

**Prädiktive Faktoren des Outcomes nach
Zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC beim
Kolorektalen Karzinom**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Felix Rudolf Lippert

aus Düsseldorf

Gießen 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie

Betreuer: PD Dr. Hörbelt, Rüdiger

Gutachterin: Prof. Dr. Roeb, Elke

Tag der Disputation: 15.05.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Peritonealkarzinose	2
1.2	Ätiologie und Pathogenese	3
1.3	Epidemiologie	4
1.4	Patientenselektion.....	5
1.4.1	Tumorspezifische Kriterien.....	5
1.4.2	Patientenspezifische Kriterien	7
1.5	Diagnostik.....	8
1.6	Therapie (CRC+HIPEC).....	9
1.7	Morbidität und Mortalität.....	11
1.8	Nachsorge	13
1.9	Aktueller Forschungsstand.....	15
2	Zielsetzung.....	18
3	Material und Methoden.....	19
3.1	Patientenkollektiv	19
3.2	Methodik (perioperativer Verlauf)	20
3.3	Statistische Auswertung.....	25
4	Ergebnisse	26
4.1	Patientendaten.....	26
4.1.1	Demographie	26
4.1.2	Tumordaten.....	27
4.1.3	Therapiedaten.....	29
4.1.4	Follow-Up.....	32
4.2	Überlebenszeitanalyse.....	34
4.2.1	Progressionsfreies Überleben	34
4.2.2	Progressionsfreies Überleben: univariate Cox-Regressionsanalyse relevanter Variablen	35
4.2.3	Progressionsfreies Überleben: multivariate Cox-Regressionsanalyse relevanter Variablen	37

4.2.4	Gesamtüberleben.....	39
4.2.5	Gesamtüberleben: univariate Cox-Regressionsanalyse relevanter Variablen 40	
4.2.6	Gesamtüberleben: multivariate Cox-Regressionsanalyse relevanter Variablen.....	43
5	Diskussion.....	46
5.1	Diskussion der Methodik.....	47
5.2	Morbidität und Mortalität.....	49
5.3	Überleben und prädiktive Faktoren	50
5.3.1	Alter und Geschlecht.....	50
5.3.2	CC-Score	51
5.3.3	Tumorhistologie	52
5.3.4	Peritoneal Cancer Index (PCI).....	53
5.3.5	Weitere Metastasierung (Lymphknoten, Leber).....	55
5.3.6	Perioperative Chemotherapie.....	57
5.3.7	HIPEC.....	58
6	Zusammenfassung.....	61
7	Summary.....	63
8	Abkürzungsverzeichnis	64
9	Abbildungsverzeichnis.....	66
10	Tabellenverzeichnis	67
11	Literaturverzeichnis/Quellenangaben.....	68
12	Anhang	84
13	Publikationsverzeichnis.....	85
14	Erklärung zur Dissertation.....	86

1 Einleitung

Die Peritonealkarzinose galt lange Zeit als infauste Diagnose in einem terminalen Krankheitsstadium und bedeutete eine verbleibende Überlebenszeit von nur wenigen Monaten (Sadeghi et al., 2000). Therapieansätze waren dementsprechend primär symptomorientiert sowie palliativ ausgerichtet und umfassten neben chirurgischen Interventionen zur Beseitigung tumorbedingter Komplikationen wie Stenosen vor allem systemische Chemotherapien. Ende der 1980er Jahre entwickelte die Forschungsgruppe um Paul H. Sugarbaker erstmals ein multimodales Therapiekonzept, das für einen kleinen Teil der Patienten mit lokal begrenzter Metastasierung eine kurative Behandlung in Aussicht stellte: die Kombination aus Zytoreduktiver Chirurgie (CRC) und Hyperthermer Intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC). Bei diesem Verfahren werden zunächst alle makroskopisch sichtbaren Tumorknoten chirurgisch reseziert, bevor durch Spülung des Bauchraumes mit einer auf bis zu 42°C erwärmten Chemotherapielösung die verbleibenden mikroskopischen Tumorreste eliminiert werden (Sugarbaker, 1989).

Heutzutage können bei zunehmend besserem Verständnis der Krankheitsentstehung der Peritonealkarzinose Diagnostik und Therapie immer weiter standardisiert werden. Auch wenn mittels CRC+HIPEC für einen Großteil der Patienten eine entscheidende Prognoseverbesserung erzielt werden kann, sind einige Fragen, unter anderem die Patientenselektion oder die Nachsorge betreffend, noch nicht abschließend geklärt. Im Rahmen dieser Arbeit sollen sämtliche perioperative Faktoren bei der Kombinationstherapie aus CRC+HIPEC analysiert und Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome im Sinne eines Frührezidivs oder frühen Versterbens determiniert werden. Auf diese Weise soll versucht werden, jene Patienten zu identifizieren, die nicht von dieser Therapie profitieren und welche man alternativ einer palliativen Therapie zuführen sollte. Hierzu wurden alle Patienten mit einer Peritonealkarzinose auf dem Boden eines kolorektalen Karzinoms untersucht, die am Universitätsklinikum Gießen und Marburg (Standort Gießen), im Zeitraum zwischen 2007 bis 2017 behandelt wurden.

1.1 Peritonealkarzinose

Das Peritoneum, oder auch Bauchfell genannt, ist eine zweiblättrige, seröse Haut. Sie besteht zum einem aus einem äußeren Blatt, dem Peritoneum parietale, welches die Bauchwand von innen auskleidet, und zum anderen aus einem inneren Blatt, dem Peritoneum viscerale, welches direkt den Organen anliegt. Neben immunologischen Funktionen besteht die Hauptaufgabe des Peritoneums in der Sekretion und Reabsorption der in die Bauchhöhle abgegebenen Peritonealflüssigkeit. Auf diese Weise wird die Beweglichkeit und Verschieblichkeit der intraperitoneal gelegenen Organe gegeneinander gewährleistet. Erhöhte Mengen dieser Peritonealflüssigkeit sind pathologisch und werden als Aszites bezeichnet. Sie kommen im Rahmen unterschiedlicher entzündlicher, degenerativer oder tumoröser Prozesse vor. Kommt es zu einem flächigen Befall des Bauchfells mit malignen Tumorzellen, so spricht man von einer Peritonealkarzinose.

In frühen Stadien geht die Peritonealkarzinose mit einer relativ unspezifischen Allgemeinsymptomatik einher. Klinische Symptome können durch Beschwerden des Primärtumors bestimmt werden, aber auch gänzlich ausbleiben. Oftmals ist die Diagnose der Peritonealkarzinose daher auch ein intraoperativer Zufallsbefund im Rahmen einer Operation des Primärtumors oder einer Laparoskopie aus anderen Gründen. Ein weit fortgeschrittener peritonealer Befall manifestiert sich mit einer Vielzahl indirekter Zeichen wie Darmobstruktionen, Motilitätsstörungen, abdomineller Distension, Gewichtsverlust oder, wie eingangs erwähnt, malignem Aszites, dessen Zytologie Hinweise zur Dignität liefern kann. All diese Symptome sind zwar hinweisend, aber keineswegs pathognomisch für eine Peritonealkarzinose. Oft befinden sich Patienten bei Diagnosestellung jedoch in schon weit fortgeschrittenen terminalen Krankheitsstadien, deren Prognose mit Überlebenszeiten von nur einigen Wochen bis wenigen Monaten vergesellschaftet ist (Leebmann & Piso, 2019a).

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Erstmals beschrieben wurde die Peritonealkarzinose im Jahre 1931 von Sampson als Absiedlung maligner Zellen in die Peritonealhöhle, ausgehend von einem Ovarialkarzinom als Primärtumor (Sampson, 1931). Hat die Peritonealkarzinose wie in diesem Fall ihren Ursprung nicht im Bauchfell selbst, sondern tritt als Absiedlung eines anderen abdominalen oder pelvinen Primärtumors auf, so spricht man von einer sekundären Peritonealkarzinose. Neben dem Ovarialkarzinom sind hierbei häufige Primarien das Magenkarzinom und das kolorektale Karzinom. Abzugrenzen von der sekundären ist die weitaus seltenere, primäre Peritonealkarzinose (z.B. primäres peritoneales Karzinom, peritoneales Mesotheliom), bei welcher der Tumorprogress vom Peritoneum selbst ausgeht. Lange Zeit galt die Peritonealkarzinose als finales Stadium einer metastasierten Tumormanifestation, welche ausschließlich einer palliativen Therapie zugeführt wurde. Zentraler Bestandteil dieser „best supportive care“ war eine systemische Chemotherapie. Chirurgische und weitere interventionelle Eingriffe beschränkten sich lediglich auf die Prophylaxe und/oder Therapie tumorbedingter Komplikationen. Die Prognose unter diesen Voraussetzungen blieb lange Zeit sehr schlecht. In der französischen EVOCAPE-1-Studie lag für Patienten mit kolorektalen Tumoren und Peritonealkarzinose das mittlere Überleben bei lediglich 6,9 Monaten und das mediane Überleben bei 5,2 Monaten (Sadeghi et al., 2000).

In den letzten Jahrzehnten wandelte sich die Sichtweise hinsichtlich der Ätiologie der Peritonealkarzinose, was ganz neue therapeutische Möglichkeiten eröffnete und zu einer maßgeblichen Änderung der Therapiestrategie führte. Die Peritonealkarzinose wurde nicht mehr ausschließlich als Endstufe eines systemischen Befalls in der Folge hämatogener und lymphogener Metastasierung, sondern vielmehr als lokoregionäre Dissemination innerhalb des Peritoneums selbst verstanden (Cavaliere et al., 2000). Pathophysiologisch manifestiert sich dieser lokale Prozess durch die Ablösung von Tumorzellen mit anschließender Aussaat, Adhäsion, Infiltration und Proliferation im Peritoneum (Terzi et al., 2014). Ursächlich für diesen Vorgang sind primär ein spontanes Aufplatzen bestimmter Strukturen nicht-invasiver Karzinome oder eine iatrogene Manipulation des Primarius im Rahmen diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen (Sugarbaker, 1996). Diese Neuauffassung im Verständnis der Pathogenese führte zu einem regelrechten Paradigmenwechsel, der in Zukunft für einen Teil der betroffenen Patienten auch kurative Behandlungskonzepte ermöglichen sollte.

1.3 Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom (KRK) stellte in Deutschland im Jahr 2016 bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste Krebserkrankung dar (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2019). Neben einer hämatogenen und lymphogenen (Fern-)Metastasierung ist der peritoneale Befall beim KRK ein häufig beobachtetes Phänomen. Im Rahmen der peritonealen Metastasierung sind synchrone Metastasen, welche mit der Erstdiagnose des Primärtumors detektiert werden, von metachronen Metastasen zu unterscheiden, welche zu einem späteren Zeitpunkt bzw. in der Rezidivsituation auftreten. Die genaue Inzidenz peritonealer Manifestationen ist aufgrund einer mutmaßlichen Untererfassung sehr schwer zu erheben und auch die Literaturangaben sind unter anderem aufgrund verschiedener Definitionen des zeitlichen Auftretens der syn- und metachronen Metastasierung sehr variabel. Die Inzidenz einer Peritonealkarzinose bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms wird in der Literatur mit etwa 5-10% angegeben (Jayne et al., 2002; Lemmens et al., 2011; Segelman et al., 2012). Zieht man die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts heran, so erhält man für das Jahr 2017 bei einer Anzahl von ca. 60 000 Neuerkrankungen für ein kolorektales Karzinom in Deutschland eine Inzidenz von ca. 5000 synchronen peritonealen Manifestationen (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2019). Exemplarisch konnte in einer populationsbasierten Studie aus dem Jahr 2015 mit knapp 10 000 Probanden bei 6% eine metachrone Metastasierung innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung beobachtet werden; der Anteil von Patienten mit synchroner Metastasierung lag hier bei 7% (Quere et al., 2015).

Histologisch betrachtet handelt es sich bei den meisten kolorektalen Karzinomen um Adenokarzinome (89%); die zweit- und dritthäufigsten histologischen Subtypen sind das muzinöse Adenokarzinom (10%) und das siegelringzellige Karzinom (1%). Die muzinösen Adenokarzinome und siegelringzelligen Karzinome treten hierbei vornehmlich rechtsseitig auf (Hyngstrom et al., 2012). In einer großen Autopsiestudie konnten in Abhängigkeit von Lokalisation und histologischem Subtyp Unterschiede im Metastasierungsverhalten der Karzinome demonstriert werden. Malignome des Kolons metastasierten vornehmlich abdominell, während Rektumkarzinome vor allem extraabdominell streuten. Insgesamt traten bei Patienten mit muzinösen Karzinomen und siegelringzelligen Karzinomen jeweils häufiger (multiple) Metastasen auf als bei Adenokarzinomen. Die muzinösen und siegelringzelligen Karzinome zeigten meist peritoneale Metastasen, während Adenokarzinome vornehmlich hepatisch metastasierten (Hugen et al., 2014)

1.4 Patientenselektion

1.4.1 Tumorspezifische Kriterien

Die Frage nach einer probaten Patientenselektion ist von besonderem Interesse, da sie maßgeblich entscheidend für den Therapieerfolg ist und nur eine bestimmte Subgruppe von Patienten von dem multimodalen Therapiekonzept profitiert. Eine echte Prognoseverbesserung kann nur für jene Patienten erreicht werden, bei denen bei begrenzter Tumorausdehnung und Tumorlast eine optimale Zytoreduktion erreicht wird (Glockzin et al., 2009). Es gibt diverse Scores zur Erfassung des Ausmaßes einer Peritonealkarzinose; als standardisiertes Messinstrument hat sich heutzutage der Peritoneal Cancer Index (PCI) nach Sugarbaker etabliert (Sugarbaker, 2005). Sugarbaker teilte das Abdomen zur besseren Beurteilung in insgesamt neun Regionen auf, außerdem den Dünndarm in weitere vier Regionen. Um die Ausmaße des Tumorbefalls zu evaluieren, werden in Abhängigkeit von der Tumorgöße Zahlenwerte von 0 bis 3 verwendet. Bei keinem sichtbaren Tumorrest wird ein Zahlenwert von 0 vergeben, bei Tumorresten mit einer Größe von bis zu 0,5cm der Zahlenwert 1, bei einer Größe zwischen 0,5 und 5cm der Zahlenwert 2 sowie schließlich bei Tumorresten, die größer als 5cm sind, der Zahlenwert 3. Somit können sich bei den insgesamt 13 Regionen und den jeweils vergebenen Zahlenwerten je nach Befall Gesamtwerte zwischen 0 und 39 ergeben (Abbildung 1).

Regionen	Punkte	Punkte pro Läsion
0 zentral	_____	0 Keine sichtbaren Läsionen
1 rechter Oberbauch	_____	1 Tumorknoten bis 0,5 cm
2 Epigastrium	_____	2 Tumorknoten bis 5 cm
3 linker Oberbauch	_____	3 Tumorknoten > 5 cm
4 linke Flanke	_____	
5 linker Unterbauch	_____	
6 kleines Becken	_____	
7 rechter Unterbauch	_____	
8 rechte Flanke	_____	
9 orales Jejunum	_____	
10 aborales Jejunum	_____	
11 orales Ileum	_____	
12 aborales Ileum	_____	

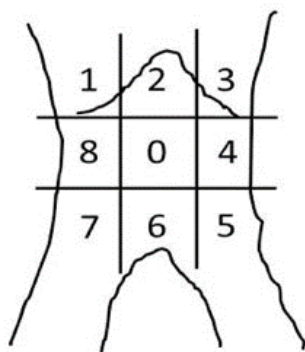


Abbildung 1: Peritoneal Cancer Index (nach Hoerbelt et al., 2014)

Der PCI korreliert mit der Wahrscheinlichkeit für eine komplette Zytoreduktion und somit auch mit der erzielbaren Langzeitprognose. Faron et al. konnten eine perfekte lineare Korrelation zwischen dem PCI und dem Gesamtüberleben nachweisen und den PCI-Wert somit als wichtigen Prognoseparameter identifizieren. Bei einer Kohorte von 173 Patienten mit KRK und sekundärer Peritonealkarzinose konnte gezeigt werden, dass eine Intervention bei einem $PCI < 12$ immer mit einer Prognoseverbesserung einhergeht, während man bei einem $PCI > 17$ von der Therapie absehen sollte. Bei Werten zwischen 12 und 17 reicht der PCI als alleiniger Prädiktor nicht aus, hier müssen weitere Parameter wie extraperitoneale Metastasen, genereller Gesundheitszustand und Chemosensitivität herangezogen werden (Faron et al., 2016). Zahlreiche weitere Studien konnten die Wertigkeit des PCI als prognostischen Parameter reproduzieren (Cashin et al., 2014; Elias, 2010; Rivard et al., 2014). Anzumerken gilt jedoch, dass der PCI-Wert immer in Zusammenschau mit dem klinischen Befund bewertet werden muss. Auch ein niedriger PCI-Wert kann durchaus infaust sein, beispielsweise bei kleinknotigem, limitiertem Befall des Dünndarms, bei dessen Beteiligung eine sehr schlechte Prognose beschrieben ist (Yonemura et al., 2013). In der Forschung gibt es heute noch keinen Konsens für einen optimalen Cut-Off-Wert des PCI, oberhalb dessen eine Peritonektomie nicht mehr sinnvoll erscheint und nicht mehr durchgeführt werden soll; für das kolorektale Karzinom pendelt sich dieser Wert allerdings bei 15-20 ein. Elias empfiehlt ebenfalls einen Grenzwert von 15, nicht zuletzt weil in seiner Untersuchung alle Patienten mit einem größeren PCI-Wert auch einen Dünndarmbefall zeigten (Elias et al., 2014).

Ein weiterer, in Bezug auf die Prognose mehrfach untersuchter Faktor ist die zugrunde liegende Histopathologie des Primärtumors. Beim muzinösen Adenokarzinom ist die prognostische Signifikanz des histologischen Subtyps sehr kontrovers. Während in einigen Studien ein muzinöses Karzinom als negativer prognostischer Faktor für das Überleben beschrieben ist (Nozoe et al., 2000; Secco et al., 1994; Umpleby et al., 1985), ist der ungünstige Einfluss in anderen Studien nicht signifikant (Crucitti et al., 1991; Newland et al., 1994) oder gar ganz widerlegt (Consorti et al., 2000; Green et al., 1993). Diese Unterschiede ergeben sich vermutlich durch geografische Unterschiede in der Epidemiologie, fortgeschrittene Tumorstadien bei Manifestation, Unterschiede in der Diagnostik histopathologischer Kriterien des muzinösen Adenokarzinoms sowie in der spezifischen Tumorlokalisation (z.B. Rektum) (Winder & Lenz, 2010). Das American Joint Committee on Cancer betrachtet daher das muzinöse Karzinom auch nicht als statistisch signifikanten Faktor für eine ungünstige Prognose bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (Compton et al., 2000).

Für Karzinome mit siegelringzelligen Anteilen legen verschiedene Studien nahe, dass diese Entitäten mit einer schlechten Langzeitprognose einhergehen (Hyngstrom et al., 2012; Nissan et al., 1999; Pelz et al., 2009; van Oudheusden et al., 2015). Van Oudheusden et al. erreichten in ihrer Untersuchung für Patienten mit siegelringzelligen Anteilen mit 14,1 Monaten ein signifikant schlechteres medianes Überleben als für Patienten ohne solche, welche wiederum ein medianes Überleben von 35,1 Monaten aufwiesen. Weiterhin hatten diese Patienten signifikant häufiger eine synchrone Peritonealkarzinose sowie ein positives N2-Stadium (van Oudheusden et al., 2015). Andere Studien hingegen können diesen Effekt nicht bestätigen: Baumgartner et al. beschreiben, dass Siegelringzellkarzinome keinen negativen Einfluss auf das Progressionsfreie Überleben (PFS) haben. Auch der Zeitpunkt der systemischen Chemotherapie bzw. die Chemotherapie an sich hatte keinen Einfluss auf das PFS. Stärkster prädiktiver Faktor in der Untersuchung war ein positiver Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der CRC+HIPEC, der allerdings unabhängig vom Vorhandensein von Siegelringzellen war. Mit jedem zusätzlichen positiven Lymphknoten stieg das Risiko einer Progression um das 1,2-fache weiter an (Baumgartner et al., 2015).

1.4.2 Patientenspezifische Kriterien

Neben diesen tumorspezifischen Kriterien von Tumorlast und -verteilung sind auch eine Vielzahl patientenspezifischer Faktoren von besonderer Relevanz, da die Patienten durch den oft mehrere Stunden dauernden Eingriff schweren Belastungen ausgesetzt werden. Die Peritoneal Surface Malignancy Group (PSMG) definierte daher absolute und relative Kontraindikationen für eine CRC+HIPEC bei kolorektalen Karzinomen, bei denen von einem weit fortgeschrittenen Tumorleiden mit erhöhtem Risiko einer inkompletten Zytoreduktion und daher einer schlechten Prognose auszugehen ist. Als absolute Kontraindikationen werden eine Infiltration des Retroperitoneums, ein ausgedehnter oder mehrsegmentaler Befall des Dünndarmmesenteriums oder Dünndarms (wenn eine radikale Resektion zum Kurzdarmsyndrom führen würde), nicht-resektable intraabdominelle und/oder extraabdominelle Metastasen, ein inkurables Zweitmalignom, mehr als eine Darmstenose und ein ECOG-Performance Status >2 angeführt. Relative Kontraindikationen stellen eine Adipositas permagna, kardiale Vorerkrankungen, Leber- sowie Niereninsuffizienz und ein manifester Ileus dar (Leebmann & Piso, 2019a).

1.5 Diagnostik

Aufgrund der eingangs erwähnten unspezifischen Symptomatik geben anamnestische und klinische Hinweise nur wenig Aufschluss bei der Diagnose der Peritonealkarzinose. In der Diagnosefindung und zur Beantwortung der Frage, ob eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann, haben sich moderne Schnittbildverfahren wie CT und/oder PET-CT als fester Bestandteil in der präoperativen Diagnostik etabliert. Bei diesen kann neben der Tumorausdehnung ebenso eine fragliche (Fern-)Metastasierung mitbeurteilt und ein Staging vorgenommen werden. Für die CT und PET-CT werden Sensitivitäten von 91 bzw. 82% für die Detektion peritonealer Metastasen erreicht (Pasqual et al., 2014). Trotzdem besteht eine Diskrepanz zwischen präoperativen, in der Bildgebung erhobenen Befunden und tatsächlichem Befall. Hiervon betroffen ist vor allem die unzureichende Detektion kleiner Tumorknoten am Dünndarm, welche häufig Ursache für eine inkomplette Zytoreduktion sind und ein Ausschlusskriterium für die CRC+HIPEC darstellen können (Esquivel et al., 2010).

An Stellenwert in der präoperativen Diagnostik hat in den letzten Jahren außerdem zunehmend die diagnostische Laparoskopie gewonnen. Insbesondere bei Patienten mit unklaren Befunden stellt sie eine sinnvolle Ergänzung zur bildgebenden Diagnostik dar. Neben einer verlässlicheren PCI-Bestimmung bestehen weitere wesentliche Vorteile in der Möglichkeit der histologischen Diagnosesicherung und der molekularbiologischen Untersuchung des Aszites. Mehrere Studien belegen den Nutzen der diagnostischen Laparoskopie in der Selektion geeigneter Patienten (Iversen et al., 2013; Jayakrishnan et al., 2014; Sommariva et al., 2012). Aufgrund der großen Bedeutung einer frühen Diagnosestellung für die weitere Prognose soll vor allem bei Patienten mit dem geringsten Verdacht auf eine peritoneale Metastasierung die Indikation für eine diagnostische Laparoskopie großzügig gestellt werden (Ströhlein et al., 2017). Auch wenn die CT in der Diagnostik durchaus Limitationen aufweist und letztendlich nur die operative Exploration in Form einer diagnostischen Laparoskopie die Tumorausdehnung sicher beurteilen kann, ist es Konsens, dass die CT in der präoperativen Diagnostik peritonealer Metastasen fundamental ist (Yan et al., 2008).

