

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

DISSERTATION

Analyse geschlechts- und altersspezifischer Unterschiede, nach
Zytoreduktion und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie
(HIPEC), bei der Peritonealkarzinose

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Martin Kampmann
aus Bremerhaven, Deutschland

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Abstract - deutsche Version	5
Abstract - englische Version	6
1. Einleitung	7
1.1. Peritonealkarzinose	8
1.1.2. Epidemiologie	10
1.1.3. Tumorentitäten	12
1.1.3.1. Kolorektalkarzinom (KRK).....	12
1.1.3.2. Magenkarzinom.....	12
1.1.3.3. Pseudomyxoma peritonei (PMP)	13
1.1.3.4. Peritoneales Mesotheliom	13
1.1.4. Klinik und Diagnostik	14
1.1.5. Therapie.....	15
1.2. Gender Medizin.....	16
1.3. Gender und Peritonealkarzinose.....	17
1.4. Hypothesen.....	18
2. Methodik	19
2.1. Design der explorativen Analyse	19
2.1.1. Patienten	19
2.1.2. Patientenselektion.....	20
2.3. Datenerhebung	21
2.3.1. HIPEC Register - German HIPEC Registry.....	21
2.3.2. Fehlende Daten.....	21
2.2. Operation.....	22
2.2.1. Indikationsstellung	22
2.2.2. Diagnostik	23
2.2.3. Durchführung und Technik der Operation	24
2.2.4. Zytoreduktion (CRS).....	25
2.2.5. HIPEC Durchführung.....	26
2.4. Statistische Verfahren	28
3. Ergebnisse - Datenanalyse	30
3.1. Beschreibung der untersuchten Stichprobe	30
3.2. Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Peritonealkarzinose	30
3.3. Verteilung der Tumorentitäten der Peritonealkarzinose	31
3.4. Vorgegangene Therapien - präoperative Chemotherapie(n) / Voroperation(en)	34
3.4.1. präoperative Chemotherapie(n).....	34
3.4.2. Anzahl Voroperationen	35
3.5. Operation.....	36
3.5.1. Peritoneal-Cancer-Index (PCI).....	36
3.5.2. Completeness of Cytoreduction - Score (CC-Score).....	37
3.5.3. Dauer der Operation	38
3.5.4. HIPEC	38
3.5.5. Verweildauer im Krankenhaus	39
3.6. Postoperative Komplikationen	39
3.6.1. Pankreatitis	41
3.6.2. Wundheilungsstörung.....	42
3.6.3. Anastomoseninsuffizienz	42

3.6.4. Reoperation	43
3.6.5. Odd's Ratio - postoperative Komplikationen.....	44
3.7. Postoperative Überlebenszeit nach Kaplan-Meier	45
3.7.1. Postoperative Überlebenszeit nach Kaplan-Meier - Geschlecht	46
3.7.2. Postoperative Überlebenszeit nach Kaplan-Meier - Altersgruppe	47
3.7.3. Postoperative Überlebenszeit nach Kaplan-Meier - Geschlecht&Alter.....	48
3.7.4. Postoperative Überlebensfunktion - multivariate Analyse.....	49
3.8. Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier - Tumorentitäten der PC	50
3.8.1. Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier - Geschlecht vs. PC bei Magenkarzinom	51
3.8.2. Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier - peritoneales Mesotheliom Geschlecht/Alter	53
3.8.3. Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier - Geschlecht vs. Peritonealkarzinose beim Kolorektalkarzinom.....	55
4. Diskussion	57
4.1. Ergebnisbezogener Abschnitt.....	57
4.1.1. Verteilung der Tumorentitäten	58
4.1.2. vorherige Operationen.....	60
4.1.3. Peritoneal Cancer Index (PCI)	60
4.1.4. Completeness of Cytoreduction Scores (CC-Score)	61
4.1.5. Postoperative Komplikationen	62
4.1.5.1. Wundheilungsstörung.....	63
4.1.5.2. Anastomoseninsuffizienz	63
4.1.5.3. Reoperation	65
4.1.6. Postoperatives Überleben nach Kaplan-Meier	66
4.1.6.1. postoperatives Überleben nach Kaplan-Meier PC bei Magenkarzinom	67
4.1.6.2. postoperatives Überleben nach Kaplan-Meier PC beim peritonealen Mesotheliom	67
4.1.6.3. postoperatives Überleben nach Kaplan-Meier PC bei Kolorektalkarzinom	68
4.2. Limitationen und methodische Einschränkungen	69
4.3. Ausblick	70
5. Zusammenfassung.....	72
6. Literaturverzeichnis.....	74
7. Abkürzungsverzeichnis	84
8. Abbildungsverzeichnis	86
9. Tabellenverzeichnis.....	87
10. Eidesstattliche Versicherung	88
11. Lebenslauf.....	89
11. Danksagung.....	91

Abstract - deutsche Version

Einführung

Die Peritonealkarzinose ist ein fortgeschrittenes Tumorstadium von verschiedenen abdominalen Neoplasien dar. Die Therapie-Kombination bestehend aus zytoreduktiver Chirurgie (CRS) und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) kann bei ausgewählten Patienten die Prognose verbessern und Symptome lindern. Gleichzeitig besteht bei dieser Therapieoption ein relevantes Komplikationsrisiko. Das Ziel dieser Studie ist die Faktoren Geschlecht und Alter als potenzielle Einfluss und Risikofaktoren nach Zytoreduktion und HIPEC zu analysieren.

Methoden

Die Studie wurde an 1.711 Patienten mit Peritonealkarzinose durchgeführt (917 weiblich, 794 männlich). Sie wurden zwischen 01/2001 und 07/2014 mit der Therapie-Kombination bestehend aus zytoreduktiver Chirurgie (CRS) und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) an sieben nationalen HIPEC-Zentren behandelt. Die klinischen Daten wurden in einer standardisierten Datenbank der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) gesammelt. Die statistische Analyse wurde mit SPSS 20 von IBM durchgeführt.

Ergebnisse

Eine signifikant höhere Odd's Ratio für die postoperativen Komplikationen: Anastomoseninsuffizienz ($p < 0,05$) und Wundheilungsstörungen ($p < 0,01$) zeigten Männer im Vergleich zu Frauen. Der Peritoneal-Cancer-Index (PCI) spiegelt die präoperative Tumorlast wider. Männer hatten im Vergleich zu Frauen einen signifikant höheren PCI ($p < 0,001$). Darüber hinaus konnte bei Frauen signifikant ($p < 0,01$) häufiger eine vollständige Zytoreduktion CC = 0/1 durchgeführt werden. Anastomoseninsuffizienz ($p < 0,001$) und die Höhe des CC-Score ($p < 0,001$) bestimmen das postoperative Überleben.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der Studie konnten ein erhöhtes Komplikationsrisiko bei Männern aufzeigen. Gleichzeitig ist die Tumorlast bei Männern zum Zeitpunkt der Operation vergleichsweise höher. Dies geht oftmals einher mit einem komplizierteren chirurgischen Verfahren. In der Regel nehmen Frauen früher medizinische Hilfe war im Vergleich zu Männern. Zudem nehmen sie regelmäßig an Krebsvorsorgeuntersuchungen teil. Daher kann die Diagnose früher gestellt werden und gleichzeitig eine adäquate Behandlung begonnen werden.

Abstract - englische Version

Introduction

The peritoneal carcinomatosis is an advanced cancer stage of different abdominal neoplasia. The combined therapy of cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) may relieve symptoms and improve prognosis in selected patients. At the same time this treatment option has a relevant risk for complications. This study's aim is to analyse the influence of gender and age. These factors may have influence on prognosis or are potential risk factors after cytoreduction and HIPEC.

Methods

In this study, data from 1711 patients with peritoneal carcinomatosis (917 female, 794 male) was analysed. The treatment was between 01/2001 and 07/2014 with the technique of Cytoreduction (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) at seven national HIPEC-centres. Patient data was collected in a standardized way using a database of the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV). The software SPSS 20 by IBM was used for statistical analysis.

Results

The odd's ratio for postoperative complications was in men higher compared to women: anastomotic leakage ($p < 0.05$) and impaired wound healing ($p < 0.01$). The peritoneal cancer index (PCI) reflects the preoperative tumour burden. The PCI was in men significantly higher compared to women ($p < 0.001$). Furthermore, in women was a complete cytoreduction CC = 0/1 more frequently performed ($p < 0.01$). Postoperative survival is amongst others affected by the complication: anastomotic leakage ($p < 0.001$) and by the level of CC-Score ($p < 0.001$).

Conclusion

The results of the study showed an increased risk for complications in men. At time of surgery the tumour load is higher in men. This is more often associated with a more complicated surgical procedure. Usually women seek medical help sooner compared to men at time of diagnosis. They also perceive regular cancer check-up's. Therefore diagnosis and adequate treatment can be made earlier.

1. Einleitung

Seit Jahrhunderten beschäftigt die Erkrankung „Krebs“ die Menschheit. So auch den im Jahre 1888, 70-jährig, an Magenkrebs verstorbenen Schriftsteller Theodor Storm. Seine Erfahrungen, die ganz charakteristisch für die Erkrankung sind, beschreibt er in einem Gedicht mit dem Titel *Beginn des Endes* - nachfolgend ein Auszug daraus:

Ein Punkt nur ist es, kaum ein Schmerz, Nur ein Gefühl, empfunden eben; Und dennoch spricht es stets darein, und dennoch stört es dich zu leben. Wenn Du es andern klagen willst, So kannst du's nicht in Worte fassen. Du sagst Dir selber: "Es ist nichts!" Und dennoch will es dich nicht lassen. So seltsam fremd wird dir die Welt, und leis verlässt dich alles Hoffen, Bis du es endlich, endlich weißt, dass dich des Todes Pfeil getroffen.

Fast 130 Jahre später schockiert die Diagnose Krebs weiterhin und wird oft mit Hoffnungslosigkeit und Unheilbarkeit in Verbindung gebracht.

Eine andere Sprache sprechen jedoch die aktuellen Zahlen und Statistiken des Robert-Koch-Instituts. Mehr als die Hälfte aller Krebspatienten können auf dauerhafte Heilung hoffen. Dies ist ein Erfolg der medizinischen Schwerpunktforschung im Bereich maligner Erkrankungen.

Dennoch gehören maligne Erkrankungen mitunter zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Sie standen Berichten des statistischen Bundesamts von 2010 zufolge an zweiter Stelle der Todesursachenstatistik hinter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die größte Gruppe innerhalb der malignen Tumorerkrankungen stellten Tumore des Gastrointestinaltraktes mit 67.307 Sterbefällen im Jahre 2010. Sie sind damit für nahezu ein Drittel (insgesamt 218.258 im Jahre 2010) aller Sterbefälle unter den malignen Tumorerkrankungen verantwortlich. Bereits bei der Mortalität der gastrointestinalen Tumoren zeichnet sich ein Unterschied zwischen Frauen und Männern ab. Männer weisen eine höhere Mortalität auf. Gleichzeitig ist die Inzidenz für Tumorerkrankungen bei Männern höher im Vergleich zu Frauen (siehe *Tabelle 1*).¹

Die Früherkennung von malignen Neoplasien stellt den wichtigsten Faktor für Therapie, Heilungschancen und Prognose dar. Für die verschiedensten Tumorerkrankungen sind mittlerweile Screeningmethoden zur Frühdiagnostik verfügbar. Als Beispiel sei hier genannt die systematische Selbstuntersuchung und Screening-Mammographie beim Mammakarzinom oder die digitale rektale Untersuchung (DRU) beim Prostatakarzinom kombiniert mit der Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Blutserum.

Metastasierungen verschlechtern die Heilungschancen einer Tumorerkrankung erheblich. Metastasen, hierunter versteht man Tumorzellen, die sich vom ursprünglichen Tumor ablösen und mit dem Blut oder der Lymphe in andere Körperregionen einwandern. Sie stellen ein

fortgeschrittenes Stadium einer Tumorerkrankung dar; Therapiemöglichkeiten sind oftmals palliativ. Insbesondere Fernmetastasierungen ändern die Tumorerkrankung von einer lokalen zu einer systemischen Erkrankung. Fernmetastasen in das Peritoneum des Bauchraums, wie es bei der *Peritonealkarzinose* (PC) auftritt, stellen sowohl für die Betroffenen, als auch für die behandelnden Ärzte eine große Herausforderung dar. Im Rahmen der kontinuierlichen Optimierung und Weiterentwicklung der Therapiekonzepte für die Behandlung der Peritonealkarzinose gilt es mögliche Einflussfaktoren zu entdecken. Inwiefern beeinflusst das Geschlecht und das Alter die Prognose der Peritonealkarzinose nach chirurgischer Therapie?

1.1. Peritonealkarzinose

Unter der Tumorerkrankung *Peritonealkarzinose* (PC) versteht man maligne Neoplasien im Bereich des Peritoneums. Erstmals beschrieben wurde diese Erkrankung im Jahre 1931 vom amerikanischen Pathologen John A. Sampson.² Er beschrieb die Peritonealkarzinose als eine Tumorzellstreuung in die Peritonealhöhle ausgehend vom Ovarialkarzinom.

Mittlerweile ist bekannt, dass die Peritonealkarzinose nicht ausschließlich vom Ovarialkarzinom ausgeht, sondern auch weitere Tumorentitäten für die Entwicklung einer PC verantwortlich sind. Grundsätzlich wird die PC unterteilt in primäre Formen, wie das peritoneale Mesotheliom oder das Pseudomyxoma peritonei (PMP). Primäre Formen entstehen direkt im Peritoneum. Nach neuster Studienlage ist das Pseudomyxoma peritonei eine Sonderform der Peritonealkarzinose. Ausgehend von muzinösen Neoplasien der Appendix vermiformis, zeigt das Pseudomyxoma sich klinisch mit einer muzinösen Aszites-Ansammlung in der peritonealen Höhle.³ In der vorliegenden Arbeit wird das PMP als primäre Peritonealkarzinose weiterhin klassifiziert, weil die Datenerhebung bis in das Jahr 2001 zurückgeht. Damals war es in der einschlägigen Literatur als primäre Peritonealkarzinose klassifiziert.

Davon abzugrenzen ist die sekundäre Peritonealkarzinose. Hierbei handelt es sich um eine peritoneale Aussaat maligner Tumoren des Gastrointestinaltraktes (vor allem Magen-, Dünndarm-, Appendix- und Kolorektalkarzinome) und pelviner Organe (vor allem Ovarialkarzinome). Auch extraabdominelle Tumore können im terminalen Stadium die Ursache einer Peritonealkarzinose darstellen. Als Beispiel sei hier das Mammakarzinom genannt. In seltenen Fällen kann der Primärtumor nicht gesichert werden, in diesen Fällen spricht man von einem *CUP-Syndrom* („cancer of unknown primary“).

Über lange Zeit galt die Peritonealkarzinose als Manifestation einer hämatogenen systemischen Metastasierung. Mittlerweile mehren sich die Hinweise, dass die Entstehung der PC *per*

continuitatem erfolgt. Hierbei streut der Primärtumor spontan, insbesondere bei Verletzung oder Durchbruch der Tumorkapsel, mit anschließender Tumorinfiltration in die verschiedenen Gewebsschichten bis in die Serosa.

Dieser Pathomechanismus setzt sich nach Ceelen & Bracke aus mehreren Schritten zusammen (siehe *Abbildung 1*). Zunächst lösen sich Tumorzellen vom Primärtumor (1). Einzelne Zellen treten nach intraperitoneal über und werden durch die zirkulierende Peritonealflüssigkeit verteilt. Am neuen Manifestationsort kommt es zur Zelladhäsion (2) mit Apoptoseinduktion. Anschließend erfolgt die eigentliche Tumorzellinvasion (3_A) mit Degradation der Basalmembran. Im letzten Schritt erfolgt die Infiltration (3_B) am neuen Manifestationsort.

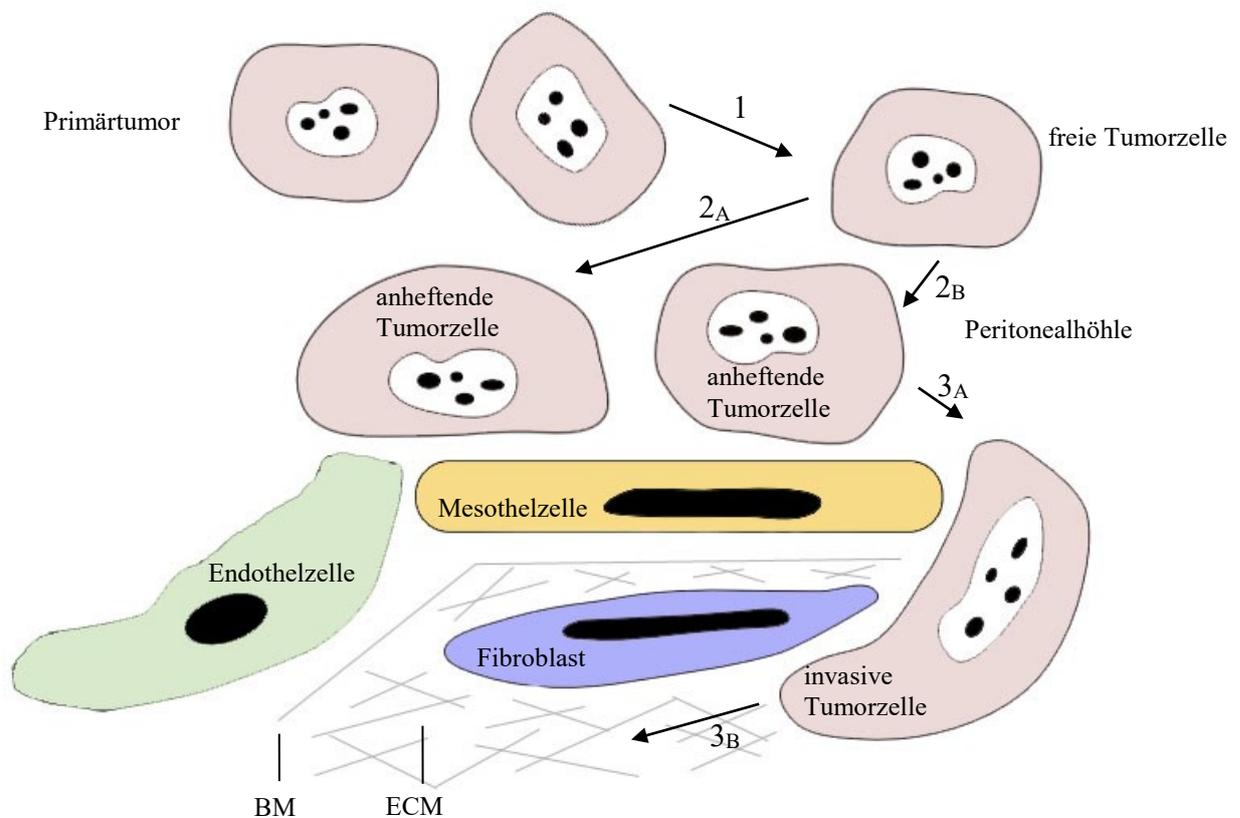


Abbildung 1: Peritonealkarzinose - Pathogenese

- 1: Ablösung einer Tumorzelle vom Primärtumor und Auswanderung nach intraperitoneal. 2: Adhäsion der Tumorzelle an Mesothel- oder Endothelzellen über direkte 2_A oder indirekte, fibrin-gestützte 2_B Interaktionen. 3_A: Invasion submesothelialer Schichten mit nachfolgender 3_B Infiltration des umliegenden Stromas. Während der Invasion können Tumorzellen die mesotheliale Basalmembran (BM) durchlaufen und mit der interstitiellen extrazellulären Kollagenmatrix (ECM) und den Stromazellen interagieren.⁴

Das Grundverständnis der beschriebenen Pathogenese ist von großer Relevanz für den klinischen Alltag. Einigen Karzinomen kann eine synchrone Metastasierung ins Peritoneum nachgewiesen

werden, wie z.B. beim Kolorektalkarzinom in 15-20% der Fälle, beim Magenkarzinom in 10-20% (siehe *Tabelle 2*).⁵

1.1.2. Epidemiologie

Laut dem Robert-Koch-Institut liegt die Inzidenz in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) für alle malignen Neoplasien bei insgesamt 477.300 Fällen pro Jahr (2010). Die Inzidenz der Männer ist mit 264.700 Fällen etwas höher als bei Frauen mit 224.910 Fällen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt hierbei im Median bei 69 Lebensjahren.

Die Inzidenz der Primärtumoren, die zu einer Peritonealkarzinose führen können, ist in *Tabelle 1* nach Frauen und Männern getrennt dargestellt.¹ Hierbei zeichnet sich ab, dass bei der PC gastrointestinaler Genese Männer eine höhere Inzidenz als Frauen aufweisen.

Tabelle 1: Inzidenz der Primärtumoren ausgehend für eine Peritonealkarzinose von 2010¹

Tumorentität	weiblich	männlich
Kolorektalkarzinom	27.571	33.181
Magenkarzinom	6.688	9.147
Ovarialkarzinom	7.785	-
Pankreaskarzinom, cholangiozelluläres Karzinom	11.131	10.267
CUP-Syndrom, Mamma- Karzinom, Nierenzellkarzinom	83.365	17.471
Pseudomyxoma peritonei ⁶	~ 45	~ 15
Peritoneales Mesotheliom ⁷	~ 16 - 164	~ 41 - 245

Die Inzidenz der Peritonealkarzinose wird in der BRD auf etwa 20.000 Fälle (rund 4,3%) pro Jahr geschätzt, exakte Zahlen sind nicht verfügbar. Je nach Primärtumor und Stadium der Erkrankung ist die Inzidenz für eine Peritonealkarzinose verschieden.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Kolorektalkarzinoms hat in circa 15-20% aller Fälle eine Fernmetastasierung ins Peritoneum bereits stattgefunden.

Allgemein betrachtet ist die Wahrscheinlichkeit für die Manifestation einer Peritonealkarzinose erhöht, wenn bereits Fernmetastasen bestehen.⁵

In einer niederländischen Kohortenstudie beschrieb Lemmens et al. am Beispiel des Kolonkarzinoms Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für eine peritoneale Metastasierung einhergehen.⁸

- a) fortgeschrittenes T-Stadium
- b) fortgeschrittenes N-Stadium
- c) niedriger Differenzierungsgrad
- d) junges Patientenalter (unter 60 Jahre)
- e) Tumor-Differenzierung: muzinöses Adenokarzinom

Eine Übersicht über die Inzidenz einer Peritonealkarzinose für die verschiedenen Tumorentitäten zeigt *Tabelle 2*.

Tabelle 2: Inzidenz der Peritonealkarzinose aufgelistet nach verschiedener Tumorentität⁵

Tumorentität	Inzidenz der Peritonealkarzinose
Kolorektalkarzinom	15 - 20% isoliert 20 - 30% mit anderen Tumorbesiedlungen z.B. Leber
Magenkarzinom	10 - 20% bei Erstdiagnose 30 - 40% für T3N + Primärtumor 40 - 50% als Rezidiv
Ovarialkarzinom	60 - 80% bei der Primärdiagnose 55 - 75% als Rezidiv
Pankreaskarzinom, cholangiozelluläres Karzinom	5 - 10%
CUP-Syndrom, Mamma-Karzinom, Nierenzellkarzinom	< 5%

1.1.3. Tumorentitäten

1.1.3.1. Kolorektalkarzinom (KRK)

Eine der häufigsten Indikationen zur Durchführung einer zytoreduktiven Chirurgie (CRS) und hyperthermen Chemotherapie (HIPEC) stellt die Peritonealkarzinose eines Kolorektalkarzinoms (KRK) dar. Bei dieser Therapieform liegt die 5-Jahres Überlebensrate bei 51%. Mit der rein systemischen Chemotherapie werden 5-Jahres Überlebensraten von 13% erreicht. Die postoperative Morbidität liegt zwischen 23% und 44%.^{9,10}

In einer multizentrischen Studie von Glehen et al. stellte ein Vergleich der postoperativen Überlebenszeit eine signifikant bessere Prognose für Frauen im Vergleich zu Männern dar. Die mediane Überlebenszeit bei Frauen beläuft sich auf bis zu 22 Monate. Im Vergleich dazu werden bei Männern mediane Überlebenszeiten von bis zu 17 Monaten erreicht.¹¹ Begründet wird dies mit einem meist ausgedehnteren Befund der PC bei Männern zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.¹¹ Neben dem Geschlecht beeinflusst der Faktor Alter das Ergebnis der HIPEC Therapie. Ein Alter über 65 Jahren stellt einen negativen Prognosefaktor dar.¹¹

1.1.3.2. Magenkarzinom

Die therapeutischen Möglichkeiten beim Magenkarzinom sind dank neuer neo- und adjuvanter Therapiekonzepte (Chemotherapie/Radiatio), sowie der Zulassung von Trastuzumab beim metastasierten HER2-positiven Magenkarzinom, verbessert worden. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren mit peritonealer Metastasierung ist die mittlere Überlebenszeit bei systemischer Chemotherapie mit etwa 7 - 9 Monaten und einer 2 Jahres Überlebensrate von etwa 10% deutlich eingeschränkt.¹²

Mittels CRS & HIPEC kann bei peritoneal metastasiertem Magenkarzinom in einer selektionierten Patientengruppe die Überlebenszeit verlängert werden.¹³ Die mittlere Überlebenszeit liegt bei bis zu 10 Monaten, gleichzeitig wird eine 5 Jahres Überlebensrate von bis zu 16% erreicht.¹⁴

Aktuell wird an der Charité Berlin der Stellenwert der HIPEC als Bestandteil des Therapiekonzepts im Rahmen einer Phase III-Studie (GASTRIPEC-I) beim peritonealen metastasierten Magenkarzinom ermittelt.¹⁵

Nach Glehen et al. wurde bei Frauen für diese Tumorentität ein negativer prognostischer Einfluss nachgewiesen. Gleichzeitig traten bei Patienten älter als 60 Jahre signifikant mehr postoperative Komplikationen auf.¹⁶

1.1.3.3. Pseudomyxoma peritonei (PMP)

Beim Pseudomyxoma peritonei handelt es sich um ein klinisches Syndrom mit massiver tumorzellarmer Gallertbildung in der intraperitonealen Höhle. Eine muzinöse Neoplasie oder eine Mukozele der Appendix bzw. des Ovars sind meist Ursprung dieses Erkrankungsbildes.

Man unterscheidet histopathologisch dabei zwei verschiedene Formen. Die prognostisch günstigere Gruppe, wächst verdrängend und wird als disseminierte peritoneale Adenomuzinose (DPAM) bezeichnet, die prognostisch ungünstigere Gruppe wächst infiltrierend, genannt: peritoneale muzinöse Karzinomatose (PMCA).

Insgesamt hat, aufgrund des langsamen Tumorwachstums, das PMP nach Therapie mit CRS & HIPEC eine vergleichsweise günstige Prognose.

Bei Durchführung der multimodalen Therapie mittels CRS & HIPEC können 5 Jahres Überlebensraten von bis zu 80% erreicht werden.^{13,17,18}

Die CRS & HIPEC stellt gerade bei unklarem Dignitätsstatus des Pseudomyxoms und beim Vorliegen einer PMCA das Therapieverfahren der Wahl dar.

Die Inzidenz für das PMP ist bei Frauen im Vergleich zu Männern höher. Dies kann damit begründet werden, dass das PMP auch vom Ovar ausgehen kann. Insgesamt erkranken Frauen häufiger an der prognostisch günstigeren Subgruppe des Pseudomyxoma peritonei. Bei der Therapie des PMP mit CRS & HIPEC zeigt das weibliche Geschlecht ebenfalls einen prognostisch günstigen Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit.^{19,20-22}

1.1.3.4. Peritoneales Mesotheliom

Das peritoneale Mesotheliom ist eine seltene Erkrankung.

Das Mesotheliom entsteht im Mesothel, als Teil der Serosa. Diese bildet eine Art „Verpackung“ der Pleura- und der Peritonealhöhle. Mesotheliome entstehen zu 90% im pleuralen und zu 10% im peritonealen Raum.²³ Intraoperativ stellt sich das peritoneale Mesotheliom als weißliche Tumorknoten, „zuckergussartig“ verändert, dar.

Mittlerweile beträgt die mediane Überlebenszeit nach Therapie des peritonealen Mesothelioms mit CRS & HIPEC 53 Monate, bei 5 Jahres Überlebensraten von bis zu 47%.²⁴

Mit einer systemischen Chemotherapiegabe kann im Durchschnitt eine mediane Überlebenszeit von 12,5 Monaten erreicht werden.²⁵

Analog zum PMP unterscheidet man auch beim peritonealen Mesotheliom Subtypen mit günstiger und ungünstiger Prognose. Eine günstige Prognose ist dem epithelialen Typ zu zuschreiben, der sarkomatoide Subtyp weist eine vergleichsweise ungünstige Prognose auf.

