

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR CHIRURGIE
PROF. DR. HANS J. SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Der Einfluss von hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC)
auf das Überleben von Patienten mit Peritonealkarzinose aufgrund eines
Magenkarzinoms
Eine retrospektive Studie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dr. rer. pol. Andreas Graichen

2016

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR CHIRURGIE
PROF. DR. HANS J. SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Der Einfluss von hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC)
auf das Überleben von Patienten mit Peritonealkarzinose aufgrund eines
Magenkarzinoms
Eine retrospektive Studie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dr. rer. pol. Andreas Graichen

2016

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marc-Hendrik Dahlke, PhD

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Schreyer

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Oktober 2016

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
INHALTSVERZEICHNIS	1
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	4
TABELLENVERZEICHNIS.....	5
1 EINLEITUNG	6
1.1 Das Magenkarzinom	7
1.1.1 Epidemiologie.....	7
1.1.2 Ätiologie und Behandlung	9
1.2 Die Peritonealkarzinose	11
1.2.1 Epidemiologie.....	11
1.2.2 Ätiologie	12
1.2.3 Symptome der Peritonealkarzinose	13
1.2.4 Diagnostik der Peritonealkarzinose.....	13
1.2.5 Therapie der Peritonealkarzinose	15
1.2.6 Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei CRS und HIPEC	22
1.2.7 Nachsorge der Peritonealkarzinose	23

2 STUDIENBESCHREIBUNG UND FRAGESTELLUNG	24
3 METHODEN	26
3.1 Patientenkollektiv	26
3.2 Datenerhebung	27
3.3 SPSS-Datenverarbeitung	28
4 ERGEBNISSE	29
4.1 Studienkohorte und Matching.....	29
4.2 Überleben im Gruppenvergleich.....	34
4.2.1 Vergleich des Überlebens der HIPEC-Patienten mit Peritonealkarzinose- Patienten ohne HIPEC-Behandlung	34
4.2.2 Vergleich des Überlebens der HIPEC-Patienten mit Magenkarzinom- Patienten ohne Peritonealkarzinose	37
4.2.3 Vergleich des Überlebens der HIPEC-Patienten mit Peritonealkarzinose- Patienten ohne CRS und Gastrektomie.....	38
5 DISKUSSION.....	41
6 ZUSAMMENFASSUNG.....	50
7 LITERATUR.....	51

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
CRS	Zytoreduktive Chirurgie
HIPEC	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
PC	Peritonealkarzinose
Tab.	Tabelle
UICC	Union internationale contre le cancer

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1 Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten des Magenkarzinoms in Deutschland je 100.000 Einwohner.....	8
Abb. 2 Altersspezifische Erkrankungsraten des Magenkarzinoms in Deutschland.....	8
Abb. 3 Peritoneal Cancer Index (Grafik übernommen aus Piso u. Arnold (2011))....	14
Abb. 4: Peritonektomie im linken Oberbauch nach Sugarbaker (1995).....	17
Abb. 5: Peritonektomie im rechten Oberbauch nach Sugarbaker (1995)	18
Abb. 6: Peritonektomie kleinen Becken nach Sugarbaker (1995).....	19
Abb. 7: Koliseum-Technik nach Sugarbaker (1999) zur Durchführung der offenen HIPEC	21
Abb. 8 Geschlossene Methode der HIPEC	22
Abb. 9 Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben im Gruppenvergleich für die mit HIPEC behandelten Patienten (PC+HIPEC) und die Patienten mit Peritonealkarzinose ohne HIPEC-Behandlung (PC).....	34
Abb. 10 Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben nach Gastrektomie im Gruppenvergleich für die mit HIPEC behandelten Patienten (PC+HIPEC) und die Patienten mit Magenkarzinom ohne Metastasierung (keine PC).....	37
Abb. 11 Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben nach Peritonealkarzinose-Erstdiagnose im Gruppenvergleich für die mit HIPEC behandelten Patienten (PC+HIPEC) und die Patienten mit Magenkarzinom und Peritonealkarzinose ohne chirurgische Therapie (palliativ)	39

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1 Klassifikationssystem des Adenokarzinoms des Magens nach.....	10
Tab. 2 TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms.....	10
Tab. 3 Stadieneinteilung des Magenkarzinoms	11
Tab. 4 Gilly Klassifikation nach.....	15
Tab. 5 Ausmaß der Zytoreduktion (Completeness of cytoreduction, CC).....	19
Tab. 6 Übersicht über die in die Studie eingeschlossenen Patienten	26
Tab. 7 Zusammenfassung der demographischen und epidemiologischen Daten	30
Tab. 8 Überlebensraten nach Erstdiagnose Peritonealkarzinose der Gruppen HIPEC und PC im Vergleich.....	35
Tab. 9 Cox-Regression zur Überlebensanalyse HIPEC versus Peritonealkarzinose ohne HIPEC	36
Tab. 10 Überlebensraten nach Gastrektomie der Gruppen HIPEC und Magenkarzinom im Vergleich	38
Tab. 11 Überlebensraten nach Erstdiagnose Peritonealkarzinose der Gruppen HIPEC und Palliativ im Vergleich	40
Tab. 12 Cox-Regression zur Überlebensanalyse HIPEC versus Palliativgruppe	40

1 EINLEITUNG

Auch wenn Inzidenz und Mortalität des Magenkarzinoms in den vergangenen 30 Jahren stetig rückläufig gewesen sind und sich die 5-Jahres-Überlebensrate auf 33% erhöht hat, ist die Prognose des Magenkarzinoms im Vergleich zu anderen Krebsarten nach wie vor ungünstig [51]. Wenn neben dem Magenkarzinom noch die Diagnose einer sekundären Metastasierung in Form einer Peritonealkarzinose hinzukommt, verringert sich das mediane Überleben auf etwa maximal 6 Monate [49]. Aufgrund des schlechten Ansprechens einer Peritonealkarzinose auf eine palliative systemische Chemotherapie wurde schließlich in den 1980er Jahren damit begonnen, limitierte Peritonealkarzinosen mit zytoreduktiver Chirurgie (CRS) und kombinierter hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) zu behandeln. Zielsetzung ist und war, trotz der infausten Prognose bei Diagnose einer Peritonealkarzinose ein längeres Überleben zu erreichen. In einer Metaanalyse von 10 Studien zur Behandlung von fortgeschrittenen Magenkarzinomen mit Peritonealkarzinose kamen dann auch Gill et al. zu dem Ergebnis, dass nach CRS mit HIPEC das mediane Überleben um 7,9 Monate bei der Gesamtheit der untersuchten Patienten bzw. um 15 Monate bei der Patientengruppe mit hochgradiger Vollständigkeit der zytoreduktiven Chirurgie anstieg [18]. Auch wenn das Langzeitüberleben von Patienten mit einer Peritonealkarzinose nach wie vor schlecht ist (bei Patienten mit Primarius Magenkarzinom berichten Glehen et al. von einem 5-Jahres-Überleben von 13% [20], bei Patienten mit kolorektalem Karzinom von 30% [22]), so scheint die HIPEC einen zumindest geringen Zuwachs an Überlebensmonaten im Median zu erzielen. Wenn dieses angestiegene Überleben wie von Seretis u. Youssef in einer Metaanalyse dargelegt ohne substanzielle länger andauernde Einbußen an Lebensqualität erzielt werden kann [55], sollte die HIPEC in ausgewählten Fällen als eine Behandlungsoption von Peritonealkarzinosen in Erwägung gezogen werden.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit dem Einfluss der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie auf das Überleben von Patienten mit Peritonealkarzinose aufgrund eines Magenkarzinoms. Nach erfolgter Gastrektomie und Peritonektomie wird bei der HIPEC der Bauchraum intraoperativ mit erhitzter Chemotherapielösung

gespült, um damit eine weitere Reduktion der malignen Zellen zu erreichen. Zur Untersuchung der Auswirkung der HIPEC auf das Überleben wurden im Rahmen einer retrospektiven Matched-Pairs-Untersuchung vier Patientengruppen miteinander verglichen: 38 gastrektomierte Patienten mit Peritonealkarzinose, die mit CRS und HIPEC behandelt wurden, 27 gastrektomierte Patienten mit Peritonealkarzinose, die mit CRS ohne HIPEC behandelt wurden, 38 gastrektomierte Patienten mit Magenkarzinom ohne Metastasierung und 31 Patienten mit Peritonealkarzinose, die weder einer Gastrektomie noch CRS unterzogen wurden.

1.1 Das Magenkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Magenkarzinom stellt dem Robert Koch-Institut zufolge in Deutschland bei Männern das siebthäufigste und bei Frauen das neunthäufigste Malignom dar, steht aber bei den Krebssterbefällen bei Männern nur an fünfter bzw. bei Frauen an sechster Stelle [51]. Weltweit ist der Stellenwert des Magenkarzinoms aber noch immer groß, im Jahr 2008 war das Magenkarzinom bei Männern die weltweit dritthäufigste Todesursache unter allen Krebsarten [37]. Über 70% der Magenkarzinome treten heute in Entwicklungsländern auf, wobei die höchsten Neuerkrankungsraten in Osteuropa und Ostasien sowie Südamerika zu finden sind. In Deutschland, so wie in anderen Industrienationen, nahmen jedoch Inzidenz und Mortalität stetig ab (Abb. 1). Dies kann u.a. auf die frühzeitige Diagnose und Behandlung von *Helicobacter-pylori*-Infektionen zurückgeführt werden. Dabei zeigt sich sowohl innerdeutsch als auch innereuropäisch ein deutliches Ost-West-Gefälle: Die Erkrankungsraten in den östlichen Bundesländern (mit Ausnahme Berlins) sind höher als in den westlichen, aber auch die Erkrankungsraten in Polen und Tschechien sind im Vergleich zu westlicher gelegenen europäischen Staaten deutlich höher [51].

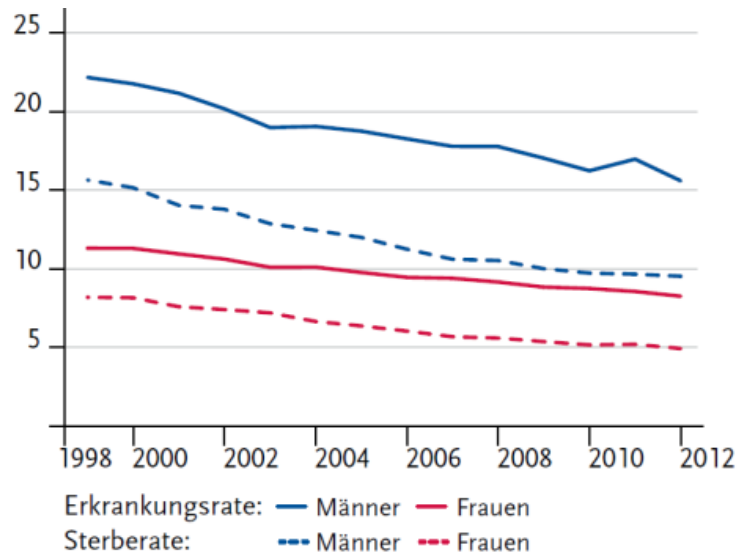


Abb. 1 Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten des Magenkarzinoms in Deutschland je 100.000 Einwohner, Grafik übernommen aus [51]

Das durchschnittliche Erkrankungsalter beim Magenkarzinom liegt im Vergleich zu anderen Karzinomarten relativ hoch und beträgt für Frauen 75 Jahre und Männer 71 Jahre. Eine Übersicht über die altersspezifischen Erkrankungsraten ist in Abb. 2 zu finden.

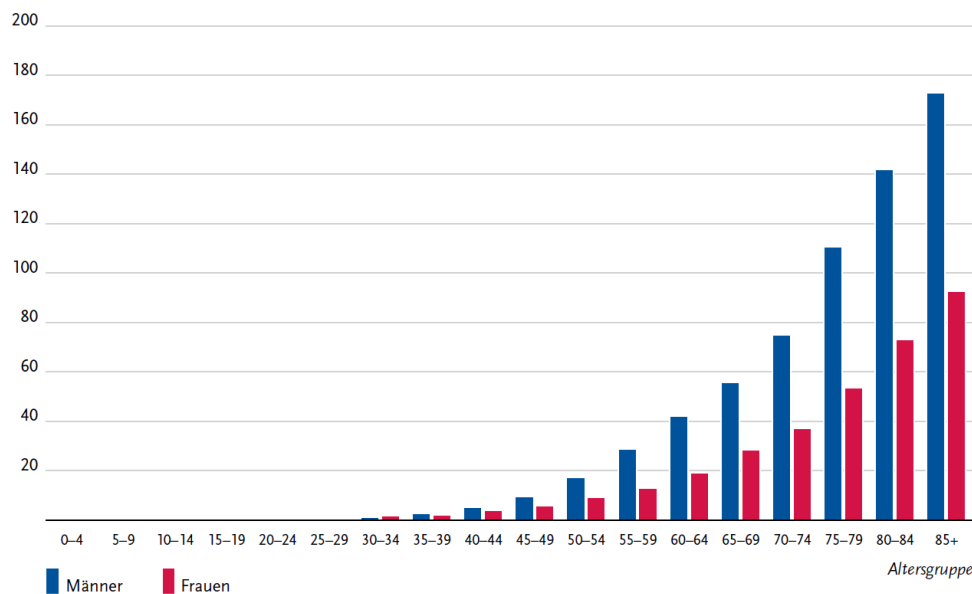


Abb. 2 Altersspezifische Erkrankungsraten des Magenkarzinoms in Deutschland, Grafik übernommen aus [51]

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate betrug in den Jahren 2009-2010 sowohl für Männer als auch Frauen 33% und liegt damit im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen vergleichsweise niedrig [51].

1.1.2 Ätiologie und Behandlung

Der wichtigste Risikofaktor im Zusammenhang mit Magenkarzinomen stellt eine Infektion mit *Helicobacter pylori* und die damit einhergehende B-Gastritis dar. Aber auch Gastritiden autoimmuner Genese können zu Magenkarzinomen führen und sollten daher in regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen überwacht werden. Eine positive Familienanamnese, Rauchen sowie übermäßiger Konsum von Alkohol spielen bei der Entstehung von Magenkarzinomen eine zusätzliche Rolle [15, 25]. Es wird in diesem Zusammenhang davon ausgegangen, dass durch äußere Umwelteinflüsse eine Metaplasie der Magenschleimhaut im Sinne einer Präkanzerose ausgelöst wird [45].

Das Magenkarzinom wird üblicherweise nach Histomorphologie und Ausbreitungstendenz nach Lauren in drei Typen unterteilt [41]:

- Intestinaler Typ (ca. 50%): drüsenartige Verbände, pathogenetische Entstehung aus einer Metaplasie der Magenschleimhaut, makroskopisch meist gut abgrenzbar und meist mit besserer Prognose verbunden
- Diffuser Typ (ca. 40%): histologisch oft Siegelringzellkarzinome mit diffus-infiltrativem Wachstum, daher eher schlecht abgrenzbar und mit schlechterer Prognose verbunden
- Mischtyp (ca. 5-10%): sowohl diffuse als auch intestinale Anteile im Präparat, Behandlung wie beim diffusen Typ

Neben der Klassifikation nach Lauren wird zudem die histologische WHO-Klassifikation (2010) verwendet, die neben vier histologischen Subtypen auch weitere seltene Varianten nennt. In Tab. 1 werden diese Typen mit Zuordnung der entsprechenden Lauren-Klassifikation dargestellt.

WHO (2010)	Lauren (1965)
Papilläres Adenokarzinom	Intestinaler Typ
Tubuläres Adenokarzinom	
Muzinöses Adenokarzinom	
Siegelringkarzinom	Diffuser Typ
Andere Karzinome mit niedriger Zelladhäsion	
Gemischtes Karzinom	Mischtyp
Sonstige Tumore wie Adenosquamöses Karzinom, Plattenepithelkarzinom, kleinzelliges Karzinom, hepatoides Adenokarzinom, Chorionkarzinom, Paritealzellkarzinom, Panethzellkarzinom, undifferenziertes Karzinom, endodermaler Sinustumor, Embryonalzellkarzinom	

Tab. 1 Klassifikationssystem des Adenokarzinoms des Magens nach [30]

Das Staging des Magenkarzinoms findet entsprechend der in Tab. 2 dargestellten TNM-Klassifikation statt. Dabei wird der Progress des Tumors anhand der Infiltrationstiefe, der Lymphknotenmetastasierung und dem Vorliegen einer Fernmetastasierung bewertet.