1.6 Therapie (CRC+HIPEC)

Die Peritonealkarzinose galt lange Zeit als eine infauste Prognose und Patienten hatten bei Diagnosestellung oftmals mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung zu rechnen. Aus diesem Grund wurden diese Patienten früher in palliativer Intention meist mit einer systemischen intravenösen Chemotherapie und symptomatisch behandelt (Sadeghi et al., 2000). Dieses palliative Therapieregime findet auch heute noch bei einigen, vor allem in weit fortgeschrittenen Tumorstadien befindlichen Patienten Anwendung. Für einen kleinen Teil der Patienten konnte die Arbeitsgruppe um Paul H. Sugarbaker allerdings Ende der 1980er-Jahre ein neues Therapieverfahren in kurativer Intention entwickeln. Das multimodale Therapiekonzept nach Sugarbaker besteht aus der aggressiven Entfernung der sichtbaren Peritonealkarzinose mittels Zytoreduktiver Chirurgie (CRC) und unmittelbar darauf folgender Hyperthermer Intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) (Sugarbaker, 1989). Oberstes Ziel der CRC ist die komplette Zytoreduktion, für welche das komplette befallene viszerale und peritoneale Peritoneum reseziert werden muss. Je nach Lokalisation und Ausmaß der Peritonealkarzinose werden Eingriffe bis zur multiviszeralen Resektion erforderlich. Sugarbaker gliederte die häufigsten Peritonektomieprozesse in seinen Ausführungen in insgesamt sechs operative Teilschritte (Sugarbaker, 1995).

Zur Evaluation der Qualität der Zytoreduktion wird heutzutage der Completeness of Cytoreduction Score (CC-Score) herangezogen. Dieser kann einen Wert zwischen 0 bei kompletter Zytoreduktion und damit keinerlei verbliebenem sichtbarem Tumorrest sowie 1 bis 3 abhängig von der Größe der verbleibenden Tumormasse annehmen. Bei einem CC-Score von 1 verbleiben noch makroskopisch sichtbare Tumorreste mit einer Größe bis 0,25cm, bei einem Wert von 2 solche mit einer Größe zwischen 0,25cm und 2,5cm und bei einem Wert von 3 solche mit einer Größe von über 2,5cm (Sugarbaker, 1999) (Abbildung 2).

Completeness of Cytoreduction	
CC-0	kein sichtbarer Tumorrest
CC-1	größter Tumorrest < 2,5 mm
CC-2	größter Tumorrest 2,5 mm – 2,5cm
CC-3	größter Tumorrest > 2,5 cm

Abbildung 2: CC-Score (nach Hoerbelt et al., 2014)

Breiter Konsens besteht darin, dass der CC-Score essenzieller prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben ist, weshalb bei Patienten in kurativer Absicht bestenfalls immer ein Score von 0 gefordert werden sollte (Elias, 2010; Jimenez et al., 2014; Verwaal et al., 2005).

Unmittelbar auf die CRC folgt die HIPEC. Hierbei wird eine auf bis zu 42°C erwärmte Chemotherapielösung in die Bauchhöhle eingebracht und für bis zu 120 Minuten zirkulieren gelassen. Ziel der HIPEC ist die Elimination sämtlicher mikroskopischer Tumorreste, die mittels CRC nicht erfasst werden konnten. Für die HIPEC beim kolorektalen Karzinom häufig verwendete Chemotherapeutika sind Oxaliplatin und Mitomycin C. Ergänzend zur HIPEC erhalten die meisten Patienten eine adjuvante systemische Chemotherapie für eine Dauer von 6 Monaten.

Die relativ junge PRODIGE 7-Studie evaluierte die Rolle einer Oxaliplatin-basierten HIPEC von über 30 Minuten beim peritoneal metastasierten Kolonkarzinom mit einem PCI<25. Bei der Therapiegruppe (CRC+HIPEC) konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe (alleinige CRC) kein signifikant verbessertes Gesamtüberleben (41,7 Monate vs. 41,2 Monate) demonstriert werden (Quénet et al., 2021). Trotz einiger Limitationen der Studie gaben diese Ergebnisse Anlass, den Wert der Oxaliplatin-basierten HIPEC zu überdenken und neu zu bewerten. In vielen Ländern gilt nun die Empfehlung, die HIPEC mit Mitomycin C in einer Dosierung von 25-30 mg/m² Körperoberfläche und einer Perfusionsdauer von 90 Minuten durchzuführen (Piso & Glockzin, 2020). Die Forschungsgruppe um Zhang konnte in einer großen Metaanalyse in Bezug auf das Gesamtüberleben keinen signifikanten Unterschied in der Behandlung zwischen Oxaliplatin und Mitomycin C feststellen. Aufgrund der höheren Komplikationsrate bei Oxaliplatin wird hier die Behandlung mit Mitomycin C allerdings ebenfalls empfohlen (Zhang et al., 2020). Auf das genaue Prozedere sowohl der CRC als auch der HIPEC wird zu einem späteren Zeitpunkt in Teil 3 ‚Material und Methoden‘ detaillierter eingegangen.

1.7 Morbidität und Mortalität

Die Mortalitäts- sowie Morbiditätsraten nach CRC und HIPEC sind vergleichbar mit denen anderer großer gastrointestinaler Resektionen wie beispielsweise einer Whipple-OP (Chua et al., 2009b). Häufige postoperative Komplikationen im Rahmen der ausgedehnten Operationen sind verstärkte Flüssigkeitsverschiebungen, Anastomoseninsuffizienzen, Pankreatitiden, Abszesse, (Nach-)Blutungen, Wundheilungsstörungen, Darmleckagen oder ein protrahierter Kostenaufbau durch eine Darmatonie. Weitere Komplikationen bestehen in direkten zytotoxischen Effekten, welche auf dem Boden der intraoperativ verwendeten Chemotherapeutika entstehen. Hierbei sind vor allem die Neutropenie durch Hämatotoxizität sowie eine Schädigung der Nieren zu nennen, aber auch die Kardiotoxizität sowie Leberinsuffizienz können Zytostatika-assoziierte Komplikationen sein. Auch das Risiko einer Tiefen Venenthrombose (TVT) oder Pulmonalen Embolie (PE) mit begleitender Pneumonie ist erhöht (Hirschburger et al., 2013; Piso & Arnold, 2011). Die Morbiditäts- und Mortalitätsraten nach CRC und HIPEC bei einem kolorektalen Karzinom als Primärtumor werden in großangelegten, älteren Studien mit 23-30% und 4-12% angegeben (Glehen et al., 2004a; Shen et al., 2004; Verwaal et al., 2003). In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit, welche insgesamt 33 Studien berücksichtigt, werden einige Zentren angeführt, an denen die Mortalität gar auf 0% minimiert werden konnte (Narasimhan et al., 2020).

Hierbei ist jedoch zu beachten, dass naturgemäß mit steigender Erfahrung in pathogenetischem Verständnis, Diagnostik und Therapie der Peritonealkarzinose immer bessere Morbiditäts- und Mortalitätsraten erreicht werden. Im National Cancer Institute in Amsterdam wurden 323 Eingriffe innerhalb eines Jahrzehnts evaluiert mit dem Ergebnis einer Lernkurve ab dem 130. Eingriff (Smeenk et al., 2007). Weitere Studien kommen zu vergleichbaren Ergebnissen: Die Arbeitsgruppe um Sugarbaker konnte die Mortalität innerhalb von 3 Jahren von 5% auf 1,5% senken, die Morbidität im selben Zeitraum von 35% auf 27% (Jacquet et al., 1996; Stephens et al., 1999). Auch Yan konnte in seiner Untersuchung, in der er im Zeitraum von 1997 bis 2006 die ersten 70 und die folgenden 70 Patienten von 140 konsekutiven Eingriffen miteinander verglich, die Morbiditätsraten von 30% auf 10% senken. Die postoperative Mortalität zeigte ebenfalls einen abnehmenden Trend von fünf verstorbenen Patienten in Gruppe 1 gegenüber einem Patienten in Gruppe 2; dieser Trend war statistisch allerdings nicht signifikant (Yan et al., 2007). Aktuellere Übersichtsarbeiten weisen mit einer durchschnittlichen Mortalität von 2,8% und Morbidität von 33,0% ähnliche Werte auf (Huang et al., 2017).

Diese Ergebnisse zeigen, dass das komplexe Therapieregime nur sicher an spezialisierten Zentren durchgeführt werden kann und diesen daher vorbehalten bleiben sollte. Piso et al. kommen in ihrer Registerstudie, die insgesamt 2149 Patienten an mehreren deutschen Zentren einschloss und die Morbidität und Mortalität untersuchte, zu einem annähernd identischen Ergebnis. Weiterhin konnten sie feststellen, dass sich das Komplikationsrisiko bei Rektum- und Pankreasresektion sowie bei Anlage von mehr als einer Anastomose erhöhte. Die Mortalität stieg bei Re-Operation und Patienten im Alter von >70 Jahren an (Piso et al., 2019).

1.8 Nachsorge

Die Nachsorge bei unseren Patienten bestand aus Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung, CEA-Bestimmung, Endoskopie und CT-Untersuchungen in sechsmonatigen Intervallen für die ersten zwei Jahre und in jährlichen Intervallen danach. In der Literatur sind mehrere Faktoren, die das Auftreten einer peritonealen Metastasierung begünstigen, vorbeschrieben: Neben resezierten synchronen peritonealen Metastasen und isolierten ovariellen Metastasen bei der Primäroperation neigen auch perforierte Tumoren zur metachronen peritonealen Aussaat (Elias et al., 2011). Weitere Risikofaktoren für eine metachrone Metastasierung sind ein fortgeschrittenes Tumorstadium, positive Lymphknoten bei Diagnosestellung, ein primär muzinöses Adenokarzinom, positive Resektionsränder, Tumorlokalisation im Kolon, die Resektion im Rahmen einer Notfall-OP und die nicht-radikale Resektion des Primärtumors, während Patienten im Alter von >70 Jahren ein vermindertes Risiko aufweisen (Segelman et al., 2012; van Gestel et al., 2014).

Da die frühe Diagnosestellung eines Rezidivs mit einer Prognoseverbesserung einhergeht, ist es essenziell, gerade bei den definierten Hochrisikogruppen der KRK-Patienten eine engmaschige Nachsorge anzustreben und Rezidive frühestmöglich zu detektieren. Im Sinne eines proaktiven Managements existiert daher seit einiger Zeit die Idee des sog. second-look-Konzepts. Bei diesem Ansatz werden in einem bestimmten zeitlichen Abstand nach der initialen CRC (bzw. CRC+HIPEC) ausgewählte Patienten, die allesamt asymptomatisch bleiben, prophylaktisch einer second-look-Laparotomie unterzogen, um einen potenziellen peritonealen Befall möglichst früh diagnostizieren und therapieren zu können. Aufgrund der Aggressivität, aber auch Kostspieligkeit der Behandlung soll dieses Verfahren jedoch einer selektionierten Subgruppe vorbehalten bleiben, welche ein hohes Risiko aufweist, eine Peritonealkarzinose zu entwickeln (Maggiori & Elias, 2010).

Nach vielversprechenden Ergebnissen über die Wertigkeit einer second-look-Laparotomie in einer retrospektiven Untersuchung (Elias et al., 2011), führten Goéré et al. eine prospektive randomisierte Phase-III-Studie durch. In der PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15-Studie wurde nach der initialen Operation und sechsmonatiger adjuvanter Chemotherapie der Vorteil einer solchen second-look-Operation und HIPEC mit Oxaliplatin gegenüber dem konservativen Follow-Up in einer Kohorte von 150 Patienten mit einem erhöhten Risiko für metachrone Metastasen untersucht. Bei insgesamt 52% der Patienten konnte bei der second-look-Laparotomie ein Peritonealkarzinose-Rezidiv bei einem medianen PCI von 4 beobachtet werden. Mit einem 3-Jahres-krankheitsfreiem

Überleben von 44% in der Therapiegruppe gegenüber 53% in der Kontrollgruppe konnte allerdings kein Vorteil dieses proaktiven second-look-Konzepts nachgewiesen werden (Goéré et al., 2020). Aufgrund dieser Ergebnisse wird eine second-look-Laparotomie daher nicht als Standardvorgehen empfohlen. In Anbetracht der doch sehr hohen Rate an peritonealen Rezidiven sollte dennoch gerade bei Patienten mit einem hohen Risiko die Indikation für eine second-look-Laparotomie in Zusammenschau mit den CT-Befunden streng geprüft werden.

1.9 Aktueller Forschungsstand

Sugarbaker et al. selber konnten bereits 1995 zeigen, dass die Kombinationstherapie aus CRC+HIPEC für eine bestimmte Subgruppe der Tumorpatienten eine potenziell kurative Behandlungsmöglichkeit darstellt und mit einer entscheidenden Prognoseverbesserung einhergeht (Sugarbaker et al., 1995). Bei immer weiter fortschreitender und verbesserter Studienlage konnten in der Folgezeit die entscheidenden Fragen, „welcher Patient mit welcher Primärerkrankung in welchem Stadium der Peritonealkarzinose wie aggressiv chirurgisch und chemotherapeutisch behandelt werden sollte“ (Hoerbelt et al., 2014), immer besser beantwortet werden. Inzwischen liegen eine Vielzahl an Studien verschiedener Evidenzlevel zum Outcome nach dem multimodalen Therapiekonzept aus CRC+HIPEC vor.

2003 veröffentlichten Verwaal et al. die bis dato einzige prospektive randomisiert-kontrollierte Studie, in der insgesamt 105 Patienten mit Peritonealkarzinose bei KRK eingeschlossen wurden. Es wurden die kombinierte Therapie aus CRC, HIPEC mit Mitomycin C und die additive systemische Chemotherapie (5-FU/Folinsäure) im experimentellen Arm mit der alleinigen systemischen Chemotherapie und palliativen Chirurgie im Kontrollarm verglichen. Mit 22,2 vs. 12,6 Monaten konnte ein signifikant verbessertes medianes Gesamtüberleben zugunsten der Therapiegruppe gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden. Bei Patienten mit kompletter Zytoreduktion (CC 0/1) konnte gar ein medianes Überleben von 48 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 45% (bei einer medianen Progressionsfreien Überlebenszeit von 24 Monaten) erreicht werden (Verwaal et al., 2003). Einschränkungen dieser Studie bestehen allerdings in der veralteten und wenig aktiven systemischen Chemotherapie, den fehlenden Informationen über die Art der palliativen Chirurgie im Kontrollarm sowie der nicht-ausgeglichenen Zahl der Rektum- (n=12) und Appendixkarzinome (n=18) (Hoerbelt et al., 2014).

Außerdem wurde der Effekt von CRC+HIPEC in einer Vielzahl von retrospektiven Fall-Kontroll-Studien untersucht. In den USA bestätigten Franko et al. in einer retrospektiven Matched-Pair-Analyse diese Erkenntnisse. Auch wenn hier für die Kontrollgruppe mit 16,8 Monaten ein besseres Gesamtüberleben als bei Verwaal et al. erreicht werden konnte, war die Prognose im Vergleich zur HIPEC-Gruppe mit einem medianen Überleben von 34,7 Monaten deutlich schlechter (Franko et al., 2010). Darüber hinaus ist die Untersuchung von Elias et al. aus dem Jahr 2009 an einer sorgfältig ausgewählten Patientengruppe mit vollständig resektabler Peritonealkarzinose auf dem Boden eines KRK ohne Fernmetastasierung zu erwähnen. Unter der Therapie mit CRC+HIPEC mit

Oxaliplatin und neoadjuvanter Chemotherapie konnte hier ein medianes Überleben von 62,7 Monaten und eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 51% erreicht werden. Demgegenüber standen ein medianes Überleben von lediglich 23,9 Monaten und ein 5-Jahresüberleben von 13% bei alleiniger systemischer Chemotherapie in der Kontrollgruppe (Elias et al., 2009).

Glehen et al. publizierten im Jahr 2004 ein internationales Register von insgesamt 28 Phase-II-Studien mit 506 Patienten mit Peritonealkarzinose bei kolorektalem Karzinom und konnten die Ergebnisse für eine signifikante Prognoseverbesserung bei einer selektionierten Patientengruppe bestätigen. Das mediane Überleben lag bei 19,2 Monaten. Es konnte gezeigt werden, dass die komplette Zytoreduktion hierbei der wichtigste prognostische Faktor war. Patienten mit einer kompletten Zytoreduktion hatten ein medianes Überleben von 32,4 Monaten. Patienten mit inkompletter Zytoreduktion hingegen hatten ein medianes Überleben von 8,4 Monaten, was nicht wesentlich über dem der palliativ behandelten Patienten lag (Glehen et al., 2004b).

In Deutschland konnte in einer retrospektiven, populationsbasierten Studie ein medianes Gesamtüberleben von 41,6 Monaten demonstriert werden, CRC+HIPEC konnten eindrücklich als beste Therapieoption für Patienten mit peritoneal metastasiertem KRK demonstriert werden (Piso et al., 2018). In der COMBATAC-Studie konnte auch in einer multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie gezeigt werden, dass das multimodale Therapiekonzept aus perioperativer systemischer Chemotherapie mit CRC+HIPEC sicher durchführbar ist (Glockzin et al., 2018a).

Da für das kolorektale Karzinom sowohl in großen Metaanalysen als auch in randomisiert-kontrollierten Studien eine gute Wirksamkeit für das Therapiekonzept bei einer ausgewählten Patientenkohorte gezeigt werden konnte, wurde dieses Therapieregime in einigen anderen Ländern, z.B. in Frankreich, bereits als Standardverfahren in die Leitlinien für das kolorektale Karzinom implementiert (Elias, 2010). In der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF für das kolorektale Karzinom wird die chirurgische Therapie der Peritonealkarzinose mit einem Empfehlungsgrad von 0 angeraten, wenn einige Voraussetzungen erfüllt sind: Neben einem PCI<20 und dem Nichtvorhandensein extraabdomineller Metastasen muss die komplette makroskopische Entfernung bzw. Destruktion jeglicher Tumormanifestation möglich sein und die Therapie in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden. Die Durchführung im Rahmen von Studien soll hierbei allerdings bevorzugt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2019).

Auch wenn die Krankheit in den letzten Jahren immer besser verstanden wird und die Prognose für viele Patienten verbessert werden konnte, sind die Einschlusskriterien für diese Prozedur noch nicht klar definiert. Es bleibt die Aufgabe aktueller Forschung, Patienten zu identifizieren, die maßgeblich von diesem Therapiekonzept profitieren, und abzugrenzen von jenen, deren Nutzen von dieser doch sehr aufwendigen Therapie gering ist und die man alternativ einer palliativen Therapie zuführt.

2 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden explorativen Studie ist es, prädiktive Faktoren für das Outcome nach CRC+HIPEC-Therapie zu identifizieren und deren Wertigkeit für eine Therapieentscheidung zu beurteilen. Nicht selten ist die Peritonealkarzinose, da auch oft spät diagnostiziert, mit einer sehr schlechten Prognose vergesellschaftet und erzeugt so bei den Patienten einen hohen Leidensdruck. Die Rolle von CRC+HIPEC im Rahmen des peritoneal metastasierten KRK ist noch nicht abschließend geklärt. Auch wenn Einschlusskriterien in den letzten Jahren immer besser herausgearbeitet werden konnten, sind diese noch nicht exakt definiert, weshalb sich die Auswahl geeigneter Patienten für das multimodale Therapieverfahren teilweise schwierig gestaltet. Auch bleiben vornehmlich Art und Dauer der HIPEC betreffende Fragen ungeklärt, sodass noch keine standardisierten Perfusionsprotokolle existieren. In der aktuellen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom wird die Durchführung dieser Therapie daher auch lediglich im Rahmen von Studien und einem Empfehlungsgrad von 0 angeraten.

Vor diesem Hintergrund soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag dazu leisten, anhand individueller, aber auch allgemeiner Risikofaktoren Hochrisikogruppen für ein frühes Rezidiv einer Peritonealkarzinose nach CRC+HIPEC zu definieren. Auf diese Weise können Patienten identifiziert werden, die nicht von diesem invasiven Therapiekonzept profitieren und die man alternativ besser einer palliativen (Chemo-)Therapie zuführt.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Studie. Es wurden im Zeitraum zwischen 2007 und 2017 am Universitätsklinikum Gießen und Marburg (Standort Gießen) insgesamt 161 Patienten einer CRC+HIPEC unterzogen, dabei entfielen 78 Eingriffe auf Patienten mit Peritonealkarzinose bei anderen Entitäten als dem kolorektalen Karzinom (z.B. Magen, Ovar). Es blieben für die Studie somit 83 Patienten mit einer Peritonealkarzinose auf dem Boden eines kolorektalen Karzinoms.

Die Altersspanne der Kohorte lag hierbei zwischen 29 und 81 Jahren, die Geschlechterverteilung männlich zu weiblich bei 36 zu 47. Bei 62 Patienten lag der Peritonealkarzinose ein Kolonkarzinom zugrunde, bei 2 Patienten ein Rektumkarzinom und bei 19 Patienten ein Appendixkarzinom. In diese Studie wurden konsekutiv alle Patienten des Uniklinikums aus oben genanntem Zeitraum mit der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms und sekundärer Peritonealkarzinose eingeschlossen, welche in der Folge mittels CRC+HIPEC therapiert wurden. Ausschluss- oder Abbruchkriterien gab es keine.

Für die Datenerhebung wurden die Datenbank des Universitätsklinikums Gießen und Marburg benutzt und bereits erhobene Therapiedaten, Labordaten, histopathologische Befunde und malignomspezifische Anamnesedaten der Patienten zusammengetragen und evaluiert. Zur Erstellung eines Follow-Ups und um den postoperativen Verlauf nachvollziehen zu können, wurden die Hausärzte sowie die ambulant weiter behandelnden Ärzte der Patienten kontaktiert. Außerdem wurde das Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) benutzt, um weitere Informationen über den postoperativen Verlauf der Patienten einzuholen.

3.2 Methodik (perioperativer Verlauf)

Die Therapie erfolgte nach dem erstmalig von Sugarbaker 1989 beschriebenen multimodalen Therapiekonzept aus Zytoreduktiver Chirurgie (CRC) und Hyperthermer Intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC). Bei der CRC werden zunächst alle makroskopisch sichtbaren Tumoranteile reseziert, bevor anschließend das Peritoneum mit einer erwärmten Chemotherapielösung gespült wird (HIPEC). Als Chemotherapeutika, die durchschnittlich auf 40-42°C erhitzt werden, wurden Mitomycin C (n=5) oder Oxaliplatin (n=78) verwendet. Die Spülung erfolgte in unserer Untersuchung bei 57 Probanden in offener und bei 26 Probanden in geschlossener Technik. Die Kombination aus CRC+HIPEC ist entweder in einem einzeitigen Vorgehen, in dem die Spülung mit der Chemotherapie unmittelbar auf die chirurgische Resektion folgt, oder in einem zweizeitigen Vorgehen durchführbar. In letzterem wird die Spülung erst in einer zweiten Sitzung durchgeführt. Bei der Mehrheit unserer Probanden (n=72) schloss sich die Spülung jedoch im Rahmen des einzeitigen Vorgehens direkt an die CRC an. Das perioperative Prozedere wird im Folgenden näher erläutert.

Präoperatives Vorgehen

Alle beobachteten Probanden erhielten präoperativ ein Staging zur Einschätzung der Tumorausdehnung. Mittel der Wahl zur Bildgebung war hierbei eine Computertomografie von Thorax, Abdomen und Becken. Neben weiteren anamnestischen und klinischen Basisuntersuchungen wurden teils weitere Untersuchungen sowie sämtliche relevante Laboruntersuchungen durchgeführt. Anschließend wurden alle Fälle in unserer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt und es wurde unter Berücksichtigung oben genannter Faktoren über die Operabilität entschieden. Im Falle einer gegebenen Operabilität wurden die Patienten hinsichtlich des Vorgehens und der Risiken aufgeklärt. Sämtliche Therapiemöglichkeiten sowie -alternativen wurden zu jeder Zeit zusammen mit dem Patienten und unter Einbeziehung der Angehörigen evaluiert.