In der Literatur gibt es verschiedene Hinweise für die karzinogene und proinflammatorische Wirkung von Asbest und die Entstehung von Mesotheliomen.⁷ Männer sind in den frühen 80er Jahren vermehrt Asbest exponiert, aufgrund ihres Berufes oder ihres beruflichen Umfeldes, z.B. bei Bauarbeitern. Sie sind somit einem höheren Risiko exponiert, an einem Mesotheliom zu erkranken. Die Inzidenz für ein peritoneales Mesotheliom ist bei Männern im Vergleich zu Frauen höher.^{7,26,27}

Allgemein haben an peritonealem Mesotheliom erkrankte Frauen eine signifikant bessere Überlebenszeit als Männer.^{24,28,29,30} Dies könnte damit zusammenhängen, dass bei Frauen häufiger ein epithelialer Subtyp nachgewiesen werden konnte. Dieser geht mit einer besseren Prognose einher. Daneben ist der PCI bei Frauen zum Zeitpunkt der Operation signifikant niedriger als bei Männern. Pinton et al. konnte bei Frauen eine vermehrte Expression des Östrogen β -Rezeptors aufzeigen. Dies beeinflusst das Überleben ebenfalls positiv.³¹ Nach Therapie mit CRS & HIPEC beträgt die mediane Überlebenszeit bei Frauen 5 Jahre, bei Männern hingegen 1,5 Jahre.²⁹

1.1.4. Klinik und Diagnostik

Über längere Zeit ist die Peritonealkarzinose häufig klinisch inapparent. Eine klinische Vorstellung erfolgt oftmals mit nicht spezifischen abdominellen Symptomen bzw. einer B-Symptomatik (unerklärliches Fieber, Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 Prozent des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten). Oftmals manifestiert sich klinisch die peritoneale Tumordissemination erst im fortgeschrittenen Stadium bei Auftreten von Aszites. Ein Aszitespunktat kann hierbei bereits zytologisch wichtige Anhaltspunkte zur Bestimmung der Tumorentität geben. Je nach Organbefall können sich Symptome, wie Harnstau, Cholestase oder eine Stenosesymptomatik bis zum mechanischen Ileus entwickeln. Pathognomonisch für die Peritonealkarzinose sind diese Symptome jedoch nicht.

Bei Vorliegen einer synchronen peritonealen Metastasierung kommen Symptome und Komplikationen, die durch den Primärtumor verursacht sind, hinzu.⁵

Eine Einstufung des Tumorausmaßes und die Möglichkeit einer vollständigen Tumorresektion sind endgültig erst intraoperativ abzuschätzen. Einen bedeutenden prognostischen Faktor stellt die vollständige Tumorresektion dar. Diese ist gegeben, sofern nur mikroskopische Tumoranteile verbleiben, also definitionsgemäß ab einem Tumorrest von weniger als 0,25cm (siehe *Abschnitt 2.2.4.*).³²

Im Vorfeld invasiver Maßnahmen gilt es die Tumorentität, das Ausmaß des peritonealen Befalls und die Invasivität zu bestimmen.³³ Der derzeitige diagnostische Standard ist im Methodikteil (siehe *Abschnitt 2.2.2.*) beschrieben.

1.1.5. Therapie

Die Diagnose Peritonealkarzinose (PC) geht mit einer deutlich reduzierten durchschnittlichen Überlebenszeit einher. Bis vor Kurzem waren ausschließlich palliative Therapieansätze verfügbar. Je nach Tumorentität wurde und wird bis heute noch in vielen Fällen mit systemischer Chemotherapie behandelt. Auf dem Gebiet der Therapie der Peritonealkarzinose (PC) hat sich in den letzten Jahren jedoch viel verändert.

Im Jahre 1989 wurde von Dr. Paul H. Sugarbaker aus dem Washington Cancer Center für die Behandlung der PC eine neue Therapieform vorgestellt.³⁴ Makroskopische Tumoranteile werden reseziert (zytoreduktive Resektion = CRS). Anschließend folgt die Eliminierung mikroskopischer Tumoranteile mittels hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC).^{35,36} Für diese Erkrankungsform ist dies das erste potentiell kurative Therapiekonzept. Folglich führte dies zu einer gänzlich neuen Sicht auf die Erkrankung und deren Therapieoptionen. Heutzutage wird diese Erkrankung immer seltener als diffuse Fernmetastasierung eines Primärtumors und damit finalem Stadium eingeordnet. Stattdessen betrachtet man die Peritonealkarzinose viel mehr als erste Manifestation einer lokalen Metastase,^{5,34,37} beziehungsweise als weiteren Progress des Primärtumors, vergleichbar mit einer solitären Lebermetastasierung.^{38,39}

Bis zum heutigen Tage wird bereits in einigen Ländern das Therapiekonzept der CRS & HIPEC als Standardtherapie der Peritonealkarzinose bei Kolorektalkarzinom empfohlen. Jedoch besteht nach wie vor noch kein einheitlicher Standard für das Therapiekonzept.³³

Das Operationsverfahren sowie die HIPEC-Behandlung werden im Detail im Methodikteil (Abschnitt 2.2.3.-5.) dargestellt.

Bei Verdacht auf eine peritoneale Tumordissemination kann in fast allen ausgewählten Fällen eine diagnostische Laparoskopie zur histologischen Sicherung und Beurteilung des Tumorausmaßes durch den erfahrenen Chirurgen sinnvoll sein.⁴⁰

1.2. Gender Medizin

Anfang der Neunziger erkannte man, dass die Unterschiede zwischen Frau und Mann weitläufiger sind, als rein anatomischer Art.

Es entwickelte sich die Fachdisziplin *Gender Medizin* als Teilgebiet der personalisierten Medizin. Hauptziel dieser Fachdisziplin ist die Verbesserung von Gesundheit und medizinischer Versorgung für beide Geschlechter.

Geforscht wird zum einen an den Unterschieden biologischer Natur; definiert als „sex“. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) versteht man unter „sex“ den Bezug auf die biologischen und physiologischen Charakteristika, die Frau und Mann definieren.⁴¹ Mit einbezogen werden u.a. die genetische Prädisposition, Sexualhormone und deren Auswirkungen, Expression von Enzymen bzw. Rezeptoren, Metabolismus, Interaktion der Therapieagenzien. *Gender Medizin* beinhaltet auch die soziokulturellen Unterschiede von Frau und Mann zusammengefasst unter dem Begriff „gender“. Die WHO definiert „gender“ über die sozial geformten Rollen, das Verhalten, die Beschäftigung und durch die Gesellschaft bestimmte Eigenschaften von Frau und Mann.⁴¹ Hierzu gehören weitere Faktoren wie: Risiko/Stressverhalten, Exposition gegenüber Risikofaktoren/Noxen/Stress, Ernährung, Umweltexposition, Gesundheitsbewusstsein, Krankheitswahrnehmung, Wahrnehmung von medizinischer Versorgung, Therapie-Compliance, Krankheitsakzeptanz, familiäre und soziale Unterstützung.⁴²

Anfang der 90er Jahre erkennen zwei US-amerikanische Ärztinnen Barrett-Connor und Healy, dass das Herz bei Männern und Frauen auf unterschiedliche Weise erkrankt und arbeitet. Sie gelten heute als Begründerinnen der Fachdisziplin *Gender Medicine*. Den Myokardinfarkt als Beispiel genannt, kann der Krankheitsverlauf ein und derselben Erkrankung zwischen den Geschlechtern völlig unterschiedlich ablaufen. Betrachtet man die Physiologie, so wirkt bei Frauen das Geschlechtshormon Östrogen über Jahre hinweg protektiv auf das Herz. Seit rund 20 Jahren werden in der Kardiologie geschlechtsspezifische Unterschiede beispielsweise beim Myokardinfarkt diskutiert.

Auf Seiten der Onkologie sind bisher relativ wenig Gender Forschungen durchgeführt worden. Sucht man in der medizinischen Publikationsdatenbank *pubmed* nach Einträgen zu Krebs und

Gender findet man einen verschwindend geringen Anteil von 545 Einträgen. Im Vergleich dazu findet man allein für die Diagnose Myokardinfarkt und gender bereits 284 Einträge.

Die Auswertung eines Gesundheitssurveys in Nordrhein-Westfalen von 2002 ergab, dass 56,5% aller anspruchsberechtigten Frauen eine Krebsvorsorgeuntersuchung wahrnahmen. Bei Männern hingegen waren es nur 29,2%. Hier herrscht Aufholbedarf beispielsweise bei der Propagierung der Prostatakarzinom-Früherkennung. Die Beteiligung der Männer an solchen Screeningprogrammen ist gering und steigerungsfähig.⁴³ Begründen kann man das mit dem traditionellen Rollenbild des Mannes, möglichst keine Schwächen (z.B. Krankheit) zu zeigen. Deshalb haben Männer häufig Angst vor der Untersuchung und/oder dem Ergebnis.

Es ist nicht gerade einfach, genderspezifische Aussagen zu ermitteln, weil viele Faktoren zu Verzerrungen (gender-bias) führen können.⁴⁴ Beispielsweise suchen Frauen unabhängig von gynäkologischen Symptomen früher ärztliche Hilfe auf, als Männer.

Die demzufolge möglicherweise früher durchgeführte Diagnostik und Intervention könnte das vergleichsweise höhere Langzeitüberleben erklären.²⁷

Besonders herausfordernd an der *Gender*-Forschung ist, dass im Vorfeld evtl. nicht alle *gender*-assoziierten Einfluss/Risikofaktoren bekannt sind.

1.3. Gender und Peritonealkarzinose

Auch im Forschungsbereich der Tumorerkrankung Peritonealkarzinose sind unter dem Untersuchungsaspekt Gender bereits einige Studien durchgeführt worden. Hierbei wurden die Tumorentitäten der Peritonealkarzinose meist einzeln betrachtet.

In einer großen multizentrischen Studie der australischen Arbeitsgruppe Cao et al. aus dem Jahre 2011 wurde das Hauptaugenmerk auf den Faktor Gender beim peritonealen Mesotheliom gelegt. Dies ist eine der wenigen großen Studien zur Peritonealkarzinose, die sich ausschließlich mit dem Faktor Gender bei der Therapie mit CRS & HIPEC beschäftigt.

In die Studie wurden 294 Patienten mit peritonealem Mesotheliom und Zustand nach Therapie mit CRS & HIPEC eingeschlossen. Die statistische Analyse ergab, dass die postoperative Überlebenszeit bei Frauen im Vergleich zu Männern signifikant länger ist. Die Analyse des Geschlechts und des Alters ergab, dass Frauen über 55 Jahre eine schlechtere Prognose aufwiesen. Bei Frauen über 55 Jahren kann statistisch von einer Postmenopause ausgegangen werden. Dieser Unterschied zeigte sich beim Vergleich junger und alter Männer nicht.²⁹

In der Menopause sinkt die körpereigene Produktion von Östrogen ab. Die Pathogenese und Therapie des peritonealen Mesothelioms könnte durch ein detailliertes Verständnis der Rolle von Östrogen verbessert werden.

Es bestehen bereits erste Hinweise auf die Einflussnahme von Gender auf die Peritonealkarzinose. Bisher fehlt es an Studien, die alle Tumorentitäten der Peritonealkarzinose gemeinsam auf den Faktor Gender untersuchen. Die vorliegende Arbeit soll hier Abhilfe leisten. Die Analyse der soziokulturellen Aspekte die sich mit den Fachdisziplinen Umweltforschung, Psychologie und Soziologie überschneiden, würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen. Gegenstand der vorliegenden Arbeit soll der medizinische Hintergrund sein.

1.4. Hypothesen

Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse und Darstellung der Einflussfaktoren Geschlecht und Alter bei Patienten mit Peritonealkarzinose therapiert mit CRS & HIPEC.

Für die vorliegende Arbeit ergibt sich somit folgende zentrale Fragestellung:

Welchen Einfluss hat das Geschlecht und / oder das Alter auf Morbidität und Mortalität nach Durchführung des multimodalen Therapiekonzepts bei der Peritonealkarzinose?

1. Hypothese: Ja, das Geschlecht hat einen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität des Therapiekonzeptes.
2. Hypothese: Männer haben im Vergleich zu Frauen eine höhere Morbidität und Mortalität
3. Hypothese: Ja, das Alter hat einen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität
4. Hypothese: Patienten der alten Gruppe haben im Vergleich zu Patienten der jungen Gruppe eine höhere Morbidität und Mortalität.

2. Methodik

2.1. Design der explorativen Analyse

Der vorliegenden multizentrischen, klinisch explorativen Kohortenanalyse liegt ein retrospektives Studiendesign zugrunde.

Die Daten entstammen der nationalen Datenbank „HIPEC German Registry“ der Arbeitsgruppe „Peritoneum“ der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO-V) gegründet von der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). Diese Datenbank wurde am 06.04.2011 ins Leben gerufen. Der Datenexport für die vorliegende Studie erfolgte am 22.07.2014. Eine retrospektive Dateneingabe erfolgte bei Patienten, die vor 2011 operiert wurden. Nach 2011 erhobene Patientendaten konnten prospektiv in die Datenbank eingegeben werden.

Um sich als HIPEC Kompetenzzentrum der DGAV in Deutschland zertifizieren zu lassen, müssen nach wissenschaftlichen Vorgaben und klinischer Erfahrung Qualitätsstandards der DGAV eingehalten werden. Fortlaufende Dateneingaben in die „HIPEC German Registry“ sind Teil des Zertifizierungsstandards. Diese werden regelmäßig kontrolliert.

Die Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie am Standort Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin ist Teil der insgesamt sieben beteiligten und zertifizierten HIPEC Kompetenzzentren. Jedes Zentrum verfügt über ein etabliertes Programm mit standardisiertem Procedere und interdisziplinärem Management der Peritonealkarzinose.

2.1.1. Patienten

In die vorliegende Arbeit wurden Patienten mit gesicherter Peritonealkarzinose folgender Entitäten eingeschlossen: peritoneales Mesotheliom, peritoneales Pseudomyxom, Primarius im Kolon/Rektum, Magen oder Appendix. Peritonealkarzinosen mit Primarius im Ovar wurden in Anbetracht der nicht möglichen Vergleichbarkeit zwischen Frau und Mann ausgeschlossen.

In diese Arbeit wurden konsekutiv alle Patienten integriert, die im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2014 mit gesicherter Diagnose einer Peritonealkarzinose an einem der sieben Kompetenzzentren stationär, und vollständig nach dem vorgegebenem Therapiekonzept (HIPEC & CRS) behandelt wurden.

Bei allen Patienten wurde in regelmäßigen Abständen ein Follow-Up Status erhoben. In der vorliegenden Datenanalyse liegt der Follow-Up Status im Mittel bei 11 Monaten (Min-Max 0-40).

2.1.2. Patientenselektion

Neben den bereits genannten Einschlusskriterien dienen folgende Kriterien (modifiziert nach Sugarbaker)⁴⁵ der Aufnahme in die explorative Analyse und der Durchführung des multimodalen Therapiekonzeptes (CRS & HIPEC).

Einschlusskriterien:

- eine R-0 Resektion ist nach Einschätzung des Operationsteams möglich
- Patienten aller Altersklassen
- Karnofsky-Index von mehr als 60%
- ASA-Physical Status < IV
- eingeschränkter Allgemein- und Ernährungszustand oder besser
- Patient ist OP-einwilligungsfähig
- keine therapiepflichtige Erkrankung des zentralen Nervensystems
- keine durch Tumordinfiltration verursachte Cholestase/obstruktive Uropathie

Ausschlusskriterien:

- mehr als drei periphere, resektable Leberfiliae
- keine extraabdominelle Manifestation
- nicht resektabler, disseminierter Dünndarmbefall
- ausgedehnte paraaortale / paracavale Lymphknotenmetastasierung
- bekannte Unverträglichkeitsreaktion auf die vorgesehene intraperitoneale Chemotherapie
- Nebendiagnose: Leberzirrhose beginnend ab Grad B (Child-Pugh-Klassifikation)
- Nebendiagnose: Niereninsuffizienz beginnend ab Stadium III

Von der Analyse ausgeschlossene Patienten wurden alternative Therapieverfahren (z.B. systemische Chemotherapie) vorgeschlagen. Die aktuelle Standardtherapie wurde nach Tumorentität, Patientenwunsch sowie Verträglichkeit angewandt.

2.3. Datenerhebung

2.3.1. HIPEC Register - German HIPEC Registry

Die Dateneingabe in das HIPEC Register erfolgte nach fest vorgegebenen Kriterien, um Dateneingabefehler zu minimieren und eine möglichst einheitliche Dateneingabe zu gewährleisten. Die standardisierte Eingabemaske enthielt folgende Variablen: Alter, Geschlecht, OP-Datum, OP-Dauer, Krankenhaus-Verweildauer, Intensiv-Verweildauer, Aszites Drainage, Aszites Volumen, HIPEC einzeitig/zweizeitig, HIPEC Technik, HIPEC Medikament, HIPEC Temperatur, HIPEC Dauer, Läsionsgröße nach PCI, PCI bei Exploration, PCI nach Resektion, PCI nach Bildgebung, Anastomosenanlage, Ileo-/Kolostoma, temporäres/dauerhafte Stomaanlage, durchgeführte Resektionen nach Organen, CC-Score, R-Score, Primärorgan, histologische Differenzierung, TNM-Klassifikation, Lymphknotenstatus, Anzahl Lebermetastasen, Anzahl resezierter Lebermetastasen, vorherige Karzinomoperationen, vorherige Chemotherapie, vorherige Radiotherapie, postoperative Komplikationen innerhalb 30 Tage, Mortalität, Mortalitätsursache, Rezidiv, Follow-Up.

2.3.2. Fehlende Daten

In der vorliegenden Analyse sind die Daten der einzelnen Variablen nicht in der gleichen Frequenz vorhanden. Die Daten wurden zur Auswertung nicht durch statistische Verfahren ergänzt. In *Tabelle 3* sind die absoluten und relativen Fallzahlen der analysierten Variablen zur Übersicht aufgelistet.

Tabelle 3: absolute und relative Werte zur Fallzahl der jeweiligen Variable

Variable	N	%
Geschlecht	1711	100%
Alter	1711	100%
Primärorgan	1358	79%
präoperative Chemotherapie Schemata	548	32%
Voroperationen (abdominell/pelvin)	888	52%
PCI	965	56%
CC-Score	1048	61%
primäre HIPEC	606	35%
sekundäre HIPEC	558	33%
HIPEC-Technik (offen)	633	38%
HIPEC-Technik (geschlossen)	1055	62%
Anlage von Anastomosen	1193	70%
Pankreasteilresektion	1363	80%
Verweildauer im Krankenhaus	1316	77%
postoperative Komplikationen	1205	70%
Angabe zu Follow-Up	692	40%

2.2. Operation

2.2.1. Indikationsstellung

Eine konsequente präoperative Patientenselektion ist zwingend notwendig für die erfolgreiche Anwendung des Therapiekonzepts.^{17,46}

Neben Tumorentität, Ausdehnung und Histologie der Peritonealkarzinose müssen auch der Allgemeinzustand und Nebenerkrankungen des Patienten bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden.

Der Peritonealkarzinoseindex (PCI) (siehe *Abschnitt 2.2.4*) als auch der Completeness of Cytoreduction-Score (CC-Score) (siehe *Abschnitt 2.2.4*) haben einen großen Einfluss auf die postoperative Prognose. Kann der CC-Score im Vorfeld auf Werte von CC0/1 geschätzt werden, ist eine vollständige Tumorresektion im Sinne einer kurativen Intention der Operation möglich. Die Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Analyse dienen gleichzeitig der Indikation und Kontraindikation für eine HIPEC Therapie.

In *Abbildung 2* ist ein Behandlungsalgorithmus für die Indikationsstellung einer CRS und HIPEC bei Patienten mit Peritonealkarzinose dargestellt.

Elementar für die Entscheidungsfindung und Therapieindikation ist neben der engen Einbindung und ausführlichen Aufklärung des Patienten, die Fallvorstellung innerhalb der interdisziplinären Tumorkonferenz.

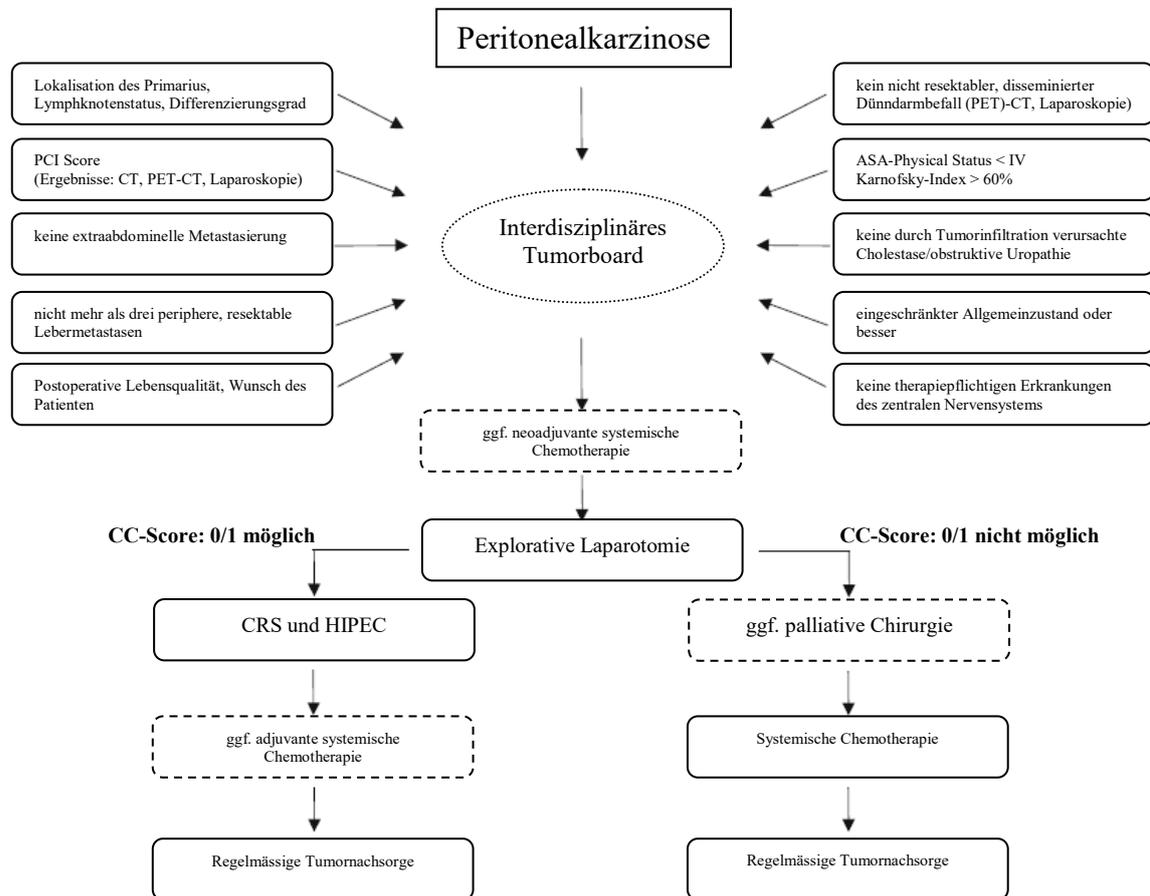


Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus der Patienten mit Peritonealkarzinose⁴⁷

2.2.2. Diagnostik

Zur präoperativen Begutachtung der Patienten gehört neben einer ausführlichen Anamnese (u.a. Erstdiagnose, bisherige Therapien, Vorerkrankungen) eine klinisch körperliche Untersuchung.

Zur Standarddiagnostik der vorliegenden Analyse kamen nachfolgende Mittel zum Einsatz:

- Elektrokardiogramm und Lungenfunktionstest
- Bildgebung: CT Abdomen und Becken; Röntgen Thorax

- Labordiagnostik zur Bestimmung von: Nierenfunktionsparametern, Leberfunktionsparametern, Gerinnungsparametern und entitätspezifischen Tumormarkern sowie (Differential-) Blutbild
- Gastroskopie und/oder Koloskopie, um z.B. synchrone Tumorerkrankungen auszuschließen

In ausgewählten Fällen, abhängig vom Ausmaß und der Schwere der Erkrankung waren nachfolgende Zusatzuntersuchungen notwendig:

- (Langzeit-) Elektrokardiogramm, Elektrokardiographie und/oder Belastungsergometrie
- Diagnostische Laparoskopie
- Bildgebung (Kontrastmittel-Sonographie, 3-Phasen CT, MRT oder PET) von Thorax, Abdomen und Becken

2.2.3. Durchführung und Technik der Operation

Das multimodale Therapiekonzept bestehend aus der chirurgischen Zytoreduktion (CRS) und der nachfolgenden hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) geht auf den Pionier dieser Operationstechnik Dr. Paul H. Sugarbaker im Jahre 1989 zurück.^{17,36}

Das Prinzip dieses Konzeptes setzt sich aus zwei Schritten zusammen. Der erste Schritt dient der Entfernung jeglicher makroskopisch identifizierbarer Tumorknoten des Peritoneums, der Peritonektomie (dies entspricht der CRS). Im zweiten Schritt werden die nicht sichtbaren, mikroskopischen Tumoranteile mittels der HIPEC entfernt. Auf diese Art kann eine (theoretisch) vollständige Tumorfreiheit erreicht werden.³⁶

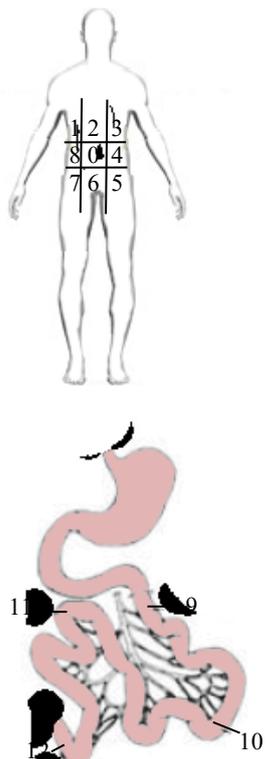
Der zweite Schritt der OP-Technik kann auch zweizeitig durchgeführt werden, also in einer zweiten zeitlich voneinander getrennten Operation.

Als weitere Variante besteht die Möglichkeit die HIPEC mit eröffneten oder verschlossenen Abdomen durchzuführen.

Die Operationen des Patientenkollektivs der vorliegenden explorativen Analyse wurden durch die jeweiligen Operationsteams der HIPEC Kompetenzzentren durchgeführt. Eine Randomisierung der Patienten fand nicht statt. Je nach Kompetenzzentrum und Erfahrungswerte wurde die bevorzugte Operationstechnik durchgeführt. Das Grundprinzip der CRS und HIPEC ist bei allen Kompetenzzentren gleich.

2.2.4. Zytoreduktion (CRS)

Zur Durchführung der Zytoreduktion wird eine mediane Laparotomie vom Xyphoid bis zur Symphyse idealerweise in Steinschnittlage durchgeführt. Nachfolgend wird das Abdomen einer ersten Exploration unterzogen und die Operabilität nach den oben genannten Kriterien beurteilt. Das Ausmaß der peritonealen Manifestation wird Quadrant für Quadrant (siehe *Abbildung 3*) anhand des Peritonealkarzinoseindex (PCI) nach Sugarbaker bestimmt.^{32,36}



<u>Region</u>	<u>Läsionsgröße</u>
0 zentral	_____
1 oben rechts	_____
2 epigastrisch	_____
3 oben links	_____
4 linke Flanke	_____
5 unten links	_____
6 rechte Flanke	_____
7 unten rechts	_____
8 rechte Flanke	_____
9 prox. Jejunum	_____
10 dist. Jejunum	_____
11 prox. Ileum	_____
12 dist. Ileum	_____

Lesion Size Score (LS)

LS-0 kein Tumor sichtbar
 LS-1 Tumor bis 0,5cm
 LS-2 Tumor bis 5,0cm
 LS-3 Tumor > 5,0cm oder Konfluenz

Gesamtergebnis PCI: _____

Abbildung 3: Peritonealkarzinoseindex (PCI) nach Sugarbaker^{32,36}

Die Zytoreduktion unterteilt sich nach Sugarbaker in die viszerale und die parietale Peritonektomie.^{32,36} Für eine vollständige Peritonektomie bedarf es einer oder sämtlicher der in *Tabelle 4* dargestellten Arbeitsschritte. Dies ist abhängig von der Verteilung und dem Ausmaß des peritonealen Befalls.

Tabelle 4: Peritonektomie in 6 Schritten nach Sugarbaker^{32,36}

Mögliche Arbeitsschritte der Peritonektomie
1. Resektion des Omentum majus kombiniert mit Splenektomie
2. Parietale Peritonektomie des oberen linken Quadranten
3. Parietale Peritonektomie des rechten oberen Quadranten inkl. Leberoberfläche
4. Resektion des Omentum minus und der Bursa omentalis inkl. Cholezystektomie
5. Peritonektomie des Beckens inkl. Resektion des Rektums und Kolon sigmoideum
6. Antrektomie oder Gastrektomie

Je nach Ausbreitung des Tumorbefalls und Ausgangslage des Primärtumors wird die Zytoreduktion um zusätzliche (Multi)viszeralresektionen erweitert. Um eine vollständige Zytoreduktion zu erreichen ist es gegebenenfalls nötig zusätzlich folgende Operationsschritte durchzuführen: Leberteileresektion bei Leberfiliae, Zwerchfellteilresektion, Pankreasteilresektion, Dünndarmteilresektion, Kolonteilresektion, Blasenteilresektion, Adnexektomie und/oder Hysterektomie.