Tis	Carcinoma in situ: Intraepithelialer Tumor ohne Invasion der Lamina propria
T1	Infiltration der Lamina propria, muscularis mucosae oder submucosa
T1a	Infiltration der Lamina propria oder Lamina muscularis mucosae
T1b	Infiltration der submucosa
T2	Infiltration der muscularis propria
T3	Infiltration des subserösen Bindegewebes ohne Invasion des visceralen Peritoneums oder benachbarter Strukturen..
T4	Infiltration der Serosa oder von Nachbarorganen
T4a	Infiltration der Serosa (viscerales Peritoneum)
T4b	Infiltration von Nachbarorganen
N0	Keine lokalen Lymphknoten befallen
N1	Metastasen in ein bis zwei lokalen Lymphknoten
N2	Metastasen in drei bis sechs lokalen Lymphknoten
N3	Metastasen in sieben oder mehr lokalen Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasen nachgewiesen
M1	Fernmetastasen

Tab. 2 TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms [64]

Darüber hinaus können die mit Hilfe der TNM-Klassifikation eingeteilten Tumore in UICC-Stadien zusammengefasst werden. Anhand der UICC-Stadien kann einerseits eine Aussage zur Prognose des Krebsleidens gemacht werden, an ihnen orientiert

der Metastasierung eines Primärtumors im Sinne einer Absiedelung von Tumorzellen in das Peritoneum, wobei die Überlebensprognose stark von der Art des Primärtumors abhängt und generell schlecht ist. Auch die Auftretenswahrscheinlichkeit einer sekundären Peritonealkarzinose ist insbesondere vom Primärtumor abhängig. So liegt beispielsweise bei mehr als 10% der Erstdiagnosen eines kolorektalen Karzinoms schon eine Peritonealkarzinose vor [23]. Das mediane Überleben liegt in diesem Fall mit kompletter Zytoreduktion bei 32,4 Monaten [22]. 5-20% der Magenkarzinompatienten haben eine von diesem Tumor ausgehende Peritonealkarzinose, in diesem Fall liegt das mediane Überleben bei vollständiger Zytoreduktion mit HIPEC nur noch bei 15 Monaten [33, 40]. Das Pseudomyxoma peritonei, eine oftmals vom Appendix vermiformis ausgehende sekundäre peritoneale Aussaat maligner Zellen, die durch massive tumorzellarme Schleimbildung charakterisiert wird, und mit einem Fall pro 1 Million Einwohner eine äußerst seltene Erkrankung ist, ist hingegen mit einer verhältnismäßig guten Prognose verbunden: Das mediane Überleben nach CRS mit HIPEC liegt laut einer multizentrischen retrospektiven Studie von Chua et al. bei 196 Monaten [8]. Da Ovarialkarzinome aufgrund des anfänglich symptomarmen Verlaufs oft erst spät diagnostiziert werden, ist dieses Malignom bei Diagnose überproportional häufig mit einer Peritonealkarzinose vergesellschaftet. Das mediane Überleben einer Peritonealkarzinose durch Ovarialkarzinom variiert dabei je nach Studie nach CRS und HIPEC zwischen 26 und 64 Monaten [9].

1.2.2 Ätiologie

Die Entstehung der sekundäre Peritonealkarzinose wird auf ein multifaktorielles Geschehen zurückgeführt, das meist zu einem intraperitonealen Auftreten von freien Tumorzellen nach Ablösung vom Primärtumor führt. Dieses kann sowohl durch infiltratives Tumorwachstum, lymphogene oder hämatogene Metastasierung als auch Verschleppung von Tumorzellen im Rahmen operativer Maßnahmen verursacht werden [57]. Die Adhäsion der Tumorzellen an das Mesothel führt dann zum Auftreten von Implantationsmetastasen [6]. Der Auftrittsort dieser Metastasen hängt dabei auch vom Malignitätsgrad des Primärtumors ab: hochmaligne Tumoren führen v.a. zu multiplen Knoten in der Nähe des Primarius, niedrigmaligne Tumoren verteilen sich v.a. durch

die Zirkulation der Peritonealflüssigkeit und treten insbesondere am Omentum majus und den Zwerchfellkuppen auf [49].

1.2.3 Symptome der Peritonealkarzinose

Die Symptome der Peritonealkarzinose sind insbesondere im Anfangsstadium relativ unspezifisch und umfassen vor allem abdominelle Schmerzen und Obstipation. Mit fortschreitendem Tumorwachstum und damit einhergehenden Verdrängungsprozessen kann es schließlich zu einer Funktionsbeeinträchtigung von abdominalen Organen u.a. mit den Folgen Darmverschluss, Harnverhalt oder Aszites kommen.

1.2.4 Diagnostik der Peritonealkarzinose

Bedingt durch die sehr unspezifischen Symptome einer Peritonealkarzinose kann die Diagnostik nur selten aufgrund der klinischen Befunde gestellt werden. Wegweisend bei der Diagnosestellung ist daher die Durchführung einer Computertomographie mit intravenöser, oraler und rektaler Kontrastierung. Dieser hohe Stellenwert der CT-Diagnostik wurde auch 2008 im Milan-Konsens festgehalten und bestätigt [68]. Darüber hinaus kann ebenso die Durchführung eines MRTs oder eines PET-CTs weitergehende Informationen liefern [2, 48]. Da aufgrund der geringen Größe der Tumorknoten in der CT-Diagnostik sowohl die Sensitivität der Untersuchungsmethode gering ist als auch die räumliche Ausbreitung der Peritonealkarzinose des Öfteren unterschätzt wird, lässt sich das genaue Ausmaß abschließend oft nur intraoperativ feststellen. Aus diesem Grund kann eine diagnostische Laparoskopie hilfreich sein und muss daher auch für die Selektion von für die HIPEC geeignete Patienten empfohlen werden. Nur durch die diagnostische Laparoskopie kann somit ein substanzieller Erfolg der Methode erzielt werden [36]. Die bei einer diagnostischen Laparoskopie durchgeführte Peritoneallavage kann mit Hilfe einer Zytologie weitere Hinweise auf das eventuelle Vorliegen von okkulten Metastasen geben. De Andrade und Mezhir schlussfolgern nach Auswertung verschiedener Studien zur zytologischen Diagnostik bei Peritonealkarzinosen im Rahmen eines Magenkarzinoms, dass eine positive Zytologie bereits als Fernmetastasierung bezeichnet werden sollte [13]. Sie bemängeln jedoch, dass bei Patienten

ohne klinische Hinweise auf eine peritoneale Metastasierung die Entnahme einer Zytologie zu selten erfolgt. Für diese Patientengruppe regen sie zudem an, eine prospektive Studie zur HIPEC durchzuführen, da sich die bisherigen HIPEC-Studien größtenteils auf Patienten mit klinisch manifester Peritonealkarzinose beschränken. Aktuell besteht zudem keine Einigkeit bezüglich der Frage, wie Patienten mit positiver Zytologie zu behandeln sind [3]. Die Ausdehnung einer klinisch manifesten Peritonealkarzinose kann schließlich anhand verschiedener Indizes bewertet werden, um so eine bessere Vergleichbarkeit von Befunden zu ermöglichen. Der gebräuchlichste Index ist dabei der Peritoneal Cancer Index (PCI) nach Sugarbaker [58]. Dieser bewertet das Ausmaß der Peritonealkarzinose anhand der Größe der Läsionen in 13 Regionen des Abdomens mit einer maximalen Punktzahl von 39 (siehe Abb. 3).

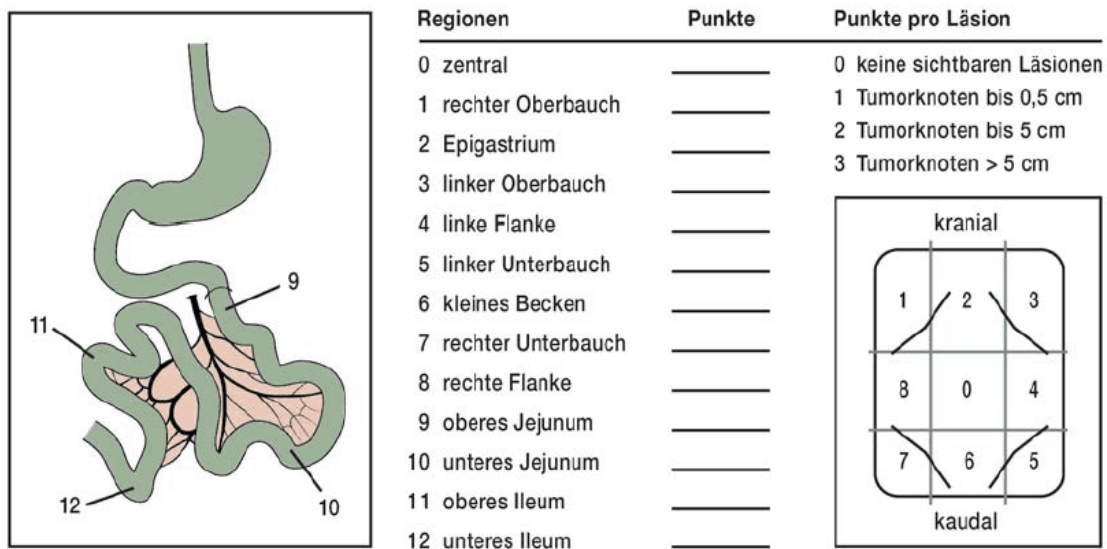


Abb. 3 Peritoneal Cancer Index (Grafik übernommen aus [48])

Ob eine Peritonealkarzinose als resektabel angesehen wird, kann u.a. anhand der Höhe des PCI unter Berücksichtigung des Primärkarzinoms bewertet werden. Bei Kolonkarzinomen hat sich beispielsweise gezeigt, dass bei einem $PCI < 20$ häufig eine Resektion möglich ist, während der PCI bei Magenkarzinomen für eine Peritonektomie zwischen 10 und 15 liegen sollte. Bei Vorliegen eines Pseudomyxoma peritonei kann hingegen sogar noch bei PCI-Werten von mehr als 20 eine Resektion sinnvoll sein [29].

Eine weitere verwendete Stadieneinteilung der Peritonealkarzinose wurde 1994 von Gilly et al. eingeführt (siehe Tab. 4) [19]. Ein Zusammenhang zwischen Gilly-Klassifikation und dem medianen Überleben bei Peritonealkarzinose wurde u.a. von Sadeghi et al. nachgewiesen, wobei ein höheres Stadium prognostisch zu einem kürzeren Überleben führt [53].

Stadium Beschreibung	
0	Keine Peritonealkarzinose
I	Lokale kleinknotige Veränderungen (Knoten <5 mm in der Umgebung des Primärtumors)
II	Disseminierte kleinknotige Veränderungen (Knoten <5 mm im gesamten Peritoneum)
III	Maligne Knoten <2 cm (disseminiert im gesamten Peritoneum)
IV	Maligne Knoten \geq 2 cm (große und disseminierte, konfluierende Knoten)

Tab. 4 Gilly Klassifikation nach [34]

1.2.5 Therapie der Peritonealkarzinose

1.2.5.1 Konservative Therapie

Eine konservative Therapie im Sinne einer systemischen Chemotherapie führt bei Peritonealkarzinosen nur zu einer verhältnismäßig geringen Verbesserung des Überlebens. Sadeghi et al. untersuchten das Überleben von 370 Patienten, bei denen eine Peritonealkarzinose aufgrund von nichtgynäkologischen Tumoren diagnostiziert wurde und die weder peritonektomiert noch im Rahmen einer intraperitonealen Chemotherapie behandelt wurden [53]. 97 dieser 370 Patienten wurden mit einer postoperativen palliativen Chemotherapie behandelt. Das mittlere Überleben innerhalb dieses Patientenkollektivs von 370 Patienten betrug 6,0 Monate bei einer Peritonealkarzinose im Gilly-Stadium 0, I oder II bzw. 3,1 Monate bei einer Peritonealkarzinose im Gilly-Stadium III oder IV. Bei 125 Patienten war die Peritonealkarzinose auf ein Magenkarzinom zurückzuführen, wobei bei 117 Patienten das Magenkarzinom sich in den fortgeschrittenen Stadien pT3 und pT4 befand und 77 Patienten eine Peritonealkarzinose im Gilly-Stadium III und IV hatten. Das mittlere Überleben dieser Magenkarzinom-Subgruppe betrug 6,5 bzw. 3,1 Monate. Coccolini et al. berichten, dass mit Hilfe einer systemischen Chemotherapie bei einem isolierten, fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Magenkarzinom eine Verlängerung des medianen Überlebens erreicht werden kann,

während über einen vergleichbaren Erfolg bei Vorliegen einer makroskopischen Peritonealkarzinose nichts bekannt ist [12]. Ein neuerer Ansatz in der Behandlung des fortgeschritten metastasierten Magenkarzinoms mit VEGFR-2-Antikörpern führte zu einer signifikanten wenn auch nur kurzen Verlängerung des Überlebens [16, 65]. Die zusätzliche Verwendung von diesen und anderen Antikörpern wird in zukünftigen Therapieansätzen eine immer wichtigere Rolle spielen. Wenn man nun u.a. aufgrund dieser Erkenntnisse davon ausgeht, dass es sich bei der Peritonealkarzinose, wie schon von Sampson beschrieben, nicht um eine systemische Erkrankung, sondern einen lokalen Tumorprogress handelt, liegt die Konsequenz einer lokalen Behandlung dieser Erkrankung nahe [54]. Bereits in den 1980ern wurde deshalb erstmalig eine Peritonealkarzinose mit zytoreduktiver Chirurgie (CRS) und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) behandelt [17, 56]. Dass durch diesen neuen Therapieansatz tatsächlich eine Verlängerung des medianen Überlebens erreicht werden kann, konnten Bristow et al. [4] erstmalig für Peritonealkarzinosen mit Primärium Ovarialkarzinom zeigen [4].

Um einen Behandlungserfolg durch HIPEC wahrscheinlich zu machen, sollten bei der Auswahl der für CRS und HIPEC geeigneten Patienten folgende Kriterien herangezogen werden: Guter Allgemeinzustand des Patienten (ECOG Performance Status <2), keine extraabdominellen Tumormanifestationen, idealerweise keine Lebermetastasen (bzw. nur wenige kleine, gut resektable Lebermetastasen), keine Gallengangs- oder Ureterstenosen, nicht mehr als eine Darmstenose, keine Stenosierung des Dünndarms an mehreren Stellen, keine Separierung des Dünndarms durch Tumormassen, PCI kleiner 20 [49].

1.2.5.2 Zytoreduktive Chirurgie (CRS)

Zur Erreichung einer möglichst kompletten Zytoreduktion im Rahmen einer Peritonektomie müssen alle Anteile des befallenen viszeralen und parietalen Peritoneums reseziert werden. Sofern auch Organe befallen sind, werden diese reseziert und in den folgenden Schritten das Peritoneum in Abhängigkeit vom Ausmaß des Tumorbefalls entfernt. Die folgende Beschreibung der Operation ist eine Zusammenfassung der Darstellungen von Hirschburger et al. [29] und Piso et al. [49].

Das Abdomen wird in einer medianen Laparotomie eröffnet und das Omentum majus - sofern befallen - entfernt. Nach Exploration der Milz und gegebenenfalls Splenektomie wird das Peritoneum im linken Oberbauch mit den peritonealen Überzügen von Zwerchfell, Rektusscheidenhinterwand, Nebenniere, Gerotafaszie und Anteilen des Pankreas sowie des Kolon transversum entfernt. Falls Tumorknoten in das Zwerchfell eingewachsen sind, wird dieses teilreseziert (Abb. 4)

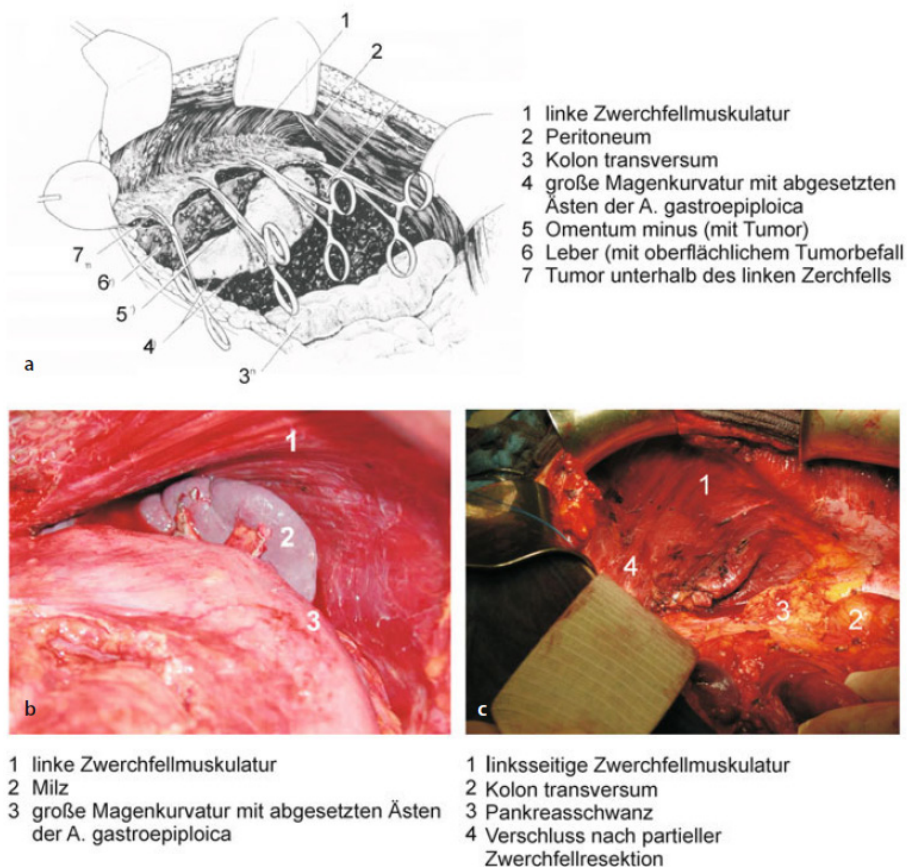


Abb. 4: (a) Peritonektomie im linken Oberbauch nach Sugarbaker; (b) intraoperativer Situs nach Peritonektomie im linken Oberbauch unter Milzerhalt; (c) intraoperativer Situs nach Peritonektomie im linken Oberbauch mit Splenektomie und Teilresektion des tendinösen Zwerchfells (Grafik übernommen aus [29])

Im rechten Oberbauch wird analog vorgegangen. Das Peritoneum wird entlang von Zwerchfell, lateraler Bauchwand und Morrison-Pouch bis hin zur rechten Lebervene und Vena cava inferior entnommen, dabei die Gallenblase und das Ligamentum falciforme entfernt. Bei Tumorbefall des Milzhilus und im Bereich des Pankreasschwanzes wird eine Pankreaslinksresektion durchgeführt. Auch hier muss gegebenenfalls

das Zwerchfell teilreseziert werden. Abschließend wird die Bursa omentalis frei präpariert und von Tumorknoten gesäubert und die befallenen Teile des Omentum minus entfernt. (Abb. 5).