Zytoreduktive Chirurgie (CRC)

Das Verfahren der CRC stellt den ersten Schritt des multimodalen Therapiekonzepts dar und verfolgt das Ziel einer bestmöglichen Resektion aller sichtbaren Tumoranteile. Basis hierfür ist auch heute noch die erstmals von Sugarbaker beschriebene parietale und viszerale Peritonektomie (Sugarbaker, 1995). Sugarbaker unterscheidet in seinen Ausführungen zur vollständigen Tumorentfernung insgesamt sechs Teilschritte. Je nach Verteilung und Ausmaß der Peritonealkarzinose werden alle notwendigen dieser sechs

Teilschritte durchgeführt. Die folgende Beschreibung der Operation ist eine Zusammenfassung der Darstellungen von Sugarbaker und Glockzin (Glockzin et al., 2007; Sugarbaker, 1995) Zur Veranschaulichung ist der gesamte Operationsablauf dargestellt:

Zunächst wird der Patient in Steinschnittlage gelagert und das Abdomen mittels Längsschnittlaparotomie von Xiphoid bis Symphyse geöffnet. Durch Anbringen eines Retraktorsystems wird das Operationsfeld eingestellt und mit der abdominalen Exploration begonnen. Erster Schritt der eigentlichen Resektion stellt die Omentektomie des Omentum majus dar, das sich bei vollständiger Tumorzeldurchsetzung als sogenannter „omental cake“ darstellt. Bei massiven Adhäsionen muss eine „En-Bloc-Resektion“ mit dem Colon transversum vorgenommen werden. Anschließend wird die Milz exploriert und bei einem möglichen Tumorbefall mitreseziert. Es folgt die Exploration des linken oberen Quadranten durch Abtragung des parietalen Peritoneums ausgehend von der abdominalen Inzision an der Rektusscheide bis unter das linke Hemidiaphragma. Hierbei werden die linke Nebenniere, die Gerota-Faszie und die superiores Anteile des Pankreas dargestellt und mitinspiziert. Im rechten oberen Quadranten wird mit der Abtragung des Peritoneum parietale analog zur Gegenseite vorgegangen, bis die Leberkapsel dargestellt werden kann. Nachdem alle sichtbaren Tumoranteile auf der Leberkapsel abgetragen worden sind, folgen die Peritonektomie des Ligamentum hepatoduodenale, eine Cholezystektomie sowie Resektionen des Ligamentum falciforme und des Omentum minus. Bei der weiteren Dissektion rechtslateral der Leber gelegener Tumoranteile werden die Gerota-Faszie der rechten Niere sowie die Nebenniere dargestellt. Im letzten Schritt der Peritonektomie des rechten oberen Quadranten werden abschließend die subhepatischen Anteile mitreseziert.

(Teil-)Resektionen des Diaphragmas werden ebenso wie die darauf folgende Anlage einer Thoraxdrainage bei Befall des linken oder rechten Hemidiaphragmas notwendig. Beim „Stripping“ der Bursa omentalis werden ausgehend vom rechten Hemidiaphragma alle Tumoranteile entlang des Pankreas bis zur kleinen Krümmung des Magens reseziert. Wird bei ausgedehntem Tumorbefall eine (partielle) Gastrektomie/Antrektomie erforderlich, kann zur Prophylaxe einer Gastroparese eine Pyloroplastik bzw. Gastrojejunostomie notwendig sein. Bei der nachfolgenden Rekonstruktion wird eine Seit-zu-Seit-Gastrojejunostomie hergestellt, Gastrum und proximales Jejunum werden blind verschlossen. Die Peritonektomie des kleinen Beckens als letzter Schritt beginnt mit der Resektion des Peritoneum parietale ausgehend von der abdominalen Inzision. In einigen Fällen ist eine Resektion des Blasendachs notwendig, bei weiblichen Patienten manchmal eine Hysterektomie und/oder Adnektomie. Unter Schonung der

Ureter folgen die Durchtrennung des Colon sigmoideum im mittleren Bereich und die Ligatur der Arteria mesenterica superior, ehe das Rektum tief abgesetzt und eine kolorektale Anastomose in Form einer Descendorektostomie hergestellt wird. Oft empfiehlt sich die Anlage eines protektiven Ileostomas. Je nach Befallsmuster ist auch eine Resektion im Bereich des Douglas-Raums möglich. Nach Abschluss der Peritonektomie werden zuletzt die Drainagen für die anschließende HIPEC in den rechten subhepatischen Raum, den linken subdiaphragmatischen Raum und das Becken eingebracht und provisorisch vernäht.

Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie

Als zweiter Schritt des multimodalen Therapiekonzepts schließt sich die HIPEC mit dem Ziel der Elimination freier Tumorzellen und kleinster Mikrometastasen an die CRC an. Hierbei wird über die zuvor gelegten Drainagen eine auf durchschnittlich bis zu 42°C erwärmte Chemotherapielösung zur Spülung der Abdominalhöhle in diese eingeleitet. Der gewünschte Effekt besteht darin, die systemische Toxizität des Chemotherapeutikums bei gleichzeitiger maximaler lokaler Konzentration und Wirkung möglichst gering zu halten (González-Moreno, 2010). Gewährleistet wird dieser Konzentrationsgradient durch die sogenannte Peritoneum-Plasma-Schranke (PPS). Limitierender Faktor ist trotz der hohen Konzentration die Eindringtiefe des Chemotherapeutikums. Die Penetration des Gewebes erfolgt passiv durch Diffusion und reicht je nach verwendetem Zytostatikum von wenigen Zellschichten bis zu maximal 2mm, weshalb im Optimalfall immer eine Zytoreduktion gemäß $CC=0$ oder maximal $CC=1$ gefordert werden sollte (Sugarbaker, 2010). Die Wirkungsweise der HIPEC beruht auf unterschiedlichen Effekten: Zunächst einmal hat die moderate Hyperthermie von $>41^{\circ}\text{C}$ selbst einen zytotoxischen Einfluss selektiv auf maligne Zellen (Barlogie et al., 1980; Cavaliere, 1967). Durch eine Zunahme an Lysosomen und daraus resultierender gesteigerter lysosomaler Aktivität steigt die Apoptoserate der malignen Zellen (Sticca & Dach, 2003). Wichtigster Effekt der Hyperthermie bleibt aber der synergistische Effekt mit den einzelnen Chemotherapeutika. Durch Erhöhung von Membranpermeabilität und Steigerung bestimmter Transportmechanismen sorgt die Hyperthermie für eine erhöhte Medikamentenaufnahme und -aktivität in den malignen Zellen (Leebmann & Piso, 2019b). Ein solcher synergistischer Effekt konnte neben den hier verwendeten platinhaltigen Substanzen und Mitomycin C (Barlogie et al., 1980; Kusumoto et al., 1995) auch für Doxorubicin, Docetaxel, Melphalan, Irinotecan und Gemcitabine gezeigt werden (Sugarbaker, 2010).

Grundsätzlich kann die HIPEC in einer geschlossenen oder offenen Technik, nach Sugarbaker auch als „Koliseum-Technik“ bezeichnet, durchgeführt werden. Bei dieser Koliseum-Technik werden die Hautkanten der offenen Laparotomiewunde eleviert und an einem Retraktorsystem fixiert, sodass eine kraterförmige Öffnung entsteht. Nach Platzieren mehrerer Zu- und Ablaufdrainagen werden Temperatursonden zur Erfassung von Zulauf-, Ablauf- und Zieltemperatur während der Perfusion eingebracht. Zum Schluss wird das System mit einer Folie abgedeckt und ein Absaugsystem eingebracht, um die Kontamination des OP-Saals sowie die Exposition des OP-Personals möglichst zu minimieren. Ein Rollerpumpensystem und ein Wärmetauscher, über welche die Perfusionslösung in das Abdomen eingebracht wird, sorgen für eine gleichmäßige Perfusion. Um diese noch homogener zu gestalten und dem Chemotherapeutikum sämtliche Regionen zugänglich zu machen, kann der Operateur zusätzlich durch Anheben der Folie mit der Hand intraabdominell manuell manipulieren. Sobald intraabdominell eine Zieltemperatur von 41-43°C erreicht ist, wird das Chemotherapeutikum infundiert. Der sehr homogenen Verteilung als wesentlicher Vorteil dieser Methode stehen die erhöhte Exposition des OP-Personals sowie ein höherer Wärmeverlust gegenüber (Hirschburger et al., 2013).

Bei der geschlossenen Methode wird die Haut nach Einbringen der Drainagen provisorisch verschlossen und die Perfusion wird begonnen. Neben dem verminderten Kontaminationsrisiko für das OP-Personal und stabilen hyperthermen Bedingungen ist das rasche Erreichen der Zieltemperatur ein wesentlicher Vorteil dieser Technik. Demgegenüber steht jedoch eine wesentlich inhomogenere Verteilung des Chemotherapeutikums innerhalb des Abdomens. Diese ungleichmäßige Perfusion der verschiedenen Abschnitte birgt die Gefahr lokaler Überhitzung und Akkumulation des Chemotherapeutikums, was das Risiko für postoperative Komplikationen erhöht (González-Moreno, 2010). Letztendlich obliegt die Auswahl des HIPEC-Verfahrens dem Chirurgen, da für keine der beiden Formen ein klarer Vorteil nachgewiesen werden kann (Leiting et al., 2020).

Bis heute ist die Auswahl der verwendeten Zytostatika sowie der Perfusionsdauern uneinheitlich und es gibt kein standardisiertes Vorgehen. In der Folge entwickelten sich verschiedene Protokolle der Zytostatika, teils auch in Kombination mit unterschiedlichen Perfusionsdauern. Bei dem in dieser Untersuchung betrachteten Patientenkollektiv wurden Mitomycin und Oxaliplatin über Zeitspannen von 30-60 Minuten verwendet. Berechnungsgrundlage für die Dosierung der Chemotherapeutika war analog zur systemischen Chemotherapie die Körperoberfläche. Für die hier verwendeten Agenzien Mitomycin C bzw. Oxaliplatin wurden die vorbeschriebenen Dosierungen von 35 bzw.

460 mg/m² verwendet (Sugarbaker et al., 2005). Das jeweilige Chemotherapeutikum wurde zusammen mit einer Trägerlösung (meist NaCl 0,9% oder Glucose 5%) verabreicht, deren Volumen ebenfalls anhand der Körperoberfläche ermittelt wurde. Hierbei sind zur Sicherstellung einer homogenen Verteilung des Chemotherapeutikums generell relativ hohe Perfusatvolumina von 1,5-2 l/m² notwendig (Leebmann & Piso, 2019b).

Postoperativer Verlauf

Postoperativ wurden alle Patienten routinemäßig auf die Intensivstation verlegt, um eine ideale Nachsorge zu gewährleisten und bei Auftreten bestimmter postoperativer Komplikationen unmittelbar optimal reagieren zu können. Im Vordergrund der Nachsorge standen hierbei eine adäquate Schmerztherapie sowie frühzeitige Mobilisation und Kostaufbau. Nach ausreichender Stabilisierung wurden die Patienten wieder auf die chirurgische Normalstation zurückverlegt. Anschließend wurden die Fälle erneut in der Tumorkonferenz vorgestellt und evaluiert. Vor der Entlassung der Patienten wurden weitere Therapiemöglichkeiten, z.B. eine adjuvante Chemotherapie, besprochen. Außerdem wurde das weitere Prozedere festgelegt, welches die tumorspezifischen Nachsorgeuntersuchungen und klinischen Kontrollen in regelmäßigen Abständen in unserem Zentrum beinhaltet. Bei Patienten, welche die Nachsorgeuntersuchung an unserem Zentrum aus verschiedensten Gründen nicht antreten oder fortsetzen konnten, wurden die Hausärzte und die ambulant weiter behandelnden Ärzte im Rahmen des Qualitätsmanagements kontaktiert, um Informationen über den postoperativen Verlauf und das Outcome der Patienten zu erhalten.

3.3 Statistische Auswertung

Die Zusammentragung der Daten sowie die Erstellung der deskriptiven Statistik erfolgte mittels Excel, die anschließende statistische Auswertung und Korrelation der Risikoparameter wurde mit dem Programm SPSS Version 27 durchgeführt. Hierzu wurden eindimensionale Häufigkeitstabellen und Kontingenztafeln erstellt, daraus Zusammenhänge erfasst und zur Datenanalyse herangezogen. Das Progressionsfreie Überleben wurde als Hauptzielparameter und das Gesamtüberleben als Nebenzielparameter festgelegt. Das Progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt wurde definiert als die Zeit von der CRC+HIPEC bis zum radiografischen oder pathologischen Nachweis von neuen/größer werdenden intra- oder extraperitonealen Läsionen oder dem Tod.

Mittels Kaplan-Meier-Kurven wurden zunächst die Zielparameter einzeln herausgearbeitet und dargestellt. Anschließend wurde der Einfluss bestimmter perioperativer Risikofaktoren in uni- und multivariaten Regressionsmodellen auf das Progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben analysiert. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$. Die Gesamtkohorte wurde, abhängig von den beobachteten Risikofaktoren, in zwei Gruppen aufgeteilt, um diese beiden Gruppen bezüglich Gesamtüberleben und Progressionsfreiem Überleben bzw. Rezidivrate zu vergleichen. Zum Test auf Unabhängigkeit bei kategorialen Variablen wurde in der univariaten Analyse der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten (χ^2) angewendet. In einem letzten Schritt folgte die multivariate Regressionsanalyse mit der Cox-Regressionmethode mittels Wald-Test. Variablen mit einem signifikanten p-Wert $< 0,05$ in der univariaten Analyse wurden hierbei in die multivariate Analyse eingeschlossen. Variablen, die in der Literatur einen starken Zusammenhang mit dem PFS oder Gesamtüberleben zeigen, wurden ebenfalls eingeschlossen, auch wenn sie die $p < 0,05$ -Anforderung in unserer Untersuchung nicht erfüllten (Baumgartner et al., 2015). Bei der multivariaten Regressionsanalyse wurde erneut ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen. Bei der statistischen Auswertung der vorliegenden Daten wurde die statistische Beratung des Fachbereichs 11 der Justus-Liebig-Universität Gießen konsultiert; in Person von Herrn Dr. Jörn Pons-Kühnemann wurde die Arbeit begleitet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientendaten

4.1.1 Demographie

Über den Zeitraum von 2007 bis 2017 wurden an der Uniklinik Gießen insgesamt 83 Patienten mit einer Peritonealkarzinose ausgehend von einem kolorektalen Karzinom mittels CRC+HIPEC behandelt. Die Geschlechterverteilung männlich zu weiblich innerhalb der Kohorte lag bei 36 zu 47. Das mittlere Patientenalter lag bei 56,31 Jahren bei einer Range von 52 Jahren (29-81Jahre). Der Median lag bei 56 Jahren. Die Altersverteilung ist in Abbildung 3 dargestellt.

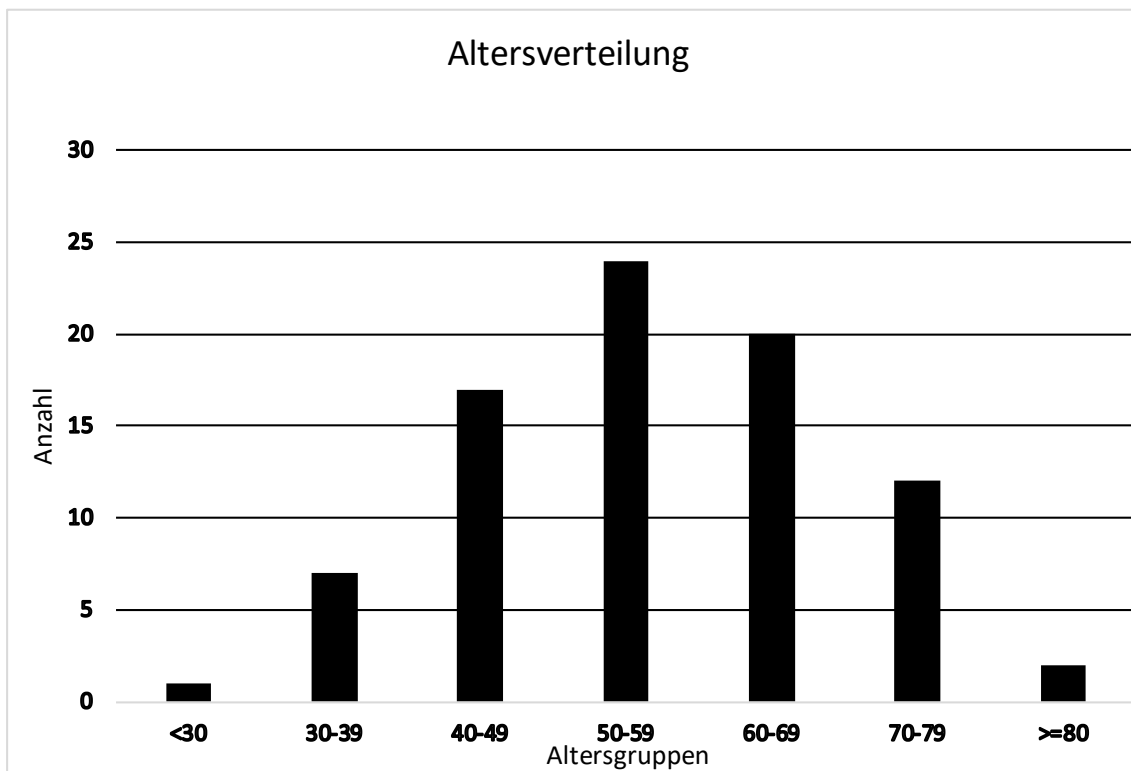


Abbildung 3: Altersverteilung

4.1.2 Tumordaten

Die tumorspezifischen Daten sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die Lokalisation des Primärtumors verteilte sich innerhalb der Kohorte wie folgt: Bei 62 Patienten war der Primarius im Kolon lokalisiert, bei 2 Patienten im Rektum und bei 19 Patienten in der Appendix.

Das initiale Tumorausmaß im Peritoneum war bei dem Großteil der Kohorte (62,6 %) mit einem PCI von 0-10 vergleichsweise gering. Insgesamt 19 Patienten (22,9 %) hatten mit einem PCI von 11-20 ein mittleres Tumorausmaß. Dementsprechend lag der mediane PCI bei einem Wert von 8. Ein kleinerer Anteil der Kohorte (14,5 %) hatte mit einem PCI >20 einen ausgedehnten Befall. Gegensätzlich verhielt es sich mit der Ausdehnung des Primarius selbst nach der TNM-Klassifikation. Hier war bei der Mehrheit der Patienten (n=77) bereits ein T3- oder T4-Stadium zu beobachten, während bei lediglich 3 Patienten mit T1 bzw. T2 ein lokal noch begrenzter Primarius vorlag. Der lokale Lymphknotenbefall stellte sich aufgeteilt auf die Stadien N0 (n=22), N1 (n=28) und N2 (n=27) nach der TNM-Klassifikation sehr ausgeglichen dar. Beim initialen Tumorstaging lag bei der Mehrzahl der Patienten (n=56) neben der Peritonealkarzinose eine weitere Fernmetastasierung vor (M1). 25 Patienten wiesen bei Erstdiagnose, abgesehen von der Peritonealkarzinose selbst, keine weitere begleitende Fernmetastasierung auf (M0).

Im Grading nach UICC wurden folgende Differenzierungsgrade unterschieden: Gut differenziert (G1; 8,4%), mäßig differenziert (G2; 54,2%), schlecht differenziert (G3; 26,5%) und Grad der Differenzierung nicht beurteilbar (10,9%). Bezüglich der weiteren histologischen Untersuchungen waren bei insgesamt 35 Probanden muzinöse Anteile und bei 13 Patienten siegelringzellige Anteile nachweisbar (Tabelle 1).

Tabelle 1: Tumordaten

Variable	Anzahl n (%)
Primarius	
Kolon	62 (74,7)
Rektum	2 (2,4)
Appendix	19 (22,9)
PCI	
Median (range)	8 (0-39)
0-10	52 (62,6)
11-20	19 (22,9)
>20	12 (14,5)
Initiales Tumorstaging nach TNM-Klassifikation (M außer PC)	
T1	1 (1,2)
T2	2 (2,4)
T3	26 (31,3)
T4	51 (61,5)
k.A.	3 (3,6)
N0	22 (26,5)
N1	28 (33,8)
N2	27 (32,5)
k.A.	6 (7,2)
M0	25 (30,1)
M1	56 (67,5)
k.A.	2 (2,4)
Differenzierung nach UICC	
G1	7 (8,4)
G2	45 (54,2)
G3	22 (26,5)
k.A.	9 (10,9)
Histologie	
Muzinös	35 (42,2)
Siegelringzellen	13 (15,7)

4.1.3 Therapiedaten

Die Mehrzahl der beobachteten Patienten erhielt präoperativ vor der CRC+HIPEC keine vorherige Chemotherapie (83,1%). Bezüglich der sich als intraoperativ notwendig herausgestellten Resektionen war die Tiefe Anteriore Rektumresektion die häufigste viszerale Resektion (n=40), gefolgt von der Resektion vorhandener Lebermetastasen (n=13) und der Splenektomie (n=12). Eine Gastrektomie und Pankreasresektion waren vergleichsweise selten erforderlich (jeweils n=4). Eine Peritonektomie des Peritoneum parietale erfolgte bei nahezu allen Probanden (91,6%) und auch die Peritonektomie im kleinen Becken war eine häufig durchgeführte Resektion (81,9%). Resektionen des Peritoneums in der Bursa omentalis (insgesamt 31,3%) und des linken oberen (30,1%) sowie rechten oberen (41,0%) Quadranten waren vergleichsweise selten notwendig.

Die Mehrheit der Probanden benötigte insgesamt eine (n=45) oder zwei (n=22) Anastomosen. Sieben Probanden brauchten keine Anastomose, acht Probanden insgesamt drei und ein Proband benötigte vier Anastomosen. Somit ergibt sich ein Mittelwert von 1,4. Die häufigste Anastomose befand sich hierbei zwischen Dünndarm und Kolon (insgesamt n=47) bzw. Kolon und Rektum (n=33) im Rahmen von Rechts- oder Linkshemikolektomien.

Bei einem Großteil der Fälle wurden sehr gute Ergebnisse bei der Zytoreduktion erreicht. So konnte bei insgesamt 70 der 83 Patienten ein CC-Score von 0 und bei 10 weiteren Patienten ein CC-Score von 1 erreicht werden. Insgesamt 3 Patienten hatten mit einem CC-Score von 2 (n=1) bzw. 3 (n=2) kein zufriedenstellendes Resektionsausmaß vorzuweisen.

Bei ungefähr einem Viertel der Probanden kam es im Rahmen der CRC+HIPEC zu einer Komorbidität ausgehend von der Prozedur selbst. Im Rahmen der postoperativen Komplikationen war die Ananastomoseninsuffizienz die häufigste postoperativ aufgetretene Komorbidität (12,0%). Weiterhin wurden in der Kohorte vermehrt Pulmonale Embolien (8,4%) und die Ausbildung einer Pankreasfistel (6,0%) beobachtet. Eine Re-Operation war in insgesamt 18,1% aller Fälle (n=15) notwendig.

Aufgrund des potenziell hohen Ausmaßes des Tumorbefalls sowie der Komplexität des Eingriffs waren oft mehrstündige Prozeduren notwendig. Bei elf Patienten fand die Kombinationstherapie in einem zweizeitigen Vorgehen statt, d.h. nach der initialen CRC schloss sich die HIPEC einige Tage später in einer zweiten Sitzung an. Die restlichen 72 Patienten erhielten die HIPEC in der gleichen Sitzung unmittelbar nach der CRC, was als einzeitiges Vorgehen bezeichnet wird. Die durchschnittliche OP-Dauer betrug 470,41

Minuten bei einer Range von 709 Minuten (195-904 Minuten). Der Median lag bei 447 Minuten. Das zumeist verwendete Chemotherapeutikum für die HIPEC war Oxaliplatin (94%), seltener wurde Mitomycin C verwendet (6%). Die offene Technik (68,7%) wurde etwa doppelt so häufig angewendet wie die geschlossene Technik (31,3%).

