based Cancer Registry. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* **1**, 57–60 (2000).
31. Pasechnikov, V., Chukov, S., Fedorov, E., Kikuste, I. & Leja, M. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World J. Gastroenterol. WJG* **20**, 13842–13862 (2014).
32. Götzky, K. & Jähne, J. Endosonographie zum prätherapeutischen Staging des Magenkarzinoms. *Chir.* **86**, 377–377 (2015).
33. Gerd Herold und Mitarbeiter. in *Inn. Med.* Seite 433 (2010).
34. Porschen, R., Fischbach, W., Gockel, I., Hollerbach, S., Hölscher, A., Jansen, P., Miehke, S., Pech, O., Stahl, M., Thuss-Patience, P., Vanhoefer, U. & und die Mitarbeiter der Leitlinienkommission. S3-Leitlinie – Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus: Langversion 2.0 – Dezember 2018 AWMF-Registernummer: 021/023OL. *Z. Für Gastroenterol.* **57**, 336–418 (2019).
35. Li, C., Oh, S. J., Kim, S., Hyung, W. J., Yan, M., Zhu, Z. G. & Noh, S. H. Macroscopic Borrmann Type as a Simple Prognostic Indicator in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Oncology* **77**, 197–204 (2009).
36. Ychou, M., Boige, V., Pignon, J.-P., Conroy, T., Bouché, O., Lebreton, G., Ducourtieux, M., Bedenne, L., Fabre, J.-M., Saint-Aubert, B., Genève, J., Lasser, P. & Rougier, P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial.

J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. **29**, 1715–1721 (2011).

37. Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., Thompson, J. N., Van de Velde, C. J. H., Nicolson, M., Scarffe, J. H., Lofts, F. J., Falk, S. J., Iveson, T. J., Smith, D. B., Langley, R. E., Verma, M., Weeden, S., Chua, Y. J. & MAGIC Trial Participants, null. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* **355**, 11–20 (2006).
38. M, M., Se, A.-B., T, A., J, A., D, A., G, B., J, B., W, B., S, D., C, D., M, E., W, F., M, F., I, G., L, G., J, H., S, H., R, J., C, J., B, K., S, K., J, L., H, L., F, L., D, L., S, L., M, L., H, M., Hj, M., S, M., K, O., M, Q., C, R., P, S., Wh, S., A, S., A, T., P, T.-P., A, W. & S, U. S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs – Langversion 2.0 – August 2019. AWMF-Registernummer: 032/009OL. *Z. Gastroenterol.* **57**, (2019).
39. Jeung, H. C., Rha, S. Y., Jang, W. I., Noh, S. H. & Chung, H. C. Treatment of advanced gastric cancer by palliative gastrectomy, cytoreductive therapy and postoperative intraperitoneal chemotherapy. *Br. J. Surg.* **89**, 460–466 (2002).
40. Bando, E., Yonemura, Y., Takeshita, Y., Taniguchi, K., Yasui, T., Yoshimitsu, Y., Fushida, S., Fujimura, T., Nishimura, G. & Miwa, K. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am. J. Surg.* **178**, 256–262 (1999).
41. Glehen, O., Passot, G., Villeneuve, L., Vaudoyer, D., Bin-Dorel, S., Boschetti, G., Piaton, E. & Garofalo, A. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer* **14**, 183 (2014).
42. Roviello, F., Marrelli, D., Neri, A., Cerretani, D., de Manzoni, G., Pedrazzani, C., Cioppa, T., Nastri, G., Giorgi, G. & Pinto, E. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World J. Surg.* **30**, 2033–2040; discussion 2041-2042 (2006).
43. Kusamura, S., Baratti, D., Zaffaroni, N., Villa, R., Laterza, B., Balestra, M. R. & Deraco, M. Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis. *World J. Gastrointest. Oncol.* **2**, 12–18 (2010).
44. Yonemura, Y., Nojima, N., Kaji, M., Fujimura, T., Itoh, H., Ninomiya, I., Miyazaki, I., Endo, Y. & Sasaki, T. E-cadherin and urokinase-type plasminogen activator tissue status in gastric carcinoma. *Cancer* **76**, 941–953 (1995).

