

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Pompiliu Piso

CHIRURGIE

*Retrospektive Analyse von Morbiditäts- und Mortalitätsfaktoren im Rahmen von zytoreduktiver
Chirurgie (CRS) und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) bei Patienten mit
Peritonealkarzinose*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Max Limmer

2013

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Pompiliu Piso

CHIRURGIE

*Retrospektive Analyse von Morbiditäts- und Mortalitätsfaktoren im Rahmen von zytoreduktiver
Chirurgie (CRS) und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) bei Patienten mit
Peritonealkarzinose*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Max Limmer

2013

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Pompiliu Piso

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Bernd Füchtmeier

Tag der mündlichen Prüfung: 15.07.2013

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

1. Pathogenese der Peritonealkarzinose
2. Tumorentitäten
3. Therapie der Peritonealkarzinose
4. Zytoreduktive Chirurgie und HIPEC
5. Klassifikationssysteme
6. Parietale und viszerale Peritonektomie
7. Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
8. Morbidität und Mortalität
9. Probleme der perioperativen Morbiditätserfassung
10. Literaturüberblick
11. Zielsetzung dieser Studie

II. Patienten & Methoden

1. Patienten
2. Methoden
3. Statistische Auswertung
4. Literaturrecherche

III. Ergebnisse

1. Patientenkollektiv
2. Operative Daten
 - 2.1 Durchgeführte Prozeduren
 - 2.2 Perioperative Morbidität im Detail: Unerwünschte Ereignisse
3. Perioperative Morbidität und Mortalität – univariate Analyse
 - 3.1 Morbidität und ASA Score

- 3.2 Morbidität und Voroperationen
- 3.3 Morbidität und Body Mass Index
- 3.4 Morbidität und Anzahl der durchgeführten Prozeduren
- 3.5 Morbidität und Blutverlust
- 3.6 Morbidität und OP-Zeit
- 3.7 Morbidität und HIPEC

IV. Diskussion

- 1. Vergleichbarkeit der Patientenkollektive
- 2. Einflussfaktoren postoperativer Komplikationen
 - 2.1 ASA
 - 2.2 BMI
 - 2.3 Voroperationen
 - 2.4 OP-Dauer
 - 2.5 Intraoperativer Blutverlust
 - 2.6 Operative Prozeduren
 - 2.7 Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
- 3. Morbidität und Mortalität nach CRS und HIPEC
- 4. Vergleich mit anderen viszeralchirurgischen Eingriffen
- 5. Toxizität systemischer Chemotherapie
- 6. Lernkurve

V. Zusammenfassung

VI. Anhang

- 1. Abbildungsverzeichnis
- 2. Tabellenverzeichnis
- 3. Abkürzungsverzeichnis
- 4. Literaturverzeichnis
- 5. Erklärungen

5.1. Ehrenwörtliche Erklärung

5.2. Erklärung zu Anregung und Überwachung der Dissertation

6. Danksagung

7. Lebenslauf

I. Einleitung

Die meisten Malignome weisen die Tendenz auf im Laufe der Erkrankung Metastasen zu bilden, der daraus resultierende Multiorganbefall stellt eine vitale Bedrohung des Organismus dar. Es existieren verschiedene Mechanismen: Neben der Absiedlung von Tochtergeschwülsten über den Blut- oder Lymphweg kann auch eine regionale Metastasierung stattfinden. Dies ist bei diversen gastrointestinalen, aber auch gynäkologischen oder primären Tumoren des Bauchraums der Fall: Es kommt zu einer Peritonealkarzinose, dem Befall des Bauchfells mit malignen Absiedlungen des jeweiligen Primärtumors mit schwerwiegenden Konsequenzen für den Organismus, da u.a. Organe durch Tumorinvasion oder Komprimierung in ihrer Funktion behindert werden können. Erst seit wenigen Jahren werden zunehmend effektive Therapieformen gegen dieses heterogene Krankheitsbild entwickelt. Während in der Vergangenheit fast ausschließlich die palliative systemische Chemotherapie als Therapieoption zur Verfügung stand, zeigt sich in jüngerer Zeit eine Tendenz zu offensiveren interdisziplinären Therapiestrategien. Hierzu gehört auch das additive Therapiekonzept der kompletten makroskopischen Zytoreduktion (CRS) mit anschließender hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC). Diese Verbindung aus vollständiger chirurgischer Resektion aller sichtbaren intraabdominellen Metastasen mit anschließender lokaler Chemotherapie kann bei geeigneten Patienten ein signifikant verlängertes Überleben bis hin zur kurativen Therapie erreichen. (Glockzin et al. 2009b)

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der perioperativen Morbidität und Mortalität bei der Behandlung einer Peritonealkarzinose mit Hilfe des kombinierten Therapieregimes, bestehend aus zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie. Ziel ist die Ermittlung und Interpretation von Einflussfaktoren auf die Komplikationsrate, um dadurch zukünftig zu einer Optimierung der Behandlung und Patientenselektion beizutragen.

Dazu wurden Daten von 91 konsekutiven Eingriffen an Patienten mit Peritonealkarzinose am Universitätsklinikum Regensburg im Zeitraum von Oktober 2004 bis Juli 2007 retrospektiv statistisch ausgewertet.

I.1. Pathogenese der Peritonealkarzinose

Das Peritoneum überzieht als Tunica serosa in unterschiedlichem Ausmaß sowohl die meisten intraabdominellen Organe (Peritoneum viszerale) als auch die Innenseite der Bauchdecke (Peritoneum parietale). Es entspricht also der innersten Schicht der Bauchhöhle. Seine Funktion besteht neben der räumlichen Abgrenzung der einzelnen Organe vor allem in der Herabsetzung der Reibung durch die Sekretion von Peritonealflüssigkeit. Dies ist z.B. bei der Magen-Darmpassage oder einer Schwangerschaft von besonderer Relevanz. Bei der Peritonealflüssigkeit handelt es sich um eine sterile, dem Blutplasma ähnliche Flüssigkeit, die in der Bauchhöhle in spezifischer Weise zirkuliert: Aufgrund diverser Faktoren wie der anatomischen Anordnung von Organen und der Mesenterien, der Peristaltik, des Einflusses der atembedingten Druckänderungen und der Schwerkraft ergibt sich grundsätzlich ein Hauptfluss Richtung Becken, der sich anschließend über die rechte Abdominalhälfte bis unter das Zwerchfell und von dort, den Kreislauf schließend, wieder nach kaudal bewegt. (Levy et al.; Ceelen, Bracke 2009)

Im Rahmen zahlreicher, meist maligner Tumorerkrankungen kann synchron oder metachron eine peritoneale Tumordissemination auftreten. Man unterscheidet die sehr seltene primäre Peritonealkarzinose, also die maligne Entartung des Peritoneums selbst, wie es z.B. beim serös-papillären Karzinom des Peritoneums oder beim diffusen malignen peritonealen Mesotheliom (DPMP) der Fall ist (Yan et al. 2009), von der sekundären Peritonealkarzinose, deren Pathogenese in den folgenden Abschnitten beschrieben wird.

Die Voraussetzung für die Entstehung einer sekundären Peritonealkarzinose ist ein Zugang der Tumorzellen zur Peritonealhöhle. Dies kann entweder durch eine Tumorausbreitung per continuitatem oder durch eine hämatogene bzw. lymphogene Metastasierung stattfinden. Letztere spielen bei der Pathogenese der Peritonealkarzinose primär vermutlich keine entscheidende Rolle. Sekundär können sich jedoch möglicherweise auch Tumorzellen, die

aus angeschnittenen Blut- und Lymphgefäßen im Resektionsbereich in den Bauchraum gelangen, am Peritoneum festsetzen. (Hansen et al. 1995; Ceelen, Bracke 2009)

Unabhängig davon, wie der Tumor Zugang zum Bauchfell erhält, steht am Anfang der Entwicklung einer Peritonealkarzinose wie bei jeder Metastasierung die Ablösung einzelner Tumorzellen vom Primärtumor. Die meisten soliden Tumoren weisen einen erhöhten interstitiellen Flüssigkeitsdruck auf, was die Spontanablösung von Tumorzellen begünstigt. (Ceelen, Bracke 2009) Gründe hierfür sind unter anderem die rasche Zellproliferation bei fehlender effektiver Lymphdrainage, (Hayashi et al. 2007) eine vermehrte Fibrosierung innerhalb des Tumors und dessen Verlust an Zelladhäsionsproteinen wie z.B. E-Cadherin. (Kokenyesi et al. 2003) Im Folgenden verteilen sich die in der Peritonealflüssigkeit befindlichen Tumorzellen und setzen sich auf dem Mesothel fest. Die dahinter stehenden Mechanismen sind unter anderem die Bildung der Mesothelzelle von Adhäsionsmolekülen wie z.B. VCAM-1, ICAM-1, PECAM-1 (Bittinger et al. 1996) sowie Interaktionen zwischen der mesothelialen Hyaluronhülle und dem häufig von Tumorzellen produzierten Transmembranprotein CD44. (Cannistra et al. 1993) Diese anhaftenden Tumorzellen besitzen die Fähigkeit, die Apoptose der darunterliegenden Mesothelzellen zu induzieren. Auf diese Weise gelangen sie in Kontakt zur extrazellulären Matrix und damit letztlich in submesotheliale Schichten. (Heath et al. 2004)

Nach einem chirurgischen Eingriff setzen die im Rahmen der zellulären Immunantwort vermehrt auftretenden Makrophagen desweiteren eine Reihe von Mediatoren frei, die das Tumorstadium im betroffenen Areal begünstigen und verstärken. Exemplarisch zu nennen wären TNF- α , Interleukin-6 oder EGF. (Ceelen, Bracke 2009)

I.2. Tumorentitäten

Wie in Kapitel I.1. beschrieben, geht man bei der Peritonealkarzinose – abgesehen von der primären Form - von einer lokalen Metastasierung aus, dementsprechend ist die weitgehende Beschränkung auf Organe, die sich im Bauchraum befinden oder diesem unmittelbar anliegen, gegeben.

Betrachtet man die malignen Abdominaltumoren, so stellt man fest, dass fast jede Entität auch zu einer Peritonealkarzinose führen kann: Dies gilt für Malignome des gesamten Gastrointestinaltrakts, der Leber, der Bauchspeicheldrüse sowie der Ovarien. Desweiteren existiert eine primäre Entartung des Peritoneums in Form eines Mesothelioms. Eine Sonderstellung nimmt das Pseudomyxoma peritonei (PMP) ein: Hierbei handelt es sich um ein Syndrom, welches durch das Vorhandensein gallertiger Massen im Bauchraum gekennzeichnet ist und ein weites Spektrum von der benignen diffusen peritonealen Adenomuzinose (DPAM) über die peritoneale muzinöse Karzinomatose vom intermediären Typ (PMCA-I) bis zur malignen Peritonealkarzinose (PMCA) beinhaltet. Ursächlich können hierfür sowohl histologisch benigne (z.B. eine rupturierte Appendixmukozele) als auch maligne (z.B. ein rupturiertes Appendixkarzinom) Geschehen sein. Entsprechend kann eine Einteilung in low- und high-grade PMP erfolgen, wobei auch bei benigner Genese (durch Organkomplikationen aufgrund der Schleimmassen) ohne Therapie ein langfristig letaler Verlauf zu erwarten ist. (Elias et al. 2008)

Einen Überblick über die Vielfalt einer Peritonealkarzinose zugrunde liegender Entitäten schafft die prospektive Multicenterstudie EVOCAPE 1, in der 370 Patienten mit Peritonealkarzinose nicht gynäkologischer Genese erfasst wurden. 125 Patienten wiesen ein Magenkarzinom, 4 ein Dünndarmkarzinom und 118 ein kolorektales Karzinom auf. Darüber hinaus beinhaltet das Patientenkollektiv 58 Pankreaskarzinome und 3 Patienten mit primären Malignomen der Leber. Neben weiteren 43 Patienten, bei denen kein Primarius festgestellt werden konnte (CUP-Syndrom), erfasste die EVOCAPE 1 Studie noch 12 Fälle mit Pseudomyxoma peritonei (PMP) und 7 Fälle mit einem diffusen malignen peritonealen Mesotheliom (DPMP). (Sadeghi et al. 2000) Im Gegensatz zu den übrigen Entitäten handelt es sich bei der letztgenannten um einen primär vom Peritoneum ausgehenden Tumor, der absolut gesehen mit einer geschätzten Inzidenz von 1–1,3:1000000 (USA) eine sehr seltene Erkrankung darstellt. (Yan et al. 2009)

Die in der EVOCAPE 1 Studie nicht berücksichtigten gynäkologischen Tumoren sind häufige Verursacher einer Peritonealkarzinose: Das Ovarialkarzinom ist das gynäkologische Malignom mit der höchsten Sterberate und ist beispielsweise in den USA mit einer Inzidenz von 15/100000 vergleichsweise häufig. (Sugarbaker 2009) Obwohl es keine exakten Zahlen über die Inzidenz einer Peritonealkarzinose beim Ovarialkarzinom gibt, wird ihr Auftreten

gerade in späteren Stadien (FIGO III & IV) als „häufig“ beschrieben. (Bijelic et al. 2007; Piso et al. 2004)

Histologisch identisch mit dem Ovarialkarzinom, aber ohne Beteiligung der Ovarien, ist das serös-papilläre Karzinom des Peritoneums. Auch hier gibt es bezüglich der Inzidenz keine genauen Daten, man geht aber in der Literatur von ca. 10 % der Häufigkeit des Ovarialkarzinoms aus. (Barda et al. 2004)

Verlässliche Zahlen für die absolute Häufigkeit einer Peritonealkarzinose sind schwer zu ermitteln. Aufgrund der historisch vorhandenen Gleichsetzung der Peritonealkarzinose mit einer palliativen Gesamtsituation des Patienten (Sugarbaker 1995) ist die statistische Erfassung eingeschränkt, da viele dieser Patienten nicht mehr oder nur noch symptomatisch therapiert werden. Außerdem kann eine beispielsweise diskrete Peritonealkarzinose bei aus anderen Gründen inoperablen Tumoren (z.B. diffuse Organmetastasierung bei Erstdiagnose) maskiert sein und so ebenfalls der Entdeckung und damit statistischen Erfassung entgehen.

Letztlich könnten nur konsequent durchgeführte histologische Untersuchungen valide Inzidenzraten liefern. Das verlangt jedoch nach einer invasiven Diagnostik, meist im Rahmen einer Operation, die bei einer palliativen Gesamtsituation in der Praxis gerade in der Vergangenheit oft nicht angestrebt wurde.

Stichhaltige Daten zur relativen oder absoluten Häufigkeit existieren also derzeit (noch) nicht. Dennoch wird die Bedeutung der Peritonealkarzinose beispielsweise beim Kolorektalkarzinom offensichtlich: Bei Erstdiagnose liegt bereits bei über 10% eine regionale Metastasierung des Peritoneums vor. (Glockzin et al. 2009a) Dies hat für die betroffene Patientengruppe eine signifikante Reduktion des Überlebens zur Folge. Franko et al. zeigen in einer prospektiv randomisierten Studie, dass die Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit einer zusätzlich zu anderen Organmetastasen vorhandenen Peritonealkarzinose um durchschnittlich 30% erniedrigt ist, wenn die Behandlung in einer systemischen Chemotherapie besteht. Das mediane Überleben lag bei 12,7 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten in der Gruppe ohne Peritonealkarzinose. (Franko et al. 2012)

Betrachtet man den entitätsspezifischen natürlichen Krankheitsverlauf der Peritonealkarzinose, wie es z.B. in der bereits erwähnten EVOCAPE 1 Studie der Fall war,

zeigen sich bezüglich des medianen Überlebens deutliche Unterschiede: Während das mediane Überleben bei Patienten mit Kolonkarzinom bei 5,2 Monaten lag, überlebten Patienten mit Magenkarzinom oder Pankreaskarzinom nur 3,1 bzw. 2,1 Monate. (Sadeghi et al. 2000)

1.3. Therapie der Peritonealkarzinose

Die mutmaßlich erste wissenschaftliche Veröffentlichung, die sich gezielt mit dem Thema der Peritonealkarzinose beschäftigt hat, datiert aus dem Jahr 1931. (Sampson 1931) Es sollte jedoch bis in die neunzehnhundertsiebziger Jahre dauern, bis im Rahmen von metastasierten Ovarialkarzinomen erste Versuche der systematischen operativen Therapie dieser Erkrankung unternommen wurden. (Joyeux et al. 1986)

So unterschiedlich deren Genese sein mag – ob fortgeschrittenes Stadium oder Rezidiv eines Tumors des Gastrointestinaltrakts, des Ovars oder seltenere Entitäten wie beispielsweise das diffuse maligne peritoneale Mesotheliom – ihnen gemeinsam war nach allgemein vertretener medizinischer Einschätzung die schlechte Prognose:

Das Auftreten einer Peritonealkarzinose im Zusammenhang mit einem kolorektalen Karzinom galt bis in die achtziger Jahre des 20. Jahrhunderts als Endstadium der Erkrankung mit stark limitierten, überwiegend palliativen Therapieoptionen. (Sugarbaker 1995) Ein ähnliches Bild ergibt die Literatur bezüglich der Peritonealkarzinose im Rahmen von Karzinomen des Ovars (Bijelic et al. 2007) oder anderer abdominalen Organe. (Sadeghi et al. 2000)

Betrachtet man die aktuellen deutschen Leitlinien, ergibt sich bei Auftreten einer Peritonealkarzinose eine entitätsspezifische Vorgehensweise: Während die Empfehlung bei Ovarialkarzinomen aus einer Peritonektomie (mit anschließender systemischer Chemotherapie) besteht, ist dies bei Malignomen des Magens (Level of Evidence: GCP, Abstimmung im Plenum: Starker Konsens), des Pankreas (Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens) und im Kolorektalbereich (Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 4, starker Konsens) außerhalb von Studien nicht der Fall. (Wagner 2007; Moehler et al. 2011; Adler et al. 2007; Schmiegel et al. 2008) In Frankreich sind CRS und HIPEC bereits leitliniengerechte

Standardtherapie für geeignete Patienten mit Peritonealkarzinose bei kolorektalem Karzinom. (Elias et al. 2009)

Die Standardtherapie der Peritonealkarzinose ist grundsätzlich die palliative systemische Chemotherapie. Eine chirurgische Intervention ist (mit Ausnahme des Ovarialkarzinoms) in der Regel der Prävention oder Therapie tumorassoziierter Komplikationen wie Blutungen oder Obstruktionen beispielsweise im Sinne eines Ileus vorbehalten. (Nissan et al. 2009)

Die verwendeten Chemotherapeutika richten sich in Art und Regime nach den jeweiligen Empfehlungen in den Leitlinien der entsprechenden Grunderkrankungen:

Beim metastasierten Magenkarzinom stehen abhängig von Therapieziel, Ausmaß der Metastasierung und Zustand des Patienten verschiedene Chemotherapeutika zur Auswahl: Es handelt sich in der Regel um Kombinationstherapien bestehend aus Cisplatin, Oxaliplatin, Epirubicin, 5-FU und Docetaxel. Biologika wie Trastuzumab können z.B. bei Überexpression des HER2-Rezeptors zusätzlich angewandt werden. (Moehler et al. 2011)

Erstlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom ist Gemcitabine, ggf. in Kombination mit Erlotinib, (Adler et al. 2007) oder bei ausgewählten Patienten auch eine Polychemotherapie nach FOLFIRINOX-Schema. (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Irinotecan) (Conroy et al. 2011)

Beim metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) hängt die leitliniengerechte systemische Chemotherapie vom Therapieziel und Allgemeinzustand des Patienten ab. Je nach Therapieziel stehen eine Monotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) oder diverse Kombinationsregimes, beispielsweise FOLFOX (5-FU, Leucovorin und Oxaliplatin) oder FOLFIRI (5-FU, Leucovorin und Irinotecan) zur Verfügung. Additiv kann die Therapie um monoklonale Antikörper wie Bevacizumab, Panitumumab oder Cetuximab ergänzt werden. (Schmiegel et al. 2008)

Die Einführung von Kombinationschemotherapien und der Einsatz spezifischer Antikörper hat die systemische Chemotherapie in den letzten Jahren deutlich effektiver gemacht. So konnte z.B. die mediane Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom (mKRK) von 7 auf 15–22 Monate erhöht werden. (Glockzin et al. 2009a) Beim Vorliegen einer Peritonealkarzinose ist der Benefit einer modernen systemischen Chemotherapie

jedoch oft ungleich geringer: Die Tumorknoten des Peritoneums sind nicht an das Blut- und Lymphgefäßsystem angeschlossen und somit den venös verabreichten Chemotherapeutika nur bedingt zugänglich. (Stewart et al. 2005)

Ein bzgl. der Peritonealkarzinose effektiver und in Einzelfällen auch insgesamt kurativer Therapieansatz ist durch eine alleinige systemische Chemotherapie nur eingeschränkt gewährleistet, die Bestrebung nach einer Einführung additiver Therapieoptionen und möglicherweise auch einer onkologisch-chirurgischen Optimierung entsprechend hoch.

I.4. Zytoreduktive Chirurgie und HIPEC

Die grundlegende Überlegung hinter dem Konzept der zytoreduktiven Chirurgie mit anschließender HIPEC ist das Erreichen einer vollständigen Resektion des gesamten sichtbaren Tumorbefalles des Abdomens. Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, ist die Wirkung der systemischen Chemotherapie im Rahmen einer Peritonealkarzinose oft unzureichend. Die Kombination aus vollständiger makroskopischer Entfernung der Tumorlast des Peritoneums und anschließender lokaler hyperthermer Chemotherapie (HIPEC) soll als additiver Bestandteil eines kombinierten Therapiekonzeptes die Effektivität erhöhen. Ziel der HIPEC ist die Elimination verbliebener intraabdomineller Tumorzellen durch eine im Vergleich zur systemischen Verabreichung höhere lokale Wirkkonzentration bei gleichzeitig reduzierten systemischen Nebenwirkungen. (Jähne, Kübler 2007; Yan et al. 2010)

Die Peritonektomie im Sinne einer lokalen Zytoreduktion fand bereits in den siebziger und achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts in der chirurgischen Therapie des Ovarialkarzinoms Anwendung (Joyeux et al. 1986) Die Kombination aus kompletter makroskopischer Zytoreduktion (cytoreductive surgery, CRS) und einer lokal angewandten Chemotherapie – der sogenannten HIPEC (hypertherme intraperitoneale Chemotherapie) - wurde ebenfalls in den späten achtziger Jahren erstmals in Frankreich, Japan und den USA erprobt. (Piso, Nissan 2009) Als besonders wegweisend ergab sich hierbei die Arbeit des amerikanischen Chirurgen Paul H. Sugarbaker: In der 1995 veröffentlichten Publikation „Peritoneectomy Procedures“ beschreibt er erstmalig eine detaillierte chirurgische Herangehensweise an die komplette makroskopische Zytoreduktion im gesamten

Abdominalraum – die dort beschriebenen Techniken stellen noch heute die Basis der chirurgischen Therapie der Peritonealkarzinose dar. (Sugarbaker 1995) Im selben Jahr erschien ebenfalls eine Publikation von ihm und seinem Team am Washington Cancer Institute, welches die Kombination aus dieser Form der makroskopischen Zytoreduktion und einer anschließenden intraperitonealen hyperthermen Chemotherapie beschreibt. (Jacquet et al. 1995)

I.5. Klassifikationssysteme:

Es gibt im Bereich Peritonealkarzinose diverse Klassifikationssysteme, die eine internationale Verständigung über Ausmaß des Tumorbefalls und den Operationsumfang ermöglichen sollen. Diese weisen im Wesentlichen folgende gemeinsame Fragestellungen auf:

Wie groß ist das Ausmaß der Peritonealkarzinose, welche Areale sind betroffen, welche chirurgischen Prozeduren sind zur adäquaten Zytoreduktion nötig und schließlich wie vollständig gelang die Resektion?