Die Verweildauer der Patienten wurde als Zeitspanne vom Zeitpunkt der Aufnahme zur OP bis zum Zeitpunkt der Entlassung (bzw. des Todes) definiert. Die Range erstreckt sich von 8-152 Tagen mit einer mittleren Verweildauer von 24,20 Tagen und einem Median von 19 Tagen. Routinemäßig wurden die Patienten postoperativ zur optimalen Betreuung auf unsere interdisziplinäre Intensivstation verlegt. Die Verweildauer betrug hier im Mittel 4,53 Tage bei einer Range von 1-48 Tagen und einem Median von 2 Tagen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Therapiedaten

Variable	Anzahl n (%)
Präoperative Chemotherapie	
Ja	14 (16,9)
Nein	69 (83,1)
Resektionen	
Viszerale Resektionen	
Tiefe Anteriore Rektumresektion	40 (48,2)
Gastrektomie	4 (4,8)
Lebermetastasen reseziert	13 (15,7)
Pankreasresektion	4 (4,8)
Splenektomie	12 (14,5)
Peritonektomie	
Parietal	76 (91,6)
Becken	68 (81,9)
Bursa	26 (31,3)
Linker oberer Quadrant	25 (30,1)
Rechter oberer Quadrant	34 (41,0)
Anastomosen gesamt	
0	7 (8,4)
1	45 (54,2)
2	22 (26,5)
3	8 (9,6)
4	1 (1,2)

Davon (bezogen auf die Gesamtzahl an Anastomosen)	
DD-DD	27 (23,1)
Magen-DD	2 (1,7)
DD-Kolon	47 (40,2)
Kolon-Kolon	4 (3,4)
Kolon-Rektum	33 (28,2)
DD-Rektum	4 (3,4)
CC-Score	
0	70 (84,3)
1	10 (12,1)
2	1 (1,2)
3	2 (2,4)
HIPEC-Technik	
Offen	57 (68,7)
Geschlossen	26 (31,3)
HIPEC-Medikament	
Mitomycin C	5 (6,0)
Oxaliplatin	78 (94,0)
OP-Zeit	
Median (range)	447 (195-904)
Morbidität	
Gesamt	22 (26,5)
Pankreasfistel	5 (6,0)
Anastomoseninsuffizienz	10 (12,0)
Pulmonale Embolie	7 (8,4)
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)
30-Tage-Reoperation	15 (18,1)
Dauer der stationären Behandlung	
Median (range)	19 (8-152)
Davon intensivstationäre Behandlung	
Median (range)	2 (1-48)

4.1.4 Follow-Up

Bei allen Patienten wurde routinemäßig eine engmaschige Nachsorge angestrebt. Diese bestand aus regelmäßigen klinischen Kontrollen in Form von körperlicher Untersuchung, Bildgebung und Erhebung bestimmter Tumormarker. Sofern die Nachsorge nicht an unserem Zentrum durchgeführt wurde oder keine Informationen über das Follow-Up vorlagen, wurden die ambulant weiter behandelnden Ärzte bzw. Hausärzte für diesbezügliche Befunde konsultiert. Zeitpunkt der letzten Befragung war hierbei der 31.01.2020. Die mediane Follow-Up-Zeit betrug 33 Monate bei einer Range von 1-141 Monaten.

Postoperativ erhielten insgesamt 16 Patienten eine Chemotherapie. Bei etwa zwei Drittel der Probanden konnte binnen des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv, welches entweder isoliert oder an mehreren Manifestationsorten gleichzeitig auftrat, beobachtet werden. Hierbei war der häufigste Manifestationsort des Rezidivs das Peritoneum selbst (38,6%). Weitere Manifestationsorte waren die Leber (25,3%), die Lunge (19,3%) oder Sonstige (12,0%), worunter vor allem Gehirn, Nebennieren oder Lokalrezidive subsummiert sind. Die postoperative 30-Tages-Mortalität lag bei 0%. Innerhalb der ersten 90 Tage nach der Operation verstarb ein Studienteilnehmer; die postoperative 90-Tages-Mortalität lag somit bei 1,2% (Tabelle 3).

Tabelle 3: Follow-Up-Daten

Variable	Anzahl n (%)
Follow-Up-Zeit in Monaten	
Median (range)	33 (1-141)
Post-CRC/HIPEC-Chemotherapie	
Ja	16 (19,3)
Nein	67 (80,7)
Rezidiv	
Ja	54 (65,1)
Nein	29 (34,9)
Davon	
Peritoneum	32 (38,6)
Leber	21 (25,3)
Lunge	16 (19,3)
Sonstige (v.a. Lokalrezidiv/Gehirn/Nebenniere)	10 (12,0)
Postoperative Mortalität	
30-Tages-Mortalität	0 (0)
90-Tages-Mortalität	1 (1,2)

4.2 Überlebenszeitanalyse

In der nun folgenden Überlebenszeitanalyse werden das Progressionsfreie Überleben als Hauptzielparameter und das Gesamtüberleben als Nebenzielparameter festgelegt. Zunächst werden die beiden Zielparameter isoliert herausgearbeitet, ehe anschließend der Einfluss bestimmter perioperativer Risikofaktoren in uni- und multivariaten Regressionsmodellen auf das Progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben analysiert wird.

4.2.1 Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne vom Interventionszeitpunkt bis zum Auftreten eines Progresses bzw. Rezidivs oder dem Todesdatum der Patienten. Der Mittelwert des Progressionsfreien Überlebens lag bei 52,637 Monaten (Standardfehler $r=7,105$; 95%-Konfidenzintervall [38,712; 66,563]). Das mediane Progressionsfreie Überleben in der beobachteten Kohorte betrug 16 Monate (Standardfehler $r=3,684$; 95%-Konfidenzintervall [8,780; 23,220]). Nach 5 Jahren lebten 32,1% der Patienten ohne messbares Rezidiv (Abbildung 4).

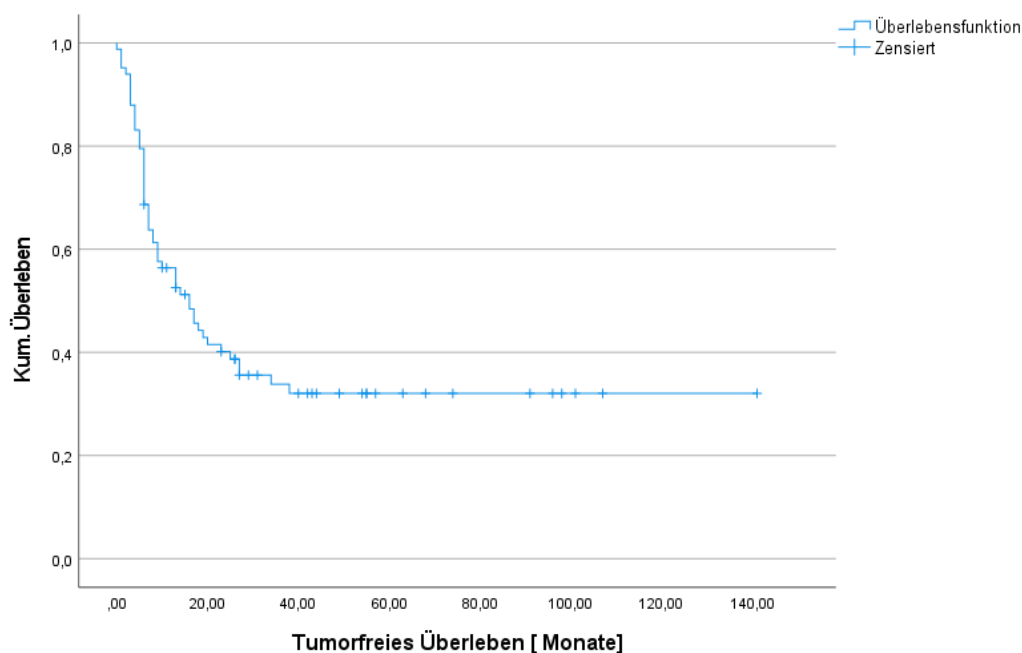


Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben der Kohorte

4.2.2 Progressionsfreies Überleben: univariate Cox- Regressionsanalyse relevanter Variablen

Tabelle 4 zeigt die Variablen für das Progressionsfreie Überleben in der univariaten Analyse. Hierbei zeigte sich keine vorher durchgeführte Chemotherapie (p=0,023) als signifikante Variable für ein längeres Progressionsfreies Überleben. Ein PCI von 1-10 lag auf dem Signifikanzniveau von 0,05. Das Geschlecht (p=0,082) lag knapp über dem Signifikanzniveau von 0,05 und suggeriert einen leichten Vorteil für männliche Probanden in Bezug auf das Progressionsfreie Überleben (Abbildung 5).

Das Alter, der CC-Score, resezierte Lebermetastasen sowie histologische Unterschiede hatten jeweils keinen signifikanten Einfluss auf das Progressionsfreie Überleben (Tabelle 4).

Tabelle 4: Univariate Cox-Regressionsanalyse für das Progressionsfreie Überleben

Variable	p-Wert (Omnibus-Test der Modellkoeffizienten (Chi²))
Geschlecht	0,082*
Alter 18-56, >56	0,284
Vorherige Chemotherapie	0,023*
PCI 1-10, >10	0,05*
CC 0, CC 1-3	0,269
LM reseziert	0,263
Histologie G1	0,809
Histologie N+	0,263
Histologie SRZ+	0,274
Histologie Muzinös	0,706

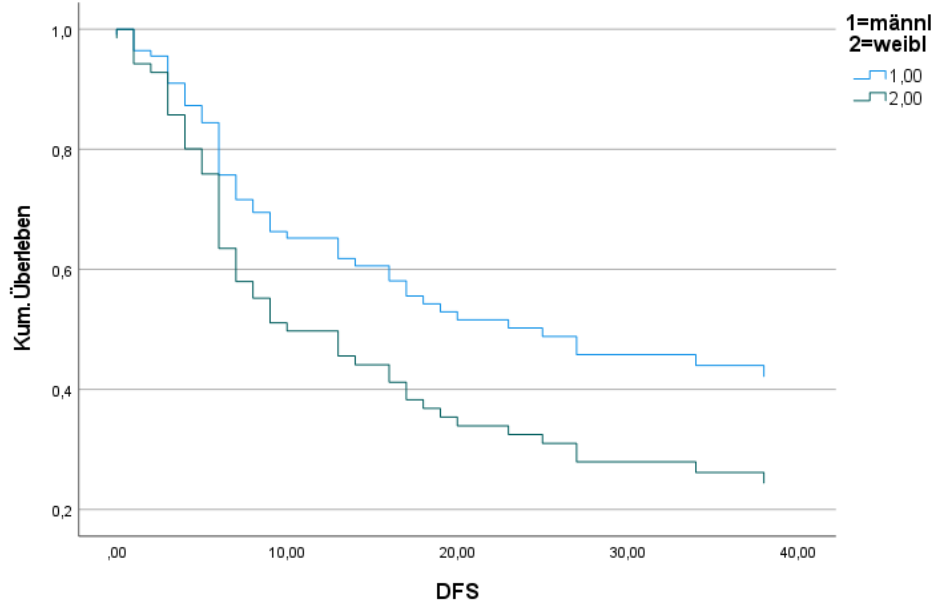


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens für männliches vs. weibliches Geschlecht (univariat)

In Abbildung 6 ist die Funktion des Progressionsfreien Überlebens abhängig vom PCI-Wert dargestellt. Ein initial begrenztes Tumorausmaß (PCI 1-10) ist hierbei mit einem längeren Progressionsfreien Überleben assoziiert, das mediane Progressionsfreie Überleben ist etwa doppelt so lange wie bei Patienten mit einem ausgedehnterem Tumorbefall und einem $PCI > 10$ ($p=0,05$).

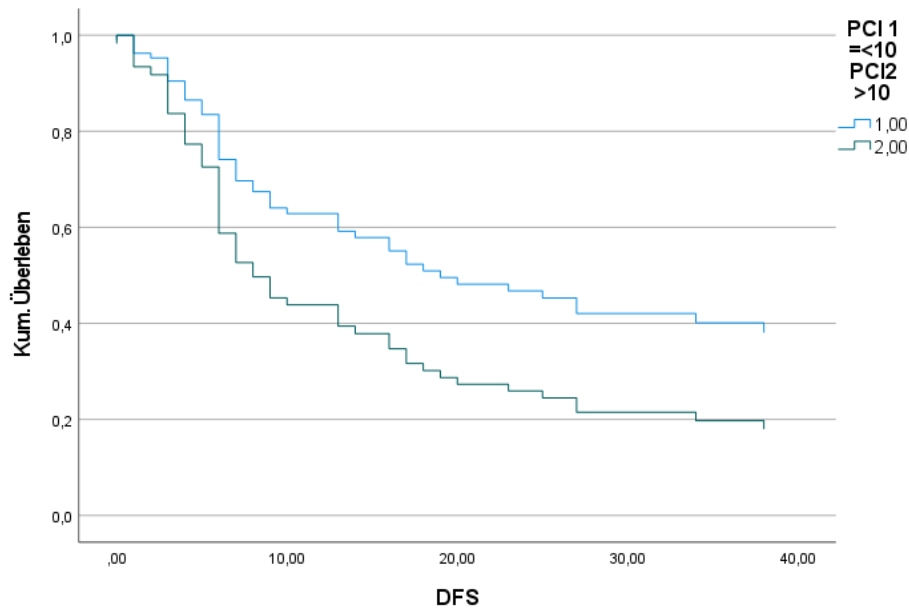


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens für $PCI \leq 10$ vs. $PCI > 10$ (univariat)

Einen weiteren signifikanten Einfluss auf das Progressionsfreie Überleben in der univariaten Analyse hatte eine präoperativ durchgeführte Chemotherapie ($p=0,023$). Hierbei zeigte sich für Patienten ohne vorher durchgeführte Chemotherapie ein Vorteil im Hinblick auf das Progressionsfreie Überleben (Abbildung 7).

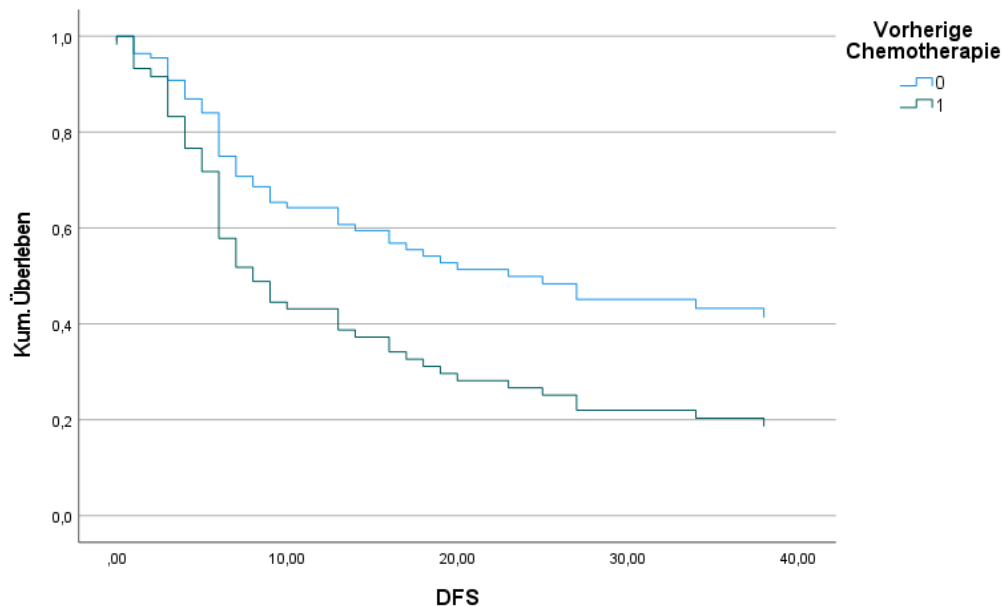


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens für Vorherige Chemotherapie vs. keine Vorherige Chemotherapie (univariat)

4.2.3 Progressionsfreies Überleben: multivariate Cox-Regressionsanalyse relevanter Variablen

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse der relevanten Faktoren aus der univariaten Analyse zeigte sich für das Progressionsfreie Überleben im Wald-Test nur die vorherige Chemotherapie ($p=0,029$) als einzige signifikante Variable. Die Gruppe mit PCI-Werten 1-10 lag mit einem p-Wert von 0,076 zwar knapp über dem Signifikanzniveau von 0,05, scheint aber dennoch einen Trend zu einem längerem Progressionsfreien Überleben zu zeigen. Das männliche Geschlecht zeigte sich in der multivariaten Analyse hingegen nicht als signifikant prognostisch günstiger Faktor (Tabelle 5; Abbildung 8, 9).

Tabelle 5: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für das Progressionsfreie Überleben

<u>Variable</u>	<u>p-Wert (Wald-Test)</u>
Geschlecht	0,204
Vorherige Chemotherapie	0,029*
PCI 1-10, >10	0,076

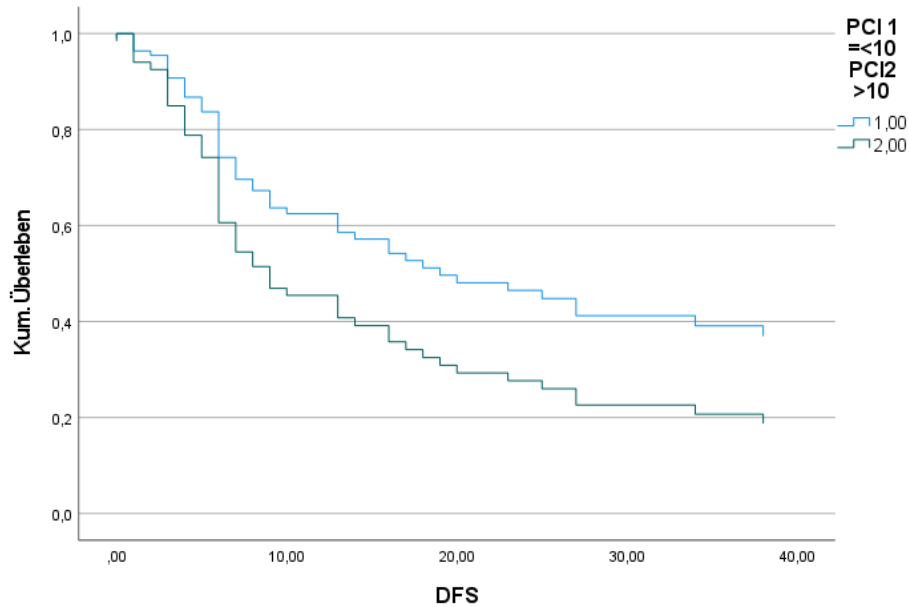


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens für PCI≤10 vs. PCI>10 (multivariat)

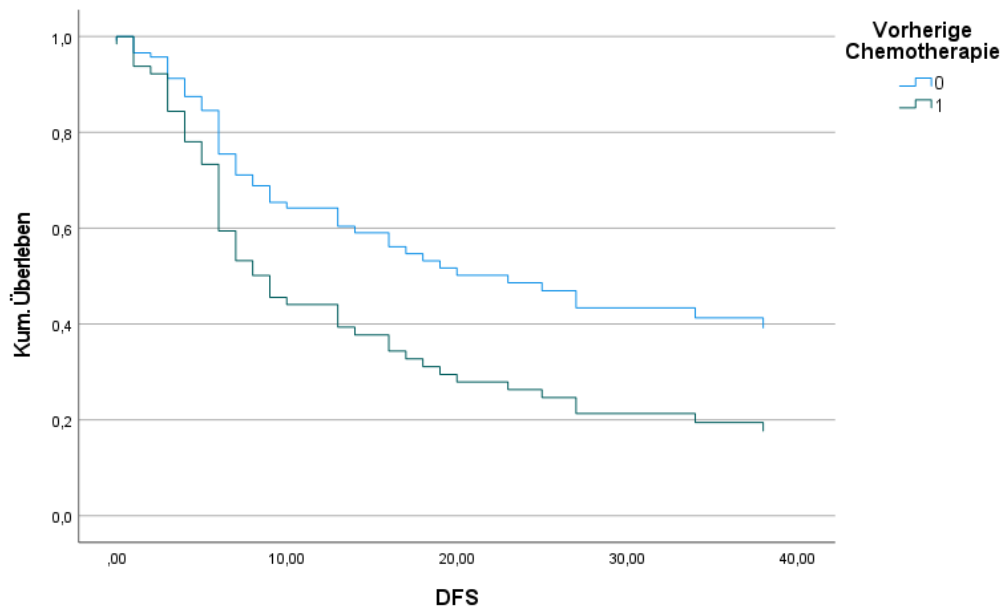


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens für Vorherige Chemotherapie vs. keine Vorherige Chemotherapie (multivariat)

4.2.4 Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der letzten Datenerfassung, am 31.01.2020, lebten noch insgesamt 34 Patienten der ursprünglichen Kohorte, die restlichen 49 Patienten waren verstorben. Der Mittelwert für das Gesamtüberleben lag bei 67,449 Monaten (Standardfehler $r=6,692$; 95-Konfidenzintervall [54,332; 80,566]). Das mediane Gesamtüberleben betrug 38 Monate (Standardfehler $r=7,273$; 95%-Konfidenzintervall: [23,745; 52,255]). Die kumulative 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 40,3% (Abbildung 10).

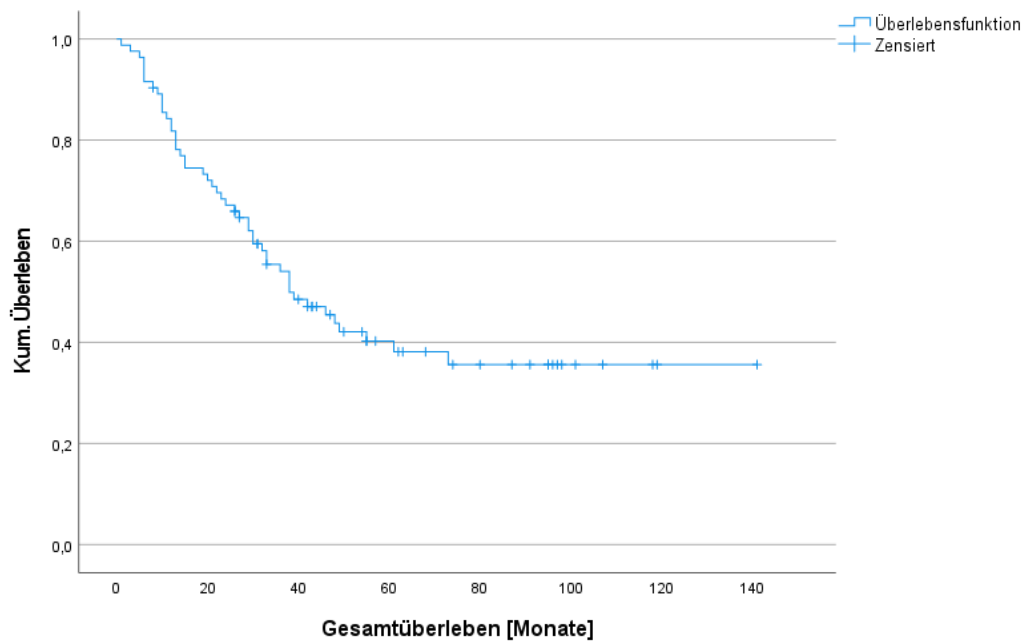


Abbildung 10: Gesamtüberleben der Kohorte

4.2.5 Gesamtüberleben: univariate Cox-Regressionsanalyse relevanter Variablen

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse für Variablen für das Gesamtüberleben zeigte sich, dass siegelringzellige Karzinome signifikant mit einem schlechteren Überleben assoziiert sind ($p=0,013$). Der PCI-Wert war mit $p<0,001$ gar ein hochsignifikanter Faktor. Positive Lymphknoten lagen mit $p=0,051$ zwar sehr knapp über dem Signifikanzniveau, scheinen aber dennoch eine negative Assoziation zum Gesamtüberleben zu haben. Wirkte sich eine präoperativ durchgeführte Chemotherapie auf das Progressionsfreie Überleben noch negativ aus, war bezogen auf das Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied zu beobachten ($p=0,124$). Auch im Vergleich einer optimalen mit einer nicht kompletten Zytoreduktion konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben beobachtet werden (Tabelle 6).

