

Aus dem
CharitéCentrum 8 für Chirurgische Medizin
Chirurgische Klinik
Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum
Direktor: Prof. Dr. med. Johann Pratschke

Habilitationsschrift

Klinische Aspekte und Prognostische Faktoren in der chirurgischen Behandlung von Patient*innen mit peritonealer Metastasierung

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Chirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Andreas Brandl
geboren in Neustadt an der Aisch

Eingereicht:	Mai 2021
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Martin Hübner
2. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Prof. h.c. Marc Reymond

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	4 -
PERITONEALE METASTASIERUNG	5 -
THERAPIEMÖGLICHKEITEN DER PERITONEALEN METASTASIERUNG	6 -
<i>Systemische Chemotherapie</i>	7 -
<i>Zytoreduktive Chirurgie</i>	7 -
<i>Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie</i>	8 -
<i>Peritoneal Cancer Index</i>	8 -
<i>Prognostische Faktoren der Zytoreduktiven Therapie in Kombination mit HIPEC</i>	9 -
ZIELSETZUNG	11 -
2. EIGENE ARBEITEN	12 -
2.1. <i>Klinische und chirurgische Ergebnisse von Patient*innen mit peritonealem Mesotheliom, die in einer monatlichen multidisziplinären videogestützten Teambesprechung diskutiert wurden</i>	12 -
2.2. <i>Peritoneale Metastasierung beim Magenkarzinom: Ergebnisse der deutschen Datenbank</i>	21 -
2.3. <i>Sicherheit der kolorektalen Anastomose nach zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC ohne protektives Ileostomas nach extraperitonealer Rektumresektion bei Patient*innen mit peritonealer Metastasierung</i>	34 -
2.4. <i>Zytoreduktive Therapie und HIPEC als Behandlung von peritonealen Metastasen ausgehend von seltenen Karzinomen</i>	43 -
2.5. <i>Prädiktiver Wert des „Peritoneal Cancer Index“ bei Patient*innen mit muzinösen peritonealen Neoplasien</i>	49 -
2.6. <i>Die Effektivität verschiedener Behandlungsmethoden bei Patient*innen mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom</i>	57 -
3. DISKUSSION	71 -
4. ZUSAMMENFASSUNG	77 -
5. LISTE DER IN DIESER SCHRIFT ZUSAMMENGEF. PUBLIKATIONEN	79 -
6. LITERATURANGABEN	80 -
7. DANKSAGUNG	86 -
8. ERKLÄRUNG	88 -

Abkürzungen

CRS	Cytoreductive Surgery
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
EGFR	epidermal growth factor receptor
HIPEC	hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
LAMN	low grade adenomuzinösen Neoplasien
NIPEC	normotherme intraperitoneale Chemotherapie
PD-L1	programmed death ligand-1
PIPAC	Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy
PSOGI	Peritoneal Surface Oncology group international
RAS	Rat Sarcoma
StuDoQ	Studien-, Dokumentations- und Qualitätszentrum der DGAV
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	vascular endothelial growth factor

1. Einleitung

Krebserkrankungen zählen in Deutschland zu den häufigsten Todesursachen in der Bevölkerung. Krebserkrankungen sind Erkrankungen des Erbgutes, der Desoxyribonukleinsäuren (DNS) und werden durch Schäden in der DNS verursacht, die nicht durch körpereigene Reparatursysteme behoben werden. Die häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland sind das Lungen- und das kolorektale Karzinom für beide Geschlechter, sowie für Frauen der Brust- sowie Gebärmutterkörperkrebs und für Männer das Prostatakarzinom. Auf den weiteren Plätzen folgen das maligne Melanom, Lymphome und Leukämien, sowie das Magen- und Harnblasenkarzinom [1].

Schreitet ein Krebsleiden fort, kann es durch Anschluss maligner Zellen an Blut- oder Lymphgefäße zu einer Ausbreitung der Zellen im gesamten Körper kommen. Siedeln sich gewanderte Zellen ab und bilden Zellverbände, spricht man von Absiedlungen (Metastasen). Gerade für gastrointestinale Karzinome, wie das Magen- oder kolorektale Karzinom, sind Metastasen in unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit beschrieben. Patient*innen, die an einem Magenkarzinom erkrankt sind, weisen eine Metastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von bis zu 19% auf, während die Wahrscheinlichkeit für eine Metastasierung bei kolorektalen Karzinomen ca. 8% beträgt [2, 3].

Die häufigsten Organe, die von gastrointestinalen Metastasen betroffen sind, sind die Leber, die Lunge und das Bauchfell (Peritoneum). Während bis vor 30 Jahren das Vorhandensein einer Metastasierung, dem sogenannten *Union for International Cancer Control* (UICC) Stadium IV, gleichzusetzen war mit einer unheilbaren Erkrankung und daraus resultierend die Indikation für eine palliative Chemotherapie oder *best supportive care* gestellt wurde, hat sich dies in den letzten beiden Jahrzehnten etwas geändert. Seit den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde die hepatische Metastasierung kolorektaler Karzinome Gegenstand interdisziplinärer Therapiekonzepte. Erste chirurgische Fallserien wurden publiziert und zeigten, dass Patient*innen von einer chirurgischen Resektion der Metastasen profitierten [4]. Die Entwicklung wurde im letzten Jahrzehnt weiter vorangetrieben und neue radiologisch - interventionelle Therapieoptionen ergänzten das therapeutische Spektrum, sodass heute die hepatische Metastasierung von kolorektalen Karzinomen in einigen Ländern sogar eine Transplantationsindikation darstellt [5]. Eine ähnliche Entwicklung beobachtet man auch in der Behandlung von Patient*innen mit peritonealen Metastasen kolorektalen Ursprungs, ein Teilbereich, der seit den 90er Jahren zunehmend Evidenz erfährt. Den ersten klinische Durchbruch der zytoreduktiven Chirurgie in Kombination mit hyperthermer intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) konnte die randomisiert kontrollierte Studie von Verwaal et al. im

Jahr 2003 erbringen, in der bei Patient*innen mit peritoneal metastasiertem kolorektalen Karzinom die Behandlung bestehend aus zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC mit systemischer Chemotherapie in einer randomisiert kontrollierten Studie verglichen wurde. Die Patient*innen mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC erreichten ein signifikant längeres Gesamtüberleben von 22,3 Monaten im Vergleich zu 12,6 Monaten der Patient*innen mit systemischer Chemotherapie [6]. Zahlreiche Kohortenstudien verschiedener Peritonealkarzinosezentren folgten und so bestätigte auch eine Metaanalyse von Mirnezami et al. ein verbessertes 2- und 5-Jahresüberleben von Patient*innen mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC im Vergleich zu systemischer Chemotherapie [7].

Peritoneale Metastasierung

Das Peritoneum ist ein häufiger Metastasierungsort für Karzinome, die ihren Ursprung im Magen-Darm-Trakt haben. Der Mechanismus ist bislang nicht gänzlich geklärt. Seither wurden verschiedene Erklärungsmodelle generiert, wobei vor allem zwei weit verbreitet sind, die den Weg der peritonealen Metastasierung beschreiben.

1. Direkte Metastasierung

Die direkte Metastasierung beschreibt, wie der Name bereits erahnen lässt, den direkten Weg der malignen Zelle eines Organs in die Bauchhöhle. Dies erfolgt durch einen Kapseldurchbruch der Serosa der Magen- bzw. Darmwand. Das bedeutet, der Tumor wächst - ausgehend von den Drüsenzellen der Mukosa - durch sämtliche Wandschichten des Verdauungsorgans bis er die äußerste Wandschicht (Serosa) durchbricht und auf diesem Weg freie Tumorzellen in die Bauchhöhle gelangen. Diese freien Tumorzellen finden auf dem Bauchfell oder dem Omentum majus Halt und können sich dort weiter teilen und vermehren und dadurch peritoneale Metastasen bilden.

2. Lymphogene Metastasierung durch sogenannte *milky spots*

Dieser Metastasierungswege wurde vor allem durch die japanische Arbeitsgruppe von Yonemura et al., die das Peritoneum von Patient*innen mit Magenkarzinom untersucht hatten, beschrieben und erläutert, dass Krebszellen über die Lymphabflusswege in die Bauchhöhle gelangen. Sie werden durch drainierende Lücken im Bauchfell aufgenommen und können sich so im Bauchfell selbst ansiedeln und sich dort vermehren und Metastasen bilden.

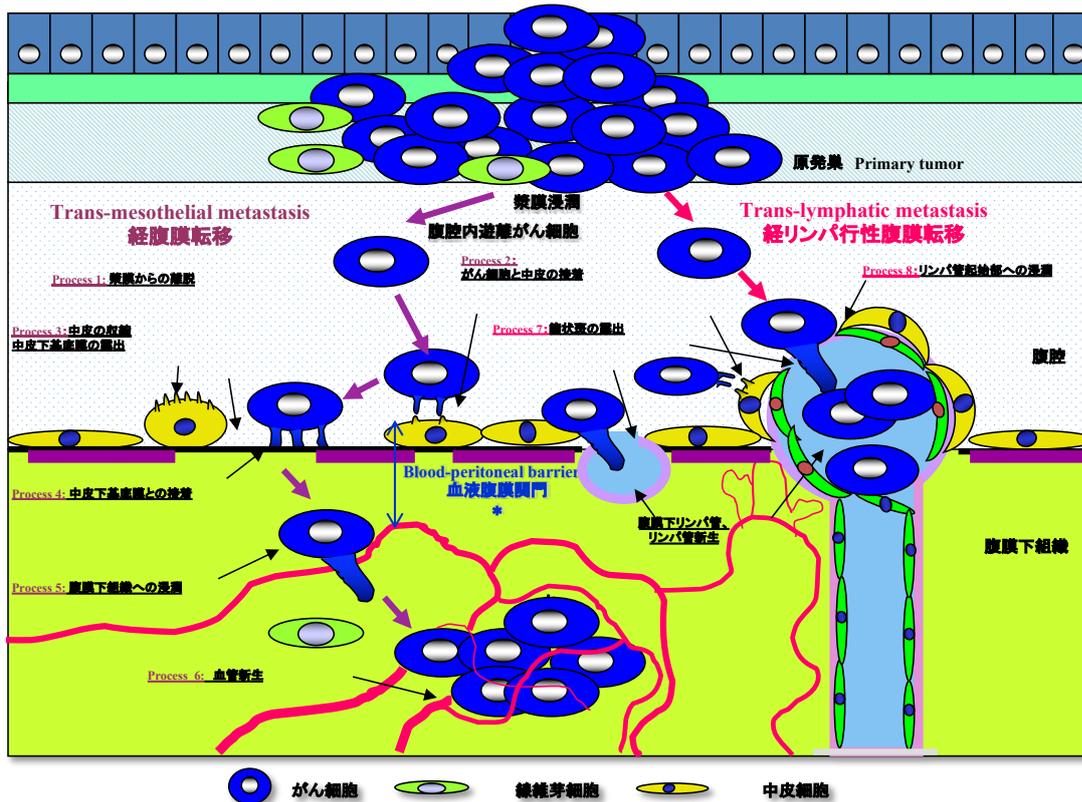


Abbildung 1: unterschiedliche Metastasierungswege des Primärtumors in das Peritoneum (Abbildung erstellt und mit Genehmigung von Yutaka Yonemura)

Eine peritoneale Metastasierung führt für alle Patient*innen zu einer deutlich schlechteren Prognose. Betrachtet man die 5-Jahresüberlebensraten von Patient*innen mit Kolon- oder Magenkarzinomen gemäß den UICC Stadien I, II, und III, wird das Überleben im nicht metastasierten Stadium von 91%, 82%, 51% bzw. 91%, 56%, 23% auf 4% bzw. 0% im Falle eines metastasierten Stadiums (UICC IV) verringert [8, 9].