Zu den meist genutzten Klassifikationen gehören der 1981 in Japan entwickelte P-Score (Metastasen sind P0=nicht, P1=magennah disseminiert, P2=P1+vereinzelt magenfern, P3=P2 +zahlreich magenfern vorhanden), die 1994 geschaffene Gilly-Klassifikation (Metastasen sind 0=nicht, 1=lokal<5mm, 2=generalisiert<5mm, 3=generalisiert<2cm, 4=generalisiert>2cm vorhanden), der 1996 erstmals publizierte Peritoneal Cancer Index (PCI), der Simplified Peritoneal Cancer Index, eine Abwandlung des PCI (Abk. SPCI, 7 anstatt 13 Regionen sowie andere Tumorgrößen; siehe PCI), sowie der N-Score (Variante des SPCI, „N 1-7“ steht für Anzahl der betroffenen Regionen). (Jähne, Kübler 2007)

International am häufigsten verwendet wird derzeit der Peritoneal Cancer Index (PCI), der deshalb im folgenden exemplarisch genauer vorgestellt wird: Dieser Score teilt das Abdomen zunächst durch jeweils 2 gedachte vertikale und horizontale Linien in 9 Bereiche ein; zusätzlich werden noch je das untere und obere Jejunum sowie Ileum hinsichtlich des metastatischen Befalls begutachtet. Daraus ergeben sich insgesamt 13 Areale (siehe Abb. 1), denen jeweils ein Punktwert von 0 (kein sichtbarer Tumor) bis 3 (Tumor über 5 cm bzw.

Konglomerattumor) zugeteilt wird. Dementsprechend ergibt sich ein PCI von 0-39. (Harmon, Sugarbaker 2005)

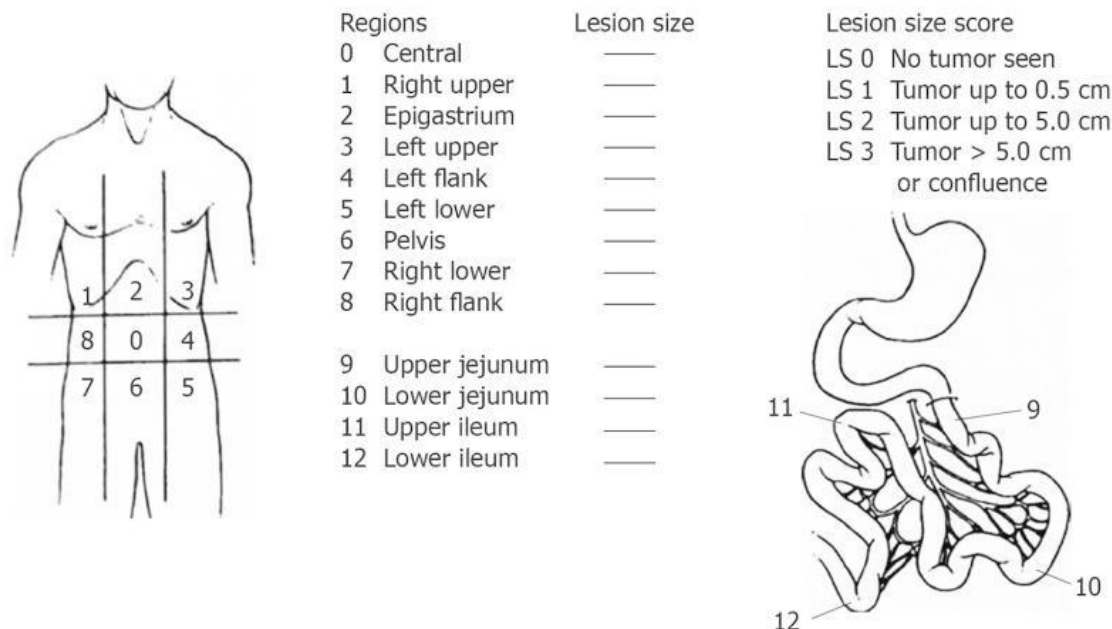


Abbildung 1 : Berechnung des Peritoneal Cancer Index (Harmon, Sugarbaker 2005)

Der PCI erwies sich in diversen Publikationen als Prognosefaktor bei dem Vorliegen einer Peritonealkarzinose im Rahmen unterschiedlicher Primarii, wie z.B. des Magens, des Ovars oder kolorektalen Karzinomen. Hierbei ist zu beachten, dass es für die Indikationsstellung zu CRS & HIPEC keine absoluten Grenzwerte gibt, es handelt sich vielmehr um entitätsspezifische Richtwerte; so werden beim weniger invasiven Pseudomyxoma peritonei im Allgemeinen ein höherer PCI akzeptiert als bei einer Peritonealkarzinose ausgehend von einem Magenkarzinom. (Jähne, Kübler 2007)

Der Peritoneal Cancer Index kann helfen, die Wahrscheinlichkeit für eine komplette makroskopische Zytoreduktion zu ermitteln. Bei der Peritonealkarzinose ausgehend vom kolorektalen Karzinom wird beispielsweise ein $PCI < 20$ als vorteilhaft angesehen. Letztlich muss jedoch immer eine intraoperative Bewertung des durchführenden Chirurgen erfolgen: Auch ein höherer PCI schließt eine CC-0/1 Resektion nicht grundsätzlich aus, da beispielsweise Konstellationen mit generalisiertem jedoch oberflächlichem und damit chirurgisch sanierbarem Befall vorliegen können. Ein stark befallener Quadrant mit

Darmstenosen kann folglich ein größeres Hindernis darstellen als vier mäßig befallene Quadranten mit mobilem Gastrointestinaltrakt. Bei der Beurteilung im Einzelfall spielt die Erfahrung des Operateurs die entscheidende Rolle. (Piso et al. 2009)

Der PCI kann auch vor der OP durch eine Computertomographie ermittelt werden, jedoch unterschätzt der CT-PCI oft den intraoperativ erhobenen Befund. (Koh et al. 2009)

Die Indikationsstellung zu CRS und HIPEC kann folglich nicht durch ein Einzelkriterium, wie den PCI, erfolgen, vielmehr fließt eine Reihe von Aspekten ein. Stellvertretend seien an dieser Stelle Kriterien der Peritoneal Surface Malignancy Group für das kolorektale und das Appendixkarzinom genannt: So erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer kompletten makroskopischen Zytoreduktion deutlich, wenn folgende Punkte zutreffen:

- ECOG Performance Status kleiner gleich 2
- keine extraabdominellen Tumormanifestationen
- nicht mehr als 3 resektable Lebermetastasen
- kein Hinweis auf Cholestase
- keine Anzeichen für einen Harnstau oder eine Ureterstenose
- nicht mehr als eine intestinale Stenose
- begrenzter Dünndarmbefall
- begrenzte Tumormanifestation des Omentum minus

(Esquivel et al. 2007)

Weitere Klassifikationssysteme erfassen das Ausmaß der Tumorresektion bzw. das residuelle Tumorgewebe nach Zytoreduktion. Zu diesem Zweck existieren diverse Scores, erwähnenswert ist vor allem der Completeness of Cytoreduction Score (CCS). CC-0 steht hierbei für eine makroskopisch vollständige Resektion, CC-1 für Tumorreste kleiner als 0,25 cm, CC-2 für Residuen zwischen 0,25 und 2,5 cm und CC-3 für Tumorreste über 2,5 cm. In den meisten Peritonealkarzinosezentren wird allerdings heute nicht mehr zwischen CC-0 und CC-1 unterschieden, da ein Verbleib kleinster Tumorreste insbesondere bei ausgedehntem peritonealem Tumorbefall i.d.R. nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Eine komplette makroskopische Zytoreduktion wird daher heute als CC-0/1 definiert.

Darüber hinaus gibt es noch arbeitsgruppenspezifische Modifikationen der R-Klassifikation. (Jähne, Kübler 2007)

I.6. Parietale und viszerale Peritonektomie:

Ziel der zytoreduktiven Chirurgie ist das Erreichen einer kompletten Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumore, die sogenannte komplette makroskopische Zytoreduktion (CC-0/1), als Grundvoraussetzung für die anschließende Durchführung einer HIPEC. Das operative Vorgehen ist natürlich in hohem Maß von der individuellen Gesamtsituation (Primarius, Ausmaß der Peritonealkarzinose, etwaige Voroperationen etc.) des jeweiligen Patienten abhängig, deshalb können hier nur die Grundprinzipien der Herangehensweise aufgeführt werden:

Nach der Eröffnung des Bauchraums durch eine mediane Laparotomie erfolgt zunächst dessen Exploration. Dazu kann es insbesondere beim Zustand nach Voroperationen nötig sein, zunächst ausgedehnte Adhäsiolysen vorzunehmen. (Sugarbaker 1995)

Sind alle Bereiche des Abdomens einsehbar, muss der Chirurg entscheiden, ob eine komplette makroskopische Zytoreduktion gemäß dem Completeness of Cytoreduction Score möglich scheint: Ziel ist CC-0/1, also die Entfernung aller sichtbaren Tumoranteile. (Jähne, Kübler 2007) Je nach Befallsmuster erfolgt nun die chirurgische Therapie mit Resektion der befallenen Anteile des parietalen und viszeralen Peritoneums sowie ggf. infiltrierter Organe oder Organteile bis hin zur Multiviszeralresektion. U.a. können die nachfolgenden Eingriffe zum Erreichen einer kompletten makroskopischen Zytoreduktion notwendig sein:

Omentektomie, Splenektomie, Cholezystektomie, Resektion der Leberkapsel (bzw. Fulgarisation mit Argonlaser), (partielle) Gastrektomie, (partielle) Pankreatektomie, Hemikolektomie rechts, anteriore Rektumresektion, Dünndarmteilresektion, partielle Leberresektion, Zwerchfellteilresektion, Resektion des Omentum minus, Adnektomie, Hysterektomie, Blasenteilresektion, Peritonektomie von rechtem und linkem Oberbauch, der Bauchwand, des kleinen Beckens. (Glockzin et al. 2007) .

I.7. Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC):

Nach der makroskopischen Zytoreduktion erfolgt die HIPEC. Ziel dieser Methode ist eine möglichst effektive Bekämpfung der im Bauchraum verbliebenen Tumorzellen. Hierzu werden in der Regel eine Zulauf- und drei Ablaufdrainagen eingebracht, über die mit Hilfe einer Rollerpumpe und eines Wärmetauschers eine hypertherme Chemoperfusion des Abdomens durchgeführt wird. Die genauen Abläufe variieren stark von Klinik zu Klinik. Es gibt die offene, halboffene und geschlossene Technik. Hierbei wird das in einer Trägerlösung befindliche Chemotherapeutikum wahlweise manuell durch den Chirurgen im noch nicht verschlossenen Abdomen (offene Technik) oder über die eingebrachten Drainagen bei bereits geschlossenem Abdomen appliziert. Etwaige Anastomosen können vor oder nach der Chemotherapie angelegt werden. (Lang et al. 2009) Die Dauer der HIPEC schwankt in Abhängigkeit von den verwendeten Substanzen, der Tumorentität und den Standards (SOP) des durchführenden Peritonealkarzinosezentrums zwischen 30 und 120 Min. bei Temperaturen von 39–44 Grad Celsius, in der Regel werden von den meisten Zentren 60-90 Min. für die HIPEC aufgewendet. (Glockzin et al. 2007; Chua et al. 2009)

Welche Medikamente für eine HIPEC zum Einsatz kommen, hängt vor allem vom Primarius bzw. der Tumorphistologie ab, häufig Verwendung finden Cisplatin (auch in Kombination mit Doxorubicin) beim Mesotheliom und Ovarialkarzinom, Mitomycin C (auch in Kombination mit Doxorubicin) und Oxaliplatin beim kolorektalen Karzinom und Mitomycin C beim Pseudomyxoma peritonei und beim Magenkarzinom. Auch Irinotecan, Paclitaxel oder Docetaxel finden vereinzelt Anwendung.

Bei einer Peritonealkarzinose ausgehend vom Gastrointestinaltrakt wird in vielen Zentren außerdem eine bidirektionale HIPEC mit simultaner intravenöser Applikation von 5-Fluorouracil und Leucovorin durchgeführt.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit im Rahmen einer frühpostoperativen intraperitonealen Chemotherapie (EPIC) Wirkstoffe wie 5-Fluorouracil oder Taxol noch einige Tage länger zu verabreichen.

Dosierungen und Anwendungsdauer aller genannten Substanzen sind bis jetzt nicht standardisiert. (Chua et al. 2009; González-Moreno et al. 2010; Ceelen, Flessner 2010)

Der theoretische Vorteil der lokalen Verabreichung in Form der HIPEC ist die gegenüber der systemischen Gabe deutlich höhere lokale Wirkstoffkonzentration bei reduzierten systemischen unerwünschten Wirkungen auf den Organismus. Yan et al. beschreiben folgende Konzentrationsunterschiede in der Abdominalhöhle im Vergleich zum Plasma: Bei Cisplatin 10:1, Mitomycin C 30:1, Doxorubicin 230:1, 5-FU 250:1 und bei Paclitaxel 1000:1. (Yan et al. 2010) Die Kombination aus Hyperthermie und Chemotherapeutika bringt additive Effekte z.B. in Form einer höheren Aufnahmerate der verabreichten Medikamente in die Tumorzellen mit sich. Dies wurde bereits in den neunzehnhundertneunziger Jahren sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen nachgewiesen. (Los et al. 1994; Steller et al. 1999) In Abhängigkeit von den verwendeten Substanzen werden so Eindringtiefen von bis zu 2,5 mm erreicht. (Lang et al. 2009). Desweiteren kann sich auch die zytotoxische Wirkung der Chemotherapeutika weiter verstärken ohne deren eigenes karzinogenes Potential zu erhöhen. (Issels 2008)

Es ist durch zahlreiche *in vitro* und *in vivo* Versuche belegt, dass eine Temperatur zwischen 40,5 und 43 °C eine indirekte zytotoxische Wirkung durch Apoptoseinduktion und ab ca. 43 °C eine direkte zytotoxische Wirkung (Nekrose) auf Zellen des menschlichen Organismus hat. (Issels 2008) Bei maligne entarteten Zellen zeigten sich neben einer Proteindenaturierung diverse ungünstige Effekte auf den zellulären Metabolismus, die Signaltransduktion, die Immunologie sowie die Nähr- und Sauerstoffversorgung. In Kombination mit Strahlen- oder wie in diesem Fall Chemotherapie sind diese Wirkungen schon ab 40,5 Grad zu verzeichnen. (Hildebrandt et al. 2002; Ceelen et al. 2000)

I.8. Morbidität & Mortalität

Wie jede medizinische Intervention sind auch CRS und HIPEC mit einer therapiespezifischen Morbidität und Mortalität assoziiert. Diese setzt sich aus der Morbidität des chirurgischen Eingriffes und der Toxizität der intraperitonealen und ggf. synchronen intravenösen Chemotherapie zusammen. In die Indikationsstellung zu einem multimodalen Behandlungskonzept muss daher insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen das Therapierisiko ebenso eingehen wie die zu erwartende Verbesserung der Prognose und die Beeinflussung der Lebensqualität. Morbidität, Toxizität

und Mortalität spielen somit eine zentrale Rolle für die Bewertung des additiven kombinierten Behandlungsregimes.

Die in Abschnitt I.6. beschriebenen potentiell notwendigen Einzelprozeduren führen zu in der Regel ausgedehnten Operationen. In einer 2009 von Chua et al. publizierten Metaanalyse bzgl. der Morbidität der Peritonealkarzinoseetherapie mit 24 Studien wurde bei 16 die Operationszeit erfasst, diese lag im Durchschnitt bei 7,7 Stunden. (Chua et al. 2009) Dass diese Art von umfangreichen Operationen einen relevanten Morbiditätsfaktor darstellt, ist unumstritten. (Kerscher et al. 2010; Kusamura et al. 2006; Chua et al. 2010; Yan et al. 2007b; Elias et al. 2007)

I.9. Probleme der perioperativen Morbiditätserfassung

Die Abwesenheit einheitlicher Standards zur Erfassung der perioperativen Morbidität erschwert die Vergleichbarkeit der Daten unterschiedlicher Peritonealkarzinosezentren.

Younan et al. kommen in einem 2008 erschienenen Review zu dieser Thematik zu dem Schluss, es fehle in der Chirurgie generell an einem einheitlichen Klassifikationssystem für Komplikationen. So wurde beispielsweise in einer von Martin et al. publizierten Analyse von 119 Studien über die Morbidität von Leber-, Pankreas- und Ösophagusresektionen nur bei 24 Studien überhaupt der Schweregrad der Komplikationen differenziert. (Younan et al. 2008; Martin et al. 2002)

Analog werden auch von den Peritonealkarzinosezentren diverse Klassifikationssysteme parallel verwendet. Am Häufigsten kommen die Bozzetti Klassifikation, die Clavien Klassifikation (sowie zwei vorgeschlagene Varianten von Feldman et al. und Elias et al.) und die CTCAE (Common terminology criteria for adverse events) zum Einsatz. Auf dem fünften „Workshop on Peritoneal Surface Malignancy“ 2006 in Milan haben sich internationale Experten grundsätzlich auf die zukünftige Verwendung der CTCAE verständigt. (Younan et al. 2008) Sie sind daher auch Grundlage dieser Arbeit, eine genauere Beschreibung erfolgt in Kapitel II.2.

I.10. Literaturüberblick

Bis heute liegen zahlreiche retrospektive deskriptive Analysen der mit CRS & HIPEC assoziierten Morbidität und Mortalität verschiedener internationaler Peritonealkarzinosezentren vor. Chua et al. haben beispielsweise in einer 2009 veröffentlichten Metaanalyse 74 Studien hinsichtlich der Morbidität und Mortalität im Rahmen der zytoreduktiven Chirurgie in Kombination mit HIPEC analysiert. Die Daten stammen aus 24 chirurgischen Kliniken und wurden über den Zeitraum von 1995 bis 2008 publiziert. Die Ergebnisse schwanken sowohl bezüglich der Morbidität als auch der Mortalität deutlich: Die Mortalitätsrate liegt zwischen 0% und 17%, wobei Kliniken, die als „tertiäre“ Einrichtungen mit einem entsprechenden Eingriffsvolumen gelten (wörtlich übersetzt aus „tertiary high volume centres“: Bezeichnung für die diesbezüglich höchste Kategorie an Klinik im angelsächsischen Raum, häufig handelt es sich um das Tumorzentrum einer Universitätsklinik) eine Rate von 0,9% bis 5,8% aufweisen; die Haupttodesursachen waren Sepsis bzw. Multiorganversagen. Auch die Morbiditätsraten variieren stark: Selbst in den etablierten Zentren („tertiary high volume“) liegt die Rate bezüglich der Grad III und IV Morbidität zwischen 12% und 52% (Gesamt 0-52%). Die Revisionsrate liegt bei 0-23%. Häufige Komplikationen sind: Sepsis (0-14%), Fisteln (0-23%), Abszesse (0-37 %), Ileus (0-86%), Perforationen (0-10%), Anastomoseninsuffizienz (0-9%), thromboembolische Ereignisse (0-9%), Blutbildungsstörungen durch Knochenmarkstoxizität (0-28%) und Niereninsuffizienz (0-7%). (Chua et al. 2009)

Die der Peritonealkarzinose zu Grunde liegende ätiologische und klinische Heterogenität, die nicht einheitlichen chirurgischen und chemotherapeutischen Vorgehensweisen und die stark unterschiedlichen Patientenzahlen der einzelnen Institutionen erschweren eine stichhaltige Interpretation der vorliegenden Daten.

I.11. Zielsetzung dieser Studie

Man kann also festhalten, dass diese Form der kombinierten Therapie aus makroskopischer Zytoreduktion und HIPEC als relativ junge Disziplin sich noch im Prozess der Standardisierung befindet. Es fehlen einheitliche Kriterien – sowohl für die Patientenselektion als auch die

genaue chirurgische und chemotherapeutische Therapie. Es stellt sich folglich insbesondere vor dem Hintergrund der Patientenselektion die Frage, welche Faktoren sowohl die Morbidität als auch die Mortalität negativ beeinflussen.

Ziel dieser Dissertation ist, durch die statistische Analyse von 91 konsekutiven Fällen einer Peritonealkarzinose, bei denen überwiegend das Verfahren der kompletten makroskopischen Zytoreduktion mit anschließender hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie angewendet wurde, Morbiditätsfaktoren zu ermitteln und dadurch die Patientenselektion in Zukunft weiter zu optimieren.

II. PATIENTEN & METHODEN

II.1. Patienten

In die vorliegende retrospektive Studie wurden 91 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Oktober 2004 bis Juli 2007 bei gesicherter bzw. bei Verdacht auf Vorliegen einer Peritonealkarzinose konsekutiv im Universitätsklinikum Regensburg operativ versorgt wurden.

Während ursprünglich 121 Patienten statistisch erfasst wurden, erfüllten letztlich nur 91 die notwendigen Kriterien: 30 Patienten wurden ausgeschlossen, da entweder wichtige Daten retrospektiv aufgrund von Dokumentationslücken (unvollständige Akten, z.B. ohne OP-Bericht, Anästhesieprotokoll, Verlegungsbrief) nicht mehr erfasst werden konnten (n=20) oder da sich der Verdacht auf Peritonealkarzinose intraoperativ nicht bestätigen ließ (n=10).

II.2. Methoden

Basis der Datenerfassung war eine bereits vorhandene Microsoft Access 2007 Datenbank.

Mit der Datenbank konnten folgende Aspekte dokumentiert werden:

- Alter
- Geschlecht
- ASA
- BMI
- Datum der Erstdiagnose der malignen Erkrankung
- Art und Anzahl Voroperationen und der vorangegangenen onkologischen Therapien
- histologische Befunde und TNM Klassifikation
- Angaben zur Peritonealkarzinose wie z.B. PCI oder Ausdehnung

- Details zum operativen Eingriff : Art und Anzahl der durchgeführten Prozeduren, OP-Dauer, Blutverlust, Radikalität gemäß CC Score, Anzahl der Anastomosen
- HIPEC : Perfusionsdauer und verwendete Chemotherapeutika
- detaillierte Erfassung der Morbidität und Mortalität gemäß CTCAE Version 3.0

Abhängig vom jeweiligen Parameter konnte im Access Formular „zutreffend“ bzw. „nicht zutreffend“ ein Punkt einer definierten Auswahl (z.B. ASA I-IV) markiert werden oder Daten manuell eingegeben werden (z.B. Blutverlust in ml oder ergänzende relevante Angaben).