Nach Abschluss der Zytoreduktion objektiviert der Operateur mittels „Completeness of Cytoreduction Score“ (CC-Score) das Resektionsergebnis.

Hierbei widerspiegeln CC-0 (keine sichtbaren Tumoranteile) und CC-1 (Tumorgröße kleiner als 0,25cm) eine vollständige Resektion. Als unvollständige Resektion ist ein Score von CC-2 (Tumorgröße 0,25 - 2,5cm) oder CC-3 (Tumorgröße > 2,5cm) definiert (siehe *Abbildung 4*).^{32,36}

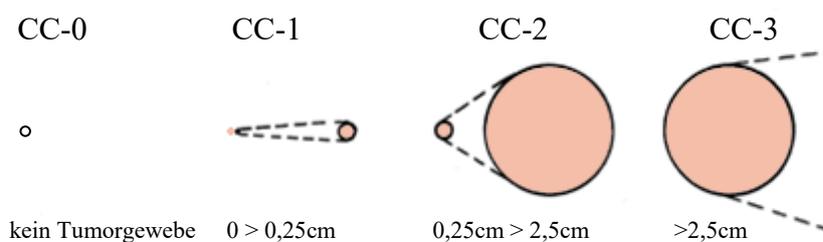


Abbildung 4: Completeness of Cytoreduction Score CC-0 bis CC-3 nach Sugarbaker^{32,36}

2.2.5. HIPEC Durchführung

Die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) erfolgt nach der Zytoreduktion direkt (einzeitig) oder in einer zweiten Sitzung (zweizeitig). In der vorliegenden Analyse wurde das einzeitige Verfahren in 606 Fällen [52%] durchgeführt. Bei 558 Patienten [48%] erfolgte die HIPEC zweizeitig. Die HIPEC-Technik kann sowohl offen- als auch geschlossen-abdominal erfolgen. Diese beiden Varianten der HIPEC haben jeweils gewisse Vorzüge. Bei der offen-

abdominalen Form scheint die kontinuierliche Zirkulation besser gewährleistet zu sein. Die geschlossen-abdominale Form hingegen birgt eine geringere Kontaminationsgefahr für das involvierte Personal.⁴⁸ In dieser Analyse wurde die HIPEC bei 633 Patienten [38%] offen-abdominal und bei 1055 [62%] geschlossen-abdominal durchgeführt.

Bisher besteht keine Standardisierung bezüglich der verwendbaren Zytostatika und Perfusionsprotokolle. Sie unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Tumorentität und den jeweiligen Therapiestandards der Kompetenzzentren.⁴⁸

Die Zytostatika, die verwendet wurden, sind Oxaliplatin, Cisplatin, Doxorubicin, Mitomycin C und 5-Fluoruracil. In *Tabelle 5* sind die verwandten HIPEC Medikationen und Therapie-Regime in absteigender Häufigkeit aufgelistet.

Tabelle 5: verwandte HIPEC - Zytostatika und Therapie-Regimen

HIPEC Zytostatika	N	%
Mitomycin C	555	33
Oxaliplatin	318	19
Cisplatin + Doxorubicin	225	14
Cisplatin + Mitomycin C	191	11
Cisplatin	166	10
Oxaliplatin + 5-Fluoruracil	108	6
Doxorubicin + Mitomycin	39	2
Doxorubicin	19	1
5-Fluoruracil	15	1
Sonstige	47	3
Gesamt	1683	100

Mitomycin C ist das meistverwendete und am besten untersuchte HIPEC Zytostatikum. Cisplatin basierte Kombinationen werden vor allem beim peritonealen Mesotheliom und Magenkarzinom eingesetzt. Aufgrund potentiell höherer Überlebensraten wird beim Kolorektalkarzinom zunehmend Oxaliplatin als HIPEC Zytostatikum genutzt.

Die HIPEC zirkuliert über eine Zulaufdrainage im Mittelbauch und häufig über mehrere Ablaufdrainagen, beispielsweise beidseits subdiaphragmal und im Douglasraum. Zur Kontrolle der Temperatur des Perfusats dienen häufig Sonden in Ösophagus, Zulaufdrainage und Douglasraum. Die kontinuierliche Zirkulation wird über ein Rollerpumpensystem mit Wärmetauscher gewährleistet. Angestrebt wird eine Zieltemperatur von 42°C. In der vorliegenden Analyse lag die mittlere intraabdominelle Temperatur bei 42°C ± 1,3°C (Min-Max: 29 - 44°C). Die Perfusionsdauer liegt in Abhängigkeit vom verwendeten Protokoll

zwischen 30 und 120min. Die Dauer der HIPEC dieser Analyse lag im Mittel bei 62 min \pm 25,3min (Min-Max: 15 - 260 min). *Abbildung 5* stellt den intraoperativen Aufbau der HIPEC schematisch dar.

Weitere Differenzen zwischen den einzelnen Kompetenzzentren bestehen in der Art des Perfusats und der Flussgeschwindigkeit.

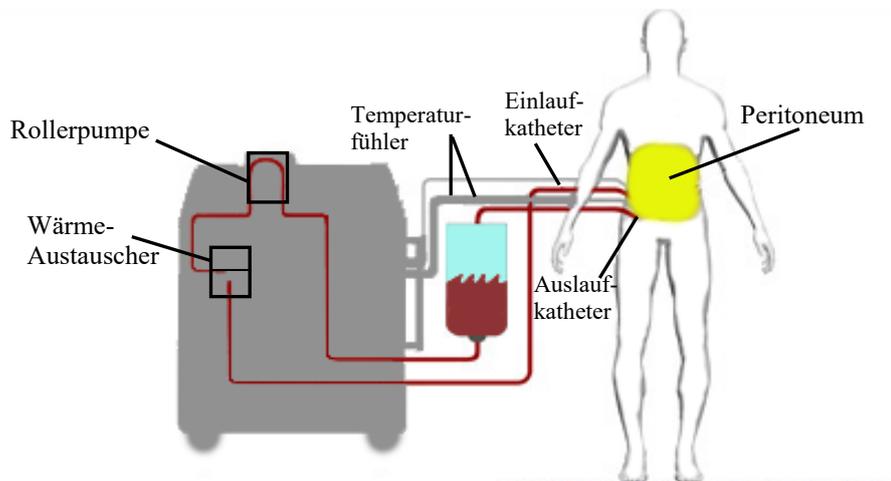


Abbildung 5: Schematische Darstellung des HIPEC-Aufbaus nach Sugarbaker

2.4. Statistische Verfahren

In der vorliegenden explorativen Analyse stellen Alter und Geschlecht jeweils unabhängige Variablen dar. Das Alter wurde in eine nominalskalierte Testvariable anhand des Medians von 59 Jahren umgewandelt. Im Fließtext wird zwecks Übersichtlichkeit die Altersgruppe unter 59 Jahren synonym mit „junge Gruppe“ verwendet. Die Altersgruppe über 59 Jahren wird als „alte Gruppe“ beschrieben.

Die Variable Geschlecht wird unterteilt in weiblich und männlich.

Zur Darstellung der deskriptiven Daten wurden für nominal- und ordinalskalierte (kategoriale) Variablen die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Die relativen Häufigkeiten beziehen sich auf die jeweils gültigen Werte der Variablen - fehlende Werte ausgeschlossen. Angaben zu Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum wurden bei ordinal- und intervallskalierten (quantitativen) Variablen gemacht.

Die statistische Analyse erfolgt jeweils nach Alter und Geschlecht. Eine weitere Variante stellt die kombinierte Analyse aus Geschlecht & Alter dar. Hierunter sind folgende Vergleichsanalysen zu verstehen: alte Frau vs. junge Frau, alte Frau vs. junger Mann, alte Frau vs. alter Mann, alter Mann vs. junger Mann.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse wurden die kumulativen Überlebenszeiten der Patienten mittels log Rank Test berechnet und grafisch dargestellt.⁴⁹

Zur Veranschaulichung der Daten wurden Histogramme, Fehlerbalkendiagramme, Balkendiagramme, Forest plots und Kurvendiagramme erstellt.

Zur Überprüfung der eingangs genannten Hypothesen wurden statistische Tests auf signifikante Unterschiede durchgeführt. Zur explorativen Datenanalyse wurden kategoriale unverbundene Variablen (mit einem Faktor und 2 Gruppen) mittels Chi²-Test auf statistische Unterschiede untersucht. Gruppenunterschiede bzgl. quantitativ skaliert Variablen wurden mittels t-Tests analysiert; bei Verletzung der Normalverteilungsannahme wurde der nichtparametrische Test, Mann-Whitney U-Test, durchgeführt.

Zur Analyse von diskreten unabhängigen Variablen mit multivariater Modellierung wurde eine logistische Regression durchgeführt.

Das Signifikanzniveau der vorliegenden Analyse wurde nach allgemeinem, wissenschaftlichem Standard festgelegt. Das Signifikanzniveau liegt bei 5%. Wurde dies nicht überschritten entspricht dies einem $p \leq 0,05$. Von einem hoch signifikanten Ergebnis spricht man bei Erreichen des 1%-Niveaus also einem $p \leq 0,01$. Als höchst signifikant sind alle p-Werte $< 0,001$ beschrieben worden. Es wurde keine Korrektur der Alphafehler-Kumulierung durchgeführt, d.h. p-Werte sind explorativ zu verstehen.

Die Odd's Ratio wurde berechnet, um ein Chancen- bzw. Quotenverhältnis zu erhalten, inwiefern eine bestimmte Erkrankung bzw. Komplikation mit einem Risikofaktor assoziiert ist.

In einer Kreuztabelle vergleicht man Personen mit potentiell Risikofaktor für eine Erkrankung mit Personen ohne jenen Risikofaktor.

Ein Wert von genau 1 zeigt keinen Unterschied zwischen den Odds. Ist der Wert größer 1, bedeutet dies, dass die Odds der ersten Gruppe größer sind. Umgekehrt gilt dies für Werte kleiner 1; die Odds der ersten Gruppe sind kleiner. In der vorliegenden Analyse wurden die Odd's Ratio Werte mittels logistischer Regression ermittelt.

Die statistische Auswertung und grafische Darstellung der vorliegenden Analyse wurde mit der Statistik Software IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp. durchgeführt. Die tabellarische und schriftliche Darstellung wurde mit der Software Microsoft Office 2013 for Windows, Version 2013, Redmond, VA: Microsoft Corp. erstellt.

3. Ergebnisse - Datenanalyse

3.1. Beschreibung der untersuchten Stichprobe

Zum Abschluss des Untersuchungszeitpunkts im Juli 2014, beinhaltet die Datenbank insgesamt 1982 Patienten. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen eine histologisch gesicherte Peritonealkarzinose auf. Die Therapie mittels Zytoreduktion (CRS) und hyperthermer Chemotherapie (HIPEC) erfolgte deutschlandweit elektiv an sieben Kompetenzzentren im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2014. Davon wurden 202 Patienten [12%] an der Charité Universitätsmedizin Berlin behandelt.

Von der statistischen Analyse wurden insgesamt 271 Patienten des Gesamtkollektivs ausgeschlossen. Davon war bei 220 Patienten der Primarius der Peritonealkarzinose im Ovar lokalisiert. Diese Lokalisation stellte für die explorative Analyse ein Ausschlusskriterium dar, weil im Rahmen der Genderanalyse kein Vergleich zu Männern möglich wäre. Aufgrund fehlerhafter bzw. mangelhafter Angaben wurden 42 Patienten ausgeschlossen. Zudem wurden 9 Patienten als doppelte Fälle ausgegeben und damit ausgeschlossen.

Demnach ging in die Berechnungen ein Gesamtkollektiv von insgesamt 1711 Patienten ein. Der weibliche Anteil betrug $n = 917$ [54%] und der männliche Anteil lag bei $n = 794$ [46%].

Innerhalb des Patientenkollektivs betrug das Verhältnis Männer zu Frauen 1: 1,15.

3.2. Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Peritonealkarzinose

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten betrug insgesamt 59 Jahre (Min-Max 16-91 Jahre). Frauen waren mit einem medianen Alter von 59 Jahren (Min-Max 20-91 Jahre) ein Jahr jünger, als Männer mit 60 Jahren im Median (Min-Max 16-87 Jahre). In der Altersgruppe „jung“ lag das mediane Alter der Patienten bei 50 Jahren (Min-Max 16-59 Jahre). Patienten der Altersgruppe „alt“ waren im Median 69 Jahre (Min-Max 60-91 Jahre) alt.

Ein Histogramm zur Altersverteilung aufgetrennt nach dem Geschlecht ist in *Abbildung 8* dargestellt. Das Alter der Patienten weicht von der Normalverteilung ab (Kolmogorov-Smirnov-Z: 2,1; $p = 0,000$). Die Verteilung des Alters ist über das Geschlecht gleich.

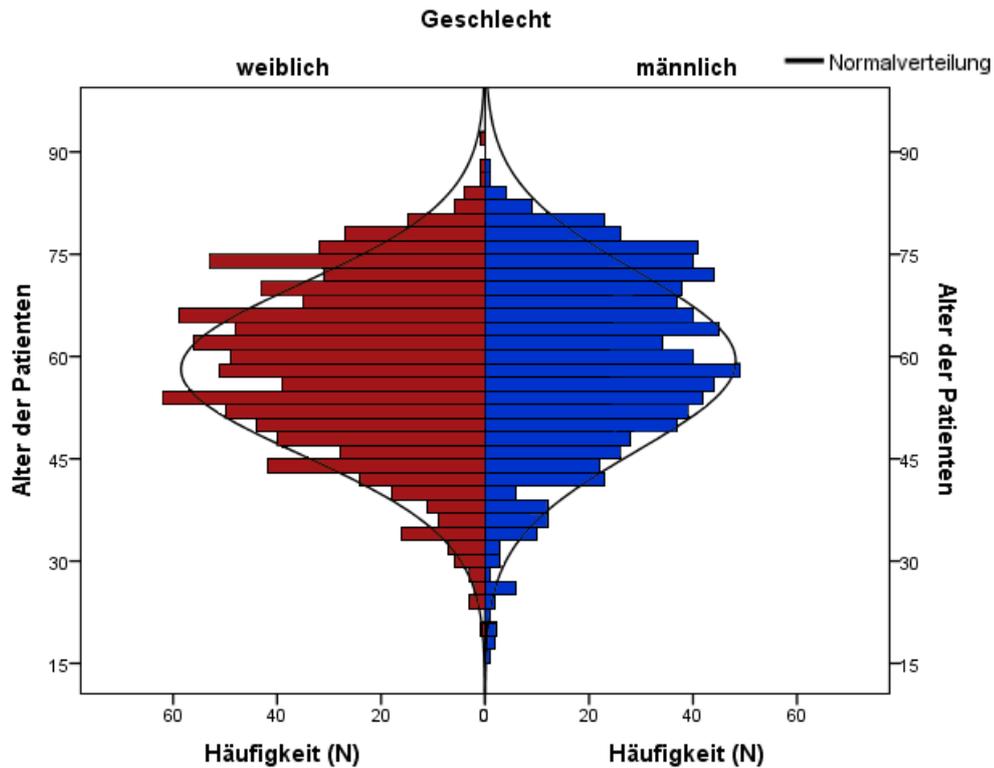


Abbildung 6: Histogramm der Altersverteilung der Patienten aufgeteilt nach dem Geschlecht mit Normalverteilungskurve.

3.3. Verteilung der Tumorentitäten der Peritonealkarzinose

Mit 506 Fällen [37%] war das Kolorektalkarzinom mit Abstand der häufigste Primärtumor einer Peritonealkarzinose. An zweiter Stelle folgte mit nahezu halber Fallzahl (259 Fällen [19%]) das Appendixkarzinom. Das Magenkarzinom schloss sich mit 218 Fällen [16%] an. Darauf folgte mit 139 Fällen [10%] das peritoneale Pseudomyxom und 122 Fällen [9%] das peritoneale Mesotheliom. Am seltensten mit 22 Fällen [2%] trat das Dünndarmkarzinom als Primarius auf. In *Abbildung 9* sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Tumorentitäten der Peritonealkarzinose in absteigender Reihenfolge für Frauen und Männer dargestellt.

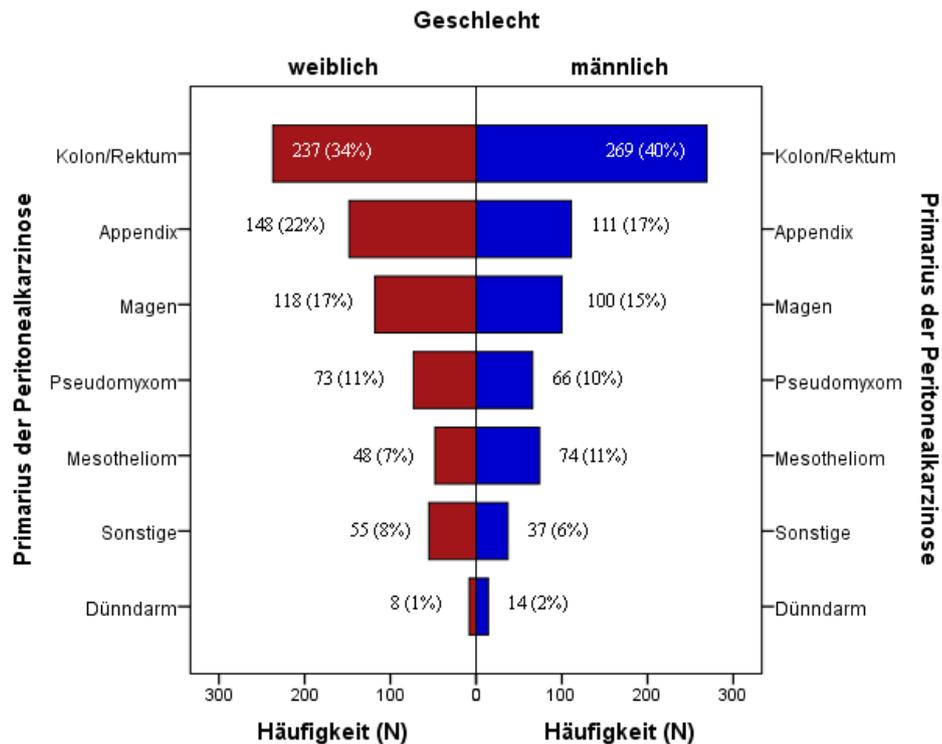


Abbildung 7: Histogramm zur Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeit der Tumorentitäten der Peritonealkarzinose aufgeteilt nach dem Geschlecht. Als „Sonstige“ bezeichnete Primärtumoren stellen u.a. Liposarkome, Melanome, Pankreaskarzinome Cancer of unknown primary (CUP) etc. dar

Zur Identifizierung von geschlechts- und altersspezifischen Unterschieden der relativen Häufigkeit der Tumorentitäten der PC, wurde eine uni- und bivariate Analyse durchgeführt. Die univariate Analyse setzte sich wahlweise aus den unabhängigen Variablen Geschlecht oder Altersgruppe (jung/alt) zusammen. Die bivariate Analyse bestand aus den unabhängigen Variablen Geschlecht und Altersgruppe (jung/alt). Die Ergebnisse der univariaten Analyse, sowie die absoluten und relativen Häufigkeiten der Tumorentitäten der PC sind *Tabelle 6* zu entnehmen.

Bei Männern liegt die relative Häufigkeit der Peritonealkarzinose vom kolorektalen Karzinom mit 40% signifikant höher, als bei Frauen mit 34% ($p = 0,000$). Dies zeigte sich sowohl in der uni- als auch in der bivariaten Analyse. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen jungen und alten Frauen bezgl. der relativen Häufigkeit einer PC kolorektaler Genese.

Tabelle 6: absolute und relative Häufigkeit der Tumorentitäten (histologisch gesicherter Primarius) aufgeteilt nach Geschlecht und Alter mit Ergebnis der univariaten Analyse (signifikant *)

„jung“ = [< 59 Lj.] / „alt“ = [> 59 Lj.] Als „Sonstige“ bezeichnete Primärtumoren stellen u.a. Liposarkome, Melanome Pankreaskarzinome Cancer of unknown primary (CUP) etc. dar

Tumorentität	N (%)	Geschlecht (%)			Signifikanz	Alter (%)		
		♀ (%)	♂ (%)			jung (%)	alt (%)	Signifikanz
Kolon/Rektum	506 (37%)	237 (34%)	269 (40%)	$p = 0,000 *$	254 (37%)	252 (38%)	$p = 0,597$	
Appendix	259 (19%)	148 (22%)	111 (17%)	$p = 0,224$	144 (21%)	115 (17%)	$p = 0,138$	
Magen	218 (16%)	118 (17%)	100 (15%)	$p = 0,885$	128 (18%)	90 (14%)	$p = 0,02 *$	
Pseudomyxom	139 (10%)	73 (11%)	66 (10%)	$p = 0,859$	65 (9%)	74 (11%)	$p = 0,289$	
Mesotheliom	122 (9%)	48 (7%)	74 (11%)	$p = 0,001 *$	51 (7%)	71 (11%)	$p = 0,038 *$	
Sonstige	92 (7%)	55 (8%)	37 (6%)	$p = 0,238$	35 (5%)	57 (9%)	$p = 0,01 *$	
Dünndarm	22 (2%)	8 (1%)	14 (2%)	$p = 0,132$	16 (2%)	6 (1%)	$p = 0,052$	
Gesamt	1358 (100%)	687 (100%)	671 (100%)		693 (100%)	665 (100%)		

Das Appendixkarzinom stellt die zweithäufigste Tumorentität einer Peritonealkarzinose dar. Hierbei konnte kein statistischer Zusammenhang bzgl. der relativen Häufigkeit und der Variable Geschlecht bzw. der Variable Alter aufgezeigt werden.

Das Magenkarzinom trat als Tumorentität in der jungen Altersgruppe mit 18% häufiger auf, als in der alten Altersgruppe mit 14% ($p = 0,02$ uni- und bivariate Analyse). Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Keine statistischen Zusammenhänge konnten zwischen der relativen Häufigkeit des peritonealen Pseudomyxoms und der Variable Geschlecht und Alter dargestellt werden.

Ein Geschlechtsunterschied zeichnete sich beim peritonealen Mesotheliom ab. Bei Männern trat mit 11% das peritoneale Mesotheliom häufiger auf als bei Frauen mit 7% ($p = 0,001$). Auch bei der Altersgruppe (jung/alt) konnte ein statistischer Zusammenhang nachgewiesen werden. In der alten Altersgruppe trat mit 11% das peritoneale Mesotheliom häufiger auf, als in der jungen Gruppe mit 7% ($p = 0,038$ uni- und bivariaten Analyse). Ein Vergleich der Odd's Ratio's zeigt, dass die Untersuchungsgruppe Geschlecht (OR: 1,8, 95%-KI: 1,3-2,7) eine höhere Odd's Ratio aufweist, als die Untersuchungsgruppe Alter (OR: 1,5, 95%-KI: 1-2,2).

Die Ergebnisse die unter der Gruppe „Sonstige“ aufgeführt sind, werden hier nicht weiter dargestellt, weil die Gruppe aus heterogenen Tumorentitäten besteht.

3.4. Vorangegangene Therapien - präoperative Chemotherapie(n) / Voroperation(en)

3.4.1. präoperative Chemotherapie(n)

In Anbetracht der Anzahl der präoperativen Chemotherapien hatten Frauen im Durchschnitt 2 präoperative Chemotherapien erhalten. Im Vergleich dazu wurden bei Männern durchschnittlich 1,6 präoperative Chemotherapien appliziert.

Am häufigsten angewandt wurde das FOLFOX Chemotherapie-Schema mit 230 Fällen [40%]. Dies zeigte sich bei Frauen und Männern in annähernd gleicher Verteilung. FOLFIRI fand bei Männern mit 35 Fällen [13%] im Vergleich zu Frauen mit 22 Fällen [8%] häufiger Anwendung. Unter den in FOLFOX/FOLFIRI subsummierten Fällen befanden sich auch Fälle bei denen FOLFOX/FOLFIRI mit monoklonalen Antikörpern (Bevacizumab, Cetuximab oder Panitumumab) kombiniert wurden.

Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin, angewandt beim Lungenkarzinom, wurde hier exemplarisch mit aufgelistet, dies dient der Beschreibung der untersuchten Stichprobe. Vereinzelt Patienten hatten zusätzlich zur Peritonealkarzinose weitere tumoröse Organmanifestationen.

In der jungen Altersgruppe wurden Patienten signifikant häufiger mit einer Chemotherapie präoperativ behandelt als Patienten der alten Altersgruppe ($p = 0,033$ uni- und bivariate Analyse). Die explorative Datenanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Frauen und Männern bezgl. der Anzahl präoperativer Chemotherapien.

In Tabelle 7 sind die angewandten präoperativen Chemotherapeutika in absoluten und relativen Häufigkeiten getrennt nach dem Geschlecht und der Altersgruppe aufgelistet.

Tabelle 7: Verteilung der absoluten und relativen Häufigkeit der präoperativen Chemotherapie-Schemata aufgeteilt nach Geschlecht und Alter - „jung“ = [< 59 Lj.] / „alt“ = [> 59 Lj.]

Untergruppe	N (%)	Geschlecht (%)		Alter (%)	
		♀ (%)	♂ (%)	jung (%)	alt (%)
Chemotherapie					
FOLFOX	230 (40%)	122 (42%)	108 (39%)	123 (40%)	107 (41%)
FOLFIRI	57 (10%)	22 (8%)	35 (13%)	26 (8%)	31 (12%)
FLOT	63 (11%)	37 (13%)	26 (9%)	40 (13%)	23 (9%)
5-FU	27 (5%)	12 (4%)	15 (5%)	8 (3%)	19 (7%)
ECX / EOX	22 (4%)	10 (3%)	12 (4%)	13 (4%)	9 (3%)
DCF	8 (1%)	5 (2%)	3 (1%)	5 (2%)	3 (1%)
ECF	19 (3%)	11 (4%)	8 (3%)	12 (4%)	7 (3%)
XELOX	28 (5%)	14 (5%)	14 (5%)	14 (5%)	14 (5%)
Pemetrexed +					
Cisplatin	29 (5%)	9 (3%)	20 (7%)	16 (5%)	13 (5%)
Sonstige	86 (15%)	51 (17%)	35 (13%)	50 (16%)	36 (14%)
Gesamt	569 (100%)	293 (100%)	276 (100%)	307 (100%)	262 (100%)

3.4.2. Anzahl Voroperationen

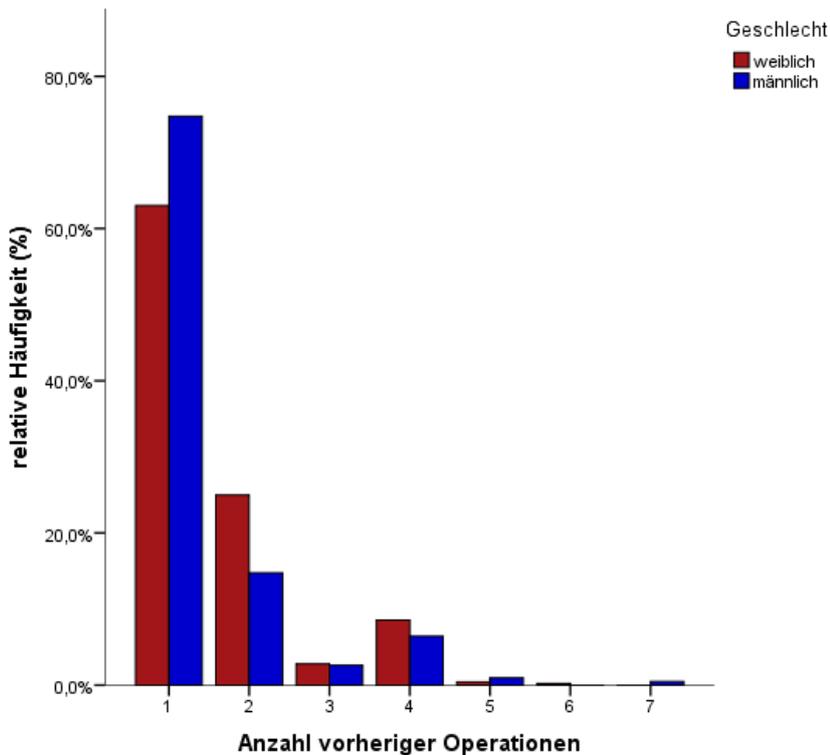


Abbildung 8: Balkendiagramm zur Darstellung der relativen Häufigkeit (%) der Voroperationen aufgeteilt nach dem Geschlecht.

Die durchschnittliche Anzahl an Voroperationen im Bereich des Abdomens/Beckens belief sich beim gesamten Patientenkollektiv auf $1,5 \pm 1$ Voroperationen. In *Abbildung 10* ist die relative Häufigkeit der Voroperationen getrennt nach Frauen und Männern dargestellt.

Eine Karzinomresektion im Bereich des Gastrointestinaltrakts war die häufigste Voroperation bei beiden Geschlechtern. Zur Analyse der Anzahl der vorherigen Operationen wurde eine uni- und bivariate (Geschlecht und Altersgruppe) durchgeführt, mit folgendem Ergebnis: Bei Frauen wurden im Vergleich zu Männern signifikant häufiger Operationen aufgrund eines Karzinoms vor CRS & HIPEC durchgeführt ($p = 0,001$). Die Analyse der Altersgruppe bezüglich der Häufigkeit von Voroperationen ergab keinen signifikanten Zusammenhang.