Therapiemöglichkeiten der peritonealen Metastasierung

Während des letzten Jahrzehnts wurden durch intensive Bemühungen deutliche Fortschritte zur Verbesserung der Prognose für peritoneal metastasierte Patient*innen erzielt. Dies betraf einerseits die Verbesserung der systemischen Therapie, mit diversen Kombinationstherapien von Chemotherapeutika, inklusive biologischer Therapie, sowie die chirurgische Therapie, zu denen die zytoreduktive Chirurgie und HIPEC aber auch andere Applikationsformen der intraperitonealen Chemotherapie gehören.

Systemische Chemotherapie

Einer der grundlegenden Bausteine der Prognoseverbesserung ist der Fortschritt der systemischen Chemotherapie. So haben neuere und effektivere Kombinationen von Chemotherapeutika, wie beispielsweise das FLOT-Schema (5-FU, Leucovorin, Docetaxel mit Hinzunahme von ggf. Trastuzumab) zu einer Verbesserung des metastasierten Magenkarzinoms in HER2-positiven Patienten auf 13,9 Monate geführt [10]. Für Patient*innen mit kolorektalen Karzinomen haben vor allem die Antikörpertherapien in Kombination mit Polychemotherapien zu einer Verbesserung der Überlebenszeit der Patient*innen in den letzten Jahren beigetragen. Hervorzuheben sind hier Therapeutika, die den Klassen *anti-vascular endothelial growth factor A* (VEGF-A) oder *anti-epidermal growth factor receptor* (EGFR) angehören. So konnte beispielsweise durch die Gabe von Panitumumab-FOLFOX4 bei Patient*innen mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (RAS wildtyp) ein medianes Gesamtüberleben von 26,0 Monaten erreicht werden [11].

Ein weiterer Baustein ist die zielgerichtete Therapie durch Antikörper, die bestimmte Oberflächenantigene der Krebszellen angreifen und dadurch zum Zelltod (Apoptose) führen können. Bei gastrointestinalen Tumoren sind vor allem die Antigene BRAF, K-RAS und neuerdings PD-L1 als Ziel für eine antikörpervermittelte Chemotherapie von großer Bedeutung. Insbesondere die Therapie mit *immune checkpoint* Inhibitoren von PD-L1, wie beispielsweise Pembrolizumab erzielten bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Magenkarzinom und PD-L1 positiven Tumoren als Erstlinientherapie ein medianes progressionsfreies Überleben von 9,4 Monaten [12]. Die Inzidenz der Überexprimierung von PD-L1 beträgt ca. 33% aller Adenokarzinome des Magens und tritt häufiger bei EBV positiven Tumoren auf [13, 14].

Zytoreduktive Chirurgie

Neben den medikamentösen Möglichkeiten der Krebstherapie bei peritoneal metastasiertem Krebsleiden wurde in den letzten 20 Jahren zunehmend eine radikale chirurgische Therapie, die sogenannten *peritonectomy procedures*, entwickelt, die eine komplette chirurgische Entfernung des tumorbefallenen parietalen Peritoneums beinhaltet [15]. Diese Technik wurde durch Paul Sugarbaker hervorgebracht und beschrieben, und erfuhr weltweite Verbreitung. Heutzutage werden auf allen fünf Kontinenten Peritonektomien nach dem Vorbild der *peritonectomy procedures* durchgeführt. Die radikale Resektion von betroffenem Peritoneum führte in ausgewählten Patient*innen zu einem deutlich besseren Überleben. Die besten Erfolge konnte die radikale Chirurgische Therapie für Patient*innen mit niedrig malignen Erkrankungen vorweisen. So profitieren Patient*innen mit low grade adenomuzinösen

Neoplasien (LAMN) der Appendix oder niedrig malignen peritonealen Mesotheliomen am meisten. Weitere Indikationen sind peritoneale Metastasen von Ovarial-, Magen- oder Kolonkarzinomen.

Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie

Die Wirkung der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) ist durch die beiden Komponenten Hyperthermie und Chemotherapie, sowie dessen Synergie zu erklären. Die erste Beschreibung des negativen Effekts der Hyperthermie auf Krebszellen geht auf das Jahr 1977 zurück. Damals wurde der Körper der Patient*innen durch die sogenannte systemische Thermochemotherapie auf 42°C erwärmt [16]. Im weiteren Verlauf wurde für Tumore der Bauchhöhle eine regionale Hyperthermie im Sinne eines sog. *Belly bath* für Patient*innen mit auf den Bauchraum beschränkten Krebserkrankungen entwickelt. Die erste Anwendung von intraperitonealer Chemotherapie erfolgte 1978. Schon damals erkannte man den großen Vorteil der regionalen Chemotherapie, bei der höhere Dosen appliziert werden konnten, ohne relevante systemische Nebenwirkungen zu befürchten. Die erste klinische Anwendung einer HIPEC erfolgte im Jahr 1980 zur Therapie eines Patienten mit Pseudomyxoma peritonei [17].

Die Kombination von Hyperthermie mit intraperitonealer Chemotherapie hat vor allem drei Gründe: 1) Hyperthermie alleine hat einen zytotoxischen Effekt auf Krebszellen; 2) Hyperthermie erhöht die Gewebepfusion und Oxygenierung und erhöht womöglich dadurch die Gewebepenetration von zytotoxischen Medikamenten; 3) die Wirkung von einigen chemotherapeutischen Wirkstoffen, insbesondere den Platin-Derivaten (Carboplatin, Oxaliplatin), wird durch Hyperthermie verstärkt [18-20].

Peritoneal Cancer Index

Um die Quantifizierung und Verteilung der peritonealen Metastasierung einheitlich zu definieren, wurde 1996 von Jacquet und Sugarbaker der Peritoneal Cancer Index beschrieben [21]. Dieser Index unterteilt die Bauchhöhle in 9 Quadranten beginnend im rechten Oberbauch im Uhrzeigersinn. Der zentrale Bereich erhält die Region 0. Zusätzlich wird der Dünndarm in vier Bereiche unterteilt: oberes und unteres Jejunum, sowie oberes und unteres Ileum, was zu insgesamt 13 Regionen führt. Die Größe der Metastase wird durch den sogenannten *Lesion Size Score* definiert. Hierfür wird die größte Metastase in der beschriebenen Region gewählt und deren Durchmesser gemessen. Beträgt dieser weniger als 0,5cm, so ist ein Score von 1 zu notieren. Liegt der Durchmesser zwischen 0,5cm und 5,0cm entspricht dies einem Score von 2 und bei einem Durchmesser >5,0cm ist der Score 3 festzuhalten. Bei keinem sichtbaren Tumor auf dem Peritoneum wird ein Score von 0 vergeben. Abschließend werden die einzelnen Werte addiert und man erhält den *Peritoneal Cancer Index* (PCI).

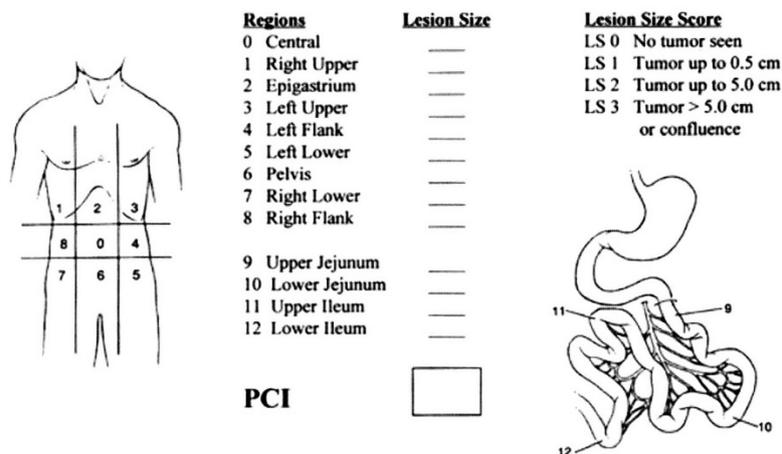


Abbildung 2: Schema des Peritoneal Cancer Index

(Abbildung modifiziert, erstellt und genehmigt von Paul Sugarbaker [21])

Prognostische Faktoren der Zytoreduktiven Therapie in Kombination mit HIPEC

Aufgrund zahlreicher Publikationen, die sich mit dem Thema der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC befassen, wurden mehrere prognostische Faktoren in der Behandlung von Patient*innen mit peritonealer Metastasierung beschrieben, die für sämtliche Tumorentitäten Gültigkeit haben.

Completeness of Cytoreduction

Der wichtigste chirurgisch prädiktive Faktor ist die komplette Entfernung der peritonealen Metastasen, d.h. *Completeness of Cytoreduction*. Der *Completeness of Cytoreduction* (CC) Score beschreibt die Vollständigkeit der zytoreduktiven Chirurgie auf einer Skala von 0 – 3. Ein Score von 0 bedeutet, dass keine sichtbaren Metastasen in der Bauchhöhle der Patient*innen zurückgelassen worden sind, ein Score von 1, dass Metastasen bis zu einer Größe von <0,25cm zurückgelassen worden sind. Ein Score von 2 beschreibt Metastasen der Größe >0,25cm aber <2,5cm und ein Score 3 bedeutet, dass Metastasen zurückgelassen wurden, die >2,5cm sind. Somit erfasst dieser Score qualitativ die Vollständigkeit der Zytoreduktion und gilt als stärkster prognostischer Faktor für sämtliche Tumorentitäten. Für viele Karzinome, wie beispielsweise das Magen- oder kolorektale Karzinom, gilt, dass nur eine komplette Zytoreduktion (CC 0 oder CC1) zu einem verlängerten Gesamtüberleben der Patient*innen führt, sodass in der präoperativen Auswahl der Patienten dieser Faktor eine entscheidende Rolle spielt und Limitationen der Resektion in denen eine komplette Tumorresektion nicht möglich

ist, wie beispielsweise ein ausgedehnter Dünndarbefall automatisch als eine Kontraindikation der Zytoreduktiven Chirurgie betrachtet werden.