Laufende Nummer:	<input type="text"/>	PatID:	<input type="text"/>	ASA:	<input type="text"/>
Alter:	<input type="text"/>	Geschlecht:	<input type="text"/>	BMI:	<input type="text"/>
DatMaligErstdiag:	<input type="text"/>				0
Anzahl Voroperationen:	<input type="text"/>				0

<input type="checkbox"/> Explorative Laparotomie	<input type="checkbox"/> Appendektomie	<input type="checkbox"/> Leistenhernie
<input type="checkbox"/> Explorative Laparoskopie	<input type="checkbox"/> Ileozökalresektion	<input type="checkbox"/> multiviszzerale Resektion mit Peritonektomie
<input type="checkbox"/> CHE	<input type="checkbox"/> Sigmaresektion	<input type="checkbox"/> gynäkologische OP
<input type="checkbox"/> Leberresektion	<input type="checkbox"/> Kolonresektion	<input type="checkbox"/> Lungenresektion
<input type="checkbox"/> Splenektomie	<input type="checkbox"/> Dünndarmresektion	<input type="checkbox"/> Schilddrüsenresektion
<input type="checkbox"/> Magenresektion	<input type="checkbox"/> Rektumresektion	<input type="text"/> Sonstige:

Histologie:	<input type="text"/>	Art der Histologie:	<input type="text"/>	Histologietyp:	<input type="text"/>
TNM-Klassifikation:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Fernmetastasen	<input type="checkbox"/> Lunge	<input type="checkbox"/> Leber	<input type="checkbox"/> Knochen
Vorbehandlung:	<input type="text"/>	Therapieschema:	<input type="text"/>		
			<input type="checkbox"/> neoadjuvant <input type="checkbox"/> < 6 Monate präoperativ <input type="checkbox"/> > 6 Monate präoperativ		
Diagnose der PCA:	<input type="text"/>	Ausdehnung der PCA:	<input type="text"/>	PCI:	<input type="text"/>
OP-Datum:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> synchron	<input type="checkbox"/> metachron	<input type="checkbox"/> Regionale LK-Metastasen	
Peritonektomie Verfahren:	<input type="text"/>				

<input type="checkbox"/> Omentektomie	<input type="checkbox"/> Gastrektomie	<input type="checkbox"/> Uretersegmentresektion
<input type="checkbox"/> Rechter OB	<input type="checkbox"/> Leberteilresektion	<input type="checkbox"/> Harnblasenteilresektion
<input type="checkbox"/> Rechter UB	<input type="checkbox"/> Pankreasschwanzresektion	<input type="checkbox"/> Nephrektomie
<input type="checkbox"/> Linker OB	<input type="checkbox"/> Pankreatektomie	<input type="checkbox"/> Gefäßresektion
<input type="checkbox"/> Linker UB	<input type="checkbox"/> Zwerchfellteilresektion	<input type="checkbox"/> Bauchdeckenteilresektion
<input type="checkbox"/> Lig. Hepatoduodenale	<input type="text"/> Kolektomie:	<input type="checkbox"/> Tumorexstirpation
<input type="checkbox"/> Kleines Becken	<input type="checkbox"/> Rektumresektion	<input type="checkbox"/> Genetalia
<input type="checkbox"/> CHE	<input type="checkbox"/> Dünndarmsegmentresektion	<input type="checkbox"/> Ileostoma
<input type="checkbox"/> Splenektomie	<input type="checkbox"/> Appendektomie	<input type="text"/> Sonstige:
<input type="checkbox"/> Antrektomie	<input type="checkbox"/> Resektion Omentum minus	

Anzahl der Anastomosen:	<input type="text"/>	OP-Dauer S/N (min):	<input type="text"/>	Blutverlust (ml):	<input type="text"/>
Radikalität (CCR):	<input type="text"/>				
HIPEC:	<input type="text"/>	Perfusionsdauer (min):	<input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> S-FU	<input type="checkbox"/> Oxaliplatin	<input type="text"/> Sonstige:	<input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> Mitomycin C	<input type="checkbox"/> Doxorubicin	<input type="checkbox"/> synchrone intravenöse Chemotherapie	<input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> Cisplatin	<input type="checkbox"/> Taxol	<input type="text"/> Substanz:	<input type="text"/>		
Intrathorakale CTx:	<input type="text"/>				
EPIC:	<input type="text"/>	Substanz:	<input type="text"/>		
Postop. Komplikationen:	<input type="text"/>	Dauer ITS (Tage):	<input type="text"/>	KH-Aufenth. (Tage):	<input type="text"/>
Onkologische Therapie postop:	<input type="text"/>				

Follow-Up:	<input type="text"/>	Follow-Up-Datum:	<input type="text"/>	Tod/Todesdatum:	<input type="text"/>
Rezidiv:	<input type="text"/>	Rezidivdatum:	<input type="text"/>	Therapie Rezidiv:	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Peritoneum	<input type="checkbox"/> Organmetastasen:	<input type="text"/>			
<input type="checkbox"/> Pleura	<input type="checkbox"/> Leber	<input type="checkbox"/> Bauchwand	<input type="text"/> Sonstige:	<input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> subcutan	<input type="checkbox"/> Lunge	<input type="checkbox"/> subcutan			
<input type="checkbox"/> Lokalrezidiv					

Abbildung 2 : verwendete ACCESS-Datenbank, Dateneingabemaske

Um eine standardisierte und damit vergleichbare Erfassung der Morbidität zu gewährleisten fand der zum Zeitpunkt der Datenerfassung aktuelle CTCAE Version 3.0 Katalog Verwendung:

CTCAE steht für Common Terminology Criteria for Adverse Events. Dieser 72 Seiten umfassende Katalog listet im Rahmen einer ärztlichen Behandlung aufgetretene Komplikationen bzw. medizinisch pathologische Ereignisse in 28 Kategorien (z.B. organspezifisch, perioperativ, syndrombezogen etc.) auf und teilt diese jeweils in 5 Schweregrade (I–V) ein, wobei I einen leichtgradigen, II einen mittelgradigen, III einen schwergradigen und IV einen lebensbedrohlichen Befund darstellt. Sollte aus dem Ereignis eine dauerhafte Behinderung hervorgehen, fällt es ebenfalls in die Kategorie IV. Grad V bedeutet, dass das Ereignis mit dem Tod des Patienten in Verbindung gebracht wird. Diese Ereignisse können, müssen aber nicht in einem direkten Kausalzusammenhang mit der durchgeführten Therapie stehen. (NCI 2010)

Da Grad I und II Ereignisse häufig nicht suffizient dokumentiert werden und damit für die retrospektive Analyse nicht verwertbar sind, beschränkte sich die Erfassung im Rahmen dieser Studie auf die Grade III–V.

Die Daten stammten alle aus Patientenakten des Universitätsklinikums Regensburg, je nach Patient lagen diese entweder in Papierform, als Mikrofilm oder elektronisch gespeichert (SAP) vor. Ausgewertet wurden jeweils neben dem OP-Bericht das Anästhesieprotokoll sowie sämtliche Verlegungs- und Entlassbriefe. Dadurch konnten alle relevanten Informationen aus OP, Intensivstation und Normalstation erfasst werden. Die Datenerfassung erfolgte unter Berücksichtigung der geltenden Datenschutzbestimmungen. Alle Patientendaten der Datenbank wurden mit Hilfe einer PatID pseudonymisiert.

II.3. Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels Microsoft Excel 2007 sowie SPSS 18.0 (IBM Deutschland GmbH).

Als Hypothesentests fanden der T-Test, der Fisher's Exact-Test sowie der Chi-Quadrat Test Anwendung. Das Signifikanzniveau betrug jeweils 5% ($p \leq 0.05$).

II.4. Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte überwiegend via „pubmed“ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), die Literaturverwaltung und Einbindung der Quellen in die Dissertation mittels Citavi Version 2.5 (<http://www.citavi.com/de/>).

III. ERGEBNISSE

III.1. Patientenkollektiv

In diesem Abschnitt erfolgt die Präsentation der patientenbezogenen Rohdaten ohne weiterführende statistische Analyse.

In die vorliegende Studie wurden 91 Patienten einbezogen. Das mediane Alter betrug 52,6 Jahre (range: 20–81 Jahre), der Anteil weiblicher Patientinnen lag bei 48,3%. Der Ernährungszustand wurde mittels des Body Mass Index (BMI) erfasst: Dabei ergab sich ein medianer BMI von 25 (range: 18–40). In der Vorgeschichte der Patienten wurde im Median eine Voroperation ermittelt (range: 0-6). Bei allen Patienten wurde zudem der sogenannte ASA Score aus dem OP Protokoll der Anästhesie entnommen. Der bereits 1941 entwickelte und seit 1963 eingeführte ASA Score (American Society of Anesthesiologists) versucht Patienten vor einer OP in Risikoklassen einzuteilen: ASA I steht hierbei für einen insgesamt gesunden Patienten, ASA II für einen Patienten mit leichter, ASA III und IV mit schwerer systemischer Allgemeinerkrankung, wobei bei sich bei ASA IV aus dieser eine ständige Lebensbedrohung ergibt. ASA V signalisiert einen moribunden Patienten, der ohne OP vermutlich nicht überleben wird. ASA VI schließlich steht für einen hirntoten Patienten. (Thomas et al. 2010)

11 Patienten (12,1%) wiesen einen ASA Score von I, 46 (50,5%) von II, 19 (20,9%) von III, und 1 (0,9%) von IV auf. In 14 (15,4%) Fällen konnte aufgrund fehlender Angabe bzw. Fehlen des Anästhesieprotokolls kein ASA Score dokumentiert werden. (Siehe auch Tab. 1)

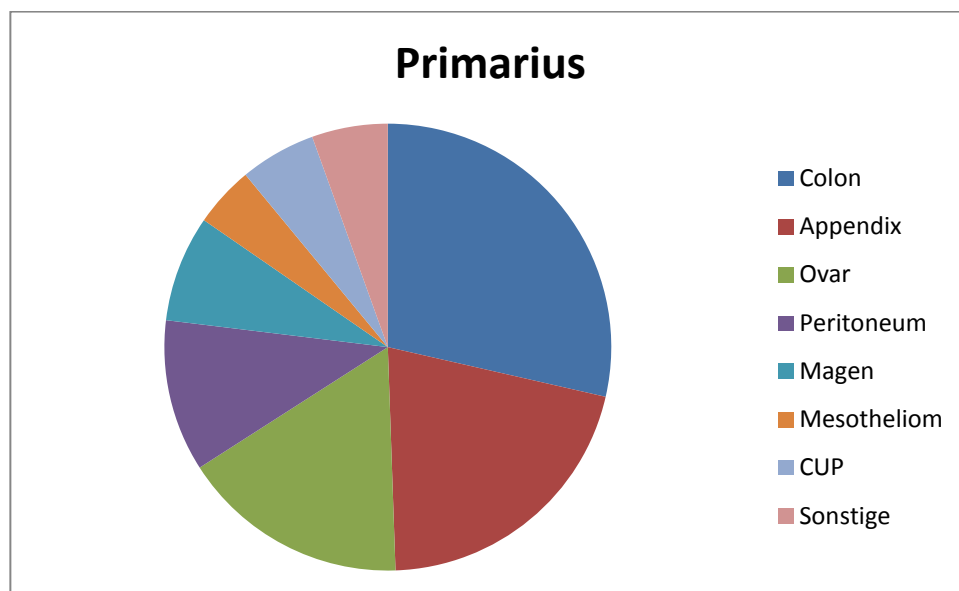
Bei der Mehrzahl der 91 Patienten ging die Peritonealkarzinose vom Magendarmtrakt (Colon 28,6%, Appendix 20,9% und Magen 7,7%) aus, gefolgt von den Ovarien (16,5%) und dem Peritoneum selbst (11%). 4,4% der Patienten wiesen ein Mesotheliom auf. Bei den verbleibenden 11 % konnte keine eindeutige Zuordnung zu einem spezifischen Primärtumor erfolgen. (Siehe auch Tab. 2 und Abb. 3)

Tabelle 1: Patientenkollektiv

Kategorie		
Patientenzahl [n]	91	.
Geschlecht w:m [n]	44:47	(48,3% :51,7%)
ASA I [n]	11	12,1%
ASA II [n]	46	50,5%
ASA III [n]	19	20,9%
ASA IV [n]	1	0,9%
Medianes Alter [Jahre] (range)	53	20-81
Medianer BMI (range)	25	18-40
Voroperationen [n] (range)	1	0-6

Tabelle 2: Tumorentitäten

Primarius	n	%
Colon	26	28,6
Appendix	19	20,9
Ovar	15	16,5
Peritoneum	10	11
Magen	7	7,7
Mesotheliom	4	4,4
CUP	5	5,5
Sonstige	5	5,5

**Abbildung 3 : Tumorentitäten**

III.2. Operative Daten

Durch die Auswertung von OP-Protokollen, Anästhesieprotokollen und Arztbriefen konnte eine Vielzahl an operationsbezogenen Daten gewonnen werden: Die mediane Operationsdauer betrug 288 min (range: 49-600 min), der Blutverlust im Median 500 ml (range: 0-6000). Bei 63,7% der Patienten wurde eine komplette Resektion der Metastasen erreicht (CC-0/1), in den übrigen Fällen gelang dies nur teilweise (CC-2: 25,3%, CC-3: 5,5%), oder gar nicht (keine Resektion bei 5,5%). In der Regel wurde eine Anastomose angelegt (range 0-5). Eine hypertherme intraperitoneale Chemotherapie wurde in 76,9% der Fälle durchgeführt. Im Anschluss an die Operation verbrachten die Patienten im Median 19 Tage (0-102) im Krankenhaus, davon 1 Tag (range: 0-102) auf der Intensivstation. Die perioperative Morbidität (Grad III/IV gemäß CTCAE) betrug 26,4%, die Mortalitätsrate 3,3%. (Siehe auch Tab. 3)

Tabelle 3: Operative Daten

Kategorie		
Morbidität (Grad III/IV)	24	26,4%
Mortalität	3	3,3%
CCR 0/1 [n]	58	63,7%
CCR 2 [n]	23	25,3%
CCR 3 [n]	5	5,5%
Keine Resektion [n]	5	5,5%
HIPEC [n]	70	77,0%
keine HIPEC [n]	21	23,1%
OP Dauer [min] (range)	288	49-600
Anastomosen [n] (range)	1	0-5
Blutverlust [ml] (range)	500	0-6000
Krankenhausaufenthalt [Tage] (range)	19	0-102
Davon Intensivstation [Tage] (range)	1	0-102

III.2.1. Durchgeführte Prozeduren

Durch eine Auswertung der OP-Berichte wurde die Art und Anzahl der durchgeführten Prozeduren ermittelt. Den größten Anteil an den insgesamt 512 Prozeduren hatten mit 33% (Teil-)Resektionen am Gastrointestinaltrakt und mit 32,8% Peritonektomien. Bei den Resektionen des Peritoneums erfolgte eine Einteilung in 7 Bereiche (siehe Tab. 4), wobei jede Resektion in einem Areal als Einzelprozedur gewertet wurde. Auch (Teil-)Resektionen an Leber, Galle, Pankreas und Milz (zusammen 18,6%) und Omentektomien (14,6%) wurden häufig durchgeführt. Detaillierte Informationen zu den übrigen Prozeduren sind Abb. 4 und 5 sowie Tab. 4 zu entnehmen.

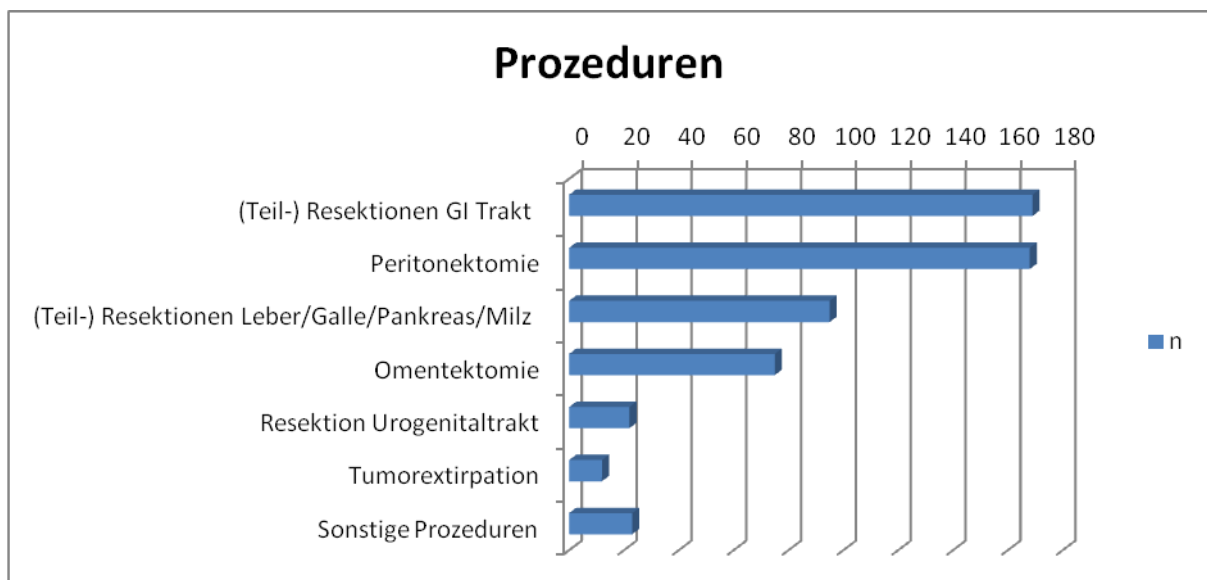


Abbildung 4 : Durchgeführte Prozeduren

Tabelle 4: Operative Prozeduren

Prozedur	n
Peritonektomie (PE) kleines Becken	52
PE rechter Oberbauch	38
PE linker Oberbauch	35
PE Bauchdecke	20
Zwechfellteilresektion	10
PE rechter Unterbauch	8
PE linker Unterbauch	5
Omentektomie	52
Resektion omentum minus	23
Gastrektomie	10
Dünndarmresektion	26
Ileo-/Deszendostoma	41
Kolektomie rechts	8
Kolektomie links	5
Kolektomie ileocaecal	9
Kolektomie segment	13
Kolektomie subtotal	3
Kolektomie total	2
Sigmaresektion	3
Appendektomie	7
Rektumresektion	42
Leberteilresektion	5
Cholezystektomie	37
Resektion des Ligamentum hepatoduodenale	14
Pankreatektomie	2
Pankreasschwanzresektion	5
Splenektomie	32
Uretersegmentresektion	1
Harnblasenteilresektion	4
Genitalia	17
Tumorexstirpation	12
Sonstiges	23
Summe :	512

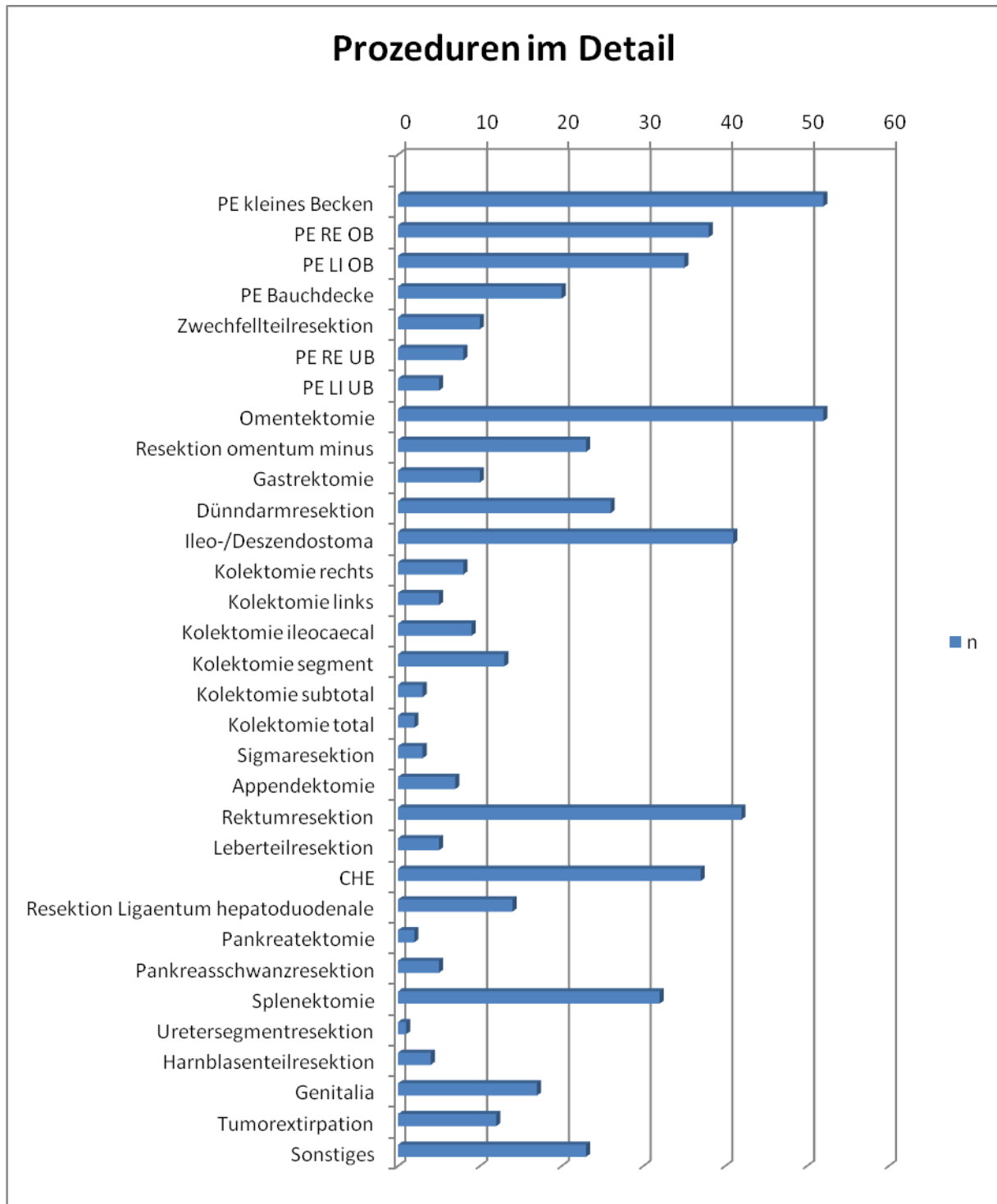


Abbildung 5 : Durchgeführte Prozeduren im Detail

III.2.2. Perioperative Morbidität im Detail: Unerwünschte Ereignisse

Im folgenden Abschnitt werden die bei der Behandlung der 91 Patienten aufgetretenen Komplikationen genauer aufgeschlüsselt. Eine Kategorisierung der perioperativen Morbidität erfolgte gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in der Version 3.0 (siehe Kapitel II.2.). Abb. 6 und Tab. 5 geben eine Übersicht über die unerwünschten Ereignisse („adverse events“, kurz „AE“). Dabei ist zu beachten, dass sich die insgesamt 55 AE auf 24 Patienten verteilen, im Median erlitt jeder der Betroffenen 2 unerwünschte Ereignisse (range 1-7). Mit 32,7% am häufigsten betroffen war der Gastrointestinaltrakt (18 AE), hier traten vor allem interventionsbedürftige Strikturen/Stenosen (6AE) und Anastomoseninsuffizienzen (5AE) auf.

Der zweithäufigste Morbiditätsfaktor war das Auftreten einer Infektion (21,8% der AE), registriert wurden vor allem Abszesse (3AE), Wundheilungsstörungen (3AE) oder Pneumonien (3AE). In Tab. 5 sind außerdem die Einzelereignisse im Bereich Lunge/Thorax sowie des Herz-Kreislauf-Systems aufgeschlüsselt. Die verbleibenden Ereignisse bestehen unter Anderem aus Blutungen/Hämatomen, Gerinnungsstörungen, Pankreasinsuffizienzen oder Nierenversagen. Bei den 3 Todesfällen durch Herz-Kreislauf-Versagen war in den Akten nur in einem Fall eine konkrete Ursache (Lungenödem) zu ermitteln.