Tabelle 6: Univariate Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben

Variable	p-Wert (Omnibus-Test der Modellkoeffizienten (Chi ²))
Geschlecht	0,603
Alter 18-56, >56	0,372
Vorherige Chemotherapie	0,124*
PCI 1-10, >10	<0,001*
CC 0, CC 1-3	0,233*
LM reseziert	0,298
Histologie G1	0,266
Histologie N+	0,051*
Histologie SRZ+	0,013*
Histologie Muzinös	0,255

Die nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven zeigen die verschlechterte Gesamtüberlebenschance der Patienten jeweils in Abhängigkeit eines höheren PCI (Abbildung 11) sowie der positiven Lymphknoten (Abbildung 12) und der siegelringzelligen Karzinome (Abbildung 13).

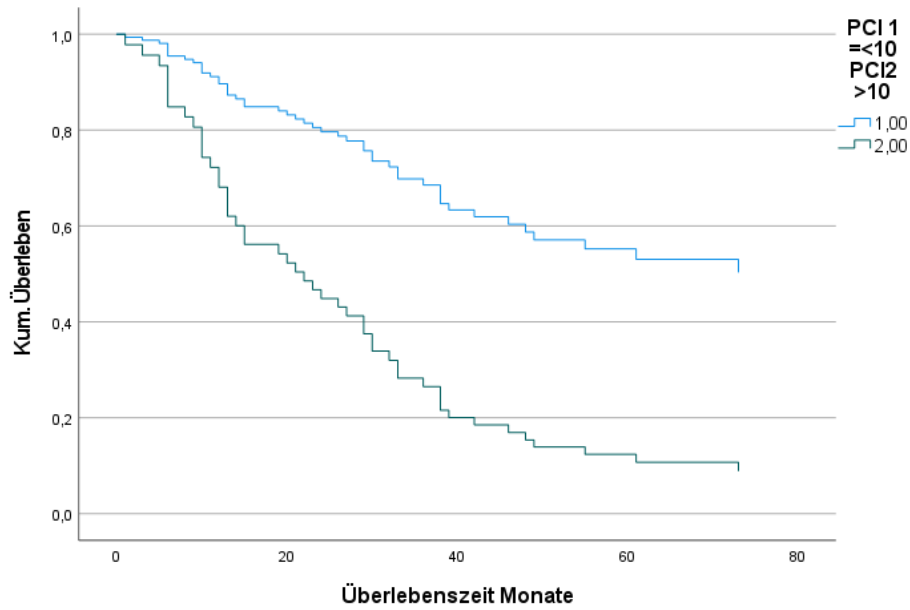


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für $PCI \leq 10$ vs. $PCI > 10$ (univariat)

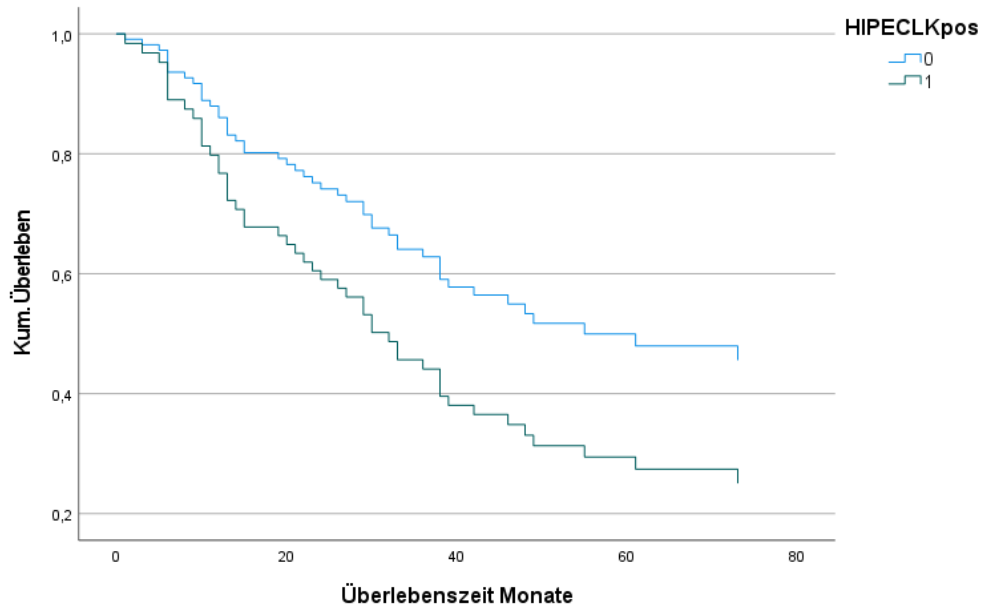


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für positive Lymphknoten vs. negative Lymphknoten (univariat)

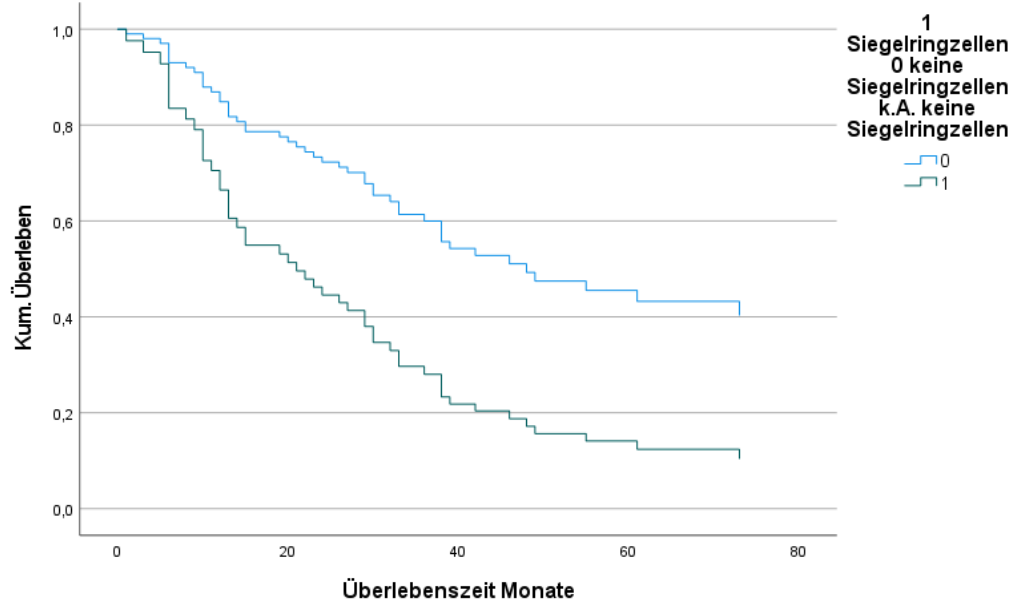


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für Siegelringzellen vs. keine Siegelringzellen (univariat)

4.2.6 Gesamtüberleben: multivariate Cox-Regressionsanalyse relevanter Variablen

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich im Wald-Test ein signifikant besseres Überleben für Patienten mit einem PCI-Wert von 10 oder kleiner ($p < 0,001$). Auch Patienten, die sich vor der Intervention keiner Chemotherapie unterzogen hatten, wiesen einen signifikanten Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben auf ($p = 0,024$). Patienten mit einer siegelringzelligen Histologie lagen genau auf dem Signifikanzniveau von 0,05. Positive Lymphknoten zum Zeitpunkt der CRC+HIPEC sowie der Grad der Zytoreduktion hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Tabelle 7).

Tabelle 7: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben

Variable	p-Wert (Wald-Test)
Vorherige Chemotherapie	0,024*
PCI 1-10, >10	<0,001*
CC0, CC1-3	0,472
Histologie N+	0,29
Histologie SRZ+	0,05*

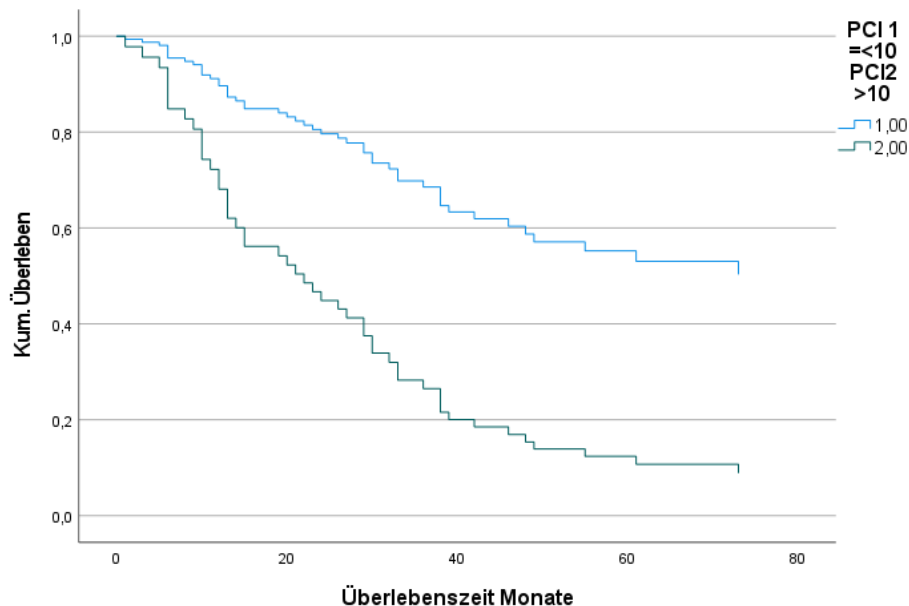


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für $PCI \leq 10$ vs. $PCI > 10$ (multivariat)

Abbildung 14 zeigt die Gesamtüberlebensfunktion für Patienten mit einem $PCI \leq 10$ und einem $PCI > 10$. Hierbei wird die Bedeutung des PCI als essentieller prognostischer Faktor deutlich: Die mediane Überlebenszeit bei den Patienten mit einem geringeren Tumorausmaß ist mit etwa 70 Monaten gegenüber der Vergleichsgruppe mit einem medianen Überleben von knapp über 20 Monaten deutlich verlängert.

Weiterhin sind die Gesamtüberlebenskurven beim Nachweis von Siegelringzellen und einer präoperativ durchgeführten Chemotherapie aufgeführt. Hierbei zeigt sich die signifikant schlechtere Gesamtüberlebensrate der Patienten mit Nachweis von Siegelringzellen, deren medianes Überleben im Durchschnitt nur etwa halb so lang ist wie das der Vergleichskohorte (Abbildung 15).

Und auch für das Gesamtüberleben zeichnet sich in Abhängigkeit von einer vorherigen Chemotherapie ein gleicher Trend wie schon zuvor für das Progressionsfreie Überleben ab: Patienten, bei denen präoperativ keine Chemotherapie durchgeführt wurde, haben ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben gegenüber den Patienten, die vor der Intervention eine Chemotherapie erhielten (Abbildung 16).

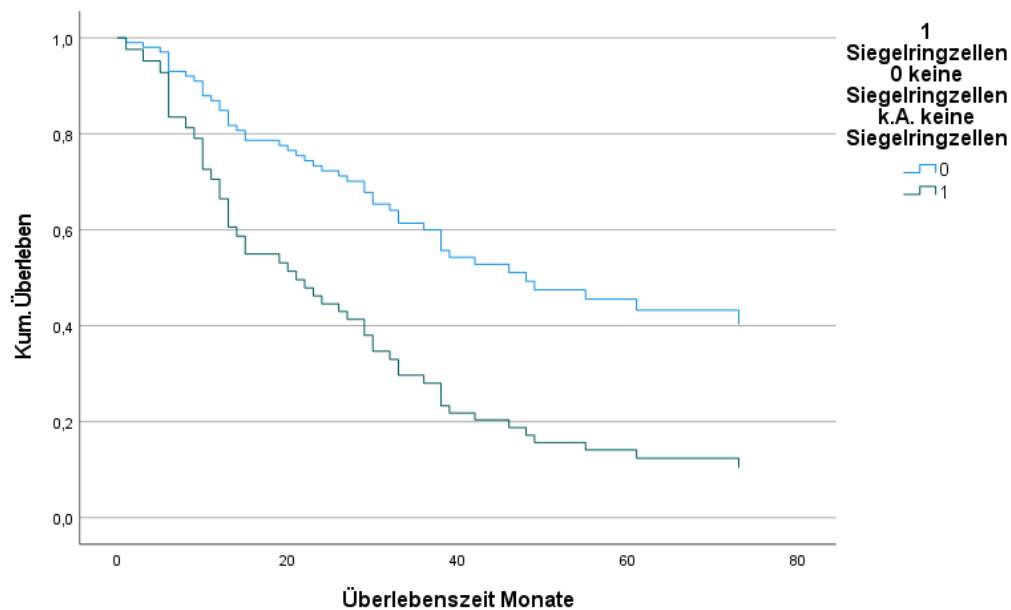


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für Siegelringzellen vs. keine Siegelringzellen (multivariat)

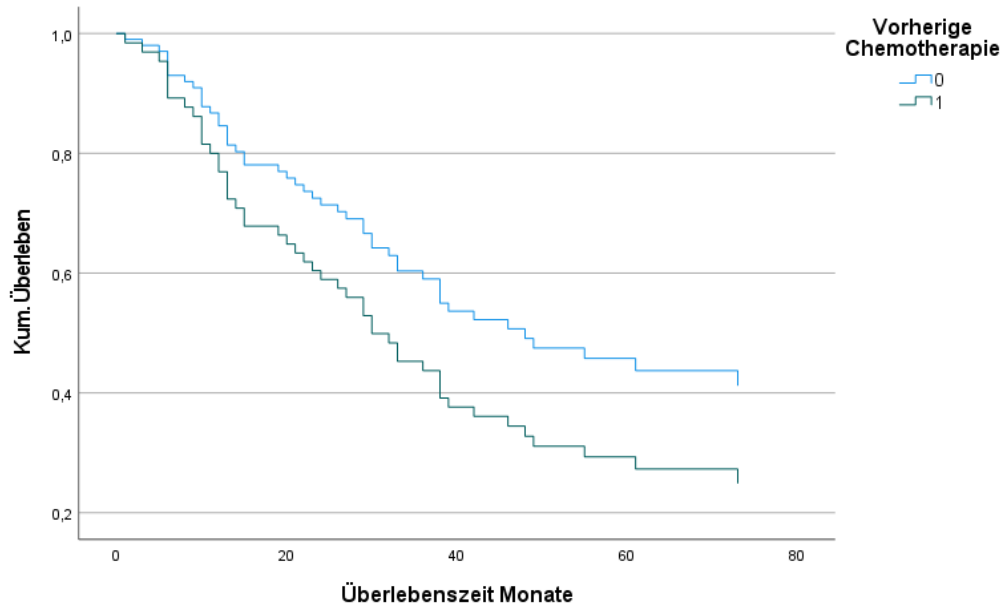


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für Vorherige Chemotherapie vs. keine Vorherige Chemotherapie (multivariat)

5 Diskussion

Bis spät ins letzte Jahrhundert wurde die Peritonealkarzinose als aussichtsloses Terminalstadium einer manifesten Tumorerkrankung angesehen, welche in diesem fortgeschrittenen Stadium in palliativer Absicht therapiert wurde. Zu einem regelrechten Paradigmenwechsel führte ein neu entwickeltes Therapieverfahren in kurativer Absicht, das für selektionierte Patienten eine Prognoseverbesserung und die Aussicht auf (krankheitsfreies) Langzeitüberleben verspricht. Diese kurative Kombinationstherapie aus CRC+HIPEC ist mittlerweile für das peritoneal metastasierte kolorektale Karzinom etabliert.

Das Ziel der Arbeit war es, für Patienten nach CRC+HIPEC auf dem Boden eines kolorektalen Karzinoms Risikofaktoren zu ermitteln, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind. Auf diese Weise können Patienten identifiziert werden, welche nicht von diesem doch sehr aufwendigen und belastenden Therapiekonzept profitieren und die man besser einer palliativen Therapie zuführt. Hierzu wurden die Überlebenszeitdaten von insgesamt 83 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom und sekundärer Peritonealkarzinose, die sich zwischen 2007 und 2017 am Universitätsklinikum Gießen und Marburg (Standort Gießen) einer CRC+HIPEC unterzogen haben, retrospektiv zusammengetragen und analysiert.

Bei der Untersuchung prognostisch bedeutsamer Faktoren konnte in unserer Untersuchung nachgewiesen werden, dass Patienten, die präoperativ eine Chemotherapie bekamen, ein signifikant schlechteres Progressionsfreies Überleben und auch Gesamtüberleben gegenüber den Patienten ohne vorherige Chemotherapie zeigten. Bezogen auf das Gesamtüberleben war ein niedriger PCI der entscheidendste prognostische Faktor für ein längeres Überleben, aber auch für das Nicht-Vorkommen von Siegelringzellen konnte ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben beobachtet werden.

5.1 Diskussion der Methodik

Diese Studie diente dazu, die Erfahrungen des multimodalen Therapiekonzepts aus CRC+HIPEC am Standort Gießen zu evaluieren und relevante prognostische (Risiko-)Faktoren in Bezug auf das Outcome zu eruieren, um deren Wertigkeit für die weitere Therapieentscheidung beurteilen zu können. Hierzu wurde eine Kohorte von insgesamt 83 Patienten untersucht, die allesamt im Rahmen eines kolorektalen Karzinoms eine Peritonealkarzinose entwickelten. Das Patientenkollektiv war bezüglich Geschlecht, Alter und Operationszeitpunkt in den verschiedenen Jahren sehr ausgeglichen. Neben dem Alter der Patienten sind vor allem Komplikationen und Vorerkrankungen Störvariablen, die das Outcome der Probanden beeinflussen. In erster Linie aufgrund eines Selektionsbias waren entgegen den Zahlen des RKI für das kolorektale Karzinom aus den Jahren 2015/16 in unserer Kohorte die weiblichen Patienten leicht überrepräsentiert und auch das mittlere Erkrankungsalter lag bei unserer Kohorte mit 56 Jahren deutlich unter den vom RKI angegebenen 72 (Männer) bzw. 76 Jahren (Frauen). Hinsichtlich der Lokalisation ist das Rektumkarzinom mit lediglich 2 Patienten unterrepräsentiert, ansonsten gleicht unser Kollektiv den Angaben zu den Erkrankungen in der Gesamtbevölkerung aus den Jahren 2015/16 mit dem Kolon als häufigstem Manifestationsort (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg)., 2019).

Aufgrund der geringen betrachteten Fallzahl und der retrospektiven Anlage der Studie sollte angemerkt werden, dass die Stichprobe nicht uneingeschränkt repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung ist. Auch aufgrund teilweise fehlender Daten war die statistische Auswertung limitiert. Dennoch lassen sich aus unseren Untersuchungen Aussagen ableiten. Hier sollten weitere Studien mit mehr Probanden folgen, um die gezeigten Ergebnisse auch für größere Patientenkohorten bestätigen zu können. Ein weiterer möglicher Kritikpunkt der Studie besteht darin, dass nicht alle Patienten die Nachsorge am Universitätsklinikum Gießen durchführten. Somit war nicht in allen Fällen eine lückenlose Dokumentation des Follow-Ups gegeben, wobei dies durch Kontaktaufnahme mit den weiterbehandelnden Ärzten zu kompensieren versucht wurde.

Da alle Patienten am gleichen Zentrum behandelt wurden, wurde die CRC+HIPEC in Bezug auf sowohl das operative Prozedere als auch die Perfusion weitestgehend standardisiert durchgeführt, weshalb sich die Ergebnisse sehr gut vergleichen lassen. Es wurden zwar nicht alle Operationen vom selben Operateur durchgeführt, sodass hier ein individueller Faktor berücksichtigt werden muss. Auch die Art der Durchführung der HIPEC (geschlossen vs. offen) war nicht immer einheitlich; für beide Verfahren konnte

allerdings eine gleichwertige Wirksamkeit nachgewiesen werden (Leiting et al., 2020). Dennoch war bei fast allen Patienten unserer Kohorte (n=78) das verwendete Chemotherapeutikum Oxaliplatin und lediglich fünf Patienten erhielten Mitomycin. Auch die verwendeten Dosierungen, errechnet nach Körperoberfläche, sowie Perfusionstemperaturen wurden identisch gehalten. Bei insgesamt 96,4% der Patienten konnte eine CC-0- oder CC-1-Situation erreicht werden. Verglichen mit Studien mit ähnlich großen Patientenkohorten lassen sich die operativen Resektionen als sehr gute Ergebnisse werten (Baumgartner et al., 2015; Spiliotis et al., 2019).

5.2 Morbidität und Mortalität

Für das komplexe Therapiekonzept, welches nicht nur aus der Operation und HIPEC selbst besteht, sondern auch weitere Fachdisziplinen bis hin zur onkologisch spezialisierten Nachsorgeklinik miteinbezieht, gibt es in der Literatur teils abweichende Angaben zu Morbidität und Mortalität. Narasimhan et al. führen in ihrer systematischen Übersichtsarbeit für Patienten an insgesamt 33 verschiedenen Zentren nach CRC+HIPEC bei Peritonealkarzinose ausgehend von einem kolorektalen Karzinom Mortalitätsraten von 0-8,3% und Morbiditätsraten von 6,8-48,4% an (Narasimhan et al., 2020). Da für ausgewählte Patienten in mehreren Studien ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte, erscheint die Durchführung dieses aggressiven Therapiekonzepts trotz nicht unerheblicher Morbiditäts- und Mortalitätsraten an hierfür spezialisierten Zentren dennoch vertretbar (Glockzin et al., 2007).

Mit keinem verstorbenen Patienten in den ersten 30 Tagen und lediglich einem in den ersten 90 Tagen postoperativ konnte in der vorliegenden Kohorte eine 30- bzw. 90-Tage-Mortalitätsrate von 0% bzw. 1,2% erreicht werden. Bei insgesamt 26,5% (n=22) der Patienten kam es zu Komplikationen, bei denen wiederum bei insgesamt 15 Patienten eine Re-Operation nötig war. Die Anastomoseninsuffizienz (n=10) war hierbei die häufigste Komplikation, gefolgt von der pulmonalen Embolie (n=7) und einer Fistelbildung (n=5).

Im Vergleich mit den Morbiditäts- und Mortalitätsraten anderer Zentren konnten in der vorliegenden Studie vor allem die Mortalität betreffend, welche nahezu gegen Null gesenkt werden konnte, sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Auch bezüglich der Morbiditätsrate konnten die in der Literatur angeführten Ergebnisse an anderen großen Zentren bestätigt werden. Berücksichtigt werden muss hierbei allerdings, dass bei den verglichenen Studien teils wesentlich größere Patientenkohorten untersucht wurden. Außerdem werden unterschiedliche Zeiträume für die Erfassung der Mortalität verwendet und auch die von den einzelnen Instituten dokumentierten Komplikationen sind nicht standardisiert. Dennoch kann durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden, dass sich das Universitätsklinikum Gießen mit zunehmender Zeit eine Expertise angeeignet hat, welche es dem Standort erlaubt, die sichere Durchführung der CRC+HIPEC gewährleisten zu können.

5.3 Überleben und prädiktive Faktoren

Mit einer kumulativen 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 40,3% für die gesamte Kohorte konnte ein sehr gutes Ergebnis erzielt werden. Die Prognostizität einzelner Faktoren in Bezug auf Langzeiterfolg und Überleben wird im Folgenden näher diskutiert.

5.3.1 Alter und Geschlecht

Die hier demonstrierten Untersuchungsergebnisse konnten keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen sowohl dem Alter als auch dem Geschlecht und dem Outcome der Patienten aufzeigen. Zwar war das Progressionsfreie Überleben in der männlichen Vergleichskohorte insgesamt besser, jedoch nicht signifikant verlängert.