Der Einfluss auf das Gesamtüberleben und somit der Nutzen der Therapie für die Patient*innen konnte in einer großen nationalen retrospektiven multizentrischen Studie von Glehen et al. nachgewiesen werden [22]. Für das peritoneal metastasierte Magenkarzinom gilt sogar, dass alles andere als eine CC0 Resektion keine nachhaltige Tumorkontrolle herbeiführt. So zeigte Chia et al., dass das mediane Gesamtüberleben von Patient*innen, die mit CC1 behandelt wurden, signifikant schlechter ist, als von Patient*innen, die eine komplette Zytoreduktion (CC0) erhielten (8,4 Monate vs. 22,1 Monate, $p < 0.001$) [23].

Peritoneal Cancer Index

Der PCI beschreibt quantitativ die Verteilung peritonealer Metastasen sowie die intraabdominelle Tumorlast. Hohe Werte des PCI sind häufig gleichbedeutend mit einem fortgeschrittenen Tumorleiden der Patient*innen, wohingegen niedrige Werte mitunter auf eine loko-regionale Metastasierung hindeuten können. Daher erscheint es nicht verwunderlich, dass das Ausmaß der Metastasierung, der PCI, mit dem Gesamtüberleben der Patient*innen nach zytoreduktiver Chirurgie korreliert.

Vor diesem Hintergrund wurden in einigen Kohortenstudien sogenannte *cut-off* Werte, also Berechnungen, die einen bestimmten PCI Wert isolieren, ab dem die zytoreduktive Therapie in Kombination mit HIPEC keinen Nutzen für die Patient*innen herbeiführt, ermittelt. Für das peritoneal metastasierte Kolonkarzinom wurde ein PCI zwischen 15 und 20 als kritische Marke herausgearbeitet [24-26]. Beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom kommen aufgrund des aggressiveren Tumorcharakters lediglich Patient*innen mit einem loko-regionalen Ausbreitungsmuster für eine zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit HIPEC in Frage. Hier wurden vor allem durch die beiden Arbeitsgruppen Yonemura und Glehen et al. PCI Werte von kleiner als 6 oder 12 als Grenze der Indikation zur chirurgischen Therapie erarbeitet [22, 27]. Bei den niedrig malignen Grunderkrankungen, wie beispielsweise der low-grade adenomuzinösen Neoplasien (LAMN) der Appendix, bei denen Patient*innen das klinische Bild eines Pseudomyxoma peritonei ausbilden, konnte eine Unabhängigkeit vom PCI demonstriert werden für den Fall, dass eine komplette Zytoreduktion erfolgte, welche den wichtigsten prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben dieser Patient*innen darstellt [28].

Tumorbiologie

In den letzten Jahren mehren sich die Untersuchungen zur Tumorbiologie bis hin zu Sequenzierungen der peritonealen Tumore, um weiterführende Erkenntnisse über die Effektivität der Therapie zu erlangen. Betrachtet man das kolorektale Karzinom, so sind hier

die größten Fortschritte in Bezug auf die Charakterisierung der Tumore erreicht worden. Histopathologisch sind vor allem zwei Subtypen des peritoneal metastasierten kolorektalen Karzinoms bekannt, die mit einer schlechten Prognose einhergehen. Das sind zum einen Patient*innen mit einem Adenokarzinom, das Siegelringzellen aufweist. Diese Patient*innen haben nicht nur eine schlechtere Ansprechrate auf Chemotherapie, sondern auch ein medianes Überleben von nur 12 bis 14 Monaten nach zytoreduktiver Chirurgie und ein 5-Jahres Überleben von 0-7% [29, 30]. Darüber hinaus sind dies Patient*innen mit einer nachgewiesenen BRAF Mutation, welche ein deutlich schlechteres Überleben haben [31, 32]. Weitere Untersuchungen beinhalten systematische Sequenzierungen von kolorektalen Tumoren oder LAMN, welche aber bislang noch keine klinisch relevanten Ergebnisse hervorgebracht haben.

Zielsetzung

Die verfasste Arbeit untersucht verschiedene tumorspezifische aber auch patient*innenspezifische Faktoren, die einen Einfluss auf die Patient*innenauswahl und auf das Patient*innenüberleben nach zytoreduktiver Chirurgie haben können. Außerdem beleuchtet sie spezifische operative Techniken, im speziellen die kolorektale Anastomose nach Peritonektomie des Beckens, die Einfluss auf die Komplikationsrate oder -schwere hat. Abschließend werden auch der Einfluss von Zentralisierung in Deutschland und einer nationalen Tumorkonferenz für seltene peritoneale Malignitäten, im speziellen des peritonealen Mesothelioms in Großbritannien, in dieser Arbeit zusammengefasst.

2. Eigene Arbeiten

- 2.1. Klinische und chirurgische Ergebnisse von Patient*innen mit peritonealem Mesotheliom, die in einer monatlichen multidisziplinären videogestützten Teambesprechung diskutiert wurden [33]

A. Brandl, S. Westbrook, S. Nunn, E. Arbuthnot-Smith, J. Mulsow, H. Youssef, N. Carr, A. Tzivanakis, S. Dayal, F. Mohamed, B.J. Moran, T. Cecil. Clinical and surgical outcomes of patients with peritoneal mesothelioma discussed at a monthly national multidisciplinary team video-conference meeting. *BJS Open*. 2020 Apr;4(2):260-267.

Web-link zur Publikation: <https://doi.org/10.1002/bjs5.50256>

Die Zentrumsbildung in der komplexen chirurgischen Behandlung von Patient*innen mit seltenen Erkrankungen des Peritoneums sind elementar, um einen Behandlungserfolg sicherzustellen. Daher wurde eine Untersuchung über die Optimierung der Behandlungsstrategie von Patient*innen mit peritonealem Mesotheliom in Großbritannien durchgeführt. Das peritoneale Mesotheliom ist eine seltene Erkrankung, die eine Inzidenz von ca. 0,2 – 3 Neuerkrankungen auf eine Million Einwohner pro Jahr aufweist [34] und häufig in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit HIPEC ist die einzig kurative Behandlungsoption für diese Patient*innen, die häufig mit palliativer systemischer Chemotherapie behandelt werden.

Im März 2016 wurde eine monatliche videounterstützte Tumorkonferenz für peritoneale Mesotheliome in Großbritannien und Irland durchgeführt mit der Zielsetzung, die Behandlung von Patient*innen zu optimieren und Daten für eine mögliche Unterstützung der chirurgischen Therapie dieser Erkrankung zu generieren. Im Zeitraum von März 2016 bis Dezember 2018 wurden in insgesamt 34 nationalen Tumorkonferenzen über das peritoneale Mesotheliom 155 Patient*innen diskutiert. Um die chirurgische Behandlung mittels zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC zu vereinheitlichen, wurden alle Patient*innen in Zentrum Basingstoke operiert. 22 von 155 Patient*innen konnten für eine chirurgische Therapie selektiert werden. Die Patient*innen, die sich einer Operation unterzogen, zeigten zwar ein besseres 3-Jahresüberleben, jedoch war der Unterschied nicht signifikant (75,1% vs. 60,1%; p=0,138). Zusammenfassend konnte in dieser Studie der Erfolg einer nationalen videounterstützten Tumorkonferenz für die Behandlung einer seltenen Erkrankung demonstriert werden, in der ca. 60% aller nationalen Mesotheliomfälle diskutiert wurden. Für die chirurgische Behandlung qualifizierte sich nur ein geringer Anteil von Patient*innen (14,2%), die einen nicht signifikanten Trend zum verlängerten Überleben zeigten.

2.2. Peritoneale Metastasierung beim Magenkarzinom: Ergebnisse der deutschen Datenbank [35]

B. Rau*, A. Brandl*, P. Piso, J. Pelz, P. Busch, C. Demtröder, S. Schüle, H.J. Schlitt, M. Roitman, J. Tepel, U. Sulkowski, F. Uzunoglu, M. Hünerbein, R. Hörbelt, M. Ströhlein, S. Beckert, I. Königsrainer, A. Königsrainer for the Peritoneum Surface Oncology Group and members of the StuDoQ|Peritoneum Registry of the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV). Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database. Gastric Cancer. 2020 Jan;23(1):11-22.

Web-link zur Publikation: <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00978-0>

*Geteilte Erstautorenschaft

Den Gedanken der Zentrumsbildung weiterverfolgend wurde eine Analyse der nationalen Datenbank für Peritoneum (StuDoQ) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) durchgeführt. Das DGAV HIPEC Register wurde 2011 eingeführt und beinhaltet mehr als 3 000 behandelte Patient*innen bis 2016. Ziel dieser Untersuchung war neben der Morbidität und Mortalität, diverse Prädiktoren zu finden, die bei der Behandlung von Patient*innen mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom relevant sind.

Insgesamt wurde bei 235 Patient*innen eine (sub-) totale Gastrektomie, Peritonektomie und HIPEC aufgrund synchron peritoneal metastasiertem Magenkarzinom durchgeführt. Das mediane Gesamtüberleben in dieser retrospektiven Studie betrug 10,8 Monate. Neben den bereits durch andere Studien bekannten wichtigen Prädiktoren wie PCI, hatte auch die Expertise des behandelnden Zentrums einen signifikanten Einfluss nicht nur auf die perioperative Morbidität und Mortalität (25,1% vs. 12,4% bzw. 8,7% vs. 2,7%; $p=0,03$), sondern auch auf das mediane Überleben der Patient*innen (8,7 vs. 13,0 Monate; $p=0,05$). Dieser Unterschied ist sicherlich durch den signifikant höher liegenden Anteil an komplett makroskopischer Zytoreduktion (62,4% vs. 85,3%), sowie die erfahrungsbedingte bessere Patient*innenselektion zu erklären.

Schlussfolgernd unterstreichen die Erkenntnisse dieser nationalen Registerstudie die Wichtigkeit der Expertise und Zentrumsbildung in der Behandlung des peritoneal metastasierten Magenkarzinom. Zentren, die mehr als 20 Patient*innen mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom mit zytoreduktiver Chirurgie behandelt haben, weisen deutlich bessere Komplikationszahlen und Gesamtüberleben auf.

- 2.3. Sicherheit der kolorektalen Anastomose nach zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC ohne protektives Ileostomas nach extraperitonealer Rektumresektion bei Patient*innen mit peritonealer Metastasierung [36]

A. Brandl, W. Raue, F. Aigner, M. C. Arroyave, J. Pratschke, B. Rau. Safety of extraperitoneal rectal resection and ileorectal or colorectal anastomosis without loop ileostomy in patients with peritoneal metastases treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Colorectal Dis.* 2018 Jan 6.