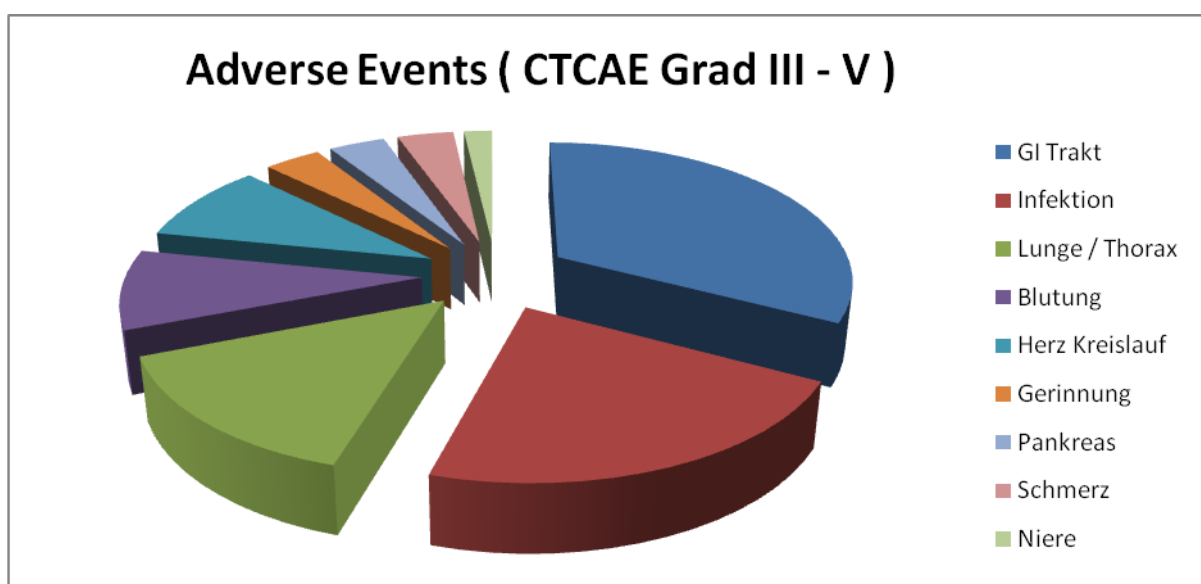


Abbildung 6: Perioperative Morbidität gemäß der CTCAE in Form von unerwünschten Ereignissen (adverse events)

Tabelle 5: Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (AE) Grad III/IV	n
GI Trakt	18
Strikatur / Stenose (III)	6
Anastomoseninsuffizienz (III)	5
Perforation (III)	3
Fistel (III)	2
Nekrose (III)	1
Übelkeit (III)	1
Infektion	12
Pneumonie (III)	3
Abszess (III)	3
Wundheilungsstörung (III)	3
opportunistische Infektion (III)	1
Allgemein (III)	2
Lunge / Thorax	8
Lungenembolie (III)	1
Lungenembolie (IV)	1
Pleuraerguss (III)	1
Pneumothorax (III)	1
ARDS (IV)	1
Zwerchfellhochstand (IV)	1
beatmungspflichtiges O2 Defizit (IV)	1
Lungenödem (V)	1
Blutung	5
Herz Kreislauf	5
Rhythmusstörung (III)	1
Myokardinfarkt (III)	1
Myokardinfarkt (IV)	1
Linksherzversagen (V)	1
Sonstiges (V)	1
Gerinnung	2
Pankreatitis (III)	2
Schmerz	2
Niere	1

III.3. Morbidität und Mortalität – univariate Analysen

III.3.1. ASA Score

Zur Klärung der Hypothese, ob ein höherer präoperativ ermittelter ASA Score einen negativen Einfluss auf die perioperative Morbidität hat, wurde die Anzahl der unerwünschten Ereignisse in der jeweiligen Untergruppe (ASA I-IV) bestimmt. Es zeigte sich, dass die Komplikationsrate von 9,1 % (ASA I) über 26,1 % (ASA II) bis hin zu 52,6 % (ASA III) kontinuierlich anstieg. Es besteht also ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad des ASA Scores und den gemäß CTCAE 3.0 aufgetretenen Grad III-V Komplikationen (Chi-Quadrat Test: $p=0,027$). (Siehe Tab. 6)

Tabelle 6: Morbidität in Relation zum ASA Score

ASA Score	Patienten (n)	Unerwünschte Ereignisse gemäß CTCAE (n)	Unerwünschte Ereignisse gemäß CTCAE (%)	Morbidität des Gesamtkollektivs (%)
ASA I	11	1	9,1	1,1
ASA II	46	11	23,9	12,1
ASA III	19	10	52,6	11
ASA IV	1	0	0	0
n.d.*	14	2	14,3	2,2

*n.d. = nicht dokumentiert (fehlende oder unvollständig ausgefüllte Anästhesieprotokolle)

III.3.2. Morbidität und Voroperationen

Desweiteren wurde untersucht, inwiefern etwaige Voroperationen im Bereich des Abdomens bzw. deren Anzahl die Morbidität (Grad III-V) gemäß CTCAE 3.0 beeinflussen. Art und Anzahl der Voreingriffe wurden den Entlassbriefen entnommen. Bei 74,7% der Patienten ($n=68$) sind eine oder mehrere Voroperationen durchgeführt worden. In dieser Gruppe lag die Morbiditätsrate (CTCAE Grad III+) bei 26,5%. Demgegenüber lag sie in der Gruppe ohne Voreingriffe bei 26,1%. Somit besteht kein signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat Test: $p=0,97$). (Siehe Tab. 7)

In einem zweiten Schritt wurde untersucht, ob die Anzahl der Voroperationen einen Einflussfaktor darstellt. Bei 28,6% der 35 Patienten mit einem Voreingriff traten hierbei unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad III+) auf, in der Gruppe mit 2 oder mehr

Voroperationen (n=33) lag die entsprechende Morbiditätsrate bei 24,2%. Auch hier ließ sich eine signifikante Korrelation nicht bestätigen (Chi-Quadrat Test: $P=0,69$). (Siehe Tab. 7)

Tabelle 7: Einfluss von Voroperation(en) auf die Morbidität

Kategorie	Unerwünschtes Ereignis Grad III+ (CTCAE)	Signifikanz
keine Voroperation(en) vorhanden	26,1%	p = 0,97 (chi)
Voroperation vorhanden	26,5%	
1 Voroperation	28,6%	p = 0,69 (chi)
2+ Voroperationen	24,2%	

III.3.3. Morbidität und BMI

Der Body Mass Index (BMI) wurde als weiterer potentieller Einflussfaktor auf die Morbidität untersucht. Zu diesem Zweck erfolgte die Einteilung der Patienten in 2 Gruppen (Gruppe 1: $BMI \leq 25$, Gruppe 2: $BMI > 25$); anschließend wurde die Rate an unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad III+) verglichen. In Gruppe 1 (n=40) lag diese bei 20%, in Gruppe 2 (n=37) bei 32,4%. Im Chi-Quadrat Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,214$). (Siehe Tab. 8)

Tabelle 8: Einfluss des Body Mass Index auf die Morbidität

Morbidität	BMI ≤ 25	BMI > 25	Signifikanz
Unerwünschte Ereignisse (Grad III+)	20,0%	32,4%	p=0,214 (chi)

III.3.4. Morbidität und Anzahl der Prozeduren

Eine weitere These war, dass eine höhere Anzahl an operativen Prozeduren mit einer höheren Morbidität vergesellschaftet ist. Hierzu wurden wiederum 2 Subgruppen gebildet, eine mit jeweils 1-5 (n=50) und eine mit über 5 operativen Prozeduren (n=41). Die Morbiditätsrate lag bei 22% respektive 31,7%. Im Chi-Quadrat Test konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ($p=0,296$). (Siehe Tab. 9)

Tabelle 9: Einfluss der Anzahl der Prozeduren auf die Morbidität

Morbidität	1-5 Prozeduren	5+ Prozeduren	Signifikanz
Unerwünschte Ereignisse (Grad III+)	22,0%	31,7%	p=0,296 (chi)

III.3.5. Morbidität und Blutverlust

Um den Zusammenhang zwischen dem intraoperativen Blutverlust und der perioperativen Morbidität zu untersuchen, wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe (n=65) lag der Blutverlust unter 1000 ml, in der zweiten (n=26) bei 1000 ml oder mehr. Dann wurde jeweils die Anzahl an Patienten mit Grad III/IV (CTCAE) Komplikationen ermittelt: in Gruppe 1 war dies bei 10 Patienten (21,5%), in Gruppe 2 bei 14 Patienten (38,5%) der Fall. Anschließend wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests untersucht, ob eine statistisch signifikante Korrelation besteht. Dies konnte nicht ($p=0,099$) bestätigt werden.

Tabelle 10: Einfluss des Blutverlusts auf die Morbidität

Morbidität	Blutverlust < 1000 ml	Blutverlust \geq 1000ml	Signifikanz
Unerwünschte Ereignisse (Grad III+)	21,5%	38,5%	$p=0,099$ (Chi)

III.3.6. Morbidität und OP-Zeit

Der Einfluss der OP-Dauer auf die Morbidität (CTCAE Grad III+) wurde untersucht, indem zunächst Mittelwerte der im Rahmen der chirurgischen Therapie aufgewandten Zeit für die Gruppe der Patienten mit Komplikationen (n=24) und für die Gruppe ohne (n=67) gebildet wurden. Mit 302 min (SD 146,4) und 359 min (SD 140,8) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (T-Test: $p=0,1$). In einem zweiten Schritt wurden die 91 Patienten in 2 Gruppen unterteilt und anschließend die jeweilige Morbiditätsrate bestimmt. Als Trennpunkt wurde eine OP-Zeit von 300 min gewählt. 11 der insgesamt 48 Patienten (22,9%) mit einer OP-Dauer unter 300 min bzw. 13 der 46 Patienten (30,2%) mit 300 oder mehr min wiesen eine Grad III/IV Morbidität (CTCAE) auf. Damit konnte auch hier kein Zusammenhang zwischen einer längeren Operationszeit und einer höheren Morbidität nachgewiesen werden (Chi-Quadrat Test $p=0,427$).

Tabelle 11: Einfluss der Operationszeit auf die Morbidität

Morbidität	OP Zeit < 300 min	OP Zeit \geq 300 min	Signifikanz
Unerwünschte Ereignisse (Grad III+)	22,9%	30,2%	$p=0,427$

III.3.7. Morbidität und HIPEC

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit der Frage des Einflusses der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie auf die Morbidität. Dazu wurde derjenige Anteil der Patienten, die eine HIPEC erhalten haben (n=70), mit demjenigen ohne HIPEC (n=21) in Bezug auf die aufgetretenen Komplikationen (CTCAE Grad III+) verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Morbiditätsrate bei angewandter HIPEC bei 20%, in der Vergleichsgruppe ohne HIPEC bei 47,6% lag. Dies ist statistisch signifikant (Chi-Quadrat Test: $p=0,012$). (Siehe Tab. 12)

In einem weiteren Schritt wurde die Morbiditätsrate bei Durchführung bzw. Unterlassen einer HIPEC in Abhängigkeit der Resektionsradikalität untersucht. Zunächst wurde der Anteil der Patienten mit CC-0/1 (n=58) wiederum in eine Gruppe mit HIPEC (n=48) und eine ohne HIPEC (n=10) aufgeteilt. Die jeweilige Morbiditätsrate lag bei 20,8% und 40%. Die gleiche Unterteilung erfolgte nun bei dem Teil der Patienten mit CC-2 (n=23): Die Rate an Komplikationen betrug hier 25% für die HIPEC Gruppe (n=12) und 54,4% für die Gruppe ohne HIPEC (n=11).

In beiden Fällen (CC-0/1 und CC-2) ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation (Fisher-Exakt Test: $p=0,186$ und $p=0,154$). (Siehe Tab. 12)

In einem dritten Schritt wurden abschließend noch zwei spezifische Patientengruppen verglichen: Einerseits ein Kollektiv (n=10), dem keine oder nur geringe operative Maßnahmen zu Teil wurden (Tumorresiduen von über 2,5 cm), das dafür jedoch eine hypertherme interperitoneale Chemotherapie erhielt. Andererseits ein Kollektiv (n=11), welches durch ein höheres Eingriffsvolumen einen niedrigeren CC Score erreichte (CC-2: Tumorresiduen von 2,5 mm bis 2,5 cm), wobei auf die Durchführung einer HIPEC verzichtet wurde.

Hier zeigte sich eine signifikant niedrigere Morbidität zu Gunsten der erstgenannten Gruppe (Fisher-Exakt Test: $p=0,042$). (Siehe Tab. 13)

Tabelle 12: Einfluss der HIPEC und Resektionsradikalität auf die Morbidität

Morbidität	HIPEC	keine HIPEC	Signifikanz
Grad III+ Komplikationen	20,0%	47,6%	p=0,012 (chi)
Grad III+ Komplikationen bei CC-0/1	20,8%	40,0%	p=0,186 (fisher)
Grad III+ Komplikationen bei CC-2	25,0%	54,5%	p=0,154 (fisher)

Tabelle 13: Einfluss der HIPEC auf die Morbidität anhand des Vergleichs zweier Patientensubgruppen

Morbidität	CC-3 bzw. keine Resektion und HIPEC	CC-2 ohne HIPEC	Signifikanz
Grad III+ Komplikationen	10,0%	54,6%	p=0,042 (fisher)

IV. Diskussion

Morbidität und Mortalität sind zwei wesentliche Faktoren für die Bewertung chirurgischer Eingriffe. Sie ermöglichen eine Objektivierung der postoperativen Komplikationen einer Therapieform und damit deren Vergleichbarkeit mit Alternativtherapien. Für eine adäquate Indikationsstellung müssen neben dem zu erwartenden onkologischen Ergebnis, gerade im Hinblick auf die Lebensqualität, Art und Häufigkeit unerwünschter postoperativer Ereignisse berücksichtigt werden. Im Diskussionsteil dieser Dissertation soll nun eine Bewertung der Ergebnisse dieser Studie unter Bezugnahme auf die medizinische Fachliteratur erfolgen.

IV.1. Vergleichbarkeit der Patientenkollektive

Die Vergleichbarkeit von Patientenkollektiven stellt insbesondere im Rahmen retrospektiver Analysen ein zentrales Problem dar, da eine nicht immer offensichtliche Heterogenität des Patientenkollektives zu falschen Schlussfolgerungen führen kann. Im Gegensatz zu einer prospektiven Erhebung der Daten im Rahmen klinischer Studien sind viele Aspekte in einer retrospektiven Analyse nicht mehr nachvollziehbar, andere werden in Publikationen nicht im Detail veröffentlicht und entziehen sich so einem wissenschaftlichen Vergleich.

Da die Datenqualität retrospektiver Studien im Nachhinein nicht mehr optimierbar ist, sollten zumindest alle vorhandenen und adäquat dokumentierten Informationen sowie die Anzahl der Studienpatienten genutzt werden, um die Fehlerwahrscheinlichkeit beim Vergleich zu minimieren.

In der vorliegenden Studie ergab sich ein medianes Alter von 53 Jahren (range: 20–80 Jahre). Die Geschlechtsverteilung liegt bei 52% Männern und 48% Frauen. Vergleicht man andere publizierte Studien im Bereich der zytoreduktiven Chirurgie in Verbindung mit HIPEC, so ergeben sich für deren Patientenkollektive größtenteils ähnliche Zahlen. (Siehe auch Tab. 14) (Verwaal et al. 2008; Sadeghi et al. 2000; Franko et al. 2008; Gusani et al. 2008; Kusamura et al. 2006; Kerscher et al. 2010; Yan et al. 2009; Müller et al. 2008; Sugarbaker et al. 2006)

Alters- und Geschlechtsverteilung sprechen folglich nicht gegen eine Vergleichbarkeit der Daten.

Das sowohl im eigenen Patientengut als auch bei den Vergleichsstudien in Relation zur allgemeinen Tumorstatistik geringe Alter der Patienten dürfte ursächlich weniger dem bevorzugten Auftreten einer Peritonealkarzinose bei jüngeren Patienten, als vielmehr dem möglicherweise häufigeren Wunsch selbiger nach maximaler Therapie einerseits und der im Vergleich zu älteren Patienten häufigeren Eignung für ein ausgedehntes multimodales Behandlungskonzept andererseits geschuldet sein. Letzteres ist von nicht unerheblicher Bedeutung, da etwaige Komorbiditäten und ein schlechter Allgemeinzustand relevante Kontraindikationen darstellen, die erfahrungsgemäß bei älteren Patienten tendenziell öfter vorliegen.

Tabelle 14: Vergleich der Alters- und Geschlechtsstruktur einer Auswahl von 9 publizierten Studien

Autor, Jahr	Patienten (n)	Primarius	Geschlecht w:m (%)	Alter (Jahre)	Alter: range (Jahre)
UKR	91	gemischt	48:52	53 (Median)	20-80
(Verwaal et al. 2008)	105	kolorektal CA	45:55	54 (Median)	28-70
(Sadeghi et al. 2000)	370	gemischt	44:56	68 (Mittel)	20-90
(Franko et al. 2008)	65	kolorektal CA	38:62	51 (Median)	k.A.
(Gusani et al. 2008)	122	gemischt	46:54	53 (Median)	k.A.
(Kusamura et al. 2006)	205	gemischt	66:34	52 (Mittel)	22-76
(Kerscher et al. 2010)	109	gemischt	45:55	54 (Mittel)	k.A.
(Yan et al. 2009)	405	Mesotheliom	44:56	50 (Mittel)	k.A.
(Müller et al. 2008)	241	gemischt	51:49	49 (Mittel)	26-82
(Sugarbaker et al. 2006)	356	muzinöses Appendix CA	43:57	48 (Median)	29-72

IV.2. Einflussfaktoren postoperativer Komplikationen

Bei der Analyse postoperativer Komplikationen lassen sich präoperative (z.B. das Alter) und intraoperative (z.B. der Blutverlust) Faktoren unterscheiden. Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie diesbezüglich ausgewertet, um die Einschätzung des operativen Risikos im Rahmen von CRS und HIPEC auch im Hinblick auf die Patientenselektion weiter zu optimieren.

IV.2.1. ASA Score

Wenig verwunderlich erscheint das Ergebnis, dass die Morbidität mit zunehmendem ASA (American Society of Anesthesiologists) Score ansteigt.

Obwohl sich der ASA Score wegen der eher an subjektiven Gesichtspunkten denn an harten Kriterien orientierten Einteilung einiger Kritik ausgesetzt sieht – eine Studie ergab beispielsweise, dass verschiedene Anästhesisten Modellpatienten jeweils unterschiedliche ASA Scores zuwiesen - (Haynes, Lawler 1995) so ist der ASA Score dennoch eine weitverbreitete und akzeptierte Einteilung. Er erlaubt eine Einschätzung der erwartbaren perioperativen Komplikationen.

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Höhe des ASA Scores und der auftretenden Morbidität ($p=0,027$).

Diese statistische Korrelation bestätigt sich auch in anderen Studien im Rahmen der operativen Therapie von Rektumkarzinomen (Valenti et al. 2009; Alves et al. 2005b), Hernien (Larsson et al. 2009), Ovarialkarzinomen (Aletti et al. 2007) und anderen gynäkologischen Erkrankungen (Giannice et al. 2004), Tumoren in Hals und Rachen (Thomas et al. 2010), Leberresektionen (Pol et al. 1999) und Prostatakarzinomen (Dillioglul et al. 1997). Auch großangelegte prospektive Studien, wie z.B. die von Menke et al., die fast 3000 Patienten mit allgemein- und viszeralchirurgischen Eingriffen mit einbezog, bestätigen die Bedeutung des ASA Scores für die Einschätzung der postoperativen Morbidität. (Menke et al. 1992)

Cohen et al. haben 2009 einen Score bzgl. der Morbidität und Mortalität der chirurgischen Therapie von Kolorektalkarzinomen erstellt. Hierbei ist der ASA Score die statistisch aussagekräftigste der 15 in diesem sogenannten ACS NSQIP Score enthaltenen Variablen. (Cohen et al. 2009)

Dass kein Zusammenhang zwischen Morbidität und ASA besteht, findet sich dagegen in der Literatur selten: Chijjiwa et al. kamen beispielsweise bei ihrer Studie über 69 Pankreatoduodenektomien zu diesem Ergebnis (Chijjiwa et al. 1996), bei Park et al., die die perioperative Morbidität bei 716 Patienten nach Resektion von Magenkarzinomen

untersucht haben, wird mit einem p-Wert von 0,118 zumindest keine statistische Signifikanz erreicht (Park et al. 2005) .

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Analyse und die Literaturdaten, dass der ASA Score als ein entscheidender prädiktiver Faktor für die postoperative Morbidität betrachtet werden kann. Kränkere Patienten haben somit ein höheres operatives Risiko. Diese Überlegung muss insbesondere bei großen viszeralchirurgischen Eingriffen wie der CRS und HIPEC bei der Indikationsstellung besonders berücksichtigt werden. Mit 24,7 % in der ASA III Gruppe befindet sich die Grad III+ Morbiditätsrate allerdings immer noch in einem vertretbaren Bereich und ist letztlich mit der anderer großer abdominalchirurgischer Eingriffe vergleichbar. (Siehe Kapitel IV.4. sowie Tab. 19)

IV.2.2. Bodymass Index (BMI)

Zwar ergab sich in der vorliegenden Analyse mit einem p-Wert von 0,214 kein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI von >25 und einer höheren postoperativen Morbidität, es zeichnet sich aber ein entsprechender Trend ab.

Der Body Mass Index erscheint grundsätzlich bei Patienten mit einer Peritonealkarzinose als nur bedingt geeigneter Parameter, da er nicht zwischen Ernährungszustand, Tumormasse oder Ascites unterscheidet. Ein konsumierender und wachsender Tumor sowie ggf. auftretender Aszites könnte den BMI über lange Zeit konstant erscheinen lassen, wenn der Tumor in ähnlichem Maße zunimmt wie das Speicherfett abnimmt, obwohl effektiv bereits eine ausgedehnte Tumorkachexie besteht. Es ist also durchaus fraglich, ob der BMI als eigenständiger Prognoseparameter eine Rechtfertigung im Bereich der Peritonealkarzinose hat, auch wenn die vorliegende Analyse einen statistischen Trend erkennen lässt. Insgesamt ist der Anteil übergewichtiger und insbesondere stark übergewichtiger Patienten aufgrund der konsumierenden Grunderkrankung mit oftmals längerem Verlauf naturgemäß begrenzt.

In der Literatur finden sich widersprüchliche Studienergebnisse bezüglich eines Zusammenhangs zwischen BMI und perioperativer Morbidität.

Zum Beispiel beschreiben Ballian et al. in einer Studie über die operative Therapie bei Rektumkarzinomen, dass trotz höherer OP-Zeiten und erhöhtem Blutverlust die Komplikationsrate bei Patienten mit BMI über 30 vergleichbar mit der Gruppe mit BMI unter 30 seien ($p=0,8$). Die Überlebensrate war in der übergewichtigen Gruppe sogar erhöht ($p<0,05$). (Ballian et al. 2010)

Kushnir et al. kommen zu dem Ergebnis, dass die postoperative Morbidität bei Patienten mit einem BMI über 60 nach einem laparoskopischen Y-Roux Magenbypass nicht erhöht sei. (Kushnir et al. 2010) Allerdings sind diese Daten mit dem Vorgehen bei CRS und HIPEC mit vollständiger medianer Laparotomie und zahlreichen Prozeduren bis hin zur Multiviszeralresektion letztlich nicht vergleichbar.

Williams et al. kamen bei ihrer Studie mit 262 Patienten nach Pankreatikoduodenektomie zu dem Schluss, dass die Grad III+ Komplikationen bei Patienten mit BMI<25 und 25-30 gleich, bei Patienten mit BMI>30 deutlicher aber nicht signifikant ($p=0,13$) erhöht sind. (Williams et al. 2009)

Oh et al. registrierten in ihrem Patientenkollektiv (410 totale Gastrektomien (D2)) einen signifikanten Anstieg der Komplikationen ($p=0,015$), vor allem jedoch der nichtchirurgischen (beispielsweise Pleuraergüsse). (Oh et al. 2009)

In Studien, die sich mit CRS und HIPEC beschäftigen, wurde der Zusammenhang zwischen BMI und Morbidität bis jetzt vermutlich auch aus den o.g. Gründen nicht gezielt untersucht.

IV.2.3. Voroperationen

Das Vorhandensein von Voroperationen ($p=0,97$) bzw. im positiven Fall die Anzahl der Voroperationen ($p=0,69$) ergab in der univariaten Analyse keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der postoperativen Morbidität. In der Literatur lassen sich kaum passende Vergleichsstudien finden – eine Auswertung von 19 Studien (Siehe Tab. 19) umfangreicher viszeralchirurgischer Eingriffe ergab nur eine explizite Erwähnung des Faktors „Voreingriff“ als möglichen Grund für eine erhöhte Morbidität: Alves et al. (Morbidität und

Mortalität nach Rektumresektion) beschreiben eine erhöhte Komplikationsrate nach vorausgegangener Laparotomie ($p=0,053$). (Alves et al. 2005a)

Die hohe Operationsdauer und das weitläufige Operationsfeld bei Peritonektomien reduzieren im vorliegenden Fall möglicherweise die Bedeutung der Voroperationen.

Die theoretische Überlegung wäre in diesem Fall, dass postoperative unübersichtliche anatomische Verhältnisse und Verwachsungen den Schwierigkeitsgrad und die OP-Dauer erhöhen, und somit eine steigende Komplikationsrate bzw. Morbidität die Folge ist. Dies lässt sich aus unseren Zahlen nicht ableiten. In diesem Zusammenhang erwähnenswert ist die Studie von Woelber et al., die bei Ovarialkarzinompatientinnen, die nach Zytoreduktion ein Rezidiv erlitten und noch einmal mit dem Ziel der kompletten makroskopischen Zytoreduktion operiert wurden, festgestellt hat, dass die Morbidität nach dem Zweiteingriff nicht signifikant erhöht war. Anzumerken ist hier jedoch, dass in dieser Studie die OP-Zeit des Folgeeingriffs deutlich geringer war ($p<0,001$) (Woelber et al. 2010), was die Vergleichbarkeit mit der primären Peritonektomie nach Voroperationen einschränkt.