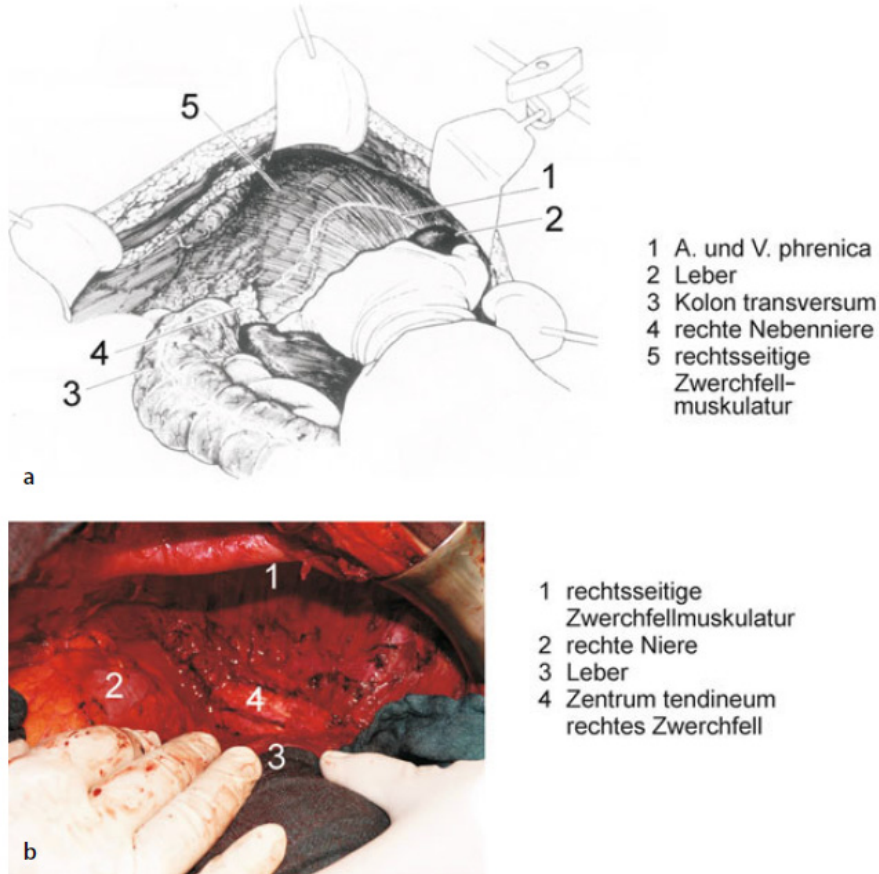


Abb. 5: (a) Peritonektomie im rechten Oberbauch nach Sugarbaker; (b) intraoperativer Situs nach Peritonektomie im rechten Oberbauch (Grafik übernommen aus [29])

Im Bereich des kleinen Beckens werden das Bauchfell entlang der Laparotomie und das Peritoneum von der Harnblase abgelöst. Nach Darstellung der Ureteren und bei weiblichen Patienten Durchtrennung von Ligamentum rotundum sowie der Vena ovarica wird nun das Rektum mobilisiert und der gesamte Peritonealkegel des kleinen Beckens entfernt. Bei weiblichen Patienten wird bei Tumorerkrankung des Uterus auch dieser mitsamt der Adnexe entnommen (Abb. 6).

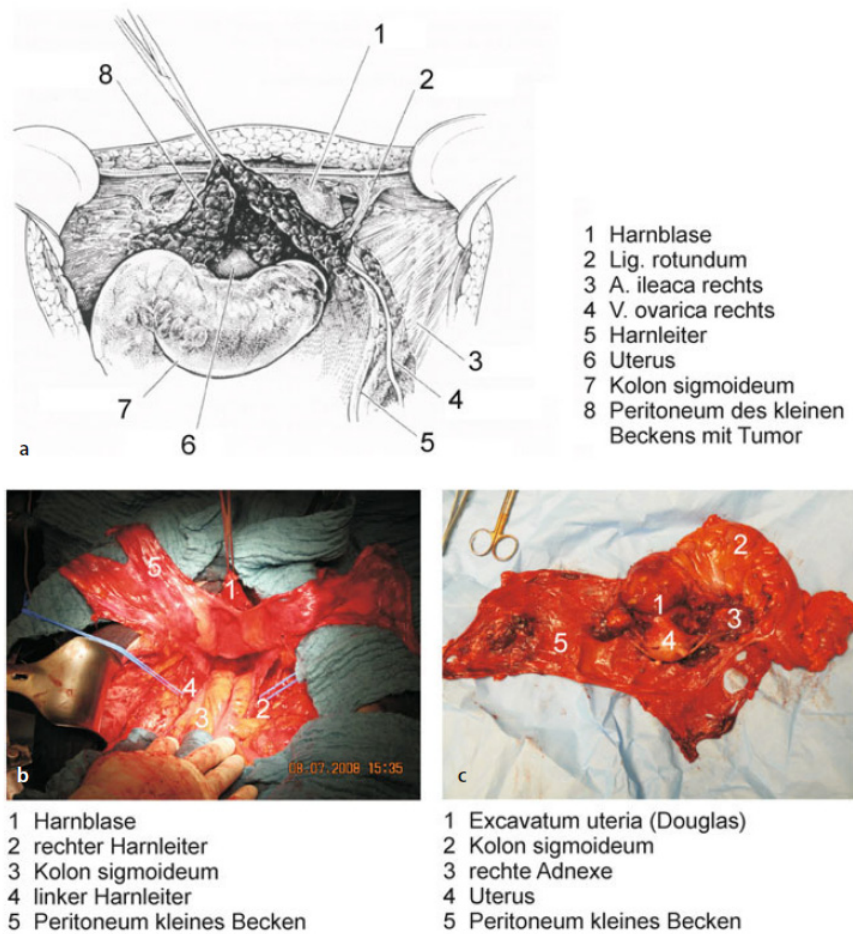


Abb. 6: (a) Peritonektomie kleinen Beckens nach Sugarbaker; (b) intraoperativer Situs mit angezügelter Ureteren beidseits; (c) Präparat des kleinen Beckens mit Rektum, Uterus, beiden Adnexen und dem parietalen Peritonealkegel (Grafik übernommen aus [29])

Da bei ausgedehntem Tumorbefall in vielen Fällen zur kompletten Zytoreduktion viszerale Resektionen in großem Ausmaß und damit einhergehend Einbußen an Lebensqualität notwendig sein können, muss der Operateur diesbezüglich eine Abwägung zwischen Lebensqualität des Patienten und Ausmaß der Zytoreduktion treffen.

Das Ausmaß der Zytoreduktion kann mithilfe des CC-Scores wiedergegeben werden (Tab. 5) und stellt einen guten prognostischen Marker dar [58].

Score	Definition	Kriterien
CC 0	Vollständig	Keine sichtbaren Tumorresiduen
CC 1		Tumorreste < 0,25 cm
CC 2	Unvollständig	Tumorreste > 0,25 cm bis < 2,50 cm
CC 3		Tumorreste > 2,50 cm

Tab. 5 Ausmaß der Zytoreduktion (Completeness of cytoreduction, CC) nach [38]

1.2.5.3 Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)

Nach Abschluss der zytoreduktiven Chirurgie wird in der Regel eine HIPEC abgeschlossen. Vorteil der HIPEC gegenüber einer systemischen Chemotherapie ist das Erreichen deutlich höherer Chemotherapeutikum-Konzentrationen am Peritoneum mit gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen [26]. Dabei konnten bei intraperitonealer Chemotherapie bis zu 20fach höhere Wirkspiegel des Chemotherapeutikums Mitomycin C im Peritoneum als in anderen Bereichen des Körpers festgestellt werden [62]. Durch die angewandte Hyperthermie kommt es einerseits zu einer direkten Schädigung maligner Zellen als auch zu einer Erhöhung der Wirkstärke des Chemotherapeutikums [29].

Die bei der HIPEC eingesetzte Menge an Zytostatika wird anhand von auf die Körperoberfläche der Patienten normierten Dosierungen berechnet. Die üblicherweise eingesetzten Chemotherapeutika unterscheiden sich je nach Art des Karzinoms. So wird bei kolorektalen Karzinomen und Pseudomyxomen häufig Mitomycin C verwendet, bei Magenkarzinomen, Ovarialkarzinomen und malignen Mesotheliomen Cisplatin. Auch andere Substanzen wie Doxorubicin, Oxaliplatin und Irinotecan finden immer wieder Verwendung. Die optimale Temperatur der Chemotherapeutikumlösung liegt bei 42°C, da bei dieser Temperatur das Verhältnis von hoher Wirkstärke des Zytostatikums in Relation zu den durch die Hyperthermie ausgelösten thermischen Schädigungen am vorteilhaftesten ist. Die Spüldauer des Peritoneums variiert je nach Zytostatikum und verwendetem Protokoll zwischen 30 und 120 Minuten, in den meisten Zentren findet die Spülung des Abdomens über eine Dauer von 60 bis 90 Minuten statt. Über die Zeit haben sich verschiedene Protokolle bezüglich Anwendungsdauer und Chemotherapeutika entwickelt, welche auf pharmakokinetischen Studien basieren. Wirkliche Evidenz für die Vorteilhaftigkeit eines Regimes gegenüber einem anderen existiert jedoch nicht [29].

Die HIPEC kann sowohl am offenen als auch am geschlossenen Abdomen durchgeführt werden. Bei der offenen Variante wird am häufigsten die „Koliseum-Technik“ nach Sugarbaker angewandt (Abb. 7) [58]. Dazu wird das geöffnete Abdomen mit einer Plastikfolie abgedeckt und die Folie so weit eröffnet, dass der Operateur mit seinen Händen in das Abdomen gelangen kann. Die Chemotherapeutikumlösung wird dann

über einen Katheter in das Abdomen eingebracht, vom Operateur mit den Händen im Bauchraum verteilt und schließlich über drei Drainagen wieder abgesaugt. Vorteil der offenen Technik gegenüber der geschlossenen Technik ist die homogenere Verteilung der Spüllösung, Nachteil ein höherer Wärmeverlust und die potentiell höhere Gefährdung des OP-Personals durch die Chemotherapeutika [29, 39, 49].

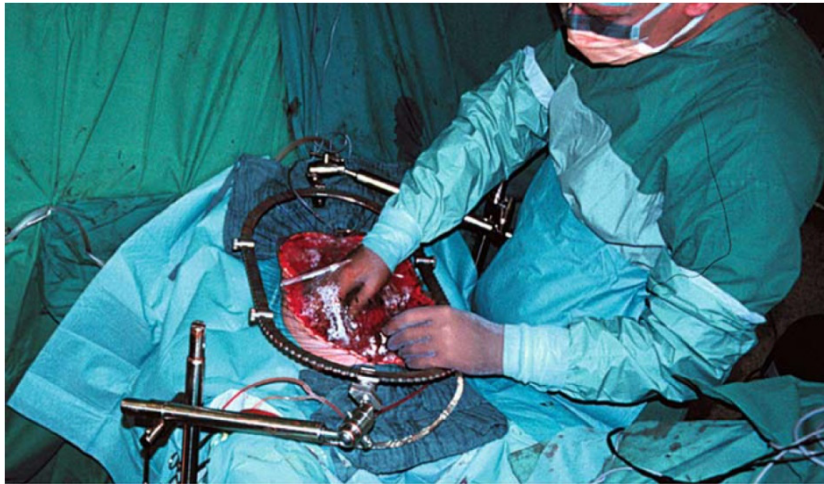


Abb. 7: Koliseum-Technik nach [58] zur Durchführung der offenen HIPEC (Grafik übernommen aus [49])

In der geschlossenen Variante (Abb. 8) wird ein Y-förmiger Inflow-Katheter in das Epigastrium und ein Outflow-Katheter in den Douglas-Raum gelegt. Zusätzlich werden drei Temperatursonden suphrenisch rechts und parakolisch links sowie paraumbilikal eingebracht, da in diesen Regionen mit besonders niedrigen bzw. hohen Temperaturen gerechnet werden kann. Das Abdomen wird dann provisorisch durch Naht verschlossen und mit einer Trägerlösung gefüllt, welche auf 42°C erwärmt wird. Bei Erreichen der Zieltemperatur an der periumbilikalen Sonde wird das Chemotherapeutikum in diesen Kreislauf eingebracht. Um eine möglichst gute Verteilung der Lösung im gesamten Abdomen zu erreichen, wird die Lage des OP-Tisches während der Prozedur stetig verändert, die Drainagen abwechselnd abgeklemmt und der Bauch regelmäßig per Hand bewegt. Vorteil der geschlossenen gegenüber der offenen Variante ist ein geringeres Kontaminationsrisiko für das OP-Personal und ein schnelleres Erreichen der Zieltemperatur von 42°C, Nachteil die ungleichmäßige Perfusion sowie die Gefahr von Überhitzung und Überanreicherung des Zytostatikum in bestimmten Bereichen. Bei manchen Tumorentitäten hat es sich in den letzten Jahren etabliert im Rahmen der bidirektionalen HIPEC-Verfahren zusätzlich zur HIPEC auch eine intravenöse

Gabe von Zytostatika zu applizieren [29, 49]. An der Universitätsklinik Regensburg wird mit Stand März 2013 beispielsweise beim Kolorektalen Karzinom, Appendixkarzinom und Pseudomyxoma peritonei eine zusätzliche intravenöse Chemotherapie mit 5-Fluorouracil durchgeführt [61].

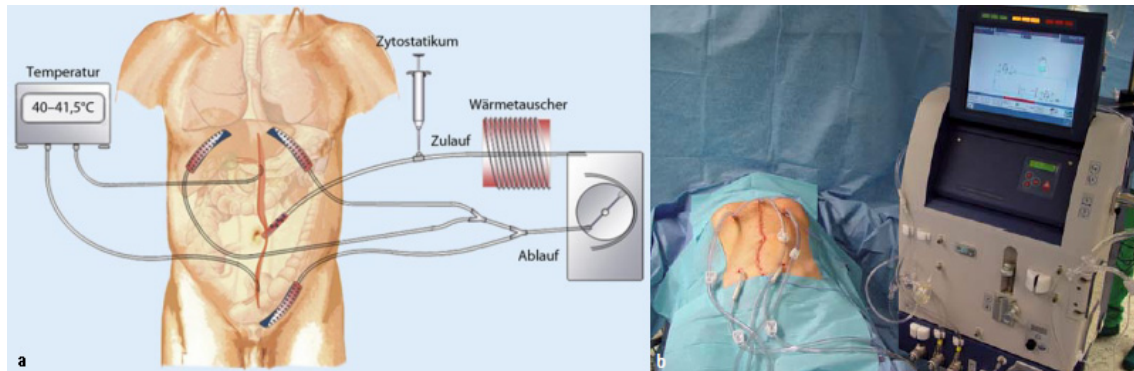


Abb. 8 Geschlossene Methode der HIPEC: (a) schematische Darstellung (Grafik übernommen aus [47]); (b) intraoperative Therapieanordnung (Grafik übernommen aus [49])

1.2.6 Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei CRS und HIPEC

Bedingt durch den umfangreichen, langandauernden und komplexen operativen Eingriff sind die in der Literatur beschriebenen Morbiditätsraten von 25 bis 60% und Mortalitätsraten von 2 bis 10% relativ hoch. Wird die Operation in spezialisierten Zentren durchgeführt, können jedoch aufgrund der mit einer höheren Anzahl an durchgeführten HIPECs ansteigenden Lernkurve diese Raten deutlich abgesenkt werden [21]. Die Komplikationsrate steigt zudem mit dem Ausmaß der Resektion, der Höhe des PCI, der Dauer des operativen Eingriffs sowie mit einem großen Ausmaß an Voroperationen [47]. Zu den häufigsten chirurgischen Komplikationen des Eingriffs zählen dabei Anastomoseninsuffizienzen, Dünndarmfisteln und Stumpfleckagen. Durch die Aufnahme des Chemotherapeutikums über das Bauchfell gelangt zudem ein nicht unerheblicher Anteil des Zytostatikums in den Kreislauf und führt regelhaft zu entsprechenden Nebenwirkungen insbesondere an Nieren und Knochenmark. Dieser unerwünschte Effekt hängt dabei nicht zwingend vom Ausmaß der Peritonektomie ab. Als häufigste systemische Nebenwirkungen werden Nephrotoxizität mit 16-19% und Hämatotoxizität mit 14-20% genannt, die Gesamttoxizität des Eingriffs mit CRS und HIPEC beträgt 20-26%. Darüber hinaus sind pulmonale Komplikationen häufige nicht-

operativen Komplikationen der HIPEC [47, 49]. Die Größenordnung von Mortalität und Morbidität bei der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie wird von Chua et al. mit denen einer Whipple-OP verglichen und befindet sich damit im Rahmen von großen gastrointestinalen Eingriffen [10]. Bei Patienten mit einem Alter größer als 65 Jahre kann sich aufgrund von Komorbiditäten sowohl Mortalität als auch Morbidität erhöhen. Macri et al. wie auch Votanopoulos et al. sehen dies aber generell als akzeptabel an und stellen fest, dass ein höheres Lebensalter keine generelle Kontraindikation für eine HIPEC darstellt [44, 63].