Web-link zur Publikation: <https://doi.org/10.1111/codi.14004>

Die zytoreduktive Chirurgie und HIPEC stellen eine intensive Therapieform in der Behandlung von morbidem Patient*innen dar, die eine akkurate Patient*innenselektion voraussetzt. Die perioperative Morbidität und postoperative Mortalität ist relativ hoch (14 – 43% bzw. 1,1 – 4,2%) und vergleichbar mit anderen großen viszeralchirurgischen Eingriffen, wie beispielsweise Ösophagus-, Leber- oder Pankreasresektionen [37]. Während der zytoreduktiven Chirurgie sind häufig Resektionen von Dünn- oder Dickdarm erforderlich, um eine komplette Zytoreduktion und somit Tumorfreiheit zu erreichen. Die Anastomoseninsuffizienz, speziell von kolorektalen Anastomosen ist eine relativ häufige postoperative Komplikation, die bei bis zu 10% der Patient*innen auftreten und das Risiko der postoperativen Mortalität drastisch anheben kann [38]. Vor diesem Hintergrund werden in Zentren Patient*innen häufig mit einem protektiven Ileostoma behandelt, um den dahinterliegenden Darmabschnitt auszuschalten, was zwar die Insuffizienzrate selbst nicht beeinflusst, jedoch den klinischen Schweregrad einer Anastomoseninsuffizienz deutlich senkt [39]. Ein, wenn auch nur temporär angelegtes Ileostoma kann jedoch bei bis zu 70% der Patient*innen mit Komplikationen, wie beispielsweise Niereninsuffizienz aufgrund von Dehydrierung, Darmverschluss, oder Prolaps einhergehen [40]. Aus diesem Grund sollte die Indikation zur Anlage eines Ileostomas immer kritisch gestellt werden.

In einer retrospektiven Studie wurden alle Patient*innen in einem Zeitraum von 1997 bis 2016, die mit einer extraperitonealen Rektumresektion als Teil der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC behandelt wurden und eine kolorektale Anastomose erhielten, mit dem Fokus auf die Anastomosentechnik und -insuffizienzrate untersucht. Von insgesamt 53 Patient*innen wurden bei sechs ein Stoma angelegt, wovon bei fünf das Stoma eine dauerhafte Intention hatte. Eine Anastomoseninsuffizienz trat bei einer Patientin (2,1%) auf, während die Morbidität bei 49,1% und die Mortalität bei 7,5% lag. Die Analyse der Anastomosentechnik zeigte, dass eine konsequente zirkuläre Übernähung der transanal gestapelten Anastomose eine sichere Technik

mit sehr geringer Leckagerate darstellt. Eine ähnliche Technik wurde durch Paul Sugarbaker beschrieben und zeigte ähnlich gute Ergebnisse [41].

Schlussfolgernd kann bei Patient*innen, die eine kolorektale Anastomose während einer zytoreduktiven Chirurgie mit HIPEC unter Verwendung einer sicheren Anastomosentechnik erhielten, auf ein temporäres Ileostoma verzichtet werden. Dies führt zur Verhinderung von möglichen Stomakomplikationen sowie potentieller Komplikationen einer erforderlichen Stomarückverlagerungsoperation und schließlich zu einer verbesserten Lebensqualität der Patient*innen.

2.4. Zytoreduktive Therapie und HIPEC als Behandlung von peritonealen Metastasen ausgehend von seltenen Karzinomen [42]

A. Brandl, C.B. Zielinski, W. Raue, J. Pratschke, B. Rau. Peritoneal metastases of rare carcinomas treated with cytoreductive surgery and HIPEC – A single center case series. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017 Aug 9;22:7-11.

Web-link zur Publikation: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.08.009>

Basierend auf der vorherigen Analyse von Faktoren, die die Patient*innenauswahl beeinflussen und Patient*innen identifizieren, die von einer multimodalen Therapie einschließlich zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC profitieren, wurde eine Analyse von Patient*innen mit seltenen Tumorerkrankungen durchgeführt.

Seltene Tumorerkrankungen, die mit einer peritonealen Tumoraussaat einhergehen, können von neuroendokrinen Tumoren, Sarkomen oder sogenannten „Cancer of unknown primary“ CuP-Syndromen ausgehen. Die Evidenzlage für eine zytoreduktive Chirurgie und HIPEC ist hier sehr gering und beinhaltet lediglich Fallberichte oder kleinere Fallserien, sodass eine Behandlung für diese Entitäten immer eine Einzelfallentscheidung zwischen Patient*innen und behandelndem Arzt*Ärztin darstellt.

Insgesamt wurden 14 Patient*innen mit seltenen Tumorerkrankungen wie Adenokarzinom des Dünndarms, Sarkomen, seltenen gynäkologischen Tumoren, Cholangiozellulärem Karzinom, Neuroendokrinen Tumor des Magens, CuP-Syndrom und malignem peripheren Nervenscheidentumor im Zeitraum von 2010 bis 2015 mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC behandelt. Die postoperative Morbidität betrug 50%, die Mortalität 0%. Der Großteil der Morbidität beinhaltete geringe bis mittelgradige medizinische Komplikationen (infektiös oder respiratorisch), wohingegen ein Patient aufgrund eines Platzbauches erneut operiert werden musste. Bei der Analyse des medianen Gesamtüberlebens der Patient*innen zeigte sich ein divergierendes Bild, das von 6 bis zu 49 Monaten reichte.

Zusammenfassend hebt diese Studie die akzeptable Morbidität und ausbleibende therapieassoziierte Mortalität der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC für Patient*innen mit seltenen Tumorerkrankungen und peritonealer Metastasierung hervor und unterstreicht die Wichtigkeit der richtigen Patient*innenenselektion. Basierend auf dieser Erkenntnis könnten Patient*innen mit seltenen Erkrankungen von einer Therapie mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC profitieren.

2.5. Prädiktiver Wert des „Peritoneal Cancer Index“ bei Patient*innen mit muzinösen peritonealen Neoplasien [43]

A. Brandl, S. Weiss, M. von Winterfeld, A. Krannich, M. Feist, J. Pratschke, W. Raue, B. Rau. Predictive value of peritoneal cancer index for survival in patients with mucinous peritoneal malignancies treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single centre experience. *Int J Hyperthermia*. 2018 Aug;34(5):512-517. Web-link zur Publikation: <https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1351627>

Der „Peritoneal Cancer Index“ als Maß der peritonealen Verteilung der Metastasen stellt einen der wichtigsten prognostischen Faktoren für das Überleben der Patient*innen in der chirurgischen Behandlung peritoneal metastasierter Krebserkrankungen dar. In großen retrospektiven Analysen wurden sogenannte „cut-off“ Werte für verschiedene Tumorentitäten beschrieben, die mit dem Gesamtüberleben der Patient*innen nach zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC korrelieren. Zahlreiche Arbeitsgruppen postulierten, dass demnach Patient*innen, die einen PCI größer als den des „cut-offs“ besaßen, von einem multimodalen Konzept, welches aus peri-operativer intravenöser Chemotherapie, zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC besteht nicht profitierten. Die gängigsten „cut-off“ Werte betragen 6 bzw. 12 für das peritoneal metastasierte Magenkarzinom und zwischen 15 und 20 für das peritoneal metastasierte kolorektale Karzinom [22, 24-27].

Während des Zeitraumes von 2008 bis 2015 wurden insgesamt 123 Patient*innen mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC behandelt. Im Vergleich der beiden Gruppen von Patient*innen mit muzinösen bzw. nicht-muzinösen peritonealen Neoplasien konnte ein Überlebensvorteil in der muzinösen Gruppe nach 5 Jahren entdeckt werden (67,8% gegenüber 32,6%), welcher größtenteils durch die unterschiedlichen Tumorentitäten erklärt werden konnte. Hierbei zeigte sich in der nicht-muzinösen Gruppe ein relativ großer Anteil (18 von 48) an Patient*innen mit Magenkarzinom, der eine deutlich schlechtere Prognose als andere Entitäten aufweist, im Vergleich zu keinem Patienten*Patientin in der muzinösen Gruppe. Der muzinöse Aspekt des Tumors spielt vornehmlich bei den kolorektalen Karzinomen und Neoplasien der Appendix eine Rolle, da diese hier mit einer Inzidenz von 10 – 20% vorkommen [44, 45]. Betrachtet man die Subgruppe der kolorektalen Karzinome näher, zeigt sich hier im Vergleich der beiden Gruppen kein Unterschied im Gesamtüberleben ($p=0,96$). Bei der Anwendung des „cut-off“ Wertes von 16 in beiden Gruppen konnte ein wichtiger Unterschied erarbeitet werden: In der nicht-muzinösen Gruppe konnte ein signifikanter Unterschied im 2-Jahresüberleben nachgewiesen werden (25,0 bzw. 79,1%; $p=0,009$), wohingegen die muzinöse

Gruppe keinen signifikanten Unterschied im 2-Jahresüberleben aufwies (66,7 bzw. 68,1%; $p=0,935$).

Zusammenfassend kann aus dieser Studie gefolgert werden, dass Patient*innen mit muzinösen kolorektalen peritonealen Metastasen, die an einem PCI >16 leiden, durchaus von einer zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC profitieren können. Daher könnte die Subgruppe der muzinösen Tumorbiologie eine Ausnahmestellung in der Evaluation der zytoreduktiven Chirurgie darstellen, auf die die gebräuchlichen „cut-off“ Werte nicht zutreffen. Daraus resultiert, dass mehr Patient*innen von einer radikalen Therapie profitieren.

2.6. Die Effektivität verschiedener Behandlungsmethoden bei Patient*innen mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom [46]

B. Rau*, A. Brandl*, P. Thuss-Patience, F. Bergner, W. Raue, A. Arnold, D. Horst, J. Pratschke, M. Biebl. The efficacy of treatment options for patients with gastric cancer and peritoneal metastasis. Gastric Cancer. 2019 Nov;22(6):1226-1237.

Web-link zur Publikation: <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00969-1>

* Geteilte Erstautorenschaft

Die peritoneale Metastasierung beim Magenkarzinom stellt eine relativ häufige Situation für die Patient*innen dar, da ca. 20% aller Patient*innen mit Magenkarzinom eine peritoneale Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt aufweisen [2]. Folgt man den Empfehlungen von nationalen oder internationalen Leitlinien, werden Patient*innen im UICC Stadium IV mit palliativer systemischer Chemotherapie behandelt und haben eine sehr schlechte Prognose mit einem medianen Überleben von weniger als einem Jahr [47]. Innerhalb der letzten beiden Jahrzehnte wurden jedoch chirurgische Therapieverfahren in Kombination mit HIPEC evaluiert und konnten durchaus Erfolge bei ausgewählten Patient*innen vorweisen.

Eine zentrale Fragestellung in der chirurgischen Behandlung von Patient*innen mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom ist die Effektivität von HIPEC mit und ohne kompletter Zytoreduktion im Vergleich zur intravenösen Chemotherapie, welche in der größten Kohorte eines einzelnen Zentrums der westlichen Welt beantwortet werden konnte. Im Zeitraum von 2008 bis 2017 wurden insgesamt 88 Patient*innen an unserem Zentrum behandelt und in drei Behandlungsgruppen eingeteilt: komplette Zytoreduktion und HIPEC, palliative HIPEC und palliative systemische Chemotherapie. Das mediane Überleben unterschied sich signifikant in den einzelnen Gruppen und betrug 9,8, 6,3 bzw. 4,9 Monate. Eine einmalige palliative HIPEC brachte im Vergleich zu der Gruppe an Patient*innen, die mit palliativer systemischer Chemotherapie behandelt wurde, keinerlei Überlebensvorteil. Neben den bekannten wichtigen Prädiktoren für Gesamtüberleben, wie I) eine komplette Zytoreduktion und II) ein PCI <12, konnten zwei neue Prädiktoren entdeckt werden. Patient*innen, die ein mäßiges bis schlechtes Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie (Tumorregressionsgrad 2 oder 3 nach Becker [48]) aufwiesen hatten in der Cox-Regressionsanalyse ein schlechteres Überleben (HR 2,11; 1,05 – 4,25; p=0.036). Offensichtlich spielt hier die Tumorbiologie eine große Rolle, was ja bereits für das nicht metastasierte Magenkarzinom bewiesen wurde [49]. Die zweite neue Erkenntnis demonstrierte, dass Patient*innen mit einer präoperativen Chemotherapie von mehr als 4 Zyklen ein deutlich schlechteres Überleben haben (HR 4,49; 1,95 – 10,37; p<0.001).