In der Literatur sind geschlechterspezifische Unterschiede vorbeschrieben, jedoch sind diese nicht eindeutig und ihre Gründe bleiben ebenfalls unklar. In einer prospektiven Registerstudie konnte für Frauen mit 10% eine insgesamt etwas höhere Inzidenz peritonealer Metastasen bei kolorektalen Karzinomen als für Männer beobachtet werden, deren Rate bei 7% lag (Sjo et al., 2011). Während einige Untersuchungen eine positive Assoziation des weiblichen Geschlechts mit dem Gesamtüberleben beschreiben (Frøysnes et al., 2016; Glehen et al., 2004a), ist in anderen Studien das weibliche Geschlecht nach multivariater Analyse als negativer Prädiktor für das Gesamtüberleben beschrieben (Winer et al., 2014). In unserer Untersuchung zeigte sich in der univariaten Analyse für das Progressionsfreie Überleben ein nicht signifikanter Vorteil für die männlichen Probanden, ansonsten konnte auch hier keine bessere Prognose für eines der beiden Geschlechter nachgewiesen werden. Insgesamt bleibt die prädiktive Wertigkeit des Geschlechts also zweifelhaft.

Das Alter ist insofern interessant, als dass nachgewiesen werden konnte, dass ein fortgeschrittenes Patientenalter ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen und damit verbundener verkürzter Lebenszeit nach CRC+HIPEC darstellt (Chua et al., 2011; Roviello et al., 2006). Dennoch ist bis dato noch nicht hinreichend geklärt, ab welchem Alter das Komplikationsrisiko den Nutzen der CRC+HIPEC übersteigt und auch in der vorliegenden Untersuchung ließen sich dahingehend keine Erkenntnisse bezüglich des Alters als prognostisches Kriterium ableiten. Dementsprechend besteht auch keine allgemeine Empfehlung, Patienten ab einem bestimmten Alter der Therapie nicht mehr zuzuführen. Stattdessen ist individuell und in Zusammenschau mit dem Allgemeinzustand des Patienten (ECOG, Karnowsky-Index) über die Sinnhaftigkeit dieser Therapie im Einzelfall zu entscheiden.

5.3.2 CC-Score

Eine Vielzahl anderer Studien, auch mit teils erheblich größeren Patientenkohorten, konnte zeigen, dass eine inkomplette Zytoreduktion mit einer wesentlich schlechteren Prognose einhergeht (Elias, 2010; Jimenez et al., 2014; Yonemura et al., 2013). Ob eine komplette Zytoreduktion erreicht werden kann, hängt in erster Linie von der Ausbreitung des peritonealen Befalls ab. Neben ausgedehnten Befunden mit PCI-Werten >20 korreliert jedoch auch das Vorhandensein von Aszites mit einer erhöhten Rate an nicht optimalen Zytoreduktionen (Mostafa et al., 2018). Zur Objektivierung der Qualität der chirurgischen Resektion hat sich der CC-Score etabliert.

Da es sich hierbei um einen standardisierten Score handelt, lassen sich verschiedene Studien diesbezüglich sehr gut miteinander vergleichen. Diskussionswürdig ist an dieser Stelle aber die Definition der kompletten Zytoreduktion. Teilweise werden auch CC-1-Situationen zu einer kompletten Zytoreduktion gezählt; so unterscheiden etwa Jimenez et al. in ihrer Studie eine Gruppe mit kompletter Zytoreduktion (CC=0 oder 1) von einer zweiten Gruppe mit inkompletter Zytoreduktion (CC=2 oder 3). Auch internationale Konsensusempfehlungen fordern eine optimale Zytoreduktion und definieren daher bestimmte Kriterien zum Erreichen einer Elimination sämtlicher Tumorknoten mit einer Größe von >2,5mm (also im Sinne eines CC-Scores von 0 oder 1), um die Patienten einer HIPEC zuzuführen (Esquivel et al., 2007).

Elias et al. und Yonemura et al. gehen hingegen, wie die vorliegende Studie auch, ausschließlich bei einem CC-Score von 0 von einer kompletten Zytoreduktion aus. Elias et al. erreichten für Patienten mit einem CC-0, CC-1 und CC-2 entsprechende 5-Jahresüberlebensraten von 29%, 14% und 0% sowie ein medianes Überleben von 33, 20 und 7 Monaten. Mit insgesamt 245 Patienten wurde allerdings bei fast der Hälfte der 523 Patienten die Therapie an einem in Bezug auf die Prozedur der CRC+HIPEC nicht erfahrenen Zentrum vorgenommen und auch die HIPEC-Prozeduren variierten innerhalb der Kohorte erheblich in Bezug auf Technik, Dauer, Temperatur und Perfusate sowie deren Flussraten (Elias, 2010). Yonemura et al. reproduzierten diese Ergebnisse bei gleicher Definition einer kompletten Zytoreduktion: Das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt hier bei CC-0- und CC-1-Patienten bei 20% bzw. 9,9%, das mediane Überleben bei 25,9 bzw. 8,0 Monaten (Yonemura et al., 2013).

In der vorliegenden Kohorte konnte mit 96,4% bei einem Großteil der Patienten eine CC-0- oder CC-1-Resektion erreicht werden. Ein signifikant verlängertes Progressionsfreies Überleben oder Gesamtüberleben konnte in unserer Untersuchung für diese Patienten gegenüber der Vergleichsgruppe jedoch nicht nachgewiesen werden. Nichtsdestotrotz

sollte immer eine optimale Zytoreduktion gefordert werden und die Ergebnisse anderer Studien geben durchaus Anlass dazu, lediglich die Patienten mit einem CC-Score von maximal 1 für eine HIPEC-Therapie zu berücksichtigen.

5.3.3 Tumorhistologie

Das Siegelringzellkarzinom ist eine relativ seltene histologische Unterform des kolorektalen Karzinoms. Etwa 1% aller Patienten mit KRK weisen diesen histologischen Subtyp auf, wobei der Anteil auf bis zu 15% ansteigt, wenn man die Patienten mit peritoneal metastasiertem KRK betrachtet (Prabhu et al., 2020). Die Prognose für diese Patienten ist bedeutend schlechter im Vergleich zu Patienten mit nicht siegelringzelligen Karzinomen, da sie einerseits bei Diagnosestellung meist weit fortgeschrittene Stadien zeigen und dieser Subtyp andererseits mit einem erheblich größeren Sterberisiko assoziiert ist (Hyngstrom et al., 2012; Mizushima et al., 2010). Die vorliegende Untersuchung konnte ebenfalls für das Vorhandensein von Siegelringzellen eine wesentliche Prognoseverschlechterung in Bezug auf das Gesamtüberleben feststellen. Zwar konnte in Bezug auf das Progressionsfreie Überleben kein Unterschied beobachtet werden, das Gesamtüberleben war für die Patienten, bei denen keine Siegelringzellen nachgewiesen wurden, jedoch signifikant verlängert.

Auch in einer großen Metaanalyse von insgesamt 25 Studien konnte das Vorhandensein von Siegelringzellen als negativer Prognosefaktor identifiziert werden (Kwakman et al., 2016). Bei der Untersuchung des Nutzens von CRC+HIPEC für die Patienten mit Siegelringzellen wurden mit medianen Gesamtüberlebenszeiten von 7,2 bis 14,1 Monaten nicht sehr vielversprechende Werte erzielt (Chua et al., 2009a; van Oudheusden et al., 2015; van Sweringen et al., 2012; Winer et al., 2014). Drastisch schlechter war das mediane Gesamtüberleben noch einmal bei den Patienten, bei denen gleichzeitig keine CC-0- oder CC-1-Situation erreicht werden konnte. Hier betrug das mediane Gesamtüberleben bei van Sweringen et al. 6,4 Monate und bei Winer et al. sogar nur 2,4 Monate.

In einer neueren Studie konnte für Patienten mit peritoneal metastasiertem KRK und histologisch nachgewiesenem Siegelringzellkarzinom ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 11,6% erreicht werden, was bis dato noch nicht hatte erreicht werden können. Auch das mediane Überleben konnte bei den kürzlich behandelten Patienten von 14,4 auf 20,8 Monate gesteigert werden. Hierbei wird vermutet, dass neben der Patientenselektion vor allem die Gabe einer neoadjuvanten Chemotherapie Einfluss auf die verbesserte

Prognose nimmt (Prabhu et al., 2020). Dennoch ist die Prognose für diese Patienten nach wie vor sehr schlecht. Van Oudheusden et al. raten bei Siegelringzellkarzinomen, gerade wenn andere relative Kontraindikationen vorliegen, daher von einer CRC+HIPEC ab, da sie neben dem medianen Überleben von 14,1 Monaten auch eine Rezidivrate von 68,8% bei Patienten mit siegelringzelligen Anteilen beobachteten (van Oudheusden et al., 2015). Allerdings scheint nicht nur das bloße Vorhandensein von Siegelringzellen, sondern auch die Lokalisation des Primarius eine Rolle zu spielen. Winer et al. beobachteten für Patienten mit Appendixkarzinomen mit Siegelringzellen ein wesentlich besseres Progressionsfreies sowie Gesamtüberleben als für Patienten mit kolorektalem Karzinom mit Siegelringzellen (PFS & OS: 12 & 21 Monate vs. 9 & 12 Monate), was sie auf unterschiedliche molekulare Marker in der Tumorbilogie zurückführten (Winer et al., 2014).

Neben den Siegelringzellkarzinomen sind auch die muzinösen (Adeno-)Karzinome als sehr aggressive histologische Variante beschrieben. Die Fähigkeit des muzinösen Adenokarzinoms zur aggressiveren Dissemination im Vergleich mit dem nicht muzinösen Adenokarzinom ist hierbei vorbeschrieben (Lemmens et al., 2011; van Gestel et al., 2014). Ein weiterer Faktor für das schlechtere Outcome kann außerdem in einem geringeren Ansprechen dieses Subtyps auf verschiedene Chemotherapeutika bestehen (Negri et al., 2005). Für Patienten mit muzinöser Histologie konnte in der vorliegenden Kohorte jedoch kein signifikanter Überlebensnachteil nachgewiesen werden.

Die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Studie zeigen ebenfalls, dass vor allem siegelringzellige Karzinome mit einer schlechten Prognose einhergehen. Gerade diejenigen Patienten mit Siegelringzellkarzinomen profitieren möglicherweise weniger von der Therapie aus CRC+HIPEC und eher von einer palliativ intendierten Systemtherapie.

5.3.4 Peritoneal Cancer Index (PCI)

Über die Tatsache, dass die initiale Tumorausdehnung maßgeblichen Einfluss auf die Prognose hat, wenn nicht sogar der entscheidendste prognostische Parameter ist, besteht in der Literatur Konsens. Auch in der vorliegenden Untersuchung war die intraoperative Tumorausdehnung im Sinne eines $PCI > 10$ der prognostisch bedeutsamste Faktor für das Gesamtüberleben. Insgesamt 52 Patienten hatten einen $PCI \leq 10$, während die anderen 31 Patienten einen PCI-Wert > 10 aufwiesen. Der Median des PCI lag in der beobachteten Kohorte bei 8 und der durchschnittliche PCI betrug

10,45. Verfehlte der PCI-Wert in der multivariaten Analyse für das Progressionsfreie Überleben mit $p=0,076$ noch knapp das Signifikanzniveau von 0,05 und schien zumindest mit dem Progressionsfreien Überleben nur schwach assoziiert zu sein, war er in Bezug auf das Gesamtüberleben der entscheidendste prognostische Faktor in unserer Untersuchung ($p<0,001$).

Die wichtigste Fragestellung in diesem Zusammenhang bleibt aber der optimale Cut-Off-Wert des PCI, oberhalb dessen die CRC+HIPEC nicht mehr sinnvoll erscheint. Ältere Studien konnten zeigen, dass bei einem $PCI<20$ im Vergleich zu einem höheren Wert signifikant bessere Ergebnisse im Langzeitüberleben erzielt werden konnten (da Silva & Sugarbaker, 2006; Elias, 2010). Die Erkenntnisse aus Elias' Untersuchungen führten sogar dazu, dass die Therapie aus CRC+HIPEC in Frankreich als Goldstandard in der Therapie peritoneal metastasierter KRK etabliert wurde. Die Empfehlungen des Berufsverbands der Deutschen Chirurgen e.V. (BDC), an denen sich auch die AWMF-Leitlinien orientieren, legen nach Prüfung der aktuellen Datenlage ebenfalls nahe, dass die Kombinationstherapie nur für Patienten mit einer Tumoraussaat mit einem $PCI<20$ und fehlenden hämatogenen Organmetastasen infrage kommt (Hoerbelt et al., 2014). Die österreichische „Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit peritonealen Neoplasmen mittels zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie in Österreich“ reproduziert den $PCI<20$ als Grenzwert. (Arbeitsgruppe Peritoneale Malignome der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO), 2013). Neuere Studien raten bereits bei einem $PCI>17$ von der Kombinationstherapie ab; Faron berichtet von einer generellen Indikation für CRC+HIPEC gar erst bei einem $PCI<12$ (Faron et al., 2016; Goéré et al., 2015).

Die Bedeutsamkeit des PCI-Werts ergibt sich in erster Linie aus dessen Vorhersagekraft über die Möglichkeit einer optimalen Zytoreduktion. Dennoch sollte der PCI-Wert nicht isoliert betrachtet werden. Auch ein vermeintlich niedriger PCI-Wert kann mit einer infausten Prognose einhergehen oder gar eine Kontraindikation für CRC+HIPEC darstellen, beispielsweise im Rahmen eines ausgeprägten Dünndarmbefalls. Auf das Befallsmuster des Dünndarms sollte generell ein besonderes Augenmerk gelegt werden. Es konnte gezeigt werden, dass für Patienten mit ausgeprägtem Befall des Dünndarms seltener eine CC-0- oder CC-1-Resektion erreicht werden konnte und auch das Überleben war signifikant schlechter (Spiliotis et al., 2019). Die hierbei notwendig werdenden, ausgeprägten Resektionen können sehr wahrscheinlich zu einem problematischen Kurzdarmsyndrom und einer erschwerten chirurgischen Rekonstruktion der Darmpassage führen, weshalb man diese Patienten von vornherein für das Therapiekonzept ausschließt (Ströhlein et al., 2017).

Ein weiterer diskussionswürdiger Punkt besteht in der Erfassung des PCI, welche in verschiedenen Studien auf unterschiedliche Art und Weise erfolgte. Dies ist einerseits präoperativ radiologisch mittels moderner Schnittbildverfahren oder intraoperativ mittels Exploration möglich. Bei der vorliegenden Untersuchung erhielten zwar alle Patienten präoperativ ein Staging-CT zur Abschätzung des Tumorbefalls, sämtliche Score-Werte wurden aber letztendlich intraoperativ durch Exploration bestimmt. Hierbei kann es durch mangelnde Objektivität des Operateurs immer zu Ungenauigkeiten und Abweichungen der PCI-Bestimmung kommen; im Endeffekt lässt sich der PCI intraoperativ dennoch am verlässlichsten bestimmen. Supportiv hierzu konnten mehrere Studien zeigen, dass das in CT-Untersuchungen vermutete Ausmaß den tatsächlichen intraoperativen Befall oftmals unterschätzte (Koh et al., 2009; Rivard et al., 2014).

Zwar sollte, wie zuvor erwähnt, der PCI nie isoliert, sondern immer zusammen mit den übrigen (klinischen) Befunden betrachtet werden, dennoch gibt er einen guten Anhalt in der Frage, ob eine komplette Zytoreduktion potenziell möglich erscheint. In Zusammenschau mit den hier dargestellten Ergebnissen, die bereits bei einem Cut-Off-Wert des $PCI < 10$ signifikante Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben demonstrieren, sollte durchaus eine Korrektur des aktuell empfohlenen $PCI < 20$ nach unten eruiert werden.

5.3.5 Weitere Metastasierung (Lymphknoten, Leber)

Neben der Tumoraussaat, die durch den PCI abgebildet wird, wird auch der Stellenwert eines (regionalen) Lymphknotenbefalls diskutiert. Inwieweit sich dieser auf die Prognose auswirkt, ist hierbei nicht ganz eindeutig. In einer großen systematischen Übersichtsarbeit konnte kein eindeutiger Einfluss von vorhandenen Lymphknotenmetastasen auf die Prognose festgestellt werden, daher wurde von der Bewertung eines Lymphknotenbefalls als grundsätzlicher Kontraindikation der Therapie abgeraten (Cao et al., 2009). In neueren Studien konnten ein fortgeschrittener Lymphknotenbefall sowie eine D2-Lymphadenektomie als Risikofaktoren für eine metachrone Peritonealmetastasierung als Tumorrezidiv nach kurativer Resektion kolorektaler Karzinome identifiziert werden (Mayanagi et al., 2018; Ravn et al., 2020; Segelman et al., 2012). Weitere Studien konnten außerdem zeigen, dass das Vorliegen lokaler Lymphknotenmetastasen mit einem signifikant schlechteren Überleben einhergeht (Baumgartner et al., 2015; da Silva & Sugarbaker, 2006; Elias, 2010; Matsuda et al., 2011). Hierbei muss allerdings angemerkt werden, dass teilweise bloß zwischen dem Vorhandensein und Nicht-Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen

unterschieden wird. Das Befallsmuster wird hierbei nicht immer gemäß der TNM-Klassifikation und ihrer Stadien N0, N1, N2 und N3 oder aber nach der Anzahl der Lymphknoten genauer differenziert. In der vorliegenden Studie wurde die Prognostizität von positiven Lymphknoten ebenfalls untersucht. In der univariaten Analyse zeigte sich für Patienten mit positiven Lymphknoten ein insgesamt schlechteres Überleben als für die Patienten ohne positive Lymphknoten; das Signifikanzniveau von 0,05 wurde bei einem p-Wert von 0,051 knapp verpasst. In der multivariaten Analyse konnte dieser Zusammenhang nicht gestützt werden ($p=0,29$).

Einen weiteren potenziellen Metastasierungsort stellt die Leber dar. Zwar konnte in einer Metaanalyse (ohne den Einschluss randomisiert kontrollierter Studien) gezeigt werden, dass die Prognose bei gleichzeitiger peritonealer und hepatischer Metastasierung schlechter ist als bei isoliertem peritonealen Befall, dennoch besteht auch für diese Patienten nach Resektion der Lebermetastasen im Rahmen der CRC+HIPEC ein Überlebensvorteil gegenüber einer Behandlung lediglich mit systemischer Chemotherapie (de Cuba et al., 2013). Dementsprechend hält die simultane Resektion von Lebermetastasen unter dem Empfehlungsgrad „Expertenkonsens“ Einzug in die aktuellen S3-Leitlinien der AWMF für die Therapie des KRK (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2019). Laut den österreichischen Empfehlungen sollte die Anzahl von drei Lebermetastasen nicht überschritten werden, damit diese mittels limitierter Resektion, z.B. in Form einer Segmentresektion, entfernt werden können (Arbeitsgruppe Peritoneale Malignome der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO), 2013). In der vorliegenden Untersuchung wurden bei insgesamt 13 Patienten Lebermetastasen im Rahmen des chirurgischen Eingriffs reseziert. Die Anzahl der resezierten Lebermetastasen reichte von einer bis zu maximal neun Metastasen. Es konnte weder ein Einfluss auf das Progressionsfreie Überleben noch auf das Gesamtüberleben beobachtet werden, was sicherlich in erster Linie auf die geringe betrachtete Fallzahl zurückzuführen ist.

Die aktuelle Studienlage legt nahe, dass das Vorliegen von Lymphknoten- und Lebermetastasen nicht grundsätzlich als Kontraindikation für die Kombinationstherapie aus CRC+HIPEC gesehen werden sollte. Bei Patienten mit simultanen Lebermetastasen sollte gerade bei limitiertem hepatischen und peritonealen Befall eine Behandlung beider Tumormanifestationen in Erwägung gezogen werden.

5.3.6 Perioperative Chemotherapie

Ein weiterer diskussionswürdiger Punkt im Kontext der Behandlung ist die perioperative Chemotherapie, da die Studienlage zur Wertigkeit einer additiven Chemotherapie nicht gänzlich geklärt ist. In unserer Untersuchung stellte sich der Zusammenhang zur vorherigen Chemotherapie wie folgt dar: Im Vergleich der beiden Versuchsgruppen konnte in der univariaten Analyse beobachtet werden, dass die Patienten, welche zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten, bezogen auf das Progressionsfreie Überleben ($p=0,023$) ein signifikant schlechteres Outcome hatten als jene Patienten ohne Chemotherapie vor der Intervention. Die univariate Analyse für das Gesamtüberleben zeigte ebenfalls einen Trend zugunsten der Gruppe ohne vorherige Chemotherapie, welcher jedoch statistisch nicht signifikant war ($p=0,124$). Bei einem Teil der Patienten (16,9 %) war im Vorfeld bei M1-Stadium eines Kolonkarzinoms eine Chemotherapie in palliativer Intention durchgeführt worden, bevor die Indikation für die CRC+HIPEC gestellt wurde. In der multivariaten Analyse zeigte sich für diese Patienten mit vorheriger Chemotherapie sowohl bezogen auf das Progressionsfreie Überleben ($p=0,029$) als auch auf das Gesamtüberleben ($p=0,024$) ein signifikant schlechteres Outcome. Ein Erklärungsansatz hierfür ist, dass dies wahrscheinlich als Bias gesehen werden muss, da die vorherige Chemotherapie offenbar ein Surrogat für eine schlechte Tumorbiologie zu sein scheint. Auch andere Studien konnten diesen negativen Zusammenhang feststellen; so beobachteten Chen et al. in ihrer Kohorte von insgesamt 803 Patienten mit einer Peritonealkarzinose ausgehend von einem Appendixkarzinom, die mittels CRC+HIPEC behandelt wurde, ebenfalls eine schlechtere Prognose sowohl hinsichtlich des Gesamt- als auch des Rezidivfreien Überlebens, sofern die Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten (Chen et al., 2020).

Baumgartner et al. untersuchten ebenfalls den Einfluss einer perioperativen Chemotherapie. Hier hatte eine solche keinen Einfluss auf das Progressionsfreie Überleben und auch der Zeitpunkt der systemischen Chemotherapie spielte keine Rolle. Patienten, die ihre Chemotherapie vor der HIPEC erhielten, hatten weder gegenüber solchen, welche die Chemotherapie nach der HIPEC erhielten, noch gegenüber jenen, die gar keine Chemotherapie erhielten, einen Vorteil hinsichtlich des PFS (Baumgartner et al., 2015). In anderen Studien ist der Einsatz einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie wiederum mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert; gerade für eine neoadjuvante Chemotherapie mit Bevacizumab konnten sehr gute Ergebnisse im Langzeitüberleben erzielt werden (Ceelen et al., 2014). Auch die neuere prospektive, einarmige COMBATAC-Phase-II-Studie aus Deutschland von Glockzin et al. untersuchte den prognostischen Wert einer perioperativen systemischen

Chemotherapie in Kombination mit CRC+HIPEC. Glockzin et al. konnten zeigen, dass das Progressionsfreie Überleben bei ausgewählten Patienten mit einer Peritonealkarzinose ausgehend von einem kolorektalen Karzinom oder Appendixkarzinom durch eine zusätzliche perioperative Chemotherapie verbessert werden kann (Glockzin et al., 2018b).

Abschließend lässt sich sagen, dass bezogen auf unsere Untersuchung der hierbei suggerierte negative Einfluss einer Chemotherapie durchaus kritisch betrachtet werden sollte. Aufgrund der nicht suffizienten Datenlage konnte weder zwischen den exakten Zeitpunkten noch den Dauern oder Zusammensetzungen der Chemotherapien genauer differenziert werden. Die Anzahl vorheriger Chemotherapien reicht teilweise bis zu acht Zyklen. Auch durch erhebliche Variabilität in der Anzahl der Zyklen sowie den verwendeten Agenzien ergibt sich hier ein sehr inhomogenes Bild. Teilweise waren die Therapien außerdem palliativ intendiert, was bei der Aussagekraft in Bezug auf das Outcome ebenfalls berücksichtigt werden sollte. Die Prädiktivität einer perioperativen Chemotherapie bleibt somit aufgrund der Vielzahl an möglichen Therapieoptionen unklar. Hier sind sicher weitere Untersuchungen notwendig, um den Stellenwert einer perioperativen Chemotherapie abschließend zu klären. Wichtig in diesem Zusammenhang ist jedoch, dass eine additive systemische Chemotherapie keinesfalls als konkurrierende Therapiealternative zur CRC+HIPEC angesehen werden sollte, sondern vielmehr als ergänzende Maßnahme zu dieser Prozedur im Rahmen des multidisziplinären Therapiemanagements (Franko et al., 2010).