Ein umfangreicher Eingriff wie die CRS mit HIPEC führt nicht weiter überraschend zu einer zumindest anfänglichen erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und einem länger andauernden Krankenhausaufenthalt. Nach 3 bis 4 Monaten wird allerdings bei den meisten Patienten das präoperative Ausgangsniveau an Lebensqualität erreicht, bei einigen Patienten kann sogar die Lebensqualität im Vergleich zum präoperativen Status dauerhaft gesteigert werden [24, 43, 47].

1.2.7 Nachsorge der Peritonealkarzinose

Zur Vermeidung von postoperativen Komplikationen empfehlen Pelz u. Germer, die Patienten mindestens eine Nacht auf der Intensivstation zu überwachen und dabei ein besonderes Augenmerk auf das Blutbild zu legen [47]. Wurde in der CRS ausgedehnt am Zwerchfell reseziert, empfehlen sie eine postoperative Röntgenaufnahme des Thorax anzufertigen, um frühzeitig auf einen etwaigen Übertritt der Spüllösung reagieren zu können.

Ein Nachsorgeschema speziell für die Peritonealkarzinose nach HIPEC existiert nicht. Stattdessen wird das Nachsorgeschema für die jeweilige Tumorerkrankung angewendet und abhängig vom Ausmaß der Peritonealkarzinose eine neue CT-Bildgebung 3, 6 oder 12 Monate nach dem Eingriff empfohlen.

2 STUDIENBESCHREIBUNG UND FRAGESTELLUNG

Die Studie untersucht den Einfluss von CRS und HIPEC auf das Überleben von Patienten mit einer sekundären Peritonealkarzinose als Metastasierung eines Magenkarzinoms. Dazu wurden alle Patienten eingeschlossen, deren Peritonealkarzinose in den Zeiträumen Januar 2006 bis Juli 2012 an der Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Universität Regensburg und zwischen Februar 2011 und Januar 2013 an der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie am Krankenhaus Barmherzige Brüder in Regensburg mit einer HIPEC behandelt wurden (HIPEC-Gruppe (1)). Patienten, die neben der Peritonealkarzinose eine weitere Metastasierung oder ein weiteres Primärkarzinom aufwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen, um so eine Verzerrung des Ergebnisses durch ein eventuelles Versterben aufgrund dieser anderen Erkrankungen zu vermeiden.

Um die Wirksamkeit der HIPEC in Bezug auf das Überleben beurteilen zu können, wurde eine Matched-Pairs-Untersuchung durchgeführt. Hierzu wurden der HIPEC-Gruppe (1) zwei weitere Gruppen anhand des Geschlechts, des TNM- bzw. UICC-Stadiums (bezogen auf den Primärtumor ohne Berücksichtigung der Metastasierung) und des Alters zugeordnet. Eine Gruppe umfasst Patienten, die an einer Peritonealkarzinose (PC) aufgrund eines Magenkarzinoms erkrankt sind und nicht mit HIPEC aber mit CRS behandelt wurden (PC-Gruppe (2)). In der anderen Gruppe sind Patienten zusammengefasst, die an einem Magenkarzinom ohne weitere Metastasierung erkrankt sind (Magenkarzinom-Gruppe (3)). Das genaue Vorgehen bezüglich des Matchings wird im folgenden Kapitel 3 ausführlicher beschrieben. Alle zugeordneten Patienten wurden von Januar 2006 bis Juli 2012 an der Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Universität Regensburg behandelt.

Beide zugeordneten Gruppen wurden jeweils mit der HIPEC-Gruppe (1) verglichen. Es soll geprüft werden, ob die HIPEC das Überleben der Peritonealkarzinose-Patienten tatsächlich signifikant verlängert. Ist dies der Fall, muss sich das mediane Überleben nach der Erstdiagnose der Peritonealkarzinose in der HIPEC-Gruppe (1) von dem medianen Überleben in der PC-Gruppe (2) ebenso wie die Kaplan-Meier-Kurven signifikant voneinander unterscheiden. Sollte die HIPEC optimal funktionieren und damit die Peritonealkarzinose beseitigt werden, dürfte sich folglich das Überleben nach

Gastrektomie in der Magenkarzinom-Gruppe (3) von der HIPEC-Gruppe (1) nicht signifikant unterscheiden. Darüber hinaus wurde untersucht, welche epidemiologischen Charakteristika einen Einfluss auf die Effektivität der HIPEC haben.

Zur Illustration des Überlebensvorteils der HIPEC-Behandlung gegenüber einer rein palliativen Behandlung wurden in einer dritten Vergleichsgruppe 31 Patienten mit Peritonealkarzinose als Metastasierung eines Magenkarzinoms anhand von Alter und Geschlecht der HIPEC-Gruppe (1) zugeordnet, die weder mit CRS noch HIPEC behandelt und nicht gastrektomiert wurden (Palliativ-Gruppe (4)).

Die folgende Analyse beschäftigt sich mit der Frage, wie hoch das Überleben der Magenkarzinom-Patienten in Abhängigkeit von der gewählten Therapie ist. Dabei wird insbesondere untersucht, welchen Einfluss die Durchführung einer HIPEC hat und welche anderen Einflussfaktoren eine Rolle spielen.

Fragestellungen:

- Führt eine HIPEC im Vergleich zur Standardtherapie zu einem Überlebensvorteil?
- Wie hoch ist gegebenenfalls dieser Überlebensvorteil?
- Von welchen Einflussfaktoren hängt dieser gegebenenfalls ab?
- Unterscheidet sich das Überleben mit HIPEC signifikant vom Überleben von Patienten mit einem Magenkarzinom ohne Metastasierung?
- Wie groß ist der Überlebensvorteil mit CRS und HIPEC im Vergleich zu einer rein palliativen Therapie der Peritonealkarzinose?

3 METHODEN

3.1 Patientenkollektiv

Nach Ausschluss der Patienten, die neben dem Magenkarzinom ein weiteres Malignom oder Metastasierung aufwiesen bzw. nicht gastrektomiert wurden, ergaben sich die in Tab. 6 für die Studie verwendbaren Patientenzahlen. Nicht gastrektomierte Patienten wurden ausgeschlossen, da nur so ein exaktes Matching anhand des Tumorstadiums möglich war. Patienten mit weiteren Metastasierungen fanden keinen Eingang in die Untersuchung, um die Überlebenszeiten in Bezug auf die Peritonealkarzinose nicht durch ein Versterben aufgrund der weiteren Organmanifestation zu verzerren.

Gruppe	Gesamt	Metastasiert/ Karzinom	Fehlende Daten/ n. gastrektomiert	In Studie verwendbar
PC+HIPEC (UKR+BB)	55	8	9	38
PC ohne HIPEC (UKR)	95	25	31	38
Magenkarzinom ohne PC (UKR)	219	13	5	211

Tab. 6 Übersicht über die in die Studie eingeschlossenen Patienten (BB: Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, UKR: Universitätsklinikum Regensburg)

Den 38 Patienten der HIPEC-Gruppe (1) wurden Patienten aus den anderen drei Gruppen entsprechend dem Geschlecht zugeordnet. Erstrangiges Matching-Kriterium waren dabei Tumorausdehnung und Lymphknotenstatus entsprechend der TNM-Klassifikation. War kein genaues Match vorhanden, wurde anhand des UICC-Stadiums zugeordnet. Da im Vorfeld bereits die Patienten ausgeschlossen worden waren, bei welchen eine andere Metastasierung als eine Peritonealkarzinose vorlag, wurden auch bei der UICC-Zuordnung nur Tumorausdehnung und Lymphknotenstatus berücksichtigt. Somit bezieht sich die UICC-Zuordnung nur auf das Magenkarzinom und die Lymphknotenmetastasen, die Peritonealkarzinose bleibt unberücksichtigt. Diese Einschränkung war notwendig, um einerseits eine Zuordnung anhand des UICC-Kriteriums in der Magenkarzinom-Gruppe (3) zu ermöglichen. Andererseits konnte somit

auch bei Fehlen exakter TNM-Matches eine zufriedenstellende Vergleichbarkeit in Bezug auf den Primärtumor erzielt werden, da sonst alle Patienten mit PC im UICC-Stadium IV eingeordnet worden wären. War auch kein genaues UICC-Match vorhanden, wurde bei zwei Patienten um eine Stufe der UICC-Klassifikation nach oben oder unten abgewichen. War dies nicht möglich, wurde dem HIPEC-Patienten kein anderer Patient zugeordnet. Kamen unter diesem erstrangigen Kriterium mehrere Patienten in Frage, wurde nachrangig nach dem geringsten Altersunterschied ausgewählt. Auf diese Art und Weise wurde den 38 HIPEC-Patienten 38 Patienten mit Magenkarzinom ohne weitere Metastasierung (Magenkarzinom-Gruppe (3)), sowie 27 Patienten mit Peritonealkarzinose ohne HIPEC-Behandlung (PC-Gruppe (2)) zugeordnet.

Als weitere Vergleichsgruppe wurden den HIPEC-Patienten 31 Patienten mit Magenkarzinom und Peritonealkarzinose, die nicht gastrektomiert und weitergehend mit CRS oder HIPEC behandelt wurden, anhand von Geschlecht und Alter zugeordnet (Palliativ-Gruppe (4)).

Die Ergebnisse des Matching-Prozesses in Hinsicht auf Abweichungen und Qualität werden im Kapitel 4.1 dargestellt.

3.2 Datenerhebung

Die Durchführung der Studie erfolgte retrospektiv und wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg genehmigt (Antrag 12-101-0217). In einem ersten Schritt wurde die Datenbank der Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Universität Regensburg nach allen ICD-10- und OPS-Kodierungen durchsucht, die auf ein Magenkarzinom ohne weitere Metastasierung bzw. ein Magenkarzinom mit Peritonealkarzinose hinweisen. Die Daten dieser Patienten wurden aus der Datenbank entnommen und umfassten u.a. das Geburtsdatum und das Datum der Operation. Im nächsten Schritt wurde anhand der Patientenakten überprüft, ob eine weitergehende Metastasierung oder ein anderer Primärtumor vorlag und diese 46 Patienten entsprechend ausgeschlossen. Ebenso wurde überprüft, ob die als HIPEC-Patienten geführten Patienten tatsächlich eine HIPEC erhielten. Für die nun noch vorhandenen Patienten wurden anhand der pathologischen Befunde der Gastrektomiepräparate der TNM-Status erhoben und das zugehörige UICC-Stadium ermittelt. Anhand von TNM- bzw. UICC-Stadium wurde getrennt nach Geschlecht den HIPEC-Patienten Patienten mit

Peritonealkarzinose und Patienten mit Magenkarzinom ohne Metastasierung zugeordnet. Als nachrangiges Matchkriterium nach TNM- und UICC-Stadium wurde das Alter der Patienten am Stichtag 1.1.2013 herangezogen. Für die so ermittelten 103 Patienten wurde das Datum der Gastrektomie, das Datum der Erstdiagnose der Peritonealkarzinose, das Grading des Magenkarzinoms, der Resektionsstatus des Magenkarzinoms sowie gegebenenfalls die Anwendung neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie-Schemata erhoben. Sofern die Daten bezüglich des Versterbens oder letzten bekannten Lebenszeitpunkts der Patienten in den Datenbanken des Tumorzentrums Regensburg gespeichert waren, wurden diese dankenswerterweise in großem Umfang von Dr. Michael Gerken vom Tumorzentrum Regensburg zur Verfügung gestellt. Bei Patienten für die kein Lifestatus vorhanden war, wurden über Telefonate mit den behandelnden Ärzten am Wohnort der Patienten diese Daten erfragt. Anhand von OP-Datum bzw. Erstdiagnosedatum und Geburtsdatum wurde schließlich das Alter zum Zeitpunkt der Operation bzw. Erstdiagnose und anhand von Todesdatum bzw. dem Datum des letzten Kontakts das maximale bekannte Überleben nach der Gastrektomie bzw. Erstdiagnose der Peritonealkarzinose errechnet.

3.3 SPSS-Datenverarbeitung

Die komplette Analyse der Daten erfolgte mit SPSS 21. Alle stetigen Daten wurden mit dem t-Test verglichen, alle nominalen Variablen mit dem χ^2 -Test. Die Überlebensdaten wurden mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und deren Gleichheit mit dem Log-Rank-Test überprüft. Anhand einer Cox-Regression wurde überprüft, welche weitere Einflussfaktoren neben der HIPEC für das Überleben der Patienten eine Rolle spielen könnten.

Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% verwendet und demzufolge wurden p-Werte kleiner als 0,05 als statistisch signifikant bewertet. Eine Statistikberatung erfolgte durch Florian Zeman vom Zentrum für klinische Studien des Universitätsklinikums Regensburg.

4 ERGEBNISSE

4.1 Studienkohorte und Matching

Die Studienkohorte umfasst 38 Patienten, deren Peritonealkarzinose mit einer HIPEC behandelt wurde (HIPEC (1)), 27 Patienten, deren Peritonealkarzinose nicht mit einer HIPEC behandelt wurde (PC (2)), 38 Patienten, die aufgrund eines Magenkarzinoms ohne weitere Metastasen behandelt wurden (Magenkarzinom (3)) und 31 Patienten in der Palliativ-Gruppe mit Magenkarzinom und Peritonealkarzinose, die nicht mit Gastrektomie, CRS und HIPEC behandelt wurden (Palliativ (4)). Die Patienten wurden wie in Kapitel 2 und 3 beschrieben an der an der Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Universität Regensburg bzw. der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie am Krankenhaus Barmherzige Brüder in Regensburg behandelt und wie beschrieben nach TNM- bzw. UICC-Status und Alter in Gruppen zugeordnet. Die demographischen und epidemiologischen Daten aller Gruppen sind in Tab. 7 aufgeführt.