Dieser Aspekt ist insofern interessant, da sich die derzeitigen Empfehlungen für 4 Zyklen präoperativ FLOT in Anlehnung an das Behandlungsregimen nach Al-Batran et al. aussprechen [50]. Eine mögliche Erklärung für das schlechtere Überleben könnte die Resistenzentwicklung des Tumors unter Chemotherapie sein, welche ein multifaktorieller Prozess ist und für das Magenkarzinom sowie für andere Karzinome beschrieben ist.

Schlussfolgernd untermauern diese Ergebnisse die Wichtigkeit der Tumorbiologie für den Behandlungserfolg zytoreduktiver Chirurgie mit HIPEC bei Patient*innen mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom, sowie die Behandlung in einem ausgewiesenen Zentrum. Eine Verzögerung der notwendigen Patient*innenselektion durch eine verspätete Zuweisung führt zu einem signifikant schlechteren Patient*innenüberleben.

3. Diskussion

Die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie ist Teil einer oft multimodalen onkologischen Therapie, die aus prä- und postoperativer Chemotherapie besteht. In den letzten Jahrzehnten wurde für einige Tumorentitäten Evidenz geschaffen, dass diese Therapie das Gesamtüberleben der Patient*innen mit peritonealen Metastasen ausgehend von Neoplasien der Appendix, kolorektalen Karzinomen, Ovarialkarzinomen und eingeschränkt auch Magenkarzinomen, sowie peritonealen Mesotheliomen verlängert.

Da diese chirurgisch radikale und intensive Therapie für den Patient*innen auch mit einer beträchtlichen postoperativen Morbidität oder Mortalität einhergehen kann, muss die Patient*innenauswahl immer in einer interdisziplinären Konferenz getroffen werden, die den Nutzen und die Risiken gegeneinander aufwiegt. Diese Konferenz besteht permanent aus Onkologen, Chirurgen, Gynäkologen, Radiologen und Pathologen, kann aber bei Bedarf um Strahlentherapeuten, Intensivmediziner, Psychoonkologen und Ernährungsmediziner erweitert werden.

Die richtige Einschätzung der Patient*innen und deren Erkrankung ist ein Prozess, den ein neues Zentrum lernen muss. Aufgrund dessen wurden einige Untersuchungen durchgeführt, um die Länge dieses Lernprozesses, bei dem am Ende die postoperative Morbidität und Mortalität gering sind und aber zeitgleich die Rate an kompletten Zytoreduktionen (CC0) sehr hoch ist, abzuschätzen. Einige Studien beschrieben eine Anzahl von 100 – 140 Prozeduren als ausreichend, um diesen Prozess zu durchlaufen, wohingegen die Hinzunahme eines externen Experten während des Prozesses die Qualität der Chirurgie signifikant steigerte [51-53]. In diesem Lernprozess sind nicht nur die chirurgische Technik der *Peritonectomy Procedures* und das postoperative Komplikationsmanagement enthalten, sondern auch Indikationsstellungen und das Management von Langzeitkomplikationen, Ernährung und Psychoonkologie.

Gerade zur richtigen Indikationsstellung und dem Abwägen von Vor- sowie Nachteilen einer Therapie ist eine hohe Exposition mit Patient*innen einer Erkrankung notwendig. Daher wurden Bestrebungen unternommen, zentrale, regionale oder nationale Tumorkonferenzen für seltene Tumorerkrankungen, die eine Inzidenz von weniger als 1 Neuerkrankung pro Millionen Einwohner haben, zu etablieren. In einer der vorliegenden Arbeiten untersuchten wir das klinische und onkologische Ergebnis von Patient*innen mit peritonealem Mesotheliom, die in einer nationalen multidisziplinären Videokonferenz in Großbritannien diskutiert wurden [33]. Die Untersuchung zeigte, dass in einem Beobachtungszeitraum von 34 Monaten bei einer jährlichen Inzidenz von 90 Patient*innen in Großbritannien und Irland insgesamt 155

Patient*innen diskutiert wurden. Von diesen 155 Patient*innen wurden lediglich 22 Patient*innen für eine Zytoreduktive Chirurgie und HIPEC ausgewählt, welches die Tatsache einer späten Diagnosefindung, bei der die Patient*innen sich meist mit einem deutlich fortgeschrittenen Tumorleiden präsentieren, unterstreicht. Die postoperative Morbidität für Komplikationen ≥ 3 (nach Clavien-Dindo) und Mortalität betrug 0 [54]. Es ist bekannt, dass die Implementierung von regulären Multidisziplinären Team Meetings (MDT) die Behandlung von Krebspatient*innen verbessert, jedoch ist die vorliegende Arbeit, die erste die dieses Modell auf nationaler Ebene für eine seltene Tumorerkrankung beschreibt und kann daher als Beispiel für die Zukunft und andere Länder dienen [55]. In ähnlichem Umfang wurde dieses Konzept bereits auch in Ländern mit geringer oder erst kurzer Erfahrung mit der chirurgischen Behandlung von malignen peritonealen Erkrankungen umgesetzt, wie eine erste Analyse von Sayyed et al. demonstrierte [56]. Gerade durch unsere Erfahrung während der COVID-19 Pandemie und der Entwicklung und Verbreitung digitaler Plattformen, ist davon auszugehen, dass wir immer häufiger auf Videokonferenzen zur Diskussion und Besprechung therapeutischer Konzepte für Krebspatient*innen zurückgreifen werden.

Ein anderer wichtiger Aspekt, der bereits angesprochen wurde, ist die Zentralisierung von chirurgischen Therapien, die mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität einhergehen. Die zytoreduktive Chirurgie und HIPEC ist vom Komplikationsspektrum und -schwere vergleichbar mit anderen großen viszeralchirurgischen Eingriffen, wie z.B. Ösophagus-, Pankreas- oder komplexe Leberresektionen, wie eine nationale Untersuchung in den USA bestätigte [37]. Wir wissen von verschiedenen Zentren, die Krebsoperationen in einer hohen Frequenz durchführen, dass die Morbidität und Mortalität dort deutlich geringer ist als in Zentren mit geringeren Fallzahlen. Neben der geringeren Komplikationsrate ist aber auch die chirurgische Qualität, die sich in einer hohen Resektabilitätsrate in high-volume Zentren widerspiegelt und dadurch mit einem verlängerten Patient*innenüberleben einhergeht, höher, wie eine Studie von Michalski et al. für initial irresektabel eingestufte Pankreaskarzinome zeigen konnte [57]. In der vorliegenden Arbeit wurden Daten des deutschen Registers zur chirurgischen Qualitätssicherung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) untersucht. Das DGAV-StuDoQ (Studien-, Dokumentations- und Qualitätszentrum) für HIPEC umfasst sämtliche Patient*innen, die in Deutschland mit HIPEC behandelt wurden. Da die Eingabe freiwillig ist, werden nicht alle Prozeduren im Land erfasst, jedoch sind große Zentren an der Transparenz der Qualitätssicherung interessiert und somit vertreten. Untersucht wurden die Morbidität und Mortalität von Patient*innen, die aufgrund eines peritoneal metastasierten Magenkarzinoms mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC im

Zeitraum von 2011 – 2016 behandelt wurden. Insgesamt haben 16 Krankenhäuser ihre Daten in das StuDoQ HIPEC Register eingegeben, wohingegen etwa die Hälfte aller Patient*innen (116/235) von 4 Krankenhäusern mit einem Volumen von >20 behandelten Patient*innen stammen. Befasst man sich in dieser Arbeit mit dem Gedanken der Zentralisierung, so kann auch hier für Zentren, die mehr als 20 Patient*innen behandelten eine höhere Rate an kompletter Zytoreduktion (CC0; 85,3% vs. 62,4%; p=0,001), eine geringere postoperative Morbidität (Clavien-Dindo ≥ 3 : 12,4% vs. 25,1%) und Mortalität (2,7% vs. 8,7%; p=0,03) erzielt werden. Die signifikant besseren Überlebensraten der high-volume Zentren lassen sich auf eine bessere Patient*innenselektion, sowie die höhere Rate an kompletten Zytoreduktionen bei gleichzeitig geringerer postoperativer Komplikationsrate erklären. Auch für andere maligne Erkrankungen, z.B. Sarkomen ist bekannt, dass eine Behandlung in designierten Referenzzentren deutlich die Prognose der Patient*innen verbessert, wie eine französische Studie belegen konnte, die einen Unterschied des 2-Jahresüberlebens der Patient*innen von 87% gegenüber 70% für Patient*innen, die nicht in einem Referenzzentrum behandelt wurden, herausarbeiten konnte (p<0.001) [58]. Dieses Phänomen ist auch für die Behandlung anderer Krebsarten bekannt und führt in einigen Ländern zur Zentralisierung oder Regionalisierung der Therapie, wie beispielsweise von Pankreaskarzinomen, Lungen- oder Ösophagusresektionen [59-61].

Ein weiterer Teil, der mit den postoperativen Komplikationszahlen eng zusammenhängt, ist die Standardisierung von operativen Techniken, aber auch von postoperativen Behandlungsabläufen. Eine standardisierte Technik, insbesondere die Anastomosentechnik, bei der zwei Darmabschnitte wieder vereint werden, um die Kontinuität der Verdauung zu gewährleisten, ist ein Faktor, der häufig mit Komplikationen einhergehen kann. Die vorliegende Arbeit zeigt eine standardisierte Anastomosentechnik, bei der eine maschinelle kolorektale Anastomose durchgeführt wird, die jedoch nochmals durch eine zweite Handnaht verstärkt wird. Die Technik erlaubt es in der vorliegenden Studie die Patient*innen ohne Schutzileostomie zu behandeln, da die Rate an Anastomosenleckagen gering war (2,1%). Die chirurgische Technik wurde durch Sugarbaker erstbeschrieben und wurde in unserem Zentrum schon vor mehr als zehn Jahren als Standard etabliert [41]. Da temporäre Ileostomien in bis zu 70% der Fälle mit Komplikationen, wie Dehydrierung, Hautarrosionen, Hernien, Prolaps bis hin zu Darmverschlüssen assoziiert sein können, ist der Versuch der Vermeidung immer zu bevorzugen, wann immer dies möglich erscheint [39, 62].