5.3.7 HIPEC

Die HIPEC bildet neben der zytoreduktiven Chirurgie die zweite essentielle Therapiesäule im multimodalen Konzept und bietet bei der Therapie der Peritonealkarzinose einige Vorteile gegenüber einer systemischen Chemotherapie. Aufgrund der Menge an verschiedenen Einflussfaktoren, wie unter anderem Technik, Temperatur, verwendete Chemotherapeutika sowie deren Konzentrationen, Perfusionsvolumina und -dauer, ergeben sich eine Vielzahl verschiedener Kombinationsmöglichkeiten für diese Therapiekomponente, welche ein einheitliches Vorgehen erschweren.

Für die Verwendung bei einer HIPEC konnte für mehrere Chemotherapeutika deren Wirksamkeit nachgewiesen werden (Sugarbaker et al., 2005). Als am häufigsten verwendete Chemotherapeutika sind hierbei primär Mitomycin C und Oxaliplatin

anzuführen. Oxaliplatin, welches davor auch bereits in der adjuvanten und palliativen Therapie des kolorektalen Karzinoms Anwendung fand, etablierte sich nach seiner Einführung durch Elias et al. an vielen Zentren für die HIPEC als Mittel der ersten Wahl (Elias et al., 2002). Entsprechend dieser Empfehlungen erhielten auch unsere Patienten die HIPEC vornehmlich mit Oxaliplatin bei einer Dosierung von 460 mg/m² für eine Dauer von 30 Minuten. Eine große Metaanalyse konnte zeigen, dass der durch die Kombinationstherapie erreichte Überlebensvorteil unabhängig vom im Therapieregime verwendeten Medikament zu sein scheint (Huang et al., 2017). In neueren Untersuchungen konnte für Oxaliplatin allerdings eine erhöhte Komplikationsrate beobachtet werden, weshalb von einigen Autoren auch die Durchführung mit Mitomycin C empfohlen wird (Zhang et al., 2020).

Vielfach wurde versucht, die Rolle der HIPEC im multimodalen Therapiekonzept zu klären. Als relativ junge Analyse ist hier sicherlich erneut die prospektiv randomisierte PRODIGE-7-Studie aus Frankreich zu nennen, die an insgesamt 265 Patienten die Kombination aus CRC+HIPEC mit Oxaliplatin im Experimentalarm mit einer alleinigen CRC im Kontrollarm verglich (Quénet et al., 2021). Überraschenderweise waren die medianen Überlebenszeiten in den beiden Therapiegruppen fast identisch (41,2 Monate alleinige CRC vs. 41,7 Monate CRC+HIPEC), ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zeigte sich nur für die Subgruppe der Patienten mit einem PCI zwischen 11 und 15. Limitationen der Studie bestanden unter anderem in der sehr langen Rekrutierung der Patienten, außerdem wurden entgegen aktueller Empfehlungen Patienten mit einem PCI von bis zu 25 inkludiert. Ein weiterer wesentlicher Kritikpunkt ist in der Durchführung der HIPEC begründet. Zunächst wurde das Oxaliplatin zu hoch dosiert, außerdem war die Exposition von 30 Minuten für ein Prodrug zu kurz. Trotz aller berechtigter Kritik gaben diese Ergebnisse eines nahezu gleichen Gesamtüberlebens in beiden Subgruppen sowie einer höheren Rate an Spätkomplikationen in der HIPEC-Subgruppe Anlass dazu, den Stellenwert der Oxaliplatin-basierten HIPEC zu überdenken. Die Organgruppe Peritoneum der Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO) empfiehlt die Durchführung der HIPEC für mindestens 60 Minuten, im Optimalfall gar 90 Minuten, bei 42°C mit den Zytostatika Mitomycin und/oder Cisplatin (Organgruppe Peritoneum der Assoziation Chirurgische Onkologie ACO, 2019).

Gerade im Hinblick auf diese Ergebnisse muss auch das in unserer Untersuchung verwendete HIPEC-Protokoll hinterfragt werden. Die Verwendung von Oxaliplatin bei einer Dauer von 30 Minuten ist nach heutigem Wissensstand durchaus kritisch zu betrachten. Außerdem muss angemerkt werden, dass gemäß der Perfusionsprotokolle die Zieltemperatur nicht bei allen Patienten auf exakt 42°C gehalten werden konnte.

Hierbei ist es wichtig, eine Balance zu finden, einerseits durch zu niedrige Temperaturen keinen unnötigen Wirkungsverlust zu riskieren und andererseits durch zu hohe Temperaturen aber auch kein erhöhtes Risiko für Koagulationsnekrosen und Dünndarmleckagen in Kauf zu nehmen. Temperaturen von $>45^{\circ}\text{C}$, für die ein solches Risiko beschrieben ist (Piso et al., 2008), wurden allerdings bei keinem unserer Patienten erreicht. Auch die Art der Technik ist mit 57 Patienten, bei denen die HIPEC in offener Technik, und 36 Patienten, bei denen die HIPEC in geschlossener Technik durchgeführt wurde, nicht einheitlich. Im Hinblick auf die nachgewiesene Gleichwertigkeit der beiden Techniken ist über diesen Unterschied allerdings hinwegzusehen (Leiting et al., 2020).

Anhand der oben gezeigten Ausführungen wird ersichtlich, dass unterschiedliche Durchführungen der HIPEC-Therapie an verschiedenen Zentren noch immer in mehreren Details deutlich voneinander abweichen. Die wichtigsten Unterschiede bestehen hier in der Technik, den verwendeten Agenzien samt deren Dosierungen, der Art des Therapieregimes sowie Temperatur und Dauer der HIPEC. Hier sind sicherlich weitere (prospektive) klinische Studien notwendig, um ein optimales, standardisiertes Therapieregime zu etablieren. Die HIPEC sollte in Deutschland zur bestmöglichen Vergleichbarkeit der Ergebnisse einheitlich und, wenn möglich, in klinischen Studien durchgeführt werden. Wesentlicher Bestandteil für die Standardisierung der HIPEC ist ein möglichst großes, flächendeckendes nationales Register, um einen Konsens über eine optimale Durchführung dieser Therapie zu finden.

6 Zusammenfassung

Die Kombinationstherapie aus CRC+HIPEC für die Peritonealkarzinose ausgehend vom kolorektalen Karzinom hat als „Kann“-Empfehlung Einzug in die aktuelle S3-Leitlinie gehalten; die Durchführung ist hierbei im Rahmen von Studien empfohlen. Trotz strenger Selektion kommt es bei einem Teil der Patienten nach CRC+HIPEC zu einem Erkrankungsrezidiv.

Ziel der Arbeit war es, potentielle Risikofaktoren für die Entstehung eines Krankheitsprogresses zu definieren. Neben den patientenspezifischen Faktoren wie Alter und Geschlecht wurden vor allem tumorspezifische Faktoren wie Resttumorstatus nach Resektion (CC-0 vs. CC-1/2/3), Peritonealkarzinose-Index und die zugrunde liegende Histologie untersucht.

Insgesamt wurden die Daten von 83 Patienten, die im Zeitraum zwischen 2007 und 2017 am Universitätsklinikum Gießen mit einer CRC+HIPEC behandelt wurden, retrospektiv untersucht. Zur Identifizierung potenzieller Risikofaktoren wurden das Progressionsfreie Überleben als Hauptzielparameter und das Gesamtüberleben als Nebenzielparameter festgelegt. Der Einfluss in der Literatur beschriebener Risikofaktoren auf das Progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben wurde in uni- und multivariaten Regressionsmodellen analysiert.

Die mittlere Operationszeit der CRC+HIPEC betrug 470 Minuten und es wurde eine Morbidität von 26% beobachtet, die bei 18% der Patienten eine Re-Operation innerhalb von 30 Tagen erforderlich machte. Die 30-Tages-Mortalität betrug 0%, die 90-Tages-Mortalität 1,2%. Das Progressionsfreie 5-Jahres-Überleben lag bei 32,1% und das mediane Progressionsfreie Überleben bei 16 Monaten. Die kumulative 5-Jahres-Überlebensrate betrug nach CRC+HIPEC 40,3% und das mediane Überleben 38 Monate. In der univariaten Analyse wurden ein PCI>10 ($p=0,05$) und eine vorherige Chemotherapie ($p=0,023$) als Risikofaktoren für ein schlechteres Progressionsfreies Überleben sowie ein PCI>10 ($p<0,001$) und ein siegelringzelliges Karzinom ($p=0,013$) als Risikofaktoren für ein schlechteres Gesamtüberleben identifiziert. In der multivariaten Analyse erwiesen sich die vorherige Chemotherapie ($p=0,029$) als Risikofaktor für ein schlechteres Progressionsfreies Überleben sowie ein PCI>10 ($p<0,001$), ein siegelringzelliges Karzinom ($p=0,05$) und eine vorherige Chemotherapie ($p=0,024$) als Risikofaktoren für ein schlechteres Gesamtüberleben.

Die CRC+HIPEC zeigte im untersuchten Kollektiv eine vertretbare Morbidität und Mortalität und kann damit in unserem Zentrum als sicheres Verfahren angesehen

werden. Vergleichbar mit den in der Literatur beschriebenen Daten führte die Kombination aus CRC+HIPEC bei Patienten mit Peritonealkarzinose unter den derzeitigen Selektionskriterien bei 32,1% der Patienten zu einem 5-Jahresüberleben ohne messbares Tumorrezidiv und damit definitionsgemäß zu einer Kuration.

7 Summary

The combination therapy of CRC+HIPEC for peritoneal carcinomatosis originating from colorectal carcinoma has been included in the current guidelines as an “optional” recommendation; implementation is recommended in the context of studies. Despite strict selection, disease recurrence occurs in a proportion of patients after CRC+HIPEC.

The aim of this study was to define potential risk factors for disease progression. In addition to patient-specific factors such as age and gender, tumor-specific factors such as residual tumor status after resection (CC-0 vs. CC-1/2/3), peritoneal carcinomatosis index, and underlying histology were investigated.

In total, data from 83 patients treated with CRC+HIPEC at Giessen University Hospital between 2007 and 2017 were retrospectively reviewed. To identify potential risk factors, progression-free survival was set as the main outcome parameter and overall survival as a secondary outcome parameter. The impact of risk factors described in the literature on progression-free survival and overall survival was analyzed in univariate and multivariate regression models.

The median operation time of CRC+HIPEC was 470 minutes and a morbidity rate of 26% was observed, requiring re-operation within 30 days in 18% of patients. The 30-day mortality was 0%, the 90-day mortality 1.2%. The 5-year progression-free survival was 32.1%, and the median progression-free survival was 16 months. Cumulative 5-year survival after CRC+HIPEC was 40.3% and median survival was 38 months. Univariate analysis identified PCI>10 ($p=0.05$) and prior chemotherapy ($p=0.023$) as risk factors for worse progression-free survival, and PCI>10 ($p<0.001$) and signet-ring cell carcinoma ($p=0.013$) as risk factors for worse overall survival. In multivariate analysis, prior chemotherapy ($p=0.029$) was found to be a risk factor for worse progression-free survival, and PCI>10 ($p<0.001$), signet-ring cell carcinoma ($p=0.05$), and prior chemotherapy ($p=0.024$) were risk factors for worse overall survival.

CRC+HIPEC showed acceptable morbidity and excellent mortality in the studied collective, and thus can be considered a safe procedure in the center. Comparable to the data described in the literature, the combination of CRC+HIPEC in patients with peritoneal carcinomatosis resulted in 5-year survival without measurable tumor recurrence in 32.1% of patients under the current selection criteria and thus, by definition, resulted in cure.

8 Abkürzungsverzeichnis

5-FU - 5-Fluoruracil

ACO - Assoziation Chirurgische Onkologie

ACO-ASSO - Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.

BDC - Berufsverband der Deutschen Chirurgen e.V.

CC(-Score) - Completeness of Cytoreduction(-Score)

CEA - Carcinoembryonales Antigen

CRC - Zytoreduktive Chirurgie

CT - Computertomographie

DD - Dünndarm

DFS - Disease Free Survival

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group

GTDS - Gießener Tumordokumentationssystem

HIPEC - Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie

KRK - Kolorektales Karzinom

LM - Lebermetastasen

M - Metastasen

N - Lymphknoten

NaCl - Natriumchlorid

OP - Operation

OS - Overall Survival/Gesamtüberleben

PC - Peritonealkarzinose

PCI - Peritoneal Cancer Index

PE - Pulmonale Embolie

PET-CT - Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie

PFS - Progressionsfreies Überleben

PPS - Peritoneum-Plasma-Schranke

PSMG - Peritoneal Surface Malignancy Group

RKI - Robert Koch-Institut

SRZ - Siegelringzellen

T - Tumor

TVT - Tiefe Venenthrombose

UICC - Union for International Cancer Control

UKGM - Universitätsklinikum Gießen und Marburg

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Peritoneal Cancer Index (nach Hoerbelt et al., 2014).....	5
Abbildung 2: CC-Score (nach Hoerbelt et al., 2014).....	9
Abbildung 3: Altersverteilung.....	26
Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben der Kohorte	34
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens für männliches vs. weibliches Geschlecht (univariat)	36
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens für $PCI \leq 10$ vs. $PCI > 10$ (univariat)	36
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens für Vorherige Chemotherapie vs. keine Vorherige Chemotherapie (univariat).....	37
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens für $PCI \leq 10$ vs. $PCI > 10$ (multivariat).....	38
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens für Vorherige Chemotherapie vs. keine Vorherige Chemotherapie (multivariat)	38
Abbildung 10: Gesamtüberleben der Kohorte.....	39
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für $PCI \leq 10$ vs. $PCI > 10$ (univariat)	41
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für positive Lymphknoten vs. negative Lymphknoten (univariat).....	41
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für Siegelringzellen vs. keine Siegelringzellen (univariat)	42
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für $PCI \leq 10$ vs. $PCI > 10$ (multivariat)	43
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für Siegelringzellen vs. keine Siegelringzellen (multivariat)	44
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für Vorherige Chemotherapie vs. keine Vorherige Chemotherapie (multivariat)	45

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumordaten	28
Tabelle 2: Therapiedaten.....	30
Tabelle 3: Follow-Up-Daten	33
Tabelle 4: Univariate Cox-Regressionsanalyse für das Progressionsfreie Überleben .	35
Tabelle 5: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für das Progressionsfreie Überleben	38
Tabelle 6: Univariate Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben.....	40
Tabelle 7: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben	43

11 Literaturverzeichnis/Quellenangaben

Arbeitsgruppe Peritoneale Malignome der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO). (2013). *Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit peritonealen Neoplasmen mittels zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie in Österreich*. <https://www.aco-asso.at/arbeitsgruppen/ag-peritoneale-malignome/leitlinie-zur-behandlung-von-patienten-mit-peritonealen-neoplasmen-mittels-zytoreduktiver-chirurgie-und-hyperthermer-intraperitonealer-chemotherapie-in-oesterreich/> [Abrufdatum: 13.06.2021]

Barlogie, B., Corry, P. M., & Drewinko, B. (1980). In Vitro Thermochemotherapy of Human Colon Cancer Cells with cis-Dichlorodiammineplatinum(II) and Mitomycin C. *Cancer Research*, 40(4), 1165–1168.

Baumgartner, J. M., Tobin, L., Heavey, S. F., Kelly, K. J., Roeland, E. J., & Lowy, A. M. (2015). Predictors of Progression in High-Grade Appendiceal or Colorectal Peritoneal Carcinomatosis After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*, 22(5), 1716–1721. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3985-y>

Cao, C., Yan, T. D., Black, D., & Morris, D. L. (2009). A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Annals of Surgical Oncology*, 16(8), 2152–2165. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0487-4>

Cashin, P. H., Dranichnikov, F., & Mahteme, H. (2014). Cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy treatment of colorectal peritoneal metastases: Cohort analysis of high volume disease and cure rate. *Journal of Surgical Oncology*, 110(2), 203–206. <https://doi.org/10.1002/jso.23610>

Cavaliere, F., di Filippo, F., Botti, C., Cosimelli, M., Giannarelli, D., Aloe, L., Arcuri, E., Aromatario, C., Consolo, S., Callopoli, A., Laurenzi, L., Tedesco, M., di Angelo, P., Giunta, S., & Cavaliere, R. (2000). Peritonectomy and hyperthermic antituberculous perfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *European Journal of Surgical Oncology*, 26(5), 486–491. <https://doi.org/10.1053/ejso.1999.0927>

Cavaliere, R. (1967). Selective heat sensitivity of cancer cells - Biochemical and Clinical Studies. *Cancer*, 20(9), 1351–1381.

- Ceelen, W., van Nieuwenhove, Y., Putte, D. vande, & Pattyn, P. (2014). Neoadjuvant chemotherapy with bevacizumab may improve outcome after cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) for colorectal carcinomatosis. *Annals of Surgical Oncology*, 21(9), 3023–3028. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3713-7>
- Chen, J. C., Beal, E. W., Hays, J., Pawlik, T. M., Abdel-Misih, S., & Cloyd, J. M. (2020). Outcomes of neoadjuvant chemotherapy before CRS-HIPEC for patients with appendiceal cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 122(3), 388–398. <https://doi.org/10.1002/jso.25967>
- Chua, T. C., Al-Alem, I., Saxena, A., Liauw, W., & Morris, D. L. (2011). Surgical cytoreduction and survival in appendiceal cancer peritoneal carcinomatosis: An evaluation of 46 consecutive patients. *Annals of Surgical Oncology*, 18(6), 1540–1546. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1714-3>
- Chua, T. C., Pelz, J. O. W., Kerscher, A., Morris, D. L., & Esquivel, J. (2009). Critical analysis of 33 patients with peritoneal carcinomatosis secondary to colorectal and appendiceal signet ring cell carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 16(10), 2765–2770. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0536-z>
- Chua, T. C., Yan, T. D., Saxena, A., & Morris, D. L. (2009). Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: A systematic review of morbidity and mortality. *Annals of Surgery*, 249(6), 900–907. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181a45d86>
- Compton, C., Fenoglio-Preiser, C. M., Pettigrew, N., & Fielding, L. P. (2000). American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer*, 88(7), 1739–1757. <https://doi.org/10.4135/9781483345758.n34>
- Consorti, F., Lorenzotti, A., Midiri, G., & di Paola, M. (2000). Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: A prospective case-control study. *Journal of Surgical Oncology*, 73(2), 70–74. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9098\(200002\)73:2<70::AID-JSO3>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9098(200002)73:2<70::AID-JSO3>3.0.CO;2-J)
- Crucitti, F., Sofo, L., Doglietto, G. B., Bellantone, R., Ratto, C., Bossola, M., & Crucitti, A. (1991). Prognostic factors in colorectal cancer: Current status and new trends.

Journal of Surgical Oncology, 48(2 S), 76–82.
<https://doi.org/10.1002/jso.2930480518>

da Silva, R. G., & Sugarbaker, P. (2006). Analysis of Prognostic Factors in Seventy Patients Having a Complete Cytoreduction plus Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Carcinomatosis from Colorectal Cancer. *Journal of the American College of Surgeons*, 203(6), 878–886.
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.08.024>

de Cuba, E. M. V., Kwakman, R., Knol, D. L., Bonjer, H. J., Meijer, G. A., & te Velde, E. A. (2013). Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastases combined with curative treatment of colorectal liver metastases. Systematic review of all literature and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treatment Reviews*, 39(4), 321–327. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.11.003>

Elias, D. (2010). Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Retrospective analysis of 523 patients from a multicentric french study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(1), 63–68.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9285>

Elias, D., Bonnay, M., Puizillou, J. M., Antoun, S., Demirdjian, S., el Otmany, A., Pignon, J. P., Drouard-Troalen, L., Ouellet, J. F., & Ducreux, M. (2002). Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: Pharmacokinetics and tissue distribution. *Annals of Oncology*, 13(2), 267–272. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf019>

Elias, D., Honoré, C., Dumont, F., Ducreux, M., Boige, V., Malka, D., Burtin, P., Dromain, C., & Goéré, D. (2011). Results of systematic second-look surgery plus hipec in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Annals of Surgery*, 254(2), 289–293.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31822638f6>

Elias, D., Lefevre, H., Chevalier, J., Brouquet, A., & Classe, J. (2009). Complete Cytoreductive Surgery Plus Intraperitoneal Chemohyperthermia With Oxaliplatin for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL*, 27(5), 681–685.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.7160>

Elias, D., Mariani, A., Cloutier, A. S., Blot, F., Goéré, D., Dumont, F., Honoré, C., Billard, V., Dartigues, P., & Ducreux, M. (2014). Modified selection criteria for complete

cytoreductive surgery plus HIPEC based on peritoneal cancer index and small bowel involvement for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *European Journal of Surgical Oncology*, 40(11), 1467–1473. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.06.006>

Esquivel, J., Chua, T. C., Stojadinovic, A., Melero, J. T., Levine, E. A., Gutman, M., Howard, R., Piso, P., Nissan, A., Gomez-Portilla, A., Gonzalez-Bayon, L., Gonzalez-Moreno, S., Shen, P., Stewart, J. H., Sugarbaker, P. H., Barone, R. M., Hoefler, R., Morris, D. L., Sardi, A., & Sticca, R. P. (2010). Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: A multi-institutional study. *Journal of Surgical Oncology*, 102(6), 565–570. <https://doi.org/10.1002/jso.21601>

Esquivel, J., Sticca, R., Sugarbaker, P., Levine, E., Yan, T. D., Alexander, R., Baratti, D., Bartlett, D., Barone, R., Barrios, P., Bieligg, S., Chang, C. K., Chu, F., Chu, Q., Daniel, S., Deraco, M., Elias, D., Flynn, R., Foster, J., ... Sebbag, G. (2007). Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Peritoneal Surface Malignancies of Colonic Origin: A Consensus Statement. *Annals of Surgical Oncology*, 14(1), 128–133. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9185-7>

Faron, M., Macovei, R., Goéré, D., Honoré, C., Benhaim, L., & Elias, D. (2016). Linear Relationship of Peritoneal Cancer Index and Survival in Patients with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 23(1), 114–119. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4627-8>

Franko, J., Ibrahim, Z., Gusani, N. J., Holtzman, M. P., & Bartlett, D. L. (2010). Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion Versus Systemic Chemotherapy Alone for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Cancer*, 3756–3762. <https://doi.org/10.1002/cncr.25116>

Frøysnes, I. S., Larsen, S. G., Spasojevic, M., Dueland, S., & Flatmark, K. (2016). Complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastasis in Norway: Prognostic factors and oncologic outcome in a national patient cohort. *Journal of Surgical Oncology*, 114(2), 222–227. <https://doi.org/10.1002/jso.24290>

Glehen, O., Kwiatkowski, F., Sugarbaker, P. H., Elias, D., Levine, E. A., de Simone, M., Barone, R., Yonemura, Y., Cavaliere, F., Quenet, F., Gutman, M., Tentes, A. A. K., Lorimier, G., Bernard, J. L., Bereder, J. M., Porcheron, J., Gomez-Portilla, A., Shen,