Insgesamt muss man davon ausgehen, dass das Kriterium „Voroperation(en) vorhanden oder nicht vorhanden“ zu weit gefasst ist: Es entsteht ein bzgl. dieses Aspekts heterogenes Patientengut mit unterschiedlich umfangreichen Voreingriffen und variierendem zeitlichen Bezug zur aktuellen Operation. Eine weitergehende Analyse ist in der vorliegenden Studie aufgrund der zu kleinen Fallzahl nicht möglich.

Man kann wohl davon ausgehen, dass andere Faktoren wie der Schweregrad der Peritonealkarzinose, das Ausmaß des Organbefalls oder die OP-Dauer insgesamt eine weitaus größere Rolle spielen als ein voroperierter Situs. Eine endgültige Antwort kann diese retrospektive Studie hier allerdings nicht liefern.

IV.2.4. OP-Dauer

Die Länge des Eingriffs hatte in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Morbidität. Tendenziell hatte die Gruppe mit Komplikationen sogar die niedrigere OP-Dauer (im Mittel 302 Min. gegenüber 359 Min. in der Vergleichsgruppe ohne Grad III+

Morbidität, $p=0,1$). Die Unterteilung in 2 Gruppen mit jeweils unter 300 oder 300 oder mehr Minuten zeigte im Ansatz einen gegenläufigen, jedoch nicht statistisch signifikanten ($p=0,427$) Trend mit einer erhöhten Morbidität in dem Teil der Patienten mit längerer OP-Zeit. Höhere Fallzahlen könnten folglich zeigen, dass eine sehr lange Operationsdauer, mutmaßlich weit jenseits der 300 min, ein relevanter Morbiditätsfaktor ist.

In der Literatur finden sich dagegen vermehrt Hinweise darauf, dass eine höhere OP-Zeit mit einer höheren Morbidität korreliert.

Exemplarisch genannt seien hier Vignali et al. (Kolorektalchirurgie $p=0,009$) (Vignali et al. 2004), Shimada et al. (Leberteilresektionen bei HCC, $p<0,05$) (Shimada et al. 1998), Alves et al. (Rektumresektionen; OP-Zeit >6 h: $p<0,04$) (Alves et al. 2005a) sowie Ding et al. (allgemeinchirurgische Eingriffe bei maligner und benigner Grunderkrankung; OP-Zeit >4 h: $p=0,013$ (>2 h $p = 0,096$)) (Ding et al. 2007)

In Studien über Peritonektomie und HIPEC ergibt sich kein einheitliches Bild bezüglich der Verbindung von OP-Zeit und Morbidität: Bei Cioppa et al. und Gusani et al. bestand kein Zusammenhang, bei Elias et al. nicht für die abdominalen ($p=0,1$), wohl aber für die extrabdominalen ($p=0,0001$) Komplikationen.

Kusamura et al. (OP-Zeit >10 h $p=0,025$), Roviello et al. ($p=0,039$), Yan et al. (OP-Zeit >7 h: $p=0,027$) und Chua et al. (OP Zeit >9 h: $p<0,001$) dagegen sehen einen signifikanten Einfluss der OP-Zeit auf die Morbidität. (Cioppa et al. 2008; Gusani et al. 2008; Elias et al. 2007; Kusamura et al. 2012; Roviello et al. 2006; Yan et al. 2007b; Chua et al. 2010)

In welchem Ausmaß die absolute OP-Dauer an sich relevante Auswirkungen auf die Morbidität hat (z.B. aufgrund zunehmender Kreislaufbelastung, Abnahme der Körpertemperatur, längere Narkose etc.), bleibt hierbei offen, da die OP-Zeit letztlich auch einen Surrogatmarker für die Ausdehnung des operativen Eingriffs darstellt. Folglich sind länger andauernde Operationen mit umfangreicheren und tendenziell komplikationsreicheren Maßnahmen vergesellschaftet.

Insgesamt betrachtet muss man wohl davon ausgehen, dass eine hohe OP-Zeit tendenziell einen negativen Einfluss auf die Morbidität hat. Die eigentliche Frage ist aber, ob sich zukünftig ein zeitlicher Richtwert ermitteln lässt, der einen vertretbaren Kompromiss aus

chirurgischer ausreichender Tumorentfernung, also nach Möglichkeit einer CC-0/1 Situation, und dem negativen Einfluss eines prolongierten Eingriffs bietet. Neben einem erfahrenen Chirurgeteam bleiben jedoch bei dem oft vorherrschenden massiven Befall der Bauchhöhle wenig Möglichkeiten, Zeit einzusparen, da präzises chirurgisches Vorgehen für die Morbidität, die Mortalität und das langfristige Outcome sicher entscheidender sind als die reine Operationszeit. Es ist auch fraglich, ob z.B. ein zweizeitiges Vorgehen nicht letztlich mit höheren Komplikationsraten vergesellschaftet ist.

IV.2.5. Intraoperativer Blutverlust

Die Ergebnisse dieser Studie bezüglich des Zusammenhangs von erhöhtem Blutverlust und steigender Morbidität sind zwar statistisch nicht signifikant ($p=0,099$), ein deutlicher Trend ist jedoch zu verzeichnen.

Diese Beobachtung deckt sich mit jenen zahlreicher publizierter Studien, z.B. bei Vignali et al. (Kolarektalchirurgie, $p=0,01$) (Vignali et al. 2004), Alves et al. (Rektumresektionen, $p<0,05$) (Alves et al. 2005a), Shimada et al. (Leberteilresektionen bei HCC, $p<0,05$) (Shimada et al. 1998) oder Ding et al. (allgemeinchirurgische Eingriffe bei maligner und benigner Grunderkrankung; Blutverlust >500 ml: $p=0,013$) (Ding et al. 2007)

Ishizaki et al. konnten nachweisen, dass eine Reduktion des Blutverlusts bei Pankreatikoduodenektomien sowohl die Morbiditäts- ($p=0,007$) als auch die Mortalitätsrate ($p=0,002$) signifikant gesenkt hat. (Ishizaki et al. 2010)

Studien im Rahmen der Peritonealkarzinose, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Morbidität und Blutverlust beschäftigt haben, kommen zu keinem einheitlichen Ergebnis: Bei Gusani et al. ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation ($p=0,573$), bei Elias et al. hatte der Blutverlust nur Einfluss auf extraabdominelle ($p=0,0001$), nicht auf abdominelle Komplikationen ($p=0,55$) und bei Kusamura et al. war ein Blutverlust von über 6 L ($p=0,028$) mit einer erhöhten Morbidität vergesellschaftet. (Gusani et al. 2008; Elias et al. 2007; Kusamura et al. 2006)

Es steht einerseits außer Frage, dass sehr hohe Blutverluste einen relevanten Morbiditätsfaktor darstellen können und deshalb vermieden werden sollten. Andererseits muss im Fall der Peritonealkarzinose das individuell sehr unterschiedliche Resektionsausmaß beachtet werden. Bei ausgedehntem Tumorbefall ist ein relevanter Blutverlust, nicht zuletzt wegen der großen Wundfläche nach Peritonektomie, nicht immer zu vermeiden. Dieser erscheint jedoch vor dem Hintergrund des potentiellen Nutzens einer R0-Resektion vertretbar.

Bezüglich der Relevanz des Blutverlustes für die Komplikationsrate bleiben darüber hinaus einige Fragen offen: Ein in seiner Bedeutung schwer einschätzbarer Teilaspekt des Blutverlusts ist beispielsweise seine Rolle als Surrogatmarker für das Resektionsausmaß mit wiederum eigenständiger Morbidität. Welche Rolle spielt zudem das anästhesiologische Management der mehrstündigen Eingriffe? Hier ist sicherlich ein nicht unerheblicher Einfluss der verwendeten Medikamente sowie von Menge und Zusammensetzung der Flüssigkeitssubstitution anzunehmen, was u.a. von González-Moreno et al. beschrieben wird. (González-Moreno et al. 2010) Die Komplexität dieser Thematik erlaubt an dieser Stelle keine detaillierte Auseinandersetzung, exemplarisch sei deshalb auf eine Studie von Borgmann et al. verwiesen, die den erheblichen Einfluss von dem Verhältnis an verwendetem Plasma (FFP), Erythrozytenkonzentraten und anderen Substitutionslösungen auf Morbidität und Mortalität beschreibt. (Borgman et al. 2011)

Die Ergebnisse zukünftiger klinischer Studien könnten hier zu Strategien führen, die eine Reduktion der Komplikationsrate in Zusammenhang mit intraoperativem Blutverlust bei CRS in Kombination mit HIPEC ermöglichen.

IV.2.6. Operative Prozeduren

Grundsätzlich erscheint es naheliegend, dass sich das operative Risiko und damit auch die Rate an perioperativen Komplikationen mit einer zunehmenden Anzahl an chirurgischen Prozeduren erhöhen.

Ein Vergleich der Patienten, an denen entweder bis 5 oder mehr als 5 der in Tabelle 4 aufgeführten Prozeduren durchgeführt wurde, ergab in der vorliegenden Studie hinsichtlich

der postoperativen Morbidität eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Gruppe mit der Anzahl über 5. Mit $p=0,296$ ist dieses Ergebnis jedoch nicht signifikant, was letztlich auch einer unzureichenden Fallzahl geschuldet sein kann.

Die bloße Anzahl an Einzelschritten innerhalb eines umfangreichen Eingriffs ist allein sicherlich kein optimaler Indikator: Zum einen sind die einzelnen Prozeduren schon in der Theorie nicht gleich komplikationsreich, so ist beispielsweise eine Magenresektion sicherlich anders zu bewerten als eine Omentektomie. Es wäre also denkbar, dass nach der Durchführung einer tendenziell komplikationsreicheren Prozedur, wie z.B. einer Rektumresektion, die Anzahl weiterer, insbesondere kleinerer OP-Schritte keine signifikante Rolle mehr spielt, da das bei weitem höchste Morbiditätsrisiko von dieser Einzelprozedur ausgeht. Zum anderen wurde nicht berücksichtigt, wie chirurgisch aufwendig eine bestimmte Maßnahme bei dem jeweiligen Patienten war. Die Resektion desselben Organs kann also beispielsweise in einem Fall bei lokal begrenztem Befall weitgehend problemlos erfolgen, während bei einem anderen Patienten, bedingt durch einen Konglomerattumor mit diffuser Infiltration ins Nachbargewebe, die Komplikationsrate mutmaßlich deutlich erhöht ist. Dennoch kann die Zahl der Prozeduren mit den genannten Einschränkungen insgesamt durchaus als Surrogatmarker für die Ausdehnung des chirurgischen Eingriffes angesehen werden. Um die individuellen Unterschiede zu egalisieren, bedarf es jedoch ggf. größerer Fallzahlen und/oder einer Datenerhebung in einer prospektiven Studie, um statistische Signifikanz zu erreichen.

In den publizierten Studien über Peritonektomie und HIPEC ergibt sich ein gemischtes Bild:

Einen signifikanten negativen Einfluss des Resektionsausmaßes auf die Morbidität stellten Kerscher et al. ($p=0,007$), Kusamura et al. ($p=0,019$), Chua et al. (2+ Viszeralresektionen: $p=0,03$; 4+ Peritonektomie-Prozeduren: $p=0,02$; insbesondere die Peritonektomie im linken oberen Quadranten: $p<0,001$) und Yan et al. (>4 Peritonektomie-Prozeduren: $p=0,015$) fest. Elias et al. sahen im Bezug auf die Anzahl an resezierten Organen keine höhere abdominelle, dafür aber extrabdominelle ($p=0,01$) Morbidität. (Kerscher et al. 2010; Kusamura et al. 2006; Chua et al. 2010; Yan et al. 2007b; Elias et al. 2007)

Franko et al. haben sich spezifisch mit den Auswirkungen der Multiviszeralresektion im Rahmen der Therapie der Peritonealkarzinose bei Kolorektalkarzinomen beschäftigt und

kamen dabei zu dem Ergebnis, dass keine signifikante Korrelation besteht ($p=0,53$). (Franko et al. 2008)

Da eine adäquate und damit möglichst komplette makroskopische Zytoreduktion (CC-0/1) bei den meisten Tumorentitäten der entscheidende Faktor für die angestrebte Verbesserung der Überlebenszeit ist (Yan et al. 2009), muss die mit mehr Prozeduren verbundene möglicherweise höhere Morbidität zugunsten eines verbesserten onkologischen Outcomes möglicherweise letztlich in Kauf genommen werden.

IV.2.7. Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie

In unserem Patientenkollektiv ging eine durchgeführte HIPEC statistisch signifikant mit einer niedrigeren Morbidität einher ($p=0,012$), was zunächst paradox erscheinen mag. Eigentlich wäre durch die zusätzliche Durchführung einer HIPEC eher mit einem Anstieg der perioperativen Morbidität zu rechnen. Der vermeintliche Widerspruch erklärt sich vermutlich aus der Tatsache, dass bei den Patienten, bei denen keine HIPEC durchgeführt wurde, in der Regel auch keine komplette makroskopische Zytoreduktion erreicht werden konnte. Somit handelt es sich größtenteils um inkomplette Zytoreduktionen mit palliativen chirurgischen Resektionen oder Umgebungsanastomosen (CC-2/3), also um limitierte chirurgische Eingriffe. Dieses Patientenkollektiv weist in der vorliegenden Studie tendenziell einen höheren ASA Score auf: Während bei CC-0/1 für einen Patienten mit ASA III statistisch 3,4 Patienten mit ASA I/II registriert wurden, sind es bei CC-2/3 nur 2,1.

In der Summe lassen sich aufgrund der vorliegenden Daten folgende Aussagen treffen: Die Durchführung einer HIPEC scheint keinen negativen Einfluss auf die Morbidität zu haben. Unterstützt wird diese These nicht nur durch den vorher beschriebenen Vergleich der Morbidität in der HIPEC und Nicht-HIPEC Gruppe, sondern auch durch den speziellen Vergleich der Patienten CC-3/KR (also Tumorresten über 2,5cm Glockzin et al. 2009a bzw. keine Resektion vorgenommen) mit HIPEC und CC-2 ohne HIPEC: Trotz intraperitonealer Chemotherapie ist die Morbidität signifikant niedriger als in der Gruppe, die keine HIPEC erhalten hat, dafür jedoch ein größeres Resektionsausmaß vorweist ($p=0,042$). Diese Beobachtung legt nahe, dass die Rate an perioperativen Komplikationen im Wesentlichen

durch die durchgeführten chirurgischen Maßnahmen und nicht durch die zusätzliche HIPEC bestimmt wird. Die Toxizität der HIPEC erscheint zwar im Kontext der Gesamtmorbidität statistisch vernachlässigbar, muss aber dennoch sowohl bei der Indikationsstellung als auch im postoperativen Verlauf insbesondere hinsichtlich der spezifischen Toxizität der verwendeten Zytostatika bei jedem Patienten berücksichtigt werden.

Die Sorge, dass sich durch die HIPEC die perioperative Komplikationsrate insgesamt signifikant erhöht, erscheint allerdings auf Grundlage der erhobenen Daten unberechtigt. Während sich diverse Studien mit den Auswirkungen einzelner Chemotherapeutika auf die Morbidität bzw. deren optimaler Dosis, Dauer und Temperatur im Rahmen der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie beschäftigen, lassen sich kaum spezifische Daten dazu finden, inwiefern die Durchführung oder das Unterlassen der HIPEC Einfluss auf die Morbidität nimmt. Bei einer Studie mit 141 Patienten (71 mit CRS und HIPEC, Kontrollgruppe nur mit CRS) mit Peritonealkarzinose in Folge eines Magenkarzinoms beschreiben Fujimoto et al. keine signifikanten Unterschiede in der Morbidität. Es sei hier jedoch anzumerken, dass keine Angaben zur Morbiditätserfassung gemacht wurden und bei den 141 Patienten insgesamt nur zwei dokumentierte Komplikationen in Form von Duodenalstumpfsuffizienzen aufgetreten sind. (Fujimoto et al. 1999)

Ceelen et al. fassen in einem 2010 erschienenen Reviewartikel über die intraperitoneale Chemotherapie die Studienlage bzgl. der HIPEC-assoziierten Morbidität bei Ovarialkarzinompatientinnen folgendermaßen zusammen: Von sieben randomisierten Studien, die die intravenöse und die intraperitoneale Chemotherapie verglichen haben, war nur bei einer die Rate an potentiell lebensbedrohlicher Grad III/IV Knochenmarkstoxizität erhöht, bei den anderen sechs war sie gleich oder niedriger. (Ceelen, Flessner 2010)

Insgesamt decken sich die publizierten Ergebnisse jedoch mit den vorliegenden Daten, wenngleich sich ein direkter Vergleich vor dem Hintergrund der Vielzahl an unbekannten Variablen (unterschiedliche Arten von / Dosierung der / Applikationsdauer der / Applikationstemperatur der Chemotherapeutika, Größe der Wundfläche etc.) schwierig gestaltet. Letztlich sollte eine endgültige Bewertung dieser Fragestellung im Rahmen zukünftiger prospektiver randomisierter klinischer Studien erfolgen.

IV.3. Morbidität & Mortalität nach CRS und HIPEC

Es steht außer Frage, dass das multimodale Behandlungskonzept mit zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie mit einer signifikanten perioperativen Morbidität einhergeht. In der vorliegenden Analyse lag die Gesamtrate an perioperativen Komplikation Grad III und IV bei 25,3%. Die mittlere Morbiditätsrate der von Chua et al. in einem Review zusammengefassten 24 Studien ist mit 28,8% vergleichbar. Die Spanne reicht hier allerdings von 12% bis 52%. Dies zeigt bereits, dass ein absoluter Vergleich der Morbiditätszahlen verschiedener Zentren aufgrund der fehlenden einheitlichen Erfassung und Klassifikation nicht möglich ist. Hier manifestiert sich erneut, dass eine international einheitliche Erfassung von Komplikationen z.B. mittels des CTCAE in der jeweils aktuellen Version sinnvoll wäre. Dennoch kann aus den gewonnenen Daten unter Einbeziehung der publizierten Daten anderer Zentren eine grundsätzliche Einordnung des multimodalen Behandlungskonzeptes hinsichtlich der Morbidität und Mortalität erfolgen.

Unter Berücksichtigung der vorher genannten Einschränkungen decken sich die in der vorliegenden Studie erhobenen Morbiditätsdaten zumindest in Näherung mit den 24 in der Chua-Studie verglichenen Institutionen.

Betrachtet man die Morbiditätssubtypen der Tabellen 15 und 16, so fallen vor allem 2 Gruppen auf:

Einerseits die Komplikationen verbunden mit der Resektion von Hohlorganen, insbesondere des Gastrointestinaltrakts, und Infektionen andererseits. Fisteln (median 5,5%, range: 0-23%), Hohlorganperforationen (median 2%, range: 0-10%) und Anastomoseninsuffizienzen (median 3,5%, range: 0-86%) machen einen wesentlichen Teil der höhergradigen Komplikationen aus und sind vor allem Folgen der Maßnahmen am Magendarmtrakt. Die großflächig entstehenden Wundflächen aufgrund der Peritonektomie sowie der Entfernung von Tumorknoten an Darm und Mesenterium sind prädestinierend für derartige unerwünschte Ereignisse, jedoch auch wegen der Notwendigkeit einer onkologisch vollständigen Sanierung meist unvermeidbar.

Zur Reduktion von Anastomoseninsuffizienzen könnte eine genaue Evaluation der Anlage vor oder nach Durchführung der HIPEC führen. Ob hier signifikante Unterschiede vorliegen, ist zurzeit noch unklar. (Jaehne 2009)

Die auffälligste Abweichung von den in Tabellen 15 und 16 aufgeführten Prozentwerten ist das mit 86% (gegenüber median 2% bei Gesamtbetrachtung der aufgeführten Studien) überproportionale Auftreten eines Ileus bei Glehen et al.. Allerdings sind bei diesem Wert auch Grad II Komplikationen wie verzögerte Magendarmpassage und vorübergehende Durchfälle enthalten. (Elias et al. 2007) Hier wird ein weiteres Mal der Nachteil einer uneinheitlichen Morbiditätserfassung offensichtlich. Eine Vereinheitlichung könnte auch die erwartbare Differenzierung der Komplikationsraten nach Eingriffshäufigkeit der für die Publikationen verantwortlichen Institutionen ermöglichen, was Chua et al. nicht gelang. (Chua et al. 2009)

Der mittlere / mediane Krankenhausaufenthalt von 19,2 bzw. 17 Tagen (range: 7-48) deckt sich mit der vorliegenden Studie (median 19 Tage). Insbesondere die zuvor bereits beschriebene Beeinträchtigung des Gastrointestinaltrakts führt häufig zu verzögertem Kostaufbau mit ggf. erschwerter Mobilisierung der Patienten. Berücksichtigt man darüber hinaus den Umfang des operativen Eingriffes, erscheint die Aufenthaltszeit angemessen, die vergleichsweise geringe mediane Liegezeit auf der Intensivstation von 3 Tagen in den Vergleichsstudien bzw. von nur einem Tag in der vorliegenden Studie relativ kurz.

Die mittlere bzw. mediane Mortalitätsrate der 24 in Tabellen 15 und 16 gezeigten Studien beträgt 2,93 respektive 2,15% (range: 0-17%) bei einer mittleren / medianen Studienteilnehmerzahl von 116 bzw. 63. Mit 3,3% ist die Mortalität unserer Studie vor dem Hintergrund dieser überschaubaren Fallzahlen also vergleichbar niedrig.

Betrachtet man die Revisionsrate, so ist diese mit 11% quasi identisch mit den Vergleichszahlen (11,2% im Mittel bzw. 10% im Median). Man kann davon ausgehen, dass diese Zahlen noch am zuverlässigsten zu vergleichen sind, da die Erfassung weiterer Operationen kaum subjektiven Faktoren unterliegt: Die Revision hat oder hat nicht stattgefunden; ob eine Komplikation als Grad II oder III gewertet wird, ist bei der Verwendung unterschiedlicher Scores u.U. weniger eindeutig.

Abgesehen von der Differenz zum Median mit 4,59% zu Gunsten der Vergleichsdaten bei der Komplikation „Ileus“ liegen die Unterschiede bei durchschnittlich 1,73 % (range: 0,41% – 3,3%), was bei einer medianen Studienteilnehmerzahl von 63 Patienten in etwa einem Patienten entspricht.

Im Gesamtüberblick lassen sich die erhobenen Daten folglich in die Reihe der anderen Peritonektomiezentren einordnen. Eine definitive Aussage kann aber letztlich nur eine prospektive randomisierte Multicenterstudie treffen, bei der Operationsmethoden, Chemotherapieschemata, Datenerhebung und Klassifikationssysteme identisch bzw. weit möglichst vergleichbar sind.

Welche Schlussfolgerungen lassen sich also ziehen? Offensichtlich ist in den letzten 20 Jahren trotz fehlender Standardisierung der therapeutischen Vorgehensweise in den internationalen Peritonealkarzinosezentren ein weitgehend einheitliches Morbiditätsniveau erreicht worden, welches sich dem Vergleich mit anderen großen viszeralchirurgischen Eingriffen bzw. der alleinigen systemischen Chemotherapie stellen kann. Dies soll auch im folgenden Kapitel (IV.4.) erfolgen.