45. Jayne, D. Molecular biology of peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat. Res.* **134**, 21–33 (2007).
46. Pfannenberg, C., Königsrainer, I., Aschoff, P., Oksüz, M. O., Zieker, D., Beckert, S., Symons, S., Nieselt, K., Glatzle, J., Weyhern, C. V., Brücher, B. L., Claussen, C. D. & Königsrainer, A. (18)F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* **16**, 1295–1303 (2009).
47. Glimelius, B., Ekström, K., Hoffman, K., Graf, W., Sjødén, P. O., Haglund, U., Svensson, C., Enander, L. K., Linné, T., Sellström, H. & Heuman, R. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **8**, 163–168 (1997).
48. Kim, H. S., Kim, H. J., Kim, S. Y., Kim, T. Y., Lee, K. W., Baek, S. K., Kim, T. Y., Ryu, M. H., Nam, B. H. & Zang, D. Y. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **24**, 2850–2854 (2013).
49. Thuss-Patience, P. C., Kretzschmar, A., Bichev, D., Deist, T., Hinke, A., Breithaupt, K., Dogan, Y., Gebauer, B., Schumacher, G. & Reichardt, P. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **47**, 2306–2314 (2011).
50. Quenet, F., Elias, D., Roca, L., Goéré, D., Ghouti, L., Pocard, M., Facy, O., Arvieux, C., Lorimier, G., Pezet, D., Marchal, F., Loi, V., Meeus, P., Forges, H. D., Stanbury, T., Paineau, J. & Glehen, O. A UNICANCER phase III trial of Hyperthermic Intra-peritoneal Chemotherapy (HIPEC) for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. PRODIGE 7. *Eur. J. Surg. Oncol.* **45**, e17 (2019).
51. Rau, B., Loeffler, M., Rau, H.-G., Sulkowski, U., Kuhlmann, J., Weimann, A., Keck, T., Angele, M., Topp, S. A., Koenigsrainer, A., Kuhnt, E., Kretzschmar, A., Knoefel, W. T. & Thuss-Patience, P. C. Perioperative chemotherapy and cytoreductive surgery with versus without HIPEC in gastric cancer with limited peritoneal metastases: A randomized phase III study (GASTRIPEC). *J. Clin. Oncol.* **33**, TPS4132–TPS4132 (2015).
52. Glehen, O., Mohamed, F. & Gilly, F. N. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal

- chemohyperthermia. *Lancet Oncol.* **5**, 219–228 (2004).
53. Lambert, L. A., Armstrong, T. S., Lee, J. J., Liu, S., Katz, M. H. G., Eng, C., Wolff, R. A., Tortorice, M. L., Tansey, P., Gonzalez-Moreno, S., Lambert, D. H. & Mansfield, P. F. Incidence, risk factors, and impact of severe neutropenia after hyperthermic intraperitoneal mitomycin C. *Ann. Surg. Oncol.* **16**, 2181–2187 (2009).
54. Van der Speeten, K., Stuart, O. A., Chang, D., Mahteme, H. & Sugarbaker, P. H. Changes induced by surgical and clinical factors in the pharmacology of intraperitoneal mitomycin C in 145 patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **68**, 147–156 (2011).
55. Sugarbaker, P. H., Van der Speeten, K., Anthony Stuart, O. & Chang, D. Impact of surgical and clinical factors on the pharmacology of intraperitoneal doxorubicin in 145 patients with peritoneal carcinomatosis. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **37**, 719–726 (2011).
56. Muckle, D. S. & Dickson, J. A. The selective inhibitory effect of hyperthermia on the metabolism and growth of malignant cells. *Br. J. Cancer* **25**, 771–778 (1971).
57. Teicher, B. A., Kowal, C. D., Kennedy, K. A. & Sartorelli, A. C. Enhancement by hyperthermia of the in vitro cytotoxicity of mitomycin C toward hypoxic tumor cells. *Cancer Res.* **41**, 1096–1099 (1981).
58. Durand, R. E. Synergism of cisplatin and mitomycin C in sensitive and resistant cell subpopulations of a tumor model. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* **44**, 911–917 (1989).
59. Jacquet, P. & Sugarbaker, P. H. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat. Res.* **82**, 359–374 (1996).
60. Sugarbaker, P. H. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin. Surg. Oncol.* **14**, 254–261 (1998).
61. Roviello, F., Caruso, S., Neri, A. & Marrelli, D. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: overview and rationale. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **39**, 1309–1316 (2013).
62. Armstrong, D. K., Bundy, B., Wenzel, L., Huang, H. Q., Baergen, R., Lele, S., Copeland, L. J., Walker, J. L. & Burger, R. A. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **354**, 34–43 (2006).
63. van Driel, W. J., Koole, S. N., Sikorska, K., Schagen van Leeuwen, J. H.,