Die Expertise eines Zentrums, welches Behandlungs- und Komplikationszahlen den medizinischen Gesellschaften aber auch der Öffentlichkeit transparent zur Verfügung stellt,

führt automatisch zu einem Wachstum an Behandlungen und dadurch auch weiter zu Expertisen. Dies bietet den Vorteil, die erforderliche Erfahrung auch in der Therapie seltener Erkrankungen aufzuweisen, um den besten Therapieerfolg für diese Patient*innen zu erreichen. In einer der vorliegenden Publikationen befassten wir uns mit seltenen Tumorerkrankungen, die peritoneal metastasiert waren und mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC behandelt werden konnten. Wir konnten zeigen, dass diese Therapie bei 14 Patient*innen mit einer geringen Morbidität und Mortalität (Dindo-Clavien ≥ 3 : 1/14; 0) durchgeführt werden konnte, wohingegen die rezidivfreie Zeit aufgrund der unterschiedlichen Tumorbiologie deutliche Unterschiede aufwies (min. 5,3; max. 19,8 Monate). In einigen internationale Kollaborationsstudien, die von zahlreichen Peritonealkarzinose-Zentren der *Peritoneal Surface Oncology Group International* (PSOGI) durchgeführt wurden, konnte Evidenz über die Behandlung von Patient*innen mit peritonealer Metastasierung ausgehend von Organen wie beispielsweise dem Urachus, Dünndarm und anderen Organen, die üblicherweise selten zu einer peritonealen Metastasierung führen, geschaffen werden [8, 63, 64]. Insgesamt fällt auf, dass einzelne Patient*innen, zumeist diejenigen, die auf eine präoperative Chemotherapie angesprochen hatten, sehr gute Behandlungsverläufe nach zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC erzielen konnten. Die postoperative Morbidität und Mortalität ist in erfahrenen Zentren vergleichsweise gering, daher hat die zytoreduktive Chirurgie auch bei seltenen Erkrankungen bei gut selektionierten Patient*innen seinen Stellenwert. Teil der Patient*innenselektion ist neben dem klinischen Zustand des Patient*innen und dem Verteilungsmuster der Erkrankung immer auch die Tumorbiologie der Krebserkrankung. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, sind die molekularbiologischen Erkenntnisse vor allem bei kolorektalen Tumoren mit peritonealer Metastasierung am weitesten fortgeschritten. In einer der vorliegenden Arbeiten untersuchten wir, welchen Einfluss der histo-pathologische Faktor Muzin auf das Gesamtüberleben der Patient*innen hat und konnten demonstrieren, dass diese ein besseres Gesamtüberleben nach zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC aufwiesen und dieser Effekt unabhängig vom PCI war [43]. Die Definition für muzinöse Adenokarzinome ist, dass diese durch eine reichliche intrazelluläre Schleimsekretion, die mehr als 50% des Tumolvolumens einnimmt, charakterisiert ist. Diese Erkenntnis ist insofern interessant und praxisändernd, als dass Patient*innen, die aufgrund eines hohen PCI (PCI>20) in vielen Zentren bislang als nicht ideal für eine radikale zytoreduktive Chirurgie angesehen wurden, nun aufgrund dieser Daten für eine zytoreduktive Chirurgie in Frage kommen könnten. Offensichtlich hat die Studie Limitation, wie den retrospektiven Charakter und eine geringe Patient*innenzahl (30 Patient*innen mit nicht-muzinösen vs. 21 Patient*innen mit muzinösen Karzinomen), jedoch

arbeitet sie einen wichtigen Unterschied, nämlich die Prognose von muzinöser Neoplasien des Kolons auf. Interessanterweise gilt die muzinöse Subklassifizierung des Kolonkarzinoms generell als ein Charakteristikum, das mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Das ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass der muzinöse Subtyp häufig eine hohe Rate an Mikroatelliteninstabilität, BRAF/p53/16 Mutationen und Herunterregulierung von Adhäsionsmolekülen bedingt [65]. Die Unterschiede in der Tumorbiologie beeinflussen die Sensitivität auf systemische Chemotherapie und so zeigen Patient*innen mit metastasiertem muzinösen Kolonkarzinomen häufig eine schlechtere Reaktion auf systemische Chemotherapie, welche mit einem signifikant schlechteren Patient*innenüberleben assoziiert ist [66]. Interessanterweise zeigen diese und andere Studien, die den Einfluss des muzinösen Subtypes von peritonealen Metastasen untersuchten, ein gegenteiliges Bild [26, 67]. Um diesen Unterschied erklären zu können, müssen sicherlich verschiedene Aspekte berücksichtigt werden. Zum einen ist ein muzinöser Tumor operativ technisch einfacher und sicherer zu entfernen. Das liegt daran, dass die muzinösen Metastasen häufig nicht sehr infiltrierend wachsen im Gegensatz zu nicht-muzinösen Metastasen, die rasch ein wanddurchschreitendes Wachstum erlangen können und deswegen häufig Resektionen von Organen benötigen, anstatt von diesen mit dem Peritoneum einfach abgelöst zu werden. Ein weiterer Aspekt ist das unterschiedliche Tumolvolumen, denn muzinöse peritoneale Metastasen wirken größer und wachsen oftmals konfluierend, was sich in einem höheren PCI widerspiegelt, ohne dass zwangsläufig mehr Tumorzellen vorliegen. Diese Erkenntnisse sollten demnach in der Entscheidungsfindung und Patient*innenauswahl mitberücksichtigt werden, da diese Patient*innen von einer kompletten Zytoreduktion und HIPEC profitieren.

Das peritoneal metastasierte Magenkarzinom hat eine schlechte Prognose mit einem medianen Überleben von etwa 3 – 5 Monaten unter *best supportive care* [68]. Gerade in den asiatischen Ländern wie Japan, China oder Korea besteht die Therapie häufig aus einer Kombination von systemischer und intraperitonealer Chemotherapie. Hierfür werden sogenannte intraperitoneale Portsysteme verwendet, über die häufig Paclitaxel oder Docetaxel, manchmal in Kombination mit Cisplatin intraperitoneal verabreicht werden. Die Therapie ist eine normotherme intraperitoneale Chemotherapie (NIPEC). Die systemische Komponente besteht begleitend aus S1 (Tegafur, Gimeracil und Oteracil) und Paclitaxel intravenös. Die Arbeitsgruppe von Yonemura et al. verbreitete diese Methode auch in einem neoadjuvanten Konzept vor einer zytoreduktiven Chirurgie [69]. Die randomisiert kontrollierte PHOENIX-Studie von Ishigami et al., die die Verwendung von NIPEC mit systemischer Chemotherapie mit systemischer Chemotherapie allein in Patient*innen mit fortgeschrittenem peritoneal metastasierten

Magenkarzinom verglichen, kam zu keinem signifikanten Überlebensvorteil (17,7 vs. 15,2 Monate; $p=0,080$). Jedoch gab es neben der ungleichen Verteilung von PCI und Aszites auch einen crossover von sechs Patient*innen, sodass die systemische Chemotherapie zweimal einen kleinen Vorteil bzgl. dem Gesamtüberleben erhielt [70]. Vergleicht man in der vorliegenden Publikation drei verschiedene Gruppen: 1) Zytoreduktive Chirurgie und HIPEC 2) einmalige HIPEC ohne Resektion und 3) systemische Chemotherapie alleine, so fällt auf, dass lediglich die selektionierte Gruppe mit CRS und HIPEC einen Überlebensvorteil genießt (medianes Gesamtüberleben 9,8 vs. 6,3 vs. 3,9 Monate; $p<0.001$). Das Konzept der neoadjuvanten laparoskopischen HIPEC wurde vor wenigen Jahren durch die Gruppe von Badgwell et al. näher untersucht. Die Autoren konnten zeigen, dass diese Therapie sicher und mehrfach komplikationsfrei durchführbar ist, Effektivitätsanalysen sind jedoch noch ausständig [71, 72]. Die vorliegende Arbeit konnte keinen Unterschied im Gesamtüberleben der Patient*innen, die mit einmaliger HIPEC behandelt wurden gegenüber den Patient*innen, die mit systemischer Chemotherapie behandelt wurden, finden. Vor etwa zehn Jahren wurde eine neue Applikationstechnik der *pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy* (PIPAC) durch die Arbeitsgruppe von Reymond et al. entwickelt. Dabei handelt es sich um ein repetitives Verfahren, das ein Aerosol von Chemotherapie durch eine Laparoskopie in der Bauchhöhle versprüht und somit eine Eindringtiefe von einigen Millimetern erzielen kann [73]. In einer Studie mit 42 Patient*innen konnte hier ein medianes Gesamtüberleben von 19,1 Monaten erzielt werden, welches gerade im Vergleich zu zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC beeindruckend wirkt [74]. Die Bemühungen gehen in die Richtung, PIPAC oder NIPEC im Vergleich zu konventionell systemischer Chemotherapie randomisiert kontrolliert zu untersuchen. Der Stellenwert der zytoreduktiven Chirurgie scheint nur für ausgewählte Patient*innen mit einer lokalisierten peritonealen Metastasierung von Vorteil zu sein, wie eine Kollaborationsstudie von PSOGI demonstrieren konnte. In der Vereinigung der klinischen Daten aller großen Zentren weltweit konnte eine 5-Jahresüberlebensrate von 6,3% (28 von 448 Patient*innen) mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC erzielt werden [75].

4. Zusammenfassung

Die zytoreduktive Chirurgie und HIPEC ist eine Behandlungsmethode, die die radikale Entfernung des parietalen Peritoneums tumor betroffener Anteile beinhaltet und für Erkrankungen wie Pseudomyxoma peritonei, peritoneale Mesotheliome, peritoneal metastasierte Ovarial- und Kolorektalkarzinome etabliert ist. Für die Behandlung dieser Patient*innen ist eine ausgesprochene interdisziplinäre Expertise notwendig, die die Patient*innenauswahl, operative Therapie, sowie das postoperative Komplikationsmanagement beinhaltet. Diese Arbeit unterstreicht die Wichtigkeit eines Zentrums mit regelmäßigen und zahlreichen Behandlungen dieser Patient*innen. Für seltene Erkrankungen, wie beispielsweise das peritoneale Mesotheliom konnten durch eine monatliche nationale Video-Tumorkonferenz zufriedenstellende Ergebnisse in der Patient*innenselektion und -behandlung in Großbritannien und Irland erreicht werden. Ähnlich positive Erfahrungen konnten durch Daten des deutschen Studien-, Dokumentations- und Qualitätszentrum der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie in der Behandlung des peritoneal metastasierten Magenkarzinoms demonstriert werden. Hier können in speziellen Zentren mit viel Erfahrung und hohem Patient*innenaufkommen exzellente Überlebenszahlen, Raten von kompletten Zytoreduktionen und dabei niedriger postoperativer Morbidität und Mortalität erzielt werden. Mit der Behandlung von großen Patient*innenkohorten wird natürlich auch ein Erfahrungsschatz an seltenen Erkrankungen, die mit peritonealen Metastasen einhergehen gesammelt. Hier können entweder große Single-Centre Studien oder auch internationale Kollaborationsstudien zum Mehrgewinn an Evidenz führen und sind auf dem Gebiet der chirurgischen Behandlung von peritonealen Metastasen wertvoll, da keine randomisierten kontrollierten Studien im speziellen für die verschiedenen seltenen Erkrankungen vorliegen bzw. die Durchführbarkeit dieser nahezu unmöglich erscheint.