Tabelle 15: Vergleich der perioperativen Morbidität mit der Metastudie von Chua et al aus dem Jahr 2009 (Tabelle modifiziert nach Chua et al.) (Chua et al. 2009) (Teil 1)

Autor, Jahr	n (Pat)	Grad III/IV bzw. größere Komplikationen (%)	Operative Revision (%)	Sepsis (%)	Fistel (%)	Abszess (%)	Hämato- logische Komplikationen (%)
UKR	91	25,27	10,99		2,2	3,3	2,20
Glehen et al. 2003	207	25	k.A.	3	7	7	5
Ahmad et al. 2004	33	26	6	0	9	9	0
Schmidt et al. 2005	67	k.A.	22	6	7	7	3
Kecmanovic et al. 2005	18	0	0	0	0	0	11
Yonemura et al. 2005	107	k.A.	k.A.	k.A.	1	6	k.A.
Rufian et al. 2006	33	36	6	0	0	0	0
Kusamura et al. 2006	205	12	k.A.	2	1	k.A.	1
Sugarbaker et al. 2006	356	14	11	k.A.	2	1	k.A.
Roviello et al. 2006	59	28	8	0	9	3	9
Zanon et al. 2006	25	k.A.	8	0	0	0	0
Cavaliere et al. 2006	120	23	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	20
Tuttle et al. 2006	35	k.A.	0	0	11	11	0
Capone et al. 2007	30	27	k.A.	k.A.	k.A.	17	k.A.
Elias et al. 2007	106	52	23	k.A.	23	8	11
Levine et al. 2007	460	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Smeenk et al. 2007	312	51	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Kianmanesh et al. 2007	43	k.A.	5	k.A.	9	14	k.A.
Helm et al. 2007	18	k.A.	22	11	6	6	28
Gusani et al. 2008	122	30	k.A.	4	2	4	k.A.
van Leeuwen et al. 2008	103	43	18	8	5	9	7
Di Georgio et al. 2008	47	26	13	0	9	0	0
Harrison et al. 2008	21	k.A.	k.A.	0	0	5	0
Ceelen et al. 2008	52	24	10	0	0	0	0
Morris et al. 2008	208	43	16	14	13	37	0

Tabelle 16: Vergleich der perioperativen Morbidität mit der Metastudie von Chua et al aus dem Jahr 2009 (Tabelle modifiziert nach Chua. Et al.) (Chua et al. 2009) (Teil 2)

Autor, Jahr	n (Pat)	Grad III/IV bzw. größere Komplikationen (%)	Ileus (%)	Niereninsuffizienz (%)	Hohlorganperforation (%)	TBT / Embolie (%)	Anastomoseninsuffizienz (%)
UKR	91	25,27	6,59	0,91	3,3	2,2	5,49
Glehen et al. 2003	207	25	5	1	1	3	k.A.
Ahmad et al. 2004	33	26	2	0	3	3	0
Schmidt et al. 2005	67	k.A.	0	2	2	0	9
Kecmanovic et al. 2005	18	0	17	0	0	0	0
Yonemura et al. 2005	107	k.A.	k.A.	2	2	k.A.	6
Rufian et al. 2006	33	36	3	0	3	0	0
Kusamura et al. 2006	205	12	2	k.A.	3	0,5	8
Sugarbaker et al. 2006	356	14	k.A.	k.A.	k.A.	2	2
Roviello et al. 2006	59	28	2	3	k.A.	0	k.A.
Zanon et al. 2006	25	k.A.	0	4	0	0	8
Cavaliere et al. 2006	120	23	k.A.	k.A.	5	k.A.	3
Tuttle et al. 2006	35	k.A.	0	0	0	9	
Capone et al. 2007	30	27	10	7	10	k.A.	0
Elias et al. 2007	106	52	86	3	0	k.A.	7
Levine et al. 2007	460	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0
Smeenk et al. 2007	312	51	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Kianmanesh et al. 2007	43	k.A.	14	7	k.A.	k.A.	k.A.
Helm et al. 2007	18	k.A.	0	0	0	6	k.A.
Gusani et al. 2008	122	30	k.A.	k.A.	0	2	0
van Leeuwen et al. 2008	103	43	2	0	3	2	7
Di Georgio et al. 2008	47	26	0	0	0	2	4
Harrison et al. 2008	21	k.A.	10	0	0	0	0
Ceelen et al. 2008	52	24	0	0	4	0	5
Morris et al. 2008	208	43	8	1	5	3	4

Tabelle 17: Vergleich der perioperativen Morbidität mit der Metastudie von Chua et al. aus dem Jahr 2009 (Chua et al. 2009) : Übersicht

Kategorie	CHUA et al. Studie (Chua et al. 2009): Mittelwert	CHUA et al. Studie (Chua et al. 2009): Median	UKR
n (Pat)	116	63	91
Grad III/IV bzw. größere Komplikationen (%)	28,8	26,5	25,3
Operative Revision (%)	11,2	10	11,0
Sepsis (%)	3,0	0	k.A.
Fistel (%)	5,7	5,5	2,2
Abszess (%)	7,2	6,0	3,3
Hämatologische Komplikationen (%)	5,6	1,0	2,2
Ileus (%)	8,9	2,0	6,6
Niereninsuffizienz (%)	1,7	0,5	0,9
Hohlorganperforation (%)	2,2	2,0	3,3
TBT / Embolie (%)	1,9	2,0	2,2
Anastomoseninsuffizienz (%)	3,5	3,5	5,5

Tabelle 18: Vergleich des Krankenhausaufenthalts und der perioperativen Mortalität mit der Metastudie von Chua et al aus dem Jahr 2009 (Chua et al. 2009)

Autor, Jahr	n (Pat)	Krankenhaus-aufenthalt (d)	Intensiv-aufenthalt (d)	Mortalität (%)	Ursachen (Mortalität)
UKR	91	19	1	3,3	HerzKreislaufstillstand unklarer Genese (2), Lungenödem
Glehen et al. 2003	207	11,8	k.A.	3,2	Septischer Schock, Peritonitis, Lungenembolie, Multiorganversagen, Aplasie, Myokardnekrose, Nierenversagen
Ahmad et al. 2004	33	11	k.A.	0	
Schmidt et al. 2005	67	25	5	4,5	Peritonitis, Pneumonie, Sepsis durch Knochenmarkstoxizität
Kecmanovic et al. 2005	18	14,2	k.A.	0	
Yonemura et al. 2005	107	k.A.	k.A.	2,8	Nierenversagen, Multiorganversagen, Blutung
Rufian et al. 2006	33	11	k.A.	0	
Kusamura et al. 2006	205	23	3	0,9	Perforation Duodenum, Perforation Kolon, Sepsis
Sugarbaker et al. 2006	356	21	k.A.	2	SIRS, Fistel, Lungenembolie, Neutropenie, unbekannt (3)
Roviello et al. 2006	59	29	k.A.	1,6	Multiorganversagen
Zanon et al. 2006	25	k.A.	k.A.	4	Lungenembolie
Cavaliere et al. 2006	120	k.A.	k.A.	3,3	k.A.
Tuttle et al. 2006	35	9	k.A.	0	
Capone et al. 2007	30	48	k.A.	17	k.A.
Elias et al. 2007	106	24	k.A.	4	Lungeninfektion n. Aspiration (3), Darmischämie
Levine et al. 2007	460	15	2	4,4	Wundinfektion, "haematologic toxicity", Sepsis, Lungenversagen, Anastomoseninsuffizienz, Pneumonie, enterokutane Fistel
Smeenck et al. 2007	312	17	k.A.	5,8	k.A.
Kianmanesh et al. 2007	43	27	k.A.	2,3	k.A.
Helm et al. 2007	18	11,5	k.A.	6	Lungenembolie
Gusani et al. 2008	122	12	3	1,6	unbekannt, an der malignen Grunderkrankung
van Leeuwen et al. 2008	103	15	1	1	Schlaganfall
Di Georgio et al. 2008	47	22	2	4	Lungenembolie (2)
Harrison et al. 2008	21	7	k.A.	0	
Ceelen et al. 2008	52	19	3	0	
Morris et al. 2008	208	31	5	2	Sepsis, Multiorganversagen

IV.4. Vergleich mit anderen viszeralchirurgischen Eingriffen

Betrachtet man das Ausmaß der chirurgischen Therapie im Rahmen der kompletten makroskopischen Zytoreduktion in Kombination mit einer direkt anschließenden (hyperthermen) intraperitonealen Chemotherapie, so liegt die Vermutung nahe, dass die Morbiditäts- und Mortalitätsraten höher sind als bei anderen großen viszeralchirurgischen Eingriffen.

In Tabelle 19 sind 19 Studien dargestellt, die diesen Vergleich ermöglichen sollen.

Konzentriert man sich zunächst nur auf die reinen Prozentzahlen, so ergeben sich für die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit HIPEC durchaus positive Werte: Die Grad III-IV Morbidität und Mortalität liegen bei unserer Studie bei 26,37% bzw. 3,30%, bei den anderen viszeralchirurgischen Eingriffen der Tabelle 19 im Median bei 22,70% bzw. 6,3%.

Allerdings ist dieser Vergleich in seiner Aussagekraft aufgrund einiger Faktoren limitiert:

Nur 6 der 19 Studien beschreiben explizit eine mit der in der vorliegenden Studie nach CTCAE Grad III/IV klassifizierten vergleichbare Morbidität. Zwar ist davon auszugehen, dass bei einer medianen Gesamtmorbidität von 43 % und einer medianen Mortalität von 6,3% auch eine nicht unerhebliche Grad III/IV Morbidität einhergeht. Da die genaue Differenzierung in den Studien allerdings nicht vorhanden ist, bleibt dies letztlich Spekulation.

Versucht man einen Trend zu erkennen, dann ist wohl davon auszugehen, dass sowohl die Gesamtmorbidität als auch die Grad III/IV Morbidität ähnlich hoch oder sogar moderat höher ausfallen (siehe Tab. 17). Dies ist bei der Dimension der Eingriffe verständlich: Wenn man davon ausgeht, dass chirurgische Eingriffe, die isoliert eine vergleichbar hohe Morbidität aufweisen, zum Teil Bestandteil der CRS sind, erscheint die Tatsache, dass die Komplikationsrate in Summe nicht deutlich höher ist, durchaus überraschend.

Die Mortalitätswerte der aufgezählten Studien scheinen hingegen trotz der Tatsache, dass ein teils nicht definierter, aber oft sicherlich nicht unerheblicher Teil an Notoperationen vorliegt, durchaus einen validen Richtwert abzugeben: Die Patientenzahl ist mit fast 184.000 sehr hoch, insbesondere die Studien von Simons mit über 100.000 (Simons et al. 2009) und McPhee mit knapp 40.000 Patienten (McPhee et al. 2007) liefern mit einer Mortalität von 6,3% bzw. 5,9% stichhaltige Ergebnisse, die deutlich über den 3,3% der vorliegenden Analyse liegen. In jedem Fall lässt sich hinsichtlich der Mortalität festhalten, dass sie bei CRS+HIPEC selten über der anderer großer viszeralchirurgischer Eingriffe liegt, meistens sogar deutlich darunter. Wie in Kapitel IV.3. bereits gezeigt, lag die mediane Mortalität bei 24 CRS/HIPEC Studien bei 2,15%. (Chua et al. 2009) Die prozentuale Differenz zu Gunsten der zytoreduktiven Chirurgie mit anschließender HIPEC dürfte zu einem erheblichen Teil der Tatsache geschuldet sein, dass es sich überwiegend um elektive Eingriffe in spezialisierten Zentren mit einer sorgfältigen Patientenselektion handelt.

Problematisch ist beim Vergleich der Daten der hohe Altersunterschied der Patienten: Im Mittel sind diese in den Studien der Tabelle 19 13 Jahre älter als das eigene Patientenkollektiv. Auch wenn eine derartige Differenz erheblichen Einfluss auf Morbidität und Mortalität haben dürfte, so bleiben dennoch die absoluten Werte entscheidend:

Das für CRS+HIPEC selektierte Patientengut weist auf der einen Seite diese im Vergleich untypische Altersstruktur auf, Tabelle 14 bestätigt, dass dies auch in anderen Peritonealkarzinosezentren der Fall ist. Ursächlich dürfte hier vor allem die Auswahl mutmaßlich belastbarer und damit offensichtlich tendenziell jüngerer Patienten mit möglichst wenig Komorbiditäten sein. Auf der anderen Seite lassen sich auch keine Studien zu Morbidität und Mortalität anderer großer viszeralchirurgischer Eingriffe mit Patienten vergleichbar jungen Alters finden. Es ist davon auszugehen, dass mit einer fortschreitenden Etablierung von CRS/HIPEC mittelfristig das Durchschnittsalter der Patienten ansteigen wird, eine etwaige Erhöhung der Morbiditäts- und Mortalitätsraten müsste dann erneut diskutiert werden.

In Summe bestehen sicherlich relevante Limitationen (Aussagen zu Komorbiditäten, ASA bzw. ECOG), die den Vergleich der Daten erschweren.

Tabelle 19: Vergleich der Morbidität und Mortalität mit 19 Studien über viszeralchirurgische Eingriffe

Institution	n (Pat)	mittleres Alter	Erkrankung	Art des Eingriffs	Morbidität gesamt	Morbidität Grad III/IV	Operative Revision	Mortalität	Bemerkungen
UKR	91	52	diverse Malignome	Peritonektomie / viszeralchiru. Resektionen	k.A.	26,37	14,29	3,3	
(Alves et al. 2005a)	238	66	Rektumkarzinom (mittleres und distales)	Rektumresektion	43	k.A.	5	2,5	
(Bakkevold, Kambestad 1993)	108	64,1	Adeno CA Pankreas / Papilla Vateri	radikale Resektion des Pankreas CA	43	k.A.	18	11	
(Bakkevold, Kambestad 1993)	252	67,6	Adeno CA Pankreas / Papilla Vateri	palliative Resektion	23	k.A.	4	14	
(bin Mohd Zam et al. 2005)	50	67,5	blutende Divertikulitis, Colon CA u.a.	(sub-) totale Kolektomie	42	k.A.	k.A.	10	nur Asiaten, 75% Notfalleingriffe
(Gong et al. 2008)	125	60 (median)	Magenkarzinom	totale Gastrektomie	20,8	k.A.	k.A.	3,2	nur Asiaten,
(Hannan et al. 2002)	3711	k.A.	Magenkarzinom	Gastrektomie	k.A.	k.A.	k.A.	6,11	250 Kliniken
(Hannan et al. 2002)	22128	k.A.	Kolonkarzinom	Kolektomien	k.A.	k.A.	k.A.	3,52	250 Kliniken
(Lo et al. 2002)	201	68,3	Magenkarzinom	totale Gastrektomie	32,3	11,9	k.A.	4,8	
(Lo et al. 2002)	127	63,9	Magenkarzinom	totale Gastrektomie & Pankreatikosplenektomie	42,5	26,8	k.A.	6,3	
(Louis et al. 2009)	138	84,6	div. benigne und maligne Genese	div. OPs im unteren GI Trakt	53,6	39	k.A.	8,7	
(Luna et al. 2009)	106	68	Magenkarzinom	Gastrektomien (v.a. distal & total, v.a. D1)	50,5	k.A.	k.A.	7,8	
(McCulloch et al. 2003)	502	70,1	Magenkarzinom	Gastrektomie (v.a. total und distal) D1/D2: 50/50	43	k.A.	10,2	10,3	

(McCulloch et al. 2003)	229	64,9	Ösophaguskarzinom	Ösophagusresektion	60	k.A.	10,4	13,7	
(McKay et al. 2008)	27	61	diverse Malignome	Leber- oder Pankreasresektion inkl. 1+ andere Resektion	59	33	k.A.	7	
(McPhee et al. 2007)	39463	64,1	Pankreaskarzinom	Pankreasresektionen	k.A.	k.A.	k.A.	5,9	
(Meunier et al. 2008)	41	66,8	unterschiedl. Genese; Leberzirrhose +	Kolektomien	77	k.A.	4,9	26	
(Nathan et al. 2009)	2988	67 (median)	Pankreaskarzinom	Pankreatikoduodenektomie	k.A.	k.A.	k.A.	6,5	
(Nathan et al. 2009)	292	66 (median)	Pankreaskarzinom	totale Pankreatektomie	k.A.	k.A.	k.A.	9	
(Park et al. 2005)	719	57,3	Magenkarzinom	Gastrektomie (v.a. subtotal)	17,4	k.A.	2,8	0,6	nur Asiaten
(Ragg et al. 2009)	883	69 (median)	v.a. Malignome und Divertikulitis	Kolektomie / Rektumresektion	k.A.	19,6	k.A.	4,51	
(Simons et al. 2009)	102417	60,1	v.a. Malignome	Pankreatektomie	k.A.	22,7	k.A.	6,3	
(Tamijmarane et al. 2008)	241	64,06	Pankreaskarzinom	Pankreatoduodenektomie	44,8	21,6	k.A.	7,8	
(van den Broek et al. 2009)	8680	k.A.	v.a. Malignome	Leber(teil)resektionen	28,9	k.A.	k.A.	1	Metastudie
(Yeo et al. 2002)	146	66,2	Pankreaskarzinom	Pankreatikoduodenektomie	29	k.A.	4	4	
(Yeo et al. 2002)	148	65,2	Pankreaskarzinom	radikale Pankreatikoduodenektomie + Resektion distaler Magen + retroperitoneale Lymphadenektomie	43	k.A.	4	2	

IV.5. Toxizität systemischer Chemotherapie

Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass auch die Standardtherapie bei Peritonealkarzinose, die palliative systemische Chemotherapie, relevante Raten an Toxizität und Mortalität verursacht.

Es können an dieser Stelle nicht alle Entitäten und zugehörigen Therapieregimes im Detail diskutiert werden, exemplarisch erfolgt deshalb hier ein Überblick über die chemotherapieassoziierte Toxizität und Mortalität ausgewählter Therapieschemata zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mKRK):

Levi et al. beschreiben bei der Therapie mit Oxaliplatin, 5-Fluorouracil und Leucovorin eine Rate an Grad III/IV Toxizität von 41% inklusive 13% Grad III/IV Neutropenie und 3% Grad III/IV Anämie / Thrombozytopenie. Die Mortalität lag bei 2,22%. (Lévi et al. 1999)

Bei Rougier et al., die in ihrer randomisierten Studie 267 Patienten (mKRK bei vorhergehendem Therapieversagen mit Fluorouracil) entweder erneut Fluorouracil oder Irinotecan verabreichten, ergab sich eine Grad III/IV Toxizität von 54% und 69%. Die Mortalität betrug 0% und 0,8%. (Rougier et al. 1998)

Douillard et al. verglichen die Daten von 387 Patienten (mKRK), wobei 199 Patienten mit Irinotecan und 5-FU anstatt einer Fluorouracil Monotherapie behandelt wurden – die Grad III/IV Morbidität lag bei bis zu 16,55% mit Raten an Anämie, Neutropenie und Leukopenie von 2,1%, 10,3% und 7,6% im Irinotecanarm. (3x0,7% im 5-FU Arm) (Douillard et al. 2000)

Auch bei der aktuellen leitliniengerechten Therapie nach dem FOLFOX und FOLFIRI Schema, ggf. in Kombination mit den monoklonalen Antikörpern Bevacizumab, Panitumumab oder Cetuximab, (Schmiegel et al. 2008) lassen sich relevante Komplikationsraten nachweisen:

Van Cutsem et al. beschrieben im Rahmen der BEAT Studie (1914 Patienten mit mKRK; u.a. FOLFIRI / FOLFOX + Bevacizumab) folgende mit Bevacizumab assoziierte CTCAE Grad III-V Komplikationen: Blutungen (3%), Perforation des GI-Trakts (2%), arterielle Thromboembolien (1%), Bluthochdruck (5,3%), Proteinurie (1%) und Wundheilungsstörungen (1%) bei einer 60 Tages-Mortalitätsrate von 3%. (van Cutsem et al. 2009)

Welch et al. erstellten 2009 eine Metaanalyse von 5 Studien (mKRK, Einsatz von Bevacizumab in Kombination von u.a. FOLFOX) mit insgesamt über 1500 Patienten, wobei die Grad III/IV Toxizität zwischen 74 und 87% und die 60 Tages-Mortalität zwischen 2 und 5% lag. Häufige Komplikationen (Grad III/IV) waren unter anderem: Leukopenie (3-37%), Neuropathie (0-16%), Bluthochdruck (4-16%), Thrombosen (0-14%), Blutungen (0-9%) und Perforationen des GI-Trakts (0-2%). (Welch et al. 2010)

Saltz et al. registrierten in einer Studie mit 247 Pat, eingeteilt in Gruppe A(n=124, FOLFOX + Bevacizumab) und B(n=123, Bevacizumab, Leucovorin, 5FU und Cetuximab) folgende unerwünschte Ereignisse (Grad III/IV): Neutropenie (A: 28%, B: 7%), Erschöpfung (A: 12%, B: 3%) und Neuropathie (A: 11%, B: <1%). (Saltz et al. 2011)

Souglakos et al. veröffentlichten jüngst eine Studie mit 333 Teilnehmern (mKRK): 166 Patienten erhielten CAPIRI (Capecitabine + Irinotecan) und Bevacizumab, 167 Patienten FOLFIRI und Bevacizumab. Bei der zweitgenannten Gruppe trat eine Grad III/IV Toxizität von 30,6% auf, am häufigsten waren Neutropenie (24,5%), Alopecie (11,2%), Durchfälle (9,2%), Erschöpfung (4,6%) und Bluthochdruck (3,8%). (Souglakos et al. 2012)

Vergleicht man die genannten Daten mit den Morbiditäts- und Mortalitätsraten der zytoreduktiven Chirurgie mit HIPEC, so zeigt sich, dass die Komplikationsraten im Durchschnitt vergleichbar hoch sind. Die Befürchtung, dass das additive Therapiekonzept der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC im Gegensatz zur alleinigen palliativen systemischen Chemotherapie zwangsläufig mit letztlich intolerablen Morbiditäts- und Mortalitätsraten vergesellschaftet ist, scheint sich folglich nicht zu bewahrheiten.

IV.6. Lernkurve

Insbesondere bei relativ neuen Therapieverfahren wie der zytoreduktiven Chirurgie mit HIPEC macht es Sinn, sich mit der Frage auseinanderzusetzen, inwiefern sich steigende theoretische und praktische Erfahrung positiv auf den Behandlungserfolg auswirken. Aufgrund der oft komplexen chirurgischen Eingriffe, der Präparation von extraperitoneal, der zusätzlichen z.T. bidirektionalen Applikation von Zytostatika, aber auch der besonderen Anforderungen an das intra- und perioperative anästhesiologische und intensivmedizinische

Management, erscheint gerade bei CRS und HIPEC ein erheblicher Einfluss der Erfahrung eines Teams oder Zentrums auf die Komplikationsrate erwartbar. Wesentliche Kriterien für die Bewertung einer solchen Entwicklung sind die Morbiditäts- und Mortalitätsraten.

Eine Lernkurve konnte anhand unserer Daten nicht ermittelt werden. Ursächlich dafür sind in der vorliegenden Studie vor allem zwei Sachverhalte:

Zum einen ist die Fallzahl mit 91 für eine solche Analyse zu gering. Um Entwicklungen aufzuzeigen, muss eine Unterteilung der Patienten in mehrere Subgruppen mit entsprechend noch geringerer Patientenzahl erfolgen, wodurch valide Berechnungen weiter erschwert werden. Kusamura et al. haben beispielsweise 420 konsekutive Operationen (CRS und HIPEC) analysiert und dabei einen Cutoff von ca. 140 Eingriffen ermittelt. Dies bedeutet, dass sich in ihrer Studie gezeigt hat, dass sich erst in diesem Bereich die Rate an inkompletten Resektionen und Komplikationen (Grad III+) signifikant gesenkt hat, der Lernprozess des verantwortlichen Chirurgen somit weitgehend abgeschlossen war. (Kusamura et al. 2012)

Der zweite Grund, weshalb sich in der vorliegenden Studie kein Trend einer Lernkurve abzeichnet, dürften die bereits zu Beginn der Datenerfassung niedrige Morbidität und Mortalität sein. Die ersten 30 ausgewerteten Eingriffe weisen eine Komplikationsrate (Grad III+) von nur 20% auf. Mit 30% und 29% in den folgenden zwei Dritteln befindet sich die Rate an unerwünschten Ereignissen also zu jedem Zeitpunkt auf einem mit anderen Zentren vergleichbar niedrigen Niveau. (vgl. Chua et al. 2009) Smeek et al. z.B. werteten 323 konsekutive Eingriffe (CRS und HIPEC) aus und stellten dabei einer Reduktion der Morbidität von 71,2% auf 34,1% ($p=0,001$) fest. (Smeenk et al. 2007)

Mit zunehmender Expertise scheinen zukünftig weitere Reduktionen der durchschnittlichen Grad III+ Morbidität möglich zu sein; Yan et al. berichten in diesem Zusammenhang über eine Senkung auf 19% nach ca. 1000 durchgeführten Peritonektomien. (Yan et al. 2007a)

Auch die Mortalität ist mit insgesamt 3,3% auf einem Level mit Vergleichsstudien. (Chua et al. 2009; Moradi, Esquivel 2009)

Moradi et al. haben in einer Publikation 4 Studien, die sich explizit mit der Lernkurve auf dem Gebiet der zytoreduktiven Chirurgie befassen, ausgewertet. Es konnte hierbei zwar ein

genereller Trend hinsichtlich einer Behandlungsoptimierung bei steigender Erfahrung festgestellt werden, die genauen Faktoren (Anzahl der Eingriffe, Erfahrung in Monaten, Bildung eines auf CRS spezialisierten Teams etc.) für eine solche Entwicklung bleiben indes im Einzelfall unklar. Erschwert wird der statistische Vergleich außerdem durch die uneinheitliche Gewichtung der Kriterien für die Lernkurve (Morbidity, Mortalität, Anteil an R0 Resektionen, Überlebensraten). (Moradi, Esquivel 2009)

Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass die Existenz einer Lernkurve bei CRS und HIPEC außer Frage steht. Die publizierten Daten weisen darauf hin, dass eine größere Anzahl an Eingriffen (70-120) nötig ist, um einen messbaren Einfluss auf die Lernkurve bei diesen oftmals komplexen chirurgischen Eingriffen zu erreichen. Der fehlende Nachweis im eigenen Patientenkollektiv dürfte somit nicht zuletzt der zu geringen Fallzahl geschuldet sein.