- P., Deraco, M., ... Gilly, F. N. (2004a). Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for the Management of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: A Multi-Institutional Study. *Journal of Clinical Oncology*, 22(16), 3284–3292. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.10.012>
- Glehen, O., Kwiatkowski, F., Sugarbaker, P. H., Elias, D., Levine, E. A., de Simone, M., Barone, R., Yonemura, Y., Cavaliere, F., Quenet, F., Gutman, M., Tentes, A. A. K., Lorimier, G., Bernard, J. L., Bereder, J. M., Porcheron, J., Gomez-Portilla, A., Shen, P., Deraco, M., ... Gilly, F. N. (2004b). Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for the Management of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: A Multi-Institutional Study. *Journal of Clinical Oncology*, 22(16), 3284–3292. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.10.012>
- Glockzin, G., Ghali, N., Lang, S. A., Agha, A., Schlitt, H. J., & Piso, P. (2007). Peritonealkarzinose: Chirurgische Behandlungsmöglichkeiten Einschließlich Hyperthermer Intraperitonealer Chemotherapie. *Chirurg*, 78(12), 1100. <https://doi.org/10.1007/s00104-007-1419-0>
- Glockzin, G., Schlitt, H. J., & Piso, P. (2009). Peritoneal carcinomatosis : patients selection , perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology*. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-7-5>
- Glockzin, G., Zeman, F., Croner, R. S., Königsrainer, A., Pelz, J., Ströhlein, M. A., Rau, B., Arnold, D., Koller, M., Schlitt, H. J., & Piso, P. (2018a). Perioperative Systemic Chemotherapy, Cytoreductive Surgery, and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Colorectal Peritoneal Metastasis: Results of the Prospective Multicenter Phase 2 COMBATAC Trial. *Clinical Colorectal Cancer*, 17(4), 285–296. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.07.011>
- Glockzin, G., Zeman, F., Croner, R. S., Königsrainer, A., Pelz, J., Ströhlein, M. A., Rau, B., Arnold, D., Koller, M., Schlitt, H. J., & Piso, P. (2018b). Perioperative Systemic Chemotherapy, Cytoreductive Surgery, and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Colorectal Peritoneal Metastasis: Results of the Prospective Multicenter Phase 2 COMBATAC Trial. *Clinical Colorectal Cancer*, 17(4), 285–296. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.07.011>
- Goéré, D., Glehen, O., Quenet, F., Guilloit, J.-M., Bereder, J.-M., Lorimier, G., Thibaudeau, E., Ghouti, L., Pinto, A., Tuech, J.-J., Kianmanesh, R., Carretier, M., Marchal, F., Arvieux, C., Brigand, C., Meeus, P., Rat, P., Durand-Fontanier, S.,

- Mariani, P., ... Elias, D. (2020). Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *The Lancet. Oncology*, 21(9), 1147–1154. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30322-3)
- Goéré, D., Souadka, A., Faron, M., Cloutier, A. S., Viana, B., Honoré, C., Dumont, F., & Elias, D. (2015). Extent of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis: Attempt to Define a Threshold Above Which HIPEC Does Not Offer Survival Benefit: A Comparative Study. *Annals of Surgical Oncology*, 22(9), 2958–2964. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4387-5>
- González-Moreno, S. (2010). Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2(2), 68. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i2.68>
- Green, J. B., Timmcke, A. E., Mitchell, W. T., Hicks, T. C., Gathright, J. B., & Ray, J. E. (1993). Mucinous carcinoma—Just another colon cancer? *Diseases of the Colon & Rectum*, 36(1), 49–54. <https://doi.org/10.1007/BF02050301>
- Hirschburger, M., Hecker A., Schwandner T., Padberg W. (2013). Zytoreduktive Chirurgie und Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC). In: Aigner, K. R., Stephens, F. O., Vogl, T. J., Padberg, W. (Hg.): *Regionale Therapie maligner Tumoren*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 165–185.
- Hoerbelt, R., Griessemer, A., Gehron, J., Padberg, W. (2014). *HIPEC-Verfahren bei der Behandlung der Peritonealkarzinose- Standortbestimmung, aktuelle Datenlage*. <https://www.bdc.de/hipec-verfahren-bei-der-behandlung-der-peritonealkarzinose-standortbestimmung-aktuelle-datenlage/> [Abrufdatum: 13.06.2021]
- Huang, C. Q., Min, Y., Wang, S. Y., Yang, X. J., Liu, Y., Xiong, B., Yonemura, Y., & Li, Y. (2017). Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of current evidence. *Oncotarget*, 8(33), 55657–55683. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17497>
- Hugen, N., Van de Velde, C. J. H., De Wilt, J. H. W., & Nagtegaal, I. D. (2014). Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Annals of Oncology*, 25(3), 651–657. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt591>

- Hynstrom, J. R., Hu, C. Y., Xing, Y., You, Y. N., Feig, B. W., Skibber, J. M., Rodriguez-Bigas, M. A., Cormier, J. N., & Chang, G. J. (2012). Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: Analysis from the National Cancer Data Base. *Annals of Surgical Oncology*, *19*(9), 2814–2821. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2321-7>
- Iversen, L. H., Rasmussen, P. C., & Laurberg, S. (2013). Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *British Journal of Surgery*, *100*(2), 285–292. <https://doi.org/10.1002/bjs.8908>
- Jacquet, P., Stephens, A. D., Ettinghausen, S. E., Dalton, R. R., & Steves, M. A. (1996). Analysis of Morbidity and Mortality in 60 Patients with Peritoneal Carcinomatosis Treated by Cytoreductive Surgery and Heated Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy. *Cancer*, *77*(12), 2622–2629.
- Jayakrishnan, T. T., Zacharias, A. J., Sharma, A., Pappas, S. G., Gamblin, T. C., & Turaga, K. K. (2014). Role of laparoscopy in patients with peritoneal metastases considered for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World Journal of Surgical Oncology*, *12*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-270>
- Jayne, D. G., Fook, S., & Loi, C. (2002). Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *British Journal of Surgery*, *89*(3), 1545–1550.
- Jimenez, W., Sardi, A., Nieroda, C., Sittig, M., Milovanov, V., Nunez, M., Aydin, N., & Gushchin, V. (2014). Predictive and Prognostic Survival Factors in Peritoneal Carcinomatosis from Appendiceal Cancer After Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*, *21*(13), 4218–4225. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3869-1>
- Koh, J. L., Yan, T. D., Glenn, D., & Morris, D. L. (2009). Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Annals of Surgical Oncology*, *16*(2), 327–333. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0234-2>
- Kusumoto, T., Holden, S. A., Ara, G., & Teicher, B. A. (1995). Hyperthermia and platinum complexes: Time between treatments and synergy in vitro and in vivo. *International Journal of Hyperthermia*, *11*(4), 575–586. <https://doi.org/10.3109/02656739509022491>

- Kwakman, R., Schrama, A. M., van Olmen, J. P., Otten, R. H., de Lange-De Klerk, E. S., de Cuba, E. M., Kazemier, G., & te Velde, E. A. (2016). Clinicopathological parameters in patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer metastases a meta-analysis. *Annals of Surgery*, 263(6), 1102–1111. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001593>
- Leebmann, H., & Piso, P. (2019a). 30 Peritonealkarzinose. *Manual Der Koloproktologie, Band 2*, 191–198. <https://doi.org/10.1515/9783110614589-030>
- Leebmann, H., & Piso, P. (2019b). Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Der Chirurg*, 90(7), 593–604. <https://doi.org/10.1007/s00104-019-0982-5>
- Leiting, J. L., Cloyd, J. M., Ahmed, A., Fournier, K., Lee, A. J., Dessureault, S., Felder, S., Veerapong, J., Baumgartner, J. M., Clarke, C., Mogal, H., Staley, C. A., Zaidi, M. Y., Patel, S. H., Ahmad, S. A., Hendrix, R. J., Lambert, L., Abbott, D. E., Pokrzywa, C., ... Grotz, T. E. (2020). Comparison of open and closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Results from the United States hyperthermic intraperitoneal chemotherapy collaborative. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 12(7), 756–767. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i7.756>
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2019). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. *AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL*, 1–328. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [Abrufdatum: 08.07.2021]
- Lemmens, V. E., Klaver, Y. L., Verwaal, V. J., Rutten, H. J., Coebergh, J. W. W., & de Hingh, I. H. (2011). Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: A population-based study. *International Journal of Cancer*, 128(11), 2717–2725. <https://doi.org/10.1002/ijc.25596>
- Maggiori, L., & Elias, D. (2010). Curative treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis: Current status and future trends. *European Journal of Surgical Oncology*, 36(7), 599–603. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2010.05.007>
- Matsuda, K., Hotta, T., Takifuji, K., Kobayashi, Y., Tsuji, T., Nagai, Y., Horiuchi, T., & Yamaue, H. (2011). Lymph nodes ratio is associated with the survival of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *American Surgeon*, 77(5), 602–607. <https://doi.org/10.1177/000313481107700521>

- Mayanagi, S., Kashiwabara, K., Honda, M., Oba, K., Aoyama, T., Kanda, M., Maeda, H., Hamada, C., Sadahiro, S., Sakamoto, J., Saji, S., & Yoshikawa, T. (2018). Risk factors for peritoneal recurrence in stage II to III colon cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*, 61(7), 803–808. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001002>
- Mizushima, T., Nomura, M., Fujii, M., Akamatsu, H., Mizuno, H., Tominaga, H., Hasegawa, J., Nakajima, K., Yasumasa, K., Yoshikawa, M., & Nishida, T. (2010). Primary colorectal signet-ring cell carcinoma: Clinicopathological features and postoperative survival. *Surgery Today*, 40(3), 234–238. <https://doi.org/10.1007/s00595-009-4057-y>
- Mostafa, A., Ismail, Y. M., Hussien, A., Debaky, Y., Ahmed, I. S., Wahba, H. S., & Moneer, M. (2018). Journal of the Egyptian National Cancer Institute Peritoneal carcinomatosis in colorectal cancer: Defining predictive factors for successful cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – A pilot study. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 30(4), 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2018.10.004>
- Narasimhan, V., Tan, S., Kong, J., Pham, T., Michael, M., Ramsay, R., Warriar, S., & Heriot, A. (2020). Prognostic factors influencing survival in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Disease*, 22(11), 1482–1495. <https://doi.org/10.1111/codi.15003>
- Negri, F. v., Wotherspoon, A., Cunningham, D., Norman, A. R., Chong, G., & Ross, P. J. (2005). Mucinous histology predicts for reduced fluorouracil responsiveness and survival in advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 16(8), 1305–1310. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi244>
- Newland, R. C., Dent, O. F., Lyttle, M. N. B., Chapuis, P. H., & Bokey, E. L. (1994). Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer*, 73(8), 2076–2082. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940415\)73:8<2076::AID-CNCR2820730811>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940415)73:8<2076::AID-CNCR2820730811>3.0.CO;2-6)
- Nissan, A., Guillem, J. G., Paty, P. B., Wong, W. D., & Cohen, A. M. (1999). Signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum: A matched control study. *Diseases of the Colon and Rectum*, 42(9), 1176–1180. <https://doi.org/10.1007/BF02238570>

- Nozoe, T., Anai, H., Nasu, S., & Sugimachi, K. (2000). Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Journal of Surgical Oncology*, 75(2), 103–107. [https://doi.org/10.1002/1096-9098\(200010\)75:2<103::AID-JSO6>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1096-9098(200010)75:2<103::AID-JSO6>3.0.CO;2-C)
- Organgruppe Peritoneum der Assoziation Chirurgische Onkologie ACO. (2019). *Statement der Organgruppe Peritoneum der Assoziation Chirurgische Onkologie ACO bezüglich der Prodigé 7 Studie beim KRK*. http://aco-chirurgie.de/wp-content/uploads/2019/01/Prodige-7-Studie-Statement-revidiert_final.pdf
- Pasqual, E. M., Bertozzi, S., Bacchetti, S., Londero, A. P., Basso, S. M. M., Santeufemia, D. A., Re, G. Lo, & Lumachi, F. (2014). Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery. *Anticancer Research*, 34(5), 2363–2368.
- Pelz, J. O. W., Stojadinovic, A., Nissan, A., Hohenberger, W., & Esquivel, J. (2009). Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *Journal of Surgical Oncology*, 99(1), 9–15. <https://doi.org/10.1002/jso.21169>
- Piso, P., & Arnold, D. (2011). Multimodal Treatment Approaches for Peritoneal Carcinosis in Colorectal Cancer. *Deutsches Aerzteblatt Online*, 108(4), 802–809. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0802>
- Piso, P., & Glockzin, G. (2020). Regionale Verfahren bei peritonealer Metastasierung: CRS, HIPEC und PIPAC. *Im Fokus Onkologie*, 23(5), 15–19.
- Piso, P., Heiss, A., & Schlag, P. M. (2008). *Primäre und sekundäre peritoneale Tumoren*. 297–314.
- Piso, P., Nedelcut, S. D., Rau, B., Königsrainer, A., Glockzin, G., Ströhlein, M. A., Hörbelt, R., & Pelz, J. (2019). Morbidity and Mortality Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Data from the DGAV StuDoQ Registry with 2149 Consecutive Patients. *Annals of Surgical Oncology*, 26(1), 148–154. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6992-6>
- Piso, P., Stierstorfer, K., Gerken, M., & Klinkhammer-Schalke, M. (2018). Benefit of cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with isolated peritoneal metastases from colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*, 33(11), 1559–1567. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3146-z>

- Prabhu, A., Brandl, A., Wakama, S., Sako, S., Ishibashi, H., Mizumoto, A., Takao, N., Noguchi, K., Motoi, S., Ichinose, M., Liu, Y., & Yonemura, Y. (2020). Retrospective analysis of patients with signet ring subtype of colorectal cancer with peritoneal metastasis treated with CRS & HIPEC. *Cancers*, *12*(9), 1–12. <https://doi.org/10.3390/cancers12092536>
- Quénet, F., Elias, D., Roca, L., Goéré, D., Ghouti, L., Pocard, M., Facy, O., Arvieux, C., Lorimier, G., Pezet, D., Marchal, F., Loi, V., Meeus, P., Juzyna, B., de Forges, H., Paineau, J., & Glehen, O. (2021). Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, *22*(2), 256–266. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30599-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30599-4)
- Quere, P., Facy, O., Manfredi, S., Jooste, V., Faivre, J., Lepage, C., & Bouvier, A. M. (2015). Epidemiology, management, and survival of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A population-based study. *Diseases of the Colon and Rectum*, *58*(8), 743–752. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000412>
- Ravn, S., Heide-Jørgensen, U., Christiansen, C. F., Verwaal, V. J., Hagemann-Madsen, R. H., & Iversen, L. H. (2020). Overall risk and risk factors for metachronous peritoneal metastasis after colorectal cancer surgery: a nationwide cohort study. *BJS Open*, *4*(2), 284–292. <https://doi.org/10.1002/bjs5.50247>
- Rivard, J. D., McConnell, Y. J., Temple, W. J., & Mack, L. A. (2014). Cytoreduction and heated intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: Are we excluding patients who may benefit? *Journal of Surgical Oncology*, *109*(2), 104–109. <https://doi.org/10.1002/jso.23446>
- Rivard, J. D., Temple, W. J., McConnell, Y. J., Sultan, H., & Mack, L. A. (2014). Preoperative computed tomography does not predict resectability in peritoneal carcinomatosis. *American Journal of Surgery*, *207*(5), 760–765. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.12.024>
- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). (2019). *Krebs in Deutschland für 2015 / 2016*.
- Roviello, F., Marrelli, D., Neri, A., Cerretani, D., de Manzoni, G., Pedrazzani, C., Cioppa, T., Nastri, G., Giorgi, G., & Pinto, E. (2006). Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP):

Postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World Journal of Surgery*, 30(11), 2033–2040. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0038-0>

Sadeghi, B., Arvieux, C., Glehen, O., Beaujard, A. C., Rivoire, M., Baulieux, J., Fontaumard, E., Brachet, A., Caillot, J. L., Faure, J. L., Porcheron, J., Peix, J. L., François, Y., Vignal, J., & Gilly, F. N. (2000). Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: Results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*, 88(2), 358–363. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000115\)88:2<358::AID-CNCR16>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000115)88:2<358::AID-CNCR16>3.0.CO;2-O)

Sampson, J. A. (1931). Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 24(4), 633. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(32\)90592-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(32)90592-4)

Secco, G. B., Fardelli, R., Campora, E., Lapertosa, G., Gentile, R., Zoli, S., & Prior, C. (1994). Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum. *Oncology*, 51(1), 30–34. <https://doi.org/10.1159/000227306>

Segelman, J., Granath, F., Holm, T., MacHado, M., Mahteme, H., & Martling, A. (2012). Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *British Journal of Surgery*, 99(5), 699–705. <https://doi.org/10.1002/bjs.8679>

Shen, P., Hawksworth, J., Lovato, J., Loggie, B. W., Geisinger, K. R., Fleming, R. A., & Levine, E. A. (2004). Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 11(2), 178–186. <https://doi.org/10.1245/ASO.2004.05.009>

Sjo, O. H., Berg, M., Merok, M. A., Kolberg, M., Svindland, A., Lothe, R. A., & Nesbakken, A. (2011). Peritoneal carcinomatosis of colon cancer origin: Highest incidence in women and in patients with right-sided tumors. *Journal of Surgical Oncology*, 104(7), 792–797. <https://doi.org/10.1002/jso.21959>

Smeenk, R. M., Verwaal, V. J., & Zoetmulder, F. A. N. (2007). Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *British Journal of Surgery*, 94, 1408–1414. <https://doi.org/10.1002/bjs.5863>

Sommariva, A., Zagonel, V., & Rossi, C. R. (2012). The role of laparoscopy in peritoneal surface malignancies selected for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Annals of Surgical Oncology*, 19(12), 3737–3744. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2465-5>

- Spiliotis, J., Kalles, V., Kyriazanos, I., Terra, A., Prodromidou, A., Raptis, A., Kopanakis, N., & Christopoulou, A. (2019). CRS and HIPEC in patients with peritoneal metastasis secondary to colorectal cancer: The small-bowel PCI score as a predictor of survival. *Pleura and Peritoneum*. <https://doi.org/10.1515/pp-2019-0018>
- Stephens, A. D., Alderman, R., Chang, D., Edwards, G. D., Esquivel, J., Sebbag, G., Steves, M. A., & Sugarbaker, P. H. (1999). Morbidity and Mortality Analysis of 200 Treatments With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy Using the Coliseum Technique. *Annals of Surgical Oncology*, 6(8), 790–796.
- Sticca, R. P., & Dach, B. W. (2003). Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 12(3), 689–701. [https://doi.org/10.1016/s1055-3207\(03\)00029-2](https://doi.org/10.1016/s1055-3207(03)00029-2)
- Ströhlein, M. A., Fox, V., & Heiss, M. M. (2017). Indikationen für das HIPEC- Verfahren. *Best Practice Onkologie*, 12(6), 248–260.
- Sugarbaker, P. (1989). *Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer - PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2669141/>
- Sugarbaker, P. (1995). Peritonectomy Procedures. In *ANNALS OF SURGERY* (Vol. 221, Issue 1).
- Sugarbaker, P. (1996). Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. *Cancer Treatment and Research*, 82, 79–100. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1247-5_6
- Sugarbaker P. (1999). Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 384(6), 576–587. <https://doi.org/10.1007/s004230050246>
- Sugarbaker, P. (2005). Surgical management of carcinomatosis from colorectal cancer. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 18(3), 190–203. <https://doi.org/10.1055/s-2005-916280>
- Sugarbaker, P. (2010). Pharmacologic rationale for treatments of peritoneal surface malignancy from colorectal cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2(1), 19. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i1.19>

- Sugarbaker, P., Chang, D., & Koslowe, P. (1995). Prognostic features for peritoneal carcinomatosis in colorectal and appendiceal cancer patients when treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treatment and Research*, 81(2), 89–104. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1245-1_9
- Sugarbaker, P., Mora, J. T., Carmignani, P., Stuart, O. A., & Yoo, D. (2005). Update on Chemotherapeutic Agents Utilized for Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy. *The Oncologist*, 10(2), 112–122. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-2-112>
- Terzi, C., Arslan, N. C., & Canda, A. E. (2014). Peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal tumors: Where are we now? *World Journal of Gastroenterology*, 20(39), 14371–14380. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14371>
- Umpleby, H. C., Ranson, D. L., & Williamson, R. C. N. (1985). Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. *British Journal of Surgery*, 72(9), 715–718. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800720915>
- van Gestel, Y. R. B. M., Thomassen, I., Lemmens, V. E. P. P., Pruijt, J. F. M., van Herk-Sukel, M. P. P., Rutten, H. J. T., Creemers, G. J., & de Hingh, I. H. J. T. (2014). Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 40(8), 963–969. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.10.001>
- van Oudheusden, T. R., Braam, H. J., Nienhuijs, S. W., Wiezer, M. J., van Ramshorst, B., Luyer, P., & de Hingh, I. H. J. T. (2015). Poor outcome after cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal carcinomatosis with signet ring cell histology. *Journal of Surgical Oncology*, 111(2), 237–242. <https://doi.org/10.1002/jso.23784>
- van Sweringen, H. L., Hanseman, D. J., Ahmad, S. A., Edwards, M. J., & Sussman, J. J. (2012). Predictors of survival in patients with high-grade peritoneal metastases undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Surgery (United States)*, 152(4), 617–625. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.07.027>
- Verwaal, V. J., van Ruth, S., de Bree, E., van Slooten, G. W., van Tinteren, H., Boot, H., & Zoetmulder, F. A. N. (2003). Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21(20), 3737–3743. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.187>

- Verwaal, V. J., van Ruth, S., Witkamp, A., Boot, H., van Slooten, G., & Zoetmulder, F. A. N. (2005). Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Annals of Surgical Oncology*, *12*(1), 65–71. <https://doi.org/10.1007/s10434-004-1167-z>
- Winder, T., & Lenz, H.-J. (2010). Mucinous Adenocarcinomas with Intra-Abdominal Dissemination: A Review of Current Therapy. *The Oncologist*, *15*(8), 836–844. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0227>
- Winer, J., Zenati, M., Ramalingam, L., Jones, H., Zureikat, A., Holtzman, M., Lee, K., Ahrendt, S., Pingpank, J., Zeh, H. J., Bartlett, D. L., & Choudry, H. A. (2014). Impact of aggressive histology and location of primary tumor on the efficacy of surgical therapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Annals of Surgical Oncology*, *21*(5), 1456–1462. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3328-4>
- Yan, T. D., Mbbs, M., Links, M., Fransi, S., Jacques, T., Black, D., Mstat, D., Saunders, V., & Morris, D. L. (2007). Learning Curve for Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy — A Journey to Becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Annals of Surgical Oncology*, *14*(8), 2270–2280. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9406-8>
- Yan, T. D., Morris, D. L., Shigeki, K., Dario, B., & Marcello, D. (2008). Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Expert consensus statement. *Journal of Surgical Oncology*, *98*(4), 224–227. <https://doi.org/10.1002/jso.21069>
- Yonemura, Y., Canbay, E., & Ishibashi, H. (2013). Prognostic factors of peritoneal metastases from colorectal cancer following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. *The Scientific World Journal*, *2013*. <https://doi.org/10.1155/2013/978394>
- Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. (2019). *Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorkategorien an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)*. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html [Abrufdatum: 10.07.2021]
- Zhang, X., Wu, Q., Wei, M., Deng, X., Gu, C., & Wang, Z. (2020). Oxaliplatin versus mitomycin C in HIPEC for peritoneal metastasis from colorectal cancer: a

systematic review and meta-analysis of comparative studies. *International Journal of Colorectal Disease*, 35(10), 1831–1839. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03702-y>

12 Anhang

Nutzungsgenehmigung

Hiermit gewährt der Inhaber der Rechte an der Abbildung „Peritoneal Cancer Index [modifiziert nach Sugarbaker 1995], B: Completeness of Cytoreduction Score“, PD Dr. med. Rüdiger Hörbelt, dem Doktoranden Felix Rudolf Lippert die Nutzung ebendieser Abbildung in der vorliegenden Dissertation. Die Abbildung wurde veröffentlicht am 01.09.2014 auf der Internetseite des Berufsverbands Deutscher Chirurgen in dem Artikel „HIPEC-Verfahren bei der Behandlung der Peritonealkarzinose- Standortbestimmung, aktuelle Datenlage“.

Gießen, den 12.07.2023

Unterschrift

13 Publikationsverzeichnis

14 Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Ort/Datum

Unterschrift