- Schreuder, H. W. R., Hermans, R. H. M., de Hingh, I. H. J. T., van der Velden, J., Arts, H. J., Massuger, L. F. A. G., Aalbers, A. G. J., Verwaal, V. J., Kieffer, J. M., Van de Vijver, K. K., van Tinteren, H., Aaronson, N. K. & Sonke, G. S. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **378**, 230–240 (2018).
64. Rudloff, U., Langan, R. C., Mullinax, J. E., Beane, J. D., Steinberg, S. M., Beresnev, T., Webb, C. C., Walker, M., Toomey, M. A., Schrupp, D., Pandalai, P., Stojadinovic, A. & Avital, I. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: Results of the GYMSSA trial. *J. Surg. Oncol.* **110**, 275–284 (2014).
65. Wagner, A. D., Grothe, W., Haerting, J., Kleber, G., Grothey, A. & Fleig, W. E. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**, 2903–2909 (2006).
66. Kuramoto, M., Shimada, S., Ikeshima, S., Matsuo, A., Yagi, Y., Matsuda, M., Yonemura, Y. & Baba, H. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann. Surg.* **250**, 242–246 (2009).
67. Yang, X.-J., Huang, C.-Q., Suo, T., Mei, L.-J., Yang, G.-L., Cheng, F.-L., Zhou, Y.-F., Xiong, B., Yonemura, Y. & Li, Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann. Surg. Oncol.* **18**, 1575–1581 (2011).
68. Badgwell, B., Blum, M., Das, P., Estrella, J., Wang, X., Ho, L., Fournier, K., Royal, R., Mansfield, P. & Ajani, J. Phase II Trial of Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion for Peritoneal Carcinomatosis or Positive Peritoneal Cytology in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* **24**, 3338–3344 (2017).
69. Yonemura, Y., Elnemr, A., Endou, Y., Ishibashi, H., Mizumoto, A., Miura, M. & Li, Y. Effects of Neoadjuvant Intraperitoneal/Systemic Chemotherapy (Bidirectional Chemotherapy) for the Treatment of Patients with Peritoneal Metastasis from Gastric Cancer. *Int. J. Surg. Oncol.* **2012**, (2012).
70. Elias, D., Honoré, C., Ciuchendéa, R., Billard, V., Raynard, B., Lo Dico, R.,