V. Zusammenfassung

Die Peritonealkarzinose ist meist Folge einer lokalen Metastasierung diverser Malignome und in der Regel mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert. In den letzten Jahren wurden nicht nur Fortschritte in der palliativen systemischen Chemotherapie, gemacht, es gibt auch Bestrebungen, für geeignete Patienten eine additive Therapieoption, die zytoreduktive Chirurgie mit hyperthermer intrapertitonealer Chemotherapie zu etablieren.

War die damit verbundene Komplikationsrate in der Pionierphase zum Teil noch sehr hoch, ist im Laufe der Zeit eine Reduktion der Rate höhergradiger Komplikationen und der postoperativen Letalität festzustellen. Dies spiegelt sich auch in den eigenen Ergebnissen wider: Mit 25,3% und 3,3% befinden sich die Morbidität und Mortalität nicht nur auf einem vergleichbaren Niveau mit anderen Peritonektomiezentren, sondern es werden auch ähnliche Komplikations- und postoperativer Letalitätsraten, wie sie im Rahmen anderer umfangreicher viszeralchirurgischer Eingriffe (z.B. Pankreatikoduodenektomie) sowie der palliativen systemischen Chemotherapie zu verzeichnen sind, erreicht.

Bei der Auswertung von 91 Eingriffen im Rahmen einer Peritonealkarzinose zeigte sich, dass neben Infektionen (21,8%; vor allem Abszesse, Wundheilungsstörungen und Pneumonien) die meisten schwerwiegenden Komplikationen im Bereich des Gastrointestinaltrakts (32,7%; vor allem Strikturen und Anastomoseninsuffizienzen) auftraten.

Der signifikanteste Parameter für die perioperative Morbidität ist in der vorliegenden Studie der ASA Score ($p=0,027$). So war gegenüber ASA I die Komplikationsrate bei ASA II und III um den Faktor 3 bzw. 5 erhöht.

Hinsichtlich des negativen Einflusses eines hohen BMI ($p=0,214$), einer hohen Anzahl an durchgeführten Prozeduren ($p=0,296$) und hohem intraoperativem Blutverlust ($p=0,099$) ergeben sich allenfalls Trends. Literaturvergleiche legen hier jedoch insbesondere bei den beiden letztgenannten Faktoren mögliche Korrelationen nahe. Dies gilt ebenfalls für die Operationsdauer, die bei unseren Berechnungen keinen signifikanten Einfluss ($p=0,427$) auf

die Komplikationsrate hatte. Auch das Vorhandensein ($p=0,97$) von Voroperationen bzw. deren Anzahl ($p=0,69$) spielte keine Rolle.

Letztlich ist bei der Interpretation aller vorliegenden Ergebnisse natürlich zu berücksichtigen, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt und folglich alle Aussagen, die auf Basis dieser Daten getroffen werden, unter Vorbehalt zu sehen sind. Prospektive randomisierte klinische Studien könnten hier langfristig validere Aussagen ermöglichen.

Die zukünftigen Aufgaben dieser Disziplin dürften in der Standardisierung der chirurgischen Vorgehensweise, der Chemotherapieregimes sowie der Morbiditätserfassung liegen, um die Behandlung weiter zu optimieren.

Als Fazit bleibt festzuhalten, dass die zytoreduktive Chirurgie in Verbindung mit der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie als Ergänzung des multimodalen Behandlungskonzepts für ein selektioniertes Patientengut eine bedeutende und zukünftig möglicherweise weiter steigende Rolle spielen kann.

VI. Anhang

VI.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 : Berechnung des Peritoneal Cancer Index (Harmon, Sugarbaker 2005)	10
Abbildung 2 : verwendete ACCESS Maske	20
Abbildung 3 : Tumorentitäten	24
Abbildung 4 : Durchgeführte Prozeduren	26
Abbildung 5 : Durchgeführte Prozeduren im Detail.....	28
Abbildung 6: Perioperative Morbidität gemäß der CTCAE in Form von unerwünschten Ereignissen (adverse events)	29

VI.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenkollektiv	24
Tabelle 2: Tumorentitäten.....	24
Tabelle 3: Operative Daten.....	25
Tabelle 4: Operative Prozeduren.....	27
Tabelle 5: Unerwünschte Ereignisse	30
Tabelle 6: Morbidität in Relation zum ASA Score.....	31
Tabelle 7: Einfluss von Voroperation(en) auf die Morbidität.....	32
Tabelle 8: Einfluss des Body Mass Index auf die Morbidität.....	32
Tabelle 9: Einfluss der Anzahl der Prozeduren auf die Morbidität	32
Tabelle 10: Einfluss des Blutverlusts auf die Morbidität	33
Tabelle 11: Einfluss der Operationszeit auf die Morbidität	33
Tabelle 12: Einfluss der HIPEC und Resektionsradikalität auf die Morbidität.....	35
Tabelle 13: Einfluss der HIPEC auf die Morbidität anhand des Vergleichs zweier Patientensubgruppen	35
Tabelle 14: Vergleich der Alters- und Geschlechtsstruktur einer Auswahl von 9 publizierten Studien	37
Tabelle 15: Vergleich der perioperativen Morbidität mit der Metastudie von Chua et al aus dem Jahr 2009 (Tabelle modifiziert nach Chua et al.) (Chua et al. 2009) (Teil 1)	51

Tabelle 16: Vergleich der perioperativen Morbidität mit der Metastudie von Chua et al aus dem Jahr 2009 (Tabelle modifiziert nach Chua. Et al.) (Chua et al. 2009) (Teil 2)	52
Tabelle 17: Vergleich der perioperativen Morbidität mit der Metastudie von Chua et al. aus dem Jahr 2009 (Chua et al. 2009) : Übersicht.....	53
Tabelle 18: Vergleich des Krankenhausaufenthalts und der perioperativen Mortalität mit der Metastudie von Chua et al aus dem Jahr 2009 (Chua et al. 2009).....	54
Tabelle 19: Vergleich der Morbidität und Mortalität mit 19 Studien über viszeralchirurgische Eingriffe	57

VI.3. Abkürzungsverzeichnis

5-FU = Fluorouracil

AE = adverse events

ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome

ASA = American Society of Anesthesiologists (Score)

BMI = Body Mass Index

CA = carcinoma

CCS = Completeness of Cytoreduction Score

CC-0/1 = siehe CCS

CC-1 = siehe CCS

CC-2 = siehe CCS

CC-3 = siehe CCS

CHE = Cholezystektomie

cm = Zentimeter

CRS = Cytoreductive Surgery

CTCAE = Common terminology criteria for adverse events

CUP = Cancer of unknown primary

D1 = Lymphadenektomie in spezifischem Areal

D2 = Lymphadenektomie in spezifischem Areal

div. = diverse

DPAM = benigne diffuse peritoneale Adenomuzinose

DPMP = diffuses malignes peritoneales Mesotheliom

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (Score)

EPIC = frühpostoperative intraperitoneale Chemotherapie

EVOCAPE = Evolution of Peritoneal Carcinomatosis)

FFP = fresh frozen plasma

FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (Klassifikation)

FOLFIRI = Kombination aus 5-FU, Leucovorin und Irinotecan

FOLFOX = Kombination aus 5-FU, Leucovorin und Oxaliplatin

GCP = Good Clinical Practice

GI = Gastrointestinal

h = Stunden

HIPEC = hypertherme intraperitoneale Chemotherapie

IBM = International Business Machines

k.A. = keine Angabe

KR = Keine Resektion

KRK = Kolorektalkarzinom

Min = Minuten

mKRK = metastasiertes Kolorektalkarzinom

ml = Milliliter

NCI = National Cancer Institute

O₂ = Sauerstoff

OB = Oberbauch

OP = Operation

P = P-Wert (statistische Signifikanz)

Pat = Patient/en

PCI = Peritoneal Cancer Index

PE = Peritonektomie

PMCA = maligne Peritonealkarzinose

PMCA-I = peritoneale muzinöse Karzinomatose vom intermediären Typ

PMP = Pseudomyxoma peritonei

R0 = komplette Resektion

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

SIRS = Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

SPSS = Statistik- und Analyse-Software von IBM

TBVT = Tiefe Beinvenenthrombose

UB = Unterbauch

UKR = Universitätsklinikum Regensburg

VI.4. Literaturverzeichnis

Adler, G.; Seufferlein, T.; Bischoff, S. C.; Brambs, H-J; Feuerbach, S.; Grabenbauer, G. et al. (2007): [S3-Guidelines "Exocrine pancreatic cancer" 2007]. In: Zeitschrift für Gastroenterologie, Jg. 45, H. 6, S. 487–523. Online verfügbar unter doi:10.1055/s-2007-963224.

Aletti, Giovanni D.; Dowdy, Sean C.; Podratz, Karl C.; Cliby, William A. (2007): Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. In: American journal of obstetrics and gynecology, Jg. 197, H. 6, S. 676.e1-7. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.ajog.2007.10.495.

Alves, Arnaud; Panis, Yves; Mathieu, Pierre; Kwiatkowski, Fabrice; Slim, Karem; Manton, Georges (2005a): Mortality and morbidity after surgery of mid and low rectal cancer. Results of a French prospective multicentric study. In: Gastroentérologie clinique et biologique, Jg. 29, H. 5, S. 509–514.

- Alves, Arnaud; Panis, Yves; Mathieu, Pierre; Kwiatkowski, Fabrice; Slim, Karem; Manton, Georges (2005b): Mortality and morbidity after surgery of mid and low rectal cancer. Results of a French prospective multicentric study. In: *Gastroentérologie clinique et biologique*, Jg. 29, H. 5, S. 509–514.
- Bakkevold, K. E.; Kambestad, B. (1993): Morbidity and mortality after radical and palliative pancreatic cancer surgery. Risk factors influencing the short-term results. In: *Annals of surgery*, Jg. 217, H. 4, S. 356–368.
- Ballian, Nikiforos; Yamane, Brett; Levenson, Glen; Harms, Bruce; Heise, Charles P.; Foley, Eugene F.; Kennedy, Gregory D. (2010): Body mass index does not affect postoperative morbidity and oncologic outcomes of total mesorectal excision for rectal adenocarcinoma. In: *Annals of surgical oncology*, Jg. 17, H. 6, S. 1606–1613. Online verfügbar unter doi:10.1245/s10434-010-0908-4.
- Barda, Giulia; Menczer, Joseph; Chetrit, Angela; Lubin, F.; Beck, Dani; Piura, Benjamin et al. (2004): Comparison between primary peritoneal and epithelial ovarian carcinoma: a population-based study. In: *American journal of obstetrics and gynecology*, Jg. 190, H. 4, S. 1039–1045. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.ajog.2003.09.073.
- Bijelic, L.; Jonson, A.; Sugarbaker, P. H. (2007): Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, Jg. 18, H. 12, S. 1943–1950. Online verfügbar unter doi:10.1093/annonc/mdm137.
- bin Mohd Zam, Nor Azhari; Tan, Kok-Yang; Ng, Chin; Chen, Chung-Ming; Wong, Soong-Kuan; Chng, Hong-Chee et al. (2005): Mortality, morbidity and functional outcome after total or subtotal abdominal colectomy in the Asian population. In: *ANZ journal of surgery*, Jg. 75, H. 10, S. 840–843. Online verfügbar unter doi:10.1111/j.1445-2197.2005.03552.x.
- Bittinger, F.; Klein, C. L.; Skarke, C.; Brochhausen, C.; Walgenbach, S.; Röhrig, O. et al. (1996): PECAM-1 expression in human mesothelial cells: an in vitro study. In: *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology*, Jg. 64, H. 6, S. 320–327.
- Borgman, M. A.; Spinella, P. C.; Holcomb, J. B.; Blackburne, L. H.; Wade, C. E.; Lefering, R. et al. (2011): The effect of FFP:RBC ratio on morbidity and mortality in trauma patients based on transfusion prediction score. In: *Vox sanguinis*, Jg. 101, H. 1, S. 44–54. Online verfügbar unter doi:10.1111/j.1423-0410.2011.01466.x.
- Cannistra, S. A.; Kansas, G. S.; Nilotoff, J.; DeFranzo, B.; Kim, Y.; Ottensmeier, C. (1993): Binding of ovarian cancer cells to peritoneal mesothelium in vitro is partly mediated by CD44H. In: *Cancer research*, Jg. 53, H. 16, S. 3830–3838.
- Ceelen, W. P.; Hesse, U.; Hemptinne, B. de; Pattyn, P. (2000): Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer. In: *The British journal of surgery*, Jg. 87, H. 8, S. 1006–1015. Online verfügbar unter doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01538.x.
- Ceelen, Wim P.; Bracke, Marc E. (2009): Peritoneal minimal residual disease in colorectal cancer: mechanisms, prevention, and treatment. In: *The lancet oncology*, Jg. 10, H. 1, S. 72–79. Online verfügbar unter doi:10.1016/S1470-2045(08)70335-8.

Ceelen, Wim P.; Flessner, Michael F. (2010): Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. In: Nature reviews. Clinical oncology, Jg. 7, H. 2, S. 108–115. Online verfügbar unter doi:10.1038/nrclinonc.2009.217.

Chijiwa, K.; Yamaguchi, K.; Yamashita, H.; Ogawa, Y.; Yoshida, J.; Tanaka, M. (1996): ASA physical status and age are not factors predicting morbidity, mortality, and survival after pancreatoduodenectomy. In: The American surgeon, Jg. 62, H. 9, S. 701–705.

Chua, Terence C.; Saxena, Akshat; Schellekens, J. F.; Liauw, Winston; Yan, Tristan D.; Fransi, Sal et al. (2010): Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new perspective of this treatment. In: Annals of surgery, Jg. 251, H. 1, S. 101–106. Online verfügbar unter doi:10.1097/SLA.0b013e3181b5ae43.

Chua, Terence C.; Yan, Tristan D.; Saxena, Akshat; Morris, David 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. In: Annals of surgery, Jg. 249, H. 6, S. 900–907. Online verfügbar unter doi:10.1097/SLA.0b013e3181a45d86.

Cioppa, Tommaso; Vaira, Marco; Bing, Camilla; D'Amico, Silvia; Bruscino, Alessandro; Simone, Michele de (2008): Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis from pseudomyxoma peritonei. In: World journal of gastroenterology : WJG, Jg. 14, H. 44, S. 6817–6823.

Cohen, Mark E.; Bilimoria, Karl Y.; Ko, Clifford Y.; Hall, Bruce Lee (2009): Development of an American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program: morbidity and mortality risk calculator for colorectal surgery. In: Journal of the American College of Surgeons, Jg. 208, H. 6, S. 1009–1016. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.01.043.

Conroy, Thierry; Desseigne, Françoise; Ychou, Marc; Bouché, Olivier; Guimbaud, Rosine; Bécouarn, Yves et al. (2011): FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. In: The New England journal of medicine, Jg. 364, H. 19, S. 1817–1825. Online verfügbar unter doi:10.1056/NEJMoa1011923.

Dilliogluligil, O.; Leibman, B. D.; Leibman, N. S.; Kattan, M. W.; Rosas, A. L.; Scardino, P. T. (1997): Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. In: The Journal of urology, Jg. 157, H. 5, S. 1760–1767.

Ding, Lian-An; Sun, Li-Qun; Chen, Shuang-Xi; Qu, Lin-Lin; Xie, Dong-Fang (2007): Modified physiological and operative score for the enumeration of mortality and morbidity risk assessment model in general surgery. In: World journal of gastroenterology : WJG, Jg. 13, H. 38, S. 5090–5095.

Douillard, J. Y.; Cunningham, D.; Roth, A. D.; Navarro, M.; James, R. D.; Karasek, P. et al. (2000): Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. In: Lancet, Jg. 355, H. 9209, S. 1041–1047.

Elias, D.; Honoré, C.; Ciuchendéa, R.; Billard, V.; Raynard, B.; Lo Dico, R. et al. (2008): Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive

surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. In: *The British journal of surgery*, Jg. 95, H. 9, S. 1164–1171. Online verfügbar unter doi:10.1002/bjs.6235.

Elias, Dominique; Goere, Diane; Blot, François; Billard, Valérie; Pocard, Marc; Kohneh-Shahri, Niaz; Raynard, Bruno (2007): Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. In: *Annals of surgical oncology*, Jg. 14, H. 6, S. 1818–1824. Online verfügbar unter doi:10.1245/s10434-007-9348-1.

Elias, Dominique; Lefevre, Jérémie H.; Chevalier, Julie; Brouquet, Antoine; Marchal, Frédéric; Classe, Jean-Marc et al. (2009): Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jg. 27, H. 5, S. 681–685. Online verfügbar unter doi:10.1200/JCO.2008.19.7160.

Esquivel, J.; Sticca, R.; Sugarbaker, P.; Levine, E.; Yan, T. D.; Alexander, R. et al. (2007): Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Society of Surgical Oncology*. In: *Annals of surgical oncology*, Jg. 14, H. 1, S. 128–133. Online verfügbar unter doi:10.1245/s10434-006-9185-7.

Franko, Jan; Gusani, Niraj J.; Holtzman, Matthew P.; Ahrendt, Steven A.; Jones, Heather L.; Zeh, Herbert J.; Bartlett, David L. (2008): Multivisceral resection does not affect morbidity and survival after cytoreductive surgery and chemoperfusion for carcinomatosis from colorectal cancer. In: *Annals of surgical oncology*, Jg. 15, H. 11, S. 3065–3072. Online verfügbar unter doi:10.1245/s10434-008-0105-x.

Franko, Jan; Shi, Qian; Goldman, Charles D.; Pockaj, Barbara A.; Nelson, Garth D.; Goldberg, Richard M. et al. (2012): Treatment of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis With Systemic Chemotherapy: A Pooled Analysis of North Central Cancer Treatment Group Phase III Trials N9741 and N9841. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jg. 30, H. 3, S. 263–267. Online verfügbar unter doi:10.1200/JCO.2011.37.1039.

Fujimoto, S.; Takahashi, M.; Mutou, T.; Kobayashi, K.; Toyosawa, T. (1999): Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. In: *Cancer*, Jg. 85, H. 3, S. 529–534.

Giannice, Raffaella; Foti, Elvira; Poerio, Antonella; Marana, Elisabetta; Mancuso, Salvatore; Scambia, Giovanni (2004): Perioperative morbidity and mortality in elderly gynecological oncological patients (≥ 70 Years) by the American Society of Anesthesiologists physical status classes. In: *Annals of surgical oncology*, Jg. 11, H. 2, S. 219–225.

Glockzin, G.; Ghali, N.; Lang, S. A.; Agha, A.; Schlitt, H. J.; Piso, P. (2007): [Peritoneal carcinomatosis. Surgical treatment, including hyperthermal intraperitoneal chemotherapy]. In: *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, Jg. 78, H. 12, S. 1100, 1102-6, 1108-10. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00104-007-1419-0.

Glockzin, Gabriel; Ghali, Nabil; Lang, Sven A.; Schlitt, Hans J.; Piso, Pompiliu (2009a): Results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for

peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. In: *Journal of surgical oncology*, Jg. 100, H. 4, S. 306–310. Online verfügbar unter doi:10.1002/jso.21332.

Glockzin, Gabriel; Schlitt, Hans J.; Piso, Pompiliu (2009b): Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. In: *World journal of surgical oncology*, Jg. 7, S. 5. Online verfügbar unter doi:10.1186/1477-7819-7-5.

Gong, Dao-Jun; Miao, Chao-Feng; Bao, Qi; Jiang, Ming; Zhang, Li-Fang; Tong, Xiao-Tao; Chen, Li (2008): Risk factors for operative morbidity and mortality in gastric cancer patients undergoing total gastrectomy. In: *World journal of gastroenterology : WJG*, Jg. 14, H. 42, S. 6560–6563.

González-Moreno, Santiago; González-Bayón, Luis A.; Ortega-Pérez, Gloria (2010): Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. In: *World journal of gastrointestinal oncology*, Jg. 2, H. 2, S. 68–75. Online verfügbar unter doi:10.4251/wjgo.v2.i2.68.

Gusani, Niraj J.; Cho, Sung W.; Colovos, Christos; Seo, Songwon; Franko, Jan; Richard, Scott D. et al. (2008): Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. In: *Annals of surgical oncology*, Jg. 15, H. 3, S. 754–763. Online verfügbar unter doi:10.1245/s10434-007-9701-4.

Hannan, Edward L.; Radzyner, Mark; Rubin, David; Dougherty, James; Brennan, Murray F. (2002): The influence of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality for colectomy, gastrectomy, and lung lobectomy in patients with cancer. In: *Surgery*, Jg. 131, H. 1, S. 6–15.

Hansen, E.; Wolff, N.; Knuechel, R.; Ruschoff, J.; Hofstaedter, F.; Taeger, K. (1995): Tumor cells in blood shed from the surgical field. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, Jg. 130, H. 4, S. 387–393.

Harmon, Rhonda L.; Sugarbaker, Paul H. (2005): Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. In: *International seminars in surgical oncology : ISSO*, Jg. 2, H. 1, S. 3. Online verfügbar unter doi:10.1186/1477-7800-2-3.

Hayashi, Katsuhiko; Jiang, Ping; Yamauchi, Kensuke; Yamamoto, Norio; Tsuchiya, Hiroyuki; Tomita, Katsuro et al. (2007): Real-time imaging of tumor-cell shedding and trafficking in lymphatic channels. In: *Cancer research*, Jg. 67, H. 17, S. 8223–8228. Online verfügbar unter doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-1237.

Haynes, S. R.; Lawler, P. G. (1995): An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. In: *Anaesthesia*, Jg. 50, H. 3, S. 195–199.

Heath, R. M.; Jayne, D. G.; O'Leary, R.; Morrison, E. E.; Guillou, P. J. (2004): Tumour-induced apoptosis in human mesothelial cells: a mechanism of peritoneal invasion by Fas Ligand/Fas interaction. In: *British journal of cancer*, Jg. 90, H. 7, S. 1437–1442. Online verfügbar unter doi:10.1038/sj.bjc.6601635.

Hildebrandt, Bert; Wust, Peter; Ahlers, Olaf; Dieing, Annette; Sreenivasa, Geetha; Kerner, Thoralf et al. (2002): The cellular and molecular basis of hyperthermia. In: *Critical reviews in oncology/hematology*, Jg. 43, H. 1, S. 33–56.

Ishizaki, Yoichi; Sugo, Hiroyuki; Yoshimoto, Jiro; Imamura, Hiroshi; Kawasaki, Seiji (2010): Pancreatoduodenectomy with or without early ligation of the inferior pancreaticoduodenal artery: comparison of intraoperative blood loss and short-term outcome. In: *World journal of surgery*, Jg. 34, H. 12, S. 2939–2944. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00268-010-0755-2.

Issels, Rolf D. (2008): Hyperthermia adds to chemotherapy. In: *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990), Jg. 44, H. 17, S. 2546–2554. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.ejca.2008.07.038.

Jacquet, P.; Averbach, A. M.; Stephens, A. D.; Sugarbaker, P. H. (1995): Cancer recurrence following laparoscopic colectomy. Report of two patients treated with heated intraperitoneal chemotherapy. In: *Diseases of the colon and rectum*, Jg. 38, H. 10, S. 1110–1114.