In der modernen multidisziplinären onkologischen Therapie ist der Stellenwert der Tumorbiologie für die Wahl der Therapie nicht hoch genug anzusiedeln. Die Tumorbiologie hat nicht nur Einfluss auf die Ansprechrate von systemischer Chemotherapie, sondern auch auf die Möglichkeit der kompletten chirurgischen Zytoreduktion. Der muzinöse Subtyp des peritoneal metastasierten Kolonkarzinoms hat für Patient*innen, die mit Zytoreduktion und HIPEC behandelt werden, eine potentiell bessere Prognose als der nicht-muzinöse Typ. Daher können Patient*innen von einer Zytoreduktion und HIPEC profitieren, die auch einen PCI >20 aufweisen und sich bislang nicht für eine chirurgische Therapie qualifiziert hatten. Aufgrund der geringen Patient*innenzahl und des retrospektiven Charakters der Studie, erhofft man sich hier in der Zukunft noch mehr Evidenz.

Die Therapie des peritoneal metastasierten Magenkarzinoms bestehend aus perioperativer Chemotherapie und zytoreduktiver Chirurgie mit HIPEC ist nur für einen geringen Anteil der Patient*innen geeignet und erzielt die besten Ergebnisse für Patient*innen mit positiver Zytologie oder sehr limitierter peritonealer Metastasierung. Durch diese Therapie kann auch Langzeitüberleben in bis zu 6% der Patient*innen erreicht werden. Zunehmend im Fokus stehen hier jedoch regionale chemotherapeutische Verfahren wie beispielsweise NIPEC oder PIPAC, die in den letzten Jahren mit mehr Evidenz vielversprechende Überlebenszahlen erbringen konnten und vermutlich in der Zukunft als neuer Standard etabliert werden könnten.

5. Liste der in dieser Schrift zusammengefassten Publikationen

1. Clinical and surgical outcomes of patients with peritoneal mesothelioma discussed at a monthly national multidisciplinary team video-conference meeting
Brandl A, Westbrook S, Nunn S, Arbuthnot-Smith E, Mulsow J, Youssef H, Carr N, Tzivanakis A, Dayal S, Mohamed F, Moran BJ, Cecil T
BJS Open. 2020;4(2):260-7
2. Peritoneal Metastasis in Gastric Cancer: Results from the German Database
Rau B*, **Brandl A***, Piso P, Pelz J, Busch P, Demtröder C, Schüle S, Schlitt HJ, Roitman M, Tepel J, Sulkowski U, Uzunoglu F, Hünerbein M, Hörbelt R, Ströhlein M, Beckert S, Königsrainer I, Königsrainer A for the Peritoneum Surface Oncology Group and members of the StuDoQ|Peritoneum Registry of the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV)
Gastric Cancer, 2020, 23:11–22
3. Safety of extraperitoneal rectal resection and ileo- or colorectal anastomosis without loop ileostomy in patients with peritoneal metastases treated with CRS and HIPEC
Brandl A, Raue W, Aigner F, Arroyave MC, Pratschke J, Rau B
Colorectal Dis, 20: O61–O67. doi:10.1111/codi.14004
4. Peritoneal metastases of rare carcinomas treated with cytoreductive surgery and HIPEC – A single center experience
Brandl A, Zielinski CB, Raue W, Pratschke J, Rau B
Ann Med Surg (Lond). 2017;22:7-11
5. Predictive value of Peritoneal Cancer Index for survival in patients with mucinous peritoneal malignancies treated with CRS and HIPEC– a single center experience
Brandl A, Weiss S, von Winterfeld M, Krannich A, Feist M, Pratschke J, Raue W, Rau B
Int J Hyperthermia. 2018;34(5):512-7.
6. The efficacy of treatment options for patients with gastric cancer and peritoneal metastasis
Rau B*, **Brandl A***, Thuss-Patience P, Bergner F, Raue W, Arnold A, Horst D, Pratschke J, Biebl M
Gastric Cancer, 2019, 22:1226-1237

* Geteilte Erstautorenschaft

6. LITERATURANGABEN

1. Christ M., Folkerts J., Hansmann J., Klein S., Kranzhöfer K., Kunz B., et al. Krebs in Deutschland für 2015/2016. Gesellschaft RK-IHud, (Hrsg) deKiDeV, editors. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); 2019.
2. Roviello F, Caruso S, Neri A, Marrelli D. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: overview and rationale. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(12):1309-16.
3. Huguen N, van de Velde CJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol.* 2014;25(3):651-7.
4. Gennari L, Doci R, Bignami P, Bozzetti F. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 1986;203(1):49-54.
5. Goto T, Selzner M. Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastasis: Who will get the benefit? *Am J Transplant.* 2020;20(2):331-2.
6. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(20):3737-43.
7. Mirnezami R, Mehta AM, Chandrakumaran K, Cecil T, Moran BJ, Carr N, et al. Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone. *Br J Cancer.* 2014;111(8):1500-8.
8. Liu JY, Peng CW, Yang XJ, Huang CQ, Li Y. The prognosis role of AJCC/UICC 8(th) edition staging system in gastric cancer, a retrospective analysis. *Am J Transl Res.* 2018;10(1):292-303.
9. Oh HS, Chung HJ, Kim HK, Choi JS. Differences in overall survival when colorectal cancer patients are stratified into new TNM staging strategy. *Cancer Res Treat.* 2007;39(2):61-4.
10. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, Steinmetz K, Kelsen DP, Jager E, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2656-62.
11. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023-34.
12. Kawazoe A, Yamaguchi K, Yasui H, Negoro Y, Azuma M, Amagai K, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in combination with S-1 plus oxaliplatin as a first-line treatment in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer: Cohort 1 data from the KEYNOTE-659 phase IIb study. *Eur J Cancer.* 2020;129:97-106.
13. Wang Y, Zhu C, Song W, Li J, Zhao G, Cao H. PD-L1 Expression and CD8(+) T Cell Infiltration Predict a Favorable Prognosis in Advanced Gastric Cancer. *J Immunol Res.* 2018;2018:4180517.
14. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202-9.

15. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995;221(1):29-42.
16. Larkin JM, Edwards WS, Smith DE, Clark PJ. Systemic thermotherapy: description of a method and physiologic tolerance in clinical subjects. *Cancer.* 1977;40(6):3155-9.
17. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980;40(2):256-60.
18. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002;43(1):33-56.
19. Los G, Sminia P, Wondergem J, Mutsaers PH, Havemen J, ten Bokkel Huinink D, et al. Optimisation of intraperitoneal cisplatin therapy with regional hyperthermia in rats. *Eur J Cancer.* 1991;27(4):472-7.
20. Raaphorst GP, Yang DP. The evaluation of thermal cisplatin sensitization in normal and XP human cells using mild hyperthermia at 40 and 41 degrees C. *Anticancer Res.* 2005;25(4):2649-53.
21. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996;82:359-74.
22. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. 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.* 2010;116(24):5608-18.
23. Chia CS, You B, Decullier E, Vaudoyer D, Lorimier G, Abboud K, et al. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Ann Surg Oncol.* 2016;23(6):1971-9.
24. Goere D, Souadka A, Faron M, Cloutier AS, Viana B, Honore C, et al. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):2958-64.
25. Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, Lasser P, Boige V, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer.* 2001;92(1):71-6.
26. da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg.* 2006;203(6):878-86.
27. Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Hirano M, Mizumoto A, Takao N, et al. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(2):85-97.
28. Ansari N, Chandrakumaran K, Dayal S, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1000 patients with perforated appendiceal epithelial tumours. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(7):1035-41.
29. Winer J, Zenati M, Ramalingam L, Jones H, Zureikat A, Holtzman M, et al. Impact of aggressive histology and location of primary tumor on the efficacy of surgical therapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(5):1456-62.
30. van Oudheusden TR, Braam HJ, Nienhuijs SW, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Luyer P, et al. Poor outcome after cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal carcinomatosis with signet ring cell histology. *J Surg Oncol.* 2015;111(2):237-42.

31. Graf W, Cashin PH, Ghanipour L, Enblad M, Botling J, Terman A, et al. Prognostic Impact of BRAF and KRAS Mutation in Patients with Colorectal and Appendiceal Peritoneal Metastases Scheduled for CRS and HIPEC. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(1):293-300.
32. Schneider MA, Eden J, Pache B, Laminger F, Lopez-Lopez V, Steffen T, et al. Mutations of RAS/RAF Proto-oncogenes Impair Survival After Cytoreductive Surgery and HIPEC for Peritoneal Metastasis of Colorectal Origin. *Ann Surg*. 2018;268(5):845-53.
33. Brandl A, Westbrook S, Nunn S, Arbuthnot-Smith E, Mulsow J, Youssef H, et al. Clinical and surgical outcomes of patients with peritoneal mesothelioma discussed at a monthly national multidisciplinary team video-conference meeting. *BJS Open*. 2020;4(2):260-7.
34. Boffetta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Oncol*. 2007;18(6):985-90.
35. Rau B, Brandl A, Piso P, Pelz J, Busch P, Demtroder C, et al. Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database. *Gastric Cancer*. 2020;23(1):11-22.
36. Brandl A, Raue W, Aigner F, Arroyave MC, Pratschke J, Rau B. Safety of extraperitoneal rectal resection and ileo- or colorectal anastomosis without loop ileostomy in patients with peritoneal metastases treated with CRS and HIPEC. *Colorectal Dis*. 2018;20(3):O61-O67.
37. Foster JM, Sleightholm R, Patel A, Shostrom V, Hall B, Neilsen B, et al. Morbidity and Mortality Rates Following Cytoreductive Surgery Combined With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Compared With Other High-Risk Surgical Oncology Procedures. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e186847.
38. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg*. 2009;249(6):900-7.
39. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Simert G, Sjodahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2007;246(2):207-14.
40. Robertson I, Leung E, Hughes D, Spiers M, Donnelly L, Mackenzie I, et al. Prospective analysis of stoma-related complications. *Colorectal Dis*. 2005;7(3):279-85.
41. Sugarbaker PH. Avoiding Diverting Ileostomy in Patients Requiring Complete Pelvic Peritonectomy. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1481-5.
42. Brandl A, Zielinski CB, Raue W, Pratschke J, Rau B. Peritoneal metastases of rare carcinomas treated with cytoreductive surgery and HIPEC - A single center case series. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;22:7-11.
43. Brandl A, Weiss S, von Winterfeld M, Krannich A, Feist M, Pratschke J, et al. Predictive value of peritoneal cancer index for survival in patients with mucinous peritoneal malignancies treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single centre experience. *Int J Hyperthermia*. 2018;34(5):512-7.
44. Glasgow SC, Yu J, Carvalho LP, Shannon WD, Fleshman JW, McLeod HL. Unfavourable expression of pharmacologic markers in mucinous colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2005;92(2):259-64.
45. Leopoldo S, Lorena B, Cinzia A, Gabriella DC, Angela Luciana B, Renato C, et al. Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(5):1429-39.