Variable	HIPEC (1) (n=38)	PC (2) (n=27)(2)	Magenkarzinom (3) (n=38)	Palliativ (4) (n=31)	p-Wert (1) vs. (2)	p-Wert (1) vs. (3)	p-Wert (1) vs. (4)
<i>Alter bei OP (Jahre)</i>							
Mittelwert (SA)	52,6 (11,0)	55,7 (12,5)	60,5 (11,7)		0,312	0,004	
Median (Range)	51,5 (33,7-74,5)	54,6 (27,8-86,7)	60,8 (35,3-79,5)				
<i>Alter bei ED PC (Jahre)</i>							
Mittelwert (SA)	52,8 (11,1)	56,9 (12,6)		54,5 (11,2)	0,172		0,552
Median (Range)	51,3 (35,8-74,6)	55,6 (27,8-86,8)		54,3 (36,0-80,2)			
<i>Geschlecht (n)</i>							
Männlich/weiblich	21/17	20/7	21/17	14/17	0,121	1,000	0,404
<i>Tumorstadium</i>							
T1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0,828	0,298	
T2	10 (26,3%)	9 (33,3%)	9 (23,7%)				
T3	17 (44,7%)	11 (40,7%)	23 (60,5%)				
T4	11 (28,9%)	7 (25,9%)	6 (15,8%)				
<i>Lymphknoten</i>							
N0	9 (23,7%)	3 (11,1%)	8 (21,1%)		0,625	0,957	
N1	12 (31,6%)	9 (33,3%)	12 (31,6%)				
N2	6 (15,8%)	5 (18,5%)	5 (13,2%)				
N3	11 (28,9%)	10 (37,0%)	13 (34,2%)				
<i>UICC</i>							
IA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0,987	0,999	
IB	3 (7,9%)	2 (7,4%)	3 (7,9%)				
IIA	9 (23,7%)	7 (25,9%)	9 (23,7%)				
IIB	7 (18,4%)	4 (14,8%)	7 (18,4%)				
IIIA	4 (10,5%)	2 (7,4%)	4 (10,5%)				

Tab. 7 Zusammenfassung der demographischen und epidemiologischen Daten

Variable	HIPEC (1) (n=38)	PC (2) (n=27)(2)	Magenkarzinom (3) (n=38)	Palliativ (4) (n=31)	p-Wert (1) vs. (2)	p-Wert (1) vs. (3)	p-Wert (1) vs. (4)
IIIB	10 (26,3%)	7 (25,9%)	11 (28,9%)				
IIIC	5 (13,2%)	5 (18,5%)	4 (10,5%)				
IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)				
<i>Grading</i>					0,224		0,525
G1	0 (0%)	1 (3,7%)	1 (2,6%)				
G2	5 (13,2%)	1 (3,7%)	6 (15,8%)				
G3	33 (86,8%)	25 (92,6%)	30 (78,9%)				
G4	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,6%)				
<i>Resektionsstatus</i>					0,249		0,001
R0	24 (63,2%)	20 (74,1%)	36 (94,7%)				
R1	14 (36,8%)	6 (22,2%)	2 (5,3%)				
R2	0 (0%)	1 (3,7%)	0 (0%)				
<i>Systemische Chemo</i>					0,069		0,000
Ja	37 (97,4%)	23 (85,2%)	19 (28,9%)				
Nein	1 (2,6%)	4 (14,8%)	11 (50,0%)				
nicht bekannt	0 (0%)	0 (0%)	8 (21,1%)				
<i>Neoadj. Chemo</i>					0,000		0,000
Ja	35 (92,1%)	13 (48,1%)	21 (55,3%)				
Nein	3 (7,9%)	14 (51,9%)	17 (44,7%)				
nicht bekannt	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)				
<i>Adjuvante Chemo</i>					0,000		0,075
Ja	9 (23,7%)	19 (70,4%)	10 (26,3%)				
Nein	8 (21,1%)	6 (22,2%)	16 (42,1%)				
nicht bekannt	21 (55,3%)	2 (7,4%)	12 (31,6%)				

Tab. 7 Zusammenfassung der demographischen und epidemiologischen Daten (Fortsetzung)

In der PC-Gruppe (2) der Patienten, die nicht mit einer HIPEC behandelt wurden, ist eine geringere Patientenzahl als in der HIPEC -Gruppe (1) zu finden. Dieser Unterschied ist darauf zurückzuführen, dass wie in Tab. 6 dargestellt nur 38 Peritonealkarzinose-Patienten ohne HIPEC als mögliche Matches vorhanden waren. Demzufolge konnte nicht jedem HIPEC-Fall entsprechend der Matchkriterien ein PC-Fall zugeordnet werden. Dies betrifft insbesondere die weiblichen Patienten, bei welchen für 17 HIPEC-Fälle nur 7 entsprechende PC-Matches zugeordnet werden konnte. Bei den männlichen HIPEC-Patienten konnte hingegen in nur einem Fall kein PC-Match gefunden werden, so dass die HIPEC-Gruppe aus 21 Männern und die PC-Gruppe aus 20 Männern besteht.

Das mediane Alter ist bei den HIPEC-Patienten 51,5 Jahre mit einer Spannweite von 33,7 bis 74,5 Jahren, das Durchschnittsalter beträgt 52,6 Jahre. Das Alter der PC-Patienten ist sowohl mit 55,7 Jahren im Mittel und 54,6 Jahren im Median höher als bei den HIPEC-Patienten und bei einer Spannweite von 27,8 bis 86,7 Jahren auch breiter gestreut. Dementsprechend konnte mit einem p-Wert von 0,312 im t-Test auch nicht signifikant bestätigt werden, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich des Alters bei OP nicht unterscheiden. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass - wie bereits dargestellt - die Zahl der möglichen PC-Matches nur gering ist und daher beim Matching nur in Ausnahmefällen die Auswahl zwischen zwei bezüglich des TNM-Stadiums passenden Matches anhand des Alterskriteriums getroffen werden konnte. Auch bei Betrachtung des Alters bei Erstdiagnose der Peritonealkarzinose unterscheiden sich die beiden Gruppen mit einem p-Wert von 0,172 signifikant voneinander. Das mittlere Alter in der HIPEC-Gruppe ist 52,8 Jahre und 51,3 Jahre im Median und damit deutlich niedriger als in der PC-Gruppe mit 56,9 Jahren im Mittel und 55,6 Jahren im Median. Auch beim Alter bei Erstdiagnose ist wie zuvor beim Alter bei Gastrektomie die Spannweite des Alters in der PC-Gruppe deutlich breiter als in der HIPEC-Gruppe. Das Matching bezüglich der nominalen Merkmale in den beiden Gruppen wurde mit Hilfe des χ^2 -Test überprüft. Dabei wurde bestätigt, dass sich die beiden Gruppen in Hinsicht auf TNM- bzw. UICC-Stadium nicht signifikant voneinander unterscheiden. Ebenso kann in Hinblick auf das Grading des Magenkarzinoms als auch auf das Resektionsergebnis bei der Gastrektomie eine Vergleichbarkeit der Gruppen angenommen werden. Bezogen auf die durchgeführten Chemotherapien können im Großen und Ganzen die Gruppen nicht als äquivalent behandelt angesehen werden. Bezogen auf

die systemische Chemotherapie (d.h. ob neoadjuvant und/oder adjuvant chemotherapiert wurde) liegt der p-Wert mit 0,069 allerdings nur wenig oberhalb des Signifikanzniveaus von 5 %, so dass in dieser Hinsicht zumindest eine gewisse Vergleichbarkeit besteht.

Sowohl in der HIPEC-Gruppe (1) als auch in der Magenkarzinom-Gruppe (3) befinden sich 21 Männer und 17 Frauen. Das Operations-Alter der Magenkarzinom-Patienten liegt mit im Durchschnitt 60,5 Jahren und im Median 60,8 Jahren deutlich höher als bei den HIPEC-Patienten, wobei die Spannweite des Alters sich nicht groß zwischen den Gruppen unterscheidet. Auch hier wurde die Vergleichbarkeit der Gruppen in Bezug auf das Alter beim operativen Eingriff mit Hilfe des t-Tests überprüft und bei einem p-Wert von 0,004 bestätigt.

In Bezug auf die Matchkriterien Tumorausdehnung und Lymphknotenstatus (TNM) bzw. abgeleitetes UICC-Stadium wurde ein χ^2 -Test durchgeführt. Auch hier wurde bestätigt, dass sich die beiden Gruppen in Hinsicht auf diese Kriterien nicht signifikant voneinander unterscheiden. Das Gleiche gilt auch für das Grading des Magenkarzinoms. Bezüglich des Resektionsstatus und auch einer möglicherweise stattgefundenen Chemotherapie kann jedoch nicht von einer Vergleichbarkeit der Gruppen ausgegangen werden. Mit derselben Argumentation wie im vorherigen Absatz wird der p-Wert von 0,075 bei der neoadjuvanten Chemotherapie nur als bedingt aussagekräftig eingeschätzt und daher nicht von einer Vergleichbarkeit der Gruppen in Bezug auf dieses Merkmal ausgegangen.

Da auch in der Palliativ-Gruppe (4) nur eine sehr beschränkte Anzahl an Patienten zur Verfügung stand, konnte in erster Linie nur nach dem Geschlecht zugeordnet und das Alter als Matchkriterium nicht berücksichtigt werden. Daraus erklärt sich auch wieder der Unterschied zwischen den Gruppen HIPEC (1) und Palliativ (4) bezogen auf das Alter bei Erstdiagnose der Peritonealkarzinose. Das mittlere Alter ist in der Palliativgruppe mit 54,5 versus 52,8 Jahren höher als in der HIPEC-Gruppe, was auch für das mediane Alter mit 54,3 versus 51,3 Jahren gilt. Auch die Spannweite des Alters bei Erstdiagnose ist in der Palliativgruppe größer als in der HIPEC-Gruppe, so dass bei einem p-Wert von 0,552 die Gruppengleichheit verneint werden muss. Auch die Zusammensetzung der Gruppen bezüglich des Geschlechts unterscheidet sich, da nur

für alle weiblichen Patienten ein entsprechendes Match aus der Palliativgruppe gefunden werden konnte, während dies bei den Männern nur bei 14 von 21 Patienten der Fall war.

4.2 Überleben im Gruppenvergleich

4.2.1 Vergleich des Überlebens der HIPEC-Patienten mit Peritonealkarzinose-Patienten ohne HIPEC-Behandlung

Um einen Eindruck von der unterschiedlichen Überlebensdauer der Patientengruppen zu bekommen, wurde jeweils die Kaplan-Meier-Kurve berechnet. In Abb. 9 befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven, die das Überleben nach Peritonealkarzinose-Erstdiagnose der mit HIPEC behandelten Patienten dem Überleben der Peritonealkarzinose-Patienten ohne HIPEC-Behandlung gegenüberstellt.

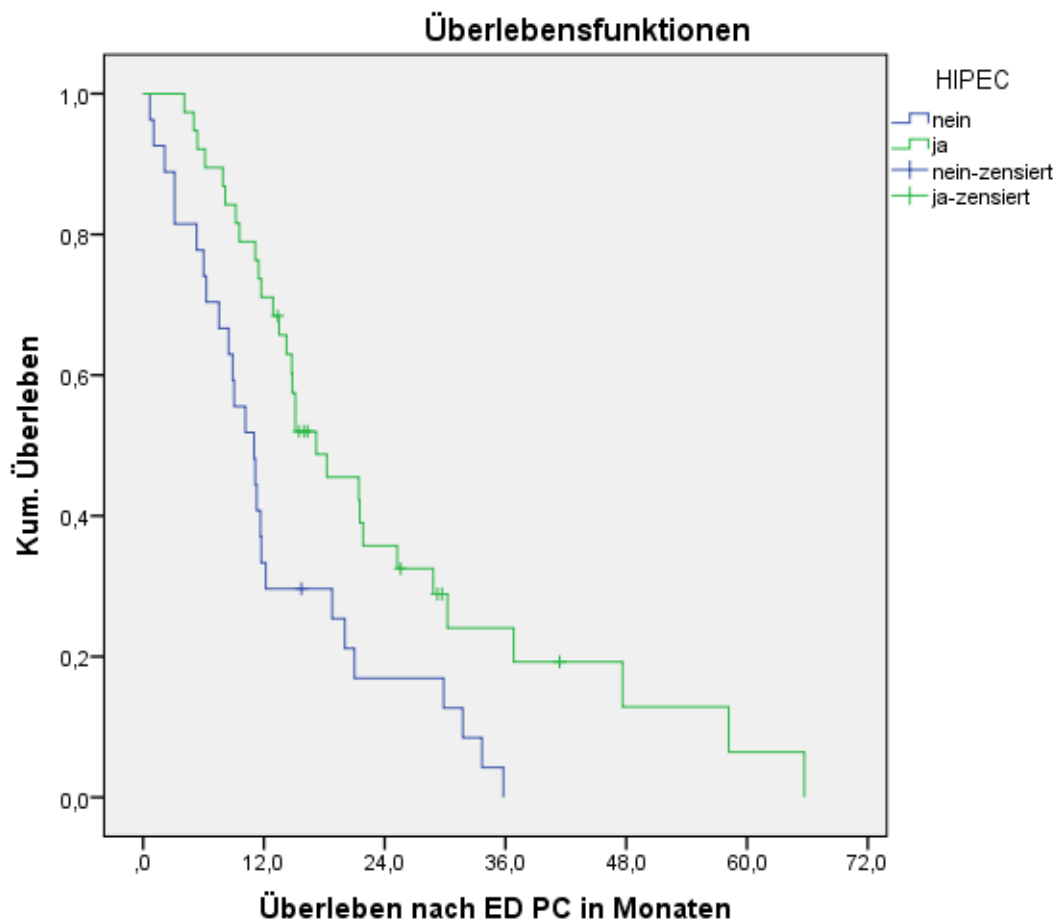


Abb. 9 Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben im Gruppenvergleich für die mit HIPEC behandelten Patienten (PC+HIPEC) und die Patienten mit Peritonealkarzinose ohne HIPEC-Behandlung (PC)

Dabei wird bereits auf den ersten Blick klar, dass sich diese beiden Kurven voneinander unterscheiden und im betrachteten Patientenkollektiv mit HIPEC behandelte Patienten länger überleben. Dies zeigt sich auch im Log-rank-Test der mit einem p-Wert von 0,004 bestätigt, dass das Überleben der HIPEC-Patienten sich hochsignifikant von dem Überleben der nicht mit HIPEC behandelten Peritonealkarzinose-Patienten unterscheidet. Es zeigt sich jedoch auch, dass der letzte HIPEC-Patient nach 65,7 Monaten verstorben ist und somit nur ein einziger der betrachteten HIPEC-Patienten ein Überleben von 5 Jahren knapp überschritten hat. Im Vergleich dazu verstarb der letzte nicht mit HIPEC behandelte Patient 35,8 Monate nach dem therapeutischen Eingriff. Die entsprechend der Kaplan-Meier-Methode geschätzte Überlebenszeit ist mit HIPEC im Mittel 24,5 Monate (95%-Konfidenzintervall 18,0-31,0 Monate) und im Median 17,2 Monate (95%-KI 10,1-24,2 Monate). Dem gegenüber stehen die Überlebenszeiten nach Erstdiagnose für die Peritonealkarzinose-Patienten ohne HIPEC von 13,3 (95%-KI 9,3-17,3 Monate) im Mittelwert und 11,0 Monaten (95%-KI 7,4-14,6 Monate) im Median. Damit hat sich beim betrachteten Patientenkollektiv das Überleben nach Peritonealkarzinose-Erstdiagnose mit der HIPEC um 11,2 Monate im Mittel und um 6,2 Monate im Median verlängert.

Auch bei den Überlebensraten in Tab. 8 zeigt sich, dass das Überleben in der HIPEC-Gruppe in den ersten 5 Jahren nach der Erstdiagnose der Peritonealkarzinose höher ist. Die Überlebensraten nach 1 bzw. 2 Jahren sind in der HIPEC-Gruppe in etwa doppelt so hoch wie in der Gruppe der Peritonealkarzinosepatienten ohne HIPEC. Nach 3 bzw. 5 Jahren lebt in der PC-Gruppe kein einziger Patient, während in der HIPEC-Gruppe immerhin noch wenige überlebt haben.

Gruppe	1-Jahres- Überleben	2-Jahres- Überleben	3-Jahres- Überleben	5-Jahres- Überleben
HIPEC (n=38)	71,1%	35,8%	24,1%	6,4%
PC (n=27)	33,3%	16,9%	0%	0%

Tab. 8 Überlebensraten nach Erstdiagnose Peritonealkarzinose der Gruppen HIPEC und PC im Vergleich

Um den Einfluss verschiedener Faktoren auf das Überleben zu bestimmen, wurde zudem eine Cox-Regression durchgeführt. Aufgrund der relativ geringen Anzahl an Patienten gingen zur Vermeidung einer Überspezifizierung des Modells in die Regression nur die 3 signifikantesten Kovariaten ein. Dabei handelte es sich um die binären Variablen HIPEC (0=nein, 1=ja), Alter bei Erstdiagnose der Peritonealkarzinose (0 entspricht ≤ 56 Jahre, 1 entspricht > 56 Jahre, wobei das Alter von 56 Jahren dem Median des Patientenalters bei Erstdiagnose aller Patienten in beiden Gruppen entspricht) und Lymphknotenstatus (0 entspricht befallenen Lymphknoten, 1 keinen befallenen Lymphknoten). Die Ergebnisse der Cox-Regression sind in Tabelle Tab. 9 zu finden.

Kovariaten	p-Wert	Hazard Ratio	95,0% KI für Hazard Ratio	
			Untere Grenze	Obere Grenze
HIPEC	0,008	0,477	0,275	0,828
Alter bei Erstdiagnose > 56 J.	0,050	1,753	1,000	3,073
Lymphknotenstatus > N0	0,070	2,032	0,944	4,371

Tab. 9 Cox-Regression zur Überlebensanalyse HIPEC versus Peritonealkarzinose ohne HIPEC

Den Haupteinfluss auf das Überleben der Patienten im Gruppenvergleich hat mit einem p-Wert von 0,008 die HIPEC. Wenn ein Patient mit HIPEC behandelt wurde, hatte dies eine Verminderung des Versterberisikos in Höhe von 52,3% zur Folge. Auch das Alter spielt erwartungsgemäß eine wichtige Rolle: Patienten älter als 56 Jahre haben im Vergleich zu jüngeren Patienten ein 1,75-fach höheres Risiko zu versterben. Der Lymphknotenstatus ist mit einem p-Wert von 0,07 auf einem 5%-Signifikanzniveau nicht signifikant, wobei das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen das Risiko zu versterben um das 2,03-fache erhöhen würde. Das Gesamtmodell mit diesen drei Kovariaten ist mit einem p-Wert von 0,002 hochsignifikant.

Als Alternative zum Lymphknotenstatus wurden als dritte Kovariate auch Tumorausbreitung in den Gruppen T1 und T2 versus T3 und T4 (p-Wert 0,148), Resektionsstatus R0 ja/nein (p-Wert 0,780), systemische Chemo ja/nein (p-Wert 0,883) und Grading G1 und G2 versus G3 (p-Wert 0,580) verwendet. Die Kovariate HIPEC blieb in allen Fällen hochsignifikant, der p-Wert für den Faktor Alter war in allen Fällen kleiner als 0,1.