3.5. Operation

3.5.1. Peritoneal-Cancer-Index (PCI)

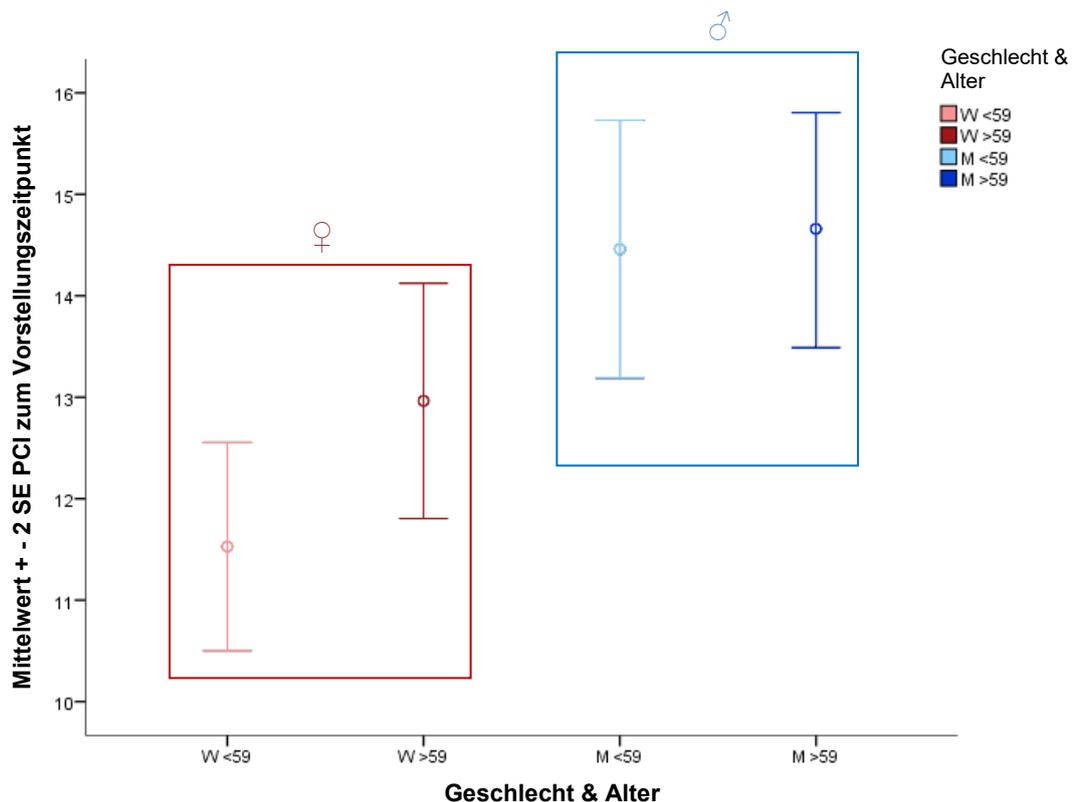


Abbildung 9: Fehlerbalkendiagramm zur Darstellung des Mittelwertes des PCI-Scores \pm Standardfehler des Mittelwertes (SE) aufgeteilt nach jungen und alten Frauen und Männern.

Im Durchschnitt lag der PCI-Score des Patientenkollektivs bei 13 ± 9 Einheiten. Bei Frauen wurde der peritoneale Tumorbefall durchschnittlich mit einem PCI von 12 ± 9 eingestuft. Bei

Männern hingegen lag der PCI-Score durchschnittlich bei 15 ± 9 . Die geschlechtsspezifische Analyse ergab, dass bei Männern signifikant höhere PCI Werte festgestellt wurden, als bei Frauen (univariat: $p = 0,000$, bivariat: $p = 0,021$). Die Altersgruppe (jung/alt) stellte keinen statistischen Einflussfaktor bezüglich des PCI Werts dar (uni- und bivariate Analyse). Kombiniert man die Altersgruppe mit dem Geschlecht, weisen alte Männer signifikant höhere PCI Werte auf, als junge Frauen ($p = 0,000$). Gleiches gilt beim Vergleich alter Männer mit alten Frauen ($p = 0,033$). Auch der Vergleich junger Männer mit jungen Frauen weist den höheren PCI Wert auf Seiten der jungen Männer nach ($p = 0,033$). In *Abbildung 11* sind die Mittelwerte inklusive Standardfehler des PCI Scores für junge und alte Frauen und Männer dargestellt.

3.5.2. Completeness of Cyto-reduction - Score (CC-Score)

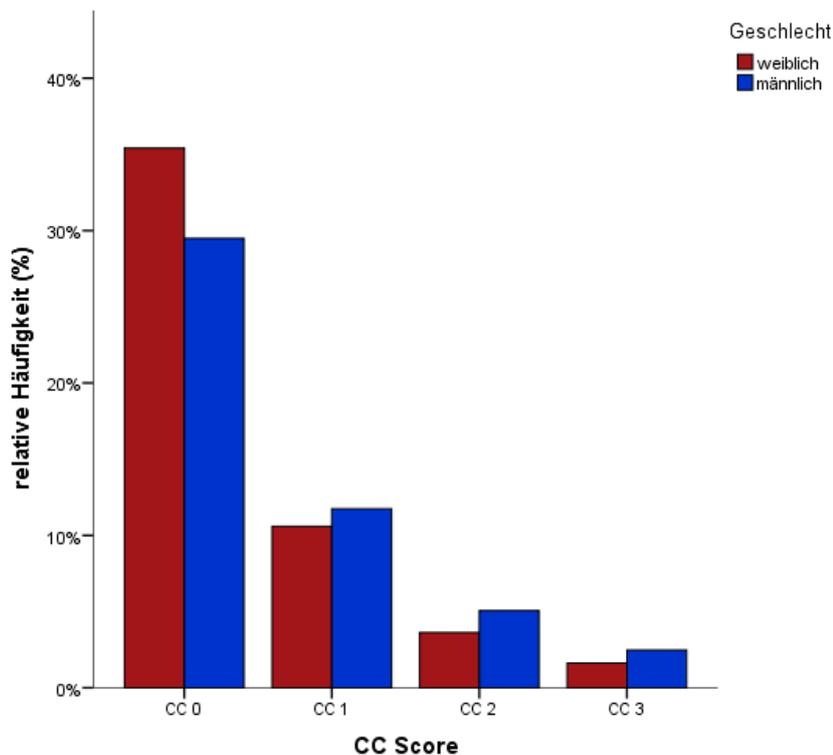


Abbildung 10: Balkendiagramm zur Darstellung der relativen Häufigkeit (%) des CC-Scores aufgeteilt nach dem Geschlecht.

Der durchschnittliche CC-Score beim vorliegenden Gesamtkollektiv lag bei $0,5 \pm 0,8$ Einheiten. Mehr als 75% aller Patienten konnte $CC = 0/1$ reseziert werden (siehe *Tabelle 8*).

Mit einer Signifikanz von $p = 0,002$ (univariat) hatten Frauen niedrigere CC-Scores als Männer. Die bivariate Analyse bestehend aus der Altersgruppe und dem Geschlecht zeigte hier denselben Einfluss des Geschlechts auf den CC-Score ($p = 0,012$). Sie konnten häufiger potentiell kurativ

operiert werden. Für die Altersgruppe ließ sich kein statistischer Zusammenhang zum CC-Score nachweisen. In der kombinierten Analyse bestehend aus dem Geschlecht und der Altersgruppe (jung/alt) stellte sich dar, dass junge Frauen signifikant niedrigere CC-Scores erzielten, als junge Männer ($p = 0,012$). Beim Vergleich alter Frauen und alter Männer zeigte sich dieser Unterschied nicht.

Tabelle 8: Verteilung der absoluten und relativen Häufigkeit des CC-Scores aufgeteilt nach Geschlecht und Alter - „jung“ = [< 59 Lj.] / „alt“ = [> 59 Lj.]

Untergruppe CC-Score	N (%)	Geschlecht (%)		Alter (%)	
		♀ (%)	♂ (%)	jung (%)	alt (%)
CC 0	680 (65%)	371 (69%)	309 (60%)	339 (65%)	341 (65%)
CC 1	234 (22%)	111 (21%)	123 (24%)	116 (22%)	118 (22%)
CC 2	91 (9%)	38 (7%)	53 (10%)	46 (9%)	45 (9%)
CC 3	43 (4%)	17 (3%)	26 (5%)	21 (4%)	22 (4%)
Gesamt	1048 (100%)	537 (100%)	511 (100%)	522 (100%)	526 (100%)

3.5.3. Dauer der Operation

Die durchschnittliche Operationszeit (Schnitt/Naht-Zeit) lag bei 417 ± 181 Minuten (Median 390 (32-1200) Minuten). Ein statistischer Unterschied zwischen der Schnitt/Naht-Zeit bei Frauen und Männern ist nicht vorhanden. Frauen wurden im Durchschnitt 413 ± 175 Minuten und Männer 422 ± 188 Minuten operiert. Ebenfalls ließ sich kein statistischer Unterschied hinsichtlich der Altersgruppe (jung/alt) darstellen. In der kombinierten Analyse aus Geschlecht und Altersgruppe stellte sich heraus, dass junge Männer signifikant kürzer operiert wurden als alte Männer ($p = 0,015$).

3.5.4. HIPEC

In 606 Fällen [52%] wurde eine HIPEC direkt im Anschluss an die Zytoreduktion durchgeführt (einzeitig). Eine zweizeitige HIPEC wurde bei 558 Patienten [48%] durchgeführt.

In der Mehrzahl der Fälle kam die geschlossen-abdominelle Technik zum Einsatz mit 1055 Fällen [62%]. Die Technik des offen-abdominellen Verfahrens wurde in insgesamt 633 Fällen [38%] angewandt (siehe *Tabelle 9*). Die HIPEC-Technik im offenen oder geschlossenen Verfahren hat jeweils Vor- und Nachteile (siehe *Abschnitt 2.2.4./5.*).

Es besteht kein statistischer Zusammenhang zwischen den unabhängigen Variablen Geschlecht und Altersgruppe (jung/alt) und der HIPEC Form bzw. Technik.

Tabelle 9: Verteilung der absoluten und relativen Häufigkeiten der HIPEC Form und Technik aufgeteilt nach Geschlecht und Alter („jung“ = [< 59 Lj.] / „alt“ = [> 59 Lj.])

Untergruppe	N (%)	Geschlecht (%)		Alter (%)	
		♀ (%)	♂ (%)	jung (%)	alt (%)
HIPEC Form/Technik					
primäre HIPEC	606 (52%)	304 (50%)	302 (54%)	306 (51%)	300 (54%)
sekundäre HIPEC	558 (48%)	300 (50%)	258 (46%)	299 (49%)	259 (46%)
HIPEC-Technik					
(offen)	633 (38%)	357 (39%)	276 (35%)	313 (36%)	504 (61%)
HIPEC-Technik					
(geschlossen)	1055 (62%)	548 (61%)	507 (65%)	551 (64%)	320 (39%)

Die Temperatur bei Verabreichung der HIPEC betrug durchschnittlich bei Frauen und Männern $42 \pm 1,3^{\circ}\text{C}$ (Median 42 (29-44) $^{\circ}\text{C}$).

Die Applikationsdauer der HIPEC lag durchschnittlich bei $62 \pm 25,3$ Minuten (60 (15-260) Minuten). Die explorative Datenanalyse der HIPEC Temperatur/Zeit bezüglich Alters- bzw. Geschlechtsunterschiede zeigte keine signifikanten Unterschiede.

3.5.5. Verweildauer im Krankenhaus

Die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus lag bei 24 ± 18 Tagen, (Median 18 (1-217) Tage). Alte Patienten verweilten signifikant länger im Krankenhaus, als junge Patienten ($p < 0,001$ uni- und bivariate Analyse). Die unabhängige Variable Geschlecht zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Verweildauer. Kombiniert man jedoch die Altersgruppe mit dem Geschlecht, stellte sich dar, dass junge Frauen einen signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalt hatten, als junge Männer ($p = 0,019$). Dieser Zusammenhang zeigte sich nicht beim Vergleich alter Frauen und Männer.

3.6. Postoperative Komplikationen

Im folgenden Abschnitt geht es um die postoperativen Komplikationen, die innerhalb des Krankenhausaufenthaltes auftraten. Dazu gehören, tiefe Venenthrombose, Pankreatitis,

Wundheilungsstörung, Fistel, Anastomosensuffizienz, hämatologische Komplikation, Reoperation und sonstige Komplikationen.

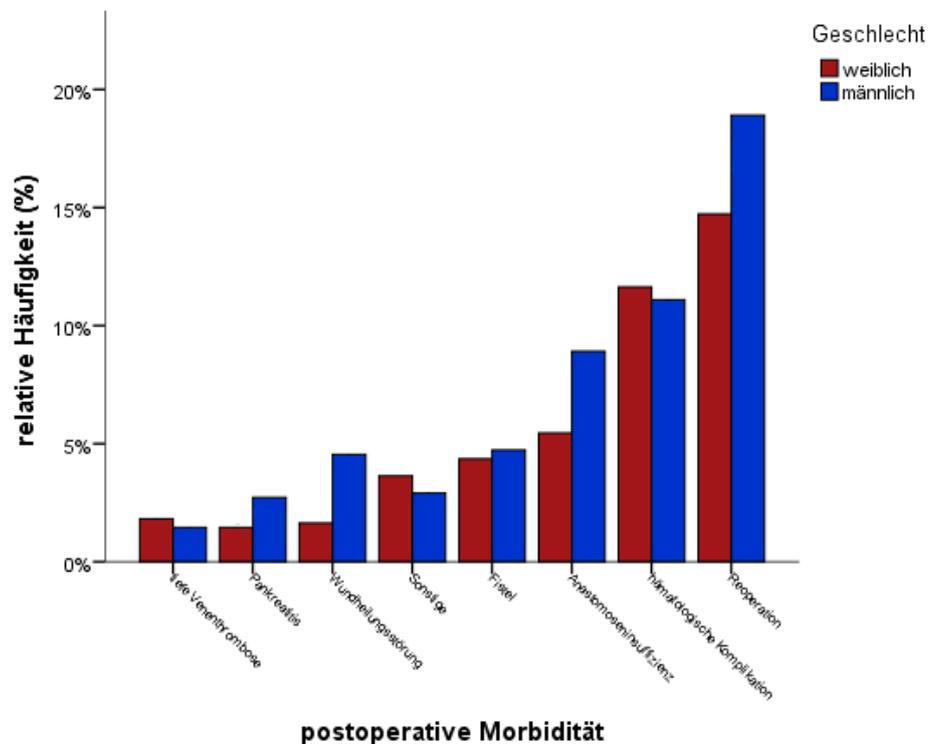


Abbildung 11: Balkendiagramm zur Darstellung der relativen Häufigkeit (%) der postoperativen Morbiditäten aufgeteilt nach dem Geschlecht.

Im Rahmen des postoperativen Krankenhausaufenthalts kam es bei insgesamt 320 Fällen [19%] zu einer oder mehreren der untersuchten Komplikation(en) (siehe *Abbildung 13 & Tabelle 10*). Bei Frauen traten in 153 Fällen [17%] Komplikationen auf, bei Männern waren es 167 Fälle [20%].

Betrachtet man die Gruppe der Gesamtfälle mit Ereignis, so kam es im Durchschnitt zu $1,9 \pm 0,9$ Komplikationen pro Fall. Die Gesamtzahl der untersuchten Komplikationen belief sich auf 550 Ereignisse. Davon betrafen 246 Ereignisse die Frauen und 304 Ereignisse die Männer.

Tabelle 10: Verteilung der absoluten und relativen Häufigkeiten der postoperativen Komplikationen aufgeteilt nach Geschlecht und Alter mit Ergebnis der univariaten Analyse (signifikant *)
 „jung“ = [< 59 Lj.] / „alt“ = [> 59 Lj.]

Untergruppe	N (%)	Geschlecht (%)			Signifikanz	Alter (%)		
		♀ (%)	♂ (%)			jung (%)	alt (%)	Signifikanz
tiefe Venenthrombose	18 (2%)	10 (2%)	8 (1%)	p = 0,813	9 (2%)	9 (2%)	p = 1,000	
Pankreatitis	23 (2%)	8 (1%)	15 (3%)	p = 0,146	12 (2%)	11 (2%)	p = 0,837	
Wundheilungsstörung	34 (3%)	9 (2%)	25 (4%)	p = 0,005 *	12 (2%)	22 (4%)	p = 0,116	
Fistel	50 (4%)	24 (4%)	26 (4%)	p = 0,774	23 (4%)	27 (5%)	p = 0,665	
Anastomoseninsuffizienz	79 (7%)	30 (5%)	49 (8%)	p = 0,027 *	42 (7%)	37 (6%)	p = 0,562	
hämatologische Komplikation	125 (10%)	64 (11%)	61 (10%)	p = 0,850	59 (10%)	66 (11%)	p = 0,571	
Reoperation	185 (15%)	81 (13%)	104 (17%)	p = 0,066	90 (15%)	95 (16%)	p = 0,749	
Sonstige	36 (3%)	20 (3%)	16 (3%)	p = 0,254	16 (3%)	20 (3%)	p = 0,453	
Gesamt (gültige Fälle)	1205 (100%)	605 (100%)	600 (100%)		602 (100%)	603(100%)		

3.6.1. Pankreatitis

Bei insgesamt 23 Fällen [2%] wurde der postoperative Verlauf durch die Komplikation Pankreatitis erschwert. In Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv sind dies 0,02%.

Bei Männern wurde mit 15 Fällen [3%] fast doppelt so häufig eine Pankreatitis diagnostiziert im Vergleich zu Frauen mit 8 Fällen [1%]. In der univariaten Analyse stellte sich kein statistischer Zusammenhang zwischen der Komplikation Pankreatitis und dem Geschlecht bzw. der Altersgruppe (jung/alt) dar.

Hierbei ist hinzuzufügen, dass bei Männern im Vergleich zu Frauen signifikant häufiger das Pankreas teilreseziert wurde ($p = 0,013$). Eine multivariate Analyse der Komplikation Pankreatitis setzte sich zusammen aus den Faktoren Geschlecht, Altersgruppe und Pankreasteilresektion. Sowohl in der vorwärts, als auch in der rückwärts Methode der logistischen Regression stellte die Pankreasteilresektion einen signifikanten Risikofaktor für die Komplikation Pankreatitis dar (OR: 3,4, 95%-KI:1,1-10,2 $p = 0,03$). Alle anderen Faktoren der multivariaten Analyse stellten keinen signifikanten Einflussfaktor auf die postoperative Komplikation Pankreatitis dar.

3.6.2. Wundheilungsstörung

Wundheilungsstörungen traten in 34 Fällen [3%] auf. Bezogen auf alle Patienten ergab dies 3%. Bei Männern traten mit 25 Fällen [4%] häufiger Störungen der Wundheilung auf, als bei Frauen mit 9 Fällen [2%]. Die statistische Analyse auf Geschlechtsunterschiede ergab, dass bei Männern im unmittelbaren postoperativen Verlauf signifikant häufiger Störungen der Wundheilung auftraten, als bei Frauen (univariat: $p = 0,005$).

Kombiniert man jene Analyse mit der Altersgruppe (jung/alt), so ergab sich, dass alte Männer signifikant häufiger Wundheilungsstörungen hatten, im Vergleich zu jungen Frauen ($p = 0,002$) und im Vergleich zu alten Frauen ($p = 0,049$). Die Analyse der Altersgruppe (jung/alt) unabhängig vom Geschlecht ergab keine signifikanten Unterschiede.

Eine multivariate Analyse zur Suche nach Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen setzte sich zusammen aus den Faktoren Geschlecht, Altersgruppe, vorherige Operation, HIPEC Medikament: Cisplatin, Oxaliplatin, Doxorubicin, Mitomycin C, HIPEC Technik/Form.

Sowohl in der vorwärts, als auch in der rückwärts Methode der logistischen Regression stellte das Geschlecht einen signifikanten Einflussfaktor dar. Männer hatten ein 3,3 fach erhöhtes Risiko gegenüber Frauen für die postoperative Morbidität Wundheilungsstörung (OR: 3,3, 95%-KI: 1,4-7,3 $p = 0,004$). Alle anderen Faktoren in der multivariaten Analyse stellten keinen signifikanten Einflussfaktor auf die postoperative Morbidität Wundheilungsstörung dar.

3.6.3. Anastomoseninsuffizienz

Die Komplikation Anastomoseninsuffizienz trat in 79 Fällen [7%] auf. In Bezug auf das Gesamtkollektiv sind dies 6,5%.

Mit 49 Fällen [8%] kam es bei Männern am häufigsten zu einer Anastomoseninsuffizienz. Bei Frauen waren es im Vergleich 30 Fälle [5%].

In der Geschlechteranalyse zeigte sich, dass bei Männern signifikant häufiger eine Anastomoseninsuffizienz auftrat, im Vergleich zu Frauen (univariat: $p = 0,027$). Für die Altersgruppe (jung/alt) ließ sich kein statistischer Zusammenhang in Bezug auf diese Komplikation nachweisen.

Hinzuzufügen ist an dieser Stelle, dass kein statistischer Unterschied in der Häufigkeit der Anlage von Anastomosen zwischen Frauen und Männern ($p = 0,18$) oder der Altersgruppe ($p = 0,14$) bestand. Zudem lässt sich das höhere Risiko für Anastomoseninsuffizienzen bei Männern nicht mit der höheren relativen Häufigkeit für Kolorektalkarzinome erklären.

In einer multivariaten Analyse bzgl. der Anastomoseninsuffizienz bestehend aus den Faktoren Geschlecht, Altersgruppe, vorherige Operation, HIPEC Medikament: Cisplatin, Oxaliplatin, Doxorubicin, Mitomycin C, HIPEC Technik/Form zeigte sich ein statistischer Zusammenhang. Sowohl in der vorwärts, als auch in der rückwärts Methode der logistischen Regression stellten das Geschlecht und die HIPEC Technik signifikante Einflussfaktoren dar. Männer haben ein 1,7-fach erhöhtes Risiko gegenüber Frauen für die Ausprägung einer Anastomoseninsuffizienz (OR: 1,7, 95%-KI: 1,1-2,7 $p = 0,03$). Der zweite Einflussfaktor stellt die Art der HIPEC Technik dar. Bei der geschlossen-abdominalen Technik besteht ein 2,1-fach höheres Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz im Vergleich zur offen-abdominalen Technik (OR: 2,1, 95%-KI: 1,1-3,8 $p = 0,016$). Alle anderen Faktoren in der multivariaten Analyse stellten keinen signifikanten Einflussfaktor auf die postoperative Morbidität Anastomoseninsuffizienz.

3.6.4. Reoperation

In insgesamt 125 Fällen [15%] wurde während des stationären Krankenhausaufenthaltes eine Reoperation durchgeführt. In Bezug auf das Gesamtkollektiv sind dies 10%. Bei Frauen erfolgte dies bei 81 Fällen [13%], bei Männern bei 104 Fällen [17%]. Die statistische Analyse auf Geschlechtsunterschiede ergab, dass Männer tendenziell häufiger erneut operiert wurden mussten im Vergleich zu Frauen ($p = 0,058$).

Eine multivariate Analyse auf Risikofaktoren für eine Reoperation setzte sich zusammen aus den Faktoren Geschlecht, Altersgruppe, Komplikation Wundheilungsstörung oder Anastomoseninsuffizienz. Sowohl in der vorwärts, als auch in der rückwärts Methode der logistischen Regression war das Risiko einer Reoperation durch die Faktoren Anastomoseninsuffizienz (OR: 1,7, 95%-KI: 1,1-2,7 $p < 0,001$) und Wundheilungsstörung (OR: 3,3, 95%-KI: 1,4-7,3 $p < 0,001$) signifikant erhöht. Alle anderen Faktoren in der multivariaten Analyse stellten keinen signifikanten Einflussfaktor für eine Reoperation dar.

3.6.5. Odd's Ratio - postoperative Komplikationen

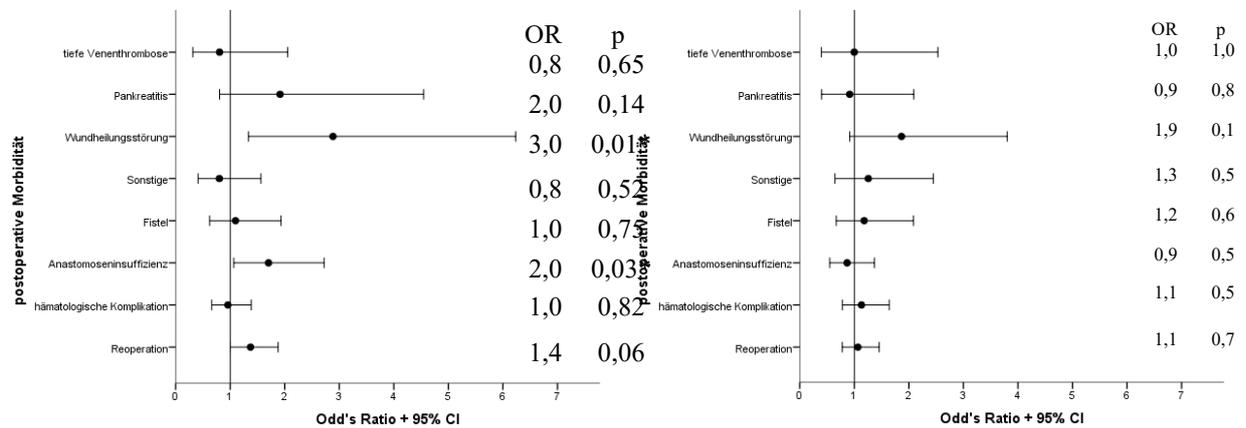


Abbildung 12 und 13: Forestplot zur Darstellung der Odd's Ratio der postoperativen Morbiditäten mit 95%-Konfidenzintervall (CI) aufgeteilt nach dem Geschlecht (Abb.14) und nach der Altersgruppe (Abb.15).

Für alle untersuchten postoperativen Komplikationen wurden Odd's Ratio Werte berechnet. Diese sind in *Abbildung 14* im Geschlechtervergleich und in *Abbildung 15* im Altersgruppenvergleich wiedergegeben.

Die Analyse der Odd's Ratio Werte ergab folgende Ergebnisse:

Das Risiko während des postoperativen Krankenhausaufenthalts Wundheilungsstörungen zu entwickeln, ist bei Männern im Vergleich zu Frauen dreimal so hoch (OR: 3, p = 0,01).

Betrachtet man die Odd's Ratio Werte für die Komplikation Anastomoseninsuffizienz, so zeigt sich, dass Männer im Vergleich zu Frauen ein doppelt so hohes Risiko für die Komplikation Anastomoseninsuffizienz haben (OR: 2, p = 0,03).

Mit einer Odd's Ratio von 1,4, liegt das Risiko einer erneuten Operation während des postoperativen Krankenhausaufenthalts bei Männern tendenziell höher als bei Frauen (p = 0,06).

3.7. Postoperative Überlebenszeit nach Kaplan-Meier

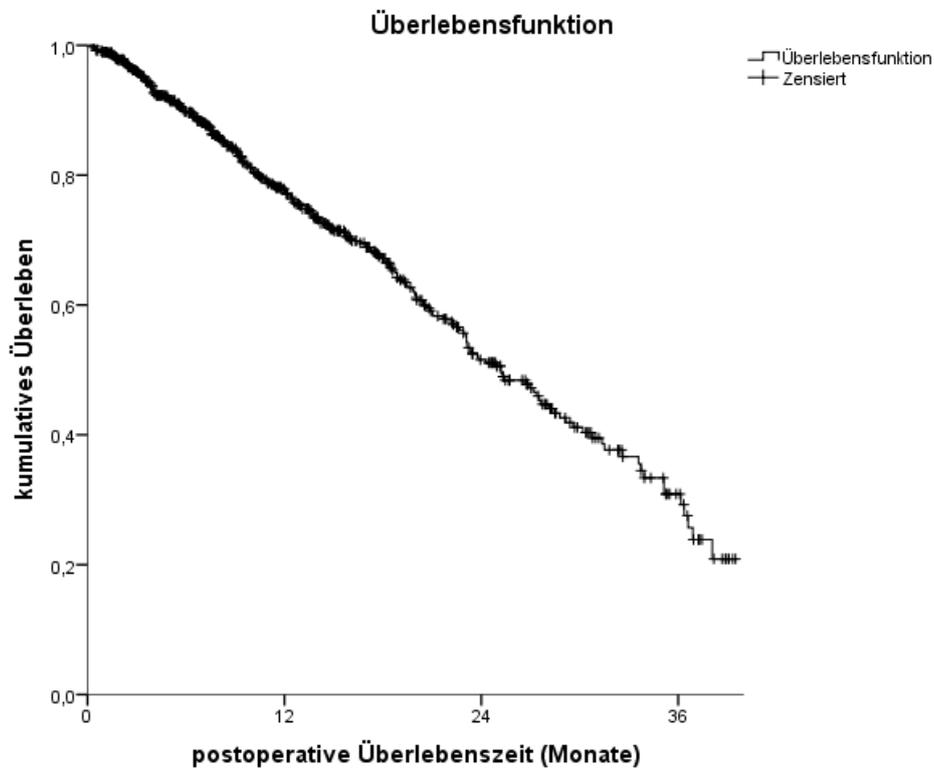


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der postoperativen Überlebenszeit (Monate) des gesamten Patientenkollektivs.