46. Rau B, Brandl A, Thuss-Patience P, Bergner F, Raue W, Arnold A, et al. The efficacy of treatment options for patients with gastric cancer and peritoneal metastasis. *Gastric Cancer*. 2019;22(6):1226-37.
47. Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, et al. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(5):531-46.
48. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98(7):1521-30.
49. Achilli P, De Martini P, Ceresoli M, Mari GM, Costanzi A, Maggioni D, et al. Tumor response evaluation after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric adenocarcinoma: a prospective, multi-center cohort study. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(6):1018-25.
50. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1237-44.
51. Kusamura S, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Elias D, Baratti D, et al. Multicentre study of the learning curve and surgical performance of cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*. 2014;101(13):1758-65.
52. Kuijpers AM, Hauptmann M, Aalbers AG, Nienhuijs SW, de Hingh IH, Wiezer MJ, et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: The learning curve reassessed. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(2):244-50.
53. Voron T, Eveno C, Jouvin I, Beaugerie A, Lo Dico R, Dagois S, et al. Cytoreductive surgery with a hyperthermic intraperitoneal chemotherapy program: Safe after 40 cases, but only controlled after 140 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(12):1671-7.
54. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
55. Soukup T, Lamb BW, Arora S, Darzi A, Sevdalis N, Green JS. Successful strategies in implementing a multidisciplinary team working in the care of patients with cancer: an overview and synthesis of the available literature. *J Multidiscip Healthc*. 2018;11:49-61.
56. Sayyed R, Khan F, Brandl A, Niazi S. Case Selection for Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with Peritoneal Surface Malignancy; Our Experience from Peritoneal MDT. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(2):e162.
57. Michalski CW, Kleeff J, Bachmann J, Alkhatib J, Erkan M, Esposito I, et al. Second-look operation for unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma at a high-volume center. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(1):186-92.

58. Bonvalot S, Gaignard E, Stoeckle E, Meeus P, Decanter G, Carrere S, et al. Survival Benefit of the Surgical Management of Retroperitoneal Sarcoma in a Reference Center: A Nationwide Study of the French Sarcoma Group from the NetSarc Database. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(7):2286-93.
59. Ahola R, Sand J, Laukkarinen J. Centralization of Pancreatic Surgery Improves Results: Review. *Scand J Surg*. 2020;109(1):4-10.
60. Soreide K, Nymo LS, Lassen K. Centralization of Pancreatic Surgery in Europe: an Update. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(11):2322-3.
61. Sheetz KH, Dimick JB, Nathan H. Centralization of High-Risk Cancer Surgery Within Existing Hospital Systems. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3234-42.
62. Beck-Kaltenbach N, Voigt K, Rumstadt B. Renal impairment caused by temporary loop ileostomy. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(5):623-6.
63. Mercier F, Passot G, Villeneuve L, Levine EA, Yonemura Y, Goere D, et al. Peritoneal Carcinomatosis of Urachus Origin Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): An International Registry of 36 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(4):1094-100.
64. Goere D, Passot G, Gelli M, Levine EA, Bartlett DL, Sugarbaker PH, et al. Complete cytoreductive surgery plus HIPEC for peritoneal metastases from unusual cancer sites of origin: results from a worldwide analysis issue of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Int J Hyperthermia*. 2017;33(5):520-7.
65. Nitsche U, Zimmermann A, Spath C, Muller T, Maak M, Schuster T, et al. Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. *Ann Surg*. 2013;258(5):775-82; discussion 82-3.
66. Catalano V, Loupakis F, Graziano F, Torresi U, Bisonni R, Mari D, et al. Mucinous histology predicts for poor response rate and overall survival of patients with colorectal cancer and treated with first-line oxaliplatin- and/or irinotecan-based chemotherapy. *Br J Cancer*. 2009;100(6):881-7.
67. Razenberg LG, van Gestel YR, Lemmens VE, de Wilt JH, Creemers GJ, de Hingh IH. The Prognostic Relevance of Histological Subtype in Patients With Peritoneal Metastases From Colorectal Cancer: A Nationwide Population-Based Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14(4):e13-9.
68. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000;88(2):358-63.
69. Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, Yoshimitsu Y, Endou Y, Sasaki T, et al. Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(6):661-5.
70. Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, Nashimoto A, Yabusaki H, Imano M, et al. Phase III Trial Comparing Intraperitoneal and Intravenous Paclitaxel Plus S-1 Versus Cisplatin Plus S-1 in Patients With Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis: PHOENIX-GC Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1922-9.
71. Badgwell B, Blum M, Das P, Estrella J, Wang X, Fournier K, et al. Lessons learned from a phase II clinical trial of laparoscopic HIPEC for gastric cancer. *Surg Endosc*. 2018;32(1):512.

72. Newhook TE, Agnes A, Blum M, Estrella JS, Das P, Ho L, et al. Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy is Safe for Patients with Peritoneal Metastases from Gastric Cancer and May Lead to Gastrectomy. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(5):1394-400.
73. Alyami M, Hubner M, Grass F, Bakrin N, Villeneuve L, Laplace N, et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):e368-e77.
74. Alyami M, Bonnot PE, Mercier F, Laplace N, Villeneuve L, Passot G, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(1):123-7.
75. Brandl A, Yonemura Y, Glehen O, Sugarbaker PH, Rau B. Long-term survival in patients with peritoneal metastasized gastric cancer treated with cytoreductive surgery and HIPEC: A multi-institutional cohort from PSOGI. *J Clin Oncol*. 2020;38(no. 4_suppl):390.

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Johann Pratschke, Direktor der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte | Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für seine entgegenkommende und uneingeschränkte Unterstützung meiner chirurgischen und wissenschaftlichen Karriere an der Medizinischen Universitätsklinik Innsbruck, an der Charité – Universitätsmedizin Berlin und darüber hinaus. Ich bedanke mich für die Möglichkeit der Realisierung und Umsetzung dieser Habilitationsschrift.

Ich möchte mich herzlich bei meiner Mentorin Frau Prof. Dr. med. Beate Rau bedanken, die einen großen Anteil an meiner Begeisterung für peritoneale Erkrankungen, meinem beruflichen Werdegang und meiner Ausbildung hat. Besonders das freundschaftliche Zusammenarbeiten an der Charité und auch nach meinem Weggang bleiben mir unvergessen. Ich bedanke mich auch für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn PD Dr. med. Wieland Raue, der mir in meiner Anfangsphase an der Charité stets mit Rat und Tat zur Seite stand und mich in die klinisch wissenschaftliche Arbeitsweise eingeführt hat. Ohne ihn wäre ein Großteil dieser Arbeiten nicht möglich gewesen.

Weiterhin möchte ich mich bei all den aktiven Kollegen und Alumni der Arbeitsgruppe Peritoneum für die freundliche Zusammenarbeit und die konstruktive Kritik bedanken. Speziell möchte ich hier Herrn PD Dr. Jens Hartmann, Frau Dr. Verena Müller, Frau Dr. Linda Feldbrügge, Herrn Dr. Max Jara, Herrn Miguel Alberto, Frau Sandra Wegel aber auch die Kollegen aus der Pathologie Herrn Dr. Moritz von Winterfeld und Herrn Dr. Alexander Arnold sowie aus der Radiologie Herrn Dr. Uli Fehrenbach für ihre freundschaftliche Zusammenarbeit danken.

Große Anerkennung und Dankbarkeit verspüre ich für meine klinischen und wissenschaftlichen Mentoren außerhalb Deutschlands. Zunächst möchte ich herzlich Mr. Tom Cecil, Mr. Brendan Moran und Mr. Faheez Mohamed aus dem Peritoneal Malignancy Institute Basingstoke, Großbritannien für die Möglichkeit eines klinischen Fellowships 2017, für die warmherzige und freundschaftliche Zusammenarbeit sowie für den regen wissenschaftlichen Austausch danken. Mein besonderer Dank gilt Yutaka Yonemura M.D., Ph.D., Haruaki Ishibashi M.D., Ph.D. und sein gesamtes Team in Kishiwada Tokushukai Hospital und Kusatsu General Hospital, Osaka, Japan, die mich mit offenen Armen während meines Aufenthaltes 2018 empfangen haben und mir nicht nur die zytoreduktive Chirurgie sondern auch die japanische Kultur näher gebracht haben. Herzlichen Dank auch an Dr. Aruna Prabhu für die intensive

wissenschaftliche Zusammenarbeit während meines Aufenthaltes, die bis heute andauert. Allen nicht namentlich erwähnten Mitgliedern des Ärzte-, Schwestern-, und OP-Teams aus Basingstoke und Osaka gilt meine aufrichtige Anerkennung für ein wunderbares Zusammenarbeiten.

Ich bedanke mich bei meinen Freunden und Kollegen PD Dr. Sascha Weiß, PD Dr. Felix Aigner, Prof. Matthias Biebl, und Prof. Robert Öllinger für die angenehme und freundschaftliche Zusammenarbeit und Unterstützung. Sie haben einen großen Anteil an meiner chirurgischen Ausbildung.

Ganz besonders möchte ich mich für das Vertrauen unserer Patient*innen und die manchmal schwierigen aber immer warmherzigen Momente miteinander bedanken. Ohne ihre Zusammenarbeit und stetige Kooperation wäre diese Arbeit offensichtlich nicht möglich. Ich bedanke mich ebenso herzlich bei den Familien, die die notwendige und oft aufopfernde Unterstützung in diesem schweren Lebensabschnitt erbracht haben.

Mein größter Dank gilt den Menschen, die mir ganz nahe im Leben stehen. Zuerst bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern Victoria und Norbert Brandl, sowie bei meiner Schwester Ramona, die mich liebevoll erzogen und mir meinen beruflichen Werdegang ermöglicht haben. Ich fühle euch stets an meiner Seite. Zusätzlich bedanke ich mich bei meinen warmherzigen Schwiegereltern Adosinda und José Campos, die mich häufig aufopferungsvoll unterstützt haben und mir meine intensive Befassung mit dem Thema der peritonealen Erkrankungen ermöglicht haben.

Zu guter Letzt geht mein grenzenloser Dank an meine Frau Márcia, die mich zu und während meiner beruflichen Karriere bedingungslos und unaufhaltsam bestärkt hat, die uns zwei wundervolle Jungen geschenkt hat, die mir jeden Tag ihre immense Liebe zeigen. Vielen Dank für das wie selbstverständlich wirkende Entbehren des Ehemanns und Vaters während unzähliger Wochenenden, Wochen, Monaten und Jahren. Ihre uneingeschränkte Liebe gab mir Kraft für diese Arbeit und meinen beruflichen Werdegang. Diese Arbeit widme ich ihr.

8. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum

.....
Dr. med. Andreas Brandl