4.2.2 Vergleich des Überlebens der HIPEC-Patienten mit Magenkarzinom-Patienten ohne Peritonealkarzinose

Um die Hypothese zu überprüfen, dass die Durchführung einer HIPEC die Peritonealkarzinose eradizieren könnte und damit das Überleben der HIPEC-Patienten in etwa dem Überleben der Patienten mit Magenkarzinom entsprechen müsste, wurde auch ein Vergleich der Überlebenszeiten der HIPEC-Patienten und der Patienten mit einem Magenkarzinom ohne Metastasierung gezogen. Der Zeitpunkt, auf den sich in diesem Fall das Überleben bezieht, ist das OP-Datum der Gastrektomie. Die Überlebenskurven sind in Abb. 10 dargestellt.

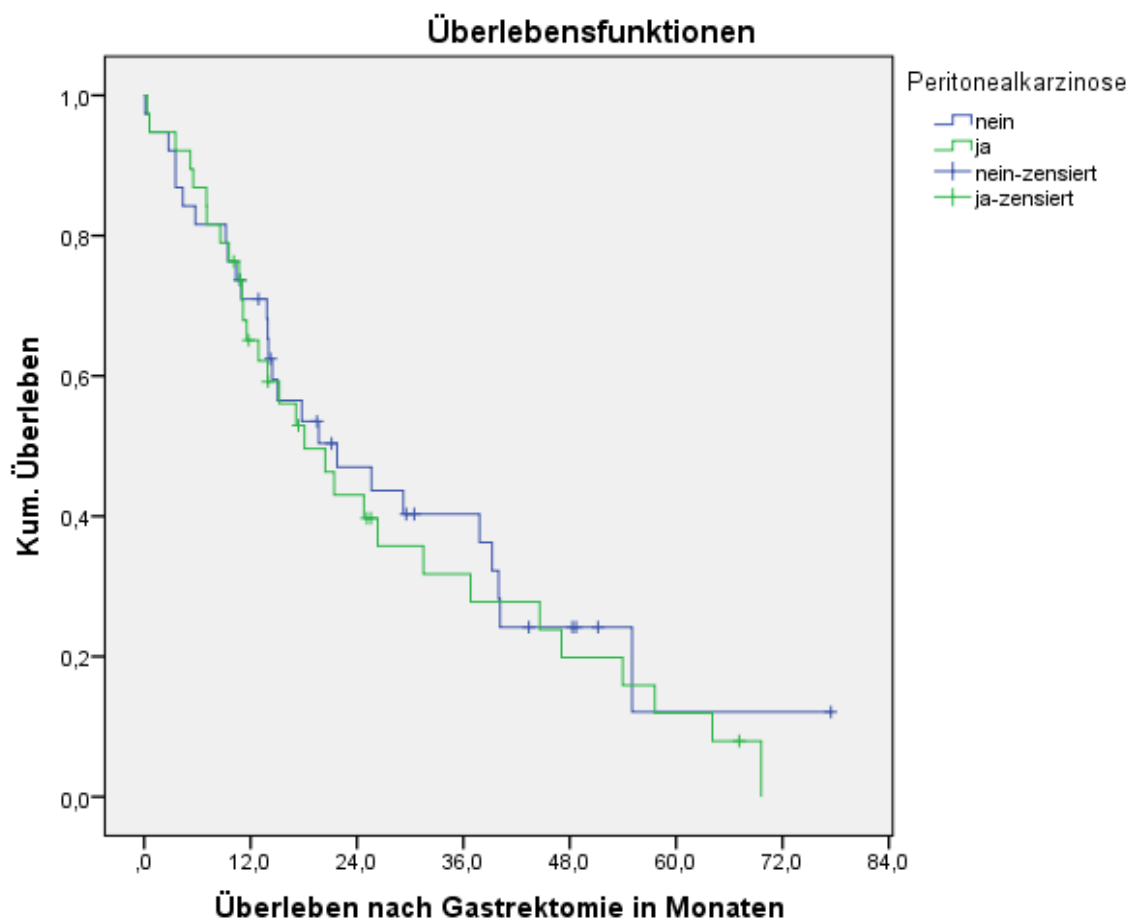


Abb. 10 Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben nach Gastrektomie im Gruppenvergleich für die mit HIPEC behandelten Patienten (PC+HIPEC) und die Patienten mit Magenkarzinom ohne Metastasierung (keine PC)

Bei Betrachtung der Überlebenskurven zeigt sich, dass sich das jeweilige Überleben nach Gastrektomie nicht augenfällig unterscheidet. Auch der Log-rank-Test bestätigt

mit einem p-Wert von 0,622 nicht die Ungleichheit der Überlebenskurven. Die Schätzungen für den Mittelwert der Überlebenszeit unterscheiden sich zwischen den HIPEC-Patienten mit 27,0 Monaten (95%-KI 19,5-34,6 Monate) respektive 29,7 Monaten (95%-KI 20,9-38,6 Monate) bei den Patienten ohne Peritonealkarzinose mit einer Differenz von 2,2 Monaten nicht besonders stark. Dies gilt auch für die Betrachtung der Mediane, welche 18,1 Monate (95%-KI 10,1-26,0 Monate) für die HIPEC-Patienten und 21,8 Monate (95%-KI 8,0-35,5 Monate) für die Patienten ohne Peritonealkarzinose mit einer Differenz von 3,7 Monaten betragen.

Dies spiegelt sich auch in den Überlebensraten nach Gastrektomie in Tab. 10 wider, welche in beiden Gruppen in etwa gleich hoch sind.

Gruppe	1-Jahres- Überleben	2-Jahres- Überleben	3-Jahres- Überleben	5-Jahres- Überleben
<i>HIPEC (n=38)</i>	65,1%	43,0%	31,8%	11,9%
<i>Magenkarzinom (n=38)</i>	71,0%	47,0%	40,3%	12,1%

Tab. 10 Überlebensraten nach Gastrektomie der Gruppen HIPEC und Magenkarzinom im Vergleich

4.2.3 Vergleich des Überlebens der HIPEC-Patienten mit Peritonealkarzinose-Patienten ohne CRS und Gastrektomie

Um einen Benchmark für das Überleben von Patienten mit Peritonealkarzinose ohne weitere Behandlung zu erhalten (Palliativ-Gruppe), wurde diese noch als vierte Patienten-Gruppe den HIPEC-Patienten zugeordnet. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abb. 11 zu sehen.

Wie zu erwarten, unterscheidet sich das Überleben der Palliativ-Gruppe noch stärker vom Überleben der HIPEC-Gruppe als zuvor im Vergleich mit den Peritonealkarzinose-Patienten mit chirurgischer Therapie. Bei einem p-Wert von $<0,001$ unterscheiden sich die beiden Überlebenskurven eindeutig. Der Mittelwert der Überlebenszeiten der HIPEC-Gruppe beträgt wie in Kapitel 4.2.1 dargestellt 24,5 Monate (95%-Konfidenzintervall 18,0-31,0 Monate) und im Median 17,2 Monate (95%-KI 10,1-24,2 Monate).

Das Überleben der Palliativgruppe beträgt hingegen im Mittel nur 9,2 Monate (95%-KI 7,0-11,4 Monate) und die Differenz somit 15,3 Monate. Bezogen auf den Median von 7,7 Monaten (95%-KI 5,2-10,1 Monate) beträgt die Differenz im Vergleich zur HIPEC-Gruppe 9,5 Monate.

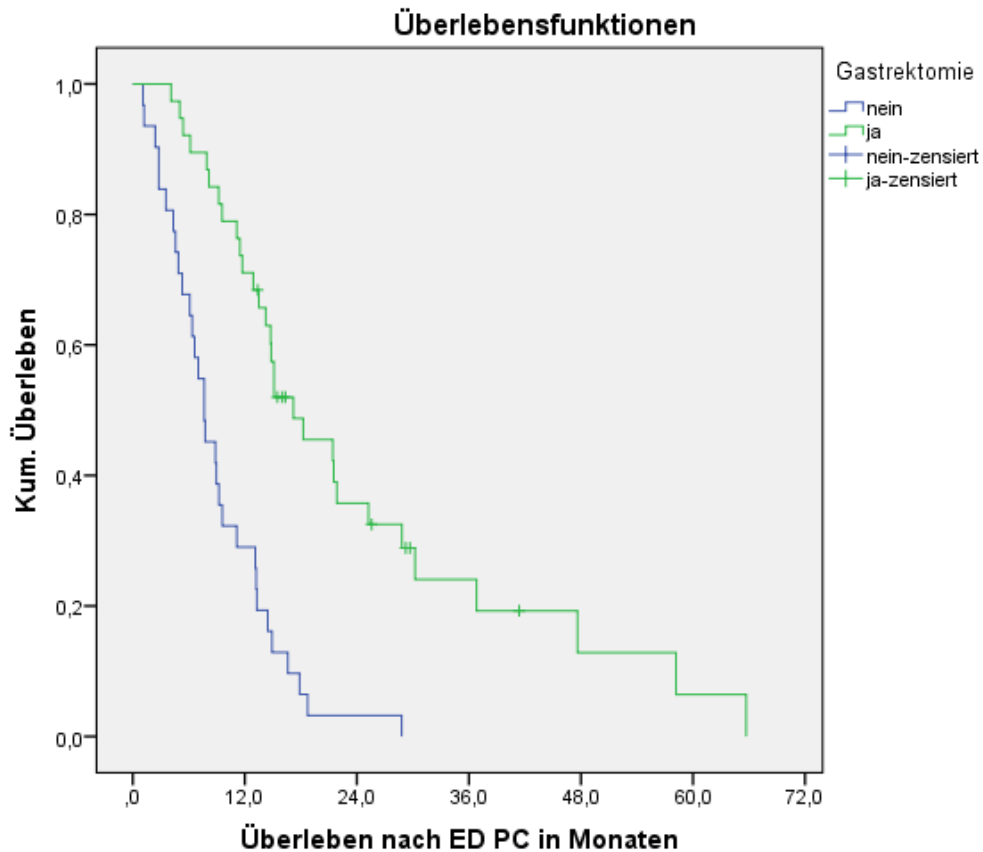


Abb. 11 Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben nach Peritonealkarzinose-Erstdiagnose im Gruppenvergleich für die mit HIPEC behandelten Patienten (PC+HIPEC) und die Patienten mit Magenkarzinom und Peritonealkarzinose ohne chirurgische Therapie (palliativ)

Tab. 11 zeigt dies auch anhand der Überlebensraten. So versterben im ersten Jahr nach Peritonealkarzinose-Erstdiagnose 71% der Palliativ-Patienten, während in der HIPEC-Gruppe noch 71% der Patienten am Leben sind. Nach zwei Jahren lebt in der Palliativgruppe sogar nur mehr ein Patient, während in der HIPEC-Gruppe immerhin noch 35,8% der Patienten am Leben sind.

Gruppe	1-Jahres- Überleben	2-Jahres- Überleben	3-Jahres- Überleben	5-Jahres- Überleben
<i>HIPEC (n=38)</i>	71,1%	35,8%	24,1%	6,4%
<i>Palliativ (n=31)</i>	29,0%	3,2%	0%	0%

Tab. 11 Überlebensraten nach Erstdiagnose Peritonealkarzinose der Gruppen HIPEC und Palliativ im Vergleich

Auch für diesen Gruppenvergleich wurde eine Cox-Regression durchgeführt, wobei die Kovariaten HIPEC und wie zuvor Alter größer oder kleiner 56 Jahre in die Regression eingingen. Die Ergebnisse sind in Tab. 12 zu sehen.

Kovariaten	p-Wert	Hazard Ratio	95,0% KI für Hazard Ratio	
			Untere Grenze	Obere Grenze
HIPEC	0,000	0,262	0,151	0,464
Alter bei Erstdiagnose >56 J.	0,063	1,658	0,972	2,826

Tab. 12 Cox-Regression zur Überlebensanalyse HIPEC versus Palliativgruppe

Auch hier ist die HIPEC ein hochsignifikanter Einflussfaktor mit einem p-Wert von < 0,001. Im Vergleich zur Betrachtung der HIPEC- versus der Peritonealkarzinose-Gruppe mit CRS und Gastrektomie in Kapitel 4.2.1 sinkt die Hazard Ratio bezüglich HIPEC von 0,477 auf 0,262. Das Versterberisiko der HIPEC-Patienten beträgt in diesem Patientenkollektiv in etwa nur ein Viertel des Versterberisikos der Palliativgruppe.

5 DISKUSSION

Nach wie vor ist die Peritonealkarzinose mit einer sehr schlechten Überlebensprognose verbunden. Dies gilt umso mehr, wenn die Peritonealkarzinose als Metastase eines Magenkarzinoms entstanden ist. Auf der anderen Seite zeigen Studien der letzten Jahre, dass die HIPEC, wenn auch nicht als Standardtherapie, das Überleben der Patienten verlängern kann. Die vorliegende Studie soll einen Beitrag dazu leisten, den Überlebensvorteil durch die Durchführung einer HIPEC bei einer Peritonealkarzinose aufgrund eines Magenkarzinoms zu quantifizieren. Auch wenn in den vergangenen Jahren immer mehr prospektive, randomisierte Studien zu diesem Thema erschienen sind, hat eine retrospektive Studie weiterhin ihre Daseinsberechtigung, da die Anzahl der in den prospektiven Studien behandelten Patienten relativ niedrig ist und die Studien von eingeschränkter Qualität sind. Bei der Betrachtung der Überlebenszeiten muss zudem berücksichtigt werden, dass sich diese beim Magenkarzinom je nach betrachteter Weltregion unterscheiden. Janunger et al. stellten in einer Metastudie zu den Effekten von systemischer Chemotherapie bei Magenkarzinomen fest, dass eine adjuvante Chemotherapie in der asiatischen Welt mit einer Odds Ratio von 0,58 einen wesentlich höheren Effekt auf das Überleben der Patienten hat als in der westlichen Welt (OR 0,96) [35]. Woher dieser Effekt kommt, wird von Janunger et al. nicht präzisiert, könnte aber am ehesten durch einen unterschiedlichen genetischen Ursprung des Tumors erklärt werden. Es ist nicht auszuschließen, dass ein ähnlicher Effekt im Rahmen von Chemotherapie bei Peritonealkarzinosen als besondere Metastasen eines Magenkarzinoms besteht. Daher sollte bei der Bewertung der im Folgenden dargestellten Studien immer im Hinterkopf behalten werden, um welche Population es sich bei den betrachteten Patienten handelt und welchen Einfluss dies auf die Studienergebnisse haben könnte.

In der vorliegenden Studie wurde für die betrachteten 38 HIPEC-Patienten ein medianes Überleben nach der Erstdiagnose der Peritonealkarzinose von 17,2 Monaten ermittelt, während das mediane Überleben in der Gruppe der 27 Peritonealkarzinosepatienten mit chirurgischer Therapie bei 11,0 Monaten lag. Der Unterschied des Überlebens in beiden Gruppen war bei einem Signifikanzniveau von 5% signifikant. Neben

der HIPEC hatte nur das Alter der Patienten einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensdauer.

Glehen et al. ermittelten in einer retrospektiven Analyse von 159 Patienten mit Peritonealkarzinose aufgrund eines Magenkarzinoms in 15 Institutionen in Frankreich und Belgien ein medianes Überleben von 9,2 Monaten [20]. 150 dieser 159 Patienten wurden mit HIPEC behandelt, von welchen wiederum 10 Patienten mit früher postoperativer intraperitonealer Chemotherapie behandelt wurden. Als wichtigster Einflussfaktor auf das Überleben wurde von den Autoren der Erfolg der CRS genannt. Als weitere Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit werden eine neoadjuvante Chemotherapie, der PCI und das behandelnde Zentrum identifiziert. Bei alleiniger Betrachtung der Patienten mit vollständiger Zytoreduktion (CC0/1) erhöht sich das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben auf 61%, 30% und 23% was für das 1- und 3- Jahres-Überleben mit den von uns ermittelten Werten von 71,1% und 24,1% vergleichbar ist. Das 5-Jahres-Überleben ist in der Studie von Glehen et al. mit 23% jedoch deutlich höher als in unserer Studie mit nur 6,4%. Dieser Unterschied ebenso wie der deutliche Unterschied bezüglich der medianen Überlebenszeit (17,2 Monate in unserer Studie versus 9,2 Monate) könnte u.a. an sich bezüglich PCI oder CC-Status unterscheidenden Patientengruppen liegen: Glehen et al. treffen bezüglich der Auswahlkriterien für die HIPEC-Patienten keine Aussage [20]. Die Anzahl von 159 Patienten aus 15 Institutionen im Zeitraum von 1989 bis 2006 lässt jedoch deutlich selektivere Auswahlkriterien für eine HIPEC wahrscheinlich erscheinen und würde damit zumindest einen Teil des besseren Überlebens erklären können. Zudem wurde von den Autoren nicht genauer spezifiziert, ab welchem Startpunkt das Überleben gerechnet wurde, so dass auch dadurch eine geringe Überlebensdifferenz zu erklären sein könnte.

Die von Glehen et al. herangezogenen Daten werden auch als Teil einer größeren Studie im Zusammenhang mit anderen Tumorentitäten in ausgewertet [21]. In dieser Gesamtsicht werden zusätzliche signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben identifiziert: Das Alter der behandelten Patienten, die Erfahrung mit der HIPEC in der durchführenden Institution, das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen sowie die Ätiologie der Peritonealkarzinose. So wird das relative Risiko einer Peritonealkarzinose durch ein Magenkarzinom im Vergleich zu einem kolorektalen Karzinom mit 1,870 ermittelt und stellt damit die Ätiologie mit der schlechtesten Prognose dar.