Jaehne, Joachim (2009): Cytoreductive procedures-strategies to reduce postoperative morbidity and management of surgical complications with special emphasis on anastomotic leaks. In: *Journal of surgical oncology*, Jg. 100, H. 4, S. 302–305. Online verfügbar unter doi:10.1002/jso.21328.

Jähne, J.; Kübler, S. (2007): [Scoring systems for clinical staging of peritoneal carcinomatosis. A critical analysis]. In: *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, Jg. 78, H. 12, S. 1091-5, 1097-9. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00104-007-1426-1.

Joyeux, H.; Szawlowski, A. W.; Saint-Aubert, B.; Elazhary, M. M.; Solassol, C.; Pujol, H. (1986): Aggressive regional surgery for advanced ovarian carcinoma. In: *Cancer*, Jg. 57, H. 1, S. 142–147.

Kerscher, Alexander G.; Mallalieu, Jared; Pitroff, Allison; Kerscher, Friderike; Esquivel, Jesus (2010): Morbidity and mortality of 109 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) performed at a community hospital. In: *World journal of surgery*, Jg. 34, H. 1, S. 62–69. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00268-009-0281-2.

Koh, Ju-Li; Yan, Tristan D.; Glenn, Derek; Morris, David L. (2009): Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. In: *Annals of surgical oncology*, Jg. 16, H. 2, S. 327–333. Online verfügbar unter doi:10.1245/s10434-008-0234-2.

Kokenyesi, Robert; Murray, Karuna P.; Benshushan, Abraham; Huntley, Edward D.; Kao, Ming-Shian (2003): Invasion of interstitial matrix by a novel cell line from primary peritoneal carcinosarcoma, and by established ovarian carcinoma cell lines: role of cell-matrix adhesion molecules, proteinases, and E-cadherin expression. In: *Gynecologic oncology*, Jg. 89, H. 1, S. 60–72.

Kusamura, Shigeki; Baratti, Dario; Deraco, Marcello (2012): Multidimensional analysis of the learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies. In: *Annals of surgery*, Jg. 255, H. 2, S. 348–356. Online verfügbar unter doi:10.1097/SLA.0b013e3182436c28.

Kusamura, Shigeki; Younan, Rami; Baratti, Dario; Costanzo, Pasqualina; Favaro, Myriam; Gavazzi, Cecilia; Deraco, Marcello (2006): Cytoreductive surgery followed by

intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. In: *Cancer*, Jg. 106, H. 5, S. 1144–1153. Online verfügbar unter doi:10.1002/cncr.21708.

Kushnir, L.; Dunnican, W. J.; Benedetto, B.; Wang, W.; Dolce, C.; Lopez, S.; Singh, T. P. (2010): Is BMI greater than 60 kg/m² a predictor of higher morbidity after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass? In: *Surgical endoscopy*, Jg. 24, H. 1, S. 94–97. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00464-009-0552-x.

Lang, S. A.; Glockzin, G.; Dahlke, M. H.; Popp, F. C.; Agha, A.; Schlitt, H. J.; Piso, P. (2009): [The techniques of peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy]. In: *Zentralblatt für Chirurgie*, Jg. 134, H. 5, S. 443–449. Online verfügbar unter doi:10.1055/s-0028-1098704.

Larsson, Hannes J.; Zingg, Urs; Hahnloser, Dieter; Delport, Karen; Seifert, Burkhardt; Oertli, Daniel (2009): Predictive factors for morbidity and mortality in patients undergoing laparoscopic paraesophageal hernia repair: age, ASA score and operation type influence morbidity. In: *World journal of surgery*, Jg. 33, H. 5, S. 980–985. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00268-009-9958-9.

Lévi, F.; Zidani, R.; Brienza, S.; Dogliotti, L.; Perpoint, B.; Rotarski, M. et al. (1999): A multicenter evaluation of intensified, ambulatory, chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin as initial treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. International Organization for Cancer Chronotherapy. In: *Cancer*, Jg. 85, H. 12, S. 2532–2540.

Levy, Angela D.; Shaw, Janet C.; Sobin, Leslie H.: Secondary tumors and tumorlike lesions of the peritoneal cavity: imaging features with pathologic correlation. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, Jg. 29, H. 2, S. 347–373. Online verfügbar unter doi:10.1148/rg.292085189.

Lo, Su-Shun; Wu, Chew-Wun; Shen, King-Han; Hsieh, Mao-Chie; Lui, Wing-Yiu (2002): Higher morbidity and mortality after combined total gastrectomy and pancreaticosplenectomy for gastric cancer. In: *World journal of surgery*, Jg. 26, H. 6, S. 678–682. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00268-001-0289-8.

Los, G.; van Vugt, M. J.; Pinedo, H. M. (1994): Response of peritoneal solid tumours after intraperitoneal chemohyperthermia treatment with cisplatin or carboplatin. In: *British journal of cancer*, Jg. 69, H. 2, S. 235–241.

Louis, Demetrios J.; Hsu, Allen; Brand, Marc I.; Saclarides, Theodore J. (2009): Morbidity and mortality in octogenarians and older undergoing major intestinal surgery. In: *Diseases of the colon and rectum*, Jg. 52, H. 1, S. 59–63. Online verfügbar unter doi:10.1007/DCR.0b013e31819754d4.

Luna, Alexis; Rebasa, Pere; Navarro, Salvador; Montmany, Sandra; Coroleu, David; Cabrol, Joan; Colomer, Oscar (2009): An evaluation of morbidity and mortality in oncologic gastric surgery with the application of POSSUM, P-POSSUM, and O-POSSUM. In: *World journal of surgery*, Jg. 33, H. 9, S. 1889–1894. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00268-009-0118-z.

Martin, Robert C. G.; Brennan, Murray F.; Jaques, David P. (2002): Quality of complication reporting in the surgical literature. In: *Annals of surgery*, Jg. 235, H. 6, S. 803–813.

McCulloch, Peter; Ward, Jeremy; Tekkis, Paris P. (2003): Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. In: *BMJ (Clinical research ed.)*, Jg. 327, H. 7425, S. 1192–1197. Online verfügbar unter doi:10.1136/bmj.327.7425.1192.

McKay, Andrew; Sutherland, Francis R.; Bathe, Oliver F.; Dixon, Elijah (2008): Morbidity and mortality following multivisceral resections in complex hepatic and pancreatic surgery. In: *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, Jg. 12, H. 1, S. 86–90. Online verfügbar unter doi:10.1007/s11605-007-0273-1.

McPhee, James T.; Hill, Joshua S.; Whalen, Giles F.; Zayaruzny, Maksim; Litwin, Demetrius E.; Sullivan, Mary E. et al. (2007): Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective. In: *Annals of surgery*, Jg. 246, H. 2, S. 246–253. Online verfügbar unter doi:10.1097/01.sla.0000259993.17350.3a.

Menke, H.; John, K. D.; Klein, A.; Lorenz, W.; Junginger, T. (1992): [Preoperative risk assessment with the ASA classification. A prospective study of morbidity and mortality in various ASA classes in 2,937 patients in general surgery]. In: *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen*, Jg. 63, H. 12, S. 1029–1034.

Meunier, K.; Mucci, S.; Quentin, V.; Azoulay, R.; Arnaud, J. P.; Hamy, A. (2008): Colorectal surgery in cirrhotic patients: assessment of operative morbidity and mortality. In: *Diseases of the colon and rectum*, Jg. 51, H. 8, S. 1225–1231. Online verfügbar unter doi:10.1007/s10350-008-9336-y.

Moehler, M.; Al-Batran, S-E; Andus, T.; Anthuber, M.; Arends, J.; Arnold, D. et al. (2011): [German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"]. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie*, Jg. 49, H. 4, S. 461–531. Online verfügbar unter doi:10.1055/s-0031-1273201.

Moradi, Bijan N.; Esquivel, Jesus (2009): Learning curve in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. In: *Journal of surgical oncology*, Jg. 100, H. 4, S. 293–296. Online verfügbar unter doi:10.1002/jso.21326.

Müller, Herwart; Hahn, Michael; Weller, Lutz; Simsa, Jaromir (2008): Strategies to reduce perioperative morbidity in cytoreductive surgery. In: *Hepato-gastroenterology*, Jg. 55, H. 86-87, S. 1523–1529.

Nathan, Hari; Wolfgang, Christopher L.; Edil, Barish H.; Choti, Michael A.; Herman, Joseph M.; Schulick, Richard D. et al. (2009): Peri-operative mortality and long-term survival after total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a population-based perspective. In: *Journal of surgical oncology*, Jg. 99, H. 2, S. 87–92. Online verfügbar unter doi:10.1002/jso.21189.

NCI (2010): Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0. Herausgegeben von National Cancer Institute. National Institutes of Health (USA). Online verfügbar unter <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.

Nissan, Aviram; Stojadinovic, Alexander; Garofalo, Alfredo; Esquivel, Jesus; Piso, Pompiliu (2009): Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: Past, present, and future. In: *Journal of surgical oncology*, Jg. 100, H. 4, S. 335–344. Online verfügbar unter doi:10.1002/jso.21323.

Oh, Sung Jin; Hyung, Woo Jin; Li, Chen; Song, Jyewon; Rha, Sun Young; Chung, Hyun Cheol et al. (2009): Effect of being overweight on postoperative morbidity and long-term surgical outcomes in proximal gastric carcinoma. In: *Journal of gastroenterology and hepatology*, Jg. 24, H. 3, S. 475–479. Online verfügbar unter doi:10.1111/j.1440-1746.2008.05704.x.

Park, D. J.; Lee, H-J; Kim, H-H; Yang, H-K; Lee, K. U.; Choe, K. J. (2005): Predictors of operative morbidity and mortality in gastric cancer surgery. In: *The British journal of surgery*, Jg. 92, H. 9, S. 1099–1102. Online verfügbar unter doi:10.1002/bjs.4952.

Piso, Pompiliu; Dahlke, Marc-Hendrik; Loss, Martin; Schlitt, Hans Juergen (2004): Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. In: *World journal of surgical oncology*, Jg. 2, S. 21. Online verfügbar unter doi:10.1186/1477-7819-2-21.

Piso, Pompiliu; Glockzin, Gabriel; Breitenbuch, Phillip von; Sulaiman, Talal; Popp, Felix; Dahlke, Marc et al. (2009): Patient selection for a curative approach to carcinomatosis. In: *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, Jg. 15, H. 3, S. 236–242. Online verfügbar unter doi:10.1097/PPO.0b013e3181a58f30.

Piso, Pompiliu; Nissan, Aviram (2009): Two decades of multimodality treatment for peritoneal surface malignancies: A tribute to the pioneers of this field. In: *Journal of surgical oncology*, Jg. 100, H. 4, S. 285–286. Online verfügbar unter doi:10.1002/jso.21380.

Pol, B.; Campan, P.; Hardwigsen, J.; Botti, G.; Pons, J.; Le Treut, Y. P. (1999): Morbidity of major hepatic resections: a 100-case prospective study. In: *The European journal of surgery = Acta chirurgica*, Jg. 165, H. 5, S. 446–453. Online verfügbar unter doi:10.1080/110241599750006686.

Ragg, Joseph L.; Watters, David A.; Guest, Glenn D. (2009): Preoperative risk stratification for mortality and major morbidity in major colorectal surgery. In: *Diseases of the colon and rectum*, Jg. 52, H. 7, S. 1296–1303. Online verfügbar unter doi:10.1007/DCR.0b013e3181a0e639.

Rougier, P.; van Cutsem, E.; Bajetta, E.; Niederle, N.; Possinger, K.; Labianca, R. et al. (1998): Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. In: *Lancet*, Jg. 352, H. 9138, S. 1407–1412. Online verfügbar unter doi:10.1016/S0140-6736(98)03085-2.

Roviello, Franco; Marrelli, Daniele; Neri, Alessandro; Cerretani, Daniela; Manzoni, Giovanni de; Pedrazzani, Corrado et al. (2006): Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): postoperative outcome and risk factors for morbidity. In: *World journal of surgery*, Jg. 30, H. 11, S. 2033-40; discussion 2041-2. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00268-006-0038-0.

Sadeghi, B.; Arvieux, C.; Glehen, O.; Beaujard, A. C.; Rivoire, M.; Baulieux, J. et al. (2000): Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. In: *Cancer*, Jg. 88, H. 2, S. 358–363.

Saltz, Leonard; Badarinarayana, Suprith; Dakhil, Shaker; Bienvenu, Bryan; Harker, W. Graydon; Birchfield, George et al. (2011): Phase III Trial of Cetuximab, Bevacizumab, and 5-Fluorouracil/Leucovorin vs. FOLFOX-Bevacizumab in Colorectal Cancer. In: *Clinical colorectal cancer*. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.clcc.2011.05.006.

- Sampson, J. A. (1931): Implantation Peritoneal Carcinomatosis of Ovarian Origin. In: *The American journal of pathology*, Jg. 7, H. 5, S. 423-444.39.
- Schmiegel, W.; Reinacher-Schick, A.; Arnold, D.; Graeven, U.; Heinemann, V.; Porschen, R. et al. (2008): [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008]. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie*, Jg. 46, H. 8, S. 799–840. Online verfügbar unter doi:10.1055/s-2008-1027726.
- Shimada, M.; Takenaka, K.; Fujiwara, Y.; Gion, T.; Shirabe, K.; Yanaga, K.; Sugimachi, K. (1998): Risk factors linked to postoperative morbidity in patients with hepatocellular carcinoma. In: *The British journal of surgery*, Jg. 85, H. 2, S. 195–198. Online verfügbar unter doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00567.x.
- Simons, Jessica P.; Shah, Shimul A.; Ng, Sing Chau; Whalen, Giles F.; Tseng, Jennifer F. (2009): National complication rates after pancreatectomy: beyond mere mortality. In: *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, Jg. 13, H. 10, S. 1798–1805. Online verfügbar unter doi:10.1007/s11605-009-0936-1.
- Smeenk, R. M.; Verwaal, V. J.; Zoetmulder, F. A. N. (2007): Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. In: *The British journal of surgery*, Jg. 94, H. 11, S. 1408–1414. Online verfügbar unter doi:10.1002/bjs.5863.
- Souglakos, J.; Ziras, N.; Kakolyris, S.; Boukovinas, I.; Kentepozidis, N.; Makrantonakis, P. et al. (2012): Randomised phase-II trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC). In: *British journal of cancer*, Jg. 106, H. 3, S. 453–459. Online verfügbar unter doi:10.1038/bjc.2011.594.
- Steller, M. A.; Egorin, M. J.; Trimble, E. L.; Bartlett, D. L.; Zuhowski, E. G.; Alexander, H. R.; Dedrick, R. L. (1999): A pilot phase I trial of continuous hyperthermic peritoneal perfusion with high-dose carboplatin as primary treatment of patients with small-volume residual ovarian cancer. In: *Cancer chemotherapy and pharmacology*, Jg. 43, H. 2, S. 106–114.
- Stewart, John H.; Shen, Perry; Levine, Edward A. (2005): Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. In: *Annals of surgical oncology*, Jg. 12, H. 10, S. 765–777. Online verfügbar unter doi:10.1245/ASO.2005.12.001.
- Sugarbaker, P. H. (1995): Peritonectomy procedures. In: *Annals of surgery*, Jg. 221, H. 1, S. 29–42.
- Sugarbaker, Paul H. (2009): Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced primary and recurrent ovarian cancer. In: *Current opinion in obstetrics & gynecology*, Jg. 21, H. 1, S. 15–24. Online verfügbar unter doi:10.1097/GCO.0b013e32831f8f32.
- Sugarbaker, Paul H.; Alderman, Robert; Edwards, Gary; Marquardt, Christina Ellen; Gushchin, Vadim; Esquivel, Jesus; Chang, David (2006): Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. In: *Annals of surgical oncology*, Jg. 13, H. 5, S. 635–644. Online verfügbar unter doi:10.1245/ASO.2006.03.079.

Tamijmarane, Appou; Bhati, Chandra S.; Mirza, Darius F.; Bramhall, Simon R.; Mayer, David A.; Wigmore, Stephen J.; Buckels, John Ac (2008): Application of Portsmouth modification of physiological and operative severity scoring system for enumeration of morbidity and mortality (P-POSSUM) in pancreatic surgery. In: World journal of surgical oncology, Jg. 6, S. 39. Online verfügbar unter doi:10.1186/1477-7819-6-39.

Thomas, Mary; George, Nebu Abraham; Gowri, Balagopal Prabhakar; George, Preethi Sara; Sebastian, Paul (2010): Comparative evaluation of ASA classification and ACE-27 index as morbidity scoring systems in oncosurgeries. In: Indian journal of anaesthesia, Jg. 54, H. 3, S. 219–225. Online verfügbar unter doi:10.4103/0019-5049.65366.

Valenti, V.; Hernandez-Lizoain, J. L.; Baixauli, J.; Pastor, C.; Martinez-Regueira, F.; Beunza, J. J. et al. (2009): Analysis of POSSUM score and postoperative morbidity in patients with rectal cancer undergoing surgery. In: Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Jg. 394, H. 1, S. 55–63. Online verfügbar unter doi:10.1007/s00423-008-0314-6.

van Cutsem, E.; Rivera, F.; Berry, S.; Kretschmar, A.; Michael, M.; DiBartolomeo, M. et al. (2009): Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. In: Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, Jg. 20, H. 11, S. 1842–1847. Online verfügbar unter doi:10.1093/annonc/mdp233.

van den Broek, M. A. J.; van Dam, R. M.; Malagó, M.; Dejong, C. H. C.; van Breukelen, G. J. P.; Damink, S. W. M. Olde (2009): Feasibility of randomized controlled trials in liver surgery using surgery-related mortality or morbidity as endpoint. In: The British journal of surgery, Jg. 96, H. 9, S. 1005–1014. Online verfügbar unter doi:10.1002/bjs.6663.

Verwaal, Vic J.; Bruin, Sjoerd; Boot, Henk; van Slooten, Gooike; van Tinteren, Harm (2008): 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. In: Annals of surgical oncology, Jg. 15, H. 9, S. 2426–2432. Online verfügbar unter doi:10.1245/s10434-008-9966-2.

Vignali, Andrea; Braga, Marco; Zuliani, Walter; Frasson, Matteo; Radaelli, Giovanni; Di Carlo, Valerio (2004): Laparoscopic colorectal surgery modifies risk factors for postoperative morbidity. In: Diseases of the colon and rectum, Jg. 47, H. 10, S. 1686–1693.

Wagner, Uwe (2007): Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren (S2k Leitlinie). Unter Mitarbeit von Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Herausgegeben von Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Online verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-035.html>.

Welch, S.; Spithoff, K.; Rumble, R. B.; Maroun, J. (2010): Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. In: Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, Jg. 21, H. 6, S. 1152–1162. Online verfügbar unter doi:10.1093/annonc/mdp533.

Williams, Timothy K.; Rosato, Ernest L.; Kennedy, Eugene P.; Chojnacki, Karen A.; Andrel, Jocelyn; Hyslop, Terry et al. (2009): Impact of obesity on perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. In: Journal of the American College of Surgeons, Jg. 208, H. 2, S. 210–217. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.019.

Woelber, L.; Jung, S.; Eulenburg, C.; Mueller, V.; Schwarz, J.; Jaenicke, F.; Mahner, S. (2010): Perioperative morbidity and outcome of secondary cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, Jg. 36, H. 6, S. 583–588. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.ejso.2010.04.012.

Yan, Tristan D.; Bijelic, Lana; Sugarbaker, Paul H. (2007a): Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from appendiceal mucinous neoplasms. In: *Annals of surgical oncology*, Jg. 14, H. 8, S. 2289–2299. Online verfügbar unter doi:10.1245/s10434-007-9462-0.

Yan, Tristan D.; Cao, Christopher Qian; Munkholm-Larsen, Stine (2010): A pharmacological review on intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancy. In: *World journal of gastrointestinal oncology*, Jg. 2, H. 2, S. 109–116. Online verfügbar unter doi:10.4251/wjgo.v2.i2.109.

Yan, Tristan D.; Deraco, Marcello; Baratti, Dario; Kusamura, Shigeki; Elias, Dominique; Glehen, Olivier et al. (2009): Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Jg. 27, H. 36, S. 6237–6242. Online verfügbar unter doi:10.1200/JCO.2009.23.9640.

Yan, Tristan D.; Edwards, Gary; Alderman, Robert; Marquardt, Christina E.; Sugarbaker, Paul H. (2007b): Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma--a prospective study of 70 consecutive cases. In: *Annals of surgical oncology*, Jg. 14, H. 2, S. 515–525. Online verfügbar unter doi:10.1245/s10434-006-9187-5.

Yeo, Charles J.; Cameron, John L.; Lillemoe, Keith D.; Sohn, Taylor A.; Campbell, Kurtis A.; Sauter, Patricia K. et al. (2002): Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. In: *Annals of surgery*, Jg. 236, H. 3, S. 355-66; discussion 366-8. Online verfügbar unter doi:10.1097/01.SLA.0000027272.08464.0B.

Younan, Rami; Kusamura, Shigeki; Baratti, Dario; Cloutier, Alexis-Simon; Deraco, Marcello (2008): Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. In: *Journal of surgical oncology*, Jg. 98, H. 4, S. 253–257. Online verfügbar unter doi:10.1002/jso.21057.

VI.5. Erklärungen

VI.5.1. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich, Max Limmer, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quellen gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

Max Limmer

VI.5.2. Erklärung zu Anregung und Überwachung der Dissertation

Ich, Max Limmer, erkläre hiermit, dass Herr Prof. Dr. Dr. Pompiliu Piso die vorliegende Dissertation angeregt und überwacht hat.

Ort, Datum

Max Limmer

VI.6. Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr. Pompiliu Piso, danke ich für die Überlassung des Themas sowie die fachliche Besprechung und Bewertung meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Gabriel Glockzin, der mit seiner Betreuung und seinem Engagement einen großen Anteil am Zustandekommen dieser Dissertation hat. Ihm danke ich auch für die sorgfältige Durchsicht und Besprechung der Arbeit.

Abschließend möchte ich mich noch von Herzen bei meinen Eltern Hildegard und Dr. Ludwig Limmer bedanken, die mich auf meinem Lebensweg stets in jeder Hinsicht liebevoll unterstützt und begleitet haben.

VI.7. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Max Limmer
Geburtsdatum /-ort	24. Juli 1983 in Würzburg
Familienstatus	ledig
Staatsbürgerschaft	deutsch

Schule

1990-1994	Grundschule Mainburg
1994-2003	Gabelsberger Gymnasium Mainburg
6/2003	Abitur/Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

08/2003 – 05/2004	Pflegedienst im Kreiskrankenhaus Mainburg
-------------------	---

Studium

10/2004 – 11/2011	Studium der Humanmedizin, Universität Regensburg
09/2007	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2011	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
12/2011 – 07/2012	Promotionsstudium, Universität Regensburg

Klinische Praktika im Rahmen des Humanmedizinstudiums

2010 – 2011	Praktisches Jahr
08 – 12/2010	1.Tertial: Wahlfach Orthopädie Orthopädische Klinik der Universität Regensburg in Bad Abbach (Prof. Dr. med. Dr. h.c. J. Grifka)
12/2010 – 04/2011	2.Tertial: Innere Medizin Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie der Universität Regensburg in Bad Abbach (Prof. Dr. med. M. Fleck) Klinik und Poliklinik für Inneren Medizin II der Universität Regensburg, Schwerpunkt: Kardiologie (Prof. Dr. med. G. Riegger) Interdisziplinäre Notaufnahme, Bereich Innere Medizin (PD Dr. med. M. Zimmermann)
04 – 07/2011	3.Tertial: Chirurgie Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Universität Regensburg Schwerpunkte: Viszeralchirurgie & Transplantationschirurgie (Prof. Dr. med. H. J. Schlitt) Abteilung für Unfallchirurgie der Universität Regensburg (Prof. Dr. med. M. Nerlich) Abteilung für Handchirurgie der Universität Regensburg (Dr. med. U. Schächinger) Interdisziplinäre Notaufnahme, Bereich Chirurgie (PD Dr. med. M. Zimmermann)

Beruf

Ab 09/2012	Assistenzarzt in der Abteilung für Unfallchirurgie, Orthopädie und Sportmedizin des Krankenhauses St. Barbara Schwandorf
------------	--