- Dromain, C., Duvillard, P. & Goéré, D. Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br. J. Surg.* **95**, 1164–1171 (2008).
71. Deraco, M., Kusamura, S., Laterza, B., Favaro, M., Fumagalli, L., Costanzo, P. & Baratti, D. Cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of pseudomyxoma peritonei: ten years experience in a single center. *Vivo Athens Greece* **20**, 773–776 (2006).
72. Chua, T. C., Moran, B. J., Sugarbaker, P. H., Levine, E. A., Glehen, O., Gilly, F. N., Baratti, D., Deraco, M., Elias, D., Sardi, A., Liauw, W., Yan, T. D., Barrios, P., Gómez Portilla, A., de Hingh, I. H. J. T., Ceelen, W. P., Pelz, J. O., Piso, P., González-Moreno, S., Van Der Speeten, K. & Morris, D. L. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**, 2449–2456 (2012).
73. Sugarbaker, P. H. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol.* **7**, 69–76 (2006).
74. Schmiegel, W., Buchberger, B., Follmann, M., Graeven, U., Heinemann, V., Langer, T., Nothacker, M., Porschen, R., Rödel, C., Rösch, T., Schmitt, W., Wesselmann, S. & Pox, C. S3-Leitlinie – Kolorektales Karzinom. *Z. Für Gastroenterol.* **55**, 1344–1498 (2017).
75. Hall, J. J., Loggie, B. W., Shen, P., Beamer, S., Case, L. D., McQuellon, R., Geisinger, K. R. & Levine, E. A. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer. *J. Gastrointest. Surg.* **8**, 454–463 (2004).
76. Magge, D., Zenati, M., Mavanur, A., Winer, J., Ramalingam, L., Jones, H., Zureikat, A., Holtzman, M., Lee, K., Ahrendt, S., Pingpank, J., Zeh, H. J., Bartlett, D. L. & Choudry, H. A. Aggressive locoregional surgical therapy for gastric peritoneal carcinomatosis. *Ann. Surg. Oncol.* **21**, 1448–1455 (2014).
77. Glehen OO, Schreiber VV, Cotte EE & et al. CYtoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch. Surg.* **139**, 20–26 (2004).
78. Fugazzola, P., Coccolini, F., Montori, G., Ceresoli, M., Baggi, P., Costanzo, A., Tomasoni, M., Gregis, F., Nozza, S. & Ansaloni, L. Overall and disease-free survival in patients treated with CRS + HIPEC with cisplatin and paclitaxel for gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *J. Gastrointest. Oncol.* **8**, 572–582 (2017).

79. Nadiradze, G., Giger-Pabst, U., Zieren, J., Strumberg, D., Solass, W. & Reymond, M.-A. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Low-Dose Cisplatin and Doxorubicin in Gastric Peritoneal Metastasis. *J. Gastrointest. Surg.* **20**, 367–373 (2016).
80. Solass, W., Herbette, A., Schwarz, T., Hetzel, A., Sun, J.-S., Dutreix, M. & Reymond, M. A. Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dbait in combination with capnoperitoneum: proof of concept. *Surg. Endosc.* **26**, 847–852 (2012).
81. Struller, F., Horvath, P., Solass, W., Weinreich, F.-J., Strumberg, D., Kokkalis, M. K., Fischer, I., Meisner, C., Königsrainer, A. & Reymond, M. A. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis: a phase II study. *Ther. Adv. Med. Oncol.* **11**, (2019).
82. Dindo, D., Demartines, N. & Clavien, P.-A. Classification of Surgical Complications. *Ann. Surg.* **240**, 205–213 (2004).
83. Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J.-L., Ramsay, G. & International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* **29**, 530–538 (2003).
84. Stephens, A. D., Alderman, R., Chang, D., Edwards, G. D., Esquivel, J., Sebbag, G., Steves, M. A. & Sugarbaker, P. H. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann. Surg. Oncol.* **6**, 790–796 (1999).
85. Rau, B., Brandl, A., Thuss-Patience, P., Bergner, F., Raue, W., Arnold, A., Horst, D., Pratschke, J. & Biebl, M. The efficacy of treatment options for patients with gastric cancer and peritoneal metastasis. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* **22**, 1226–1237 (2019).
86. Chia, C. S., You, B., Decullier, E., Vaudoyer, D., Lorimier, G., Abboud, K., Bereder, J.-M., 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.* **23**, 1971–1979 (2016).
87. Braam, H. J., Schellens, J. H., Boot, H., van Sandick, J. W., Knibbe, C. A., Boerma, D. & van Ramshorst, B. Selection of chemotherapy for hyperthermic