Mittels der Kaplan-Meier Methode wurde das Überleben des gesamten Patientenkollektivs berechnet. Der graphische Verlauf ist in *Abbildung 16* ersichtlich.

Bei einem Follow-Up Zeitraum von durchschnittlich 13 ± 9 Monaten ergab sich Folgendes: Die geschätzten Werte der Überlebensrate aller eingeschlossenen Patienten, unabhängig von den verschiedenen Tumorentitäten, lagen bei 78% nach einem Jahr, bei 52% nach zwei Jahren und bei 31% nach drei Jahren.

Die postoperative Überlebenszeit aller Patienten betrug im Median 25,2 Monate mit einem 95%-Konfidenzintervall von 22,7 - 27,7 Monaten.

Zum Zeitpunkt der Analyse im Juli 2014 lag die Gesamtmortalität bei 257 Fällen [33%], diese teilt sich auf in 117 Frauen [29%] und 140 Männer [38%]. Ein Vergleich zwischen der Altersgruppe (jung/alt) ergab, dass 107 Fälle [28%] in der jungen Gruppe und 150 Fälle [38%] in der alten Gruppe verstarben.

3.7.1. Postoperative Überlebenszeit nach Kaplan-Meier - Geschlecht

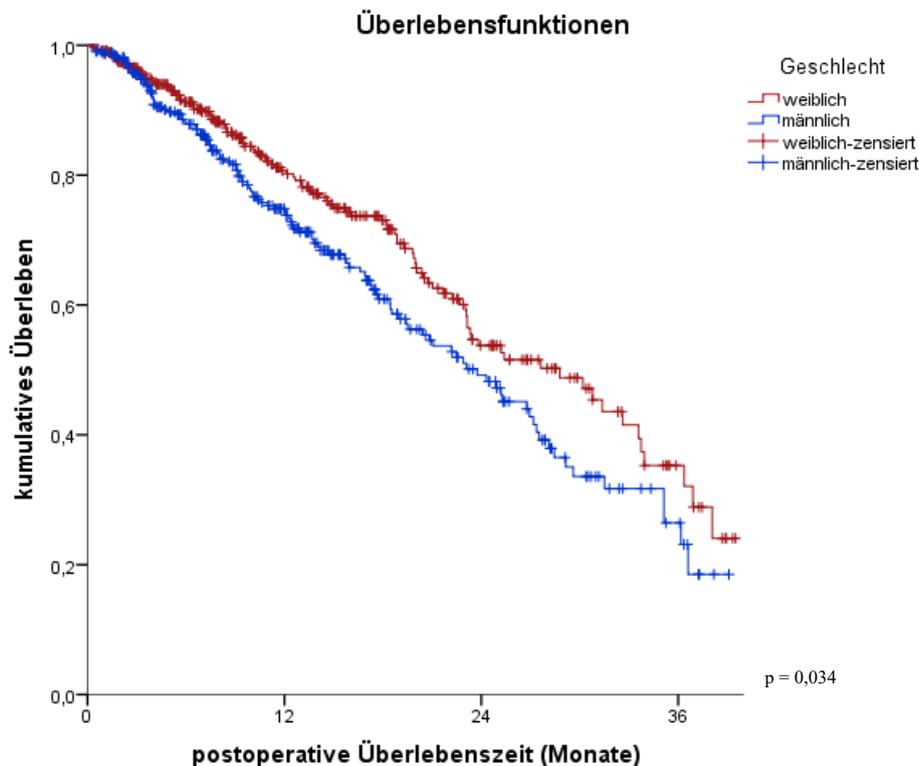


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der postoperativen Überlebenszeit (Monate) aufgeteilt nach dem Geschlecht.

Das geschätzte Überleben aller Frauen, unabhängig von den verschiedenen Tumorentitäten, lag bei 80% nach einem Jahr, bei 54% nach zwei Jahren und bei 35% nach drei Jahren.

Im Vergleich dazu lag die geschätzte Überlebensrate bei Männern mindestens 5%-Punkte unter denen der Frauen, also bei 75% im 1. Jahr, bei 49% im 2. Jahr und bei 27% im 3. Jahr.

Die postoperativen Überlebenszeit getrennt nach Frauen und Männern ist in *Abbildung 17* anhand der Kaplan-Meier Methode dargestellt.

Mittels log-Rank Test wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit von Frauen und Männern analysiert. Ergebnis war, dass Frauen eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Männer aufwiesen ($p = 0,034$). Das mediane Überleben betrug bei Frauen 28,8 Monate (95%-KI: 23 - 34,5 Monate). Im Vergleich liegt die mediane Überlebenszeit bei Männern bei 23,8 Monaten mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 19,4 - 28,1 Monaten.

3.7.2. Postoperative Überlebenszeit nach Kaplan-Meier - Altersgruppe

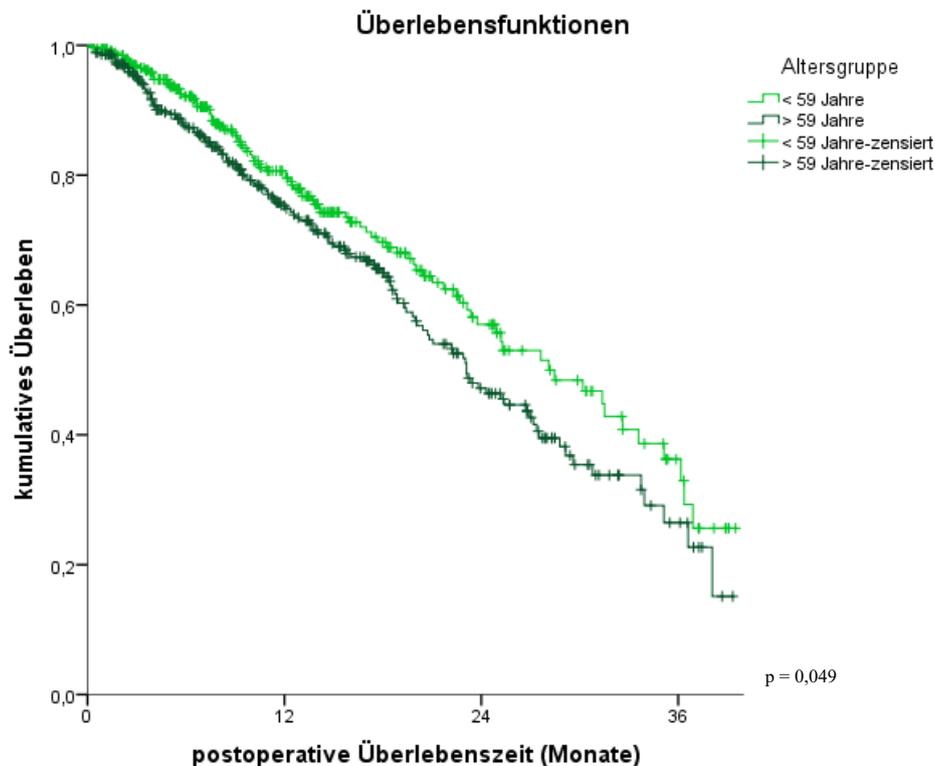


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der postoperativen Überlebenszeit (Monate) aufgeteilt nach der Altersgruppe.

Für die Altersgruppe (jung/alt) unabhängig vom Geschlecht wurde ebenfalls eine Analyse der postoperativen Überlebenszeit nach Kaplan-Meier durchgeführt (siehe *Abbildung 18*).

Betrachtet man die alte Gruppe, so zeigte sich im 1. Jahr eine Überlebensrate von 75%, im 2. Jahr von 47% und im 3. Jahr von 26%.

In der jungen Gruppe lagen die geschätzten Werte der Überlebensrate mindestens 5%-Punkte über denen der alten Gruppe, nämlich bei 80% nach einem Jahr, bei 53% nach zwei Jahren und bei 36% nach drei Jahren.

Eine Analyse der geschätzten Werte des Überlebens in der Altersgruppe (jung/alt) ergab, dass die junge Gruppe eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit hatte im Vergleich zur alten Gruppe ($p = 0,049$).

Das mediane Überleben lag in der alten Gruppe bei 28,1 Monate mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 19,9 - 26,3 Monate. In der jungen Gruppe wurde im Vergleich dazu eine mediane Überlebenszeit von 28,1 Monaten (95%-KI: 22,6 - 33,6 Monate) erzielt.

3.7.3. Postoperative Überlebenszeit nach Kaplan-Meier - Geschlecht&Alter

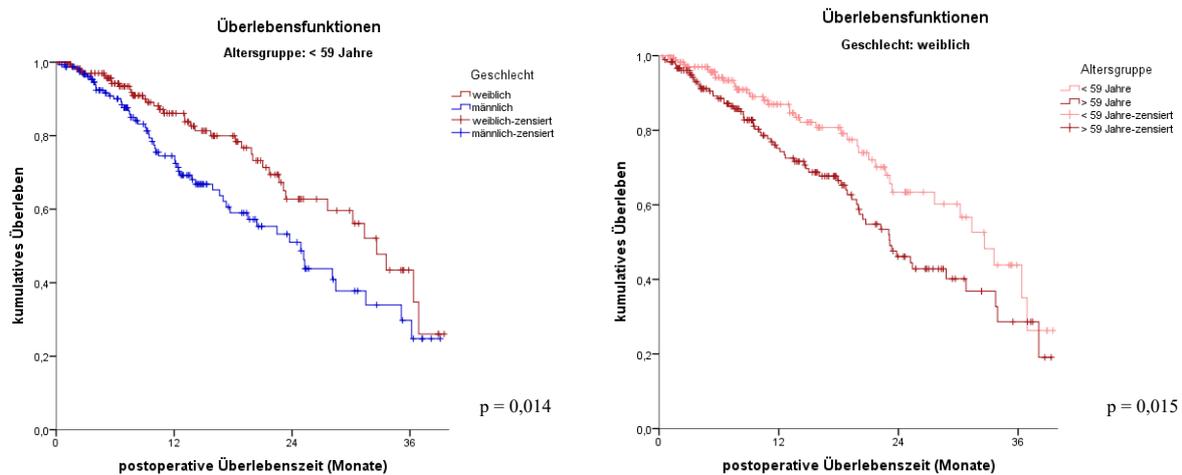


Abbildung 17 und 18: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der postoperativen Überlebenszeit (Monate) aufgeteilt nach jungen Frauen und Männern (Abb.19) und nach jungen und alten Frauen (Abb.20).

Für einen Vergleich von jungen und alten Frauen und Männer untereinander wurden ebenfalls Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier durchgeführt. In *Abbildung 19* ist der graphische Verlauf für junge Frauen und Männer in *Abbildung 20* der für junge und alte Frauen ersichtlich. Die zugrunde liegenden Daten können *Tabelle 11* entnommen werden.

In der Überlebensanalyse mittels log-Rank Test, konnte beim Vergleich junger Frauen und Männer Folgendes nachgewiesen werden: junge Frauen hatten eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als junge Männer ($p = 0,014$). Beim Vergleich der postoperativen Überlebenszeit junger und alter Frauen, hatten auch hier die jungen Frauen den Überlebensvorteil ($p = 0,015$). Ein Vergleich junger und alter Männer ergab keinen statistischen Unterschied.

Die höchste Überlebenszeit ist mit 32,6 Monaten im Median (95%-KI: 28,4 - 36,8 Monaten) den jungen Frauen zu zuordnen. Alte Männer erreichten mit einem medianen Überleben von 22,9 Monaten mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 16 - 29,8 Monaten die niedrigste Überlebenszeit.

Tabelle 11: geschätzte Werte für das Überleben aufgeteilt nach Geschlecht und Alter

Geschlecht & Alter	Median	95%-Konfidenzintervall			1JÜR	2JÜR	3JÜR
		Untere Grenze	Obere Grenze				
♀ < 59	32,6	28,4	36,8	87%	63%	44%	
♀ > 59	23,1	18,9	27,3	75%	46%	24%	
♂ < 59	24,9	19,8	30,0	74%	51%	23%	
♂ > 59	22,9	16,0	29,8	75%	48%	29%	
Gesamt	25,2	22,7	27,7	78%	52%	31%	

3.7.4. Postoperative Überlebensfunktion - multivariate Analyse

Die postoperative Überlebensfunktion wurde mittels multivariater Analyse auf folgende Einflussfaktoren überprüft: Geschlecht, Altersgruppe, Wundheilungsstörungen, Anastomoseninsuffizienz, Pankreatitis, Reoperation, CC-Gruppe (CC0/1 vs. CC2/3) und PCI-Gruppe (<12 / >12). Im Cox-Regressionsmodell stellte sich sowohl in der vorwärts, als auch in der rückwärts Methode ein signifikanter Einfluss durch die Faktoren CC-Gruppe und Anastomoseninsuffizienz dar. Konnte keine kurative Resektion (CC0/1) durchgeführt werden, bestand ein erhöhtes Risiko für eine kürzere Überlebenszeit Hazard Ratio (HR: 2,4, 95%-KI: 1,7-3,6 $p < 0,001$). Ebenfalls stellte eine Anastomoseninsuffizienz im postoperativen Verlauf ein 2,2-fach erhöhtes Risiko für vorzeitige Mortalität dar (HR: 2,2, 95%-KI: 1,4-3,5 $p = 0,001$). Männer hatten im Vergleich zu Frauen ein 1,3-fach erhöhtes Risiko für eine kürzere Überlebenszeit, dies war in der multivariaten Analyse aber nicht signifikant (HR: 1,3, 95%-KI: 1,4-3,5 $p = 0,089$). Alle anderen Variablen stellten in der multivariaten Analyse keine signifikanten Einflussfaktoren auf die postoperative Überlebenszeit.

3.8. Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier - Tumorentitäten der PC

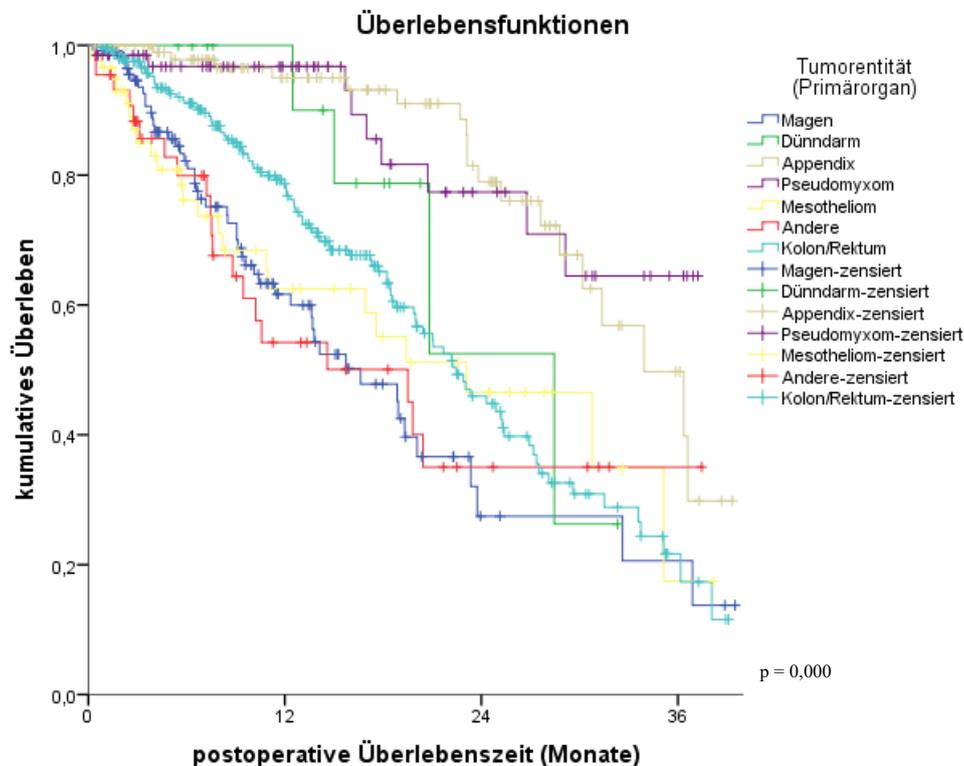


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der postoperativen Überlebenszeit (Monate) des gesamten Patientenkollektivs aufgeteilt nach den Tumorentitäten der PC.

Unabhängig von den Testgruppen Geschlecht und Altersgruppe (jung/alt) wurde eine Analyse des postoperativen Überlebens nach Kaplan-Meier aufgetrennt für die einzelnen Tumorentitäten der PC durchgeführt (siehe *Abbildung 21*).

Die kürzeste mediane Überlebenszeit mit 16,6 Monaten (95%-KI: 12-21,3 Monate) war der Peritonealkarzinose beim Magenkarzinom zu zuschreiben. Im unteren Mittelfeld lag die PC beim Kolorektalkarzinom mit einer geschätzten Überlebenszeit von 22,5 Monaten im Median (95%-KI: 19,4-25,6). Die Auswertung der Überlebenswerte des Dünndarmkarzinoms war beschränkt durch eine geringe Fallzahl von $n = 22$. Die höchste mediane Überlebenserwartung wurde mit dem Appendixkarzinom als Primarius erreicht, 33,9 Monate (95%-KI: 27,7-40,1 Monate).

Eine Analyse der postoperativen Überlebenswahrscheinlichkeit auf Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorentitäten der PC ergab ein höchst signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$).

Die geschätzten Werte für das mediane Überleben (siehe *Tabelle 12*) ergaben folgende Reihenfolge (aufgelistet von niedriger bis hoher Überlebenszeit).

[Magen] < [Sonstige] < [peritoneales Mesotheliom] < [Kolon/Rektum] < [Dünndarm] < [Pseudomyxoma peritonei] < [Appendix]

Insgesamt dient diese Darstellung der Übersicht, nachfolgend werden Geschlechtsunterschiede bei jeweils einer Tumorentität betrachtet. Die Überlebensanalysen der Patienten mit Appendixkarzinom und Pseudomyxoma peritonei als Primarius der Peritonealkarzinose ergaben keine signifikanten Unterschiede in den Untersuchungsgruppen: Geschlecht, Altersgruppe und der Kombination aus Geschlecht & Alter. Die Tumorentitäten Dünndarmkarzinom und Sonstige stellen eine zu kleine bzw. heterogene Untersuchungsgruppe für die Überlebensanalyse dar.

Tabelle 12: geschätzte Werte für das Überleben aufgeteilt nach dem Primärorgan der Peritonealkarzinose

Primärorgan	Median	95%-Konfidenzintervall		1JÜR	2JÜR	3JÜR
		Untere Grenze	Obere Grenze			
Magen	16,6	12,0	21,3	62%	28%	21%
Sonstige	19,5	9,5	29,5	54%	35%	35%
Kolon/Rektum	22,5	19,4	25,6	78%	46%	22%
Mesotheliom	23,1	11,7	34,5	62%	46%	18%
Dünndarm	28,5	17,5	39,4	100%	53%	n.a.
Pseudomyxom	31,1	27,7	34,5	97%	77%	64%
Appendix	33,9	27,7	40,1	95%	80%	50%
Gesamt	25,2	22,7	27,7	78%	52%	31%

3.8.1. Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier - Geschlecht vs. PC bei Magenkarzinom

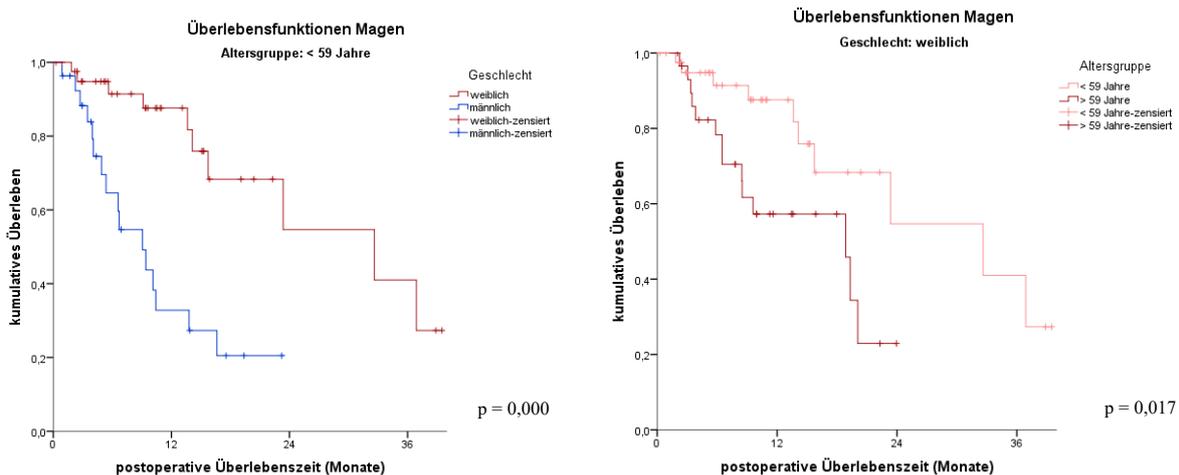


Abbildung 20 und 21: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der postoperativen Überlebenszeit (Monate) beim Magenkarzinom als Primarius der Peritonealkarzinose aufgeteilt nach jungen Frauen und Männern (Abb.22) und nach jungen und alten Frauen (Abb.23).

Eine Vergleichsanalyse der postoperativen Überlebenszeit wurde bei jungen Frauen und Männern mit PC beim Magenkarzinom durchgeführt. Im Median betrug das Überleben junger Männer mit PC beim Magenkarzinom 9,1 Monaten (95%-KI: 5,3-12,9 Monate). Im Vergleich

dazu war das Überleben junger Frauen mehr als dreimal so hoch. Das mediane Überleben belief sich bei ihnen auf 32,6 Monaten (95%-KI:12,8-52,4 Monate). In *Abbildung 22* ist die Überlebenserwartung junger Frauen und junger Männer mit PC beim Magenkarzinom nach Kaplan-Meier dargestellt. Der log-Rank Test auf statistische Unterschiede zeigte, dass junge Frauen mit PC beim Magenkarzinom eine signifikant längere Überlebenserwartung hatten im Vergleich zu jungen Männern ($p < 0,001$). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen alten Frauen und Männern bezgl. der Überlebenswahrscheinlichkeit bei der PC beim Magenkarzinom.

Des Weiteren wurde eine Überlebensanalyse junger und alter Frauen mit PC beim Magenkarzinom durchgeführt. Die mediane Überlebenszeit bei alten Frauen betrug 18,6 Monate mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 8,1-29,6 Monate. Die Überlebenszeit junger Frauen belief sich auf nahezu die doppelte Zeit mit 32,6 Monaten im Median (95%-KI:12,8-52,4 Monate).

In *Abbildung 23* ist die Überlebenserwartung junger und alter Frauen mit PC beim Magenkarzinom nach Kaplan-Meier dargestellt. Dieser Unterschied stellte sich auch im log-Rank Test dar, die Überlebenswahrscheinlichkeit junger Frauen mit PC beim Magenkarzinom war signifikant höher im Vergleich zu alten Frauen ($p = 0,017$). Dieser Zusammenhang stellte sich nicht dar beim Vergleich alter Männer mit jungen Männern.

Zwischen Frauen und Männern unabhängig vom Alter bestand kein signifikanter Unterschied in der univariaten Analyse. Zur Identifizierung eines möglichen Einflussfaktors auf die postoperative Überlebenswahrscheinlichkeit der PC beim Magenkarzinom wurde eine multivariate Analyse bestehend aus den Faktoren Altersgruppe, Geschlecht, Wundheilungsstörungen, Anastomoseninsuffizienz, Reoperation, CC-Gruppe (CC0/1 vs. CC2/3) und PCI-Gruppe (<12 / >12) durchgeführt.

Das Geschlecht stellte sich in der vorwärts und rückwärts Methodik der Cox-Regression als einziger Einflussfaktor auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der PC beim Magenkarzinom dar. Männer mit Peritonealkarzinose eines Magenkarzinoms hatten im Vergleich zu Frauen mit jenem Karzinom ein 2-fach erhöhtes Risiko früher zu versterben (HR:1,97, 95%-KI: 1,0-3,8 $p = 0,039$).

In *Tabelle 13* sind die *Abbildung 22 und 23* zugrunde liegenden Daten mit 1-,2-,3-Jahresüberlebensraten wiedergegeben.

Tabelle 13: geschätzte Werte für das Überleben aufgeteilt nach Geschlecht und Alter beim Primarius Magenkarzinom der Peritonealkarzinose

Geschlecht&Alter	Median	95%-Konfidenzintervall		1JÜR	2JÜR	3JÜR
		Untere Grenze	Obere Grenze			
♀ < 59	32,6	12,8	52,4	87%	56%	27%
♀ > 59	18,6	8,1	29,6	59%	24%	n.a.
♂ < 59	9,1	5,3	12,9	33%	21%	n.a.
♂ > 59	12,4	9,4	15,4	57%	23%	n.a.
Gesamt	16,6	12,0	21,3	62%	28%	21%

3.8.2. Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier - peritoneales Mesotheliom Geschlecht/Alter

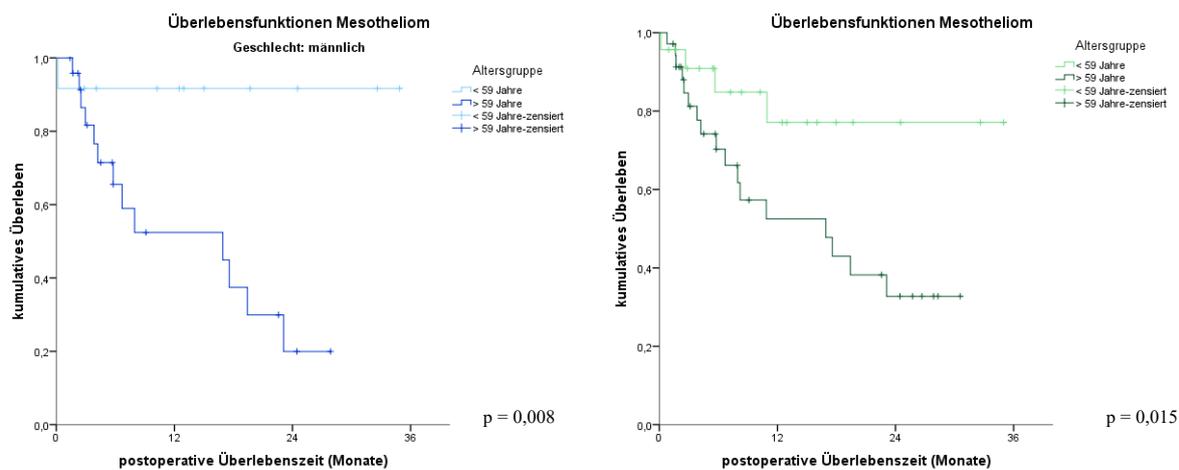


Abbildung 22 und 23: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der postoperativen Überlebenszeit (Monate) beim peritonealen Mesotheliom aufgeteilt nach jungen und alten Männern (*Abb.24*) und nach der Altersgruppe (jung/alt) (*Abb.25*).

Ein Vergleich der Überlebenserwartung für junge und alte Männer beim peritonealen Mesotheliom konnte Folgendes nachweisen: Im Median betrug die Überlebenserwartung junger Männer mit peritonealem Mesotheliom 35,1 Monate (95%-KI: 29,7-41,2 Monate). Im Vergleich lag die Überlebenszeit alter Männer mit peritonealem Mesotheliom bei 16,9 Monaten (95%-KI: 9,2-34,6 Monate).

Ein Vergleich junger und alter Frauen konnte diesen Unterschied nicht nachweisen.

Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für das peritoneale Mesotheliom sind in *Abbildung 24* für junge und alte Männer wiedergegeben. Im log-Rank-Test zum statistischen Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten beim peritonealen Mesotheliom zeigte sich, dass junge Männer eine signifikant längere Überlebenserwartung aufwiesen, als alte Männer ($p = 0,008$).

Nachfolgend wird der Vergleich des Überlebens in der Altersgruppe (jung/alt) beim peritonealen Mesotheliom dargestellt (siehe *Abbildung 25*). Auch hier zeigte sich, dass die junge Gruppe eine

höhere Überlebenserwartung aufwies, als die alte Gruppe ($p = 0,015$). Die zugrunde liegenden Daten sind *Tabelle 14* zu entnehmen. Es besteht kein statistischer Unterschied in der Überlebenserwartung beim peritonealen Mesotheliom zwischen Frauen und Männern.

Um mögliche Einflussfaktoren auf die postoperative Überlebenswahrscheinlichkeit beim peritonealen Mesotheliom zu identifizieren, wurde eine multivariate Analyse bestehend aus den Faktoren Altersgruppe, Geschlecht, Wundheilungsstörungen, Anastomoseninsuffizienz, Reoperation, CC-Gruppe (CC0/1 vs. CC2/3) und PCI-Gruppe (<12 / >12) durchgeführt. Sowohl das Geschlecht, als auch die Altersgruppe stellen in dieser Analyse keinen signifikanten Einflussfaktor auf das postoperative Überleben beim peritonealen Mesotheliom. Stattdessen zeigte sich, dass die Patienten, die postoperativ erneut operiert werden mussten, ein 9 Mal höheres Risiko für eine verkürzte Überlebenszeit aufwiesen (HR: 9,3 95%-KI: 2,2-39,4 $p = 0,002$).

Tabelle 14: geschätzte Werte für das Überleben aufgeteilt nach Geschlecht und Alter beim peritonealen Mesotheliom

Geschlecht&Alter	Median	95%-Konfidenzintervall		1JÜR	2JÜR	3JÜR
		Untere Grenze	Obere Grenze			
♀ <59 (n=10)	12,7	8,2	17,1	54%	n.a.	n.a.
♀ >59 (n=11)	19,2	9,7	28,7	51%	n.a.	n.a.
♂ <59	35,1	29,7	41,2	92%	92%	45%
♂ >59	16,9	9,2	34,6	52%	20%	n.a.
<59	35,1	1,0	69,2	77%	77%	39%
>59	16,9	3,9	29,9	53%	33%	n.a.
Gesamt	23,1	11,7	34,5	62%	46%	18%

3.8.3. Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier - Geschlecht vs. Peritonealkarzinose beim Kolorektalkarzinom

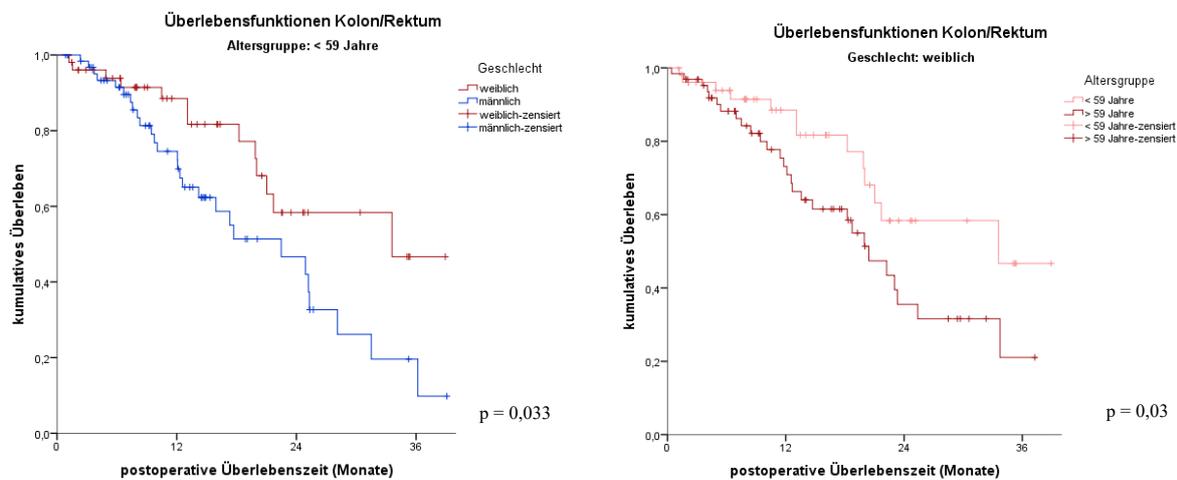


Abbildung 24 und 25: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der postoperativen Überlebenszeit (Monate) beim Kolorektalkarzinom als Primarius der Peritonealkarzinose aufgeteilt nach jungen Frauen und Männern (Abb.26) und nach jungen und alten Frauen (Abb.27).

Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für junge Frauen und Männer mit PC beim Kolorektalkarzinom sind in *Abbildung 26* dargestellt.

Die mediane Überlebenserwartung betrug bei jungen Frauen 33,6 Monate (95%-KI: 28,4-37,4 Monate). In Anbetracht der PC beim Kolorektalkarzinom waren dies die höchsten Werte die erzielt wurden (siehe *Tabelle 15*). Im Gegensatz dazu betrug das mediane Überleben bei jungen Männern 20,4 Monate (95%-KI:15,5-25,4 Monate). Sie stellten die Gruppe mit der niedrigsten Überlebenswahrscheinlichkeit dar.

Eine vergleichende Analyse zeigte, dass junge Frauen im Vergleich zu jungen Männern eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit bei PC kolorektaler Genese hatten ($p = 0,033$).

In *Abbildung 27* sind die Überlebenskurven für junge und alte Frauen mit Kolorektalkarzinom als Ursprung der Peritonealkarzinose nach Kaplan-Meier dargestellt. Das geschätzte Überleben der alten Frauen mit PC beim Kolorektalkarzinom war signifikant niedrigerer, als jenes der jungen Frauen ($p = 0,03$). Bei alten Frauen betrug die mediane Überlebenszeit 22,5 Monate (95%-KI: 12,5-32,5 Monate). Bei jungen Frauen dagegen belief sich die mediane Überlebenszeit auf 33,6 Monate (95%-KI: 28,4-37,4 Monate).

Eine multivariate Analyse bestehend aus den Faktoren Altersgruppe, Geschlecht, Wundheilungsstörungen, Anastomosensuffizienz, Reoperation, CC-Gruppe (CC0/1 vs. CC2/3) und PCI-Gruppe (<12 / >12) diente der Identifizierung von möglichen Einflussfaktoren auf das postoperative Überleben.

Das Geschlecht und die Altersgruppe stellten in dieser Analyse keinen Einflussfaktor auf das postoperative Überleben der PC beim Kolorektalkarzinom. Stattdessen zeigte sich, dass jene Patienten, die postoperativ erneut operiert werden mussten, ein 3 Mal höheres Risiko für eine verkürzte Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen (HR: 2,8 95%-KI: 1,6-4,7 $p < 0,001$). Einen weiteren Einflussfaktor stellte der CC-Score dar. Je höher der CC-Score, desto kürzer die Überlebenszeit der PC beim Kolorektalkarzinom (HR: 2,5 95%-KI: 1,4-4,6 $p = 0,002$). Zudem konnte ein hoher PCI Score mit einem verkürzten Überleben einhergehen (HR: 2,5 95%-KI: 1,5-4,0 $p < 0,001$).

Tabelle 15: geschätzte Werte für das Überleben aufgeteilt nach dem Geschlecht und Alter beim Primarius
Kolorektalkarzinom der Peritonealkarzinose

Geschlecht & Alter	Median	95%-Konfidenzintervall		1JÜR	2JÜR	3JÜR
		Untere Grenze	Obere Grenze			
♀ < 59	33,6	28,4	37,4	88%	58%	46%
♀ > 59	22,5	12,5	32,5	73%	36%	21%
♂ < 59	20,4	15,5	25,4	75%	47%	20%
♂ > 59	22,9	18,1	27,7	81%	47%	16%
Gesamt	22,5	19,4	25,6	78%	46%	22%

4. Diskussion

4.1. Ergebnisbezogener Abschnitt

Die Therapie der Peritonealkarzinose hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Längst gilt nicht mehr das Gebot der ersten Stunde, diese Erkrankung primär palliativ zu behandeln. Neue Therapiekonzepte ergaben sich durch die Einführung der CRS und HIPEC durch Dr. Paul H. Sugarbaker in den frühen neunziger Jahren. Nach jeder anfänglichen Euphorie stellt sich die Frage, überwiegen die Nutzen für den Patienten die Komplikationen durch die Operation?

Durchschnittlich werden Patienten bei der Therapie bestehend aus CRS und HIPEC 6 Stunden operiert und anschließend 60-90 Minuten abdominell einer potentiell toxischen Substanz ausgesetzt. Dies birgt ein großes Risiko für postoperative Komplikationen. Deshalb müssen bei jedem Patienten präoperativ sorgfältig mögliche Risiken analysiert werden.

Denn für Patienten die nach den Kriterien der HIPEC selektioniert wurden, konnte eine signifikante Verbesserung der Prognose erzielt werden.^{29,45} Verschiedenste Faktoren können die Prognose beeinflussen darunter das Geschlecht und das Alter.

Die wenigen bisher publizierten Studien bezüglich des Geschlechts und des Auftretens einer Peritonealkarzinose beschränken sich meistens auf eine Entität der Tumorerkrankung. Zwei Studien der australischen Arbeitsgruppen Cao et al. und Yan et al. beschäftigen sich hauptsächlich mit dem Geschlechtsaspekt beim peritonealen Mesotheliom. In den nachfolgenden Abschnitten werden die Ergebnisse mit diesen Studien verglichen. Hierbei muss man jedoch beachten, dass Männer bis zu fünfmal häufiger an einem peritonealen Mesotheliom erkranken können, als Frauen.⁷ Das kann man sich einerseits mit der vermeintlich höheren Asbestexposition erklären, andererseits kann aber auch ein genetischer Faktor nicht ausgeschlossen werden.⁵⁰

Ziel dieser Dissertation ist es Geschlechts- und Alterseinflüsse bei allen Entitäten der Peritonealkarzinose zu untersuchen. Hierbei wurden verschiedene Einflussfaktoren, denen ein Patient ausgesetzt ist, der Reihenfolge nach untersucht - präoperativ, operativ und postoperativ. Nachfolgend werden die Ergebnisse diskutiert und mit denen aus der einschlägigen Literatur verglichen.

4.1.1. Verteilung der Tumorentitäten

In der vorliegenden Studie waren Männer im Vergleich zu Frauen signifikant häufiger an einer Peritonealkarzinose kolorektalen Ursprungs erkrankt. Dies deckt sich mit den Daten des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahre 2010 (siehe *Abschnitt 1.1.2.*).¹

Gründe dafür sind eine häufig ungünstige Ernährung bzw. Genussmittelkonsum von Männern. Generell ist eine fett- und fleischreiche Kost, ein geringer Gehalt an Ballaststoffen, übermäßige Kalorienzufuhr⁵¹ und langjähriges Rauchen²⁸ mit einem höheren Karzinomrisiko verbunden. Neben dieser multifaktoriellen Genese ist die Rolle der Hormone noch nicht endgültig geklärt.

Vor allem bei Männern erhöht Adipositas stark die Inzidenz für das Kolorektalkarzinom.^{52,53}

Adipositas führt zu einem erhöhten Östrogenspiegel.⁵⁴ Östrogen hat einen protektiven Einfluss auf die Karzinogenese.⁵⁵ Nach Chen et al. kann Östrogen sowohl protektiv, als auch karzinogen wirken.⁵⁴ Über den Östrogen β -Rezeptor kann (nachgewiesen bei Kolorektalkarzinomen) die Proliferation von Tumorzellen gehemmt werden und die Zellapoptose gesteigert werden. Einen gegenteiligen Effekt bewirkt eine Stimulation über den Östrogen α -Rezeptor.⁵⁵

Der Östrogen β -Rezeptor stellt den vorwiegenden Anteil in kolorektalen Epithelzellen.⁵⁶ Eine verminderte Expression kann mit der Entwicklung eines Kolorektalkarzinoms einher gehen.⁵⁷

Der gleiche Effekt wird der Entstehung des Mamma-⁵⁸ und Prostatakarzinoms⁵⁹ zugeschrieben.

In einer Studie mit 64 Patienten aus dem Jahre 2008 der Berliner Universitätsklinik Charité wurden die Hormonrezeptoren im Epithel des Kolons bei Kolorektalkarzinomen verglichen. Hierbei zeigte sich, dass Männer einen größeren Verlust des protektiven Östrogen β -Rezeptors haben, als Frauen.⁶⁰

Dies könnte mitunter das höhere Risiko für das Kolorektalkarzinom von Männern mit Adipositas im Vergleich zu Frauen erklären. Die protektiven Östrogen β -Rezeptoren sind beim Mann geringer ausgeprägt, dafür nimmt die Ausprägung der Östrogen α -Rezeptoren zu.⁶⁰ Denn ein erhöhter Östrogenlevel bei Adipositas stimuliert vermehrt die Östrogen α -Rezeptoren und es kommt zur Entartung kolorektaler Epithelzellen.

Betrachtet man die Entität der Peritonealkarzinose gastralen Ursprungs, ergab sich in der vorliegenden Studie kein Genderunterschied. Ein Grund dafür kann sein, dass das Verhältnis zwischen Mann und Frau an einem Magenkarzinom ohne peritoneale Aussaat zu erkranken unter 30 Jahren bei 1:2 liegt (Mann : Frau). Dies kehrt sich ab einem Alter über 40 Jahren um. Es liegt dann bei 2,3:1 (Mann : Frau).⁶¹ Somit könnte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Mann und Frau auslösen. Nach Camargo et al. senken bei Frauen die Dauer der Fertilität als auch

eine Hormon-Ersatz-Therapie das Risiko für Magenkarzinome.⁶² Eine chronische Infektion mit *Helicobacter pylori* stellt einen wichtigen Faktor in der Tumorgenese dar. Männer haben verhältnismäßig eine leicht höhere Prävalenz für *H. pylori* Infektionen als Frauen (bereinigte OR = 1,16).^{61,62}

Betreffend des Alters bei der PC gastraler Genese zeigte sich, dass die junge Altersgruppe signifikant häufiger erkrankte im Vergleich zur alten Altersgruppe. In einer monozentrischen Studie von Fanelli et al. konnte dieser Unterschied nicht festgestellt werden. Als CutOff-Wert zur Alterseinteilung wurden hier 40 Jahre verwendet.⁶³ Die Aussagekraft dieser Studie wird jedoch durch die kleine Patientengruppe von 23 Patienten mit PC eingeschränkt. In der vorliegenden Analyse sind mit 218 Patienten deutlich mehr mit PC bei Magenkarzinom eingeschlossen.

Betrachtet man die verschiedenen histologischen Differenzierungsgrade für das Magenkarzinom eingeteilt nach Laurén in drei Subtypen (diffus, intestinal, gemischt), zeigt sich: Der diffuse Typ betrifft häufiger junge Patienten um die 37 Jahre, im Gegensatz zum intestinalen Typ, der eher Patienten um die 59 Jahre betrifft.⁶⁴

Dabei ist der diffuse Typ doppelt so häufig an einer peritonealen Aussaat beteiligt im Vergleich zum intestinalen Typ.⁶⁵ Dies könnte die signifikant höhere Verteilung des Tumors unter der jungen Altersgruppe (< 59 Jahren) erklären. Eine histologische Einteilung nach Laurén wurde in dieser Studie nicht erhoben, um diese Hypothese zu belegen bedarf es weiterer Studien.

Bezüglich des peritonealen Mesothelioms ließ sich in der vorliegenden Studie zeigen, dass Männer im Vergleich zu Frauen signifikant häufiger betroffen waren.

Dieses Ergebnis deckt sich mit den publizierten Ergebnissen der Literatur.^{1,7,24,28,29,30,66}

Erklärbar ist dies mit der erhöhten Exposition von Männern gegenüber Asbest aufgrund ihres Berufes oder ihres Berufsumfeldes, z.B. bei Bauarbeitern. Zudem wiesen Frauen prinzipiell einen höher differenzierteren histologischen Typ auf als Männer.³⁰

In der reinen Altersgruppenanalyse zeigte sich, dass bei der jungen Gruppe seltener ein peritoneales Mesotheliom auftrat, als bei der alten Gruppe. Dieses Ergebnis lässt sich mit der langen Latenzzeit zwischen Exposition gegenüber Asbest und der eigentlichen Erkrankungsmanifestation des peritonealen Mesothelioms erklären. Die Latenzzeit kann bis zu 40 Jahre betragen.

4.1.2. vorherige Operationen

Die Anzahl vorheriger Operationen ist nach Sugarbaker et al. und Look et al. (beim Pseudomyxoma peritonei und der PC beim Ovarkarzinom) mit einem negativen Einfluss auf das postoperative Überleben verbunden.^{17,67}

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich, dass Frauen vor der Therapie mit CRS und HIPEC häufiger voroperiert wurden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von Yan et al. aus dem Jahre 2006 zu Geschlechtsunterschieden beim peritonealen Mesotheliom.³⁰ Mit der vorliegenden Studie kann das Ergebnis von Yan et al. bei einer deutlich größeren Patientenzahl und bei mehr Tumorentitäten der Peritonealkarzinose nachgewiesen werden.

Laut Chua et al. sei ein höheres Maß an Voroperationen mit einem höheren Risiko für Tumorprogress oder Tumorrezidiv verbunden.⁶⁸ In der vorliegenden Analyse konnte dieser negative Einfluss nicht nachgewiesen werden.

Die meisten Voroperationen bei Frauen lagen im Bereich des Beckens und hatten eine gynäkologische Ursache. Das Risiko für Briden und Adhäsionen zum Zeitpunkt der CRS und HIPEC ist bei Frauen erhöht. Dies kann mit einer erschwerten Zytoreduktion einhergehen aufgrund einer möglicherweise bereits stattgefundenen Tumordinfiltration in Adhäsionen.^{17,67}

Dennoch konnte in dieser Analyse bei Frauen häufiger eine vollständige Peritonektomie erfolgen. Im Vergleich dazu war bei Männern der abdominelle Bereich häufiger voroperiert, welches eine vollständige CRS erschweren könnte.

4.1.3. Peritoneal Cancer Index (PCI)

Der PCI stellt einen wichtigen Faktor zur Einschätzung der postoperativen Prognose.³³ Ist das Ausmaß des Tumorbefalls größer, so ist dies mit einer Reihe von negativen Prognosefaktoren assoziiert.¹¹ In der vorliegenden Studie zeigte sich bei allen Entitäten der Peritonealkarzinose, dass Frauen niedrigere PCI-Scores aufwiesen als Männer. Beim peritonealen Mesotheliom konnte dies in den Studien von Cao et al., Yan et al. und Chua et al. ebenfalls dargestellt werden.^{29,30,68} Nach Yan et al. wiesen Frauen beim peritonealen Mesotheliom einen höher differenzierteren histologischen Typ auf.³⁰ Zudem sind speziell beim peritonealen Mesotheliom Männer häufiger Asbest exponiert als Frauen.⁷

Frühere Diagnostik einer Peritonealkarzinose führt zu einer früheren Therapie - dies trifft für Frauen zu. Sie stellen sich unabhängig von gynäkologischen Symptomen frühzeitig ärztlich vor im Vergleich zu Männern.²⁷

Weitere Gründe für den Unterschied zwischen Frau und Mann mögen in dem unterschiedlichen Hormonhaushalt liegen. Jungen, statistisch fertilen Frauen konnten niedrigere PCI-Scores nachgewiesen werden im Vergleich zu jungen Männern. Zur weiteren Verifizierung dieses Ergebnisses werden weitere Studien mit Erhebung des hormonellen Status benötigt.

Die beschriebenen Ergebnisse der vorliegenden Analyse sind neu, weil alle Entitäten der PC in einer größeren Analysegruppe zusammen betrachtet wurden. Es steht im Einklang mit der Literatur (wie oben beschrieben), die ein ähnliches Ergebnis für das peritoneale Mesotheliom aufzeigt. Einschränkend zu erwähnen ist, dass die Daten der vorliegenden Analyse selektioniert sind. Patienten mit einer Peritonealkarzinose die nicht den Einschlusskriterien unterlagen (siehe *Abschnitt 2.2.1*), sind nicht Teil der Studie.

Dennoch stößt der PCI an seine Grenzen. Leber- oder Lymphknotenmetastasen werden nicht berücksichtigt.

4.1.4. Completeness of Cytoreduction Scores (CC-Score)

Nach Elias et al. korreliert die Höhe des PCI beim kolorektalen Karzinom mit der postoperativen Prognose.³³ Nach der zytoreduktiven Chirurgie wird der CC-Score erhoben und spiegelt das Resektionsergebnis wieder (siehe *Abschnitt 2.2.4*).

Die vorliegende Analyse konnte bei Frauen niedrigere CC-Scores im Vergleich zu Männern nachweisen. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Elias et al. für das Pseudomyxoma peritonei. Männer wiesen vergleichsweise häufiger einen größeren Tumorbefall auf, der bei ihnen häufiger zu einem reduzierteren Resektionsergebnis führte.²⁰

Die durchgeführte Analyse einer potentiell kurativen Resektion (CC = 0/1) mit einer potentiell palliativen Resektion (CC = 2/3) zeigte auch hier den Vorteil für Frauen. Sie konnten signifikant häufiger potentiell kurativ operiert werden. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Elias et al. beim Pseudomyxoma peritonei.²⁰ Ein fortgeschrittener Tumorbefall oder eine unvollständige Zytoreduktion (im Sinne CC = 2/3) ist mit einer schlechteren Prognose verbunden.⁶⁹

Wie bei der Analyse des PCI-Scores zeigte sich auch beim CC-Score, dass junge Frauen signifikant niedrigere CC-Score erreichten, als junge Männer.

Junge Frauen (statistisch prämenopausal) haben demnach die beste Aussicht eine potentielle kurative Resektion zu erreichen. Dieses Ergebnis ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Erklären kann man sich dies damit, dass Frauen früher ärztliche Hilfe aufsuchen im Vergleich zu Männern. Somit würden sie früher diagnostiziert und therapiert werden.²⁷ Zukünftige Studien,

die die Latenzzeit zwischen Diagnosestellung und Durchführung einer CRS & HIPEC getrennt nach Frauen und Männern untersuchen, könnten neue Aufschlüsse geben.

In den beiden Geschlechtsstudien zum peritonealen Mesotheliom (Cao et al, Yan et al.) wurde der oben genannte Zusammenhang nicht dargestellt.^{29,30} Weitere Begründungen für diesen Zusammenhang, der multifaktoriell beeinflusst ist, könnte die Erfassung des hormonellen Status liefern.

4.1.5. Postoperative Komplikationen

In vergleichbaren Studien kam es zu einer Morbidität von ca. 12% bis 60%.^{17,20,70-75}

Diese Spannweite lässt sich unter anderem durch eine unterschiedliche Anzahl von registrierten / gewichteten Komplikationen inklusive des Follow-Up Zeitraumes erklären.

Des Weiteren ist diese relativ hohe Morbidität nach Glehen et al. auf die Hauptbestandteile der HIPEC zurückzuführen, nämlich die Kombination von zwei aggressiven Verfahren (Hyperthermie und Chemotherapie).⁷⁶

Im Geschlechtervergleich der vorliegenden Studie zeigte sich, dass bei Frauen mit 17% weniger postoperative Komplikationen (innerhalb von 30 Tagen nach Operation) auftraten, als bei Männern mit 20%. Die einzelnen Komplikationen werden nachfolgend diskutiert.

Laut einschlägiger Literatur erhöhen nachfolgende Faktoren das Risiko für postoperative Morbidität: Anzahl der Anastomosen, Anzahl resezierter Organe, Anzahl betroffener abdomineller Regionen, Dauer der Operation, Ausmaß des Tumorbefalls (PCI), Körperoberfläche, Resektionsergebnis (CC-Score), Anzahl von EK / FFP Transfusionen.^{68,70,72,77,78,79,80} Elias et al. beschrieben zudem einen Einfluss des Alters auf das Risiko extraabdomineller Komplikationen. Jedoch habe das Alter keinen Einfluss auf intraabdominelle Komplikationen.⁸¹ Auch die Dosis und Art der Chemotherapie spielt eine Rolle.⁷² Cisplatin ruft im Vergleich zu Mitomycin C mehr Komplikationen hervor.⁸²

Nach Glehen et al. spielt das Geschlecht bei der Entstehung von Komplikationen keine Rolle.⁸³ Gegenteiliges wiesen Jacquet et al. und Kusamura et al. nach - das männliche Geschlecht hat einen signifikanten Einfluss auf die Morbidität.^{72,84} Sørensen et al. konnten ebenfalls den Faktor „männliches Geschlecht“ mit einem höheren Risiko für postoperative Morbidität verknüpfen und beschrieb das Ergebnis folgendermaßen: „Whether it represents a general feature of the disease and treatment or is a coincidental finding is uncertain. Because there are no obvious implications, it is mainly an interesting observation.“¹⁹

Auch Sørensen et al. konnten bereits einen Genderaspekt entdecken, diesen aber nicht weiter erklären...

Patienten der jungen Gruppe hatten mit 18% geringfügig weniger postoperative Komplikationen, als Patienten der alten Gruppe mit 19%. Das Risiko für postoperative Morbidität und Mortalität steigt nach Glehen et al. mit dem Alter des Patienten, was auf die Zunahme der Komorbiditäten mit dem Alter zurückzuführen ist.⁸³

4.1.5.1. Wundheilungsstörung

Die Wundheilung wird durch verschiedene Faktoren beeinträchtigt. Nachfolgend sind einige Faktoren genannt: Alter, Geschlecht, Geschlechtshormone, Stress, Ischämie, Erkrankungen (Diabetes, angeborene Wundheilungsstörungen, Gicht u.a.), Ernährung,⁵¹ Adipositas,^{52,53} Nikotin- und Alkoholabusus u.a.^{28,85} In der vorliegenden Studie wurden die Faktoren Alter und Geschlecht erhoben und näher untersucht.

Daneben wird die Wundheilung beeinflusst durch die Gabe der hyperthermen Chemotherapie (HIPEC) in das freie Abdomen unmittelbar nach der Tumoresektion.⁸⁶

In der vorliegenden Studie konnte aufgezeigt werden, dass Männer ein dreifach erhöhtes Risiko für Störungen der Wundheilung aufwiesen, als Frauen. Zieht man das Alter hinzu, so haben alte Männer gegenüber jungen und alten Frauen ein erhöhtes Risiko für Störungen der Wundheilung. Die meisten experimentellen Studien, die den Einfluss von Zytostatika auf die Wundheilung untersuchen, ergeben widersprüchliche Ergebnisse. Dies liegt daran, dass neben den Zytostatika weitere Faktoren auf die Wundheilung Einfluss nehmen. Daneben ist der Zeitpunkt der Applikation der Zytostatika von Bedeutung. Das Risiko der Wundheilungsstörung ist am höchsten in der sogenannten „frühen Phase“ der Heilung (Tag 1 - 6 postoperativ).⁸⁷

Mitomycin C hat nachweislich einen geringen bis keinen Einfluss auf die Wundheilung. Ein schädlicher Einfluss wird Doxorubicin zu geschrieben. Wichtig ist hierbei auch die Dosis der Chemotherapie. Je höher die Dosis, desto größer das Risiko der Störung der Wundheilung.⁸⁸

Das Zytostatikum Cisplatin wird im nachfolgenden *Abschnitt 4.1.5.3.* besprochen.

4.1.5.2. Anastomoseninsuffizienz

Die Anastomoseninsuffizienz ist neben der intraperitonealen Sepsis und dem Abszess die häufigste Komplikation nach CRS kombiniert mit HIPEC.⁸⁹

Die vorliegende Analyse konnte aufzeigen, dass Männer nahezu doppelt so häufig Anastomoseninsuffizienzen hatten als Frauen. Ursache hierfür ist nicht eine unterschiedliche Anzahl durchgeführter Anastomosen (siehe *Abschnitt 3.6.3.*). Dieses Ergebnis ist neu, eine Vergleichsstudie zu Geschlechtsdifferenzen bei Anastomoseninsuffizienzen nach CRS und HIPEC besteht derzeit nicht. Das vorliegende Ergebnis wird eingeschränkt, dadurch dass weitere Faktoren, welche die Wundheilung beeinflussen, wie Vorerkrankungen (Diabetes u.a.), Ernährung, Nikotin-/Alkoholabusus u.a. nicht erhoben wurden.

Die durchgeführte Anastomosentechnik, die individuellen Fähigkeiten des Operationsteams und die speziell bei der PC angewandte Therapie, bestehend aus CRS und HIPEC beeinflussen dieses Ergebnis. Nachweislich hemmt die zytotoxische Chemotherapie kombiniert mit Hyperthermie die Heilung frischer Wunden.⁸⁴

Eine Rolle hierbei spielen Art und Dosis der Chemotherapie. Cisplatin begünstigt stärker eine Anastomoseninsuffizienz als Mitomycin C.⁸²

Wenn man die peritoneale Resorptionsfläche zwischen den Geschlechtern vergleicht, so zeigt sich, dass Frauen eine relativ größere peritoneale Resorptionsfläche haben, als Männer. Dadurch erreichen Frauen einen bis zu 1,25 fach höheren Mitomycin C - Spiegel im Plasma, als Männer.⁸⁶ Nach Sugarbaker et al. wird Mitomycin C bei Frauen mit 10mg/m² niedriger dosiert, als bei Männern mit 12mg/m².⁹⁰ Dies könnte das höhere Risiko von Männern zur Ausbildung einer Anastomoseninsuffizienz begründen. Frauen bekommen bei größerer Resorptionsfläche eine geringere Dosis Mitomycin C.⁸⁶

Nach Shamberger et al. hat Mitomycin C einen geringen bis keinen Effekt auf die Wundheilung in den therapeutischen Dosierungen.⁸⁸

Bisher wurde eine einzige Studie zum Einfluss von perioperativ applizierten cis-Platin auf Anastomoseninsuffizienzen im Jahr 1983 von Engelmann et al. publiziert. Hierbei wurde Ratten 1-5 Tage präoperativ cis-Platin in einer Dosierung von 5mg/kg KG appliziert. Das Ergebnis der Studie war, dass cis-Platin die Rate der Anastomoseninsuffizienzen erniedrigte durch Verzögerung der Kapillarisation und Hemmung der Bildung von Bindegewebe.⁹¹ Sugarbaker schlägt eine HIPEC-Dosisreduktion um ein Drittel vor, wenn Patienten mit einem höheren Risiko postoperativer Komplikationen operiert werden. Dies wäre im Falle der Männer gegeben.

Um den Einflussfaktor Zytostatikum auf die Wundheilung / Ausbildung einer Anastomoseninsuffizienz zu erfassen, bedarf es weiterer Studien. Hierbei müssen weitere Variablen betrachtet werden, wie: Dosierung, Zeitpunkt der Applikation, systemische Effekte (Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlust, Leukozytenzahl, Hämatokrit) und wie es zu lokalen Störungen der Wundheilung (Infektion, Perforation oder Nekrose) gekommen ist.⁸⁸

Smeenck et al. und Cioppa et al. führten bei Patienten mit hohem Risiko postoperativer Komplikationen (Alter > 70 Jahren, sehr großer Tumorbefall) eine zweizeitige Operation durch, bei der die HIPEC 3 Monate nach der Zytoreduktion folgte.^{77,92}

Dies könnte jedoch nach der tumorcell-entrapment-Hypothese zu spät sein. Die Hypothese beschreibt die häufig schnelle Progression der PC. Während der Operation versprengte Tumorzellen können sich innerhalb kürzester Zeit (erste 6 Stunden) in entstandenen Wundflächen einlagern und die Implantation von Tumorzellen in das Gewebe fördern.^{93,94,95} Der Vorteil von zweizeitigen Operationen ist bis heute nicht vollständig geklärt.

Weiter konnten Averbach et al. ein fünffach höheres Risiko für die Entstehung dieser Komplikation bei der HIPEC gegenüber einer normothermen Operation nachweisen.⁹⁶ In einer Studie an Ratten konnten Shimizu et al. keinen Einfluss von Hyperthermie auf die Heilung von Anastomosen nachweisen.⁸⁷

Bei Durchführung der geschlossen-abdominalen HIPEC-Technik verdoppelte sich in der vorliegenden Studie das Risiko für Anastomoseninsuffizienzen im Vergleich zur offen-abdominalen Technik. Bei ca. zwei Drittel der Patienten wurde die geschlossene Technik und bei einem Drittel wurde die offene Technik angewandt. Ein Geschlechtsunterschied zwischen den Techniken besteht nicht.

In einer Fall-Kontroll-Studie von Dana et al. zur Anastomoseninsuffizienz bei unkomplizierten kolorektalen Eingriffen, konnte kein erhöhtes Risiko für Männer festgestellt werden.⁹⁷ Die Vergleichbarkeit der Studie ist durch die verschiedenen Eingriffsqualitäten (unkomplizierter Basiseingriff vs. kompliziert CRS/HIPEC) eingeschränkt. Folgende Faktoren beeinflussen laut Dana et al. generell das Risiko für Anastomoseninsuffizienzen: OP-Zeit über 200 Minuten, intraoperativer Blutverlust über 200ml, präoperatives Albumin unter 3,5 g/dL.⁹⁷

Das höhere Risiko für Anastomoseninsuffizienzen auf Seiten der Männer könnte mit dem bereits dargestellten höheren PCI-Score und höheren CC-Score zusammenhängen.

Die Anzahl der angelegten Anastomosen, die Anzahl der Organresektionen und die Dauer der Operation gehen mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen, wie die Anastomoseninsuffizienz einher.^{73,74,79}

In der vorliegenden Studie besteht kein statistischer Unterschied zwischen Frauen und Männern bezgl. Anastomosenanzahl oder Dauer der Operation (siehe *Abschnitt 3.6.3. & 3.7.3.*).

4.1.5.3. Reoperation

In der vorliegenden Analyse liegt die relative Häufigkeit der Reoperation bei 10%.

Dies liegt im Rahmen der bereits publizierten Studie, die eine Reoperationsrate von 4-11% angibt.^{98,99}

Die multivariate Analyse der vorliegenden Studie konnte aufzeigen, dass die Faktoren Anastomoseninsuffizienz und Wundheilungsstörung einen Hauptgrund für die Reoperationsrate darstellen. Wie bereits vorbeschrieben hatten Männer häufiger jene Komplikationen. Dies erklärt, dass Männer tendenziell häufiger erneut operiert werden mussten.

4.1.6. Postoperatives Überleben nach Kaplan-Meier

Vorausgehend wurden Geschlechtsunterschiede beim präoperativen Status, z.B. der jeweiligen Tumorentität, dem operativen Status, z.B. Ausmaß des Tumorbefalls oder Resektionsergebnis dargestellt. Daneben wurden Unterschiede möglicher postoperativer Komplikationen diskutiert. Zusammen wirken sich diese Faktoren auf die postoperative Überlebenszeit aus. In der vorliegenden Analyse konnte dargestellt werden, dass die Überlebenszeit von Frauen postoperativ länger ist, als jene von Männern. Dies ist Ergebnis einer Analyse aller Tumorentitäten, die bisher nicht durchgeführt wurde. In zahlreichen Studien zum peritonealen Mesotheliom konnte der prognostische Vorteil von Frauen bereits dargestellt werden (siehe *Abschnitt 4.1.6.2.*).^{27,29,98,100,101,102} Die weitere Diskussion erfolgt in den nachfolgenden Abschnitten spezifisch für die genannten Tumorentitäten.

Eine Geschlechtsanalyse mit Berücksichtigung der Altersgruppe konnte zeigen, dass junge Frauen eine längere Überlebenszeit aufwiesen im Vergleich zu jungen Männern. Gleiches galt beim Vergleich mit alten Frauen - junge Frauen hatten eine längere postoperative Überlebenszeit.

Dies steht im Einklang mit einer Studie von Cao et al. beim peritonealen Mesotheliom.²⁹ Alte Frauen (in dieser Studie über 55 Lj.), bei denen man statistisch von einer Postmenopause ausgehen kann, haben eine verminderte Prognose.^{11,29} Die körpereigene Östrogenproduktion sinkt in der Menopause ab. Dies könnte die Differenz möglicherweise erklären. Zudem hatten junge Frauen im Vergleich die niedrigsten PCI- und CC-Scores, nebst dem niedrigsten Risiko für postoperative Komplikationen.

Eine Altersanalyse der vorliegenden Studie konnte einen Überlebensvorteil in der jungen Altersgruppe beim Vergleich mit der alten Altersgruppe darstellen. Generell haben junge Patienten meist weniger Nebendiagnosen im Vergleich zu alten Patienten. Zudem wurde in der jungen Gruppe wesentlich häufiger präoperativ eine Chemotherapie durchgeführt (siehe

Abschnitt 3.4.1.). Weitere Faktoren des operativen bzw. postoperativen Stadiums der CRS und HIPEC stellten keinen Unterschied zwischen der jungen und alten Altersgruppe dar.

Die multivariate Analyse der vorliegenden Studie konnte zeigen, dass die Höhe des CC-Scores und das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz die postoperative Überlebenszeit signifikant beeinflusst. Hierbei fiel der Faktor Geschlecht knapp aus dem Signifikanzniveau. Männer hatten wie bereits beschrieben im Vergleich höhere PCI- und CC-Scores und häufiger eine Anastomoseninsuffizienz.

4.1.6.1. postoperatives Überleben nach Kaplan-Meier PC bei Magenkarzinom

In einer multizentrischen Studie von Glehen et al. mit 159 Patienten zeigte sich ein tendenziell negativer Einfluss des weiblichen Geschlechts auf die Prognose.¹⁶

Genau das Gegenteil konnte mittels multivariater Analyse in der vorliegenden Studie bei 218 Patienten mit Peritonealkarzinose beim Magenkarzinom nachgewiesen werden. Männer hatten im unmittelbaren Vergleich zu Frauen ein doppelt so hohes Risiko für frühere Mortalität. Die frühere Mortalität bei Männern kann mit den bereits diskutierten Punkten PCI-Score, CC-Score und Komplikationsrisiken erklärt werden - diese Punkte stellten sich zu Ungunsten der Männer dar. Hohe PCI- und CC-Scores gehen mit einer verkürzten Überlebenswahrscheinlichkeit einher. Ein Einfluss weiblicher Hormone könnte sich abzeichnen. Vorliegend zeigten junge Frauen, statistisch fertil, ein besseres kumulatives Überleben im Vergleich zu jungen Männern und alten Frauen. Nach Camargo et al. kann die Fertilitätsdauer und die Therapie mittels Hormon-Ersatz-Therapie das Risiko für Magenkarzinome senken.⁶² Ein weiteres Indiz für einen hormonellen Einfluss in der Karzinogenese des Magenkarzinoms. Immunhistochemisch konnten Jung et al. aufzeigen, dass vermehrte Expression des Östrogen β -Rezeptoren einen protektiven Effekt beim Magenkarzinom ohne peritoneale Metastasierung hat. Dies konnte beim Kolorektalkarzinom ebenfalls gezeigt werden.^{55,56,60} Die Proliferation von Tumorzellen wird gehemmt und die Zellapoptose gesteigert. Weitere Studien, die Östrogen-Rezeptoren bei der PC ausgehend vom Magenkarzinom untersuchen, sind nötig um diese These zu stützen.

4.1.6.2. postoperatives Überleben nach Kaplan-Meier PC beim peritonealen Mesotheliom

In vorherigen Studien wurde bereits beschrieben, dass das weibliche Geschlecht beim Mesotheliom einen prognostischen Vorteil hat.^{24,27,28,29,30,98,100,101,102} Dieses Ergebnis ist jedoch in einigen Studien^{99,100,104,105} unbeständig.

Die vorliegende Analyse kann diesen Unterschied nicht darstellen. Eingeschlossen wurden 122 Patienten mit peritonealem Mesotheliom. Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern war nicht gleich. Männer hatten mit 11% deutlich häufiger ein peritoneales Mesotheliom im Vergleich zu Frauen mit 7%. Dies beeinflusst das Ergebnis der Überlebensanalyse.

Weiter konnte die Arbeitsgruppe Cao et al. nachweisen, dass junge Frauen ein signifikant besseres Überleben aufwiesen als alte Frauen. Dieser Befund zeichnete sich bei den Männern nicht ab.²⁹

Das Gegenteil stellte sich dar, junge Männer hatten eine längere Überlebenszeit als alte Männer. Begründen kann man dies mit dem höchsten Risiko für Wundheilungsstörungen und gleichzeitig den höchsten PCI-Werten auf Seiten der alten Männer. Hohe PCI- und CC-Scores gehen mit einer verkürzten Überlebenszeit einher. Diese Faktoren stellten sich bei jungen Frauen niedrig dar, was bei ihnen zu einer längeren Überlebenszeit führte.

In der Altersgruppe konnte gezeigt werden, dass die junge Gruppe ein höheres kumulatives Überleben aufwies, im Vergleich zur alten Gruppe.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus zwei Studien von Neumann et al. und Feldman et al. Sie konnten einen prognostisch günstigeren Effekt für Patienten unter 60 Jahren feststellen.^{99,102}

Eine multivariate Analyse konnte zeigen, dass beim peritonealen Mesotheliom die Reoperation einen bedeutenderen Einfluss auf die postoperative Überlebenszeit hatte, als das Alter oder das Geschlecht. Die postoperative Überlebenszeit war bei Reoperation neunfach verkürzt.

4.1.6.3. postoperatives Überleben nach Kaplan-Meier PC bei Kolorektalkarzinom

In der multizentrischen Studie von Glehen et al. mit 506 Patienten mit Peritonealkarzinose beim kolorektalen Karzinom ergab, dass Frauen eine vergleichsweise höhere Überlebenszeit nach CRS und HIPEC hatten als Männer.¹¹ Dieses Ergebnis konnte in der vorliegenden Studie beim Vergleich junger Frauen und junger Männer dargestellt werden.

Beim Vergleich mit alten Frauen zeigten auch die jungen Frauen ein signifikant besseres kumulatives Überleben.

Junge Frauen, welche statistisch fertil und hormonell-aktiv sind, könnten einen möglichen hormonellen Einfluss untermauern. Im Vergleich konnten junge Frauen die niedrigsten PCI-Scores, CC-Scores erzielen und hatten gleichzeitig am wenigsten Wundheilungsstörungen. Insgesamt hatten sie zudem die kürzeste Krankenhausaufenthaltsdauer.

Östrogen kann sowohl protektiv, als auch karzinogen wirken.⁵⁴ Der Östrogen β -Rezeptor stellt den vorwiegenden Anteil in kolorektalen Epithelzellen.⁵⁶ Eine verminderte Expression kann mit

gesteigerter Karzinogenese einhergehen.⁵⁷ In einer Studie mit 64 Patienten aus dem Jahre 2008 der Berliner Universitätsklinik Charité konnte bei Männern ein größerer Verlust des protektiven Östrogen β -Rezeptors nachgewiesen werden im Vergleich zu Frauen.⁶⁰

Die Ausprägung der Östrogen α -Rezeptoren nimmt bei Adipositas zu und steigert die Karzinogenese.⁶⁰

In Zusammenschau kann dies das bessere kumulative Überleben erklären. Zudem stellt nach Glehen et al. ein Alter über 65 Jahren einen negativen Prognosefaktor dar.¹¹

Die durchgeführte multivariate Analyse der vorliegenden Studie, konnte bei der PC ausgehend vom Kolorektalkarzinom folgende Einflussfaktoren für das postoperative Überleben herausstellen. Eine Reoperation verkürzte die Überlebenszeit dreifach. Daneben gingen hohe PCI- und CC-Scores mit einer verkürzten Überlebenszeit einher. Diese Faktoren stellten sich bei jungen Frauen niedrig dar, was bei ihnen zu einer längeren Überlebenszeit führte. Zudem haben nach Glehen et al. Männer zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist einen ausgedehnteren Tumorbefall.¹¹ Frauen stellen sich meist früher beim Arzt vor und nehmen häufiger Krebsvorsorgeuntersuchungen war im Vergleich zu Männern. Somit können sie früher diagnostiziert und therapiert werden.^{27,43}

4.2. Limitationen und methodische Einschränkungen

Die vorliegende Analyse liefert Ergebnisse auf Grundlage einer retrospektiven multizentrischen Datenanalyse. Die Datenerhebung erfolgte explorativ. Retrospektive Datenanalysen sind mit vielen möglichen systematischen Fehlern (bias) behaftet und damit in verschiedener Hinsicht limitiert. Dies betrifft vor allem den Selektionsbias, Patientinnen und Patienten wurden auf unterschiedliche Art in die Analyse ein- und ausgeschlossen.

Des Weiteren besteht ein procedure bias, es wurden unterschiedliche Behandlungskonzepte der HIPEC durch verschiedene Operationsteams durchgeführt. Manche Peritonealkarzinosen wurden unter einem palliativen, manche unter einem kurativen Behandlungskonzept reseziert. Manche Patienten erhielten eine neoadjuvante, adjuvante oder palliative systemische Chemotherapie verschiedener Art.

Daneben besteht ein selection bias. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die den Kriterien einer CRS&HIPEC entsprachen (siehe *Abschnitt 2.1.2.*).

Eine weitere Verzerrung könnte der Recall bias darstellen, so dass Patienten beispielsweise ein zurückliegendes Ereignis vergessen haben bzw. nicht davon berichtet haben - vorherige Operationen / Chemotherapien.

Oftmals besteht das Problem, dass das Ergebnis durch so genannte Confounder, weitere Faktoren die das Ergebnis beeinflussen, verzerrt ist. Zum Beispiel kann in der vorliegenden Analyse das Tumorausmaß durch präoperative Chemotherapien beeinflusst oder verzerrt sein. Ein weiterer Fehler könnte im lead-time bias versteckt sein, Frauen könnten durch frühere Vorstellung beim Arzt, früher diagnostiziert und therapiert werden und damit ein besseres Outcome haben, als Männer.^{11,27} Zudem nehmen Männer seltener Krebsvorsorgeuntersuchungen war im Vergleich zu Frauen.⁴³

Ein weiterer Fehler besteht in der inkonsequenten Dokumentation von einzelnen Parametern, begründen lässt sich dies auch mit dem relativ kurzen Follow-Up von 11 Monaten im Median.

Die Ergebnisse dieser Analyse dienen der Erstellung von Hypothesen und können durch die verschiedenen systematischen Fehler keine stichfesten Beweise liefern. Die Richtung eines Zusammenhangs kann durch Confounder nicht endgültig geklärt werden.

Dennoch war es möglich, Schlussfolgerungen aus einer großen Patientenzahl, die an verschiedenen HIPEC-Kompetenzzentren operiert und therapiert wurden, zu ziehen.

Die systematischen Fehler sollten möglichst gering gehalten werden. Daher wurde die vorliegende Arbeit durch ein zentrales Studienteam durchgeführt, welches eine universale, standardisierte Eingabemaske für eine multizentrische Studie eingerichtet hat.

Das Verhältnis von Frauen zu Männern ist in den Vergleichstests ausgewogen. Gleiches gilt für die Untersuchungsgruppe alt gegenüber jung. Das Alter der Patienten wurde anhand des Medians in zwei nahezu gleich große Gruppen unterteilt, um Verzerrungen zu vermeiden.

4.3. Ausblick

Die bei der Peritonealkarzinose allgemein ungünstige Prognose könnte damit zusammenhängen, dass viele Patienten zu spät vorstellig werden. Meist liegen generalisierte Symptome wie Kachexie und Darmverschluss mit schweren Bauchschmerzen vor. Hinzu kommt ein maligner Aszites, der aus dem fortschreitendem Tumorwachstum im Peritoneum resultiert. Eine frühe Diagnosestellung zeigte nach Sugarbaker et al. eine Verbesserung der Überlebenszeit z.B. beim peritonealen Mesotheliom.¹⁰⁵

Die Peritonealkarzinose entsteht aus verschiedensten Tumorentitäten. Was allen gemeinsam ist, ist, dass es herausfordernde maligne Erkrankungen sind, die es zu therapieren gilt.

Die optimale Behandlungsstrategie sowohl für „lokale“ als auch für nicht resezierbare Peritonealkarzinosen bleibt unklar.

Die zytoreduktive Chirurgie kombiniert mit der HIPEC stellt eine aussichtsreiche Therapiemaßnahme dar, mit einer Überlebenszeit von 25 Monaten (Median) bei allen Entitäten der Peritonealkarzinose. Mit einer systemischen Chemotherapie beim peritonealen Mesotheliom kann im Durchschnitt eine mediane Überlebenszeit von 12,5 Monaten erreicht werden.²⁵

im Vergleich zur systemischen Chemotherapie bei Patienten mit PC kolorektalen Ursprungs.

Wie bereits in vorherigen Studien gezeigt werden konnte, spielt das Geschlecht eine maßgebliche Rolle bei der Peritonealkarzinose.

Auch in der vorliegenden Studie kann dies zusammenfassend gezeigt werden: Das Geschlecht zeigt bei den untersuchten Faktoren der Tumorgenese einen erkennbaren Einfluss.

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse sprechen für ein geringeres Tumorausmaß bei Frauen zum Zeitpunkt der Operation (PCI). Dies ermöglichte häufiger eine vollständige Resektion bei Frauen (CC-Score). Dies ist evtl. damit erklärbar, dass Frauen sich frühzeitig ärztlich vorstellen im Vergleich zu Männern. Dadurch sind Interventionen in einem früheren möglichen Tumorstadium möglich.²⁷

Der prognostische Vorteil des weiblichen Geschlechts zeigte sich auch bei der Entwicklung der postoperativen Morbidität. Sie entwickelten tendenziell weniger Komplikationen. Männer entwickelten häufiger Anastomoseninsuffizienzen und Wundheilungsstörungen. Folglich mussten häufiger Reoperationen durchgeführt werden. Dies kann mitunter die kürzere Überlebenszeit bei Männern erklären.

Eine Berücksichtigung der dargestellten Unterschiede könnte bei zukünftigen Therapieplanungen zu einer Verbesserung des Outcomes führen. Zur Reduktion der Morbidität könnte die Wahl der HIPEC und die Anpassung der Dosis an das Geschlecht beitragen.

Das männliche Geschlecht ist teilweise mit einem prognostisch negativen Einflussfaktor behaftet. Vermutlich liegt es nicht „nur“ daran, dass Frauen sich früher beim Arzt vorstellen – und damit die Diagnose früher gestellt und die anschließende Therapie frühzeitig durchgeführt werden kann.²⁷

Wie bereits z.B. beim Magenkarzinom oder beim Kolorektalkarzinom gezeigt werden konnte, könnte der Hormonhaushalt die Genese der Peritonealkarzinose beeinflussen. Dies ist bisweilen noch nicht durch Studien belegbar.

In der vorliegenden Analyse kann des Weiteren gezeigt werden, dass das Alter bei der Therapie ebenso einen wesentlichen Einfluss zeigt.

Bei jungen Frauen konnten in vielen Fällen bessere Ergebnisse erzielt werden als bei alten Frauen. Die Altersgrenze zur Einteilung in zwei Gruppen wurde bei 59 Jahren festgelegt. Dies liegt im Bereich der Menopause, die mit ungefähr 55 bis 60 Jahren eintritt. Eine Begründung für den Vorteil für Frauen jungen Alters könnte auch der unterschiedliche weibliche Hormonhaushalt darstellen.

In dieser Analyse konnten bisher unbekannte Unterschiede zwischen Frau und Mann sowie zwischen Alt und Jung bei der Peritonealkarzinose aufgezeigt werden. Erklärungen für diese Unterschiede sollten in weiteren prospektiven Studien gesucht werden. Weitere Aufschlüsse könnte eine Untersuchung der Latenzzeit zwischen Auftreten von klinischen Symptomen und Diagnosezeitpunkt bei den jeweiligen Entitäten der Peritonealkarzinose geben.

5. Zusammenfassung

Die Peritonealkarzinose ist eine Tumorform, die das Bauchfell (Peritoneum) befällt.

Das invasive Wachstum des Tumors im Peritoneum kann durch primäre (Pseudomyxoma peritonei, peritoneales Mesotheliom) oder durch sekundäre Metastasierungsprozesse (vom Magen, Appendix, Kolon/Rektum, usw.) entstehen.

Die Erkrankung wird erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium symptomatisch, z.B. in Form von Aszitesbildung.

Bis in die achtziger Jahre war die Therapieoption der Peritonealkarzinose grundsätzlich palliativer, terminaler Art in Form einer systemischen Chemotherapie.

In den frühen Neunzigern entwickelte der amerikanische Chirurg Dr. Paul H. Sugarbaker eine neue Therapieoption, die die chirurgische Therapie mit der Chemotherapie verbindet.

Hierbei wird zunächst der makroskopisch sichtbare Anteil des Tumors reseziert, in Form der zytoreduktiven Chirurgie (CRS). Im Anschluss wird die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) im ein-/zweizweitigen Verfahren durchgeführt. Hierbei zirkuliert auf bis zu 42°C erwärmte hochdosierte Chemotherapie durch das operierte Abdomen. Die Kombination mit der Hyperthermie verhilft der Chemotherapie tiefer in das Gewebe einzudringen und somit mikroskopische Tumoranteile anzugreifen.

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss von geschlechts- und altersspezifischen Faktoren auf prä-, intra- und postoperative Faktoren bei allen Entitäten der Peritonealkarzinose untersucht.

Dies ist eine retrospektive, multizentrische, klinisch explorative Kohortenanalyse. Eingeschlossen wurden 1711 Patienten, die an sieben HIPEC Zentren in Deutschland elektiv mit

CRS und HIPEC bei Peritonealkarzinose im Zeitraum von November 2003 bis Juli 2014 behandelt wurden. Insgesamt wurden 202 Patienten [12%], die an der Charité operiert wurden, einbezogen.

Mittels Chi²-Test, Mann-Whitney-U-Test, logistischer Regression und Kaplan-Meier Überlebenskurven wurden Geschlechts- und Altersunterschiede analysiert. Untersucht wurden präoperative, operative und postoperative Ereignisse. Im Fließtext wird zwecks Übersichtlichkeit die Altersgruppe unter 59 Jahren synonym mit „junge Gruppe“ verwendet. Die Altersgruppe über 59 Jahren wird als „alte Gruppe“ beschrieben.

Die Ergebnisse der Analyse sprechen für ein geringeres Tumorausmaß (PCI) bei Frauen im Vergleich zu Männern zum Zeitpunkt der CRS und HIPEC.

Demzufolge kann bei Frauen auch häufiger ein vollständiges Resektionsergebnis im Sinne CC = 0/1 erreicht werden.

Dies wiederum erklärt die deutlich besseren Überlebensraten seitens der jungen Frauen im Vergleich zu den jungen Männern und im Vergleich zu den alten Frauen.

Hinzu kommt, dass Männer postoperativ mit einem höheren Komplikationsrisiko, vor allem für Anastomoseninsuffizienzen und Wundheilungsstörungen, behaftet sind.

Erklären lässt sich dies unter anderem damit, dass Männer zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist einen ausgedehnteren Tumorbefall hatten.¹¹ Frauen stellen sich meist früher beim Arzt vor im Vergleich zu Männern. Zudem nehmen sie häufiger Krebsvorsorgeuntersuchungen wahr.⁴³ Somit können sie früher diagnostiziert und therapiert werden.²⁷

Retrospektive Datenanalysen sind mit vielen möglichen systematischen Fehlern (bias) behaftet und damit in verschiedener Hinsicht limitiert. Es wurde versucht systematische Fehler unter anderem durch eine universale und standardisierte Eingabemaske zu verringern.

Für zukünftige Therapien wird empfohlen, dass höhere Risikoniveaus auf Seiten der Männer zu berücksichtigen.

6. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut and Zentrum für Krebsregisterdaten, "Inzidenz der Primärtumoren ausgehend für eine Peritonealkarzinose," 2010. [Online]. Available: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Accessed: 26-Sep-2012].
2. J. A. Sampson, "Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin," *Am. J. Pathol.*, vol. VII, no. 5, 1931.
3. N. J. Carr, T. D. Cecil, F. Mohamed, L. H. Sobin, P. H. Sugarbaker, S. Gonzalez-Moreno, P. Taflampas, S. Chapman, and B. J. Moran, "A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process.," *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 40, no. 1, pp. 14–26, Jan. 2016.
4. W. P. Ceelen and M. E. Bracke, "Peritoneal minimal residual disease in colorectal cancer : mechanisms , prevention , and treatment," *Lancet Oncol.*, vol. 10, no. 1, pp. 72–79, 2009.
5. P. Piso and D. Arnold, "Multimodal treatment approaches for peritoneal carcinosis in colorectal cancer.," *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 108, no. 47, pp. 802–8, Dec. 2011.
6. T. Cioppa, "Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis from pseudomixoma peritonei," *World J. Gastroenterol.*, vol. 14, no. 44, p. 6817, 2008.
7. P. Boffetta, "Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review.," *Ann. Oncol.*, vol. 18, no. 6, pp. 985–90, Jun. 2007.
8. V. Lemmens and Y. Klaver, "Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: A population-based study," ... *J. Cancer*, pp. 1–24, 2011.
9. D. Elias, J. H. Lefevre, J. Chevalier, A. Brouquet, F. Marchal, J.-M. Classe, G. Ferron, J.-M. Guilloit, P. Meeus, D. Goéré, and J. Bonastre, "Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 5, pp. 681–5, Feb. 2009.
10. T. D. Yan, D. Black, R. Savady, and P. H. Sugarbaker, "Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 24, pp. 4011–9, Aug. 2006.
11. O. Glehen, F. Kwiatkowski, P. H. Sugarbaker, D. Elias, E. a Levine, M. De Simone, R. Barone, Y. Yonemura, F. Cavaliere, F. Quenet, M. Gutman, a a K. Tentes, G. Lorimier, J. L. Bernard, J. M. Bereder, J. Porcheron, a Gomez-Portilla, P. Shen, M. Deraco, and P. Rat,

- “Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study.,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 16, pp. 3284–92, Aug. 2004.
12. a Cervantes, S. Roselló, D. Roda, and E. Rodríguez-Braun, “The treatment of advanced gastric cancer: current strategies and future perspectives.,” *Ann. Oncol.*, vol. 19 Suppl 5, no. Supplement 5, pp. v103–7, Jul. 2008.
 13. T. D. Yan, D. Black, P. H. Sugarbaker, J. Zhu, Y. Yonemura, G. Petrou, and D. L. Morris, “A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer.,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 14, no. 10, pp. 2702–13, Oct. 2007.
 14. O. Glehen and V. Schreiber, “Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer,” *Arch. ...*, vol. 139, pp. 20–26, 2004.
 15. B. Rau, “GASTRIPEC-Studie – Prospektive multizentrische Phase-III-Studie,” *Z Gastroenterol*, vol. 52, no. (3), p. 262, 2014.
 16. O. Glehen, F. N. Gilly, C. Arvieux, E. Cotte, F. Boutitie, B. Mansvelt, J. M. Bereder, G. Lorimier, F. Quenet, and D. Elias, “Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy.,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 17, no. 9, pp. 2370–7, Sep. 2010.
 17. P. H. Sugarbaker and D. Chang, “Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy.,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 6, no. 8, pp. 727–31, Dec. 1999.
 18. T. C. Chua, T. D. Yan, M. E. Smigielski, K. J. Zhu, K. M. Ng, J. Zhao, and D. L. Morris, “Long-term survival in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: 10 years of experience from a single institution.,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 16, no. 7, pp. 1903–11, Jul. 2009.
 19. O. Sørensen, K. Flatmark, W. Reed, J. N. Wiig, S. Dueland, K.-E. Giercksky, and S. G. Larsen, “Evaluation of complete cytoreductive surgery and two intraperitoneal chemotherapy techniques in pseudomyxoma peritonei.,” *Eur. J. Surg. Oncol.*, Jul. 2012.
 20. D. Elias, F. Gilly, F. Quenet, J. M. Bereder, L. Sidéris, B. Mansvelt, G. Lorimier, and O. Glehen, “Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy.,” *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 36, no. 5, pp. 456–62, May 2010.
 21. J. H. S. Iv, P. Shen, G. B. Russell, R. F. Bradley, J. C. Hundley, B. L. Loggie, K. R. Geisinger, and E. A. Levine, “Appendiceal Neoplasms With Peritoneal Dissemination :

- Outcomes After Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy,” vol. 13, no. 5, pp. 624–634, 2006.
22. R. M. Smeenk, V. J. Verwaal, N. Antonini, and F. a N. Zoetmulder, “Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.,” *Ann. Surg.*, vol. 245, no. 1, pp. 104–9, Jan. 2007.
 23. B. Davidson, “New diagnostic and molecular characteristics of malignant mesothelioma.,” *Ultrastruct. Pathol.*, vol. 32, no. 6, pp. 227–40, 2008.
 24. T. D. Yan, M. Deraco, D. Baratti, S. Kusamura, D. Elias, O. Glehen, F. N. Gilly, E. a Levine, P. Shen, F. Mohamed, B. J. Moran, D. L. Morris, T. C. Chua, P. Piso, and P. H. Sugarbaker, “Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience.,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 36, pp. 6237–42, Dec. 2009.
 25. I. M. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Recio FO, “Clinical picture, response to therapy, and survival of women with diffuse malignant peritoneal mesothelioma,” *J Surg Oncol*, no. November 1998, pp. 6–12, 1999.
 26. A. Marinaccio, A. Binazzi, G. Cauzillo, D. Cavone, R. De Zotti, P. Ferrante, V. Gennaro, G. Gorini, M. Menegozzo, C. Mensi, E. Merler, D. Mirabelli, F. Montanaro, M. Musti, F. Pannelli, A. Romanelli, A. Scarselli, and R. Tumino, “Analysis of latency time and its determinants in asbestos related malignant mesothelioma cases of the Italian register,” *Eur. J. Cancer*, vol. 43, no. 18, pp. 2722–2728, Mar. 2007.
 27. P. H. Sugarbaker, L. S. Welch, F. Mohamed, and O. Glehen, “A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute.,” *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, vol. 12, no. 3, pp. 605–621, xi, 2003.
 28. E. C. G. Tudor, T. C. Chua, W. Liauw, and D. L. Morris, “Risk factors and clinicopathological study of prognostic factors in the peritoneal mesothelioma.,” *Am. Surg.*, vol. 76, no. 4, pp. 400–5, Apr. 2010.
 29. C. Cao, T. D. Yan, M. Deraco, D. Elias, O. Glehen, E. a Levine, B. J. Moran, D. L. Morris, T. C. Chua, P. Piso, and P. H. Sugarbaker, “Importance of gender in diffuse malignant peritoneal mesothelioma.,” *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 04-Nov-2011. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056853>. [Accessed: 14-Apr-2012].
 30. T. D. Yan, E. Popa, E. a Brun, C. a Cerruto, and P. H. Sugarbaker, “Sex difference in diffuse malignant peritoneal mesothelioma.,” *Br. J. Surg.*, vol. 93, no. 12, pp. 1536–42, Dec. 2006.
 31. G. Pinton, E. Brunelli, B. Murer, R. Puntoni, M. Puntoni, D. a Fennell, G. Gaudino, L. Mutti, and L. Moro, “Estrogen receptor-beta affects the prognosis of human malignant

- mesothelioma.,” *Cancer Res.*, vol. 69, no. 11, pp. 4598–604, Jun. 2009.
32. P. Jacquet and P. H. Sugarbaker, “Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis,” in *Peritoneal carcinomatosis: Principles of management*, P. H. Sugarbaker, Ed. Kluwer Academic Publishers, 1996, pp. 359–374.
 33. D. Elias, F. Gilly, F. Boutitie, F. Quenet, J.-M. Bereder, B. Mansvelt, G. Lorimier, P. Dubè, and O. Glehen, “Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study.,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, no. 1, pp. 63–8, Jan. 2010.
 34. P. H. Sugarbaker, W. J. Cunliffe, J. Belliveau, E. A. de Bruijn, T. Graves, R. E. Mullins, and P. Schlag, “Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer.,” *Semin. Oncol.*, vol. 16, no. 4 Suppl 6, pp. 83–97, Aug. 1989.
 35. P. H. Sugarbaker and K. a Jablonski, “Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy.,” *Ann. Surg.*, vol. 221, no. 2, pp. 124–32, Feb. 1995.
 36. P. H. Sugarbaker, “Peritonectomy procedures.,” *Cancer Treat. Res.*, vol. 134, no. 1, pp. 247–64, Jan. 2007.
 37. L. C. Jayne DG, Fook S, “Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer,” *Br J Surg*, vol. 89, pp. 1545–50, 2002.
 38. P. H. Sugarbaker, “Management of peritoneal-surface malignancy : the surgeon ’ s role,” pp. 576–587, 1999.
 39. V. J. Verwaal, S. van Ruth, E. de Bree, G. W. van Sloothen, H. van Tinteren, H. Boot, and F. a N. Zoetmulder, “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.*, vol. 21, no. 20, pp. 3737–43, Oct. 2003.
 40. B. Rau and M. Hünerbein, “Diagnostic laparoscopy: indications and benefits.,” *Langenbecks. Arch. Surg.*, vol. 390, no. 3, pp. 187–96, Jun. 2005.
 41. WHO, “World Health Organization (WHO),” *Gender, women and health*, 2011. [Online]. Available: <http://www.who.int/gender/whatisgender/en/index.html>. [Accessed: 03-Jul-2013].
 42. S. Oertelt-Prigione and V. Regitz-Zagrosek, *Sex and gender aspects in clinical medicine*. London: Springer Verlag, 2011.
 43. M. Richter, H. Brand, and G. Rössler, “Sozioökonomische Unterschiede in der Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen und Maßnahmen der Gesundheitsförderung in NRW,” *Das Gesundheitswes.*, pp. 417–423, 2002.
 44. A. Rieder and B. Lohff, *Gender Medizin: Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische*

- Praxis*, vol. 1, no. 11. Springer Verlag, 2008.
45. P. H. Sugarbaker, "Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology," in *Peritoneal carcinomatosis: Principles of management*, P. H. Sugarbaker, Ed. Kluwer Academic Publishers, 1996, pp. 79–100.
 46. D. Baratti, S. Kusamura, D. Nonaka, M. Langer, S. Andreola, M. Favaro, C. Gavazzi, B. Laterza, and M. Deraco, "Pseudomyxoma peritonei: clinical pathological and biological prognostic factors in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 15, no. 2, pp. 526–34, Feb. 2008.
 47. Siewert, Rothmund, and Schumpelick, "Peritonealkarzinose," in *Praxis der Viszeralchirurgie - Onkologische Chirurgie*, Springer Verlag, 2010, p. 906.
 48. O. Glehen, E. Cotte, S. Kusamura, M. Deraco, D. Baratti, G. Passot, A. Beaujard, and G. F. Noel, "Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy : Nomenclature and Modalities of Perfusion," pp. 242–246, 2008.
 49. M. P. Kaplan GL, "Nonparametric estimation from incomplete observations.," *J. Am. Stat. Assoc.*, vol. 53, pp. 457–81, 1958.
 50. R. Hyland, S. Ware, A. Johnson, and D. Yates, "Incidence trends and gender differences in malignant mesothelioma in New South Wales, Australia," *Scand J Work Env. Heal.*, vol. 33, no. 4, pp. 286–292, 2007.
 51. F. O. Stephens and K. R. Aigner, *Basics of oncology*. 2009.
 52. A. G. Renehan, M. Tyson, M. Egger, R. F. Heller, and M. Zwahlen, "Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies.," *Lancet*, vol. 371, no. 9612, pp. 569–78, Feb. 2008.
 53. T. K. Murphy, E. E. Calle, C. Rodriguez, H. S. Kahn, and M. J. Thun, "Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study.," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 152, no. 9, pp. 847–54, Nov. 2000.
 54. J. Chen and D. Iverson, "Estrogen in obesity-associated colon cancer: friend or foe? Protecting postmenopausal women but promoting late-stage colon cancer.," *Cancer Causes Control*, vol. 23, no. 11, pp. 1767–73, Nov. 2012.
 55. K. Pillai, J. Akhter, M. H. Pourgholami, and D. L. Morris, "Peritoneal mesothelioma in a woman who has survived for seven years: a case report.," *J. Med. Case Rep.*, vol. 5, no. 1, p. 36, Jan. 2011.
 56. L.-Q. Xie, J.-P. Yu, and H.-S. Luo, "Expression of estrogen receptor beta in human colorectal cancer.," *World J. Gastroenterol.*, vol. 10, no. 2, pp. 214–7, Jan. 2004.
 - 57].F. Grodstein, P. a Newcomb, and M. J. Stampfer, "Postmenopausal hormone therapy and the risk

- of colorectal cancer: a review and meta-analysis.,” *Am. J. Med.*, vol. 106, no. 5, pp. 574–82, May 1999.
58. S. L. Zheng, W. Zheng, B. Chang, X. Shu, Q. Cai, H. Yu, Q. Dai, and J. Xu, “Joint Effect of Estrogen Receptor β Sequence Variants and Endogenous Estrogen Exposure on Breast Cancer Risk in Chinese Women Advances in Brief Joint Effect of Estrogen Receptor β Sequence Variants and Endogenous Estrogen Exposure on Breast Cancer Risk in,” pp. 7624–7629, 2003.
 59. P. Maguire, S. Margolin, J. Skoglund, X.-F. Sun, J.-A. Gustafsson, A.-L. Børresen-Dale, and A. Lindblom, “Estrogen receptor beta (ESR2) polymorphisms in familial and sporadic breast cancer.,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 94, no. 2, pp. 145–52, Nov. 2005.
 60. N. C. Nüssler, K. Reinbacher, N. Shanny, A. Schirmeier, M. Glanemann, P. Neuhaus, A. K. Nussler, and M. Kirschner, “Sex-specific differences in the expression levels of estrogen receptor subtypes in colorectal cancer.,” *Gend. Med.*, vol. 5, no. 3, pp. 209–17, Sep. 2008.
 61. V. K. Jaspers, A. Gillessen, and K. Quakernack, “Gastric cancer in pregnancy: do pregnancy, age or female sex alter the prognosis? Case reports and review.,” *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 87, no. 1, pp. 13–22, 1999.
 62. M. C. Camargo, Y. Goto, J. Zabaleta, D. R. Morgan, P. Correa, and C. S. Rabkin, “Sex Hormones, Hormonal Interventions, and Gastric Cancer Risk: A Meta-analysis,” *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 21, no. 1, pp. 20–38, 2012.
 63. M. F. Fanelli, T. F. de Paiva, M. J. B. Silva, C. F. L. Benevides, A. P. G. Guimarães, D. L. Gimenes, E. D. Pinheiro, J. a Rinck, U. R. Nicolau, S. M. Sanches, C. a L. Mello, A. L. a Dettino, M. R. S. Cruz, L. M. M. P. de Melo, M. N. C. Formiga, V. C. C. de Lima, and L. T. D. Chinen, “Predictors of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer treated at a single institution in Brazil.,” *J. Surg. Oncol.*, vol. 100, no. 6, pp. 452–5, Nov. 2009.
 64. P. H. Sugarbaker and A. M. Averbach, “Krukenberg syndrome as a natural manifestation of tumor cell entrapment,” in *Peritoneal carcinomatosis: Principles of management*, P. Sugarbaker, Ed. 1996, pp. 163–191.
 65. I. Duarte and O. Llanos, “Patterns of metastases in intestinal and diffuse types of the stomach,” *Hum. Pathol.*, vol. 12, no. 3, pp. 237–242, 1981.
 66. P. H. Sugarbaker, T. D. Yan, O. a Stuart, and D. Yoo, “Comprehensive management of diffuse malignant peritoneal mesothelioma.,” *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 32, no. 6, pp. 686–91, Aug. 2006.
 67. M. Look, D. Chang, and P. H. Sugarbaker, “Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum,” *Int J Gynecol Cancer*, vol. 14 (1), pp. 35–41, 2004.

68. T. C. Chua, W. Liauw, and D. L. Morris, "Early recurrence of pseudomyxoma peritonei following treatment failure of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy is indicative of a poor survival outcome.," *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 27, no. 3, pp. 381–9, Mar. 2012.
69. T. Winder and H. Lenz, "Mucinous adenocarcinomas with intra-abdominal dissemination: a review of current therapy," *Oncologist*, pp. 836–844, 2010.
70. a D. Stephens, R. Alderman, D. Chang, G. D. Edwards, J. Esquivel, G. Sebbag, M. a Steves, and P. H. Sugarbaker, "Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique.," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 6, no. 8, pp. 790–6, Dec. 1999.
71. O. Glehen, E. Cotte, V. Schreiber, a C. Sayag-Beaujard, J. Vignal, and F. N. Gilly, "Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.," *Br. J. Surg.*, vol. 91, no. 6, pp. 747–54, Jun. 2004.
72. S. Kusamura, R. Younan, D. Baratti, P. Costanzo, M. Favaro, C. Gavazzi, and M. Deraco, "Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique.," *Cancer*, vol. 106, no. 5, pp. 1144–53, Mar. 2006.
73. P. H. Sugarbaker, R. Alderman, G. Edwards, C. E. Marquardt, V. Gushchin, J. Esquivel, and D. Chang, "Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy.," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 13, no. 5, pp. 635–44, May 2006.
74. E. A. Levine, J. H. S. Iv, G. B. Russell, K. R. Geisinger, B. L. Loggie, and P. Shen, "Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy : Experience with 501 Procedures," pp. 943–953, 2007.
75. F. Roviello, S. Caruso, D. Marrelli, C. Pedrazzani, A. Neri, A. De Stefano, and E. Pinto, "Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments.," *Surg. Oncol.*, vol. 20, no. 1, pp. e38–54, Mar. 2011.
76. O. Glehen, "Surgery Combined With Peritonectomy Procedures and Intraperitoneal Chemohyperthermia in Abdominal Cancers With Peritoneal Carcinomatosis: A Phase II Study," *J. Clin. Oncol.*, vol. 21, no. 5, pp. 799–806, Mar. 2003.
77. T. Cioppa, "Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis from pseudomixoma peritonei," *World J. Gastroenterol.*, vol. 14, no. 44, p. 6817, 2008.

78. D. Elias, F. Blot, and S. Antoun, "Curative Treatment of Peritoneal Carcinomatosis Arising from Colorectal Cancer by Complete Resection and Intraperitoneal Chemotherapy," pp. 9–14, 2001.
79. O. Glehen, D. Osinsky, E. Cotte, F. Kwiatkowski, G. Freyer, S. Isaac, Y. François, J. Vignal, and F. N. Gilly, "Intraperitoneal Chemohyperthermia Using a Closed Abdominal Procedure and Cytoreductive Surgery for the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis : Morbidity and Mortality Analysis of 216 Consecutive Procedures," vol. 10, no. 8, pp. 863–869, 2003.
80. V. J. Verwaal, H. van Tinteren, S. V Ruth, and F. a N. Zoetmulder, "Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy.," *J. Surg. Oncol.*, vol. 85, no. 2, pp. 61–7, Feb. 2004.
81. D. Elias, D. Goere, F. Blot, V. Billard, M. Pocard, N. Kohneh-Shahri, and B. Raynard, "Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients.," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 14, no. 6, pp. 1818–24, Jun. 2007.
82. V. Makrin, E. E. Sapir, H. Paran, M. Rabau, and M. Gutman, "Intraperitoneal Heated Chemotherapy Affects Healing of Experimental Colonic Anastomosis : An Animal Study," no. September 2004, pp. 18–22, 2005.
83. O. Glehen, F. N. Gilly, F. Boutitie, J. M. Bereder, F. Quenet, L. Sideris, B. Mansvelt, G. Lorimier, S. Msika, and D. Elias, "Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients.," *Cancer*, vol. 116, no. 24, pp. 5608–18, Dec. 2010.
84. S. Jacquet P and A. Averbach, "Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy.," *Cancer*, vol. 77, pp. 2622–9, 1996.
85. S. Guo and L. a Dipietro, "Factors affecting wound healing.," *J. Dent. Res.*, vol. 89, no. 3, pp. 219–29, Mar. 2010.
86. L. a Lambert, T. S. Armstrong, J. J. Lee, S. Liu, M. H. G. Katz, C. Eng, R. a Wolff, M. L. Tortorice, P. Tansey, S. Gonzalez-Moreno, D. H. Lambert, and P. F. Mansfield, "Incidence, risk factors, and impact of severe neutropenia after hyperthermic intraperitoneal mitomycin C.," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 16, no. 8, pp. 2181–7, Aug. 2009.
87. T. Shimizu, M. Maeta, and S. Koga, "Influence of local hyperthermia on the healing of small intestinal anastomoses in the rat.," *Br. J. Surg.*, vol. 78, no. 1, pp. 57–9, Jan. 1991.
88. R. Shamberger, "Effect of Chemotherapy and Radiotherapy on Wound Healing: Experimental Studies," in *Perioperative Chemotherapy*, U. Metzger, F. Largiadèr, and H.-J. Senn, Eds.

- Springer Verlag, 1983, pp. 17–34.
89. E. Cotte and O. Glehen, “Management of Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer,” *Cancer J.*, vol. 15, no. 3, pp. 243–248, 2009.
 90. P. H. Sugarbaker, O. A. Stuart, and C. P. Carmignani, “Pharmacokinetic changes induced by the volume of chemotherapy solution in patients treated with hyperthermic intraperitoneal mitomycin C.,” *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 57, no. 5, pp. 703–8, May 2006.
 91. U. Engelmann, W. Sonntag, and G. H. Jacobi, “Influence of Perioperative cis-Platinum on Breaking Strength of Bowel Anastomoses in Rats,” in *Perioperative Chemotherapy*, U. Metzger, F. Largiadèr, and H.-J. Senn, Eds. Springer Verlag, 1983, pp. 35–39.
 92. R. M. Smeenk, V. J. Verwaal, and F. a N. Zoetmulder, “Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei--a report of 103 procedures.,” *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 32, no. 2, pp. 186–90, Mar. 2006.
 93. X.-J. Yang, Y. Li, and Y. Yonemura, “Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat gastric cancer with ascites and/or peritoneal carcinomatosis: Results from a Chinese center.,” *J. Surg. Oncol.*, vol. 101, no. 6, pp. 457–64, May 2010.
 94. P. H. Sugarbaker, W. Yu, and Y. Yonemura, “Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer.,” *Semin. Surg. Oncol.*, vol. 21, no. 4, pp. 233–48, Jan. 2003.
 95. T. D. Yan, O. a Stuart, D. Yoo, and P. H. Sugarbaker, “Perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy.,” *J. Transl. Med.*, vol. 4, p. 17, Jan. 2006.
 96. A. M. Averbach, D. Chang, P. Koslowe, D. Ph, P. H. Sugarbaker, F. The, W. Cancer, and T. Washington, “Anastomotic Leak After Double-Stapled Low Colorectal Resection An Analysis of Risk Factors.”
 97. A. Dana, H. Edward, and M. Celia, “Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery,” *Arch Surg*, vol. 145, no. 4, pp. 371–376, 2010.
 98. T. D. Yan, E. a Brun, C. a Cerruto, N. Haveric, D. Chang, and P. H. Sugarbaker, “Prognostic indicators for patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma.,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 14, no. 1, pp. 41–9, Jan. 2007.
 99. A. L. Feldman, S. K. Libutti, J. F. Pingpank, D. L. Bartlett, T. H. Beresnev, S. M. Mavroukakis, S. M. Steinberg, D. J. Liewehr, D. E. Kleiner, and H. R. Alexander, “Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy.,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 21,

- no. 24, pp. 4560–7, Dec. 2003.
100. Y. I. Acherman, L. S. Welch, C. M. Bromley, and P. H. Sugarbaker, “Clinical presentation of peritoneal mesothelioma.,” *Tumori*, vol. 89, no. 3, pp. 269–273, 2003.
 101. J. P. C. Steele, A. Klabatsa, D. a Fennell, A. Palläska, M. T. Sheaff, M. T. Evans, J. Shamash, and R. M. Rudd, “Prognostic factors in mesothelioma.,” *Lung Cancer*, vol. 49 Suppl 1, pp. S49–52, Jul. 2005.
 102. V. Neumann, a Rütten, M. Scharmach, K.-M. Müller, and M. Fischer, “Factors influencing long-term survival in mesothelioma patients--results of the German mesothelioma register.,” *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, vol. 77, no. 3, pp. 191–9, Apr. 2004.
 103. M. Deraco, D. Nonaka, D. Baratti, P. Casali, J. Rosai, R. Younan, A. Salvatore, A. D. Cabras Ad, and S. Kusamura, “Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion.,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 13, no. 2, pp. 229–37, Feb. 2006.
 104. C. A. Cerruto, E. A. Brun, D. Chang, P. H. Sugarbaker, and C. Diffuse, “Prognostic Significance of Histomorphologic Parameters in Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma,” vol. 130, no. November, 2006.
 105. P. H. Sugarbaker, H. Yan, R. V Grazi, and B. M. Shmookler, “Early localized peritoneal mesothelioma as an incidental finding at laparoscopy. Report of a case and implications regarding natural history of the disease.,” *Cancer*, vol. 89, no. 6, pp. 1279–84, Sep. 2000.

7. Abkürzungsverzeichnis

m	arithmetischer Mittelwert
±	Standardabweichung
♀	Frauen
♂	Männer
ASR	adult sex ratio
Abb.	Abbildung
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CAO	Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie
CI	Konfidenzintervall
CC-Score	Completeness of Cytoreduction Score
CRS	zytoreduktive Chirurgie
d.h.	das heißt
DGAV	deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
EK	Erythrozytenkonzentrate
FFP	Fresh Frozen Plasma
G	Grad der Differenzierung - Grading
ggf.	gegebenenfalls
HIPEC	hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
JÜR	Jahresüberlebensrate
KG	Körpergewicht
LS	Lesion Score
Lj.	Lebensjahre
mdn	Median
n.a.	ohne Angabe (not available)
n.s.	nicht signifikant
PCI	Peritoneal-Cancer-Index
PC	Peritonealkarzinose
PMP	Pseudomyxoma peritonei
RKI	Robert-Koch-Institut

SE	Standardabweichung
TNM	Klassifikation von malignen Tumoren - Staging
TVT	tiefe venöse Thrombose
u. Ä.	und Ähnliches
u.a.	unter anderem
usw.	und so weiter
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

8. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Peritonealkarzinose - Pathogenese	9
<i>Abbildung 2:</i> Behandlungsalgorithmus der Patienten mit Peritonealkarzinose ⁴⁷	23
<i>Abbildung 3:</i> Peritonealkarzinoseindex (PCI) nach Sugarbaker ^{32,36}	25
<i>Abbildung 4:</i> Completeness of Cytoreduction Score CC-0 bis CC-3 nach Sugarbaker ^{32,36}	26
<i>Abbildung 5:</i> Schematische Darstellung des HIPEC-Aufbaus nach Sugarbaker.....	28
<i>Abbildung 8:</i> Histogramm der Altersverteilung der Patienten aufgeteilt nach dem Geschlecht mit Normalverteilungskurve.	31
<i>Abbildung 9:</i> Histogramm zur Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeit der Tumorentitäten der Peritonealkarzinose aufgeteilt nach dem Geschlecht. Als „Sonstige“ bezeichnete Primärtumoren stellen u.a. Liposarkome, Melanome, Pankreaskarzinome Cancer of unknown primary (CUP) etc. dar	32
<i>Abbildung 10:</i> Balkendiagramm zur Darstellung der relativen Häufigkeit (%) der Voroperationen aufgeteilt nach dem Geschlecht.	35
<i>Abbildung 11:</i> Fehlerbalkendiagramm zur Darstellung des Mittelwertes des PCI-Scores \pm Standardfehler des Mittelwerts (SE) aufgeteilt nach jungen und alten Frauen und Männern.	36
<i>Abbildung 12:</i> Balkendiagramm zur Darstellung der relativen Häufigkeit (%) des CC-Scores aufgeteilt nach dem Geschlecht.....	37
<i>Abbildung 13:</i> Balkendiagramm zur Darstellung der relativen Häufigkeit (%) der postoperativen Morbiditäten aufgeteilt nach dem Geschlecht.	40
<i>Abbildung 14 und 15:</i> Forestplot zur Darstellung der Odd's Ratio der postoperativen Morbiditäten mit 95%- Konfidenzintervall (CI) aufgeteilt nach dem Geschlecht (<i>Abb.14</i>) und nach der Altersgruppe (<i>Abb.15</i>).	44
<i>Abbildung 16:</i> Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der postoperativen Überlebenszeit (Monate) des gesamten Patientenkollektivs.	45
<i>Abbildung 17:</i> Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der postoperativen Überlebenszeit (Monate) aufgeteilt nach dem Geschlecht.....	46
<i>Abbildung 18:</i> Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der postoperativen Überlebenszeit (Monate) aufgeteilt nach der Altersgruppe.	47
<i>Abbildung 19 und 20:</i> Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der postoperativen Überlebenszeit (Monate) aufgeteilt nach jungen Frauen und Männern (<i>Abb.19</i>) und nach jungen und alten Frauen (<i>Abb.20</i>).	48
<i>Abbildung 21:</i> Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der postoperativen Überlebenszeit (Monate) des gesamten Patientenkollektivs aufgeteilt nach den Tumorentitäten der PC.....	50
<i>Abbildung 22 und 23:</i> Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der postoperativen Überlebenszeit (Monate) beim Magenkarzinom als Primarius der Peritonealkarzinose aufgeteilt nach jungen Frauen und Männern (<i>Abb.22</i>) und nach jungen und alten Frauen (<i>Abb.23</i>).	51
<i>Abbildung 24 und 25:</i> Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der postoperativen Überlebenszeit (Monate) beim peritonealen Mesotheliom aufgeteilt nach jungen und alten Männern (<i>Abb.24</i>) und nach der Altersgruppe (jung/alt) (<i>Abb.25</i>).	53
<i>Abbildung 26 und 27:</i> Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der postoperativen Überlebenszeit (Monate) beim Kolorektalkarzinom als Primarius der Peritonealkarzinose aufgeteilt nach jungen Frauen und Männern (<i>Abb.26</i>) und nach jungen und alten Frauen (<i>Abb.27</i>).	55

9. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Inzidenz der Primärtumoren ausgehend für eine Peritonealkarzinose von 2010 ¹	10
<i>Tabelle 2:</i> Inzidenz der Peritonealkarzinose bei verschiedenen Tumorentitäten ⁵	11
<i>Tabelle 3:</i> absolute und relative Werte zur Fallzahl der jeweiligen Variable	22
<i>Tabelle 4:</i> Peritonektomie in 6 Schritten nach Sugarbaker ^{32,36}	26
<i>Tabelle 5:</i> verwandte HIPEC - Zytostatika und Therapie-Regimen	27
<i>Tabelle 6:</i> absolute und relative Häufigkeit der Tumorentitäten (histologisch gesicherter Primarius) aufgeteilt nach Geschlecht und Alter	33
<i>Tabelle 7:</i> Verteilung der absoluten und relativen Häufigkeit der präoperativen Chemotherapie-Schemata	35
<i>Tabelle 8:</i> Verteilung der absoluten und relativen Häufigkeit des CC-Scores	38
<i>Tabelle 9:</i> Verteilung der absoluten und relativen Häufigkeiten der HIPEC Form und Technik	39
<i>Tabelle 10:</i> Verteilung der absoluten und relativen Häufigkeiten der postoperativen Komplikationen	41
<i>Tabelle 11:</i> geschätzte Werte für das Überleben aufgeteilt nach Geschlecht und Alter	48
<i>Tabelle 12:</i> geschätzte Werte für das Überleben aufgeteilt nach dem Primärorgan der Peritonealkarzinose	51
<i>Tabelle 13:</i> geschätzte Werte für das Überleben beim Primarius Magenkarzinom der Peritonealkarzinose	53
<i>Tabelle 14:</i> geschätzte Werte für das Überleben beim peritonealen Mesotheliom	54
<i>Tabelle 15:</i> geschätzte Werte für das Überleben beim Primarius Kolorektalkarzinom der Peritonealkarzinose	56

10. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Martin Kampmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse geschlechts- und altersspezifischer Unterschiede, nach Zytoreduktion und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC), bei der Peritonealkarzinose“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

Datum

Martin Kampmann

11. Lebenslauf

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

11. Danksagung

Für die Überlassung des interessanten Themas, sowie die geduldige und kritische Begleitung der Arbeit bedanke ich mich herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Beate Rau.

Weiterer Dank gilt der Arbeitsgruppe „Peritoneum“ der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO-V) gegründet von der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) für Bereitstellung des Datensatzes.

Des Weiteren bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Krankenblattarchivs der Charité Campus Mitte für die schnelle Bereitstellung der Patientenakten.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, Freunden und Kollegen, ohne deren konstante Unterstützung in vielfältiger Weise diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.