In einer retrospektiven Studie mit insgesamt 128 chinesischen Patienten (davon 10 HIPEC, 44 nur gastrektomiert und 74 nicht-reseziert) wurde von Li et al. ein medianes Überleben von 11,8 Monaten für die Gastrektomie- und HIPEC-Patienten und 6,0 Monaten für die nicht-resezierten Patienten erhoben [42]. Insbesondere das Überleben unserer Palliativgruppe ohne Gastrektomie befindet sich mit 7,7 Monaten medianem Überleben in derselben Größenordnung wie in der chinesischen Studie. Wenn man davon ausgeht, dass der Einfluss der 10 HIPEC-Patienten in der Gruppe der 54 gastrektomierten Patienten nur eine untergeordnete Rolle spielt, so ist auch das mediane Überleben dieser Gruppe mit 11,8 mit dem medianen Überleben unserer PC-Gruppe (Gastrektomie und CRS) mit 11,0 Monaten vergleichbar. Das von Li et al. ermittelte relative Risiko von 2,261 im Vergleich einer reinen Resektion zur HIPEC (Erhöhung des Versterberisikos auf etwa das doppelte ohne HIPEC) entspricht zudem auch in etwa der von uns ermittelten Hazard Ratio von 0,477 (Verminderung des Versterberisikos durch HIPEC auf in etwa die Hälfte).

Wu et al. untersuchten retrospektiv 62 Patientinnen, die am Peking University Cancer Hospital aufgrund eines Magenkarzinoms mit ovariellen Metastasen, d.h. Krukenberg-Tumoren, behandelt wurden [66]. 32 dieser Patientinnen erhielten eine HIPEC, wobei 15 dieser Patientinnen auch peritoneale Absiedelungen des Tumors zeigten. Die übrigen 30 Patientinnen wurden nur mit CRS behandelt, 17 von diesen litten zusätzlich zu den ovariellen Metastasen an einer Peritonealkarzinose. In der Gesamtbetrachtung aller 62 Patientinnen unterschied sich das mediane Überleben der HIPEC-Gruppe mit 15,5 Monaten signifikant von dem Überleben der Patientinnen mit nur CRS mit 10,4 Monaten. Auch bei isolierter Betrachtung der Patientinnen, die neben den Krukenberg-Tumoren auch eine Peritonealkarzinose hatten, war der Einfluss von HIPEC auf das mediane Überleben signifikant mit 10,1 versus 7,4 Monaten. Wurde hingegen nur das Überleben der Patientinnen ohne Peritonealkarzinose untersucht, war der Einfluss von HIPEC auf das Überleben nicht signifikant. In der durchgeführten Cox-Regression wurden HIPEC und ein niedriger PCI als Haupteinflussfaktoren für das Überleben identifiziert, laut ermittelter Hazard Ratio von 2,996 wird die Überlebenschance mit Durchführung einer HIPEC verdreifacht.

Huang et al. untersuchten in einer Metaanalyse 15 randomisiert kontrollierte Studien mit 1713 Patienten aus den Jahren 1995 bis 2011 [31]. Bis auf eine Studie aus Aust-

ralien stammten die einbezogenen Analysen aus Japan und China. Sie ermittelten anhand dieser Studien Hazard Ratios für verschiedene Anwendungsszenarien der intra-peritonealen Chemotherapie: Für die perioperative HIPEC eine Hazard Ratio 0,60, für perioperative HIPEC in Kombination mit postoperativer intraperitonealer Chemotherapie (EPIC) 0,47 (allerdings wird der Effekt der postoperativen intraperitonealen Chemotherapie als nicht signifikant identifiziert) und für normotherme intraperitoneale Chemotherapie 0,70. Die von uns ermittelte Hazard Ratio von 0,48 für die HIPEC liegt somit auch hier in einer Größenordnung mit den von Huang et al. ermittelten Werten. In Bezug auf das Auftreten von Lebermetastasen wird auch hier für die HIPEC ein positiver Effekt konstatiert, diese vermindert in den Studien bei einer Odds Ratio von 0,27 das Auftreten von Lebermetastasen um 73%. Auf Grundlage ihrer Analyse empfehlen die Autoren die Anwendung der HIPEC bei Magenkarzinom-Patienten.

Mit einer sehr ähnlichen Fragestellung untersuchten Yan et al. in einer Metaanalyse 13 randomisiert kontrollierte Studien aus den Jahren 1994 bis 2005 mit 1648 Patienten (873 HIPEC und 775 ohne HIPEC) [67]. Da sich 10 der Studien mit den von Huang et al. [31] analysierten Studien überschneiden, gleichen sich die ermittelten Hazard Ratios für HIPEC von 0,60 und HIPEC mit EPIC von 0,45 auch fast vollständig.

Sun et al. betrachteten wiederum mit größeren Überschneidungen 10 randomisiert kontrollierte Studien aus dem asiatischen Raum mit 1062 Patienten (518 HIPEC, 544 Kontrollgruppe) [59]. Dabei schlussfolgern sie aus ihrer Analyse, dass sowohl mit Mitomycin C (RR 0,75) als auch mit 5-Fluoruracil (RR 0,69) die Durchführung einer HIPEC zu einem signifikanten Überlebensvorteil führt.

Auch Coccolini et al. werteten 20 überwiegend asiatische randomisiert-kontrollierte Studien mit 2145 Patienten (1152 HIPEC, 993 Kontrollgruppe) aus [11]. Dabei kamen sie auf Grundlage dieser Studien zu dem Schluss, dass die Durchführung einer HIPEC das 1-, 2- und 3-Jahresüberleben signifikant erhöht (Odds Ratios zwischen 0,25 und 0,29). Dieser Effekt war allerdings auch für Patienten festzustellen, die ohne Vorhandensein einer Peritonealkarzinose mit einer HIPEC behandelt wurden (ORs zwischen 0,24 und 0,34). Dieses Ergebnis könnte dementsprechend zum Anlass genommen werden, verstärkt auch über HIPEC bei Magenkarzinom-Patienten ohne Peritonealkarzinose nachzudenken. Zudem verminderte in dieser Analyse der Einsatz von HIPEC das Auftreten von Peritonealkarzinose-Rezidiven signifikant (OR 0,29).

Gill et al. betrachteten hingegen 10 Studien, die überwiegend Patienten aus der westlichen Welt behandeln (3 Studien aus Japan und China) [18]. Diese in den Jahren 2000 bis 2010 publizierten Veröffentlichungen umfassten 441 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 48,5 Jahren in 7 prospektiven und 3 retrospektiven Studien, die alle mit HIPEC behandelt wurden. Das mediane Überleben der Gesamtgruppe aus 5 Studien belief sich dabei auf 7,9 Monate, bei vollständiger Zytoreduktion (CC0/1) in 4 Studien auf 15 Monate. Auf Grundlage von 7 Studien wurde das mediane 1-Jahres-Überleben mit 43% berechnet, auf Grundlage von 6 Studien das mediane 2-Jahres-Überleben mit 18% und auf Grundlage von 2 Studien das mediane 5-Jahres-Überleben mit 13%. Im Vergleich mit den von uns erhobenen Daten liegen somit sowohl das mediane Überleben als auch die Überlebensraten mit Ausnahme des 5-Jahres-Überlebens in dieser Publikation deutlich niedriger. Werden nur die Patienten mit vollständiger Zytoreduktion betrachtet, so nähert sich das mediane Überleben an, so dass u.U. die große Differenz der Überlebensraten in einer relativ vollständigen Zytoreduktion bei unseren Patienten begründet sein könnte. 18 verweisen zudem auf verschiedene Paper von anderen Autoren, die Aussagen zu den Vergleichsgruppen treffen. Sadeghi et al. und Pyrhönen et al. berichten über ein medianes Überleben von 1 bis 3 Monaten bei nur palliativ chemotherapeutisch behandelten Patienten mit Magenkarzinom und Peritonealkarzinose [50, 53]. Auch hier liegt das Überleben der von uns betrachteten Palliativgruppe mit einem medianen Überleben von 7,7 Monaten deutlich höher. Pyrhönen et al. und Murad et al. untersuchten das mediane Überleben von Patienten mit metastasierten Magenkarzinom und errechneten mediane Überlebenszeiten zwischen 7 und 10 Monaten [46, 50]. Dass diese Überlebenszeiten nicht auf eine peritoneale Metastasierung übertragen werden können, schlussfolgern Gill et al. [18] auf Grundlage der Veröffentlichungen von Hanazaki et al. [28] und Chu et al. [7], deren Untersuchungen keinen vergleichbaren Einfluss von systemischer Chemotherapie auf das Überleben bei Peritonealkarzinose zeigten.

In den Jahren 2013 und 2014 wurden weitere prospektive Studien veröffentlicht, diese werden im Folgenden dargestellt. Canbay et al. untersuchten 194 japanische Patienten, die mit bidirektionaler intraperitonealer und systemischer Induktionschemotherapie (BIPSC) behandelt wurden [5]. Diejenigen 152 Patienten, welche auf die BIPSC reagierten (negative Zytologie), wurden anschließend mit CRS und HIPEC behandelt. Wie die 42 Patienten ohne Reaktion auf die BIPSC weiterbehandelt wurden, wird in

dem Paper nicht explizit genannt, so dass von keiner weiteren kurativen Behandlung auszugehen ist. Bei den mit HIPEC und CRS behandelten Patienten ergab sich ein medianes Überleben von 15,8 Monaten mit 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten von 62,7%, 29,5% und 9,3%, während die nicht mit HIPEC und CRS behandelten Patienten im Median 7,5 Monate mit 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten von 34,0%, 13,5% und 0% überlebten. Sowohl das mediane Überleben als auch die Überlebensraten der HIPEC-Patienten ebenso wie der nicht mit HIPEC behandelten Patienten sind von der Größenordnung her mit unseren Ergebnissen für die HIPEC-Patienten bzw. die Palliativgruppe vergleichbar. Ausgehend von dieser Datenlage kann ein Überlebensvorteil der BIPSC gegenüber der HIPEC ohne BIPSC weder bestätigt noch widerlegt werden. 5 identifizieren neben der Höhe des PCI (HR 2,16) und der Vollständigkeit der Zytoreduktion (HR 1,55) auch ein gutes Ansprechen auf die BIPSC (HR 2,6) als weitere Einflussgrößen auf das Überleben der Patienten. Ein gutes Ansprechen auf die BIPSC wird von den Autoren angenommen, wenn das Tumorgewebe durch die BIPSC um mehr als zwei Drittel zurückging. Da in der Multivariaten Analyse jedoch keine Angaben zur Hazard Ratio der HIPEC gemacht werden, wird nicht klar, ob die Durchführung einer HIPEC bei der Multivariaten Analyse als Kovariate angegeben wurde und welchen Einfluss dies auf das Gesamtmodell hatte. Vor diesem Hintergrund ist auch kaum zu bewerten, ob tatsächlich die BIPSC zu der Verlängerung des Überlebens führte oder ob die Lebenszeitverlängerung im Endeffekt nur durch ein generell gutes Ansprechen auf Chemotherapie zustande kam und damit eigentlich auch durch die HIPEC bedingt gewesen sein könnte.

Desantis et al. untersuchten in einer prospektiven Studie 356 mit HIPEC und CRS behandelte Patienten, von welchen 14 Patienten die Peritonealkarzinose aufgrund eines Magenkarzinom hatten [14]. Das mediane Überleben lag für die Magenkarzinom-Patienten mit 13,3 Monaten niedriger als in unserer Studie und die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von jeweils 21,6% deutlich höher als in dem von uns betrachteten Patientenkollektiv. Als signifikante Einflussgrößen auf die Überlebenszeit wurden u.a. eine vor der HIPEC durchgeführte Chemotherapie (HR 2,04) und der Rezidivstatus der Peritonealkarzinose identifiziert. Die Autoren schlussfolgern aus ihrer Analyse, dass bei Peritonealkarzinose-Patienten die HIPEC - sofern durchführbar - als Goldstandard angewandt werden sollte.

In der von Rudloff et al. durchgeführten prospektiven randomisierten Studie wurden 9 Patienten mit Gastrektomie, HIPEC, CRS und systemischer Chemotherapie nach dem FOLFOXIRI-Schema behandelt und weitere 8 Patienten nur mit systemischer Chemotherapie nach dem FOLFOXIRI-Schema [52]. Das mediane Überleben in der HIPEC-Gruppe war mit 11,3 Monaten versus 4,3 Monate signifikant höher und die 1-, 2- und 4- Jahres-Überlebensraten lagen bei 44,4%, 38,3% und 11,1% während in der Kontrollgruppe kein Patient das erste Jahr nach Behandlung überlebte. Graziosi et al. kritisieren an dieser Studie, dass Patienten mit einem zu hohen medianen PCI in die HIPEC-Gruppe aufgenommen und dies zu einer erhöhten Komplikations- und Reoperationsrate sowie keinem wirklichen Überlebensvorteil führte [27]. Sie unterstützen jedoch die HIPEC-Therapie für Patienten mit niedriger Tumorlast und damit möglicher vollständiger Zytoreduktion, halten jedoch die HIPEC insbesondere in einem prophylaktischen Setting für erfolgsversprechender.

Hultman et al. untersuchten in einer prospektiven Studie mit 18 Patienten den Einfluss von neoadjuvanter Chemotherapie, CRS, HIPEC und EPIC [32]. Nur wenn 4 Wochen nach der neoadjuvanten Chemotherapie kein Tumorprogress festgestellt wurde, wurden die weiteren Schritte der Therapie eingeleitet, was bei 10 Patienten der Fall war. Da allerdings bei 2 dieser 10 Patienten ein extensives Tumorwachstum auf der gesamten Dünndarmoberfläche festgestellt wurde, wurde bei diesen 2 Patienten die Behandlung nicht wie geplant mit HIPEC und CRS weitergeführt, so dass nur 8 Patienten dem vollständigen Behandlungsablauf unterzogen wurden. Von den übrigen 8 Patienten wurden 4 Patienten wegen Tumorprogress unter der neoadjuvanten Chemotherapie weiterhin mit palliativer Chemotherapie behandelt, die übrigen 4 Patienten schieden aus der Studie wegen Tod, Lungenfiliae oder schweren Depressionen aus. Das mediane Überleben der mit dem gesamten Therapieschema behandelten Patienten lag bei 14,3 Monaten, wenn nur die Patienten mit einer CC0-Situation (keine sichtbaren Tumorknoten im Peritoneum) betrachtet wurden, lag das mediane Überleben bei 19,3 Monaten.

In Zusammenschau mit den dargestellten Forschungsarbeiten unterstützt auch unsere Studie die These, dass die Durchführung einer HIPEC bei Patienten mit einer Peritonealkarzinose aufgrund eines Magenkarzinoms bei akzeptabler Morbidität und Mortalität lebenszeitverlängernd sein kann. Der in Kapitel 4.1 dargestellte Unterschied bei

den Chemotherapie-Regimen (höherer Anteil neoadjuvanter Chemotherapie bei den HIPEC-Patienten) scheint dabei im Vergleich zu den anderen dargestellten Studien mit ähnlicher Fragestellung keinen allzu großen Einfluss zu haben: Die Überlebenszeiten bewegen sich in diesem Fall in derselben Größenordnung wie in unserer Analyse. Wenn dann die Lebensqualität der Patienten durch die HIPEC nur in einem vertretbaren Maß reduziert wird, muss die HIPEC in jedem Fall sehr ernsthaft als mögliche Behandlungsoption in Erwägung gezogen werden. Dass die Lebensqualität tatsächlich nur in vertretbarem Maße zu leiden scheint, wird in einer Metaanalyse von Seretis u. Youssef (2014) dargestellt [55]. In ihrer Analyse von 20 Studien zur Lebensqualität unter einer HIPEC-Therapie werden nach durchschnittlich 3 Monaten 80 bis 100% der Lebensqualität wieder erreicht bzw. die ursprüngliche Lebensqualität übertroffen. Zudem berichten die überlebenden Patienten 6 bis 12 Monate nach der Operation über eine verbesserte Lebensqualität. Damit die Patienten von der verbesserten Lebensqualität tatsächlich auch profitieren können, sollten die für eine HIPEC-Therapie in Frage kommenden Patienten sorgfältig dahingehend ausgewählt werden, dass die Chancen einer HIPEC für einen substanziellen Überlebensgewinn hoch sind. Auf Grundlage der dargestellten Arbeiten spielt dabei insbesondere ein möglichst niedriger PCI die Hauptrolle, da dieser die Erreichbarkeit einer vollständigen Zytoreduktion widerspiegelt. Unter diesen günstigen Bedingungen kann die HIPEC schließlich auch bei einer Peritonealkarzinose aufgrund eines Magenkarzinoms zu einem substanziellen Lebenszeitgewinn führen, der größer als die Dauer der HIPEC-bedingten verminderten Lebensqualität ist. Um eine abschließende Empfehlung für die HIPEC als Standardtherapie bei Peritonealkarzinose aufgrund eines Magenkarzinoms aussprechen zu können, müssten jedoch weitere bevorzugt prospektive randomisierte Studien mit größerer Patientenzahl durchgeführt werden, die dann eine eindeutige Aussage zu Überlebensvorteilen und weiteren Einflussfaktoren auf das Überleben ermöglichen.

Wenn man aber in Betracht zieht, dass auch ein fortgeschrittenes Magenkarzinom mit ausgedehnter lymphatischer Metastasierung trotz, auch im Vergleich zur Peritonealkarzinose, schlechter Prognose als kurativ behandelbar angesehen wird, sollte man Patienten mit peritonealer Metastasierung eine potentiell kurative Therapie wie die HIPEC nicht versagen. Die Ergebnisse von CRS mit HIPEC bei peritoneal metastasiertem Magenkarzinom sind mit denen von neoadjuvanter Chemotherapie mit Tumorresektion bei fortgeschrittenem Magenkarzinom vergleichbar. Daher sollte folgerichtig

die HIPEC allen in Frage kommenden Patienten als Behandlungsoption angeboten werden. Wenn auf der anderen Seite alleine das Gesamtüberleben als Entscheidungsgrundlage für oder wider eine radikale chirurgische Therapie herangezogen wird, müsste man konsequenterweise allen Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom eine nicht-palliative Therapie verweigern. Da die HIPEC jedoch wie nicht nur in dieser Studie gezeigt zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führt, kann die HIPEC als wirksame Therapie für Patienten mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom bezeichnet werden und sollte als solche auch Anwendung finden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Das peritoneal metastasierte Magenkarzinom ist mit einer schlechten Überlebensprognose verbunden. Bereits in den 1980ern wurde deshalb damit begonnen, die Peritonealkarzinose mit zytoreduktiver Chirurgie (CRS) und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) zu behandeln.

Die vorliegende Studie untersucht den Einfluss der HIPEC auf das Gesamtüberleben für 38 Patienten, welche aufgrund einer Peritonealkarzinose mit Primarius Magenkarzinom in den Zeiträumen Januar 2006 bis Juli 2012 an der Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Universität Regensburg und Februar 2011 bis Januar 2013 an der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie am Krankenhaus Barmherzige Brüder in Regensburg mit einer HIPEC behandelt wurden. Zur Beurteilung der Wirksamkeit der HIPEC wurden diesen Patienten als Vergleichsgruppen 38 gastrektomierte Patienten mit Magenkarzinom ohne Metastasierung, 27 gastrektomierte Patienten mit Peritonealkarzinose ohne HIPEC-Behandlung und 31 Patienten mit Peritonealkarzinose ohne chirurgische Therapie anhand von Geschlecht, Tumorausdehnung, Lymphknotenstatus und Alter zugeordnet.

In der Überlebenszeitanalyse zeigte sich, dass das Überleben nach Peritonealkarzinose-Erstdiagnose der mit HIPEC behandelten Patienten im Vergleich zur Gruppe der gastrektomierten Patienten mit Peritonealkarzinose ohne HIPEC-Behandlung signifikant um 11,2 Monate im Mittel und um 6,2 Monate im Median länger ist. Vergleicht man das Überleben der HIPEC-Patienten mit der Palliativgruppe ohne chirurgische Therapie, so beträgt der Überlebensvorteil der HIPEC-Patienten im Mittel 15,3 Monate und im Median 9,5 Monate. Wird hingegen die HIPEC-Gruppe mit den Magenkarzinom-Patienten ohne Fernmetastasierung verglichen, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Überleben dieser beiden Gruppen.

In Zusammenschau der Ergebnisse kann die HIPEC als wirksame Therapie für Patienten mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom bezeichnet werden und sollte deshalb bei passenden Patienten Anwendung finden. Die aggressive chirurgische Therapie mit CRS und HIPEC führt zu einem längeren Überleben, eine tatsächliche längerfristige Heilung konnte im betrachteten Patientenkollektiv jedoch nicht erzielt werden.

7 LITERATUR

1. AWMF (2012) S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinon_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_Magen_ösophagogastralen_Übergang_2012-02_01.pdf
2. Berthelot C, Morel O, Girault S, Verrière V, Poirier A, Moroch J, Boucher Y, Le Jeune J, Lorimier G (2011) Use of FDG-PET/CT for peritoneal carcinomatosis before hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Nuclear Medicine Communications* 32(1):23–29. doi:10.1097/MNM.0b013e328340e730
3. Brar SS, Mahar AL, Helyer LK, Swallow C, Law C, Paszat L, Seevaratnam R, Cardoso R, McLeod R, Dixon M, Yohanathan L, Lourenco LG, Bocicariu A, Bekaii-Saab T, Chau I, Church N, Coit D, Crane CH, Earle C, Mansfield P, Marcon N, Miner T, Noh SH, Porter G, Posner MC, Prachand V, Sano T, van de Velde, Cornelis, Wong S, Coburn NG (2014) Processes of care in the multidisciplinary treatment of gastric cancer: results of a RAND/UCLA expert panel. *JAMA Surgery* 149(1):18–25. doi:10.1001/jamasurg.2013.3959
4. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ (2002) Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 20(5):1248–1259
5. Canbay E, Mizumoto A, Ichinose M, Ishibashi H, Sako S, Hirano M, Takao N, Yonemura Y (2013) Outcome Data of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Origin Treated by a Strategy of Bidirectional Chemotherapy Prior to Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in a Single Specialized Center in Japan. *Ann Surg Oncol*:1-6. doi:10.1245/s10434-013-3443-2
6. Ceelen WP, Bracke ME (2009) Peritoneal minimal residual disease in colorectal cancer: mechanisms, prevention, and treatment. *Lancet Oncol.* 10(1):72–79. doi:10.1016/S1470-2045(08)70335-8
7. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC (1989) Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 63(2):364–367

8. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, Baratti D, Deraco M, Elias D, Sardi A, Liauw W, Yan TD, Barrios P, Gómez Portilla A, de Hingh, Ignace H J T, Ceelen WP, Pelz JO, Piso P, González-Moreno S, van der Speeten K, Morris DL (2012) Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 30(20):2449–2456. doi:10.1200/JCO.2011.39.7166
9. Chua TC, Robertson G, Liauw W, Farrell R, Yan TD, Morris DL (2009) Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 135(12):1637–1645. doi:10.1007/s00432-009-0667-4
10. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL (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. *Ann. Surg.* 249(6):900–907. doi:10.1097/SLA.0b013e3181a45d86
11. Coccolini F, Cotte E, Glehen O, Lotti M, Poiasina E, Catena F, Yonemura Y, Ansaloni L (2014) Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol* 40(1):12–26
12. Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzì S, Iusco D, Ghermandi C, Melotti R, Baiocchi G, Giulini SM, Ansaloni L, Catena F (2013) Peritoneal carcinomatosis. *World J. Gastroenterol.* 19(41):6979–6994. doi:10.3748/wjg.v19.i41.6979
13. De Andrade, James P., Mezhir JJ (2014) The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review. *J Surg Oncol* 110(3):291–297. doi:10.1002/jso.23632
14. Desantis M, Bernard J, Casanova V, Cegarra-Escolano M, Benizri E, Rahili AM, Benchimol D, Bereder J (2014) Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Langenbecks Arch Surg.* doi:10.1007/s00423-014-1253-z
15. Ferrari F (2013) Study of risk factors for gastric cancer by populational databases analysis. *WJG* 19(48):9383. doi:10.3748/wjg.v19.i48.9383

16. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos, Lucas Vieira, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcborg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J (2014) Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 383(9911):31–39. doi:10.1016/S0140-6736(13)61719-5
17. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Kobayashi K, Kiuchi S, Ohta M, Takahashi M, Konno C, Koike S, Okui K (1989) [Pharmacokinetic analysis in intraperitoneal hyperthermic perfusion using mitomycin C in far-advanced gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 16(7):2411–2415
18. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, Schiller D (2011) Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol* 104(6):692–698. doi:10.1002/jso.22017
19. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Brachet A, Panteix G, Salle B, Biennu J, Burgard G, Guibert B, Banssillon V (1994) Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 41(2):124–129
20. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, Bereder JM, Lorimier G, Quenet F, Elias D (2010) Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 17(9):2370–2377. doi:10.1245/s10434-010-1039-7
21. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, Mansvelt B, Lorimier G, Msika S, Elias D (2010) Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 116(24):5608–5618. doi:10.1002/cncr.25356
22. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, Simone M de, Barone R, Yonemura Y, Cavaliere F, Quenet F, Gutman M, Tentes, A A K, Lorimier G, Bernard JL, Bereder JM, Porcheron J, Gomez-Portilla A, Shen P, Deraco M, Rat P (2004) Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal

- chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J. Clin. Oncol.* 22(16):3284–3292.
doi:10.1200/JCO.2004.10.012
23. Glockzin G, Ghali N, Lang SA, Schlitt HJ, Piso P (2009) Results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 100(4):306–310.
doi:10.1002/jso.21332
24. Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P (2009) Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol* 7:5.
doi:10.1186/1477-7819-7-5
25. Gong EJ, Ahn JY, Jung H, Lim H, Choi K, Lee JH, Kim DH, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Kim J, Choi SY, Choe JW, Kim M (2014) Risk factors and clinical outcomes of gastric cancer identified by screening endoscopy: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 29(2):301–309. doi:10.1111/jgh.12387
26. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G (2010) Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol* 2(2):68–75. doi:10.4251/wjgo.v2.i2.68
27. Graziosi L, Marino E, Donini A (2014) Role of CRS plus HIPEC in gastric cancer peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol.* doi:10.1002/jso.23789
28. Hanazaki K, Mochizuki Y, Machida T, Yokoyama S, Sodeyama H, Sode Y, Wakabayashi M, Kawamura N, Miyazaki T (1999) Post-operative chemotherapy in non-curative gastrectomy for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 46(26):1238–1243
29. Hirschburger M, Hecker A, Schwandner T, Padberg W (2013) Zytoreduktive Chirurgie und Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC). In: Aigner KR, Stephens FO, Vogl TJ, Padberg W (Hrsg) Regionale Therapie maligner Tumoren. Springer, Berlin, Heidelberg, S 165–185
30. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A (2012) Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *Journal of Gastrointestinal Oncology*; Vol 3, No 3 (September 2012): *Journal of Gastrointestinal Oncology*

31. Huang J, Xu Y, Sun Z, Zhu Z, Song Y, Guo P, You Y, Xu H (2012) Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 13(9):4379–4385
32. Hultman B, Lind P, Glimelius B, Sundbom M, Nygren P, Haglund U, Mahteme H (2013) Phase II study of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with preoperative systemic chemotherapy followed by peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy. *Acta Oncol* 52(4):824–830. doi:10.3109/0284186X.2012.702925
33. Ikeguchi M, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N (1994) Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Anticancer Res.* 14(5B):2131–2134
34. Jähne J, Kübler S (2007) Klinisches Staging der Peritonealkarzinose durch Scoringssysteme. *Chirurg* 78(12):1091–1099. doi:10.1007/s00104-007-1426-1
35. Janunger KG, Hafström L, Nygren P, Glimelius B (2001) A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 40(2-3):309–326
36. Jayakrishnan TT, Zacharias AJ, Sharma A, Pappas SG, Gamblin TC, Turaga KK (2014) Role of laparoscopy in patients with peritoneal metastases considered for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World J Surg Oncol* 12:270. doi:10.1186/1477-7819-12-270
37. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011) Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 61(2):69–90. doi:10.3322/caac.20107
38. Koppitsch C, Sebek M (2012) Peritoneale Neoplasmen: Scoringssysteme und ihre Aussagekraft. *Interdisziplinäre Onkologie* 4 (2):12–16
39. Kulu Y, Müller-Stich B, Büchler MW, Ulrich A (2014) Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: current treatment modalities. *Langenbecks Arch Surg* 399(1):41–53. doi:10.1007/s00423-013-1144-8
40. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, Matsuo A, Yagi Y, Matsuda M, Yonemura Y, Baba H (2009) Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann. Surg.* 250(2):242–246. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b0c80e

41. Lauren P (1965) The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64:31–49
42. Li C, Yan M, Chen J, Xiang M, Zhu ZG, Yin HR, Lin YZ (2010) Surgical resection with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol* 102(5):361–365. doi:10.1002/jso.21628
43. Lim C, Tordjmann D, Gornet J, Nemeth J, Valleur P, Pocard M (2010) Prospective study of quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis. *Bull Cancer* 97(9):1053–1060. doi:10.1684/bdc.2010.1165
44. Macri A, Saladino E, Trimarchi G, Bartolo V, Rossitto M, Cannao A, Rizzo A, Famulari C (2011) Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in elderly patients. *In Vivo* 25(4):687–690
45. Meyer H, Öfner D (2008) Magenkarzinom. In: Gnant M, Schlag, Peter M (Hrsg) *Chirurgische Onkologie*. Springer, Wien, S 173-184
46. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M (1993) Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 72(1):37–41
47. Pelz J, Germer C (2013) Morbidität und Letalität der hyperthermen intraperitonealen Chemoperfusion. *Chirurg* 84(11):957-961. doi:10.1007/s00104-013-2513-0
48. Piso P, Arnold D (2011) Multimodale Therapiekonzepte der Peritonealkarzinose bei kolorektalen Karzinomen. *Deutsches Ärzteblatt* 108(47):802–808
49. Piso P, Heiss A, Schlag PM (2008) Primäre und sekundäre peritoneale Tumoren. In: Gnant M, Schlag PM (Hrsg) *Chirurgische Onkologie*. Springer, Wien, S 297-314
50. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M (1995) Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br. J. Cancer* 71(3):587–591
51. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2015) *Krebs in Deutschland 2011/2012*, 10. Aufl, Berlin

52. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, Beane JD, Steinberg SM, Beresnev T, Webb CC, Walker M, Toomey MA, Schrupp D, Pandalai P, Stojadinovic A, Avital I (2014) Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol* 110(3):275–284. doi:10.1002/jso.23633
53. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, François Y, Vignal J, Gilly FN (2000) Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 88(2):358–363
54. Sampson JA (1931) Implantation Peritoneal Carcinomatosis of Ovarian Origin. *Am. J. Pathol.* 7(5):423-444.39
55. Seretis C, Youssef H (2014) Quality of life after cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* doi:10.1016/j.ejso.2014.08.477
56. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J (1980) Clinical Delivery System for Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy. *Cancer Research* 40(2):256–260
57. Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, de Bruijn, E A, Graves T, Mullins RE, Schlag P (1989) Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin. Oncol.* 16(4 Suppl 6):83–97
58. Sugarbaker PH (1999) Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbecks Arch Surg* 384(6):576–587
59. Sun J, Song Y, Wang Z, Gao P, Chen X, Xu Y, Liang J, Xu H (2012) Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer* 12:526. doi:10.1186/1471-2407-12-526
60. Taguchi T (2013) Magenkarzinom. In: Aigner KR, Stephens FO, Vogl TJ, Padberg W (Hrsg) Regionale Therapie maligner Tumoren. Springer, Berlin, Heidelberg, S 203-215

61. UKR (2013) Aktuelle HIPEC-Protokolle am UKR. http://www.uniklinikum-regensburg.de/imperia/md/content/kliniken-institute/chirurgie/medizinischeleistungen/hipec_protokolle.pdf. Zugegriffen: 04. November 2014
62. Verwaal VJ, van Ruth S, Bree E de, van Sloothen, Gooike W, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder, Frans A N (2003) Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 21(20):3737–3743. doi:10.1200/JCO.2003.04.187
63. Votanopoulos KI, Newman NA, Russell G, Ihemelandu C, Shen P, Stewart JH, Levine EA (2013) Outcomes of Cytoreductive Surgery (CRS) with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Patients Older Than 70 Years; Survival Benefit at Considerable Morbidity and Mortality. *Ann Surg Oncol* 20(11):3497–3503. doi:10.1245/s10434-013-3053-z
64. Washington K (2010) 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Ann. Surg. Oncol.* 17(12):3077–3079. doi:10.1245/s10434-010-1362-z
65. Wilke H, Muro K, van Cutsem E, Oh S, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim T, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A (2014) Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 15(11):1224–1235. doi:10.1016/S1470-2045(14)70420-6
66. Wu X, Yuan P, Li Z, Bu Z, Zhang L, Wu A, Zong X, Li S, Shan F, Ji X, Ren H, Ji J (2013) Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves the survival of gastric cancer patients with ovarian metastasis and peritoneal dissemination. *Tumour Biol* 34(1):463–469. doi:10.1007/s13277-012-0571-4
67. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, Morris DL (2007) A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 14(10):2702–2713. doi:10.1245/s10434-007-9487-4

68. Yan TD, Morris DL, Shigeki K, Dario B, Marcello D (2008) Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Expert consensus statement. *J. Surg. Oncol.* 98(4):224–227. doi:10.1002/jso.21069

DANKSAGUNG

Ich danke allen, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben. Insbesondere möchte ich meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. Marc Dahlke, PhD, danken. Einerseits stand er mir bei allen Fragen jederzeit als Ansprechpartner zur Verfügung und gab viele Anregungen zur Verbesserung der Doktorarbeit. Auf der anderen Seite ließ er mir aber auch eine freie Hand in der eigenständigen Bearbeitung des Themas.