- intraperitoneal use in gastric cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **95**, 282–296 (2015).
88. Witkamp, A. J., de Bree, E., Kaag, M. M., Boot, H., Beijnen, J. H., van Slooten, G. W., van Coevorden, F. & Zoetmulder, F. A. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* **1990** **37**, 979–984 (2001).
89. Canbay, E., Mizumoto, A., Ichinose, M., Ishibashi, H., Sako, S., Hirano, M., Takao, N. & Yonemura, Y. Outcome data of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric origin treated by a strategy of bidirectional chemotherapy prior to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a single specialized center in Japan. *Ann. Surg. Oncol.* **21**, 1147–1152 (2014).
90. Wu, H.-T., Peng, K.-W., Ji, Z.-H., Sun, J.-H., Zhang, Q., Yang, X.-J., Huang, C.-Q. & Li, Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel to treat synchronous peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Results from a Chinese center. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **42**, 1024–1034 (2016).
91. Yoshikawa, T., Aoyama, T., Hayashi, T., Tanabe, K., Nishikawa, K., Ito, Y., Cho, H., Morita, S., Miyashita, Y., Tsuburaya, A. & Sakamoto, J. Risk factors for surgical complications after D2 gastrectomy following neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* **32**, 164–164 (2014).
92. Selby, L. V., Vertosick, E. A., Sjoberg, D. D., Schattner, M. A., Janjigian, Y. Y., Brennan, M. F., Coit, D. G. & Strong, V. E. Morbidity after Total Gastrectomy: Analysis of 238 Patients. *J. Am. Coll. Surg.* **220**, 863-871.e2 (2015).
93. Scaringi, S., Kianmanesh, R., Sabate, J. M., Facchiano, E., Jouet, P., Coffin, B., Parmentier, G., Hay, J. M., Flamant, Y. & Msika, S. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A single western center experience. *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO* **34**, 1246–1252
94. Kim, D.-W., Park, D.-G., Song, S. & Jee, Y. S. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy as Treatment Options for Peritoneal Metastasis of Advanced Gastric Cancer. *J. Gastric Cancer* **18**, 296 (2018).
95. Cocolini, F., Catena, F., Glehen, O., Yonemura, Y., Sugarbaker, P. H., Piso, P., Ceresoli, M., Montori, G. & Ansaloni, L. Effect of intraperitoneal chemotherapy and peritoneal lavage in positive peritoneal cytology in gastric cancer. Systematic review

and meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **42**, 1261–1267 (2016).

96. Boerner, T., Graichen, A., Jeiter, T., Zemann, F., Renner, P., März, L., Soeder, Y., Schlitt, H. J., Piso, P. & Dahlke, M. H. CRS-HIPEC Prolongs Survival but is Not Curative for Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **23**, 3972–3977 (2016).

97. Yamamoto, M., Rashid, O. M. & Wong, J. Surgical management of gastric cancer: the East vs. West perspective. *J. Gastrointest. Oncol.* **6**, 79–88 (2015).

98. Fukuhara, S., Yabe, M., Montgomery, M. M., Itagaki, S., Brower, S. T. & Karpeh, M. S. Race/Ethnicity is predictive of lymph node status in patients with early gastric cancer. *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract* **18**, 1744–1751 (2014).

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Jenrik Christoph Reich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Ergebnisse der zytoreduktiven Chirurgie und hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie in der Behandlung des peritoneal metastasierten Magenkarzinoms/Results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastasized gastric cancer“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

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

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

Datum

Unterschrift

11. Lebenslauf

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

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

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

12. Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Wieland Raue für die Betreuung der Arbeit, sein außerordentliches Engagement und seine kompetente Hilfe bei fachlichen und organisatorischen Problemen herzlich bedanken. Außerdem danke ich meiner Frau, meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung.