

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prof. Dr. Pompiliu Piso
Chirurgie

**THERAPIEMÖGLICHKEITEN UND PROGNOSEFAKTOREN DER KOLOREKTALEN
PERITONEALKARZINOSE, IM BESONDEREN ERARBEITUNG DES ÜBERLEBENSBEFITS
DURCH DAS MULTIMODALE BEHANDLUNGSKONZEPT**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Kathrin Stierstorfer

2019

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prof. Dr. Pompiliu Piso
Chirurgie

**THERAPIEMÖGLICHKEITEN UND PROGNOSEFAKTOREN DER KOLOREKTALEN
PERITONEALKARZINOSE, IM BESONDEREN ERARBEITUNG DES ÜBERLEBENSBEFITS
DURCH DAS MULTIMODALE BEHANDLUNGSKONZEPT**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Kathrin Stierstorfer

2019

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Pompiliu Piso

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klinkhammer-Schalke

Tag der mündlichen Prüfung: 25.05.2020

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Einleitung | 9 |
| 1.1 | Peritonealkarzinose..... | 9 |
| 1.1.1 | Definition..... | 9 |
| 1.1.2 | Peritoneum..... | 9 |
| 1.1.3 | Ätiologie | 10 |
| 1.1.4 | Epidemiologie..... | 11 |
| 1.1.5 | Klinik | 12 |
| 1.1.6 | Diagnostik..... | 12 |
| 1.1.7 | Peritonealkarzinose-Index (PCI) und Peritoneal Surface Disease Severity Score for Colorectal Cancer (PDSSD) | 12 |
| 1.1.8 | Leitlinie..... | 13 |
| 1.1.9 | Prognose | 13 |
| 1.2 | Therapieoptionen im Wandel der Zeit..... | 14 |
| 1.2.1 | Supportive Minimaltherapie als häufiges Vorgehen in der Vergangenheit | 14 |
| 1.2.2 | Palliative Chemotherapie | 14 |
| 1.2.3 | Operative Behandlung mit palliativem Ziel..... | 15 |
| 1.2.4 | Multimodales Therapiekonzept..... | 15 |
| 1.2.5 | Zytoreduktive Chirurgie (CRS) | 15 |
| 1.2.6 | Operationsablauf..... | 16 |
| 1.2.7 | Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)..... | 16 |
| 1.3 | Forschungsvorhaben | 17 |
| 2 | Material und Methoden | 19 |
| 2.1 | Studienart..... | 19 |
| 2.2 | Datenerhebung durch das Krebsregister des Tumorzentrums Regensburg | 19 |
| 2.3 | Grundgesamtheit dieser Studie | 20 |
| 2.3.1 | Kollektiv der Peritonealkarzinose: Analysegruppe..... | 20 |
| 2.3.2 | Effekte der verschiedenen Therapien..... | 20 |
| 2.3.3 | Statistische Analysen | 20 |
| 3 | Ergebnisse..... | 22 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.1 | Umfang des Gesamtkollektivs der Patienten mit kolorektalem Karzinom, regionale Verteilung und Diagnosezeitpunkt..... | 22 |
| 3.2 | Ein- und Ausschlüsse im Grundkollektiv | 23 |
| 3.3 | Charakteristika des Gesamtkollektivs mit Diagnose Darmkrebs..... | 25 |
| 3.3.1 | Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten | 25 |
| 3.3.2 | Lokalisation des Tumors nach ICD-10 und Geschlecht..... | 26 |
| 3.3.3 | UICC-Stadien des kolorektalen Karzinoms im betrachteten Patientengut..... | 27 |
| 3.3.4 | Stadienverteilung gesondert nach Tumorlokalisation | 29 |
| 3.4 | Patientengruppe mit Bauchfellkarzinose; Auswertekollektiv der statistischen Analyse | 30 |
| 3.5 | Ein- und Ausschlüsse im Patientenkollektiv mit Peritonealkarzinose | 30 |
| 3.6 | Merkmale der Patienten mit Metastasen im Peritoneum | 33 |
| 3.6.1 | Alters- und Geschlechtsverteilung, regionale Unterschiede | 33 |
| 3.6.2 | Lokalisation, Stadiengruppe und Grading des Primärtumors der Patienten mit Bauchfellmetastasen | 34 |
| 3.6.3 | Anteile der syn- und metachronen Peritonealmetastasen, Vorhandensein weiterer extraperitonealer Metastasen und Lifestatus..... | 35 |
| 3.6.4 | Prognose- und Einflussfaktoren für die Entstehung der Bauchfellmetastasen..... | 37 |
| 3.6.5 | Kumulative Raten für die Entwicklung einer Peritonealkarzinose nach verschiedenen Einflussfaktoren | 41 |
| 3.7 | Therapie der Peritonealmetastasen | 46 |
| 3.7.1 | Allgemeine Therapiekonzepte bei peritonealen Metastasen..... | 46 |
| 3.7.2 | Anteil der operierten Patienten und Art der durchgeführten Operationen | 46 |
| 3.7.3 | Eingesetzte chemotherapeutische Substanzen | 47 |
| 3.7.4 | Vergleich der Patientencharakteristika von Patienten mit und ohne weitere extraperitoneale Metastasen | 48 |
| 3.7.5 | Vergleich der Therapieentscheidung zwischen der Patientengruppe mit und ohne zusätzliche extraperitoneale Metastasen..... | 50 |
| 3.8 | Statistische Analyse des therapieabhängigen Überlebens bei Patienten mit isolierten Bauchfellmetastasen durch zytoreduktive Chirurgie und HIPEC..... | 51 |
| 3.8.1 | Therapiegruppen der Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose..... | 53 |
| 3.8.2 | Charakteristika der Patientengruppe, die CRS und HIPEC erhielten..... | 54 |
| 3.8.3 | Andere Therapien, Charakteristika der Patienten | 54 |

| | | |
|--------|--|----|
| 3.8.4 | Faktoren der Therapieentscheidung, analysiert mithilfe von binärer logistischer Regression | 56 |
| 3.9 | Überlebensanalysen nach der Diagnose Peritonealkarzinose | 58 |
| 3.9.1 | Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben nach Peritonealkarzinose | 58 |
| 3.9.2 | Überlebensvergleich der Patienten mit syn- oder metachroner Peritonealkarzinose | 59 |
| 3.9.3 | Überleben der Patienten mit und ohne zusätzliche Metastasen | 62 |
| 3.10 | Analysen des Gesamtüberlebens abhängig von der Therapie bei Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose..... | 65 |
| 3.10.1 | Kaplan-Meier-Analyse des Überlebens nach den verschiedenen Therapien | 65 |
| 3.10.2 | Multivariable Analyse mithilfe von Cox proportional hazard model über alle Therapiegruppen | 66 |
| 3.10.3 | Überleben der Patienten mit und ohne HIPEC | 69 |
| 4 | Diskussion | 72 |
| 4.1 | Outcome | 72 |
| 4.2 | Gütekriterien und Mängel der Studie..... | 72 |
| 4.3 | Entwicklung der Therapie im historischen Verlauf bis heute..... | 73 |
| 4.4 | Vergleich der Ergebnisse des Tumorzentrums Regensburg mit der Literatur | 74 |
| 4.5 | Fazit | 78 |
| 5 | Zusammenfassung | 79 |
| 6 | Abstract..... | 82 |
| 7 | Literatur | 84 |
| 8 | Tabellenverzeichnis | 95 |
| 9 | Abbildungsverzeichnis | 95 |
| 10 | Publikation zur Dissertation | 97 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|---|
| Abb. | Abbildung |
| BayKRG | Gesetz über das bevölkerungsbezogene Krebsregister Bayerns |
| C | Celsius |
| Chemo | Chemotherapie |
| CRS | Zytoreduktive Chirurgie |
| CT | Computertomographie |
| CTX | Chemotherapie |
| Df. | Differenz |
| d.h. | das heißt |
| et al. . | und andere |
| Fufol | Floururacil/ Folinsäure |
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| HIPEC | Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie |
| HR | Hazard-Ratio |
| ICD-10 | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme |
| KI/CI | Konfidenzintervall |
| M | Männlich |
| MRT | Magnetresonanztherapie |
| o.n.A. | ohne nähere Angabe |
| OP | Operation |
| OR | Odds Ratio |
| PCA | Peritonealkarzinose |
| PCI | Peritonealkarzinose-Index |
| PDSSD | Peritoneal Surface Disease Severity Score for Colorectal Cancer |
| PEG-Sonde | Perkutane endoskopische Gastrostomie- Sonde |
| PET-CT | Positronenemissionstomographie |
| Pseudomyx. | Pseudomyxoma peritonei |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| SF | Standardfehler |
| Sig. | Signifikanz |
| Tab. | Tabelle |
| UICC-Stadien | Union internationale contre le cancer |
| W | Weiblich |
| x/k.A. | keine Angabe |

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

1 Einleitung

1.1 Peritonealkarzinose

Als Manifestation einer fortgeschrittenen Tumorenkrankung des Bauchraums tritt nicht selten eine Peritonealkarzinose auf. Dabei stellen Ovarial- und Kolonkarzinom die häufigsten Ausgangstumoren dieser erstmals 1931 von Sampson [1] beschriebenen Metastasierung dar. Etwa 15-20% aller Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom entwickeln einen tumorösen Befall des Bauchfells [2,3]. Die immer noch gefürchtete Peritonealkarzinose wurde lange Zeit als präfinales Stadium der Krebserkrankung angesehen und daher wurde vorrangig eine rein palliative Behandlungsstrategie verfolgt. Nach heutigem Verständnis kann ein peritonealer Befall durch einen Tumor auch als lokale Ausdehnung begriffen werden. Dank der Einführung eines multimodalen Behandlungskonzeptes, bestehend aus zytoreduktiver Chirurgie (CRS) und **H**yperthermer **I**ntraperitonealer **C**hemotherapie (HIPEC) durch Sugarbaker in den neunziger Jahren hat sich die Prognose drastisch verbessert [4]. Trotzdem ist die peritoneale Metastasierung fast immer lebensbegrenzend, weshalb weiterhin enormer Forschungs- und Verbesserungsbedarf besteht.

1.1.1 Definition

Der Befall des Bauchfells durch Tumorzellen im Rahmen einer Krebserkrankung wird als Peritonealkarzinose bezeichnet. Dabei umfasst dieser Begriff sowohl die generelle Verdickung des peritonealen Überzugs als auch einzelne darin lokalisierte Tumorknoten. Während bei abgegrenzten Tumorherden eher von einer peritonealen Metastasierung gesprochen wird, deutet der Ausdruck Peritonealkarzinose auf eine diffuse Streuung hin. [5]

1.1.2 Peritoneum

Makroskopische Bedeutung

Die Bauchhöhle (cavitas peritonealis oder abdominalis) beinhaltet den Hauptteil der Eingeweideorgane. So befinden sich sowohl Magen, Leber, Teile des Dünndarms, Blinddarm, Appendix, Teile des Dickdarms als auch die Eierstöcke vollständig darin, was als intraperitoneale Lage bezeichnet wird. Dabei kleidet das Bauchfell mit seinem parietalen Anteil (Peritoneum parietale) die Bauchhöhle von innen aus, während das viszerale Blatt die einzelnen Organe umhüllt. Die entstehende Verdopplung des Bauchfells, das Mesenterium oder Gekröse, dient den intraperitonealen Eingeweiden als Aufhängeband und führt deren versorgende Gefäße (Arteria und Vena mesenterica superior und inferior). Je nach Verhältnis zum Bauchfell wird die Position der anderen Organe als retroperitoneal (d.h. hinter der Bauchhöhle liegend), subperitoneal (d.h. kaudal gelegen) oder extraperitoneal (d.h. ohne jeden Kontakt zum Peritoneum) bezeichnet. [6]

Histologischer Aufbau

Die histologische Struktur der beiden peritonealen Blätter ist sehr ähnlich. Sie bestehen aus einer serösen Haut, die eine Fläche von etwa zwei Quadratmetern umfasst und eine Unterteilung in zwei Schichten aufweist. Die außenliegende Tunica serosa setzt sich aus einem einschichtigen Mesothel und der Lamina propria zusammen und ist für die Flüssigkeitssezernierung verantwortlich. Darunter schließt sich eine dünne Gewebeschicht an, die Tunica subserosa, welche viele Fettzellen enthält. [7] Auch somatosensorische Nervenfasern finden sich in dieser Schicht, allerdings nur im parietalen Blatt des Peritoneums, was dessen enorme Schmerzempfindlichkeit (besonders bei Peritonitis) erklärt. [8]

Funktion

Neben seiner Aufgabe als Stütz- und Halteapparat der intraperitonealen Organe kommt dem Peritoneum eine nicht unbedeutende immunologische Funktion zu. Es komprimiert kleinere lokale Defekte und initiiert zelluläre Abwehrreaktionen mithilfe seiner zahlreichen Blut- und Lymphgefäße. Vor allem aber gewährleistet das Bauchfell durch Sekretion und Absorption von Peritonealflüssigkeit eine gewisse Verschieblichkeit der inneren Organe, welche nicht nur bei Erschütterung und Traumen, sondern bereits bei Verdauungs- und Atmungsvorgängen von essentieller Bedeutung ist. Durch die geringe Menge von etwa 50 Milliliter seröser Flüssigkeit wird der Reibungswiderstand der Organe herabgesetzt und die notwendige Beweglichkeit der Organe zueinander ermöglicht. So kann eine Erhöhung des abdominellen Drucks, z.B. durch starke Magenfüllung, Schwangerschaft oder Verdauung durch Ausweichbewegung der umliegenden Organe kompensiert werden [9, 10].

1.1.3 Ätiologie

Man differenziert zwischen selteneren primären, also direkt aus dem Peritoneum entstandenen (z.B. Mesotheliom), und sekundären Neoplasien, welche durch Streuung von Tumorzellen einer Krebserkrankung, meist des Gastrointestinaltrakts oder Ovars zustande kommen. [5] Zur peritonealen Metastasierung führen im Wesentlichen drei Mechanismen: Während man früher von einer hauptsächlich hämatogenen und lymphogenen Streuung ausging, weiß man heute, dass es sich sehr häufig um eine lokoregionale Metastasierung, per continuitatem, handelt [11]. So verstehen beispielsweise Sugarbaker und Piso die Peritonealkarzinose nicht mehr ausschließlich als Endstufe eines systemischen Tumorbefalls, sondern vorwiegend als lokalen Prozess, welcher sich als spontane Tumorabsiedelung oder begünstigt durch eine Kapselläsion in der Peritonealhöhle manifestiert. [3, 12]. Auch die chirurgische Manipulation des Primärtumors oder der Lymph- und Blutbahnen kann eine Tumorzellverteilung nach sich ziehen. Auf molekularer Ebene folgen daraufhin Adhäsion, Einwanderung und Vermehrung des tumorösen Material als Hauptschritte der peritonealen Metastasierung. [13] Das niedrig maligne Pseudomyxoma peritonei stellt eine sehr seltene Sonderform dar, die meist von den Zellen der Appendix vermiformis ausgeht und von den bösartigen Neubildungen abzugrenzen ist. Obwohl diese Neoplasie nur sehr langsam fortschreitet und nicht in

andere Organe metastasiert, entsteht für die Patienten ein hoher Leidensdruck aufgrund des resultierenden „Gallertbauches“, einer von mukösem Schleim gefüllten Bauchhöhle. [14]

1.1.4 Epidemiologie

Exakte epidemiologische Daten zur Inzidenz der Peritonealkarzinose sind aufgrund einer mutmaßlichen Untererfassung sehr schwer zu erheben. Häufig ist eine Metastasierung im Bauchfell Ausdruck einer bereits weit fortgeschrittenen, prognostisch schlechten Krebserkrankung, welche nicht selten mangels therapeutischer Konsequenz zum Abbruch der diagnostischen Maßnahmen führt. Außerdem verhindert der oft dramatische Krankheitsverlauf die ausführliche Dokumentation, so dass von vielen Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen nach Diagnosestellung keine weiteren Arztbriefe und Akten mehr, sondern im weiteren Verlauf lediglich eine Todesbescheinigung angefertigt werden. Eine weitere Hürde stellt die diagnostische Erfassung dar [15]: Eine sehr hohe Sensitivität wird intraoperativ laparotomisch oder laparoskopisch erreicht, während die Zuverlässigkeit von Computertomographie und Ultraschalldiagnostik stark von der Tumorgröße abhängt [16].

Krebserkrankungen des Gastrointestinaltrakts und der Ovarien bilden den Hauptteil der Ausgangstumoren für die Peritonealkarzinose. Das Ovarialkarzinom verursacht bei 70-80% der Patientinnen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose, also synchron, isolierte Metastasen im Bauchfell. Der Anteil der kolorektalen Karzinome, die synchron eine isolierte peritoneale Metastasierung aufweisen, wird in der Literatur mit etwa 10% angegeben [17]. Legt man die aktuellen Zahlen des Robert-Koch-Instituts der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland zu Grunde, kann die Inzidenz der kolorektalen Peritonealkarzinose näherungsweise berechnet werden. So erkrankten im Jahre 2012 über 62.000 Menschen an Darmkrebs, was für das Gesamtaufreten der kolorektalen Peritonealkarzinose eine Anzahl von etwa 6.200 ergibt [18]. Auch Magen- und Pankreaskarzinome stellen wichtige Primärtumoren für die peritoneale Metastasierung dar, wobei sich beim Magenkarzinom sogar bis zu 30% synchrone Peritonealkarzinosen und beim Pankreaskarzinom 5-10% finden. Insgesamt bilden Tumoren dieser beiden Organe aber aufgrund ihrer geringeren Inzidenz nur eine kleinere Gruppe. [19]

1.1.5 Klinik

Patienten, die an einer Peritonealkarzinose im frühen Stadium leiden, beklagen sehr unspezifische und wenig richtungsweisende Beschwerden. So stehen bei Manchen eher diffuse Bauchschmerzen, bei Anderen Obstipation und Abgeschlagenheit im Vordergrund. Maligner Aszites und stenotische Darmveränderungen treten oft erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Metastasierung auf [3] und sind häufig Ursache eines enormen Leidensdrucks.

1.1.6 Diagnostik

Neben wegweisenden anamnestischen Angaben und klinisch erhobenen Befunden spielt die Computertomographie eine wichtige Rolle in der initialen Diagnostik, wodurch die Lage und Ausdehnung der Peritonealkarzinose sowie mögliche operative Vorgehensweisen abgeschätzt werden können. Magnetresonanztomographie und Positronenemissionstomographie (PET-CT) ergänzen die Diagnostik und ermöglichen ein vollständigeres Bild der Metastasierung. Zur genaueren Erfassung von Aszites und Darmstenosen dient die Ultraschalluntersuchung, welche zur Bestimmung der Dignität häufig mit einer Spülzytologie ergänzt wird. Die Bestätigung und histologische Sicherung erfolgt in beinahe allen Fällen im Rahmen einer diagnostischen oder therapeutischen Eröffnung des Bauchraums, in welcher die intraperitoneale Tubmordissemination am zuverlässigsten beurteilt werden kann [20].

1.1.7 Peritonealkarzinose-Index (PCI) und Peritoneal Surface Disease Severity Score for Colorectal Cancer (PDSSD)

Der Peritonealkarzinose-Index ist ein von Sugarbaker initial entwickeltes Instrument zur genaueren Einschätzung von Ausdehnung und Lokalisation der Bauchfellmetastasierung (Abb. 1). Der semiquantitative Index setzt sich aus zwei Teilen zusammen und ergibt einen Wert zwischen 1 und 39: Zum einen wird das Peritoneum für die genauere Angabe des Tumorausmaße, in zwölf Regionen unterteilt und mit einer Ziffer bezeichnet und zum anderen wird die Tumorgöße, jeweils einer Punktzahl von 0 bis 3 entsprechend, angegeben. Durch diesen computertomographisch oder intraoperativ ermittelten Score lässt sich eine Aussage über die mutmaßliche Operabilität und Prognose treffen. Beträgt der PCI unter 25 Punkte, besteht laut Königsrainer et al. (2011) die Möglichkeit einer potentiell kurativen Therapie [21].

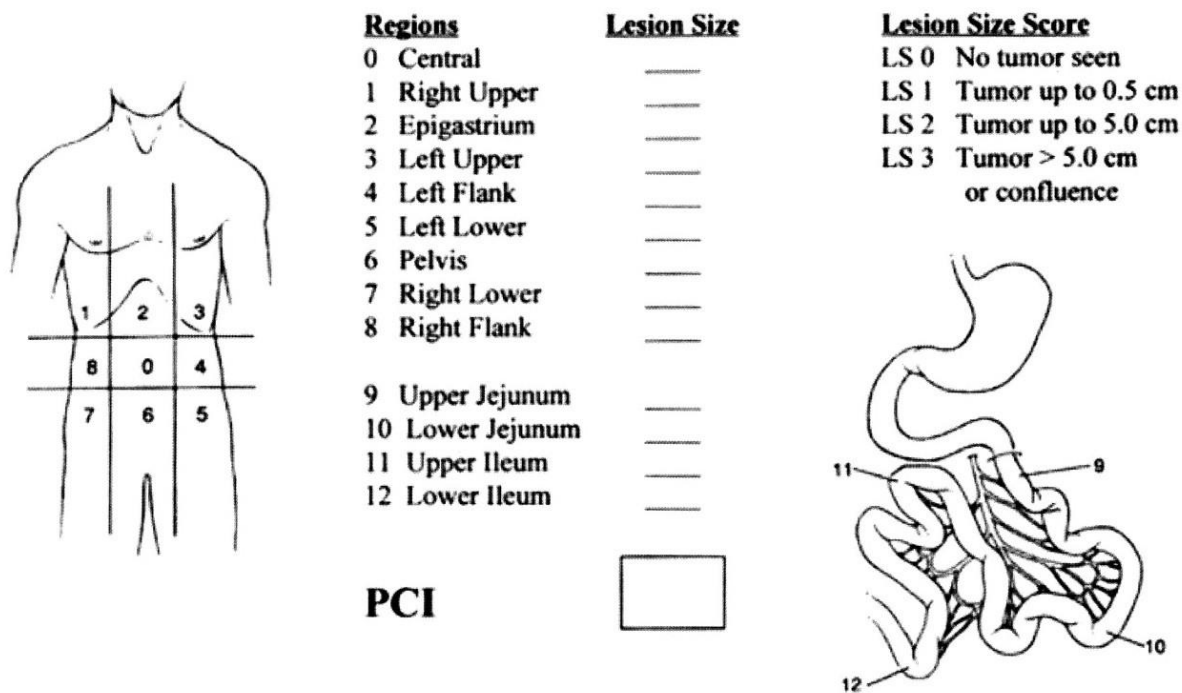


Abb. 1: Schematische Darstellung des Peritonealkarzinose-Index (PCI) [33]

Mit dem Peritoneal Surface Disease Severity Score for Colorectal Cancer wurde in Anlehnung an den PCI ein weiteres Instrument geschaffen, welches in einer dreistufigen Skala nicht nur die Ausdehnung, sondern auch die Symptome und die Histologie des Primärtumors berücksichtigt. [22]

1.1.8 Leitlinie

In der S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom werden zytoreduktive Chirurgie und HIPEC zur Therapie der Peritonealkarzinose bei Patienten mit PCI unter 20 und limitiertem Befall des Bauchfells empfohlen, wenn weitere Bedingungen erfüllt sind: Es dürfen keine extraabdominellen Metastasen auffindbar sein und die Möglichkeit zur kompletten makroskopischen Resektion aller Tumorherde muss bestehen. Außerdem wird eine Durchführung der Therapie in einem spezialisierten Zentrum und im Rahmen von Studien empfohlen. [23] Diese Erkenntnisse basieren auf guten Studien mit nichtrandomisierten Gruppen (Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien) und werden mit dem Level of evidence 2a bezeichnet. [19, 24, 25]

1.1.9 Prognose

Für die Prognose der Peritonealkarzinose kann keine pauschale Angabe getroffen werden. Unbehandelt bleibt den Patienten, deren Primärtumor sich ins Peritoneum ausgebreitet hat, meist nur eine Lebenszeit von höchstens etwa einem halben Jahr [13]. Die Prognose wird zusätzlich von vielen weiteren Variablen beeinflusst, so zum Beispiel Art, Stadium und Lokalisation des Primärtumors, sowie Geschlecht, Alter und weiteren Erkrankungen des einzelnen Patienten. Trotz häufiger

durchgeführter Chemotherapie übersteigt das mediane Überleben selten 6 Monate. Dieser fatale Outcome motivierte seit den 80er Jahren die Forschung und die Kliniker, effektive Therapiemöglichkeiten zu finden.

Sugarbaker vom Washington Cancer Institute trug mit seiner Entwicklung des multimodalen Therapiekonzeptes, der Kombination aus zytoreduktiver Chirurgie (CRS) und HIPEC, maßgeblich zur Verbesserung der Prognose von Patienten mit Bauchfellmetastasen bei. Diesen gab er den Namen „Mother-of Surgery-Patients“, um den Strapazen auf beiden Seiten – Chirurg und Patient – Ausdruck zu verleihen. Seine Veröffentlichungen Ende der 90er Jahre zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil bei Patienten mit kolorektalen Primärtumoren und peritonealer Metastasierung [26]. Je nach Ausdehnung des Tumors konnte das mediane Überleben auf bis zu vier Jahre gesteigert werden [27]. Weber et al. beschrieb 2011 sogar ein mittleres 5-Jahres-Überleben von 50% nach CRS und HIPEC; allerdings bezog er sich auf eine Patientenauswahl, die nach der Operation makroskopisch keine Tumorreste zeigten [28].

1.2 Therapieoptionen im Wandel der Zeit

1.2.1 Supportive Minimaltherapie als häufiges Vorgehen in der Vergangenheit

Aufgrund des oft weit fortgeschrittenen Stadiums der Krebserkrankung wurden früher nur rein supportive Maßnahmen zur Behandlung der Peritonealkarzinose ergriffen. Dazu zählten intravenöser Flüssigkeitsausgleich, Unterstützung der Ernährung über nasogastrale oder PEG-Sonden, Aszitespunktionen, psychoonkologische Betreuung und adäquate Schmerztherapie. Aufgrund ihrer antisekretorischen Wirkung wurden Somatostatinanaloga, anticholinerge Medikamente und Kortison zur Ileustherapie eingesetzt. So wurde eine Verbesserung der Lebensqualität angestrebt, die den Patienten eine möglichst belastungsarme und leidensfreie Lebenszeit ermöglichen sollte. [29]

1.2.2 Palliative Chemotherapie

Für die meisten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom bildet die palliative systemische Chemotherapie den Therapiestandard. Randomisierte Studien zeigen 5-Fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin oder Irinotecan als eine der häufigsten Kombinationen [30, 31]. Zusätzlich kommt meist ein monoklonaler Antikörper wie Bevacizumab oder Cetuximab zum Einsatz. [32, 33]. Mithilfe dieses First-Line-Chemotherapieprotokolls konnte eine deutliche Verbesserung des medianen Überlebens von Patienten mit metastasiertem Darmkrebs erreicht werden. Allerdings wurden die meisten Studien durchgeführt, um die Effekte der Chemotherapie auf Patienten mit Metastasen aller Art – meist waren Leber und Lunge betroffen - zu zeigen. Zusätzlich wurden nicht selten peritoneal metastasierte Erkrankte aufgrund der hohen Tumorlast und der schlechten Prognose ausgeschlossen. Deshalb bleibt

der Erfolg der alleinigen systemischen Chemotherapie bei Bauchfellmetastasen unklar [17] und diese ist laut Königsrainer et al. [21] keine angemessene Option mehr.

1.2.3 Operative Behandlung mit palliativem Ziel

Die Anlage eines Enterostomas bei einem Darmverschluss oder die Verkleinerung eines raumfordernden Prozesses stellen Beispiele für palliative Operationen dar, welche darauf abzielen, den Patienten Linderung zu verschaffen. Bei malignem Aszites oder sehr schlechtem Allgemeinzustand sollten aber auch diese Maßnahmen sehr zurückhaltend und erst nach kritischer Abwägung der Risiken durchgeführt werden. [34]

1.2.4 Multimodales Therapiekonzept

Im Gegensatz dazu liegt dem multimodalen Therapiekonzept eine kurative Intention zu Grunde. Dabei wird eine zytoreduktive Operation mit einer nachfolgenden hyperthermen peritonealen Chemoperfusion (HIPEC) kombiniert. Das Verständnis der Peritonealkarzinose als lokalen Prozess statt als generalisierte Krebserkrankung [35] im Endstadium, bildete die Grundlage für diese neue Herangehensweise [3]. Sugarbaker [36] und Gilly waren die Entwickler des multimodalen Therapiekonzeptes, das seit den 80er Jahren bis heute immer mehr an Bedeutung gewann. In Deutschland wurde die Behandlung 1995 zum ersten Mal in Hannover durchgeführt. Inzwischen wurde zytoreduktive Chirurgie Therapiestandard für ausgewählte Patienten in die S3-Leitlinie für das kolorektale Karzinom aufgenommen. Seit dieser Entwicklung gibt es Hoffnung auf Heilung für einige Patienten, die an einer kolorektalen Peritonealkarzinose leiden.

1.2.5 Zytoreduktive Chirurgie (CRS)

Grundlage dieser neuen therapeutischen Herangehensweise bildet die zytoreduktive Chirurgie der peritonealen Herde. Dabei wird versucht, möglichst alle makroskopisch befallenen Areale des Peritoneums mittels viszeraler und parietaler Peritonektomie und je nach Befund multiviszeraler Organresektion vollständig zu entfernen. [37] Das Resektionsausmaß wird durch die Tumorentität und die intraoperativ vorgefundene Ausdehnung definiert. Der Operateur bestimmt dieses aufgrund seiner klinischen Einschätzung während der chirurgischen Exploration, wobei ihm zuvor erhobene Scores wie der PCI oder der PPSD als Orientierung dienen können. Ein standardisiertes Verfahren für diese anspruchsvolle mehrstündige Operation und die Durchführung in einem onkologischen Zentrum sind elementar, um Morbidität und Mortalität gering zu halten. In jedem Fall erfordert sie eine besondere viszeralkirurgische und onkologische Expertise [38].

1.2.6 Operationsablauf

Das operative Vorgehen geht auf Sugarbaker zurück, der dieses 1995 im Washington Cancer Institut etablierte [36]. In Steinschnittlage erfolgt standardmäßig eine mediane Laparotomie, vom Xiphoid zur Symphyse. Nach kompletter Adhäsiolyse des Darmes und anschließender Omentektomie ist eine sorgfältige Exploration aller vier Quadranten des Bauchraums möglich [39]. Der Peritonealkarzinoseindex und seine klinischen Erfahrungswerte dienen den Chirurgen als Werkzeuge zur Einschätzung des Tumorbefalls. Auf deren Grundlage wird daraufhin eine Entscheidung über das weitere Vorgehen getroffen. Sollte sich die Indikation zur kurativen zytoreduktiven Operation bestätigen, stellt die Entfernung aller Karzinoseherde in Bauchfell und Bauchhöhle das oberste Operationsziel dar. Je nach Tumorausdehnung reichen die Resektionen nach der Peritonektomie von kleinen Darmeingriffen über Organteil- bis zur Totalentfernung von Magen, Gallenblase, Dünn-, Dickdarm, Rektum oder Milz [40]. Dementsprechend reicht das Spektrum von z.B. Hemikolektomie rechts mit Omentektomie und parietale Peritonektomie im rechten Unterbauch bis hin zur kompletten parietalen Peritonektomie mit multiviszeralen Resektionen inkl. tiefer anteriorer Rektumresektion. Letztere kann gerade beim voroperierten Patienten dazu führen, dass die Eingriffe teilweise bis zu zwölf Stunden dauern können. Der Eingriff soll nur dann erfolgen, wenn eine komplette makroskopische Zytoreduktion erreicht werden kann.

1.2.7 Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)

Schon in historischen Werken wird eine intraperitoneale Medikamentengabe beschrieben. Christopher Warrick benutzte schon 1740 „Bristol water und Claret red wine“ für eine Art Peritonealdialyse [41]. Bei der HIPEC wird die Peritonealhöhle über mehrere Zu- und Abläufe mit einer 41°C heißen Chemotherapielösung für einen Zeitraum von einer bis eineinhalb Stunden gespült. [37] Rationale dieser Therapie ist die Entfernung aller mikroskopisch verbliebenen Tumorzellen. [42] Es gibt keine Standardisierung bezüglich der eingesetzten Substanzen, weshalb die Zytostatika je nach technischen Bedingungen und chirurgischem Team der jeweiligen Kliniken variieren. Am häufigsten werden aber Mitomycin C und Platinverbindungen wie Cis- und Oxaliplatin angewendet [43]. Durch die lokale Applikation der Arznei im Bauchraum und die hohe Temperatur der Substanzen können viel höhere Wirkkonzentrationen im Gewebe erreicht werden als durch systemische Chemotherapie. Laut Königsreiner et al. (2011) [21] ist der zytotoxische Effekt von Mitomycin C bei 42° C - verglichen mit normaler Körpertemperatur - ca. 40-fach erhöht. Grundsätzlich existieren zwei Methoden zum Einbringen der Lösung ins Abdomen, nämlich die offene und geschlossene (Coliseum) Technik. Obwohl sich keine relevanten Unterschiede in der Hämodynamik und eine gleiche Morbidität und Mortalität für beide zeigten, eignet sich das geschlossene Verfahren besonders für schwache Patienten besser, da es eine größere Stabilität ihres Zustandes gewährleisten kann [44].

Patientenselektion

CRS und HIPEC stellt die einzige kurative Möglichkeit für alle an Peritonealkarzinose Erkrankten dar und führt bei ausgewählten Patienten nicht selten zur Heilung der früher als tödlich angesehene Diagnose. Um den Erfolg des multimodalen Therapiekonzeptes zu sichern, müssen die Patienten, die dafür in Frage kommen, sehr sorgfältig ausgewählt werden. Die aufwändige Prozedur verlangt sowohl dem Patienten als auch dem Arzt große Anstrengungen ab. Ein multidisziplinäres Tumorboard sollte bei jedem Patienten individuell über die Risiken und Vorteile beraten und eruieren, ob die körperlichen Strapazen, die für ihn entstehen, im Verhältnis zu einem möglichen Therapieergebnis verantwortbar sind. Dabei haben sowohl patientenbezogene Faktoren, wie Alter, Allgemein- und Ernährungszustand als auch Variablen im Zusammenhang mit der Operation, wie der PCI, die vom Tumor befallenen Organe, Tumorhistologie und Erfahrung des Chirurgen Einfluss auf Morbidität und Mortalität. [45] Am meisten profitieren Patienten in gutem Zustand mit begrenztem Tumorbefall, bei denen eine komplette Entfernung der peritonealen Herde möglich erscheint, von der Therapie. [46] PCI und PDSSD sind zwei wichtige Hilfsmittel zur Einschätzung der Ausdehnung des Tumorbefalls, die zusätzlich zur Patientenauswahl herangezogen werden. So gilt beispielsweise ein PCI über 15 als relative Kontraindikation und der Befall des unteren Ileums als negativ prognostischer Faktor für die Behandlung [47].

1.3 Forschungsvorhaben

In der vorliegenden Arbeit werden die Therapiemöglichkeiten der peritonealen Metastasierung, ausgehend vom kolorektalen Karzinom, genauer untersucht. Im Zentrum dieser Arbeit steht der Erfolg von CRS und HIPEC in Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten. Zusätzlich werden weitere Einflussfaktoren auf Entstehung und Prognose der Bauchfellmetastasen beleuchtet. Aufgrund der schlechten Visualisierbarkeit des Behandlungsfortschritts durch CT- oder MRT-Aufnahmen [48] und angesichts des fatalen Krankheitsverlaufes [49] war der Erfolg der kurativen Herangehensweise für den isolierten Bauchfellbefall erst Gegenstand weniger Studien [42].

Obwohl HIPEC und zytoreduktive Chirurgie in einigen Zentren weltweit mit geringer Mortalität und akzeptablerer Morbidität durchgeführt werden, [50] stößt diese Therapie noch nicht auf vollständige Akzeptanz im onkologischen Sektor [51]. Das liegt darin begründet, dass ihr Erfolg noch nicht ausreichend in qualitativ hochwertigen prospektiven randomisierten Studien erforscht wurde [52]. Die wenigen Veröffentlichungen zum Erfolg von HIPEC und CRS beschrieben, dass ein medianes Gesamtüberleben von mindestens 22 Monaten erreicht werden konnte. Gute Überlebensdaten, die in einzelnen Zentren erhoben wurden, wiesen durch die Selektionsbias zwangsläufig eine eingeschränkte Gültigkeit auf. Es gibt beinahe keine populations-basierten Studien, die das Outcome aller Patienten mit Darmkrebs und Peritonealkarzinose innerhalb einer bestimmten Region analysieren. Eine

Ausnahme stellt die Niederländer Forschungsgruppe von Razenberg et al. (2015) dar, die im Jahr 2015 erste Daten zu Patienten mit synchronen peritonealen Metastasen veröffentlichte. Sie fand heraus, dass etwa 10% der Betroffenen in den Niederlanden HIPEC und CRS erhalten konnten und bei ihnen ein medianes Überleben von 32,2 Monaten erreicht wurde [53]. Verglichen mit den Daten von Verwaal et al. (2003) in der Studie “Randomized trial of cytoreduction” zeigte sich ein um 10 Monate verlängertes Überleben [25].

In der vorliegenden Studie sollen alle verfügbaren Daten in Ostbayern ausgewertet werden. Das gut funktionierende Krebsregister des Tumorzentrums Regensburg, welches reguläre Updates mit den Followupdaten durchführt, garantiert eine großangelegte Erfassung der Patienten mit kolorektalem Karzinom und Peritonealkarzinose. Zusätzlich befindet sich das größte zertifizierte Zentrum für maligne peritoneale Neoplasien hier in Regensburg. Für Lebermetastasen wurden bereits ähnliche Analysen angestellt, deren Ergebnisse neue klinische Wege in der Behandlung ebneten. Nach diesem Vorbild soll die aktuelle Studie dazu beitragen, dass für die Peritonealkarzinose Möglichkeiten gefunden werden, das Leben der Patienten zu verlängern und zu verbessern.

Therapie und Prognose der kolorektalen Peritonealkarzinose im Kollektiv des Tumorzentrums Regensburg von 2004-2014 stellten den Hauptfokus der vorliegenden Arbeit dar. Die Überlebensunterschiede der Patienten nach den unterschiedlichen Therapien - Chemotherapie, Operation und insbesondere zytoreduktiver Chirurgie mit HIPEC oder eine Kombination aus mehreren Behandlungen – sollten herausgestellt werden. Dazu diente eine retrospektive Kohortenstudie, deren Grundgesamtheit aus allen Patienten mit Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms der UICC-Stadien I bis IV und Wohnort in der Oberpfalz oder Niederbayern bestand, die in der Datenbank des Tumorzentrums Regensburg erfasst wurden. Mit Hilfe von Kaplan-Meier-Analysen wurden die einzelnen Therapien in Bezug auf die Überlebenszeit der Patienten untersucht und verglichen. Um eine ungleiche Verteilung verschiedener Einflussvariablen, die zusätzlich auf das Überleben wirkten, auszugleichen, wurde zusätzlich eine multivariable Regressionsanalyse durchgeführt. Neben dem Einfluss der verschiedenen Therapien auf das Überleben konnten typische Charakteristika der Patienten eruiert werden, die eine Peritonealkarzinose entwickelten, was Rückschlüsse auf Einflussvariablen zuließ.

2 Material und Methoden

2.1 Studienart

Vorrangiges Ziel der statistischen Analyse war es, die Effekte von zytoreduktiver Therapie in Kombination mit Hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie in Bezug auf das Überleben bei Patienten mit einer kolorektalen Peritonealkarzinose zu eruieren. Dazu wurde eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt, deren Grundlage klinische Daten aus dem bevölkerungsbezogenen Krebsregister des Tumorzentrums Regensburg bildeten. Insgesamt bestand das Ausgangskollektiv aus 16225 Patienten, die in den Jahren zwischen 2004 und 2014 in Oberpfalz und Niederbayern mit kolorektalen malignen Neoplasien diagnostiziert wurden. Im Sinne der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki [54] und in Übereinstimmung mit dem Gesetz über das bevölkerungsbezogene Krebsregister Bayerns (BayKRG) [55] waren alle Daten und Informationen zu personenbezogenen Daten des Patienten anonymisiert, weshalb deren Einwilligungserklärung nicht erforderlich war.

2.2 Datenerhebung durch das Krebsregister des Tumorzentrums Regensburg

Das Tumorzentrum Regensburg wurde 1991 als Krebsregister gegründet. Dort wurden seither die Behandlungsdaten aller Patienten zusammengeführt, die in der Oberpfalz und in Niederbayern mit einem Karzinom diagnostiziert wurden und mit der Weitergabe ihrer Daten einverstanden waren. Dabei wurden neben Stammdaten und Diagnosen auch durchgeführte Therapien und der Krankheitsverlauf erfasst. Ungefähr 2,1 Millionen Einwohner leben in dem geographischen Bereich, Regierungsbezirk Oberpfalz und Niederbayern, welcher durch das Krebsregister abgedeckt wurde. Das Tumorzentrum Regensburg arbeitet gemeinsam mit 53 regionalen Krankenhäuser, über 1000 niedergelassenen Ärzten und dem Universitätsklinikum. Durch die gute Zusammenarbeit wurde eine flächendeckende, bevölkerungsbezogene und weitgehend lückenlose Dokumentation erreicht, die medizinische Informationen von der Diagnose bis zum Tod der Krebspatienten enthielt. Alle behandelnden Ärzte und Pathologen gaben die medizinischen Daten ihrer Patienten zu Diagnose, Therapie und Follow-up an das Register weiter.. Ausgebildete Dokumentare werteten die erhaltenen Dokumente aus, verarbeiteten diese und pflegten sie in eine zentrale Datenbank ein. Mithilfe der Totenscheine, die dem Tumorzentrum vom Gesundheitsamt weitergegeben wurden und den Informationen über den Wohnort des Patienten laut Einwohnermeldeamt, wurden Lebensstatus und Sterbedatum der Patienten ermittelt. In Einklang mit dem Gesetz über das bevölkerungsbezogene Krebsregister Bayern [55] wurden die Daten gespeichert und verwaltet. Schätzungen des Robert-Koch-Institutes zufolge wurden über 90% der Krebserkrankungen im Register des Tumorzentrums Regensburg aufgezeichnet. Durch diese äußerst umfangreiche Datenerhebung konnte die Gefahr einer Stichprobenverzerrung minimiert werden.

2.3 Grundgesamtheit dieser Studie

Die Studie umfasste insgesamt 16225 Patienten, die im Zeitraum von 2004 bis 2014 in der Oberpfalz oder in Niederbayern mit bösartigen Neubildungen des Kolorektums diagnostiziert wurden. Dabei wurden die Patienten aus der Stadt und dem Landkreis Landshut nicht berücksichtigt. Einbezogen wurden alle Tumoren, die nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) mit dem Code C18 (Bösartige Neubildung des Kolons), C19 (Bösartige Neubildung des rektosigmoidalen Übergangs), oder C20 (Bösartige Neubildung des Rektums) bezeichnet wurden [56]. Zunächst wurden Patienten mit Primärtumoren anderer Histologie als Adenokarzinom (d.h. Sarkome, Lymphome und maligne Melanome, Plattenepithelkarzinome und kleinzellige Tumoren) ausgeschlossen. Folglich enthielt das Auswertekollektiv alle Frauen und Männer mit vollständig dokumentiertem und bestätigtem kolorektalen Karzinom aus der Grundgesamtheit.

2.3.1 Kollektiv der Peritonealkarzinose: Analysegruppe

Für die statistischen Betrachtungen des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von verschiedenen Therapien wurde das Kollektiv aller Patienten betrachtet, die bis zum 30. Juni 2015 syn- oder metachrone Metastasen im Bauchfell entwickelten (medianer Follow-up: 59,8 Monate). Auch in dieser Gruppe war die vollständig dokumentierte Krankengeschichte Grundvoraussetzung für den Einschluss. In einer Datennacherhebung in den Räumen des Tumorzentrums Regensburg, wurden dafür alle Arztbriefe und medizinischen Unterlagen von Patienten, die Hinweise auf eine Peritonealkarzinose enthielten, nachrecherchiert und fehlende Informationen ergänzt.

2.3.2 Effekte der verschiedenen Therapien

Für die Erfolge der verschiedenen Therapien wurden nur die Patienten mit synchronen und metachronen isolierten Bauchfellmetastasen in die Auswertung einbezogen. Nach Ausschluss der innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnose Verstorbenen wurden hierfür fünf Therapiegruppen gebildet: 1) zytoreduktive Operation (CRS) und anschließende hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC), 2) Kombination aus Operation und Chemotherapie, 3) nur Chemotherapie, 4) alleinige Operation und 5) best supportive care.

2.3.3 Statistische Analysen

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung angegeben, wohingegen kategoriale Daten in absoluten und relativen Häufigkeiten ausgedrückt wurden. Beim Vergleich der Patientencharakteristika wurde der t-Test für kontinuierliche bzw. der Chi-Quadrat-Test für kategoriale Daten angewendet. Für die Berechnung des Anteils der Patienten mit Peritonealkarzinose an der Gruppe aller mit kolorektalem Karzinom wurde mithilfe der Kaplan-Meier-

Methode die kumulative Rate – zusätzlich zu dem prozentualen Anteil - berechnet. Zur Identifizierung von Faktoren, die mit der Behandlung durch CRS + HIPEC korrelierten, diente eine multivariable Analyse mit binärer logistischer Regression. Die geschätzte Odds-Ratio zeigte das relative Risiko, d.h. die Wahrscheinlichkeit, mit der Kombination aus CRS und HIPEC behandelt zu werden vs. eine andere Therapie zu erhalten, in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussgrößen. Kategorien mit der Odds-Ratio = 1.0 wurden hierfür als Referenz definiert. Auf der Grundlage von Lebensstatus, Todeszeitpunkt und letztem Follow-up der Patienten wurde das Gesamtüberleben abgeschätzt. Dazu wurden die erforderlichen Informationen aus den Krankenakten, Todesbescheinigungen und Melderegistern ermittelt. Das Gesamtüberleben wurde ausgehend vom Datum der Diagnose der Peritonealkarzinose bis zum Todesdatum, letzten Follow-up oder Cut-off-Datum berechnet, wobei das Ereignis, das zuerst stattfand, verwendet wurde. Die Zeit des Follow-ups und die Überlebenszeit wurden rechts zensiert, wobei der 30. Juni 2015 als Cut-off-Datum definiert wurde. So ergab sich bei der Berechnung nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode eine mediane Follow-up-Zeit von 53,8 Monaten (Mittelwert 56,9) bei den Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose. Für die Grenze zwischen syn- und metachronen Metastasen wurde ein Abstand von 3 Monaten zur Primärdiagnose festgesetzt. Alle gleichzeitig mit der Primärdiagnose und vor dieser Grenze detektierten Metastasen galten als syn-, alle später diagnostizierten als metachron. Das Gesamtüberleben in den fünf verschiedenen Therapiegruppen und den anderen Untergruppen wurde mit der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert. Unterschiede im Überleben wurden mit dem zweiseitigen Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz getestet. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt. Eine multivariable Regressionsanalyse mithilfe des Cox-Modells (Cox proportional hazard model) diente dazu, den Einfluss weiterer Variablen auf das Gesamtüberleben zu identifizieren. Die Hazard- Ratio (HR) wurde für CRS und HIPEC und für die anderen drei verschiedenen Therapien kalkuliert und mit der Referenzkategorie Best supportive care verglichen. Anschließend wurde sie für die Variablen Geschlecht, Alter des Patienten und Diagnosejahr, Zeitpunkt der Peritonealkarzinose, Tumorlokalisation und Morphologie, Grading, T- und N-Stadium des Primärtumors angepasst. Auch bei diesen Betrachtungen zeigte ein zweiseitiger Log-Rank-Test mit einem p-Wert von 0,05 die statistische Signifikanz an. Hazard-Ratios und die entsprechenden Konfidenzintervalle von 95% wurden berechnet und als statistisch signifikant angesehen, wenn das Konfidenzintervall den Wert 1,0 nicht enthielt. Alle Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics, version 23.0 durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Umfang des Gesamtkollektivs der Patienten mit kolorektalem Karzinom, regionale Verteilung und Diagnosezeitpunkt

Zunächst wurde das Gesamt- und Auswertekollektivs dezidiert beschrieben. Die vorliegende Arbeit umfasste als Grundkollektiv insgesamt 16225 Patienten mit Erstdiagnose einer malignen Neubildung des Kolorektrums in den Jahren 2004 bis 2014 und Wohnort in der Oberpfalz oder in Niederbayern, die in der Datenbank des Tumorzentrums Regensburg erfasst wurden. Dazu zählten alle Tumoren, die nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) mit dem Code C18 (Bösartige Neubildung des Kolons), C19 (Bösartige Neubildung des rektosigmoidalen Übergangs) oder C20 (Bösartige Neubildung des Rektums) bezeichnet wurden [56]. Im betrachteten Zeitraum wurden jährlich zwischen 1540 (2011) und 1679 (2006) derartige Diagnosen gestellt. Somit blieb die Anzahl der entdeckten Neubildungen (C18 und C19/C20) mit einer Schwankungsbreite von 4,1% relativ konstant, wie auch aus Abbildung 2 hervorging.

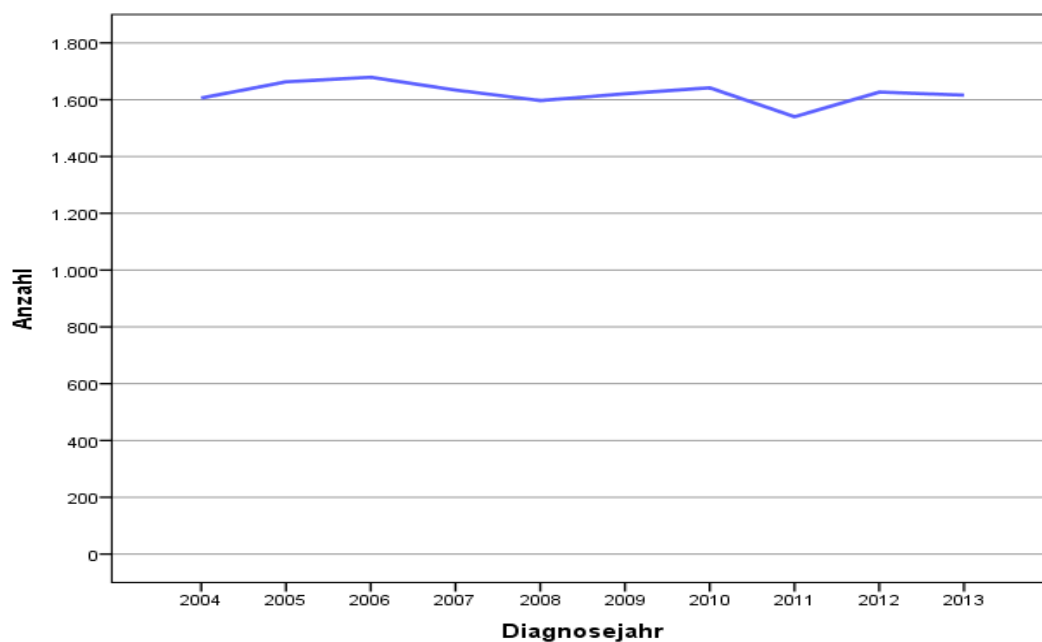


Abb. 2: Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen mit bösartiger Neubildung im Kolorektum in Oberpfalz und Niederbayern 2004-2014

In der regionalen Verteilung zeigte sich ein geringer Unterschied in der Häufigkeit der Darmkrebs-Diagnosen. Während der betrachteten Zeitspanne wurden in Niederbayern etwas weniger kolorektale Karzinome (46%) als im Regierungsbezirk Oberpfalz (54%) diagnostiziert. Dieser Unterschied war darauf zurückzuführen, dass Stadt und Landkreis Landshut nicht zum Einzugsgebiet des Registers gehörten. Auch unterteilt nach Jahren bestätigte sich dieser Überhang an erfassten Erkrankungen in

der Oberpfalz, wobei sich geringe Schwankungen um etwa 8,2% herausstellten. Im Jahr 2011 ergab sich mit 11,4% die stärkste Differenz zwischen den beiden Gebieten, während 2013 der geringste Wert, nur 3,2% weniger Patienten aus Niederbayern, registriert wurden (Tab. 1).

Tab. 1: Zeitpunkt der Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms aller Patienten, die im Zeitraum von 2004 bis 2013 diagnostiziert wurden, getrennt dargestellt nach Regierungsbezirk

| Diagnosejahr | Regierungsbezirk | | | | | |
|--------------|------------------|---------|-----------|---------|--------|---------|
| | Niederbayern | | Oberpfalz | | Gesamt | |
| | Anzahl | Zeilen% | Anzahl | Zeilen% | Anzahl | Zeilen% |
| 2004 | 741 | 46,1% | 865 | 53,9% | 1606 | 100,0% |
| 2005 | 753 | 45,3% | 910 | 54,7% | 1663 | 100,0% |
| 2006 | 747 | 44,5% | 932 | 55,5% | 1679 | 100,0% |
| 2007 | 730 | 44,7% | 904 | 55,3% | 1634 | 100,0% |
| 2008 | 733 | 45,9% | 864 | 54,1% | 1597 | 100,0% |
| 2009 | 753 | 46,5% | 868 | 53,5% | 1621 | 100,0% |
| 2010 | 778 | 47,4% | 864 | 52,6% | 1642 | 100,0% |
| 2011 | 682 | 44,3% | 858 | 55,7% | 1540 | 100,0% |
| 2012 | 766 | 47,1% | 861 | 52,9% | 1627 | 100,0% |
| 2013 | 782 | 48,4% | 834 | 51,6% | 1616 | 100,0% |
| Gesamt | 7465 | 46,0% | 8760 | 54,0% | 16225 | 100,0% |

3.2 Ein- und Ausschlüsse im Grundkollektiv

Aus dem Gesamtkollektiv der 16225 Patienten wurden zunächst 21 (0,12%) mit nicht epithelialen Neubildungen des Kolorektums (Sarkome, Lymphome, maligne Melanome) und 19 (0,12%) mit anderen epithelialen Karzinomtypen (Plattenepithel- und kleinzellige Karzinome) ausgeschlossen (Abb. 3). Die übriggebliebene Gruppe setzte sich histologisch aus 15913 (98,1%) Adenokarzinomen und 272 (1,7%) neuroendokrinen Karzinomen zusammen. Von diesen 16185 histologisch eingeschlossenen Patienten lagen bei 2535 (15,7%) nur pathologische Befunde vor, während die klinischen Angaben dazu fehlten, so dass diese auch nicht in die statistischen Betrachtungen eingingen. So blieben für die weitere statistische Auswertung 13650 (84,3%) Patienten mit vollständigen klinischen Unterlagen und histologisch gesichertem kolorektalen Tumor.

* diagnostiziert im Zeitraum zwischen 2004-2013 und dokumentiert am Tumorzentrum Regensburg

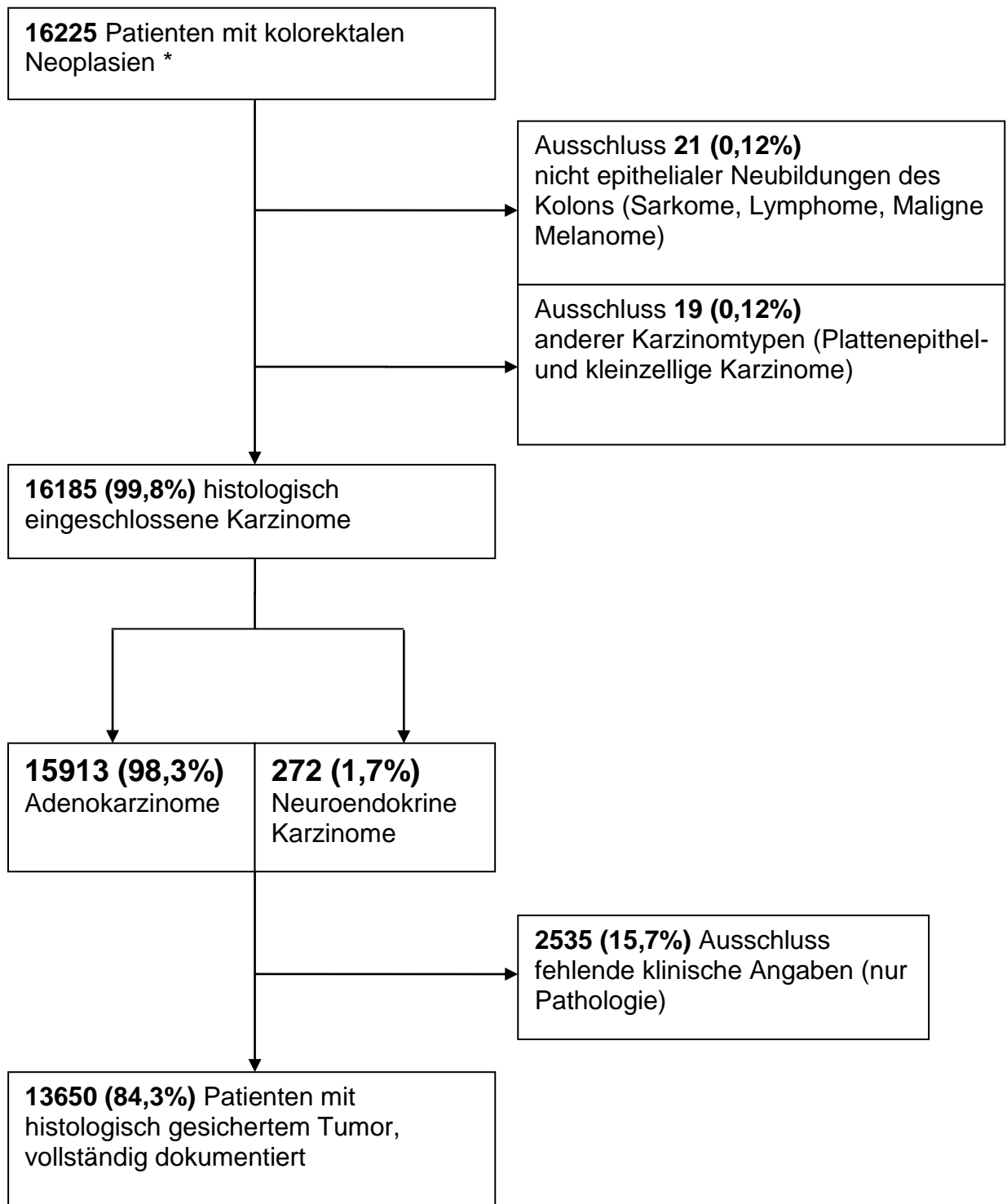


Abb. 3: Übersicht: Zustandekommen des Auswertekollektivs für das kolorektale Karzinom

3.3 Charakteristika des Gesamtkollektivs mit Diagnose Darmkrebs

3.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

Das Patientengut mit kolorektalem Karzinom setzte sich aus 5546 (40,6%) Frauen und 8104 Männern (59,4%) zusammen (Tab. 2).

Das Diagnosealter betrug im Mittel 69,5 Jahre, wobei die Männer im Durchschnitt 2,9 Jahre früher (im Alter von 68,3 Jahren) erkrankten als die Frauen. Für alle Patientinnen und Patienten zusammen zeigte sich eine enorme Spannweite, von 10,8 Jahren als frühester Diagnosezeitpunkt bis zum spätesten mit 100,2 Jahren.

Tab. 2: Diagnosealter der Patienten mit Darmkrebs, registriert am Tumorzentrum Regensburg im Zeitraum von 2004 bis 2014, getrennt dargestellt nach Geschlecht

| | | Diagnosealter | | | | | | |
|------------|--------|---------------|-------------|---------|---------|--------|------------|--------------------|
| | | Anzahl der | | Minimum | Maximum | Median | Mittelwert | Standardabweichung |
| | | Anzahl | Spalten (%) | | | | | |
| Geschlecht | M | 8104 | 59,4% | 10,8 | 97,1 | 69,6 | 68,3 | 11,2 |
| | W | 5546 | 40,6% | 11,8 | 100,2 | 73,1 | 71,2 | 12,4 |
| | Gesamt | 13650 | 100,0% | 10,8 | 100,2 | 70,9 | 69,5 | 11,8 |

3.3.2 Lokalisation des Tumors nach ICD-10 und Geschlecht

Etwa zwei Drittel der Tumoren wurden im Kolon (61,8%) und gut ein Drittel (34,7%) im Rektum detektiert. Einen verhältnismäßig kleinen Anteil (3,5%) machten die Karzinome im rektosigmoidalen Übergang aus, wie in Abbildung 4 dargestellt ist.

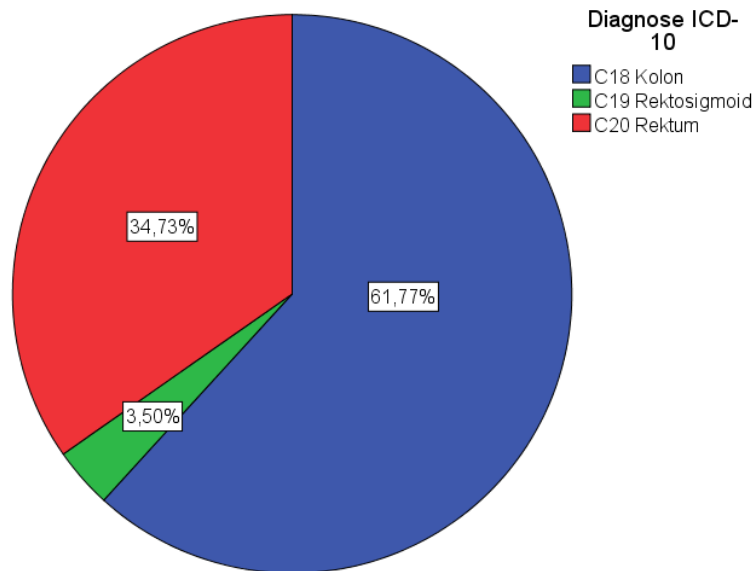


Abb. 4: Verteilung der Lokalisation des Primärtumors nach ICD-10 der 13650 Patienten im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg (2004 und 2014)

Bei der gleichzeitigen Betrachtung von Lokalisation des Tumors und Geschlecht der Patienten ließen sich bereits Zusammenhänge erkennen (Tab. 3). So trat das Karzinom bei den Frauen (66,5%) im Vergleich zu den Männern (58,6%) fast um 8 Prozentpunkte häufiger im Kolon auf. Dagegen fanden sich fast ein Viertel mehr im Rektum gelegene Tumoren bei den männlichen Patienten (37,9%). Die Lokalisation im Rektosigmoid kam bei beiden Geschlechtern beinahe gleich häufig (3,6% bei den Männern und 3,4% bei den Frauen) vor.

Tab. 3: Lokalisation des Kolorektalen Karzinoms der Patienten, die zwischen 2004 und 2014 am Tumorzentrum Regensburg registriert wurden, nach ICD-10 und Geschlecht

| | | Diagnose nach ICD-10 | | | | | | | Gesamt |
|------------|---|----------------------|------------------|------------|------|------|-------|-------|--------|
| | | C18 Kolon | C19 Rektosigmoid | C20 Rektum | | | | | |
| Geschlecht | M | 4746 | 58,6% | 288 | 3,6% | 3070 | 37,9% | 8104 | 100,0% |
| | W | 3686 | 66,5% | 190 | 3,4% | 1670 | 30,1% | 5546 | 100,0% |
| Gesamt | | 8432 | 61,8% | 478 | 3,5% | 4740 | 34,7% | 13650 | 100,0% |

Differenzierte Darstellung der betroffenen Darmabschnitte

Innerhalb der im Kolon lokalisierten Tumoren fanden sich die meisten im Sigma (22,2% bezogen auf Kolorektum) gefolgt von der Lokalisation im Kolon ascendens (10,5%) und im Zökum (10,2%). Kolon transversum (5,2%) und Flexura hepatica mit 4,2% stellten weitere nicht selten betroffene Darmabschnitte dar. Die rektalen Karzinome wurden nicht einzeln unterteilt, so dass nur der Gesamtanteil von 34,7% in Abbildung 5 aufgeführt ist.

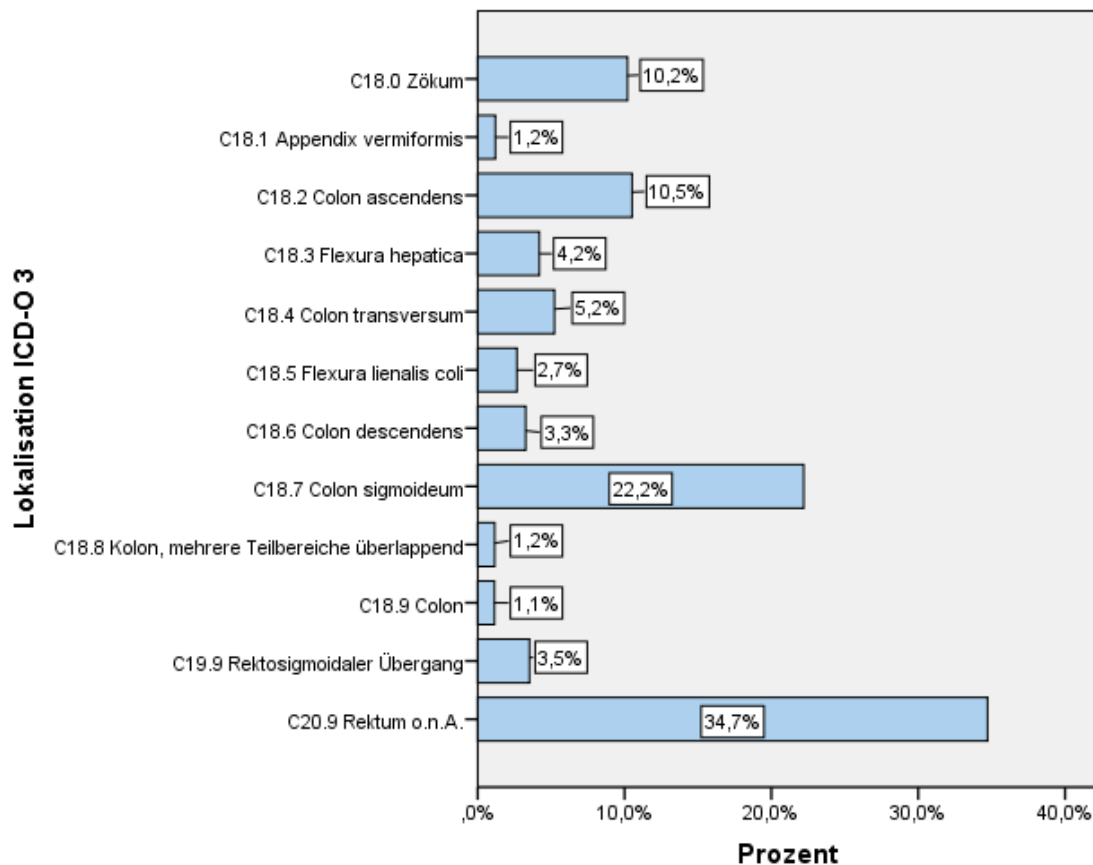


Abb. 5: Differenzierte Darstellung der betroffenen Darmabschnitte in der Patientengruppe von 13650 mit kolorektalem Karzinom im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg (2004-2014)

Für die weiteren Betrachtungen wurde aus der verhältnismäßig kleinen Patientenzahl mit Tumoren im rektosigmoidalen Übergang (3,5%) und den Erkrankten mit rektalen Karzinomen (34,7%) eine größere Gruppe gebildet. Diese wurde im Folgenden mit dem Titel C19/C20 Rektum/Rektosigmoid bezeichnet.

3.3.3 UICC-Stadien des kolorektalen Karzinoms im betrachteten Patientengut

Die Stadienverteilung nach der Internationalen Vereinigung gegen Krebs [57] im betrachteten Kollektiv wurde in Tabelle 4 veranschaulicht.

Insgesamt (C18, C19 und C20 zusammengenommen) waren alle vier pathologischen Stadien in etwa gleich häufig vertreten. So schwankte der prozentuale Anteil der Tumoren nur gering, von minimal 18,2% in Stadiengruppe I bis 21,6% in Stadium II. Die fast genau gleich starken Gruppen III (20,4%) und IV (20,9%) und eine weitere ohne Angaben (18,9%) lagen dazwischen.

Tab. 4: Stadienverteilung nach Tumorlokalisation im Patientenkollektiv mit kolorektalem Karzinom

| | | Diagnose ICD-10 | | | | | |
|-----------------------|--------|-----------------|-------------|-------------------------------|-------------|--------|-------------|
| | | C18 Kolon | | C19/20 Rektum/Rektosigmoid | | Gesamt | |
| | | Anzahl | Spalten (%) | Anzahl | Spalten (%) | Anzahl | Spalten (%) |
| | | | | | | | |
| Stadiengruppe UICC | I | 1318 | 15,6% | 1167 | 22,4% | 2485 | 18,2% |
| | II | 2009 | 23,8% | 943 | 18,1% | 2952 | 21,6% |
| | III | 1712 | 20,3% | 1067 | 20,4% | 2779 | 20,4% |
| | IV | 1833 | 21,7% | 1018 | 19,5% | 2851 | 20,9% |
| | x/k.A. | 1560 | 18,5% | 1023 | 19,6% | 2583 | 18,9% |
| Gesamt | | 8432 | 100,0% | 5218 | 100,0% | 13650 | 100,0% |

3.3.4 Stadienverteilung gesondert nach Tumorlokalisation

In Abbildung 6 ist die Stadienverteilung der Tumoren im Kolon und im Rektum/Rektosigmoid getrennt dargestellt. Die Stadienzuordnung der Patienten mit der Diagnose C18 unterschied sich bei fortgeschrittenen Tumoren (UICC III und IV) nicht wesentlich von der mit den C19/20 Tumoren. Die einzige bemerkenswerte Abweichung konnte in Bezug auf die Stadiengruppen I und II festgestellt werden. In der Gruppe mit der Diagnose C18 Kolon befanden sich mehr Patienten im pathologischen Stadium UICC II (23,8% vs. 18,1%), während in der Gruppe C19/20 Rektum/Rektosigmoid (die im Folgenden zusammengefasst werden) deutlich mehr im Stadium I (22,4% vs. 15,6%) vorhanden waren. Dieses niedrigere postoperative Stadium in der Gruppe Rektum/Rektosigmoid erklärt sich durch die neoadjuvante Vorbehandlung, die auch in den Leitlinien empfohlen wird, und das daraus resultierende Downstaging der Patienten. Alle anderen Stadien waren in beiden Gruppen in etwa gleich häufig zu finden.

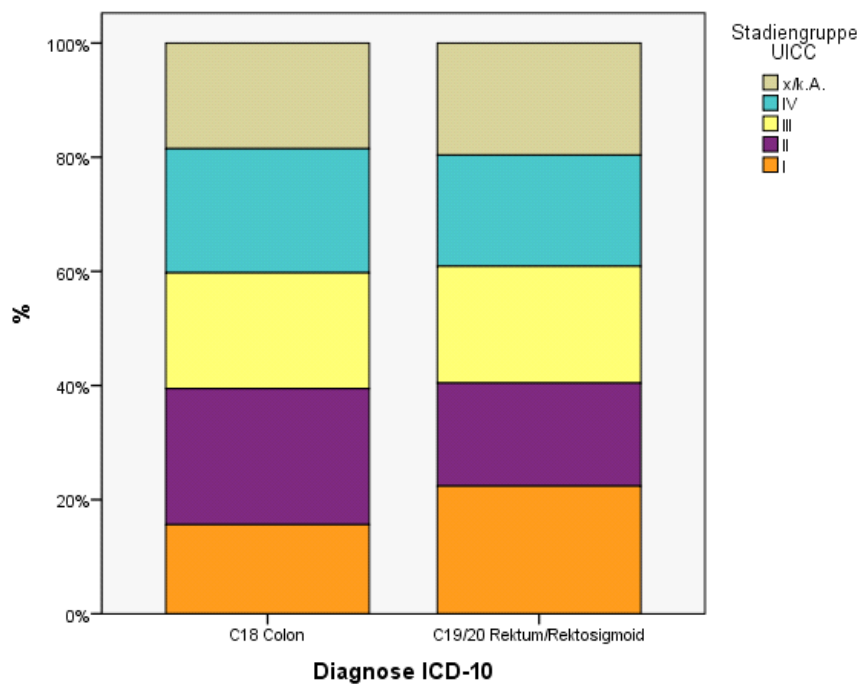


Abb. 6: Stadienverteilung nach Lokalisation in der Patientengruppe (n= 13650) mit kolorektalem Karzinom (zwischen 2004 und 2014)

3.4 Patientengruppe mit Bauchfellkarzinose; Auswertekollektiv der statistischen Analyse

Im Vordergrund dieser Arbeit standen Behandlungsoptionen und Prognose der Peritonealkarzinose, weshalb die Patientengruppe im folgenden Kapitel genauer betrachtet wurde, die vom Darmkrebs ausgehend, Metastasen im Bauchfell entwickelte. Das Zustandekommen dieses kleineren Auswertekollektivs wurde mithilfe einer Flowchart (Abb. 8) veranschaulicht.

3.5 Ein- und Ausschlüsse im Patientenkollektiv mit Peritonealkarzinose

Von insgesamt 13650 Patienten mit Darmkrebs fanden sich bei 703 in den Arztbriefen Hinweise auf Metastasen im Peritoneum, so dass diese Patientengruppe einen Anteil von 5,2% an der Grundgesamtheit einnahm. Vollständig dokumentierte und gesicherte Bauchfellmetastasen konnten bei 648, entsprechend einem Anteil von 4,7% der Darmkrebspatienten, nachgewiesen werden. Um die zeitliche Entwicklung miteinzubeziehen, wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode unter Berücksichtigung der Zensur durch begrenzten Follow-up und Tod eine kumulative Häufigkeit von 5,7% nach 5 Jahren geschätzt (Abb. 7).

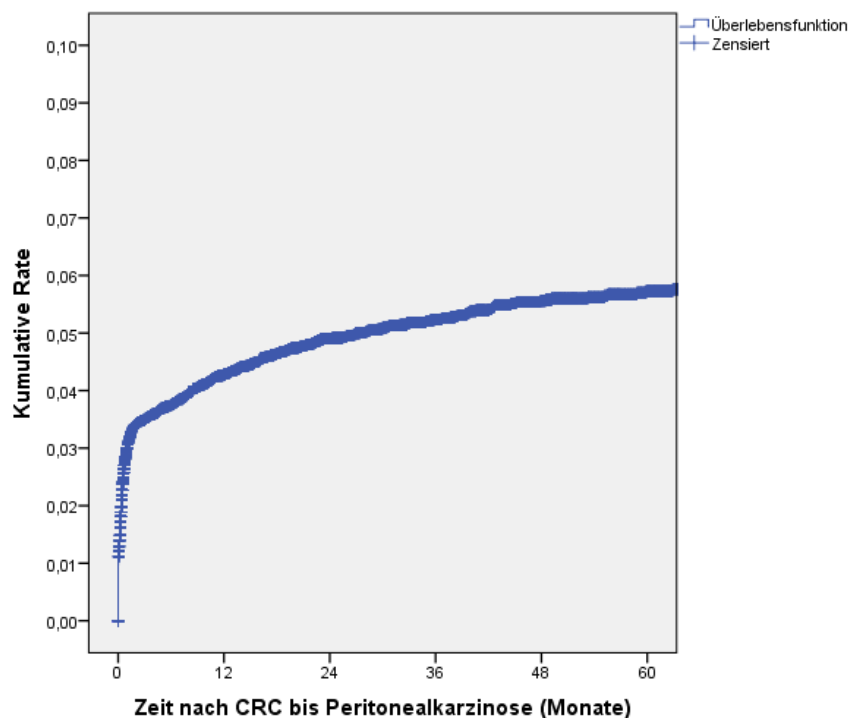


Abb. 7: Kumulative Rate der 648 Patienten mit Bauchfellkarzinose aus der Gesamtheit aller Patienten mit diagnostiziertem kolorektalem Karzinom innerhalb der Zeitspanne von fünf Jahren

Zusätzlich fanden sich bei 31 (4,4%) der Patienten nicht eindeutig bewiesene und bei 24 (3,4%) definitiv nicht vorhandene Metastasen, welche frühzeitig aus dem Auswertekollektiv herausfielen. So

blieben insgesamt 648 Patienten übrig, die eine definitiv nachgewiesene und vollständig dokumentierte Peritonealkarzinose aufwiesen.

In einer Datennacherhebung der Arztbriefe, histologischen und sonstigen medizinischen Dokumente wurde die jeweilige Methode zur Diagnose der Peritonealkarzinose bei diesen 648 Patienten herausgearbeitet. (Tab. 5). Die größte Anzahl der Metastasen in dieser Gruppe wurde histologisch gesichert (50,0%) oder intraoperativ diagnostiziert (21,3%), was in etwa als gleich zuverlässig angesehen werden konnte. Auch durch Computertomographie (19,0%), klinische Beurteilung (5,2%), Sonographie (2,5%), Zytologie (0,8%) und Magnetresonanztomographie (0,2%) nachgewiesene Tumorabsiedelungen wurden eingeschlossen. Aufgrund der recht ähnlichen Therapie des Pseudomyxoma Peritonei wurde dieser semimaligne Befund (1,1%) vorerst noch nicht von der Auswertung ausgenommen.

Tab. 5: Ein- und Ausschlüsse der Gruppe mit Peritonealkarzinose nach Diagnostik

| Methode des Nachweises der Peritonealkarzinose | Anzahl | Spalten% |
|--|--------|----------|
| Computertomographie | 123 | 19,0% |
| Histologische Bestätigung | 324 | 50,0% |
| Intraoperative Diagnose | 138 | 21,3% |
| Klinischer Befund | 34 | 5,2% |
| Magnetresonanz-tomographie | 1 | 0,2% |
| Pseudomyxoma peritonei | 7 | 1,1% |
| Sonographie | 16 | 2,5% |
| Zytologie | 5 | 0,8% |
| Gesamt | 648 | 100,0% |

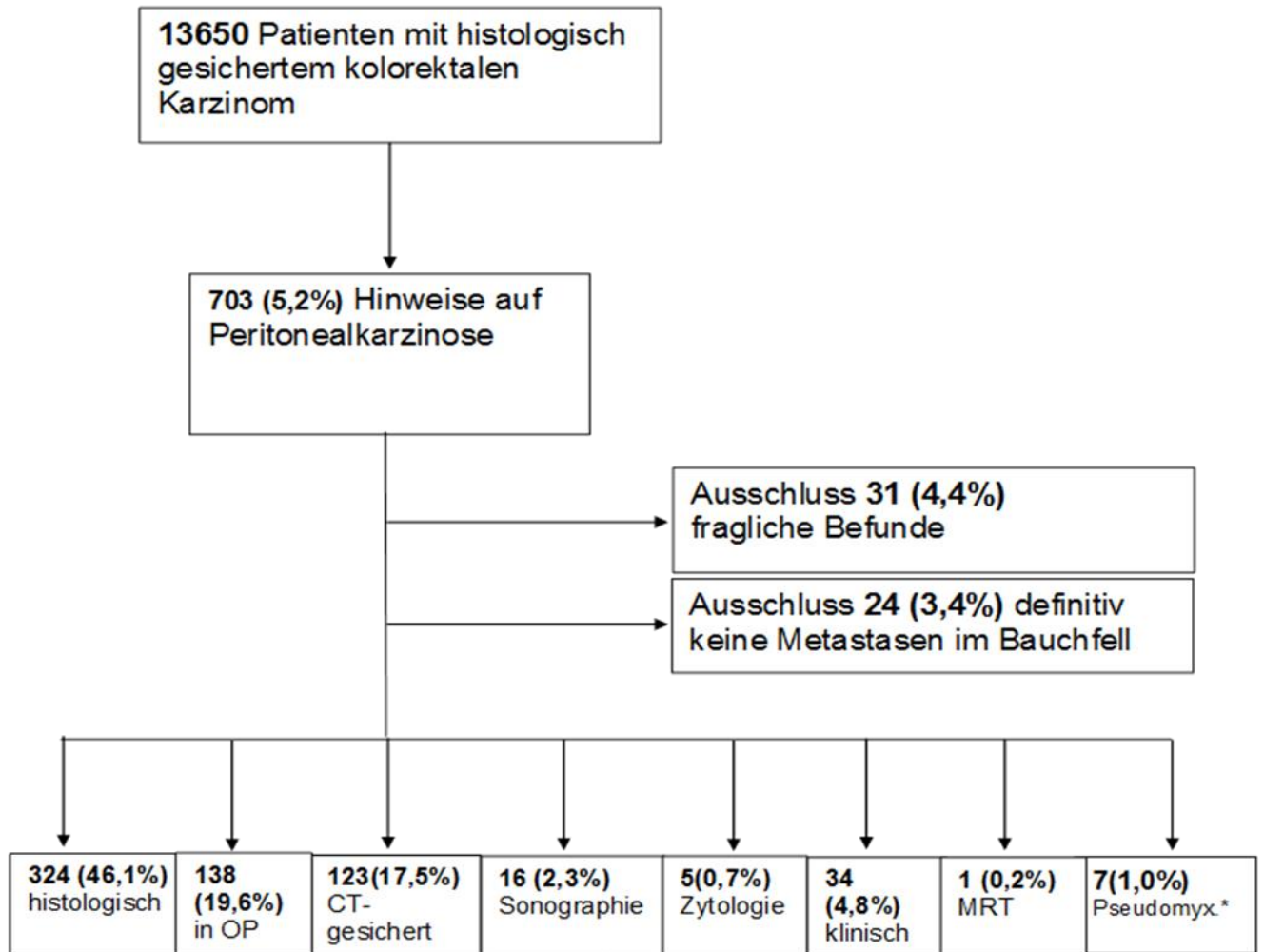


Abb. 8: Zustandekommen des Patientenkollektivs mit Peritonealkarzinose

*Pseudomyxoma
peritonei

3.6 Charakteristika der Patienten mit Metastasen im Peritoneum

3.6.1 Alters- und Geschlechtsverteilung, regionale Unterschiede

Im Folgenden rückte nur die Gruppe der 648 Patienten mit peritonealer Metastasierung in den Fokus der Analysen. Diese bestand aus 346 Männern (53,4%) und 302 (46,6%) Frauen (Tab. 6). Zunächst wurden die 648 Patienten nur in Bezug auf den Primärtumor genauer klassifiziert. Die meisten kolorektalen Karzinome in dieser Kategorie traten im Alterszeitraum von 70-79 Jahren auf, wobei im Regierungsbezirk Oberpfalz mehr als doppelt so viele Diagnosen gestellt wurden. (444 vs. 204 in Niederbayern). Bis auf einen niedrigen Wert (6,9%) im Jahre 2005 wurden in den Jahren 2004 bis 2014 relativ konstant je etwa 8 bis 12 Prozent der kolorektalen Karzinome der betrachteten Peritonealkarzinosepatienten entdeckt.

Tab. 6: Beschreibung des Patientenkollektivs mit Peritonealkarzinose: Geschlecht; Diagnosealter und Diagnosejahr des Primärtumors

| | | Anzahl | Spalten% |
|--|--------------|--------|----------|
| Geschlecht | M | 346 | 53,4% |
| | W | 302 | 46,6% |
| Diagnosealter (klassiert) des Primärtumors | < 10 | 0 | 0,0% |
| | 10 – 19 | 1 | 0,2% |
| | 20 – 29 | 4 | 0,6% |
| | 30 – 39 | 10 | 1,5% |
| | 40 – 49 | 54 | 8,3% |
| | 50 – 59 | 103 | 15,9% |
| | 60 – 69 | 157 | 24,2% |
| | 70 – 79 | 209 | 32,3% |
| | 80 – 89 | 99 | 15,3% |
| | 90 – 99 | 11 | 1,7% |
| Regierungsbezirk | 100+ | 0 | 0,0% |
| | Niederbayern | 204 | 31,5% |
| Diagnosejahr des Primärtumors | Oberpfalz | 444 | 68,5% |
| | 2004 | 54 | 8,3% |
| | 2005 | 45 | 6,9% |
| | 2006 | 54 | 8,3% |
| | 2007 | 69 | 10,6% |
| | 2008 | 79 | 12,2% |
| | 2009 | 69 | 10,6% |
| | 2010 | 74 | 11,4% |
| | 2011 | 74 | 11,4% |
| | 2012 | 76 | 11,7% |
| | 2013 | 54 | 8,3% |
| | Gesamt | 648 | 100,0% |

3.6.2 Lokalisation, Stadiengruppe und Grading des Primärtumors der Patienten mit Bauchfellmetastasen

Von allen diagnostizierten Peritonealkarzinosen entstanden 84,1% aus dem im Kolon lokalisierten Primärtumor, wobei dort der Abschnitt Sigma (26,9%) am häufigsten betroffen war (Tab. 7). Somit stellte das Rektum/Rektosigmoid in 15,9% den Ausgangspunkt für die Metastasierung dar. Während die meisten Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom den fortgeschrittenen Stadiengruppen III (11,0%) und IV (79,9%) angehörten, war als Grading die mittlere Stufe G2 am häufigsten (51,1%) zu finden, dicht gefolgt von 42,7%, die einen G3 oder G4 Tumor aufwiesen. Bei 21 (3,2%) Patienten fehlten die Angaben zum Stadium und bei 26 (4%) zum Grading.

Tab. 7: Beschreibung des Patientenkollektivs mit Peritonealkarzinose: Lokalisation, Stadiengruppe und Grading des Primärtumors im Patientenkollektivs mit Peritonealkarzinose

| | | Anzahl | Spalten% |
|----------------------|-----------------------------------|--------|----------|
| Diagnose ICD-10 | C18 Kolon | 545 | 84,1% |
| | C19/20 Rektum/Rektosigmoid | 103 | 15,9% |
| Lokalisation ICD-O 3 | C18.0 Zökum | 109 | 16,8% |
| | C18.1 Appendix vermiformis | 26 | 4,0% |
| | C18.2 Kolon ascendens | 85 | 13,1% |
| | C18.3 Flexura hepatica | 35 | 5,4% |
| | C18.4 Kolon transversum | 55 | 8,5% |
| | C18.5 Flexura lienalis coli | 16 | 2,5% |
| | C18.6 Kolon descendens | 21 | 3,2% |
| | C18.7 Kolon sigmoideum | 174 | 26,9% |
| | C18.8 Kolon, mehrere Teilbereiche | 15 | 2,3% |
| | C18.9 Kolon | 9 | 1,4% |
| | C19.9 Rektosigmoidaler Übergang | 16 | 2,5% |
| | C20.9 Rektum o.n.A. | 87 | 13,4% |
| Stadiengruppe UICC | I | 3 | 0,5% |
| | II | 35 | 5,4% |
| | III | 71 | 11,0% |
| | IV | 518 | 79,9% |
| | x/k.A. | 21 | 3,2% |
| Grading | G1 | 14 | 2,2% |
| | G2 | 331 | 51,1% |
| | G3/4 | 277 | 42,7% |
| | x/k.A. | 26 | 4,0% |
| | Gesamt | 648 | 100,0% |

3.6.3 Anteile der syn- und metachronen Peritonealmetastasen, Vorhandensein weiterer extraperitonealer Metastasen und Lifestatus

Als Trennung für syn- und metachrones Auftreten der Metastasen wurde eine Drei-Monats-Grenze definiert. Anhand der Graphik konnte diese Unterscheidung gut nachvollzogen werden, da die Anzahl der Diagnosen nach drei Monaten stark abgefallen war (Abb. 9). Somit bestand das Kollektiv der Patienten mit Peritonealkarzinose aus 459 (70,8%) synchron und 189 (29,4%) metachron diagnostizierten Bauchfellabsiedelungen (Tab. 8).

Zusätzlich zum peritonealen Befall waren bei 226 (34,9%) Patienten Metastasen an anderer Stelle entdeckt worden. Deren Existenz hatte möglicherweise Einfluss auf die Therapie, weshalb die Patienten mit und ohne zusätzlichen Organbefall für die Auswertung separat betrachtet wurden. Der Hauptanteil des betrachteten Kollektivs (567, 87,5%) verstarb innerhalb des Zeitraums von 2004 bis Mitte 2015, so dass zum Endzeitpunkt der Studie nur noch 81 Personen am Leben waren.

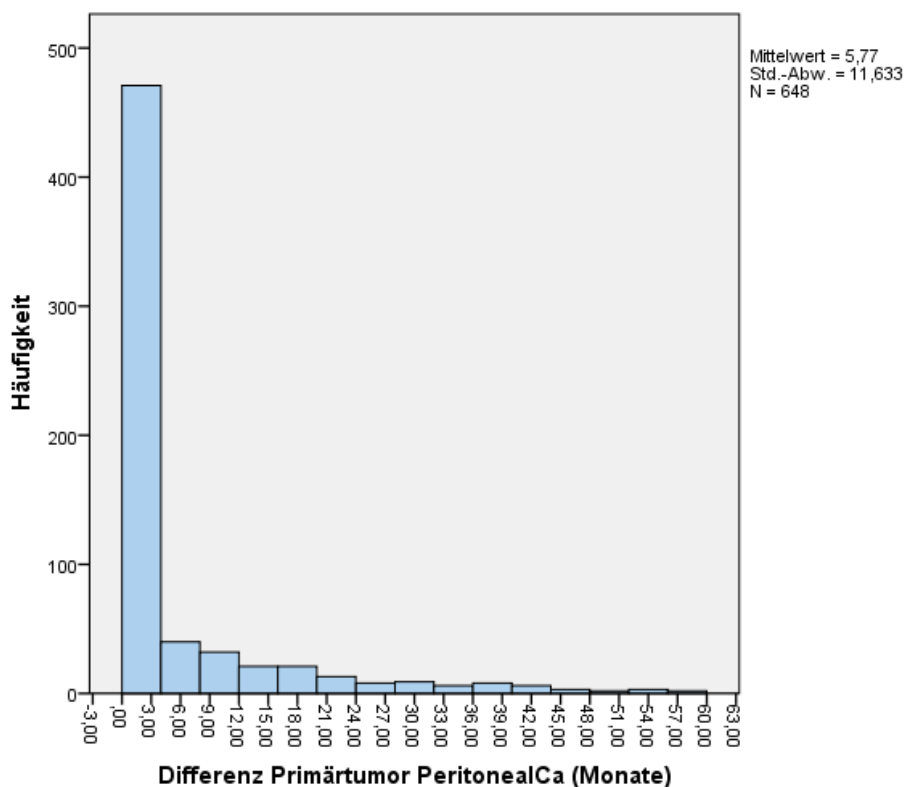


Abb. 9: Differenz zwischen Primärtumor und Entwicklung der Peritonealkarzinose in Monaten (Gesamtanzahl der Patienten: 648)

Tab. 8: Zeitabstand zum Primärtumor, Vorhandensein weiterer extraperitonealer Metastasen und Lifestatus des Kollektivs mit peritonealen Metastasen

| | | Anzahl | Spalten% |
|--|------------|--------|----------|
| Zeitabstand (Monate) | Synchron | 459 | 70,8% |
| | Metachron | 189 | 29,2% |
| Weitere Metastasen bei Peritonealkarzinose | Ja | 226 | 34,9% |
| | Nein | 422 | 65,1% |
| Lifestatus | Lebt | 81 | 12,5% |
| | Verstorben | 567 | 87,5% |
| Gesamt | | 648 | 100,0% |

3.6.4 Prognose- und Einflussfaktoren für die Entstehung der Bauchfellmetastasen

Um darstellen zu können, welchen Einfluss die Zeit und andere Faktoren auf die Entstehung von Bauchfellmetastasen hatten, wurden Patienten mit syn- und metachronen Peritonealkarzinosen mit den Patienten ohne Peritonealkarzinose verglichen. Hierbei wurden die drei Gruppen hinsichtlich des Zeitpunktes der Diagnose, der Lokalisation, des Stadiums und des Gradings des Primärtumors verglichen. Aus dem Vergleich der Charakteristika konnten anschließend Rückschlüsse auf die Entstehung der Peritonealkarzinose gezogen werden (Tab. 9).

Insgesamt waren etwa 60% der Patienten mit peritonealer Metastasierung männlich und etwa 40% weiblich. Diese Aufteilung zeigte sich auch in der Gruppe ohne Peritonealkarzinose und in der Kategorie der Patienten mit metachronem Bauchfellbefall. Einzig in der Gruppe mit den synchronen Metastasen verteilte sich das Auftreten etwa gleich stark auf die beiden Geschlechter (51,4% männlich und 48,6% weiblich). In allen drei Gruppen war das häufigste Diagnosealter für den Primärtumor in der Altersgruppe der 70-79-jährigen mit mindestens jeweils 30%. Unter 40 Jahren wurden in der synchronen Gruppe mit 2,6% am meisten Primärdiagnosen gestellt, während in der Gruppe mit der metachronen Peritonealkarzinose ein Prozentpunkt weniger kolorektale Karzinome detektiert wurden. In der Gruppe ohne Metastasen im Bauchfell wurde die Diagnose Darmkrebs bei 1,1% der Patienten unter 40 Jahren gestellt. In der Alterskategorie zwischen 40 und 69 wurden in der Patientengruppe mit den synchronen Metastasen mit 45,1% ähnlich viele wie in der Gruppe ohne Bauchfellmetastasen (45,6%) diagnostiziert. Im Gegensatz dazu waren in der Gruppe mit der metachronen Karzinose mit 56,6% deutlich mehr kolorektale Karzinome in dieser Altersgruppe entdeckt worden. Bei den Patienten über 80 Jahre zeigte sich das Gegenteil: Hier fanden sich 9,5% der Diagnosen in der metachronen Gruppe und rund 20% in den anderen beiden Kategorien.

Von den Patienten mit syn- bzw. metachronen Metastasen gehörten jeweils ein Drittel dem Regierungsbezirk Niederbayern und die anderen zwei Drittel der Oberpfalz an. In der Gruppe der Patienten ohne Peritonealkarzinose waren etwas mehr Einwohner aus Niederbayern (42,6%) und weniger in Oberpfalz (57,4%) betroffen. Die Anzahl der Diagnosen schwankte nur sehr gering im Laufe der Jahre, so erhielten bei den Patienten ohne Bauchfellbefall von 2004 bis 2013 recht konstant zwischen minimal 9,5% (2011) bis maximal 10,9% (2004) ihre Diagnose. Auch in der Patientenkategorie mit den synchronen Metastasen zeigte sich nur eine geringe Schwankungsbreite, vom geringsten Wert 7,6% im Jahr 2005 zum höchsten Wert 12,6% im Jahr 2011. In der metachronen Gruppe variierten die Werte deutlich stärker, von 4,8% im Jahr 2006 bis 19,6% 2008.

Tab. 9: Merkmale der Patienten mit syn- und metachronen Metastasen im Vergleich mit den Patienten ohne Peritonealbefall: Geschlecht, Diagnosealter des Primärtumors, Regierungsbezirk und Diagnosejahr des kolorektalen Karzinoms

| | | Zeitabstand (Monate) | | | | | | | | Chi ² | |
|--|--------------|----------------------|----------|-----------|----------|-----------|----------|--------|----------|------------------|----------------|
| | | Synchron | | Metachron | | keine PCa | | Gesamt | | | |
| | | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | | p ^P |
| Geschlecht | M | 236 | 51,4% | 110 | 58,2% | 7758 | 59,7% | 8104 | 59,4% | ,002 | |
| | W | 223 | 48,6% | 79 | 41,8% | 5244 | 40,3% | 5546 | 40,6% | | |
| Diagnosealter (Klassiert) des Primärtumors | < 10 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | ,003 | |
| | 10 – 19 | 1 | 0,2% | 0 | 0,0% | 7 | 0,1% | 8 | 0,1% | | |
| | 20 – 29 | 3 | 0,7% | 1 | 0,5% | 32 | 0,2% | 36 | 0,3% | | |
| | 30 – 39 | 8 | 1,7% | 2 | 1,1% | 108 | 0,8% | 118 | 0,9% | | |
| | 40 – 49 | 36 | 7,8% | 18 | 9,5% | 656 | 5,0% | 710 | 5,2% | | |
| | 50 – 59 | 70 | 15,3% | 33 | 17,5% | 1917 | 14,7% | 2020 | 14,8% | | |
| | 60 – 69 | 101 | 22,0% | 56 | 29,6% | 3362 | 25,9% | 3519 | 25,8% | | |
| | 70 – 79 | 148 | 32,2% | 61 | 32,3% | 4445 | 34,2% | 4654 | 34,1% | | |
| | 80 – 89 | 82 | 17,9% | 17 | 9,0% | 2273 | 17,5% | 2372 | 17,4% | | |
| | 90 – 99 | 10 | 2,2% | 1 | 0,5% | 201 | 1,5% | 212 | 1,6% | | |
| | 100+ | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 1 | 0,0% | 1 | 0,0% | | |
| Regierungsbezirk | Niederbayern | 147 | 32,0% | 57 | 30,2% | 5536 | 42,6% | 5740 | 42,1% | ,000 | |
| | Oberpfalz | 312 | 68,0% | 132 | 69,8% | 7466 | 57,4% | 7910 | 57,9% | | |
| Diagnosejahr | 2004 | 41 | 8,9% | 13 | 6,9% | 1423 | 10,9% | 1477 | 10,8% | ,000 | |
| | 2005 | 35 | 7,6% | 10 | 5,3% | 1344 | 10,3% | 1389 | 10,2% | | |
| | 2006 | 45 | 9,8% | 9 | 4,8% | 1376 | 10,6% | 1430 | 10,5% | | |
| | 2007 | 51 | 11,1% | 18 | 9,5% | 1291 | 9,9% | 1360 | 10,0% | | |
| | 2008 | 42 | 9,2% | 37 | 19,6% | 1247 | 9,6% | 1326 | 9,7% | | |
| | 2009 | 43 | 9,4% | 26 | 13,8% | 1261 | 9,7% | 1330 | 9,7% | | |
| | 2010 | 47 | 10,2% | 27 | 14,3% | 1284 | 9,9% | 1358 | 9,9% | | |
| | 2011 | 58 | 12,6% | 16 | 8,5% | 1237 | 9,5% | 1311 | 9,6% | | |
| | 2012 | 53 | 11,5% | 23 | 12,2% | 1266 | 9,7% | 1342 | 9,8% | | |
| | 2013 | 44 | 9,6% | 10 | 5,3% | 1273 | 9,8% | 1327 | 9,7% | | |
| | Gesamt | | 459 | 100,0% | 189 | 100,0% | 13002 | 100,0% | 13650 | | 100,0% |

In den beiden Gruppen mit den Metastasen war der Primärtumor in über 75% der Fälle im Kolon lokalisiert, wobei die Patienten mit synchronen Metastasen nochmal fast zehn Prozent mehr C18-Kolonkarzinome aufwiesen (86,7% in der Gruppe synchron und 77,8% metachron) (Tab. 10). Dementsprechend entfielen 13,3% (synchron) und 22,2% (metachron) der Tumoren auf das Rektum oder den rektosigmoidalen Übergang, welche als C19/20 Rektum/Rektosigmoid bezeichnet wurden. In der Patientengruppe ohne Metastasen im Bauchfell fanden sich 60,7% der Tumoren im Kolon und demzufolge 39,3% im Rektum.

Die Personen mit den synchronen Metastasen zeigten die meisten Tumoren in Sigma (27,0%) und Zökum (19,2%) und hoben sich dadurch von der Gruppe mit den metachronen Metastasen und den Patienten ohne Peritonealkarzinose ab. Diese wiesen nämlich den Hauptteil der Tumoren in Sigma und Rektum auf, wobei die meisten metachronen Metastasen aus dem Sigma entstanden waren (26,5%), während die Hauptlokalisation bei den Patienten ohne Bauchfellbefall eindeutig das Rektum (35%) war.

Bei den Patienten mit den synchronen Metastasen wiesen 98% der Tumoren das Stadium IV auf. Definitionsgemäß müssten alle Tumoren in dieser Gruppe als Stadium IV klassifiziert sein. Neben sieben (1,5%) fehlenden Angaben, fanden sich auch zwei Personen (0,4%) im Stadium III. Diese Diskrepanz kam durch die angenommene Grenze zwischen syn- und metachronem Bauchfellbefall zustande, welche auf drei Monate festgelegt wurde. Zwei Patienten entwickelten demnach innerhalb von drei Monaten neue Metastasen und befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose noch im Stadium III. In der Patientengruppe mit metachronen Metastasen wiesen jeweils 36% der Tumoren das Stadium III (36,5%) und IV auf, während 18,5% der Tumoren in dieser Gruppe als Stadium II kategorisiert wurden. Die 68 Patienten (36%) im primären Stadium IV aus dieser Gruppe erklärten sich dadurch, dass diese vor dem Bauchfellbefall bereits primär extraperitoneale Metastasen aufwiesen. Eine völlig andere Verteilung stellte sich in der Patientengruppe ohne Peritonealkarzinose dar: Hier befanden sich jeweils etwa ein Viertel der Tumoren in jedem Stadium. (I: 19,1%, II: 22,4%; III: 20,8% IV: 17,9%; keine Angabe: 19,7%).

Auch die Differenzierung der Primärtumoren variierte zwischen den drei Gruppen. Während bei den Patienten mit den synchronen Metastasen als Grading G2 (46,2%) und G3/4 (46,6%) fast gleich häufig vorkamen, überwogen in den anderen beiden Gruppen deutlich die G2-Tumoren (G2: 63,0%, G3: 33,3% bei den metachronen bzw. G2: 76,0%; G3: 18,5% in der Patientengruppe ohne Bauchfellbefall).

Mit einem $p < 0,001$ in jeder Kategorie zeigte sich ein signifikanter Unterschied der verschiedenen Charakteristika.

Tab. 10: Merkmale der Patienten mit syn-und metachronen Metastasen im Vergleich mit den Patienten ohne Peritonealbefall: Diagnose, Lokalisation, UICC-Stadiengruppe und Grading des Primärtumors

| | | Zeitabstand (Monate) | | | | | | | | |
|------------------------|--|----------------------|----------|-----------|----------|-----------|----------|--------|----------|-----------------|
| | | Synchron | | Metachron | | keine PCa | | Gesamt | | Ch ² |
| | | N | Spalten% | N | Spalten% | N | Spalten% | N | Spalten% | p |
| Diagnose | C18 Colon | 398 | 86,7% | 147 | 77,8% | 7887 | 60,7% | 8432 | 61,8% | ,000 |
| ICD-10 | C19/20 Rektum | 61 | 13,3% | 42 | 22,2% | 5115 | 39,3% | 5218 | 38,2% | |
| Lokalisation | C18.0 Zökum | 88 | 19,2% | 21 | 11,1% | 1285 | 9,9% | 1394 | 10,2% | ,000 |
| ICD-O 3 | C18.1 Appendix vermiformis | 20 | 4,4% | 6 | 3,2% | 138 | 1,1% | 164 | 1,2% | |
| | C18.2 Colon ascendens | 63 | 13,7% | 22 | 11,6% | 1349 | 10,4% | 1434 | 10,5% | |
| | C18.3 Flexura hepatica | 20 | 4,4% | 15 | 7,9% | 539 | 4,1% | 574 | 4,2% | |
| | C18.4 Colon transversum | 38 | 8,3% | 17 | 9,0% | 657 | 5,1% | 712 | 5,2% | |
| | C18.5 Flexura lienalis coli | 13 | 2,8% | 3 | 1,6% | 348 | 2,7% | 364 | 2,7% | |
| | C18.6 Colon descendens | 12 | 2,6% | 9 | 4,8% | 424 | 3,3% | 445 | 3,3% | |
| | C18.7 Colon sigmoideum | 124 | 27,0% | 50 | 26,5% | 2857 | 22,0% | 3031 | 22,2% | |
| | C18.8 Kolon, mehrere Teilbereiche überlappend | 13 | 2,8% | 2 | 1,1% | 142 | 1,1% | 157 | 1,2% | |
| | C18.9 Colon | 7 | 1,5% | 2 | 1,1% | 146 | 1,1% | 155 | 1,1% | |
| | C19.9 Rektosigmoidaler Übergang | 14 | 3,1% | 2 | 1,1% | 465 | 3,6% | 481 | 3,5% | |
| | C20.9 Rektum o.n.A. | 47 | 10,2% | 40 | 21,2% | 4652 | 35,8% | 4739 | 34,7% | |
| Stadiengrupp e UICC | I | 0 | 0,0% | 3 | 1,6% | 2482 | 19,1% | 2485 | 18,2% | ,000 |
| | II | 0 | 0,0% | 35 | 18,5% | 2917 | 22,4% | 2952 | 21,6% | |
| | III | 2 | 0,4% | 69 | 36,5% | 2708 | 20,8% | 2779 | 20,4% | |
| | IV | 450 | 98,0% | 68 | 36,0% | 2333 | 17,9% | 2851 | 20,9% | |
| | x/k.A. | 7 | 1,5% | 14 | 7,4% | 2562 | 19,7% | 2583 | 18,9% | |
| Grading | G1 | 13 | 2,8% | 1 | 0,5% | 398 | 3,1% | 412 | 3,0% | |
| | G2 | 212 | 46,2% | 119 | 63,0% | 10048 | 77,3% | 10379 | 76,0% | ,000 |
| | G3/4 | 214 | 46,6% | 63 | 33,3% | 2244 | 17,3% | 2521 | 18,5% | |
| | X/kA | 20 | 4,4% | 6 | 3,2% | 312 | 2,4% | 338 | 2,5% | |
| | Gesamt | 459 | 100,0% | 189 | 100,0% | 13002 | 100,0% | 13650 | 100,0% | |

3.6.5 Kumulative Raten für die Entwicklung einer Peritonealkarzinose nach verschiedenen Einflussfaktoren

Um die zeitliche Entwicklung der Bauchfellmetastasen innerhalb von fünf Jahren nach der Diagnose veranschaulichen zu können, wurden im folgenden Kapitel kumulative Raten nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Dabei wurden in den verschiedenen Abbildungen jeweils nach bestimmten Charakteristika unterschieden.

Zunächst wurden die kumulativen Raten gesondert nach dem Geschlecht berechnet. In Abbildung 10 konnte man erkennen, dass der signifikante Überhang der Frauen sich bereits zum Zeitpunkt der Primärdiagnose - also synchron – manifestierte (Log-Rank-Test $p = 0,001$). In der weiteren zeitlichen Entwicklung kamen bei beiden Geschlechtern gleich viele Bauchfellmetastasen hinzu, so dass die beiden Kurven parallel verliefen.

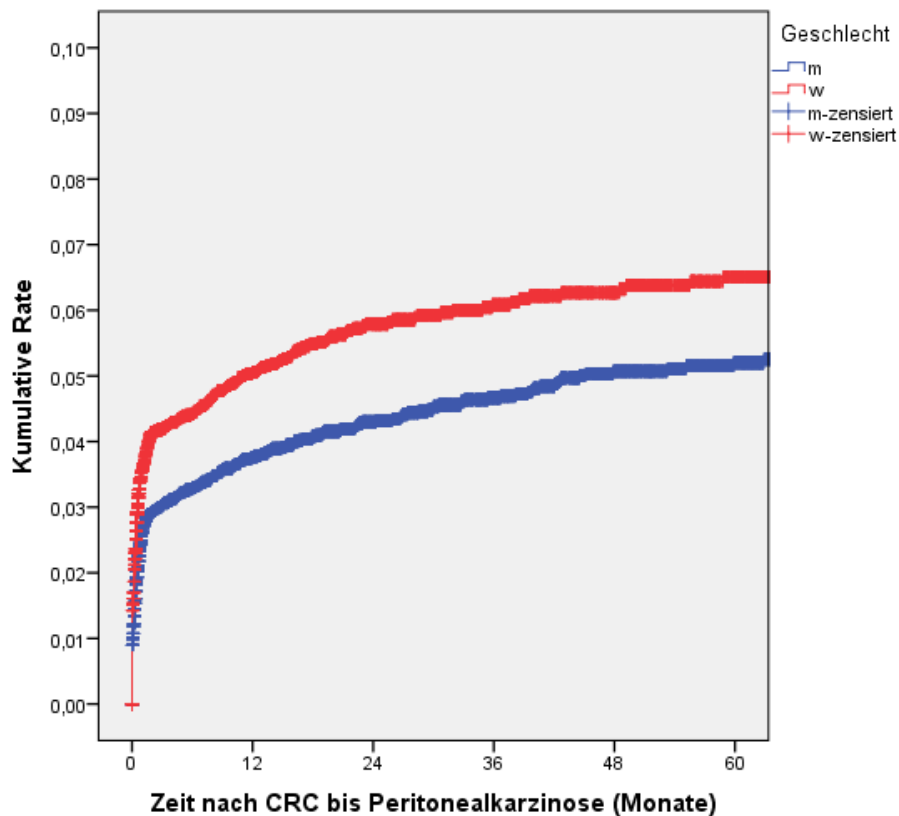


Abb. 10: Kumulative 5-Jahres-Rate der Metastasenentstehung, berechnet nach Kaplan-Meier, getrennt nach Geschlecht (N=648)

Abbildung 11 zeigt die Entwicklung von Bauchfellmetastasen in Abhängigkeit vom Diagnosealter der Primärtumordiagnose. Hier konnte eindeutig ein Zusammenhang nachvollzogen werden: Je jünger die Patienten bei der Primärdiagnose waren, desto mehr Bauchfellmetastasen entwickelten sie in den fünf darauffolgenden Jahren. Die Reihenfolge traf nicht in jeder einzelnen Altersgruppe zu, aber die Tendenz zeichnete sich eindeutig ab. So betrug die kumulative Rate bei den 10-19-Jährigen 12,5% und

bei den 20-29-Jährigen 13,3%. Dagegen traten bei 9% der 30-39-Jährigen innerhalb von 5 Jahren Bauchfellmetastasen auf. Die kumulative Rate der 40-49-Jährigen betrug sogar geringfügig mehr (9,3%), allerdings waren hier deutlich mehr metachrone Metastasen diagnostiziert worden, als in der vorherigen Gruppe. In allen Altersgruppen über 50 Jahre wiesen nach dem betrachteten Zeitraum zwischen 4,9% (80-89) und 5,9% (50-59) der Patienten Metastasen im Bauchfell auf (60-69: 5,2%, 70-79: 5,5%, 90-99: 5,8%). Im Log-Rank-Test ergaben sich für die Altersgruppen unter 50 Jahren durchweg signifikant höhere Raten gegenüber denen über 60 Jahren.

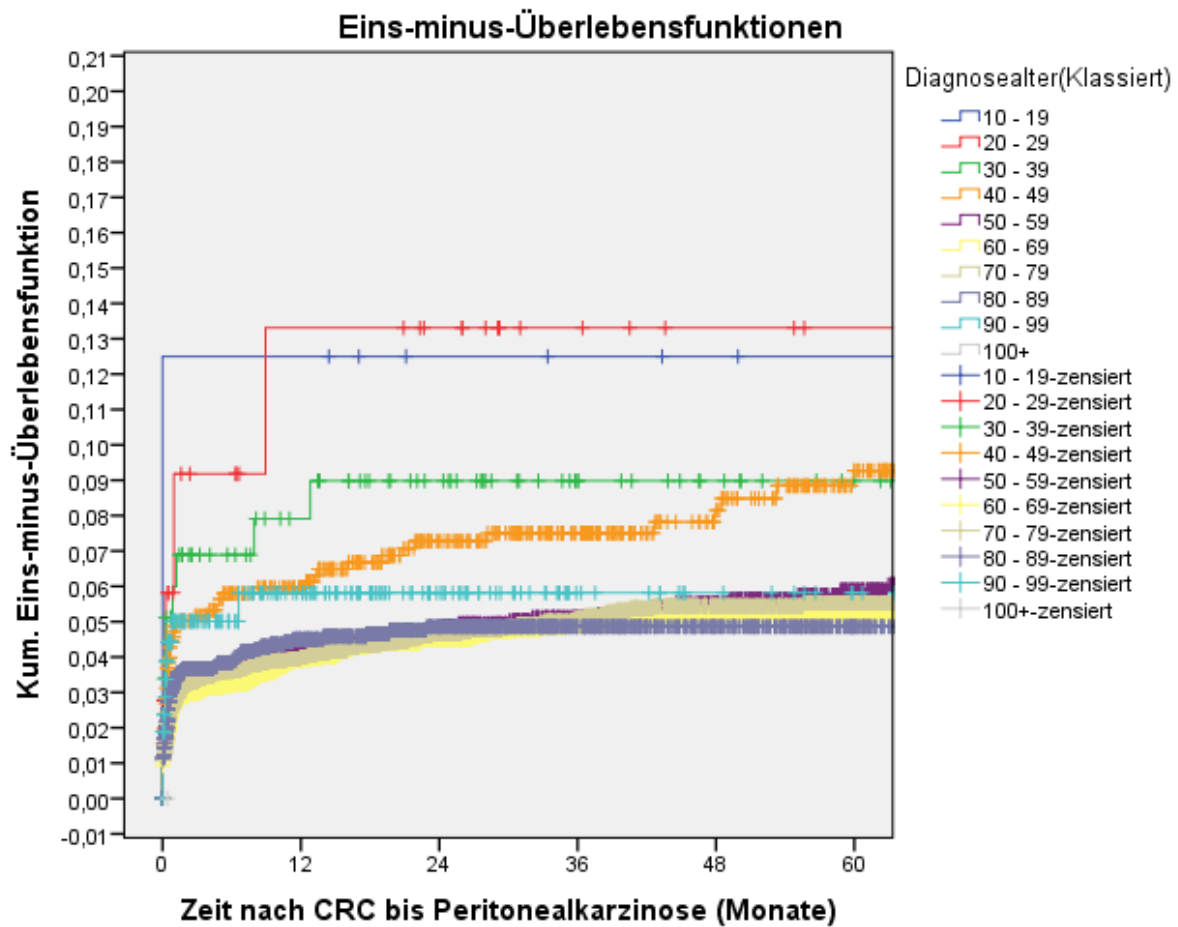


Abb. 11: Kumulative Raten zur Entstehung von Bauchfellmetastasen, berechnet nach Kaplan-Meier, getrennt nach Diagnosealter

Anschließend wurden die kumulativen Raten der Metastasenentstehung gesondert nach der Lokalisation und ICD-Diagnose C18-Kolon und C19/20 Rektum bestimmt (Abb. 12). Während von den Patienten mit der Diagnose C19/20 2,4% im Zeitraum von 5 Jahren Metastasen entwickelten, entstanden diese in der Patientengruppe mit der Diagnose C18 bei 7,9% (Logrank $p < 0,001$).

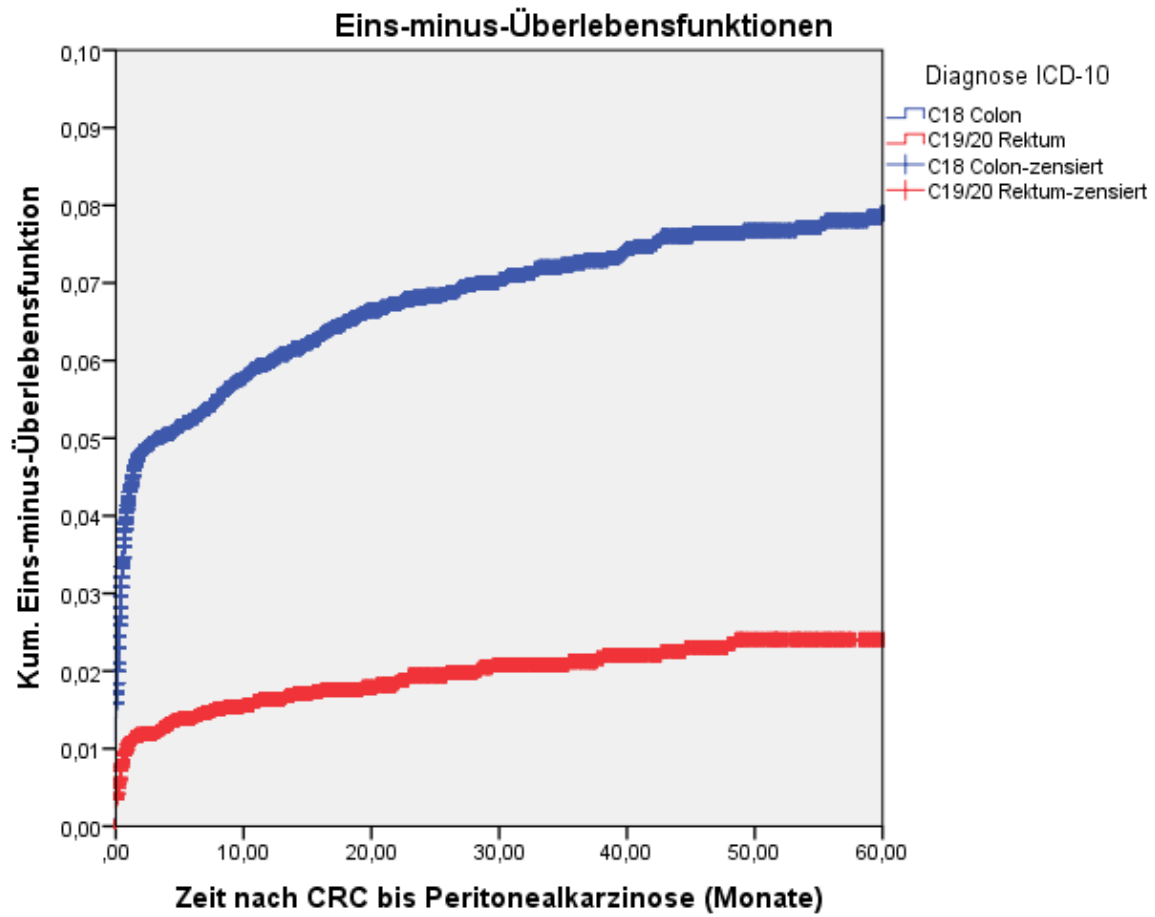


Abb. 12: Kumulative Raten zur Entstehung von Bauchfellmetastasen, berechnet nach Kaplan-Meier, getrennt nach Lokalisation und ICD10-Diagnose (N=648)

Die Berechnungen der kumulativen Rate, getrennt nach der Stadiengruppe des Primärtumors, ergaben deutliche Unterschiede zwischen den vier Kategorien (Abb. 13). So wiesen die Patienten mit einem Primärtumor der Stadiengruppe IV nach einer Zeitspanne von 5 Jahren eine kumulative Rate der Metastasenentwicklung von 21,3% auf, während die Patienten aus der Gruppe I mit 0,1% knapp über 0% lagen. Die Stadiengruppe III (3,7%) hob sich deutlich von den Patienten mit Primärtumoren der Stadien II (1,9%) und unbekannt (1,3%) ab. Im Log-Rank-Test erwiesen sich alle Unterschiede mit $p < 0,001$ als hochsignifikant, mit Ausnahme des Vergleich UICC II vs. UICC unbekannt.

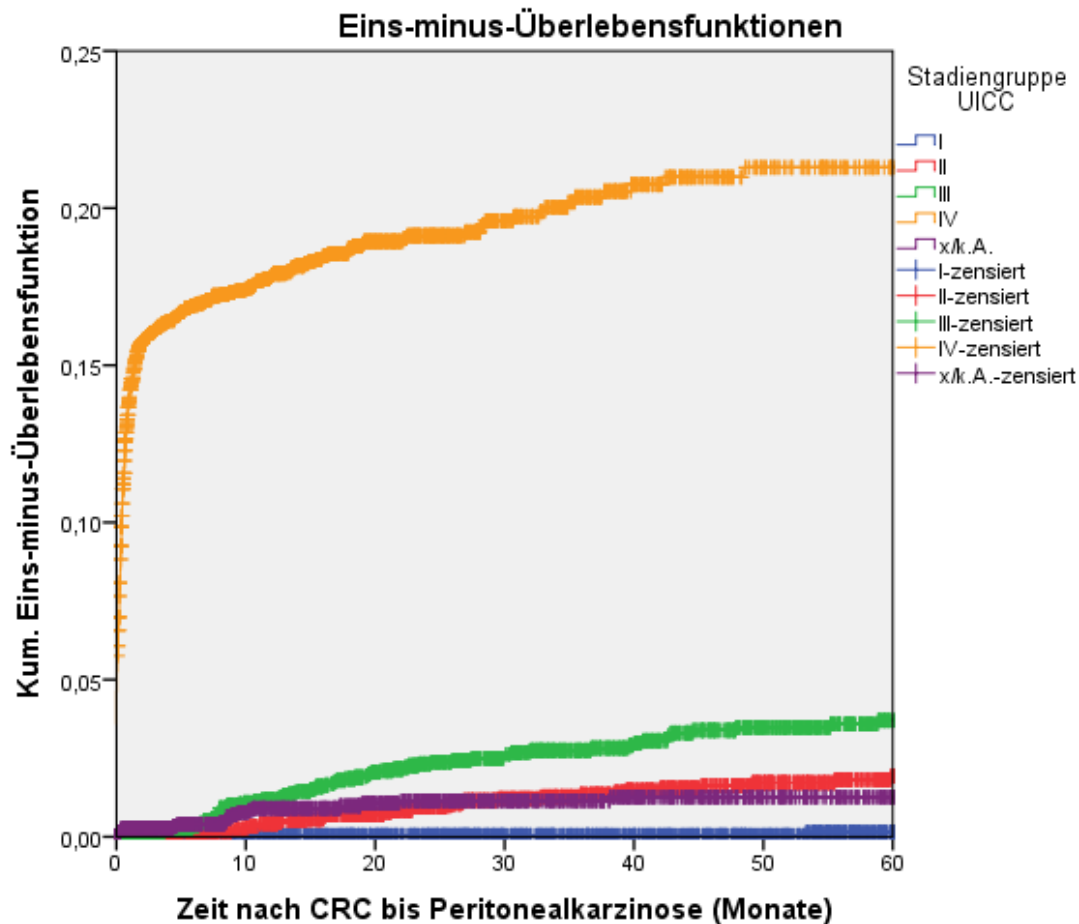


Abb. 13: Kumulative Raten zur Entstehung von Bauchfellmetastasen im Zeitraum von 5 Jahren, berechnet nach Kaplan-Meier, in Abhängigkeit von der Stadiengruppe des Primärtumors (N=648)

In Abbildung 14 wurde die kumulative Rate, berechnet mit der Kaplan-Meier-Methode, getrennt nach dem Grading dargestellt. Hieraus wurde ersichtlich, dass zwischen den Tumoren, die mit dem Grading I und II klassifiziert wurden, kein auffälliger Unterschied in der kumulativen Rate bestand ($p = 0,703$). Beide zeigten nach 60 Monaten eine sehr ähnliche kumulative Häufigkeit von 3,7% (G1) bzw. 4,0% (G2). Die Tumoren mit dem Grading G3/4 ergaben insgesamt eine Rate von 12,7% (jeweils $p < 0,001$ vs. Grading 1 und 2). Bei den Patienten, bei welchen kein Grading dokumentiert war, belief sich die kumulative Rate der Metastasenentstehung nach 5 Jahren auf 11,7%.

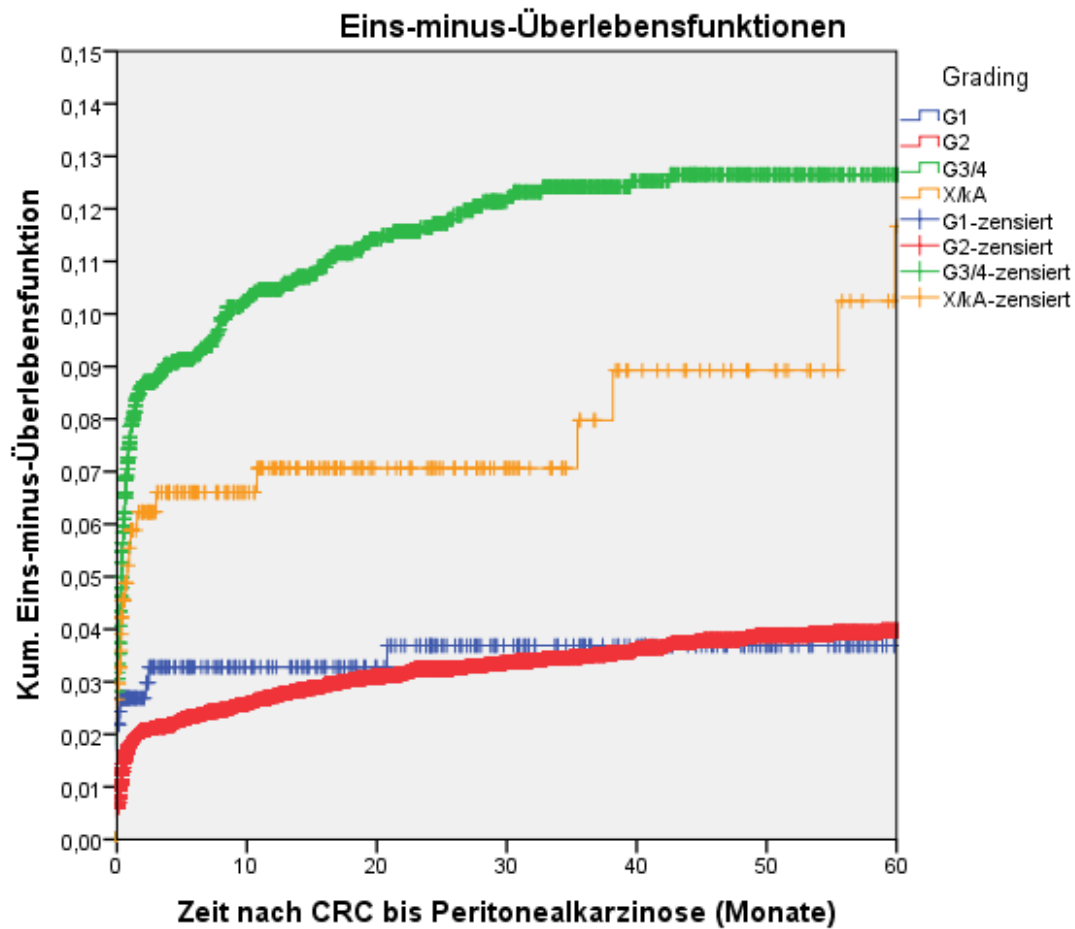


Abb. 14: Kumulative Rate der Metastasenentstehung innerhalb von fünf Jahren nach der Primärdiagnose, getrennt nach Grading

In diesem Kapitel erwiesen sich somit die folgenden Faktoren als signifikante Einflussgrößen für die Entwicklung einer Peritonealkarzinose: Sowohl weibliches Geschlecht als auch jüngeres Alter bei Diagnose des Primärtumors, aber auch die Lokalisation im Kolon, ein fortgeschrittenes Stadium und eine schlechtere Tumordifferenzierung des Primärtumors hatten eine signifikante Wirkung auf die Entstehung von Bauchfellmetastasen.

3.7 Therapie der Peritonealmetastasen

3.7.1 Allgemeine Therapiekonzepte bei peritonealen Metastasen

In der Gruppe der 648 Patienten mit Metastasen im Peritoneum stellten Chemotherapie (56,5%) und resezierende Operation (35,0%) die häufigsten Behandlungskonzepte dar, wohingegen die Hypertherme Intraperitoneale Chemoperfusion (HIPEC) insgesamt bei 6,3% der Patienten angewendet wurde (Tab.11). In beiden Patientengruppen mit syn- und metachronen Metastasen zeigte sich eine sehr ähnliche Verteilung. Während die Patienten mit synchronen Metastasen etwa 4% häufiger operiert wurden, erhielten die mit metachroner Peritonealkarzinose etwa 4% mehr Chemotherapien. Der deutlichste Unterschied zeigte sich bei der Anwendung der HIPEC: Diese wurde bei 7% in der synchronen Gruppe und bei 4,8% bei den Patienten mit metachroner Metastasierung durchgeführt.

Tab. 11: Therapien gesamt und getrennt nach syn-und metachron (für Op und CTX Mehrfachnennung möglich) im Patientenkollektiv mit peritonealen Metastasen

| | | | Zeitabstand (Monate) | | | | | |
|------------------|---------------------|--------|----------------------|----------|-----------|----------|--------|----------|
| | | | Synchron | | metachron | | Gesamt | |
| | | | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| OP | Peritonealkarzinose | Ja | 166 | 36,2% | 61 | 32,3% | 227 | 35,0% |
| Resektion gesamt | | Nein | 293 | 63,8% | 128 | 67,7% | 421 | 65,0% |
| Chemo | Peritonealkarzinose | Ja | 261 | 56,9% | 105 | 55,6% | 366 | 56,5% |
| | | Nein | 198 | 43,1% | 84 | 44,4% | 282 | 43,5% |
| HIPEC | | Ja | 32 | 7,0% | 9 | 4,8% | 41 | 6,3% |
| | | Nein | 427 | 93,0% | 180 | 95,2% | 607 | 93,7% |
| | | Gesamt | 459 | 100,0% | 189 | 100,0% | 648 | 100,0% |

Auf die Substanzen der Chemotherapien und die genauere Definition der Operationen, die hier für einen groben Überblick zusammengefasst waren, soll im Folgenden eingegangen werden.

3.7.2 Anteil der operierten Patienten und Art der durchgeführten Operationen

Bei 20,5% der Patienten wurde eine Omentektomie angewendet. 13,1% erhielten eine andere intraoperative Vorgehensweise und 9,1% der Patienten eine parietale Peritonektomie. Verhältnismäßig selten wurde eine Mesenteriumresektion durchgeführt (0,9%). (Tab. 12)

Tab. 12: Genauere Klassifizierung und Anzahl der durchgeführten Operationen (Mehrfachnennung möglich) im Patientenkollektiv mit kolorektaler Peritonealkarzinose

| | Operation durchgeführt | | | |
|--|------------------------|---------|--------|---------|
| | Ja | | Nein | |
| | Anzahl | Zeilen% | Anzahl | Zeilen% |
| 5-543.1 Mesenteriumresektion | 6 | 0,9% | 642 | 99,1% |
| 5-543.2 Omentektomie | 133 | 20,5% | 515 | 79,5% |
| 5-543.2 Parietale Peritonektomie | 59 | 9,1% | 589 | 90,9% |
| 5-543.Sonstige Operation des Peritoneums | 85 | 13,1% | 563 | 86,9% |
| Gesamt Operationen am Peritoneum: | 227 | 35,0% | 421 | 65,0% |

3.7.3 Eingesetzte chemotherapeutische Substanzen

Häufigste verwendete Substanzen für die Chemotherapie waren 5-Fluorouracil und Folinsäure (76,8%) und deren Prodrug Capecitabin (15,3%). Diese Therapeutika deckten zusammen mit Oxaliplatin (39,1%), Irinotecan (29,8%) und der Targettherapie (34,4%) das medikamentöse Spektrum beinahe vollständig ab, so dass nur 2,2% der Patienten ein anderes Präparat erhielten (Tab. 13).

Tab. 13: Eingesetzte chemotherapeutische Substanzen im Patientenkollektiv mit Peritonealkarzinose

| Verabreichung des Chemotherapeutikums | | Anzahl | Spalten% |
|--|-------------|--------|----------|
| 5-Fluorouracil und Folinsäure | Ja | 281 | 76,8% |
| | Nein | 85 | 23,2% |
| Capecitabin | Ja | 56 | 15,3% |
| | Nein | 310 | 84,7% |
| 5-Fluorouracil/ Folinsäure oder Capecitabin | FuFol | 281 | 76,8% |
| | Capecitabin | 56 | 15,3% |
| | Nein | 29 | 7,9% |
| Oxaliplatin | Ja | 143 | 39,1% |
| | Nein | 223 | 60,9% |
| Irinotecan | Ja | 109 | 29,8% |
| | Nein | 257 | 70,2% |
| Target-Therapie | Ja | 126 | 34,4% |
| | Nein | 240 | 65,6% |
| Andere Chemotherapie | Ja | 8 | 2,2% |
| | Nein | 358 | 97,8% |
| | Gesamt | 366 | 100,0% |

3.7.4 Vergleich der Patientencharakteristika von Patienten mit und ohne weitere extraperitoneale Metastasen

Zusätzlich wurden nun die Patienten mit zusätzlichen Metastasen getrennt von denen betrachtet, deren Metastasen nur das Bauchfell befielen, und hinsichtlich mehrerer Charakteristika verglichen (Tab. 14). In beiden Gruppen befanden sich mehr Männer als Frauen (Gruppe mit weiteren Metastasen: 50,9% Männer), wobei der Unterschied in der Gruppe ohne weitere Metastasen deutlicher ausgeprägt war (Gruppe ohne weitere Metastasen: 54,7% Männer). Mit steigendem Alter wurden in beiden Gruppen mehr Peritonealkarzinosen diagnostiziert. Von den Patienten mit weiteren extraperitonealen Metastasen erhielten 59,7% ihre Diagnose im Zeitraum zwischen 2004 und 2009 und 40,3% zwischen 2010 und 2013. Im Gegensatz dazu wurden in der Gruppe ohne weitere Metastasierung 43,8% der Bauchfellkarzinosen im früheren (2004-2009) und 56,3% im späteren Zeitraum (2010-2013) entdeckt. Bei den Patienten mit mehreren Lokalisationen ihrer Metastasen wurden die meisten Diagnosen (92,9%) synchron gestellt, während in der Gruppe ohne weitere Metastasen 59% gleichzeitig mit dem Primärtumor und 41% erst im weiteren Verlauf detektiert wurden. In beiden Patientenkategorien waren die Primärtumoren zu über 80% im Kolon gelegen (Gruppe mit weiteren Metastasen: 86,7%, Gruppe ohne weitere Metastasen: 82,7%). Adenokarzinom war bei allen Patienten die häufigste histologische Klassifizierung des Primärtumors (Gruppe mit weiteren Metastasen 84,1%, Gruppe ohne: 75,8%), das muzinöse Karzinom kam am zweithäufigsten vor (Patienten mit extraperitonealen Metastasen: 13,7%, Patienten ohne: 19,2%). Bei der Differenzierung der Primärtumoren in den beiden Patientengruppen zeigten sich keine gravierenden Unterschiede. So kamen Tumoren mit dem Grading G1/2 am häufigsten vor (Gruppe mit: 55,3%, Gruppe ohne: 52,1%), etwa 40% wurden jeweils als G3/4 eingestuft und bei etwa jeweils 4% fehlten die Angaben dazu. Im Gegensatz dazu unterschied sich das T-Stadium des Primärtumors deutlicher zwischen den beiden Gruppen. Während sich in der Gruppe mit multipler Metastasierung 24,3% T1-3- und 59,3% T4-Tumoren fanden, beinhaltete die Patientengruppe mit isolierter Peritonealkarzinose 39,8% Primärtumoren klassifiziert als Stadium T1-3 und 48,3% als T4. Ähnlich verhielt es sich beim Befall der regionären Lymphknoten. In der Gruppe mit weiteren Metastasen waren bei 7,5% keine Lymphknoten (N-Stadium N0) und bei 74,8% ein oder mehrere Lymphknoten befallen (N1/2). In der Gruppe ohne weitere Metastasenlokalisation wiesen 17,5% der Primärtumoren das N-Stadium N0 auf und 67,3% wurden als N1/2 charakterisiert.

Tab. 14: Vergleich der Patienten mit und ohne zusätzliche extraperitoneale Metastasen nach Geschlecht, Diagnosealter, Jahr der Peritonealkarzinose, Zeitabstand bis zur Metastasierung, Lokalisation, Histologie, Grading, T- und N-Stadium des Primärtumors

| | | Weitere Metastasen bei Peritonealkarzinose | | | | | | Chi ² p |
|---------------------------------------|--------------------------|--|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|-----------------------|
| | | Ja | | Nein | | Gesamt | | |
| | | Anzahl der Spalten | | Anzahl der Spalten | | Anzahl der Spalten | | |
| | | Anzahl | (%) | Anzahl | (%) | Anzahl | (%) | |
| Geschlecht | M | 115 | 50,9% | 231 | 54,7% | 346 | 53,4% | ,349 |
| | W | 111 | 49,1% | 191 | 45,3% | 302 | 46,6% | |
| Diagnosealter bei Peritonealkarzinose | <50 | 20 | 8,8% | 46 | 10,9% | 66 | 10,2% | ,400 |
| | 50-59 | 31 | 13,7% | 69 | 16,4% | 100 | 15,4% | |
| | 60-69 | 48 | 21,2% | 99 | 23,5% | 147 | 22,7% | |
| | >70 | 127 | 56,2% | 208 | 49,3% | 335 | 51,7% | |
| Diagnosejahr der Peritonealkarzinose | 2004-09 | 135 | 59,7% | 185 | 43,8% | 320 | 49,4% | ,000 |
| | 2010-14 | 91 | 40,3% | 237 | 56,2% | 328 | 50,6% | |
| Zeitabstand (Monate) | Synchron | 210 | 92,9% | 249 | 59,0% | 459 | 70,8% | ,000 |
| | Metachron | 16 | 7,1% | 173 | 41,0% | 189 | 29,2% | |
| Diagnose nach ICD-10 | C18 Colon | 196 | 86,7% | 349 | 82,7% | 545 | 84,1% | ,182 |
| | C19/20 Rektum | 30 | 13,3% | 73 | 17,3% | 103 | 15,9% | |
| Histologie Gruppe | Adenokarzinom | 190 | 84,1% | 320 | 75,8% | 510 | 78,7% | ,079 |
| | Muzinöses Karzinom | 31 | 13,7% | 81 | 19,2% | 112 | 17,3% | |
| | Neuroendokrines Karzinom | 3 | 1,3% | 10 | 2,4% | 13 | 2,0% | |
| | Siegelringzellkarzinom | 2 | 0,9% | 11 | 2,6% | 13 | 2,0% | |
| Grading | G1/2 | 125 | 55,3% | 220 | 52,1% | 345 | 53,2% | ,629 |
| | G3/4 | 91 | 40,3% | 186 | 44,1% | 277 | 42,7% | |
| | GX/Keine Angabe. | 10 | 4,4% | 16 | 3,8% | 26 | 4,0% | |
| T Primärtumor | T1-3 | 55 | 24,3% | 168 | 39,8% | 223 | 34,4% | ,000 |
| | T4 | 134 | 59,3% | 204 | 48,3% | 338 | 52,2% | |
| | TX/Keine Angabe | 37 | 16,4% | 50 | 11,8% | 87 | 13,4% | |
| N Regionäre Lymphknoten | N0 | 17 | 7,5% | 74 | 17,5% | 91 | 14,0% | ,002 |
| | N1/2 | 169 | 74,8% | 284 | 67,3% | 453 | 69,9% | |
| | NX/Keine Angabe. | 40 | 17,7% | 64 | 15,2% | 104 | 16,0% | |
| | Gesamt | 226 | 100,0% | 422 | 100,0% | 648 | 100,0% | |

3.7.5 Vergleich der Therapieentscheidung zwischen der Patientengruppe mit und ohne zusätzliche extraperitoneale Metastasen

In diesem Kapitel wurde ein Vergleich der erhaltenen Therapien zwischen den Patientengruppen mit und ohne zusätzliche extraperitoneale Metastasen durchgeführt (Tab. 15). Dabei zeigte sich die Chemotherapie als vorherrschendes Therapiekonzept mit einem Anteil von einem Drittel in beiden Gruppen (33,2% mit und 33,4% ohne weitere Metastasen). Eine Operation verbunden mit chemotherapeutischer Vor-oder Nachbehandlung wurde etwas häufiger bei nur peritonealer Metastasenlokalisation durchgeführt (15,5% mit und 19,4% ohne zusätzliche Metastasen) Des Weiteren wurde auch die alleinige Operation ähnlich oft genutzt (10,6% mit und 12,6% ohne). Ganz im Gegensatz dazu erhielten fast doppelt so viele Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose eine Kombination aus Operation und HIPEC (3,5% bei zusätzlichen Metastasen und 6,6% bei isolierter Bauchfellkarzinose). Außerdem fanden auch Operation und Chemotherapie bei mehr Patienten Anwendung, die keine weiteren Metastasen aufwiesen (15,5% in der Gruppe mit zusätzlichen Metastasen vs. 19,4% in der Gruppe ohne zusätzliche Metastasen). Auf eine rein supportive Therapie wurde bei den Patienten mit multipler Metastasierung häufiger zurückgegriffen (35,8% mit zusätzlichen Metastasenbefall und 28% ohne). Die Unterschiede in der Therapieverteilung zwischen der Gruppe mit und der ohne weitere Metastasen stellten sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant heraus ($p=0,025$)

Tab. 15: Therapiekombinationen in der Patientengruppe mit Peritonealkarzinose, unterteilt nach rein peritonealer oder zusätzlicher Metastasierung an anderer Stelle

| | | Weitere Metastasen bei Peritonealkarzinose | | | | | | Chi ² |
|--------------------------------|-------------------------------|--|-------------|------------|--------|------------|--------|------------------|
| | | Ja | | Nein | | Gesamt | | |
| Therapie | | Anzahl der | | Anzahl der | | Anzahl der | | p |
| | | Anzahl | Spalten (%) | Anzahl | (%) | Anzahl | (%) | |
| Peritonealkarzinose Gruppen | OP+HIPEC | 8 | 3,5% | 28 | 6,6% | 36 | 5,6% | ,025 |
| | OP+Chemo | 35 | 15,5% | 82 | 19,4% | 117 | 18,1% | |
| | HIPEC ohne OP | 3 | 1,3% | 0 | 0,0% | 3 | 0,5% | |
| | Chemo | 75 | 33,2% | 141 | 33,4% | 216 | 33,3% | |
| | OP | 24 | 10,6% | 53 | 12,6% | 77 | 11,9% | |
| | Andere/supportive Therapie | 81 | 35,8% | 118 | 28,0% | 199 | 30,7% | |
| Gesamt | | 226 | 100,0% | 422 | 100,0% | 648 | 100,0% | |

3.8 Statistische Analyse des therapieabhängigen Überlebens bei Patienten mit isolierten Bauchfellmetastasen durch zytoreduktive Chirurgie und HIPEC

Im Fokus dieser Arbeit stand die Erarbeitung des Überlebensvorteils der Patienten mit Peritonealkarzinose unter der Behandlung durch CRS und HIPEC. Für die Vergleichbarkeit zu mehreren Studien, die in den letzten Jahren in anderen Ländern durchgeführt wurden, bezogen wir nur die Patienten in die Auswertung ein, die isolierte Bauchfellmetastasen aufwiesen. Dabei wurde nicht zwischen syn- und metachroner Entwicklung unterschieden.

Zustandekommen des Auswertekollektivs

Aus der Patientengruppe der 648 mit tumorösem Bauchfellbefall zeigten 226 (34,9%) Patienten zusätzliche Metastasen an anderer Stelle (Abb. 15). Von den verbleibenden 422 mit isolierter Peritonealkarzinose wurden weitere 52 Patienten (12,3%) von den Berechnungen ausgeschlossen, da sie aufgrund eines sehr frühen Todes innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnose keine adäquate Therapie erhalten konnten (37 Patienten hatten gar keine Therapie empfangen, 8 wurden in palliativer Intention operiert und 7 hatten eine Chemotherapie begonnen). Die so früh nach der Diagnose der Peritonealkarzinose Verstorbenen hätten das Gesamtüberleben verfälscht. Deshalb flossen insgesamt 370 (87,7% von 422) in die statistischen Überlebensanalysen ein. Entsprechend ihrer empfangenen Therapie wurden die Patienten in fünf Gruppen eingeteilt.

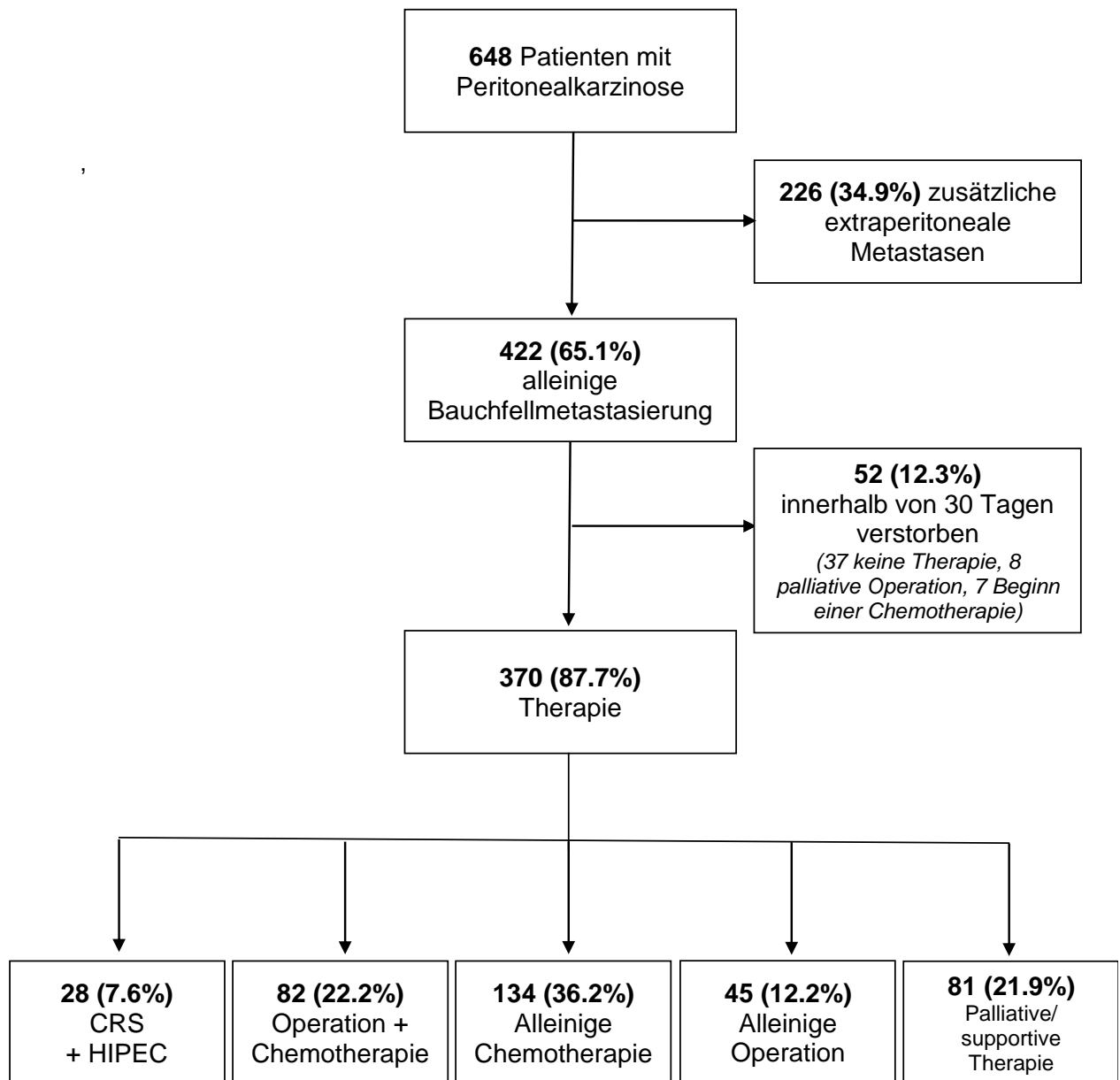


Abb. 15: Zustandekommen des Patientenkollektivs mit Peritonealkarzinose, Aus- und Einschlüsse, Therapiegruppen

3.8.1 Therapiegruppen der Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose

Die zwei größten Gruppen setzten sich aus alleiniger Chemotherapie (36,2%) und Operation mit nachfolgender Chemotherapie (22,2%) zusammen.

Eine alleinige Operation wurde bei 45 (12,2%) Patienten durchgeführt und 28 (7,6%) wurden mit einer Kombination aus CRS und HIPEC behandelt. Allerdings stieg der Einsatz des multimodalen Therapiekonzeptes (CRS +HIPEC) in den letzten 20 Jahren deutlich an (Abb. 16). Wurden zwischen 2004 und 2011 nur 6% der Patienten mit dieser Methode behandelt, stieg der Anteil zwischen 2011 bis 2014 bereits auf 9,4% (Chi-quadrat $p = 0,216$).

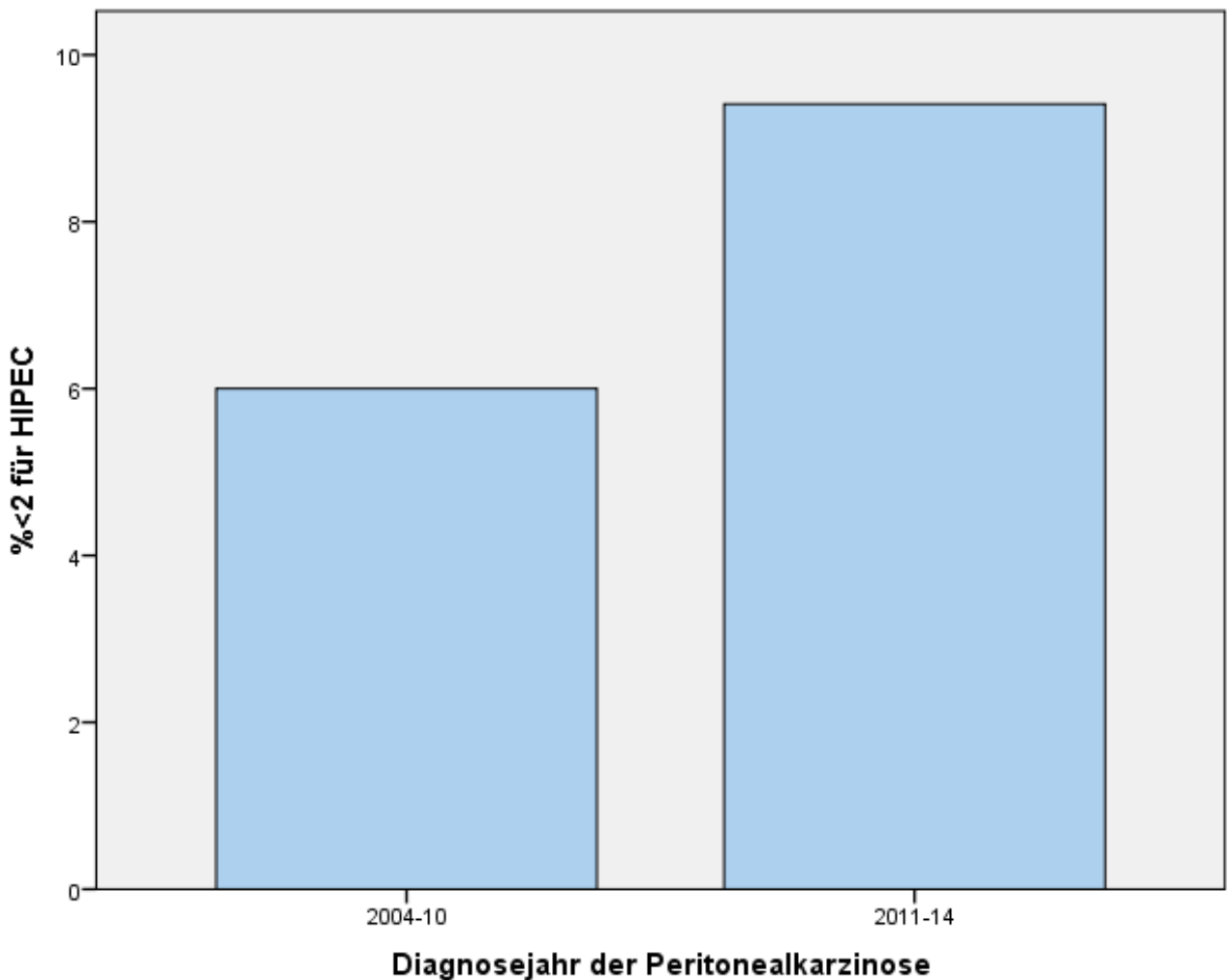


Abb. 16: Mit HIPEC behandelte Patienten mit isolierten Bauchfellmetastasen im Verlauf der Zeit von 2004-2014

3.8.2 Charakteristika der Patientengruppe, die CRS und HIPEC erhielten

Diese Gruppe bestand aus exakt gleich vielen Frauen und Männern, 14 (50%) Patienten für jedes Geschlecht. Mit 92,9% seiner Patienten unter 70 Jahren kann von einem eher jungen Kollektiv gesprochen werden. Zwischen 2004 und 2010 erhielten 42,9% der Patienten ihre Diagnose des Primärtumors - maligne Neoplasie des Kolorektums -, wohingegen die Erkrankung bei fast zwei Dritteln (57,1%) der Patienten zwischen 2011 und 2014 diagnostiziert wurde. 20 Patienten (71,4%) in dieser Gruppe wiesen einen synchronen peritonealen Tumorbefall auf, der zeitgleich mit dem Primärtumor entdeckt wurde. Außer bei zwei Patienten waren alle anderen 26 Metastasen (92,9%) von einem Darmkrebs ausgegangen, der im Kolon lokalisiert war. Die Primärtumoren in dieser Therapiegruppe wurden am häufigsten mit Grading G3-4 (60,7%), T-Stadium T4 (50% vs. 42,9% T1-3) und N1/2 (67,9%) charakterisiert.

3.8.3 Andere Therapien, Charakteristika der Patienten

Männliche Patienten erhielten die Kombination aus Chemotherapie und Operation (57,3%) und alleinige Chemotherapie (58,2%) über 10 Prozentpunkte häufiger als die Frauen ($p=0,199$). Auf der anderen Seite wurden nur Operation (57,8%) und best supportive care (54,3%) häufiger bei Frauen eingesetzt. Die Häufigkeit der Behandlung mit reiner Chemotherapie, alleiniger Operation und Best supportive care nahm mit dem Alter der Patienten zu, so dass 51,5% der Patienten, die nur eine Chemotherapie erhielten, 60%, die sich einer Operation unterzogen und 64,2%, die Best supportive care bekamen, mindestens 70 Jahre alt waren ($p<0,001$). Im Gegensatz zu den Patienten mit CRS und HIPEC wurden in den anderen Therapiegruppen mehr Diagnosen des Primärtumors im Zeitraum zwischen 2004 und 2010 gestellt. Die Kategorie alleinige Chemotherapie stellte hiervon eine Ausnahme dar, mit etwas mehr Diagnosen im späteren Zeitraum (50,7%) vs. 49,3% von 2004 bis 2010 ($p=0,252$). In allen Gruppen überwogen die synchron entstandenen Metastasen die metachronen, der größte Anteil zeigte sich jedoch in der Therapiegruppe CRS und HIPEC mit 71,4% ($p=0,389$).

Das Kolon stellte die Haupttumorlokalisation des Primärtumors ($p=0,048$) und Adenokarzinom mit Abstand die häufigste Histologie in den vier Gruppen dar ($p=0,004$). Anders als in der Therapiegruppe mit CRS und HIPEC zeigten die Primärtumoren aller anderen Gruppen ein niedrigeres Grading, wobei mindestens 50,7% (alleinige Chemotherapie) als Grade G1 und G2 klassifiziert wurden ($p=0,012$). Im Gegensatz zur Patientenkategorie mit best supportive care, wurden die Primärtumoren der anderen Gruppen am häufigsten als T-Stadium T4 charakterisiert ($p=0,023$). In allen Patientenfraktionen war das N-Stadium N1/2 am meisten zu finden ($p=0,395$).

Tab. 16: Demographische und klinisch-pathologische Charakteristika der 370 Patienten mit synchroner und metachroner Peritonealkarzinose von 2004 bis 2014. Vergleich der Patienten nach der Therapie

| | | Therapiegruppen der Peritonealkarzinose | | | | | | | | | | Chi square |
|-------------------------------------|---------------|---|-------------|-------------------|-------------|-----------------|-------------|---------------------|-------------|-----------------|-------------|------------|
| | | CRS + HIPEC | | Operation + Chemo | | Alleinige Chemo | | Alleinige Operation | | Best supp. care | | |
| | | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| | | P-value | | | | | | | | | | |
| Geschlecht | Männer | 14 | 50.0% | 47 | 57.3% | 78 | 58.2% | 19 | 42.2% | 37 | 45.7% | 0.199 |
| | Frauen | 14 | 50.0% | 35 | 42.7% | 56 | 41.8% | 26 | 57.8% | 44 | 54.3% | |
| Alter zum Diagnosezeitpunkt (Jahre) | <50 | 7 | 25.0% | 13 | 15.9% | 12 | 9.0% | 5 | 11.1% | 3 | 3.7% | <0.001 |
| | 50-59 | 10 | 35.7% | 14 | 17.1% | 25 | 18.7% | 6 | 13.3% | 9 | 11.1% | |
| | 60-69 | 9 | 32.1% | 29 | 35.4% | 28 | 20.9% | 7 | 15.6% | 17 | 21.0% | |
| | >70 | 2 | 7.1% | 26 | 31.7% | 69 | 51.5% | 27 | 60.0% | 52 | 64.2% | |
| Diagnosejahr | 2004-10 | 12 | 42.9% | 51 | 62.2% | 66 | 49.3% | 24 | 53.3% | 47 | 58.0% | 0.252 |
| | 2011-14 | 16 | 57.1% | 31 | 37.8% | 68 | 50.7% | 21 | 46.7% | 34 | 42.0% | |
| Zeitpunkt der Metastasierung | Synchron | 20 | 71.4% | 53 | 64.6% | 75 | 56.0% | 27 | 60.0% | 44 | 54.3% | 0.389 |
| | Metachron | 8 | 28.6% | 29 | 35.4% | 59 | 44.0% | 18 | 40.0% | 37 | 45.7% | |
| Tumorlokalisation | Kolon | 26 | 92.9% | 71 | 86.6% | 101 | 75.4% | 40 | 88.9% | 69 | 85.2% | 0.048 |
| | Rektum | 2 | 7.1% | 11 | 13.4% | 33 | 24.6% | 5 | 11.1% | 12 | 14.8% | |
| Tumormorphologie | Adenokarzinom | 13 | 46.4% | 59 | 72.0% | 102 | 76.1% | 37 | 82.2% | 70 | 86.4% | 0.004 |
| | Muzinös. CA | 13 | 46.4% | 19 | 23.2% | 24 | 17.9% | 8 | 17.8% | 7 | 8.6% | |
| | Neuroendo.CA | 2 | 7.1% | 2 | 2.4% | 2 | 1.5% | 0 | 0.0% | 2 | 2.5% | |
| | Siegelring.CA | 0 | 0.0% | 2 | 2.4% | 6 | 4.5% | 0 | 0.0% | 2 | 2.5% | |
| Grading | G1/2 | 10 | 35.7% | 45 | 54.9% | 68 | 50.7% | 24 | 53.3% | 49 | 60.5% | 0.012 |
| | G3/4 | 17 | 60.7% | 37 | 45.1% | 64 | 47.8% | 17 | 37.8% | 26 | 32.1% | |
| | GX/ns | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% | 2 | 1.5% | 4 | 8.9% | 6 | 7.4% | |
| T-Stadium des Primärtumors | T1-3 | 12 | 42.9% | 27 | 32.9% | 53 | 39.6% | 16 | 35.6% | 42 | 51.9% | 0.023 |
| | T4 | 14 | 50.0% | 52 | 63.4% | 60 | 44.8% | 23 | 51.1% | 33 | 40.7% | |
| | TX/ns | 2 | 7.1% | 3 | 3.7% | 21 | 15.7% | 6 | 13.3% | 6 | 7.4% | |
| N-Stadium des Primärtumors | N0 | 6 | 21.4% | 19 | 23.2% | 18 | 13.4% | 6 | 13.3% | 16 | 19.8% | 0.395 |
| | N1/2 | 19 | 67.9% | 56 | 68.3% | 91 | 67.9% | 32 | 71.1% | 56 | 69.1% | |
| | NX/ns | 3 | 10.7% | 7 | 8.5% | 25 | 18.7% | 7 | 15.6% | 9 | 11.1% | |
| Gesamt | | 28 | 100% | 82 | 100% | 134 | 100% | 45 | 100% | 81 | 100% | |

3.8.4 Faktoren der Therapieentscheidung, analysiert mithilfe von binärer logistischer Regression

Anschließend wurde eine multivariable Analyse mit binärer logistischer Regression durchgeführt, um die verschiedenen weiteren Faktoren aufzudecken, die zur Entscheidung für oder gegen die Therapie mit CRS und HIPEC beitragen (Tab. 17). Die Wahrscheinlichkeit, diese moderne Therapiestrategie auszuwählen, d.h. die Odds Ratio (OR) sank mit steigendem Alter der Patienten bei der Diagnose; allerdings zeigte nur ein Diagnosezeitpunkt von über 70 Jahren einen signifikanten Unterschied, verglichen mit der jüngsten Gruppe (OR 0.04, $p < 0.001$). Patienten, die ihre Diagnose nach 2010 erhielten, wurden mehr als zweimal so häufig behandelt wie die, deren Tumoren in früheren Jahren diagnostiziert wurden (OR 2.8, $p=0.029$). In Bezug auf den Primärtumor ging die Lokalisation im Kolon - im Gegensatz zu Rektum – mit einer stärkeren Wahrscheinlichkeit einher, CRS und HIPEC zu bekommen (OR 0.24, $p=0.084$). Das T-Stadium T1-3, Grading G3 und G4 und das N-Stadium N0 hatten ebenfalls einen Einfluss auf die Anwendung der HIPEC, allerdings ohne Signifikanz zum 5%-Niveau. Muzinöse (OR 4,2, $p=0,003$) und neuroendokrine Karzinome (OR 2,4; $p=0,388$) als histologischer Typ des Primärtumors wiesen die stärkste Korrelation mit der Anwendung von HIPEC und CRS auf.

Tab. 17: Ergebnisse der multivariablen Analyse mit binärer logistischer Regression, (370 in den Jahren 2004-2014 mit syn-und metachroner Peritonealkarzinose diagnostizierte Patienten)

| Variable | Kategorie | P | Odds Ratio | Unteres 95%-KI | Oberes 95%-KI |
|--|------------------------|--------|------------|----------------|---------------|
| Geschlecht | Männer | | 1.000 | | |
| | Frauen | 0.429 | 1.442 | 0.583 | 3.570 |
| Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (Jahre) | <50 | 0.002 | 1.000 | | |
| | 50-59 | 0.549 | 0.691 | 0.207 | 2.311 |
| | 60-69 | 0.188 | .447 | 0.135 | 1.483 |
| | >70 | <0.001 | 0.041 | 0.007 | 0.224 |
| Diagnosejahr | 2004-10 | | 1.000 | | |
| | 2011-14 | 0.029 | 2.825 | 1.111 | 7.182 |
| Zeitpunkt der Metastasierung | Synchron | | 1.000 | | |
| | Metachron | 0.215 | 0.512 | 0.178 | 1.474 |
| Tumorlokalisation | Kolon | | 1.000 | | |
| | Rektum | 0.084 | 0.240 | 0.048 | 1.210 |
| Tumormorphologie | Adenokarzinom | 0.033 | 1.000 | | |
| | Muzinöses Karzinom | 0.003 | 4.244 | 1.619 | 11.123 |
| | Neuroendokrines K. | 0.388 | 2.405 | 0.328 | 17.653 |
| | Siegelringzellkarzinom | 0.999 | 0.000 | 0.000 | . |
| Grading | G1/2 | 0.150 | 1.000 | | |
| | G3/4 | 0.052 | 2.703 | 0.991 | 7.368 |
| | GX/k.A. | 0.591 | 2.102 | 0.140 | 31.663 |
| T-Stadium des Primärtumors | T1-3 | 0.260 | 1.000 | | |
| | T4 | 0.249 | 0.542 | 0.192 | 1.535 |
| | TX/k.A. | 0.168 | 0.135 | 0.008 | 2.329 |
| N-Stadium des Primärtumors | N0 | 0.546 | 1.000 | | |
| | N1/2 | 0.297 | 0.524 | 0.156 | 1.763 |
| | Nx/k.A. | 0.970 | 0.953 | 0.079 | 11.479 |
| | Konstante | 0.069 | 0.176 | | |

3.9 Überlebensanalysen nach der Diagnose Peritonealkarzinose

3.9.1 Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben nach Peritonealkarzinose

Zunächst soll das Überleben aller Patienten mit einer kolorektalen Peritonealkarzinose genauer beleuchtet werden. Mithilfe einer Kaplan-Meier-Analyse der 648 Patienten wurde ihre Überlebenskurve in einem zeitlichen Verlauf von 120 Monaten dargestellt (Abb. 17). Es ergab sich ein Median von 11,2 Monaten (Tab. 18).

Tab. 18: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in der Kaplan-Meier-Analyse der Patienten mit peritonealer Metastasierung

| Mittelwert ^a | | | | Median | | | |
|-------------------------|----------------|------------------------|--------------|----------|----------------|------------------------|--------------|
| Schätzer | Standardfehler | 95%-Konfidenzintervall | | Schätzer | Standardfehler | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| 17,936 | ,934 | 16,105 | 19,767 | 11,203 | ,893 | 9,453 | 12,954 |

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Die Überlebenskurve für das Gesamtüberleben der Patienten, die eine Bauchfellkarzinose entwickelten, wurde ab dem Zeitpunkt der Diagnose der Metastasen bestimmt. In ihrem Verlauf zeigte sie ein kumulatives Überleben von 48,2% nach einem Jahr, 25,8% nach 24 Monaten und 6,4% nach einer Zeitspanne von fünf Jahren.

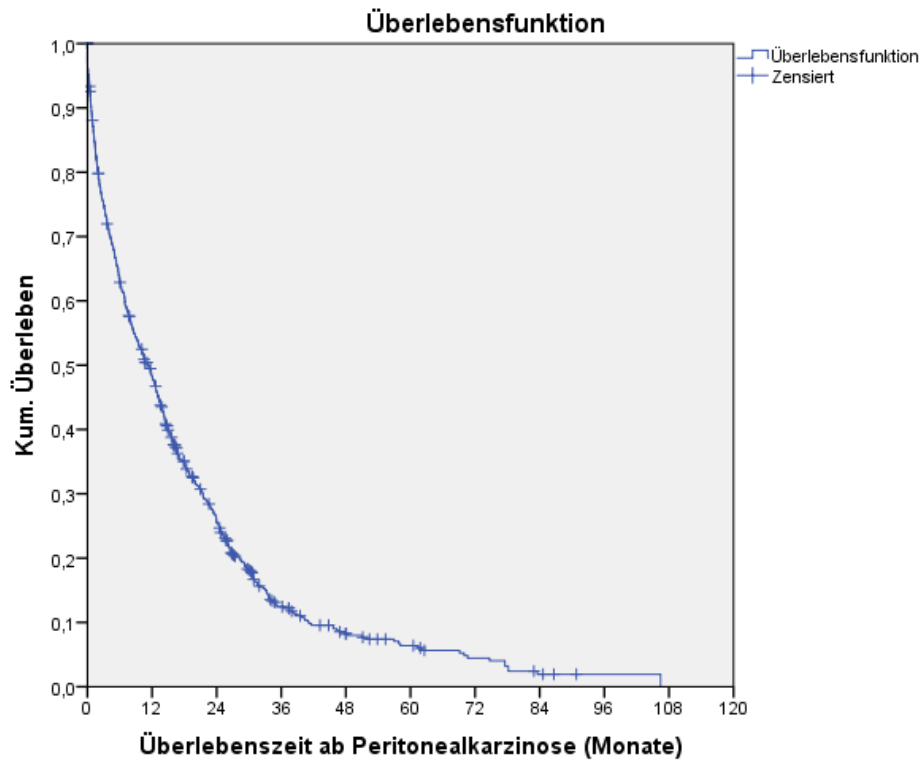


Abb. 17: Kaplan-Meier- Überlebenszeit aller 648 Patienten ab der Diagnose Peritonealkarzinose

3.9.2 Überlebensvergleich der Patienten mit syn- oder metachroner Peritonealkarzinose

Durch den Vergleich des Überlebens der Patienten mit syn- und metachroner Peritonealkarzinose konnte der Einfluss der zeitlichen Entwicklung auf das Gesamtüberleben herausgearbeitet werden. Unter den 459 Patienten mit synchronen Metastasen verstarben 411 Patienten, wohingegen bei den 189 metachronen 156 Patienten verstarben. Bei den Patienten mit synchronen Metastasen stellte sich ein medianes Überleben von 11,7 Monaten heraus. Im Vergleich dazu lebten die Patienten mit dem später entdeckten Bauchfellbefall im Median 6,7 Monate (Tab. 19).

Tab. 19: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit der Patienten mit Peritonealkarzinose, getrennt nach syn- und metachroner Entstehung

| Zeitabstand (Monate) | Mittelwert ^a | | | | Median | | | |
|-------------------------|-------------------------|----------------|------------------------|-----------------|----------|----------------|------------------------|-----------------|
| | Schätzer | Standardfehler | 95%-Konfidenzintervall | | Schätzer | Standardfehler | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Synchron | 17,780 | 1,054 | 15,714 | 19,846 | 11,729 | 1,081 | 9,609 | 13,849 |
| Metachron | 18,039 | 1,785 | 14,540 | 21,538 | 9,659 | 1,583 | 6,556 | 12,762 |
| Gesamt | 17,936 | ,934 | 16,105 | 19,767 | 11,203 | ,893 | 9,453 | 12,954 |

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Die beiden Gruppen wurden paarweise verglichen und zeigten mit einem p-Wert von 0,958 keinen statistisch signifikanten Unterschied (Tab. 20).

Tab. 20: Paarweise Vergleiche des Überlebens der Patienten mit syn- und metachroner Peritonealkarzinose

| Log-Rank (Mantel-Cox) | Zeitabstand (Monate) | Synchron | | Metachron | |
|-----------------------|----------------------|-------------|------|-------------|------|
| | | Chi-Quadrat | Sig. | Chi-Quadrat | Sig. |
| | Synchron | | | ,003 | ,958 |
| | Metachron | ,003 | ,958 | | |

Die beiden Überlebenskurven zeigten einen sehr ähnlichen Verlauf (Abb. 18), weshalb sie sich mehrmals berührten und kreuzten. In beiden Gruppen ergab sich ein ähnliches durchschnittliches 1-Jahres-Überleben (48,9% synchron; 46,5% metachron), auch die Werte nach zwei Jahren lagen nah beieinander mit 26,2% synchronem und 24,8% metachronem Überleben. Lediglich am Ende der Beobachtungsdauer (nach 60 Monaten) zeigte sich eine geringe Abweichung der metachronen Gruppe nach oben. So waren aus dieser Gruppe noch 8,9% der Patienten am Leben, wohingegen bei den Patienten mit synchronen Metastasen 5,6% in dieser Zeitspanne noch nicht verstorben waren.

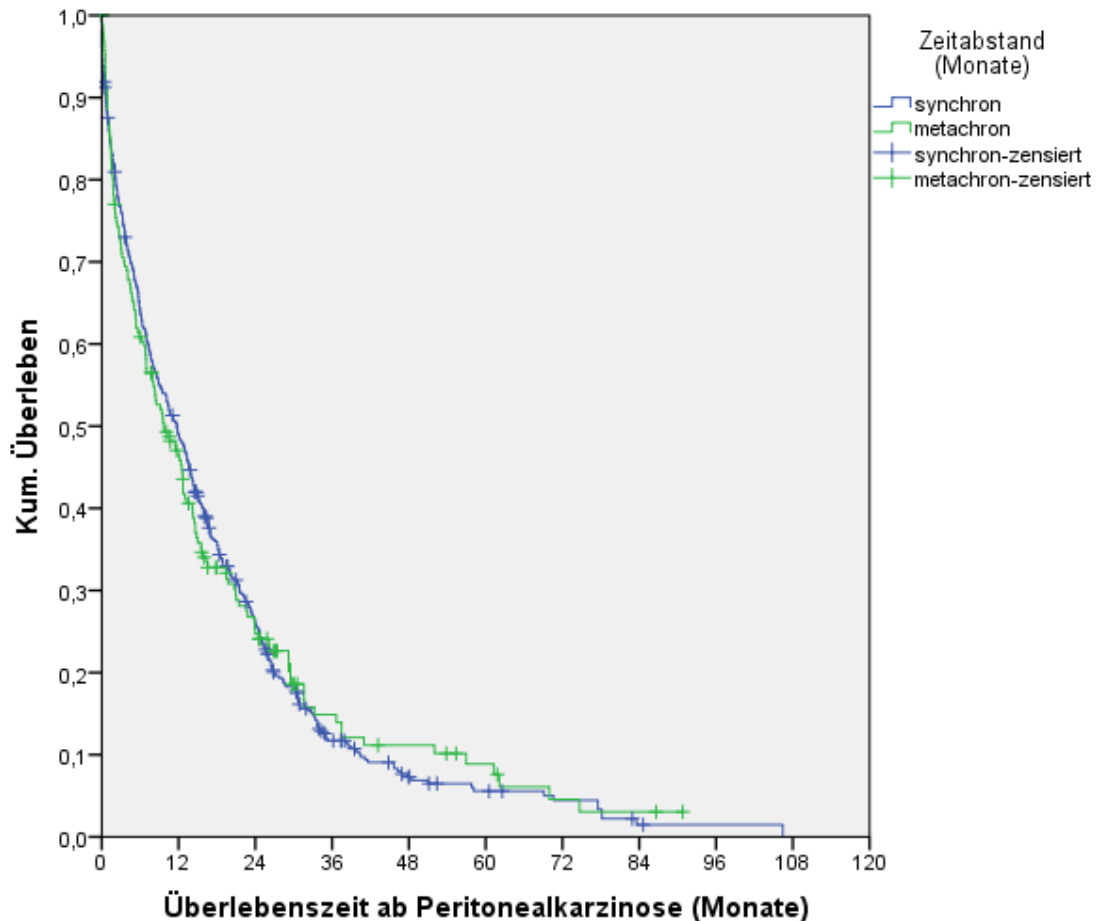


Abb. 18: Überlebenszeit ab der Diagnose Peritonealkarzinose, getrennt nach syn- und metachroner Entstehung (N=648)

3.9.3 Überleben der Patienten mit und ohne zusätzliche Metastasen

Obwohl sich bei der Therapieentscheidung kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne zusätzliche Metastasen zum Bauchfellbefall zeigte (Tab. 15), wurden die beiden Gruppen für die folgende Überlebensanalyse nochmals getrennt betrachtet. Von der Gesamtanzahl der 648 Patienten verstarben insgesamt 211 der Patienten mit zusätzlichen Metastasen und 356 in der Gruppe mit alleiniger Bauchfellmetastasierung.

Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der beiden Patientenkategorien ergab ein medianes Überleben von 7,4 Monaten in der Gruppe mit zusätzlicher extraperitonealer Metastasierung, während die Patienten mit einer isolierten Peritonealkarzinose im Median 12,7 Monate überlebten (Tab. 22). Somit zeigte sich hier ein recht deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tab. 21: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit, getrennt nach zusätzlicher Metastasierung vs. isolierter Bauchfellkarzinose

| Weitere Metastasen bei Peritonealkarzinose | Mittelwert ^a | | | | Median | | | |
|--|-------------------------|----------------|------------------------|-----------------|----------|----------------|------------------------|-----------------|
| | Schätzer | Standardfehler | 95%-Konfidenzintervall | | Schätzer | Standardfehler | 95%-Konfidenzintervall | |
| | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| Ja | 12,800 | ,932 | 10,974 | 14,626 | 7,359 | 1,345 | 4,724 | 9,995 |
| Nein | 20,710 | 1,322 | 18,119 | 23,301 | 12,682 | ,893 | 10,932 | 14,432 |
| Gesamt | 17,936 | ,934 | 16,105 | 19,767 | 11,203 | ,893 | 9,453 | 12,954 |

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Im Log-Rank-Test (Tab. 22) (Mantel-Cox) stellte sich diese große Diskrepanz bei einem p-Wert von $p < 0,001$ als statistisch hoch signifikanter Unterschied im Überleben heraus.

Tab. 22: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse, getrennt nach isoliertem Bauchfellbefall vs. weitere Metastasierung, paarweise Vergleiche

| | Weitere Metastasen | | Nein | |
|-----------------------|-------------------------|--------|-------------|----------------|
| | Ja | Nein | Chi-Quadrat | Sig. |
| | bei Peritonealkarzinose | | Chi-Quadrat | Sig. |
| Log-Rank (Mantel-Cox) | Ja | | | 17,267 ,000 |
| | Nein | 17,267 | ,000 | |

Die beiden Überlebenskurven verliefen annähernd parallel mit einem deutlich sichtbaren Abstand, der am stärksten bei etwa 48 Monaten und am schwächsten bei 12 Monaten erkennbar war (Abb. 19). So lebten in der Gruppe mit isolierter Peritonealkarzinose nach einem Jahr 51,8% (kumulative Rate) und bei den Patienten mit zusätzlichen Metastasen waren zu diesem Zeitpunkt 41,4% am Leben. Durch einen relativ steilen Abfall der Kurve ergaben sich nach 24 Monaten die Werte 30% (isolierte Metastasierung) bzw. 18,3% (weitere Metastasen) für das kumulative Überleben. Das 5-Jahres-Überleben betrug 9,2% in der Gruppe mit isolierter Peritonealkarzinose, während in der anderen Gruppe 0,9% der Patienten diese Zeitspanne überlebte.

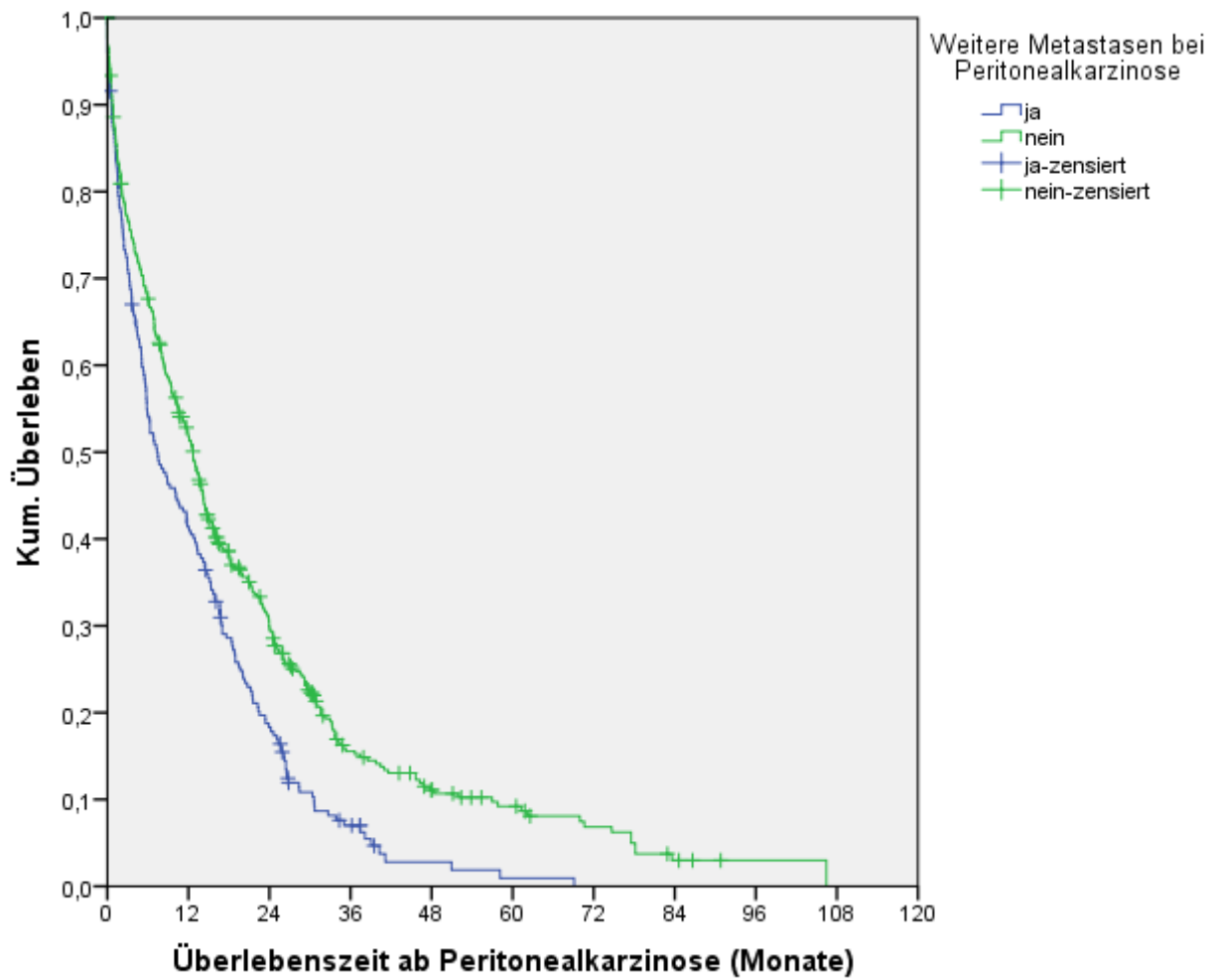


Abb. 19: Darstellung der Überlebenszeit nach der Diagnose Peritonealkarzinose, getrennt nach alleinigem isoliertem Bauchfellbefall oder zusätzlicher Metastasierung (N=648)

3.10 Analysen des Gesamtüberlebens abhängig von der Therapie bei Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose

3.10.1 Kaplan-Meier-Analyse des Überlebens nach den verschiedenen Therapien

In den folgenden statistischen Analysen sollte nun das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den verschiedenen Therapien bei Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose unter Ausschluss der perioperativ Verstorbenen dargestellt werden (Abb. 20). Im Vordergrund stand der Vergleich der Überlebensraten zwischen dem multimodalen Therapiekonzept Zytoreduktion und HIPEC gegenüber anderen Therapien.

Patienten, die mit CRS und HIPEC behandelt wurden, wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 41,6 Monaten auf (Tab. 23), im Vergleich zu Operation und Chemotherapie (24,0 Monate, $p=0.015$), alleiniger Chemotherapie (14,1 Monate, $p<0.001$), Operation (11,4 Monate, $p<0.001$) und best supportive care (7,9 Monate, $p<0.001$). Zwei Jahre nach der Diagnose unterschieden sich die fünf Therapiegruppen entsprechend: Patienten der Kategorie CRS und HIPEC zeichneten sich durch das beste Gesamtüberleben aus, indem 79,2% der Patienten 24 Monate nach der Diagnose noch am Leben waren. Mithilfe der Kombination aus Operation und Chemotherapie wurde 47,7% der behandelten Patienten ein Überleben über zwei Jahre ermöglicht, während alleinige Chemotherapie (27,6%) und Operation (33,6%) innerhalb dieser Zeitspanne zu geringeren Patientenzahlen führten ($p=0,768$). Best supportive care resultierte im schlechtesten Outcome mit einem 2-Jahres-Überleben von 16,6% der Patienten. HIPEC und CRS stellten mit Abstand die erfolgreichste Therapie dar, obwohl sich die Kurven für das Gesamtüberleben nach 5 Jahren in allen Gruppen annäherten und weniger deutlich erkennbar waren.

Tab. 23: Kaplan-Meier-Schätzung von Median, 2-Jahres- und 5-Jahres-Überleben und Ergebnisse des paarweisen Log-Rank-Tests nach Behandlung durch CRS und HIPEC und andere Therapien bei 370 Patienten mit in den Jahren 2004-2014 diagnostizierter Peritonealkarzinose.

| Therapiegruppe | Median Gesamtüberleben (Monate) | 2-Jahres-Überleben (%) | 5-Jahres-Überleben (%) | N Gesamt | N Todesfälle | Log Rank (Mantel-Cox, paarweiser Vergleich) | | | | |
|-----------------|---------------------------------|------------------------|------------------------|----------|--------------|---|-------------------|-----------|--------|-----------------|
| | | | | | | CRS + HIPEC | Operation + Chemo | Nur Chemo | Nur OP | best supp. care |
| CRS + HIPEC | 41.6 | 79.2 | 23.5 | 28 | 15 | - | 0.015 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| OP + Chemo | 24.0 | 47.7 | 16.8 | 82 | 68 | 0.015 | - | <0.001 | .011 | <0.001 |
| Nur Chemo | 14.1 | 27.6 | 5.8 | 134 | 117 | <0.001 | <0.001 | - | 0.768 | 0.006 |
| Nur OP | 11.4 | 33.6 | 12.6 | 45 | 33 | <0.001 | 0.011 | 0.768 | - | 0.079 |
| best supp. care | 7.9 | 16.6 | 6.0 | 81 | 71 | <0.001 | <0.001 | 0.006 | 0.079 | - |
| Gesamt | 14.4 | 34.2 | 10.5 | 370 | 304 | | | | | |

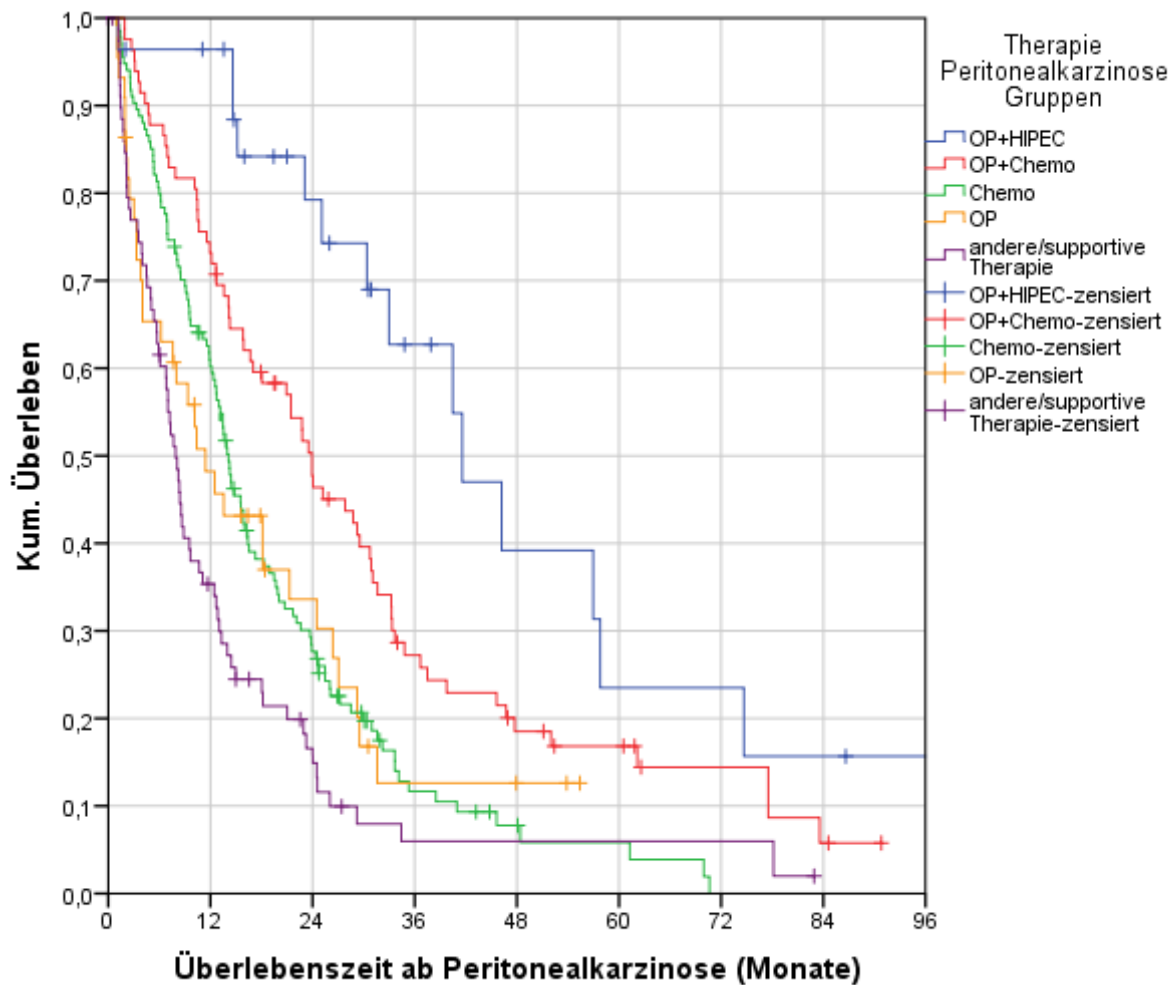


Abb. 20: Gesamtüberleben nach Behandlung mit CRS und HIPEC und anderen Behandlungsoptionen mit synchron und metachron diagnostizierter Peritonealkarzinose (n=370) (Kaplan-Meier- und Log-Rank-Schätzungen siehe Tab. 24)

3.10.2 Multivariable Analyse mithilfe von Cox proportional hazard model über alle Therapiegruppen

Neben der Therapie hatten jedoch weitere Faktoren zusätzlich Einfluss auf die Überlebensrate. Um deren Ausmaß zu bestimmen und um ihre ungleiche Verteilung innerhalb der Gruppen auszugleichen, wurde eine multivariable Analyse angewendet. Die Hazard-Ratios für das Gesamtüberleben nach Therapie und anderen Variablen wurden mithilfe des Cox proportional hazard model geschätzt. Die Abstufung des medianen Überlebens zwischen den Therapiegruppen blieb auch in der multivariablen Analyse bestehen (Tab. 24). Verglichen mit Best supportive care als Referenzgruppe erreichten CRS und HIPEC den größten Überlebensvorteil (HR 0.19, CI 0.10-0.36), gefolgt von Operation in Kombination mit Chemotherapie (HR 0.40, CI 0.28-0.58). Auch hier wurden für die alleinige Chemotherapie (HR 0.57, CI 0.41-0.78) und alleinige Operation (HR 0.58, CI 0.37-0.91) ähnliche Ergebnisse ermittelt. Das Geschlecht der Patienten hatte einen Einfluss auf das Gesamtüberleben, was

sich in einer Hazard-Ratio von 1.33 (CI 1.05-1.69) bei den Frauen ausdrückte. Insgesamt zeigte das Alter bei der Diagnose einen signifikanten Effekt auf das Gesamtmodell, allerdings nicht zwischen den einzelnen Altersgruppen ($p=0.011$). Darüber hinaus spielte auch der Zeitpunkt, wann die Karzinose diagnostiziert wurde, eine entscheidende Rolle. Metachrone Metastasen gingen mit einem schlechteren Überleben einher als synchrone (HR 1.60 CI 1.22-2.08)

Diagnosejahr, Lokalisation, T-Stadium, und Morphologie des Primärtumors dagegen wiesen keine signifikante Korrelation mit der Sterberate auf. Im Vergleich dazu stellten sich ein höheres Grading G3/4 (HR 1.49, CI 1.16-1.90) und ein positives N-Stadium (HR 1.44, CI 1.03-2.00) als signifikante Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben heraus.

Tab. 24: Multivariable Analyse des Gesamtüberlebens nach Therapie und anderen Variablen, mithilfe von Cox proportional hazard model bei 370 Patienten, die in den Jahren 2004-2014 mit syn- und metachroner Peritonealkarzinose diagnostiziert wurden.

| Variable | Kategorie | P | Hazard-Ratio | Unteres 95%-KI | Oberes 95%-KI |
|----------------------------------|--------------------------|--------|--------------|----------------|---------------|
| Therapiegruppe | Best supportive care | <0.001 | 1.000 | | |
| | CRS + HIPEC | <0.001 | 0.191 | 0.101 | 0.362 |
| | Operation+ Chemotherapie | <0.001 | 0.403 | 0.279 | 0.582 |
| | Nur Chemotherapie | 0.001 | 0.565 | 0.407 | 0.783 |
| | Nur Operation | 0.017 | 0.579 | 0.371 | 0.906 |
| Geschlecht | Männer | | 1.000 | | |
| | Frauen | 0.020 | 1.328 | 1.045 | 1.686 |
| Alter zum Zeitpunkt der Diagnose | <50 | 0.011 | 1.000 | | |
| | 50-59 | 0.376 | 0.799 | 0.485 | 1.314 |
| | 60-69 | 0.988 | 1.004 | 0.628 | 1.605 |
| | >70 | 0.156 | 1.383 | 0.883 | 2.164 |
| Jahr der Diagnose | 2004-10 | | 1.000 | | |
| | 2011-14 | 0.593 | 0.934 | 0.727 | 1.200 |
| Zeitpunkt der Metastasierung | Synchron | | 1.000 | | |
| | Metachron | 0.001 | 1.595 | 1.223 | 2.081 |
| Tumorlokalisation | Kolon | | 1.000 | | |
| | Rektum | 0.876 | 1.025 | 0.750 | 1.400 |
| Tumormorphologie | Adenokarzinom | 0.643 | 1.000 | | |
| | Muzinöses Karzinom | 0.206 | 1.220 | 0.897 | 1.661 |
| | Neuroendokrines Karzinom | 0.983 | 0.990 | 0.375 | 2.611 |
| | Singelringzellkarzinom | 0.730 | 1.133 | 0.558 | 2.301 |
| Grading | G1/2 | 0.006 | 1.000 | | |
| | G3/4 | 0.002 | 1.488 | 1.164 | 1.901 |
| | GX/ns | 0.794 | 1.094 | 0.557 | 2.151 |
| T-Stadium des Primärtumors | T1-3 | 0.319 | 1.000 | | |
| | T4 | 0.131 | 1.224 | 0.942 | 1.591 |
| | TX/ns | 0.618 | 1.202 | 0.583 | 2.481 |
| N-Stadium des Primärtumors | N0 | 0.023 | 1.000 | | |
| | N1/2 | 0.032 | 1.436 | 1.032 | 1.998 |
| | NX/ns | 0.016 | 2.3g23 | 1.174 | 4.598 |

3.10.3 Überleben der Patienten mit und ohne HIPEC

Im abschließenden Kapitel sollte nun noch einmal der Überlebensvorteil dargestellt werden, der durch die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit der HIPEC im Vergleich zu allen anderen Therapien erreicht wurde. So wurden mit der Kaplan-Meier-Methode die Überlebenszeiten aller 370 Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose geschätzt. Hiervon verstarben 304 innerhalb der Beobachtungsdauer. Anschließend wurde die Gruppe der 28 Patienten, die durch eine CRS + HIPEC behandelt wurden, den anderen 342 gegenübergestellt. Dabei hatten alle Patienten der CRS + HIPEC-Kategorie diese Therapie erhalten, wobei die Kombinationen mit Chemotherapien oder Operation außer Acht gelassen wurden. Es ergab sich wiederum ein medianes Überleben von 41,6 Monaten in der Patientengruppe mit CRS + HIPEC als Therapie, während die Patienten ohne HIPEC im Median 13,6 Monate überlebten (Tab. 25). Dieser Unterschied stellte sich im Log-Rank-Test als hochsignifikant heraus ($p < 0,001$).

Tab. 25: Analyse des Überlebens nach Kaplan-Meier; Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit für Patienten mit und ohne HIPEC

| Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit | | | | | | | | | | |
|--|----------|-------------------------|--------|----------------------------|-----------------|----------|----------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| | | Mittelwert ^a | | | Median | | | | | |
| | | | | 95%- Konfidenzintervall | | | | 95%- Konfidenzintervall | | Chi ² |
| | | | | Untere Grenze | Obere Grenze | | | Untere Grenze | Obere Grenze | p |
| HIPEC | Schätzer | Standardfehler | | | | Schätzer | Standardfehler | | | |
| Ja | 49,510 | 7,674 | 34,470 | 64,551 | 41,593 | 7,085 | 27,707 | 55,480 | ,000 | |
| Nein | 21,203 | 1,279 | 18,695 | 23,711 | 13,569 | ,831 | 11,940 | 15,198 | ,000 | |
| Gesamt | 23,579 | 1,448 | 20,741 | 26,417 | 14,423 | ,913 | 12,633 | 16,213 | | |

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Auch die Überlebenskurven, berechnet nach Kaplan-Meier, zeigten einen sehr deutlichen Unterschied in den beiden Gruppen (Abb. 21). So ergaben sich für die kumulative Überlebenshäufigkeit der HIPEC-Patienten nach einem Jahr 96,4% und nach 5 Jahren 23,5%. Bei den Patienten ohne HIPEC betrug das kumulative Überleben nach 12 Monaten 56,1% und nach 60 Monaten 9,6%.

Verglichen mit den anderen Therapien als Referenzgruppe erreichten CRS und HIPEC einen deutlichen und signifikanten Überlebensvorteil. Dieser blieb auch in der univariablen (HR 0,33, CI 0,19-0,57, $p < 0,001$) und der multivariablen Cox-Regressions-Analyse (HR 0,36, CI 0,20-0,65, $p = 0,001$) bestehen, wie aus den Tabellen 26 und 27 hervorgeht.

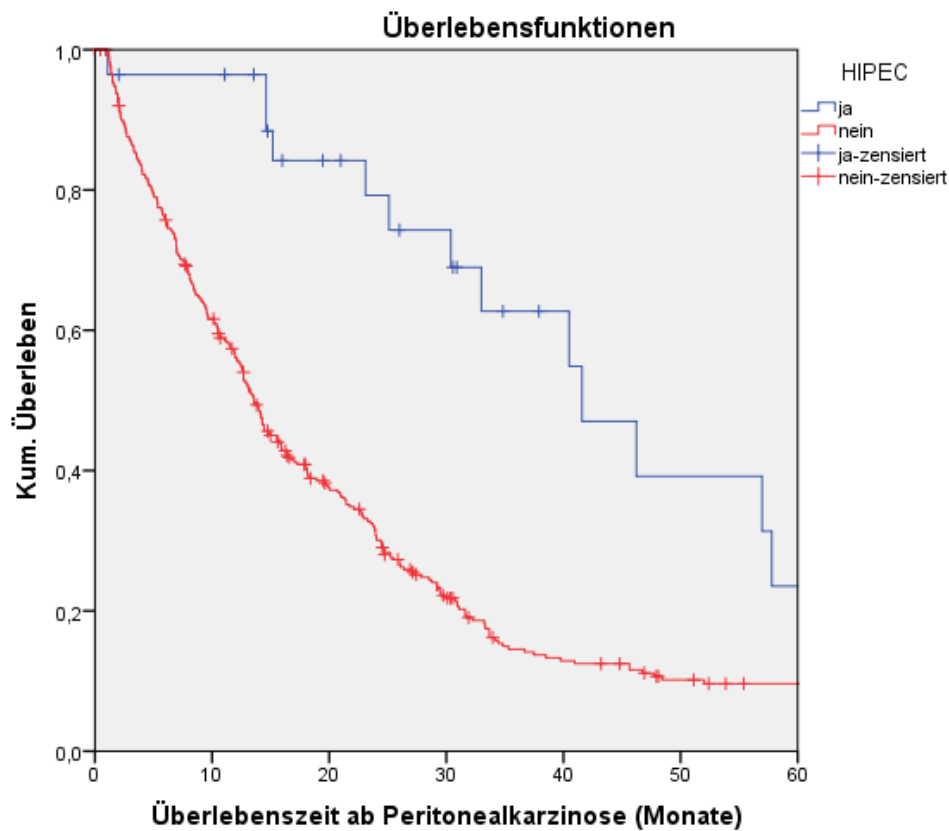


Abb. 21: Darstellung der Überlebenszeit der 370 Patienten mit der Kaplan-Meier-Methode ab der Diagnose Peritonealkarzinose, mit und ohne Behandlung durch HIPEC

Tab. 26: Univariable Cox-Regression zur Berechnung des Gesamtüberlebens mit und ohne HIPEC

| Variablen in der Gleichung | | | | | | | | |
|----------------------------|--------|------|--------|----|-------------|--------|--------------------|-------|
| | B | SE | Wald | df | Signifikanz | Exp(B) | 95,0% KI für xp(B) | |
| | | | | | | | Untere | Obere |
| HIPEC | -1,110 | ,275 | 16,314 | 1 | ,000 | ,330 | ,192 | ,565 |

Tab. 27: Multivariable Cox-regression zur Berechnung des Gesamtüberlebens, getrennt nach erfolgter multimodaler Therapie mit HIPEC oder anderem Therapiekonzept, unter Berücksichtigung der Confounder- Variablen: Geschlecht, Diagnosealter, Diagnosejahr, Zeitabstand zwischen Primärtumor und peritonealer Metastasierung, ICD-Code, Histologie, Grading und T-und N-Stadium

| | Variablen in der Gleichung | | | | | 95,0% Konfidenzinterv. | | |
|--|-----------------------------------|------|--------|----|-------------|------------------------|-------------|-------------|
| | B | SE | Wald | df | Signifikanz | Exp(B) | für Exp(B) | |
| | | | | | | | Untere | Obere |
| HIPEC | -1,016 | ,295 | 11,841 | 1 | ,001 | ,362 | ,203 | ,646 |
| Geschlecht | ,279 | ,120 | 5,381 | 1 | ,020 | 1,322 | 1,044 | 1,674 |
| Diagnosealter bei Peritonealkarzinose | | | 18,675 | 3 | ,000 | | | |
| Diagnosealter bei Peritonealkarzinose(1) | -,082 | ,251 | ,106 | 1 | ,744 | ,921 | ,563 | 1,507 |
| Diagnosealter bei Peritonealkarzinose(2) | ,107 | ,237 | ,204 | 1 | ,651 | 1,113 | ,700 | 1,771 |
| Diagnosealter bei Peritonealkarzinose(3) | ,544 | ,221 | 6,047 | 1 | ,014 | 1,722 | 1,117 | 2,656 |
| Diagnosejahr der Peritonealkarzinose | -,140 | ,122 | 1,303 | 1 | ,254 | ,870 | ,684 | 1,105 |
| Zeitabstand (Monate) | ,447 | ,134 | 11,141 | 1 | ,001 | 1,564 | 1,203 | 2,034 |
| Diagnose ICD-10 | ,022 | ,159 | ,018 | 1 | ,892 | 1,022 | ,748 | 1,396 |
| Histologie Gruppe | | | 1,394 | 3 | ,707 | | | |
| Histologie Gruppe(1) | ,145 | ,156 | ,861 | 1 | ,353 | 1,156 | ,851 | 1,569 |
| Histologie Gruppe(2) | -,125 | ,495 | ,064 | 1 | ,800 | ,882 | ,335 | 2,325 |
| Histologie Gruppe(3) | ,264 | ,357 | ,546 | 1 | ,460 | 1,302 | ,646 | 2,623 |
| Grading | | | 8,794 | 2 | ,012 | | | |
| Grading(1) | ,367 | ,124 | 8,716 | 1 | ,003 | 1,443 | 1,131 | 1,841 |
| Grading(2) | ,272 | ,338 | ,651 | 1 | ,420 | 1,313 | ,678 | 2,545 |
| T Primärtumor | | | ,429 | 2 | ,807 | | | |
| T Primärtumor(1) | ,085 | ,132 | ,417 | 1 | ,519 | 1,089 | ,841 | 1,409 |
| T Primärtumor(2) | ,110 | ,371 | ,088 | 1 | ,766 | 1,117 | ,540 | 2,309 |
| N Regionäre LK | | | 9,240 | 2 | ,010 | | | |
| N Regionäre LK(1) | ,437 | ,167 | 6,831 | 1 | ,009 | 1,549 | 1,116 | 2,150 |
| N Regionäre LK(2) | ,861 | ,351 | 6,005 | 1 | ,014 | 2,365 | 1,188 | 4,710 |

4 Diskussion

4.1 Wesentliche Erkenntnis der Studie: Prognoseverbesserung durch multimodale Therapie

Die vorliegende Studie zeigte auf, dass ausgewählte Patienten und Patientinnen enorm von der multimodalen Behandlung der kolorektalen Peritonealkarzinose profitieren können, verglichen mit einer rein palliativen Therapie. So stachen HIPEC und CRS eindeutig als vielversprechendstes Therapiekonzept heraus, aber auch die Kombination aus Operation und konventioneller Chemotherapie garantierte den Patienten einen viel besseren Outcome als best supportive care. In den Kaplan-Meier-Kurven ergab sich ein medianes Überleben der Patienten, die eine Kombination aus CRS und HIPEC erhielten, von 41,6 Monaten. Im Vergleich zum medianen Überleben von 13,6 Monaten der Patienten, die keine HIPEC bekamen, bedeutete das multimodale Therapiekonzept eine Verlängerung des medianen Überlebens um das Dreifache, auf 3,5 Jahre. Dieser Überlebensvorteil zeigte sich auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und andere potenzielle Confounder-Variablen. Auch die Therapiekombination aus Operation und Chemotherapie mit dem medianen Überleben von 24 Monaten, alleinige Chemotherapie mit 14,1 Monaten im Median und alleinige Operation mit 11,4 Monaten stellten gegenüber Best supportive care (7,9 Monate) eine Verbesserung des Überlebens dar, die aber nicht mit dem Benefit einer Therapie mit CRS und HIPEC zu vergleichen ist.

4.2 Stärken und Schwächen der Studie

Die gute Qualität der Studie zeigte sich anhand der großen Patientenzahl, der Abdeckung einer relativ großen geographischen Fläche unter Einschluss aller erkrankten Patienten und der ausführlichen Dokumentation am Regensburger Tumorzentrum. Die geringe Schwankungsbreite der Diagnosenanzahl nach Jahren veranschaulichte nochmals die kontinuierliche Erfassung der Patientendaten. Bedauernswerterweise waren trotzdem bei 15,7% der Grundgesamtheit der Darmkrebspatienten keine vollständigen klinischen Unterlagen vorhanden, d.h. es fanden sich beispielsweise nur pathologische Dokumente, während aussagekräftige Arztbriefe nicht vorlagen. Auf die Hauptergebnisse hatte dies allerdings keinen Einfluss, da diese Patienten vor den statistischen Berechnungen bereits im Grundkollektiv ausgeschlossen wurden.

Die Beschreibung der Patienten mit kolorektalem Karzinom in dieser Studie deckte sich mit den aktuellen Zahlen des RKI, so waren insgesamt mehr Männer betroffen – insbesondere beim Rektumkarzinom - und die Erkrankung trat bei ihnen in jüngerem Alter auf als bei den Frauen [58, 59]. Entsprechend der Beschreibung in Lehrbüchern zeigte sich in der vorliegenden Arbeit Kolon als die häufigste Lokalisation des Darmkrebses [60]. Auch in der getrennten Darstellung der

Stadienverteilung in Kolon und im Rektum/Rektosigmoid waren die einzelnen Stadiengruppen in etwa gleich stark.

Insgesamt fanden sich bei 703 Patienten Hinweise auf eine peritoneale Metastasierung. Mit einem Anteil von 5,7% kumulative Rate innerhalb von 5 Jahren stellten diese einen geringeren Anteil an den Patienten mit kolorektalem Karzinom dar, als die laut Literatur erwarteten 10% [3, 17, 44, 61]. Hierbei muss zwischen der syn- und metachron entwickelten Peritonealkarzinose unterschieden werden. Während von den synchronen sehr viele dokumentiert wurden, entsprechend der Literatur, fehlten bei den metachronen einige, die noch nicht entdeckt oder noch nicht vollständig erfasst worden sind. Dieses Defizit lag zumindest teilweise in der schwächeren Abdeckung des Follow-ups und der Zentrenentwicklung in Niederbayern begründet. Zudem wurden die synchronen Metastasen meist zum Beispiel in der Operation entdeckt und vollständig erfasst, die Nachsorge fand dann aber in Privatpraxen oder gar nicht statt, so dass später entwickelte Metastasen der Dokumentation entgingen. Von den Karzinomen im UICC-Stadium IV mit primären Metastasen waren diese bei 20,9% der Patienten im Bauchfell lokalisiert. Auch dieser Anteil fand sich in der Literatur wieder [3,2].

4.3 Entwicklung der Therapie im historischen Verlauf bis heute

Sugarbaker [36] und Francois Gilly, die Vorreiter der HIPEC, revolutionierten in den 80er Jahren die Sichtweise auf die Peritonealkarzinose. Statt als verheerendes Todesurteil betrachteten die beiden Mediziner diese als lokalen behandelbaren Prozess. Durch die Einführung der neuen und innovativen Methode, zytoreduktiver Chirurgie in Kombination mit hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie, erschufen die beiden Mediziner ein multimodales Therapiekonzept, dessen Bedeutung bis heute zunimmt [35]. In der Medical School Hannover wurde die Behandlung 1995 zum ersten Mal in Deutschland durchgeführt. Bald darauf gründete die Deutsche Gesellschaft für allgemeine und Viszeralchirurgie eine Peritoneum-Gruppe zur weiteren Erforschung und Implementierung dieser multimodalen Behandlungsstrategie. Diese Forschungsgruppe war für die Entwicklung und das Training neuer Zentren zuständig. Außerdem initiierte sie Studien, wie zum Beispiel die COMBATAC Studie [62], und rief ein nationales HIPEC-Register ins Leben, das die Daten aller behandelten Patienten umfasste. Als Ergebnis daraus wurde in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) für ausgewählte Patienten eine Empfehlung zu zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC formuliert und in den S3-Leitlinien für das kolorektale Karzinom aufgenommen [23]. Diese Änderung hatte direkten Einfluss auf den täglichen Klinikablauf, da alle Patienten in einem multidisziplinären Team diskutiert werden sollen.

4.4 Vergleich der Ergebnisse des Tumorzentrums Regensburg mit der Literatur

Eines der ersten und inzwischen das größte Zentrum für die Behandlung peritonealer Metastasen liegt in Regensburg. Sicherlich hatte die zentrale Lage dieser Institution nicht nur eine verbesserte regionale Erreichbarkeit der Behandlungsoption HIPEC plus CRS für die Patienten zu Folge, sondern steigerte zusätzlich das Bewusstsein für diese therapeutische Strategie im medizinischen Sektor enorm. Wurden zwischen 2004 und 2011 nur 6% der Patienten mit dieser Methode behandelt, stieg der Anteil im Zeitraum von 2011 bis 2014 bereits auf 9,4% (Chi-quadrat $p = 0,216$), für die Patienten mit isoliertem Bauchfellbefall, beinahe gleich hoch wie in der Literatur, die 2015 von Razenberg et al. in den Niederlanden publiziert wurde [53]. In seiner aktuellsten Studie (2016), die 37000 Patienten aus der Region Eindhoven im niederländischen Krebsregister einschloss, wurde eine noch stärkere Steigerung der Anwendung von HIPEC und CRS beobachtet. Demnach wurden in den Jahren 2005 - 2009 10% der Patienten mit dem multimodalen Therapiekonzept behandelt. Im Zeitraum von 2010 – 2014 stieg dieser Anteil auf 23% [63].

Das Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg umfasst 2,2 Millionen Einwohner. Die Daten aller Patienten werden im Tumorzentrum Regensburg, einem klinischen, populationsbezogenen regionalen Krebsregister gesammelt. Durch die nahtlose Zusammenarbeit von Ärzten und dem Krebsregister konnte eine sehr akkurate Patientenauswahl getroffen werden [64]: Wenn isolierte peritoneale Metastasen von geringem Ausmaß detektiert wurden, von welchen eine vollständige makroskopische Resektion möglich erschien, wurde den Patienten CRS und HIPEC angeboten [65]. Nur bei Erfüllung der Voraussetzungen wurde die multimodale Therapie angestrebt, so dass große Residualtumoren ein Ausschlusskriterium darstellten. Diese Auswahlmerkmale entsprechen der aktuellen Literatur [66]. Begleiterkrankungen wurden im Register nicht erfasst. Die meisten Patienten mit CRS und HIPEC wiesen eine synchrone Peritonealkarzinose (71%) auf, die von einem Kolonkarzinom (93%) abstammte. Mit einem beeindruckenden medianen Überleben der Patienten mit einer resezierenden Operation und nachfolgender hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (42 Monate) schnitt die vorliegende Studie sogar besser ab als die bevölkerungsbasierte Studie aus den Niederlanden (32 Monate) [53] und einige weitere Analysen von nationalen und multi-institutionalen Registern [67, 68, 69]. Allerdings basierte diese Arbeit auf den Informationen zu den Patienten, die aus ihren Arztbriefen hervorgingen. Darin waren aber selten alle Selektionskriterien, die zur Entscheidung für oder gegen die multimodale Therapie mit CRS und HIPEC beigetragen hatten, erfasst. So konnten Auswahlfaktoren, wie beispielsweise der Peritonealkarzinoseindex, nicht berücksichtigt werden.

Tab. 28: Studienergebnisse aus der Literatur in Bezug auf das mediane und das 5-Jahresüberleben bei mit CRS und HIPEC behandelten Patienten

| Autor | Studiendesign | Patientenanzahl (CRS und HIPEC) | Jahr | Medianes Überleben in Monaten | 5-Jahres-Überleben |
|-----------------------------------|--|--|--|-------------------------------|---|
| Glehen, Kwiatkowski et al. [35] | Retrospektive multizentrische Studie | 506 | 1987-2002 | 32,4 | 19% |
| Elias, Lefevre et al. [70] | Retrospektive Analyse | 48 | 1998-2003 | 62,7 | 51% |
| Elias, Gilly et al. [71] | Retrospektive multizentrische Kohortenstudie | 523 (auch normotherme, intraperitoneale Chemotherapie) | 1990-2007 | 33 | 27% |
| Elias, Mariani et al. [47] | Retrospektive Analyse | 139 | | | 48% bei PCI-Index < 15 12% bei PCI- Index > 15 |
| Franko, Ibrahim et al. [72] | Prospektive randomisierte Studie | 67 | 2001-2007 | 34,7 | |
| Goere, Malka et al. [73] | Retrospektive Studie | 107 | 1995-2006 | 77 | 35% |
| Verwaal, Bruin et al. [24] | Randomisierte Studie | 105 | Beginn 1998-2001 Erfassung bis 2006 | 22,2 | 45% |
| Razenberg, van Gestel et al. [53] | Retrospektive Analyse | 4430 eingeschlossen, 6,4% behandelt-> 283 | 2005-2012 | 32,3 | |
| Quenet, Elias et al. [74] | Randomisierte Phase III Studie mit 1:1 Randomisierung PRODRIGE 7 | 133 | 2008-2014 | 41,7 | |
| Vorliegende Studie | Rektrospektive Kohortenstudie | 28 | 2004-2014 | 41,6 | 23,5% |

In Razenbergs (2016) neuester Studie untersuchte er das Überleben von Patienten mit einer Bauchfellkarzinose unabhängig von ihrer Therapie. Es wurde nicht zwischen isolierter Metastasierung oder noch zusätzlich vorhandenen Metastasen unterschieden, sondern das Überleben der gesamten Kohorte berechnet. Ausgehend vom medianen Überleben dieser Patienten von 6 Monaten in den Jahren 1995-2000, verdoppelte sich ihre Prognose in den Jahren 2010-2014 mit einer Steigerung auf einen Median von 12,5 Monate [63].

Tabelle 28 zeigt eine Übersicht über ähnliche veröffentlichte Studien. In einigen national und internationalen Arbeiten, matched pair Analysen und groß angelegten multi-institutionalen Studien wurde nach CRS und HIPEC bei isolierter Peritonealkarzinose ein medianes Überleben von minimal 22,2 Monaten [24] bis zu 77 Monaten [73] und ein 5-Jahres-Überleben von 19% [35] bis maximal 51% [70] beschrieben. [24, 47, 53, 70, 71, 72, 73]. Die entsprechenden Ergebnisse der vorliegenden Studie mit einem medianen Überleben von 41,6 Monaten und einem Ergebnis für das 5-Jahres-Überleben von 23,5% (1-Jahres-Überleben: 79,2%) lagen somit innerhalb des Spektrums der Daten aus der Literatur.

In den deutschen S3-Leitlinien für das kolorektale Karzinom gilt für die Behandlung mit CRS und HIPEC das Evidenzniveau 2a. Trotzdem werden die meisten Patienten mit best supportive care (22%), palliativer systemischer Chemotherapie (36%) oder alleiniger Operation (12%) behandelt. Die vorliegende Studie deckte einige negative Prognosefaktoren für das Überleben auf, wobei sich ein höheres Grading und ein T4-Stadium des Primärtumors als besonders starker negativer Prädiktor herausstellten. Dieser Zusammenhang war auch schon aus früher veröffentlichten multivariablen Analysen hervorgegangen [35, 75, 76]. In der vorliegenden Studie wiesen 60,7% der HIPEC-Patienten, die eine isolierte Peritonealkarzinose entwickelt hatten und die Kombination aus CRS und HIPEC erhielten, ein Grading von G3/4 auf und 50% der Tumoren in dieser Gruppe wurden als T4 klassifiziert. Deshalb muss der jeweils vorhandene negative Einflussfaktor (neben anderen, wie beispielsweise auch N-Stadium N1/2) unbedingt in einem multidisziplinären Team diskutiert werden, so dass Patienten mit diesem Merkmal im besten Fall keine weiteren negativen prognostischen Marker mehr aufweisen sollten. Vielmehr sollten sie - für den bestmöglichen Therapieerfolg - über eine geringe Tumormasse, einen guten Allgemeinzustand, keine signifikanten Begleitkrankheiten und eine optimal resezierbare Metastasierung verfügen, was meist bei jüngeren Patienten der Fall ist. In unserer Studie waren nur 7% der Patienten mit CRS und HIPEC älter als 70 Jahre. Dieses junge Kollektiv für die multimodale Therapie wird auch in der Literatur dargestellt [77, 78, 79]. Einen weiteren wichtigen prognostischen Parameter stellte die HIPEC dar. Die Hazard-Ratio, verglichen mit best supportive care als Referenz (HR=1) und mit anderen Therapien (HR von 0,40 bis 0,58), betrug 0,19 (95%-KI 0,10 – 0,36). Der Einfluss von HIPEC auf das Gesamtüberleben war beachtlich. Allerdings sollte hier ein mögliches Selektionsbias bedacht werden: So wiesen die HIPEC Patienten viel häufiger einen

entsprechend begrenzten und resezierbaren Tumor und damit automatisch eine günstigere biologische Beschaffenheit auf. HIPEC kommt nämlich nur bei den Patienten zum Einsatz, bei welchen eine komplette Zytoreduktion möglich ist. Außerdem werden jüngere Patienten mit wenigen Begleiterkrankungen und einer möglichst geringen Tumorlast bevorzugt durch das multimodale Therapiekonzept behandelt.

Einen weiteren Nachteil der vorliegenden Arbeit stellt das retrospektive Studiendesign dar. Der Goldstandard in der Statistik besteht nach wie vor in einer prospektiven randomisierten Studie. Allerdings können darin unter Umständen nicht alle Patienten erfasst werden, wenn beispielsweise vor Studienbeginn bereits Patientin mit höherem Alter oder anderen Merkmalen ausgeschlossen werden.

Eine der wenigen prospektiven Phase-III-Studien mit 1:1 Randomisierung zur Analyse von HIPEC (PRODIGE 7) ergab ein medianes Überleben von 41,7 Monaten bei Patienten, die eine zytoreduktive Operation und anschließend eine HIPEC bekamen. Allerdings stellte sich darin die Operation als ausschlaggebend lebensverlängernder Faktor dar, während die Patienten die anschließend keine intraperitoneale Chemotherapie bekamen, kein signifikant schlechteres Überleben zeigten, als diejenigen die CRS und HIPEC erhielten [74]. In der Studie erfolgte die Durchführung der HIPEC mit dem Wirkstoff Oxaliplatin hochdosiert über einen Zeitraum von 30 Minuten. Dies sollte nicht mehr durchgeführt werden. Bis zur Veröffentlichung der Studie in extenso kann über die bei der Jahrestagung der Assoziation Chirurgische Onkologie 2018 veröffentlichten Ergebnisse nur spekuliert werden. Dennoch kann man schon einiges davon ableiten: Die Hypothese dieser Arbeit war retrospektiv gesehen unglücklich. Die Autoren gingen vor zehn Jahren davon aus, dass durch alleinige HIPEC das mediane Überleben von 30 auf 48 Monate (HR 0,6) gesteigert werden könnte. Dies ist aus heutiger Sicht undenkbar. Zudem erhielten alle Patienten eine systemische Chemotherapie, welche sich individuell in Zusammensetzung, Dosierung und Dauer unterschied. Somit wurden auch Patienten mit einem progredienten Krankheitsverlauf eingeschlossen. Eine Stratifizierung bezüglich des PCIs war nicht enthalten, außerdem war die Anzahl der Patienten mit einem Siegelringzellkarzinom unbekannt. Trotz 16 cross-over Patienten im experimentellen Arm der Studie zeigte sich ein Überlebensbenefit für die Subgruppe der Patientin mit einem PCI zwischen 11 und 15. Aus diesen Studienergebnissen leitet sich nun eine neue Empfehlung der Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO) in Deutschland ab: Eine Behandlung mit CRS und HIPEC soll bei einem PCI von max. 15 durchgeführt werden, dann aber mit Mitomycin C (25-35 mg/qm²Körperoberfläche).

Die Therapie der Peritonealkarzinose erinnert stark an die Entwicklung der Behandlung von isolierten Lebermetastasen. Ohne eine prospektive randomisierte Studie wurde die Resektion als Standardbehandlung für den Tumorbefall der Leber festgesetzt [3]. Diese Ausbreitung kommt allerdings deutlich häufiger vor und eine Resektabilität kann bei der Hälfte der Patienten erreicht

werden, weshalb die Bedeutung der Operation als Therapie der Wahl viel präsenter und dem medizinischen Personal stärker bewusst ist.

Das wurde in einer 2011 durchgeführten Studie am Regensburger Tumorzentrum zum Thema Behandlung von Lebermetastasen und Langzeitüberleben nachgewiesen [80]. Aufgrund der vielen Parallelen stellt die zytoreduktive Chirurgie immerhin neben einigen verschiedenen systemischen Chemotherapien eine der vielen möglichen Behandlungsoptionen dar. Umfragen unter Chirurgen und Onkologen zufolge ist aber nur der Hälfte von ihnen überhaupt klar, dass es CRS und HIPEC gibt, und dass es Patienten mit kolorektalen Peritonealmetastasen angeboten werden kann [81].

4.5 Fazit

Trotz des möglichen Selektionsbias in dieser retrospektiven Analyse, dem durch multivariable Analyseverfahren und präzise Kollektivdefinitionen zu begegnen versucht wurde, garantierte CRS und HIPEC den Patienten ein deutlich besseres Überleben als alle anderen Optionen. Es sollte jeder Patient mit kolorektalem Karzinom im Stadium IV auf die Möglichkeit dieser Behandlung hin geprüft werden - unter besonderer Berücksichtigung der inzwischen bekannten und festgelegten Kriterien. Somit sollten zumindest 10% der Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose detektiert werden, die von der multimodalen Behandlungsstrategie profitieren könnten [65]. In Deutschland nimmt die Behandlung in den von der deutschen Gesellschaft für Onkologie zertifizierten Zentren immer mehr zu. Die Umsetzung der aktuellen Leitlinie - einschließlich der Empfehlung von CRS für ausgewählte Patienten sollte verpflichtend sein. In Ostbayern ist die Anzahl der Patienten, die in einem Zentrum behandelt werden, bereits sehr hoch (80%), während in der näheren Zukunft alle Therapien in Zentren durchgeführt werden müssen. Diese Zentren werden sowohl synchrone als auch metachrone Peritonealmetastasen behandeln, wofür Auswahlkriterien und Langzeitergebnisse nach CRS und HIPEC und anderen Therapien von essentieller Bedeutung sind.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden Prognosefaktoren und Überlebensraten von Patienten mit kolorektaler Peritonealkarzinose ermittelt. Zusätzlich wurden Einflussfaktoren auf die Entstehung der Bauchfellmetastasen aufgedeckt. Im Vordergrund stand der Therapieerfolg durch die Kombination aus zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie. Grundkollektiv der Studie bildeten 16225 Patienten, die im Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2014 im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg, in der Oberpfalz und Niederbayern, mit einem kolorektalen Karzinom diagnostiziert wurden.

Zunächst wurden die 648 Patienten aus dem Gesamtkollektiv, die eine peritoneale Metastasierung entwickelten, hinsichtlich verschiedener Faktoren charakterisiert. Ein Vergleich zwischen den drei Patientengruppen mit synchroner, metachroner und keiner Metastasenentwicklung konnte relevante Merkmalsunterschiede aufzeigen. Zusätzlich wurden kumulative Raten nach der Kaplan-Meier-Methode zur Entstehung der Bauchfellmetastasen in Abhängigkeit von verschiedenen Charakteristika berechnet. Dabei stellten sich folgende Einflussfaktoren als signifikant für die Entwicklung einer Peritonealkarzinose heraus: **weibliches Geschlecht, jüngeres Alter bei Diagnose des Primärtumors, Lokalisation im Kolon, fortgeschrittenes Stadium und schlechtere Differenzierung des Primärtumors.**

Bei der Analyse der verschiedenen Therapien in der Gruppe der 648 Patienten mit Metastasen im Peritoneum stellten **Chemotherapie (56,5%) und resezierende Operation (35,0%)** die häufigsten Behandlungskonzepte dar, wohingegen die **Hypertherme Intraperitoneale Chemoperfusion insgesamt bei 6,3%** der Patienten angewendet wurde.

In die genaueren Betrachtungen im Bezug auf Entscheidung und Erfolg des multimodalen Therapiekonzeptes CRS und HIPEC wurden nur die 370 Patienten einbezogen, die eine isolierte Peritonealkarzinose entwickelt hatten.

Mithilfe von einer multivariablen Analyse mit binärer logistischer Regression wurden verschiedene Faktoren ermittelt, die zur Entscheidung für oder gegen die Therapie mit CRS und HIPEC beitrugen. Die Wahrscheinlichkeit, diese moderne Therapiestrategie auszuwählen, d.h. die Odds Ratio, **sank mit steigendem Alter der Patienten bei der Diagnose**; allerdings zeigte nur ein Diagnosezeitpunkt von **über 70 Jahren einen signifikanten Unterschied**, verglichen mit der jüngsten Gruppe (OR 0.04, $p < 0.001$). Patienten, **die ihre Diagnose nach 2010 erhielten, wurden mehr als zweimal so häufig** behandelt wie die, deren Tumoren in früheren Jahren diagnostiziert wurden (OR 2.8, $p=0.029$). In Bezug auf den Primärtumor ging die **Lokalisation im Kolon** - im Gegensatz zum Rektum - mit einer stärkeren Wahrscheinlichkeit einher, CRS und HIPEC zu bekommen (OR 0.24, $p=0.084$). **Muzinöse**

(OR 4,2, p=0,003) **und neuroendokrine Karzinome** (OR 2,4; p=0,388) als histologischer Typ des Primärtumors zeigten die stärkste Korrelation mit der Anwendung von HIPEC und CRS.

In den Kaplan-Meier-Analysen zur Überlebenszeit ergab sich für alle 648 Patienten mit peritonealer Metastasierung ab der Diagnosestellung ein Median von 11,2 Monaten (SF 0.9; KI: 9,4-12,9). Es zeigte sich ein kumulatives Überleben von 48,2% nach einem Jahr, 25,8% nach 24 Monaten und 6,4% nach einer Zeitspanne von 5 Jahren.

Die Gruppen mit syn- und metachronen Metastasen wurden paarweise verglichen, zeigten mit einem p-Wert von 0,958 allerdings **keine statistische Signifikanz**. Im Gegensatz dazu stellte sich zwischen dem Überleben der Patienten mit und ohne weitere Metastasen außerhalb des Bauchfells im Log-Rank-Test ein hochsignifikanter Unterschied (p<0,001) heraus. Mit einem **Median von 12,7 Monaten bei den Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose** lebten diese fast doppelt so lange, wie die Vergleichsgruppe mit einem **Median von 7,4 Monaten**.

Bei der Berechnung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von den verschiedenen Therapien bei den 370 Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose unter Ausschluss der perioperativ Verstorbenen, wiesen die mit CRS und HIPEC behandelten Patienten ein medianes Überleben von **41,6 Monaten** auf. Im Vergleich dazu schnitten Operation und Chemotherapie (24.0 Monate, p=0.015), alleinige Chemotherapie (14.1 Monate, p<0.001), Operation (11.4 Monate, p<0.001) und best supportive care (7.9 Monate, p<0.001) deutlich schlechter ab.

Zusätzlich wurden in einer multivariablen Analyse die Hazard-Ratios für das Gesamtüberleben nach Therapie und anderen Variablen mithilfe des Cox proportional hazard model geschätzt. Verglichen mit Best supportive care als Referenzgruppe, erreichten CRS und HIPEC den größten Überlebensvorteil (**HR 0.19, CI 0.10-0.36**), gefolgt von Operation in Kombination mit Chemotherapie (**HR 0.40, CI 0.28-0.58**).

Bei der Gegenüberstellung der **28 Patienten**, die durch eine HIPEC behandelt wurden, und den anderen 342 wurde ein hochsignifikanter Unterschied im Log-Rank-Test (p<0,001) festgestellt. Während sich wieder ein medianes Überleben von **41,6 Monaten** in der HIPEC-Gruppe ergab, überlebten die anderen Patienten im Median **13,6 Monate**.

Auch die Überlebenskurven, berechnet nach Kaplan-Meier, zeigten einen sehr deutlichen Unterschied in den beiden Gruppen. So betrug die kumulative Überlebenshäufigkeit der HIPEC-Patienten nach einem Jahr 79,2% und nach 5 Jahren 23,5%.

Verglichen mit den anderen Therapien als Referenzgruppe erreichten CRS und HIPEC einen deutlichen und signifikanten Überlebensvorteil auch in der univariablen (HR 0.33, CI 0.19-0.57, $p < 0,001$) und der multivariablen Cox-Regressions-Analyse (HR 0.36, CI 0.20-0.65, $p = 0,001$).

Insgesamt konnte der in anderen Arbeiten beschriebene Überlebensvorteil durch CRS und HIPEC in dieser Studie eindeutig bestätigt werden. Wie in der Literatur beschrieben, kann das multimodale Therapiekonzept die Überlebenszeit einiger Patienten verdreifachen, wenn bei ihnen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind. Ihre Metastasierung muss vollständig resezierbar sein, sie sollten eine geringe Tumorlast, keine erheblichen Begleiterkrankungen und einen guten Allgemeinzustand aufweisen, was meist eher auf jüngere Patienten zutrifft. In diesem Fall muss diese Therapiemöglichkeit unbedingt in einer interdisziplinären Runde besprochen werden, damit für jeden Patienten individuell die bestmögliche Strategie gefunden werden kann. Trotz der enormen Verbesserung des Überlebens durch CRS und HIPEC wird diese noch nicht flächendeckend und standardmäßig angewandt, worin dringendes Veränderungspotential besteht. Die weitere Verbreitung, häufigere Anwendung und größere Akzeptanz von CRS sollte auch mit der Empfehlung in der aktuellen S3-Leitlinie bewirkt werden. Die Tumorboards sollten diese Behandlungsoption erwägen und Patienten in zertifizierten Zentren vorstellen.

6 Abstract

In the present study, prognosis factors and survival rates of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis were analysed. Furthermore, influential variables for the development of peritoneal metastases were identified. The therapeutic outcome of cytoreductive surgery in combination with HIPEC (hyperthermic intraperitoneal Chemotherapy) was at the forefront of the study. The main collective consisted of 16225 patients who were diagnosed with colorectal cancer in the areas Oberpfalz and Niederbayern, between January 2004 and December 2014.

Initially, out of the main group, the 648 patients with peritoneal metastases were characterized regarding different factors. The comparison between the three groups of patients with syn-, metachrone and no peritoneal tumor spread showed relevant distinctive features. The following variables proved significant for the development of peritoneal carcinomatosis: female sex, younger age at the point of diagnosis, localization in the colon, higher T-stage and lower differentiation of the primary.

Chemotherapy (56,5%) and cytoreductive operation (35,0%) were the most frequently applied treatment options, whereas Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy was applied to 6,3% of the patients. For the closer examination of the basis of decisionmaking and the success of the multimodal therapy concept CRS plus HIPEC, only those 370 patients were included that had shown isolated peritoneal carcinomatosis.

Using multivariable analysis with binary logistic regression, factors were determined that contributed to the decision for or against the therapy with CRS and HIPEC. The likelihood of choosing this modern therapy strategy – i.e. the odds ratio- decreased with a rising age of the patients at the point of diagnosis. However, only a diagnosis above the age of 70 years showed a significant effect, compared to the youngest group (OR 0,04 $p < 0,001$). Patients who got diagnosed after 2010 were treated more than twice as often as the ones who received their diagnosis in earlier years (OR 2.8, $p = 0,029$). Regarding the primary, the localisation in the colon- in comparison to the rectum- was accompanied with a higher probability of treatment with CRS and HIPEC (OR 0.24, $p = 0,084$). Mucinous (OR 4,2, $p = 0,003$) and neuroendocrine carcinoma (OR 2,4; $p = 0,388$) as histological types of the primary showed the greatest correlation with the use of HIPEC and CRS.

The survival analysis with the Kaplan-Meier-method showed a median survival of 11,2 months from the point of diagnosis (SF 0.9; KI: 9,4-12,9) for all 648 patients with peritoneal carcinomatosis. A cumulative survival of approximately 48,2% after one year, 25,8% after 24 months and 6,4% after the time of 5 years was calculated.

The groups with syn- and metachrone metastases were compared pair-wise, although they were not statistically significant with a p-value of 0,958. Opposite to this, a highly significant difference ($p < 0,001$) was found in the Log-Rank-Test between the survival of patients with and without further metastases outside the peritoneum. With a median of 12,7 months in the patient group with isolated peritoneal carcinomatosis, they lived nearly twice as long as the comparison group with a median of 7,4 months.

After excluding all patients who died perioperatively, the overall survival was determined in dependence on the different therapies: A median survival of 41,6 months was computed for the patients who were treated with CRS and HIPEC out of the group of 370 patients with isolated peritoneal metastases. In contrast to that, surgery and chemotherapy combined (24.0 months, $p = 0.015$), sole chemotherapy (14.1 months, $p < 0.001$), surgery only (11.4 months, $p < 0.001$) and best supportive care (7.9 months, $p < 0.001$) clearly showed worse results. Additionally, a multivariable analysis using the Cox proportional hazard model was carried out to ascertain the Hazard-Ratios for the overall survival according to therapy and other variables. Using best supportive care as reference the application of CRS and HIPEC led to the greatest survival benefit (HR 0.19, CI 0.10-0.36), followed by the combination of surgery and chemotherapy (HR 0.40, CI 0.28-0.58). When comparing the 28 patients treated with HIPEC to the other 342 patients, a highly significant difference in the log-rank-test was found ($p < 0,001$). While the median survival in the HIPEC group was 41,6 months again, the other patients survived for a median of 13,6 months. The distinct difference between the two groups was also seen in the survival curves, calculated with the Kaplan-Meier-method. Therefore, the cumulative survival of the HIPEC-patients was 79,2% after one year and 23,5% after 5 years.

Compared with the other therapies as a reference group, CRS and HIPEC achieved a significant survival advantage also in the univariable (HR 0.33, CI 0.19-0.57, $p < 0.001$) and the multivariable Cox regression analysis (HR 0.36, CI 0.20-0.65, $p = 0.001$).

Overall, the survival benefit achieved with CRS and HIPEC that is described in other papers, could be confirmed in the present study. As stated in the literature, the multimodal therapy concept is able to triple the survival time of some patients under certain conditions: Their metastasis formation must be completely resectable, the tumor burden should be low, they should be in a good general condition and they should not have any major comorbidities. This usually applies to younger patients more often. If the requirements are met, the new therapy option must be discussed in an interdisciplinary committee, so that the best individual strategy for each patient can be found. Despite the enormous improvement of the survival using CRS and HIPEC, it is not yet applied country-wide as standard, which shows the urgency of a change in attitude. Further dissemination, more frequent application and greater acceptance of CRS shall also be achieved with the recommendation in the current S-3-guidelines for

the treatment of colorectal cancer. Also, the forthcoming implementation of a treatment obligation in centres will raise the awareness for this therapy concept.

7 Literatur

1. Sampson JA (1931) Implantation Peritoneal Carcinomatosis of Ovarian Origin. *Am J Pathol* 7(5):423
2. Sugarbaker PH (2016) Peritoneal Metastases. Prevention and Treatment. *Indian J Surg Oncol* 7(2):137–138. doi:10.1007/s13193-016-0493-5
3. Piso P, Arnold D (2011) Multimodal treatment approaches for peritoneal carcinosis in colorectal cancer. *Dtsch Arztebl Int* 108(47):802–808. doi:10.3238/arztebl.2011.0802
4. Sugarbaker, P., Graves, DeBruijn, Cunliffe Hull, Oliff Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy as an Adjuvant Therapy to Surgery for Peritoneal Carcinomatosis from Gastrointestinal Cancer: Pharmacological Studies
5. Onkologie - Peritonealkarzinose, Bauchfellkrebs - Dr. med. Herwart Müller - Krebstherapien, Peritonektomie, HIPEC - Onkologie. <http://www.surgicaloncology.de/>. Zugegriffen: 28. April 2016
6. MedizInfo®: Aufbau und Funktion des Bauchfells - Peritoneum. <http://www.medizinfo.de/gastro/anatomie/peritoneum.shtml>. Zugegriffen: 28. April 2016
7. Ulfig N (2011) *Kurzlehrbuch Histologie*, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart u.a.
8. Fritsch H, Kühnel W, Leonhardt H (2013) *Innere Organe*, 11. Aufl.
9. Dittgen L, Prinz C (2012) *Basiswissen Innere Medizin*. Mit 81 Tabellen; Springer-Lehrbuch. Springer Medizin, Berlin [u.a.]
10. Peritoneum - Kompaktlexikon der Biologie. <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie-kompakt/peritoneum/8812>. Zugegriffen: 11. Mai 2016
11. Cavaliere F, Di Filippo F, Botti C, Cosimelli M, Giannarelli D, Aloe L, Arcuri E, Aromatario C, Consolo S, Callopoli A, Laurenzi L, Tedesco M, Di Angelo P, Giunta S, Cavaliere R (2000) Peritonectomy and hyperthermic antitubercular perfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 26(5):486–491. doi:10.1053/ejso.1999.0927
12. Sugarbaker PH (1996) Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. In: Sugarbaker PH (Hrsg) *Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management*, Bd 82. Springer US, Boston, MA, S 79–100

13. Terzi C, Arslan NC, Canda AE (2014) Peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal tumors: where are we now? *World J. Gastroenterol.* 20(39):14371–14380. doi:10.3748/wjg.v20.i39.14371
14. DocCheck Medical Services GmbH (2016) Pseudomyxoma peritonei - DocCheck Flexikon. DocCheck Medical Services GmbH. http://flexikon.doccheck.com/de/Pseudomyxoma_peritonei. Zugegriffen: 12. Mai 2016
15. Klaver YLB, Lemmens, Valery E P P, Nienhuijs SW, Luyer MDP, de Hingh, Ignace H J T (2012) Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: Incidence, prognosis and treatment options. *World J Gastroenterol* 18(39):5489–5494. doi:10.3748/wjg.v18.i39.5489
16. Koh J-L, Yan TD, Glenn D, Morris DL (2009) Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 16(2):327–333. doi:10.1245/s10434-008-0234-2
17. Marz L, Piso P (2015) Treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 3(4):298–302. doi:10.1093/gastro/gov044
18. Dr. Peter Kaatsch, Dr. Claudia Spix (Deutsches Kinderkrebsregister, Kapitel 4) Prof. Dr. Alexander Katalinic, Dr. Stefan Hentschel, Dr. Sabine Luttmann, Christa Stegmaier et al. *Krebs in Deutschland 2011/2012. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.*
19. März L, Hofheinz R, Piso P (2016) Peritonealkarzinose bei gastrointestinalen Malignomen. *Onkologe* 22(5):351–362. doi:10.1007/s00761-016-0034-4
20. Minilaparoscopy in the diagnosis of peritoneal tumor spread: prospective controlled comparison with computed tomography - Springer. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00464-003-9139-0>. Zugegriffen: 30. Mai 2016
21. Konigsrainer I, Beckert S, Lehmann T, Ladurner R, Brucher B, Konigsrainer A (2011) Peritoneal carcinomatosis. *Chirurg* 82(4):375–80; quiz 381. doi:10.1007/s00104-010-2049-5
22. Esquivel J, Lowy AM, Markman M, Chua T, Pelz J, Baratti D, Baumgartner JM, Berri R, Bretcha-Boix P, Deraco M, Flores-Ayala G, Glehen O, Gomez-Portilla A, González-Moreno S, Goodman M, Halkia E, Kusamura S, Moller M, Passot G, Pocard M, Salti G, Sardi A, Senthil M, Spilioitis J, Torres-Melero J, Turaga K, Trout R (2014) The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis. *Ann. Surg. Oncol.* 21(13):4195–4201. doi:10.1245/s10434-014-3798-z
23. Pox C, Aretz S, Bischoff SC, Graeven U, Hass M, Heussner P, Hohenberger W, Holstege A, Hubner J, Kolligs F, Kreis M, Lux P, Ockenga J, Porschen R, Post S, Rahner N, Reinacher-Schick

- A, Riemann JF, Sauer R, Sieg A, Scheppach W, Schmitt W, Schmoll HJ, Schulmann K, Tannapfel A, Schmiegel W (2013) S3-guideline colorectal cancer version 1.0. *Z Gastroenterol* 51(8):753–854. doi:10.1055/s-0033-1350264
24. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H (2008) 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 15(9):2426–2432. doi:10.1245/s10434-008-9966-2
 25. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FAN (2005) Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 12(1):65–71. doi:10.1007/s10434-004-1167-z
 26. Björn L. D. M. Brücher, Alfred Königsrainer Die Peritonealkarzinose. CME Fortbildung. *Chirurgische Allgemeine Zeitung* 01/2010, 11(1):17-31. https://www.researchgate.net/publication/274705486_Die_Peritonealkarzinose. Zugegriffen: 28. Mai 2016
 27. Brucher BL, Piso P, Verwaal V, Esquivel J, Derraco M, Yonemura Y, Gonzalez-Moreno S, Pelz J, Königsrainer A, Strohlein M, Levine EA, Morris D, Bartlett D, Glehen O, Garofalo A, Nissan A (2012) Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC-overview and basics. *Cancer Invest* 30(3):209–224. doi:10.3109/07357907.2012.654871
 28. Weber T, Roitman M, Link KH (2012) Current status of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 11(3):167–176. doi:10.1016/j.clcc.2012.01.001
 29. Bellavance EC, Alexander HR, JR (2012) Palliative interventions in patients with peritoneal metastases and malignant bowel obstruction. *J Clin Oncol* 30(35):4290–4291. doi:10.1200/JCO.2012.45.0536
 30. Oxford University Press (2002) Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. <http://annonc.oxfordjournals.org/content/13/2/308.long>. Zugegriffen: 14. Juni 2016
 31. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, van Cutsem E (2004) Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351(4):337–345. doi:10.1056/NEJMoa033025

32. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, Hambleton J, Novotny WF, Kabbinavar F (2005) Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23(15):3502–3508. doi:10.1200/JCO.2005.10.017
33. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF (2005) Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 23(16):3697–3705. doi:10.1200/JCO.2005.05.112
34. Chu DZJ, 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. doi:10.1002/1097-0142(19890115)63:2<364::AID-CNCR2820630228>3.0.CO;2-V
35. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, Simone MD, Barone R, Yonemura Y, Cavaliere F, Quenet F, Gutman M, Tentes AAK, 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
36. Sugarbaker PH Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995(221.1):29–42
37. Bachleitner-Hofmann (2012) Interdisziplinäre Onkologie. Aktueller Stellenwert der zytoreduktiven Chirurgie kombiniert mit hyperthermer intraoperativer Chemoperfusion im multimodalen Therapiekonzept peritonealer Neoplasmen: Eine Literaturübersicht. Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie, 2 (17-25). VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT, Gablitz
38. Piso P, Leebmann H, Marz L, Mayr M (2015) Cytoreductive surgery for malignant peritoneal tumors. *Chirurg* 86(1):38–46. doi:10.1007/s00104-014-2724-z
39. Desolneux G, Maziere C, Vara J, Brouste V, Fonck M, Bechade D, Becouarn Y, Evrard S (2015) Cytoreductive surgery of colorectal peritoneal metastases: outcomes after complete cytoreductive surgery and systemic chemotherapy only. *PLoS One* 10(3):e0122816. doi:10.1371/journal.pone.0122816
40. Baenkler HW, Goldschmidt H, Hahn JM, Hinterseer M, Knez A (2015) *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. Thieme
41. Ing TS, Rahman MA, Kjellstrand CM (2012) Dialysis. History, development, and promise

42. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, Francois 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
43. Jaroslava Novotna (2012) Exposition von OP-Personal gegenüber Cis/Oxaliplatin bei Operationen nach dem HIPEC-Exposition von OP-Personal gegenüber Cis/Oxaliplatin bei Operationen nach dem HIPEC-Verfahren. Dissertation, Universität München
44. Halkia, E, Tsochrinis, A, Vassiliadou, T D, Pavlakou, Vaxevanidou, Datsis, Efstathiou, Spiliotis, J, Corporation HP (2015) Peritoneal Carcinomatosis: Intraoperative Parameters in Open (Coliseum) versus Closed Abdomen Hipec. Hindawi Publishing Corporation. <http://www.hindawi.com/journals/ijso/2015/610597/>. Zugegriffen: 18. Juni 2019
45. Newton AD, Bartlett EK, Karakousis GC (2016) Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a review of factors contributing to morbidity and mortality. *J Gastrointest Oncol* 7(1):99–111. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.100
46. T B-H Aktueller Stellenwert der zytoreduktiven Chirurgie kombiniert mit hyperthermer intraoperativer Chemoperfusion im multimodalen Therapiekonzept peritonealer Neoplasmen: Eine Literaturübersicht
47. Elias D, Mariani A, Cloutier A-S, Blot F, Goere D, Dumont F, Honore C, Billard V, Dartigues P, Ducreux M (2014) Modified selection criteria for complete cytoreductive surgery plus HIPEC based on peritoneal cancer index and small bowel involvement for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol* 40(11):1467–1473. doi:10.1016/j.ejso.2014.06.006
48. Klaver CEL, Musters GD, Bemelman WA, Punt CJA, Verwaal VJ, Dijkgraaf MGW, Aalbers AGJ, van der Bilt, Jarmila D W, Boerma D, Bremers AJA, Burger JWA, Buskens CJ, Evers P, van Ginkel RJ, van Grevenstein, Wilhelmina M U, Hemmer PHJ, de Hingh, Ignace H J T, Lammers LA, van Leeuwen BL, Meijerink, Wilhelmus J H J, Nienhuijs SW, Pon J, Radema SA, van Ramshorst B, Snaebjornsson P, Tuynman JB, Te Velde EA, Wiezer MJ, de Wilt, Johannes H W, Tanis PJ (2015) Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colon cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis; the COLOPEC randomized multicentre trial. *BMC Cancer* 15:428. doi:10.1186/s12885-015-1430-7
49. Piso P, Glockzin G, Breitenbuch P von, Sulaiman T, Popp F, Dahlke M, Esquivel J, Schlitt HJ (2009) Patient selection for a curative approach to carcinomatosis. *Cancer J* 15(3):236–242. doi:10.1097/PPO.0b013e3181a58f30

50. Simkens GA, van Oudheusden TR, Braam HJ, Wiezer MJ, Nienhuijs SW, Rutten HJ, van Ramshorst B, Hingh IH de (2016) Cytoreductive surgery and HIPEC offers similar outcomes in patients with rectal peritoneal metastases compared to colon cancer patients: a matched case control study. *J Surg Oncol* 113(5):548–553. doi:10.1002/jso.24169
51. Beckert S, Struller F, Horvath P, Falcke A, Konigsrainer A, Konigsrainer I (2015) Overall morbidity but not mortality is increased in elderly patients following cytoreductive surgery and HIPEC. *Langenbecks Arch Surg* 400(6):693–698. doi:10.1007/s00423-015-1325-8
52. 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
53. Razenberg L, van Gestel Y, Creemers G-J, Verwaal VJ, Lemmens V, Hingh I de (2015) Trends in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the Netherlands. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 41(4):466–471. doi:10.1016/j.ejso.2015.01.018
54. Weltärztebund Deutsche Fassung der Deklaration von Helsinki: Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Auf der 52. Generalversammlung im Oktober 2000 in Edinburgh verabschiedete Neufassung
55. Landtag des Freistaates Bayerns Gesetz über das bevölkerungsbezogene Krebsregister Bayern (BayKRG)
56. DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2016) ICD-10-WHO. <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/index.htm>. Zugegriffen: 26. Mai 2019
57. UICC. <http://www.uicc.org/>. Zugegriffen: 08. Juni 2019
58. Bertz J (Hrsg) (2010) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010 ; eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert-Koch-Inst, Berlin
59. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ (2008) Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58(2):71–96. doi:10.3322/CA.2007.0010
60. Herold G (2012) Innere Medizin 2012. Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Selbstverl., Köln

61. Kissler A, KA (2013) Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei Peritonealkarzinose solider abdominalen Tumoren. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment. <http://docplayer.org/5500716-Zytoreduktive-chirurgie-und-hypertherme-intraperitoneale-chemotherapie-bei-peritonealkarzinose.html>. Zugriffen: 28. Mai 2019
62. Glockzin G, Rochon J, Arnold D, Lang SA, Klebl F, Zeman F, Koller M, Schlitt HJ, Piso P (2013) A prospective multicenter phase II study evaluating multimodality treatment of patients with peritoneal carcinomatosis arising from appendiceal and colorectal cancer: the COMBATAC trial. *BMC Cancer* 13:67. doi:10.1186/1471-2407-13-67
63. Razenberg LGEM, Lemmens VEPP, Verwaal VJ, Punt CJA, Tanis PJ, Creemers G-J, Hingh IHJT de (2016) Challenging the dogma of colorectal peritoneal metastases as an untreatable condition: Results of a population-based study. *Eur J Cancer* 65:113–120. doi:10.1016/j.ejca.2016.07.002
64. Jacquet P, Sugarbaker PH (1996) Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In: Sugarbaker PH (Hrsg) *Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management*, Bd 82. Springer US, Boston, MA, S 359–374
65. Piso P, Arnold D, Glockzin G (2015) Challenges in the multidisciplinary management of stage IV colon and rectal cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 9(3):317–326. doi:10.1586/17474124.2015.957273
66. Ceelen WP, Bracke ME (2009) Peritoneal minimal residual disease in colorectal cancer. Mechanisms, prevention, and treatment. *The Lancet Oncology* 10(1):72–79. doi:10.1016/S1470-2045(08)70335-8
67. Ceelen W, van Nieuwenhove Y, Putte DV, Pattyn P (2014) Neoadjuvant chemotherapy with bevacizumab may improve outcome after cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 21(9):3023–3028. doi:10.1245/s10434-014-3713-7
68. Cravioto-Villanueva A, Cavazos M, Luna-Perez P, Martinez-Gomez H, Ramirez ML, Solorzano J, Montiel H, Esquivel J (2016) Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) delivered via a modified perfusion system for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Surg Today*. doi:10.1007/s00595-016-1335-3
69. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FAN (2005) Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 12(1):65–71. doi:10.1007/s10434-004-1167-z
70. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe J-M, Ferron G, Guilloit J-M, Meeus P, Goere D, Bonastre J (2009) Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal

- chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 27(5):681–685. doi:10.1200/JCO.2008.19.7160
71. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder J-M, Mansvelt B, Lorimier G, Dubè P, Glehen O (2010) Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J. Clin. Oncol.* 28(1):63–68. doi:10.1200/JCO.2009.23.9285
 72. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ3 (2010) Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 116(16):3756–3762. doi:10.1002/cncr.25116
 73. Goere D, Malka D, Tzanis D, Gava V, Boige V, Eveno C, Maggiori L, Dumont F, Ducreux M, Elias D (2013) Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 257(6):1065–1071. doi:10.1097/SLA.0b013e31827e9289
 74. François Quenet, Dominique Elias, Lise Roca, Diane Goere, Laurent Ghouti, Marc Pocard, Olivier Facy, Catherine Arvieux, Gerard Lorimier, Denis Pezet, Frederic Marchal, Valeria Loi, Pierre Meeus, Hélène De Forges, Trevor Stanbury, Jacques Paineau, Olivier Glehen A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7.
 75. Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, Rutten HJ, Coebergh JWW, Hingh IH de (2011) Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. *Int J Cancer* 128(11):2717–2725. doi:10.1002/ijc.25596
 76. Verwaal VJ, van Tinteren H, van Ruth S, Zoetmulder FAN (2004) Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 91(6):739–746. doi:10.1002/bjs.4516
 77. JD S, al e Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis in the elderly. - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24809147>. Zugegriffen: 01. Juli 2016
 78. Randle RW, Griffith KF, Fino NF, Swett KR, Stewart JH, 4th., Shen P, Levine EA, Votanopoulos KI (2015) Appendiceal goblet cell carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Res* 196(2):229–234. doi:10.1016/j.jss.2015.03.051
 79. Spiliotis JD, Halkia E, Boumis VA, Vassiliadou DT, Pagoulatou A, Efstathiou E (2014) Cytoreductive Surgery and HIPEC for Peritoneal Carcinomatosis in the Elderly. *Int J Surg Oncol* 2014(102-103):1–5. doi:10.1155/2014/987475

80. Hackl C, Gerken M, Neumann P, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Piso P, Schlitt HJ (2011) Analyse von Inzidenz, Therapiestrategie und Überleben von Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome erfasst im Tumorzentrum Regensburg. *Z Gastroenterol* 49(09). doi:10.1055/s-0031-1284254
81. HJ B, al e Cytoreductive surgery and HIPEC in treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis: experiment or standard care? A survey among oncologic surgeon... - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25788217>. Zugegriffen: 18. Juni 2016

8 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tab. 1: Zeitpunkt der Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms aller Patienten, die im Zeitraum von 2004 bis 2013 diagnostiziert wurden, getrennt dargestellt nach Regierungsbezirk | 23 |
| Tab. 2: Diagnosealter der Patienten mit Darmkrebs, registriert am Tumorzentrum Regensburg im Zeitraum von 2004 bis 2014, getrennt dargestellt nach Geschlecht | 25 |
| Tab. 3: Lokalisation des Kolorektalen Karzinoms der Patienten, die zwischen 2004 und 2014 am Tumorzentrum Regensburg registriert wurden, nach ICD-10 und Geschlecht | 26 |
| Tab. 4: Stadienverteilung nach Tumorlokalisierung im Patientenkollektiv mit kolorektalem Karzinom | 28 |
| Tab. 5: Ein- und Ausschlüsse der Gruppe mit Peritonealkarzinose nach Diagnostik | 31 |
| Tab. 6: Beschreibung des Patientenkollektivs mit Peritonealkarzinose: Geschlecht; Diagnosealter und Diagnosejahr des Primärtumors | 33 |
| Tab. 7: Beschreibung des Patientenkollektivs mit Peritonealkarzinose: Lokalisation, Stadiengruppe und Grading des Primärtumors im Patientenkollektiv mit Peritonealkarzinose | 34 |
| Tab. 8: Zeitabstand zum Primärtumor, Vorhandensein weiterer extraperitonealer Metastasen und Lifestatus des Kollektivs mit peritonealen Metastasen | 36 |
| Tab. 9: Merkmale der Patienten mit syn-und metachronen Metastasen im Vergleich mit den Patienten ohne Peritonealbefall: Geschlecht, Diagnosealter des Primärtumors, Regierungsbezirk und Diagnosejahr des kolorektalen Karzinoms | 38 |
| Tab. 10: Merkmale der Patienten mit syn-und metachronen Metastasen im Vergleich mit den Patienten ohne Peritonealbefall: Diagnose, Lokalisation, UICC-Stadiengruppe und Grading des Primärtumors..... | 40 |
| Tab. 11: Therapien gesamt und getrennt nach syn-und metachron (für Op und CTX Mehrfachnennung möglich) im Patientenkollektiv mit peritonealen Metastasen..... | 46 |
| Tab. 12: Genauere Klassifizierung und Anzahl der durchgeführten Operationen (Mehrfachnennung möglich) im Patientenkollektiv mit kolorektaler Peritonealkarzinose..... | 47 |
| Tab. 13: Eingesetzte chemotherapeutische Substanzen im Patientenkollektiv mit Peritonealkarzinose..... | 47 |
| Tab. 14: Vergleich der Patienten mit und ohne zusätzliche extraperitoneale Metastasen nach Geschlecht, Diagnosealter und Jahr der Peritonealkarzinose, Zeitabstand bis zur Metastasierung, Lokalisation, Histologie, Grading, T- und N-Stadium des Primärtumors | 49 |
| Tab. 15: Therapiekombinationen in der Patientengruppe mit Peritonealkarzinose, unterteilt nach rein peritonealer oder zusätzlicher Metastasierung an anderer Stelle..... | 50 |
| Tab. 16: Demographische und klinisch-pathologische Charakteristika der 370 Patienten mit synchroner und metachroner Peritonealkarzinose von 2004 bis 2014. Vergleich der Patienten nach der Therapie | 55 |
| Tab. 17: Ergebnisse der multivariablen Analyse mit binärer logistischer Regression, um Faktoren (370 in den Jahren 2004-2014 mit syn-und metachroner Peritonealkarzinose diagnostizierte Patienten) | 57 |

| | |
|---|----|
| Tab. 18: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in der Kaplan-Meier-Analyse der Patienten mit peritonealer Metastasierung | 58 |
| Tab. 19: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit der Patienten mit Peritonealkarzinose, getrennt nach syn- und metachroner Entstehung | 60 |
| Tab. 20: Paarweise Vergleiche des Überlebens der Patienten mit syn- und metachroner Peritonealkarzinose | 60 |
| Tab. 21: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit, getrennt nach zusätzlicher Metastasierung vs. isolierter Bauchfellkarzinose..... | 62 |
| Tab. 22: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse, getrennt nach isoliertem Bauchfellbefall vs. weitere Metastasierung, paarweise Vergleiche | 63 |
| Tab. 23: Kaplan-Meier-Schätzung von Median, 2-Jahres- und 5-Jahres-Überleben und Ergebnisse des paarweisen Log-Rank-Tests nach Behandlung durch CRS und HIPEC und andere Therapien bei 370 Patienten mit in den Jahren 2004-2014 diagnostizierter Peritonealkarzinose..... | 65 |
| Tab. 24: Multivariable Analyse des Gesamtüberlebens nach Therapie und anderen Variablen, mithilfe von Cox proportional hazard model bei 370 Patienten, die in den Jahren 2004-2014 mit syn- und metachroner Peritonealkarzinose diagnostiziert wurden..... | 68 |
| Tab. 25: Analyse des Überlebens nach Kaplan-Meier; Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit für Patienten mit und ohne HIPEC | 69 |
| Tab. 26: Univariable Cox-Regression zur Berechnung des Gesamtüberlebens mit und ohne HIPEC..... | 70 |
| Tab. 27: Multivariable Cox-regression zur Berechnung des Gesamtüberlebens, getrennt nach erfolgter multimodaler Therapie mit HIPEC oder anderem Therapiekonzept, unter Berücksichtigung der Confounder-Variablen: Geschlecht, Diagnosealter, Diagnosejahr, Zeitabstand zwischen Primärtumor und peritonealer Metastasierung, ICD-Code, Histologie, Grading und T- und N-Stadium | 71 |
| Tab. 28: Studienergebnisse aus der Literatur in Bezug auf das mediane und das 5-Jahresüberleben bei mit CRS und HIPEC behandelten Patienten | 75 |

9 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abb. 1: Schematische Darstellung des Peritonealkarzinose-Index (PCI) | 13 |
| Abb. 2: Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen mit bösartiger Neubildung im Kolorektum in Oberpfalz und Niederbayern 2004-2014..... | 22 |
| Abb. 3: Übersicht: Zustandekommen des Auswertekollektivs für das kolorektale Karzinom | 24 |
| Abb. 4: Verteilung der Lokalisation des Primärtumors nach ICD-10 der 13650 Patienten im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg (2004-2014) | 26 |
| Abb. 5: Differenzierte Darstellung der betroffenen Darmabschnitte in der Patientengruppe von 13650 im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg (2004-2014)..... | 27 |
| Abb. 6: Stadienverteilung nach Lokalisation in der Patientengruppe (Gesamtanzahl 13650) mit kolorektalem Karzinom (zwischen 2004 und 2014) | 29 |
| Abb. 7: Kumulative Rate der 648 Patienten mit Bauchfellkarzinose aus der Gesamtheit aller Patienten mit diagnostiziertem kolorektalem Karzinom innerhalb der Zeitspanne von fünf Jahren..... | 30 |
| Abb. 8: Zustandekommen des Patientenkollektivs mit Peritonealkarzinose..... | 32 |
| Abb. 9: Differenz zwischen Primärtumor und Entwicklung der Peritonealkarzinose in Monaten (Gesamtanzahl der Patienten: 648) | 35 |
| Abb. 10: Kumulative 5-Jahres-Rate der Metastasenentstehung, berechnet nach Kaplan-Meier, getrennt nach Geschlecht (N=648)..... | 41 |
| Abb. 11: Kumulative Raten zur Entstehung von Bauchfellmetastasen, berechnet nach Kaplan-Meier, getrennt nach Diagnosealter | 42 |
| Abb. 12: Kumulative Raten zur Entstehung von Bauchfellmetastasen, berechnet nach Kaplan-Meier, getrennt nach Lokalisation und ICD10-Diagnose (N=648) | 43 |
| Abb. 13: Kumulative Raten zur Entstehung von Bauchfellmetastasen im Zeitraum von 5 Jahren, berechnet nach Kaplan-Meier, in Abhängigkeit von der Stadiengruppe des Primärtumors (N=648)..... | 44 |
| Abb. 14: Kumulative Rate der Metastasenentstehung innerhalb von fünf Jahren nach der Primärdiagnose, getrennt nach Grading..... | 45 |
| Abb. 15: Zustandekommen des Patientenkollektivs mit Peritonealkarzinose, Aus- und Einschlüsse, Therapiegruppen | 52 |
| Abb. 16: Mit HIPEC behandelte Patienten mit isolierten Bauchfellmetastasen im Verlauf der Zeit von 2004-2014 | 53 |
| Abb. 17: Kaplan-Meier- Überlebenszeit aller 648 Patienten ab der Diagnose Peritonealkarzinose | 59 |
| Abb. 18: Überlebenszeit ab der Diagnose Peritonealkarzinose, getrennt nach syn- und metachroner Entstehung (N=648)..... | 61 |

| | |
|---|----|
| Abb. 19: Darstellung der Überlebenszeit nach der Diagnose Peritonealkarzinose, getrennt nach alleinigem isoliertem Bauchfellbefall oder zusätzlicher Metastasierung (N=648) | 64 |
| Abb. 20: Gesamtüberleben nach Behandlung mit CRS und HIPEC und anderen Behandlungsoptionen (n=370) (Kaplan-Meier- und Log-Rank-Schätzungen siehe Tab. 24) | 66 |
| Abb. 21: Darstellung der Überlebenszeit der 370 Patienten mit der Kaplan-Meier-Methode ab der Diagnose Peritonealkarzinose, mit und ohne Behandlung durch HIPEC..... | 70 |



Benefit of cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with isolated peritoneal metastases from colorectal cancer

Pompiliu Piso^{1,2} · Kathrin Stierstorfer³ · Michael Gerken³  · Monika Klinkhammer-Schalke³

Accepted: 13 August 2018 / Published online: 21 August 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Background Ever since Sugarbaker has established the cytoreductive surgery (CRS) in combination with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), there is a chance of cure for selected patients with peritoneal metastases from colorectal cancer. Objective of this study was to investigate the benefit of CRS and HIPEC compared to other therapy options in patients with isolated synchronous and metachronous peritoneal metastases of colorectal origin in terms of long-term overall survival.

Methods A retrospective population-based cohort study, including 370 patients diagnosed with isolated synchronous and metachronous peritoneal metastases of colorectal origin, was carried out. Therefore, data were acquired from the cancer registry at the Regensburg Tumor Center in Bavaria, Germany. Patients' overall survival (OAS) according to their therapy received was analyzed by means of Kaplan-Meier method and multivariable Cox regression.

Results Overall median survival was 41.6 months for patients treated with CRS and HIPEC, compared with surgery and chemotherapy (24.0 months, log-rank $p = 0.015$), chemotherapy only (14.1 months, $p < 0.001$), surgery only (11.4 months, $p < 0.001$), and best supportive care (7.9 months, $p < 0.001$). This benefit persisted after adjustment for further risk factors in multivariable analysis.

Conclusion The effect of CRS and HIPEC stands out significantly in comparison to all other therapies. The multimodality approach should be a regular option for patients with isolated peritoneal metastases.

Keywords Cytoreductive surgery · Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy · Colorectal cancer · Peritoneal metastases · Survival analysis · Population-based analysis

✉ Pompiliu Piso
pompiliu.piso@barmherzige-regensburg.de

Kathrin Stierstorfer
kathrin.stierstorfer@outlook.com

Michael Gerken
michael.gerken@ur.de

Monika Klinkhammer-Schalke
monika.klinkhammer-schalke@ur.de

¹ Department of General and Visceral Surgery, Barmherzige Brüder Hospital Regensburg, Pruefeninger Str. 86, 93049 Regensburg, Germany

² Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Pruefeninger Str. 86, 93049 Regensburg, Germany

³ Tumor Center – University Institute of Quality Assurance and Health Services Research, Am BioPark 9, 93053 Regensburg, Germany

Introduction

Peritoneal metastases represent a significant clinical problem, affecting around 10% of all patients with a colorectal cancer [1]. As this entity is associated with a poor prognosis, it is of great importance to find out if selected patients may benefit from other treatment options than best supportive care or palliative systemic chemotherapy [1, 2]. Little is known about the impact of modern systemic chemotherapy on survival of patients with isolated peritoneal metastases [3, 4]. These patients are rarely included in studies because peritoneal metastases cannot be visualized in CT or MRI scans to monitor the therapeutic effect, as compared to liver metastases [5]. Survival data of these patients suggest, nevertheless, that we can achieve with modern systemic chemotherapy today at least 22 months median survival time [6]. This is similar to the experimental arm (CRS and HIPEC) of the only prospective

randomized trial performed for peritoneal metastases—published 13 years ago [7].

The acceptance in the medical oncologic community is limited due to a lack of other high-quality prospective randomized trials [8–10]. Good survival data presented by single institutions obviously is of limited value due to a selection bias. Last year, a first group from the Netherlands presented initial data of a population-based analysis on patients with synchronous peritoneal metastases, showing that about 10% of all patients nationwide were able to receive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with a median survival of 32.3 months. Considering data from the randomized trial, the median survival time was improved by about 10 months [11].

Therefore, we considered of great importance to analyze data available in Eastern Bavaria, as this area has a good functioning cancer registry with regular updates of follow-up data. Similar analyses have been done for liver metastases with relevant data that had enabled the Tumor Center to implement clinical pathways in order to improve the offered treatment options, e.g., increase resectability [12].

Methods

Study design

For an evaluation of the benefit of CRS and HIPEC in patients with peritoneal metastases of colorectal origin in terms of overall survival, a retrospective cohort study was carried out. Therefore, clinical data were obtained from the population-based clinical cancer registry at the Regensburg Tumor Center in Eastern Bavaria, Germany. Following the declaration of Helsinki [13] and the Bavarian Law of Cancer Registration [14], only unidentified information concerning any patient data was used.

Background and data collection

Epidemiological and clinical data from all patients suffering from malignancies, which have been diagnosed and treated in Oberpfalz and Niederbayern (Eastern Bavaria), are collected and registered in the cancer registry of the Regensburg Tumor Center since 1991, covering a population of 2.2 million inhabitants.

Definition and numbers of study group

In the present study, 16,225 patients with colorectal neoplasia, diagnosed between January 2004 and December 2014 and classified with the ICD-10-Code C18-20, by ICD-10-GM-2016 [15], constituted the basic cohort in the present study. Due to incomplete follow-up data or histology of the primary other than adenocarcinoma (e.g., sarcoma, lymphoma, and

malignant melanoma), 2575 patients were excluded. Out of the remaining 13,650 patients with histologically confirmed colorectal carcinoma, 648 developed peritoneal metastasis during a median follow-up of 59.8 months (5-year cumulative rate 5.7%). While in 226 patients (34.9%) also other organs had been affected, 422 (65.1%) showed peritoneal tumor spread only (Fig. 1).

Fifty-two (12.3%) patients died within the first 30 days after diagnosis of peritoneal metastases and thus had no chance of receiving an adequate kind of treatment (37 had no therapy, 8 palliative surgery, 7 start of chemotherapy). Since their early death would distort the survival analysis, they were excluded. Eventually, 370 (87.7%) were considered in the survival analysis, comprising 219 patients (59.2%) with synchronous and 151 patients (40.8%) with metachronous peritoneal metastases.

Additionally to the available registry data, details of the treatment were accomplished by reviewing hospital discharge letters from all patients. Two hospitals within the register region are specialized in treatment of peritoneal metastases. Eight hospitals are certified as colorectal cancer centers from German Cancer Society, which perform treatment of peritoneal metastases too.

For a reliable comparison, these patients were divided into five groups according to their therapy received: (1) macroscopically complete cytoreductive surgery (CRS) followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), (2) combined surgery and chemotherapy, (3) chemotherapy only, (4) surgery only, and (5) best supportive care (Fig. 1).

Details and selection criteria for treatment by CRS, HIPEC, and systemic chemotherapy

Generally, only affected areas of the abdominal cavity were removed during cytoreductive surgery. This may have included a parietal peritonectomy and/or a visceral resection, mostly as right colectomy, anterior rectal resection, hysterectomy, cholecystectomy, or splenectomy. An omentectomy was mandatory. Common selection criteria for CRS and HIPEC were peritoneal cancer index PCI < 20, score of complete cytoreduction CC 0/1 (no residual nodules or remaining nodules < 2.5 mm, respectively), no extraperitoneal metastases, and no progression under systemic chemotherapy. The common chemotherapy agents intraperitoneally employed were mitomycin C (1 h) and oxaliplatin (30 min), predominantly complemented by systemic administration of 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin (FOLFOX), or capecitabine and oxaliplatin, the latter replaced by irinotecan in some cases.

All patients in the groups 2 “combined surgery and chemotherapy” and 4 “surgery only” underwent cytoreductive surgery too (mandatory omentectomy and optional parietal peritonectomy and/or a visceral resection), but information on completeness of cytoreduction was not sufficient for most of the cases.

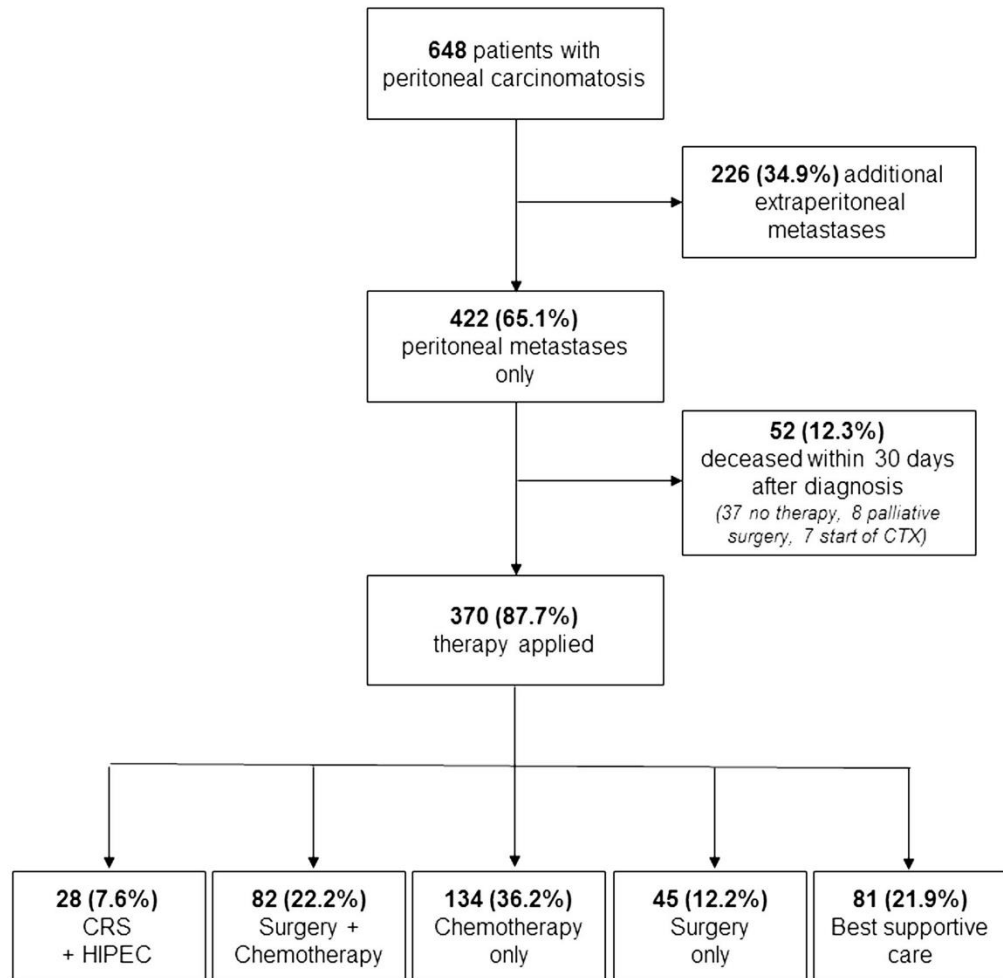


Fig. 1 Study flowchart showing percentages of eligible patients, patients excluded from analysis, and distribution of therapy groups

Fluorouracil and folinic acid (FuFol) was the predominant combination in systemic chemotherapy (76.8% of all patients), a few portion receiving the oral fluorouracil prodrug capecitabine (15.3%). In 39.1%, FuFol was complemented with oxaliplatin, and irinotecan was added in 29.8%. Antibody-based target therapy was administered in 34.4% of all cases, predominantly as second-line therapy.

Statistical analysis

For a comparison of the patients' characteristics, *t* test was used for continuous data in case of normal distribution; otherwise, Mann-Whitney *U* test was applied. Pearson's chi-square test was applied for testing independence of categorical variables, and Fisher's exact test in case of small numbers.

To identify factors that are correlated with treatment by CRC and HIPEC, multivariable analysis with binary logistic regression was performed. Estimated odds ratios show the chance of receiving CRC and HIPEC vs. other treatments in dependence on various variables.

Life status and corresponding dates of death and last follow-up of the patients were found out from medical documents, death certificates, and registration offices. Overall survival time was calculated starting from the date of diagnosis of peritoneal metastases until date of death, last date of follow-up, or cut-off date, whichever came first. The follow-up period and survival times were right censored using 30th of June 2015 as a cut-off date, resulting in a median follow-up time of 53.8 months (mean 56.9) in patients with peritoneal metastases only. The overall survival rates (OAS) in the

five different therapy groups were estimated with the Kaplan-Meier method. Survival differences were tested for statistical significance by the two-sided log rank test; the level of significance was set to 0.05.

To determine the influence of further variables on overall survival, we performed multivariable regression analysis using Cox proportional hazard models. The hazard ratios (HR) of the different therapies versus best supportive care as reference category were estimated and subsequently adjusted for the variables sex, age at diagnosis and year of diagnosis, time of metastases, tumor localization and morphology, grading, tumor stage T, and nodal stage N of primary. All analyses were performed using IBM SPSS Statistics, version 23.0.

Results

Patient characteristics and therapy

The therapies administered to the 370 patients showing peritoneal metastasis only were grouped into five categories (Fig. 1): The two largest groups are comprised of chemotherapy only (36.2%) and surgery combined with chemotherapy (22.2%). Surgery only was applied to 45 patients (12.2%), and 28 (7.6%) received a combination of CRS and HIPEC. Nevertheless, the use of HIPEC and CRS has increased in the last 20 years: When between 2004 and 2011, only 6.0% of patients were treated with CRS and HIPEC, and the rate has risen to 9.4% in the period from 2011 to 2014 ($p = 0.216$).

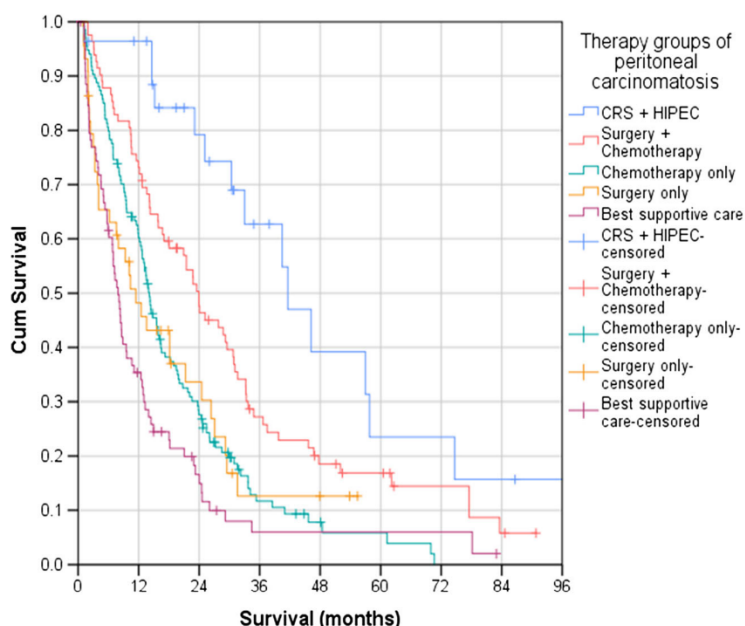
Table 1 Patients' demographic and clinicopathological characteristics according to therapy

| | | Therapy groups of peritoneal carcinomatosis | | | | | | | | | | Chi-square <i>p</i> * |
|-----------------------------|------------------|---|--------|---------------------------|--------|----------------------|--------|--------------|--------|-----------------|--------|--------------------------|
| | | CRS + HIPEC | | Surgery + chemotherapy | | Chemotherapy only | | Surgery only | | Best supp. care | | |
| | | <i>N</i> | % | <i>N</i> | % | <i>N</i> | % | <i>N</i> | % | <i>N</i> | % | |
| | Total | 28 | 100.0% | 82 | 100.0% | 134 | 100.0% | 45 | 100.0% | 81 | 100.0% | |
| Sex | Men | 14 | 50.0% | 47 | 57.3% | 78 | 58.2% | 19 | 42.2% | 37 | 45.7% | 0.199 |
| | Women | 14 | 50.0% | 35 | 42.7% | 56 | 41.8% | 26 | 57.8% | 44 | 54.3% | |
| Age at diagnosis (years) | <50 | 7 | 25.0% | 13 | 15.9% | 12 | 9.0% | 5 | 11.1% | 3 | 3.7% | <0.001 |
| | 50–59 | 10 | 35.7% | 14 | 17.1% | 25 | 18.7% | 6 | 13.3% | 9 | 11.1% | |
| | 60–69 | 9 | 32.1% | 29 | 35.4% | 28 | 20.9% | 7 | 15.6% | 17 | 21.0% | |
| | >70 | 2 | 7.1% | 26 | 31.7% | 69 | 51.5% | 27 | 60.0% | 52 | 64.2% | |
| Year of diagnosis | 2004–10 | 12 | 42.9% | 51 | 62.2% | 66 | 49.3% | 24 | 53.3% | 47 | 58.0% | 0.252 |
| | 2011–14 | 16 | 57.1% | 31 | 37.8% | 68 | 50.7% | 21 | 46.7% | 34 | 42.0% | |
| Time of carcinomatosis | Synchronous | 20 | 71.4% | 53 | 64.6% | 75 | 56.0% | 27 | 60.0% | 44 | 54.3% | 0.389 |
| | Metachronous | 8 | 28.6% | 29 | 35.4% | 59 | 44.0% | 18 | 40.0% | 37 | 45.7% | |
| Tumor localization | Colon | 26 | 92.9% | 71 | 86.6% | 101 | 75.4% | 40 | 88.9% | 69 | 85.2% | 0.048 |
| | Rectum | 2 | 7.1% | 11 | 13.4% | 33 | 24.6% | 5 | 11.1% | 12 | 14.8% | |
| Tumor morphology | Adenocarcinoma | 13 | 46.4% | 59 | 72.0% | 102 | 76.1% | 37 | 82.2% | 70 | 86.4% | 0.004 |
| | Mucinous ca | 13 | 46.4% | 19 | 23.2% | 24 | 17.9% | 8 | 17.8% | 7 | 8.6% | |
| | Neuroendocrine | 2 | 7.1% | 2 | 2.4% | 2 | 1.5% | 0 | 0.0% | 2 | 2.5% | |
| | Signet-ring cell | 0 | 0.0% | 2 | 2.4% | 6 | 4.5% | 0 | 0.0% | 2 | 2.5% | |
| Grading | G1/2 | 10 | 35.7% | 45 | 54.9% | 68 | 50.7% | 24 | 53.3% | 49 | 60.5% | 0.012 |
| | G3/4 | 17 | 60.7% | 37 | 45.1% | 64 | 47.8% | 17 | 37.8% | 26 | 32.1% | |
| | GX/ns | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% | 2 | 1.5% | 4 | 8.9% | 6 | 7.4% | |
| T stage of primary | T1–3 | 12 | 42.9% | 27 | 32.9% | 53 | 39.6% | 16 | 35.6% | 42 | 51.9% | 0.023 |
| | T4 | 14 | 50.0% | 52 | 63.4% | 60 | 44.8% | 23 | 51.1% | 33 | 40.7% | |
| | TX/ns | 2 | 7.1% | 3 | 3.7% | 21 | 15.7% | 6 | 13.3% | 6 | 7.4% | |
| N stage of primary | N0 | 6 | 21.4% | 19 | 23.2% | 18 | 13.4% | 6 | 13.3% | 16 | 19.8% | 0.395 |
| | N1/2 | 19 | 67.9% | 56 | 68.3% | 91 | 67.9% | 32 | 71.1% | 56 | 69.1% | |
| | NX/ns | 3 | 10.7% | 7 | 8.5% | 25 | 18.7% | 7 | 15.6% | 9 | 11.1% | |

X/ns not measurable/not specified

**p* value based on Pearson's chi-square test and Fisher's exact test in case of small numbers

Fig. 2 Overall survival according to treatment with CRS + HIPEC and other therapies in 370 patients diagnosed with isolated synchronous and metachronous peritoneal metastases



The distribution of patient characteristics according to therapy is presented in Table 1. The results are confirmed by a multivariable analysis with binary logistic regression showing the following factors that contributed to the decision whether CRS and HIPEC or a different approach was chosen as a treatment for patients. The chance of being given CRS and HIPEC decreased with the age at diagnosis, although only age above 70 years showed an influence that was statistically significant compared to the youngest group (OR 0.04, $p < 0.001$). In all groups, more synchronous than metachronous metastases of the peritoneum occurred in the patients, yet the highest percentage was found in the CRS and HIPEC therapy set. In terms of the primary tumor, localization in the colon—in contrast to rectum—meant a stronger probability of receiving CRS and HIPEC (OR for rectum 0.24, $p = 0.084$).

Overall survival according to therapy

Overall median survival was 41.6 months for patients treated with CRS and HIPEC, compared with surgery and chemotherapy (24.0 months, log-rank $p = 0.015$), chemotherapy only (14.1 months, $p < 0.001$), surgery only (11.4 months, $p < 0.001$), and best supportive care (7.9 months, $p < 0.001$, Fig. 2, Table 2).

HIPEC and CRS were by far the most successful therapy, although after 5 years, the differences of the overall survival rates were less obvious and diminished.

The gradient between therapy groups seen in univariable Kaplan-Meier analyses persisted when multivariable analysis using Cox proportional hazard model was performed (Table 3). Using best supportive care as reference, CRS and HIPEC yielded the greatest benefit (HR 0.19, CI 0.10–0.36), followed by surgery combined with chemotherapy (HR 0.40,

Table 2 Kaplan-Meier estimates of median, 2-year, and 5-year overall survival according to treatment with CRS + HIPEC and other therapies

| Therapy group | Total <i>N</i> | <i>N</i> death | Median OAS (months) | 2-year-OAS (%) | 5-year-OAS (%) |
|------------------------|----------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| CRS + HIPEC | 28 | 15 | 41.6 | 79.2 | 23.5 |
| Surgery + chemotherapy | 82 | 68 | 24.0 | 47.7 | 16.8 |
| Chemotherapy only | 134 | 117 | 14.1 | 27.6 | 5.8 |
| Surgery only | 45 | 33 | 11.4 | 33.6 | 12.6 |
| Best supportive care | 81 | 71 | 7.9 | 16.6 | 6.0 |
| Overall | 370 | 304 | 14.4 | 34.2 | 10.5 |

OAS overall survival

Table 3 Results of multivariable analysis of overall survival according to therapy and other variables, using Cox proportional hazard model

| Variable | Category | Hazard ratio | Lower 95% CI | Upper 95% CI | <i>P</i> value* |
|------------------------|----------------------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|
| Therapy group | Best supportive care | 1.000 | Reference | | < 0.001 |
| | CRS + HIPEC | 0.191 | 0.101 | 0.362 | < 0.001 |
| | Surgery + chemotherapy | 0.403 | 0.279 | 0.582 | < 0.001 |
| | Chemotherapy only | 0.565 | 0.407 | 0.783 | 0.001 |
| | Surgery only | 0.579 | 0.371 | 0.906 | 0.017 |
| Sex | Men | 1.000 | Reference | | |
| | Women | 1.328 | 1.045 | 1.686 | 0.020 |
| Age at diagnosis | < 50 | 1.000 | Reference | | 0.011 |
| | 50–59 | 0.799 | 0.485 | 1.314 | 0.376 |
| | 60–69 | 1.004 | 0.628 | 1.605 | 0.988 |
| | > 70 | 1.383 | 0.883 | 2.164 | 0.156 |
| Year of diagnosis | 2004–10 | 1.000 | Reference | | |
| | 2011–14 | 0.934 | 0.727 | 1.200 | 0.593 |
| Time of carcinomatosis | Synchronous | 1.000 | Reference | | |
| | Metachronous | 1.595 | 1.223 | 2.081 | 0.001 |
| Tumor localization | Colon | 1.000 | Reference | | |
| | Rectum | 1.025 | 0.750 | 1.400 | 0.876 |
| Tumor morphology | Adenocarcinoma | 1.000 | Reference | | 0.643 |
| | Mucinous carcinoma | 1.220 | 0.897 | 1.661 | 0.206 |
| | Neuroendocrine carcinoma | 0.990 | 0.375 | 2.611 | 0.983 |
| | Signet-ring cell carcinoma | 1.133 | 0.558 | 2.301 | 0.730 |
| Grading | G1/2 | 1.000 | Reference | | 0.006 |
| | G3/4 | 1.488 | 1.164 | 1.901 | 0.002 |
| | GX/ns | 1.094 | 0.557 | 2.151 | 0.794 |
| T stage of primary | T1–3 | 1.000 | Reference | | 0.319 |
| | T4 | 1.224 | 0.942 | 1.591 | 0.131 |
| | TX/ns | 1.202 | 0.583 | 2.481 | 0.618 |
| N stage of primary | N0 | 1.000 | Reference | | 0.023 |
| | N1/2 | 1.436 | 1.032 | 1.998 | 0.032 |
| | NX/ns | 2.323 | 1.174 | 4.598 | 0.016 |

CI confidence interval, X/ns not measurable/not specified

**P* value based on Likelihood ratio test

CI 0.28–0.58), and again, similar results were seen for chemotherapy (HR 0.57, CI 0.41–0.78) and surgery only (HR 0.58, CI 0.37–0.91).

Among the variables adjusted for, sex affected the survival time, thus women showing a hazard ratio of 1.33 (CI 1.05–1.69). Age at diagnosis was significant in the whole model, but not between categories of age ($p = 0.011$). Moreover, the time when metastases were diagnosed played an important role. Metachronous metastases were accompanied by worse survival than synchronous ones (HR 1.60, CI 1.22–2.08). Year of diagnosis, localization, T stage, and morphology of the primary tumor did not correlate significantly with death rate. In comparison to that, high-grading G3/4 (HR 1.49, CI 1.16–1.90) and positive nodal stage N1/2 (HR 1.44, CI 1.03–2.00) showed significant effects on overall survival.

Discussion

Paul Sugarbaker and Francois Gilly have introduced in the clinical practice at the End of the 80s cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as a new and innovative method to treat peritoneal metastases which otherwise were considered to be a fatal condition as most patients died within 1 year [16, 17]. The German Society of General and Visceral Surgery has founded a Peritoneal Group for the study and implementation of this multimodality treatment strategy [18]. This group was responsible for the training of new centers, for studies, e.g., COMBATAC study, for the implementation of a national HIPEC registry including data of all treated patients nationwide [19]. Finally, a recommendation for cytoreductive surgery and HIPEC in selected patients

was formulated. This is published in the present S3 guideline for colorectal cancer with direct impact for the daily routine as all patients should be discussed within a Multi-Disciplinary Team of certified centers [20].

The area of Eastern Bavaria includes about 2.2 Mio inhabitants, and the data of all patients is recorded by the Tumor Center Regensburg in a regional Cancer Registry. This is one of the most accurate Cancer Registries nationwide including all patients affected by colorectal cancer.

One of the first and meanwhile the largest center for the treatment of peritoneal metastases is located in Regensburg. This had for certain influenced the regional accessibility of patients for this treatment option and had increased the awareness towards this method within the medical community. The percentage of patients treated by cytoreductive surgery and locoregional chemohyperthermia increased due to this implementation to 9.4% of all patients with isolated peritoneal metastases. A slightly stronger rise is described in the newest study of Razenberg from 2016: While from 2005 to 2009, 10% of the patients received this multimodal treatment approach, in the years between 2010 and 2014, the number increased to 23% [21].

Having mentioned that, one can realize that the selection criteria for appropriate patients were defined and well-known in the area, nevertheless, due to several personal interactions of different medical teams [22]. Patients offered cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy had isolated peritoneal metastases and limited extent of peritoneal spread, in whom a complete (macroscopic) surgical cytoreduction seemed to be achievable [23]. Most of the patients with CRS and HIPEC had synchronous metastases (71%) and a colon cancer (93%). Therefore, the regional treatment consisting of chemotherapy and hyperthermia was considered to be effective only in such patients and not in those with bulk residual disease, being in line with available literature data [24].

The impressive median survival data of patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in our study (42 months) reflects a good patient selection and is better than the population-based data from the Netherlands (32 months) or data published by national or multi-institutional registries [25].

There are several national and international published registry studies, matched pair analysis, large multi-institutional studies, and reports on CRS and HIPEC from many single institutions [26]. They all show median survival data of up to 48 or even 60 months with correspondent 5-year survival rates of 30 to 50% [5, 27–35]. However, even the survival of patients treated by surgery and systemic chemotherapy was better than historical data and similar to single institution reports, e.g., from Bordeaux in France

[30, 36]. There may be an explanation for this: In patients responding to systemic chemotherapy, due to the prolonged survival and motivation for further treatment, surgery including debulking resection has been performed not only for both relief of symptoms but also for prolongation of survival. This is a relevant finding as 22% of all patients received this treatment in our series. However, most of the patients were treated either by best supportive care (22%), by palliative systemic chemotherapy (36%) or surgery only (12%).

One important prognostic factor was HIPEC. The hazard ratio as compared to best supportive care (HR = 1) and other therapies ranging from 0.40 to 0.58 was 0.19. The impact of HIPEC on survival was positive; however, treated patients had a limited and resectable disease. Regarding HIPEC itself: a prospective phase III trial that investigated and randomized HIPEC (PRODIGE 7) showed no significant differences in postoperative mortality, and long-term overall and recurrence-free survival between the HIPEC and non-HIPEC arm [30].

Metachronous metastases had a poorer prognosis (HR 1.6); however, rectal cancer as primary tumor was not having a negative impact on prognosis as compared to colon cancer ($p = 0.88$). This was one of the initial presumptions, not confirmed by further studies, therefore concordant to our results.

The treatment of peritoneal metastases reminds us of how things evolved in the treatment of isolated liver metastases. Without any prospective randomized trial, resection became standard treatment option. Liver metastases are, however, more frequent than peritoneal ones, resectability can be achieved in half of all patients, and the awareness within the medical community regarding then importance of surgery as being first choice therapy is much higher than for peritoneal metastases. This was shown by a recent analysis of our group with concern to liver metastases and long-term results [12]. According to surveys performed among medical and surgical oncologist, just half of them are aware that CRS and HIPEC exists at all and can be offered patients with colorectal cancer and peritoneal metastases [37].

Being aware of the selection bias in this retrospective analysis, the survival of patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is so much better compared to other options that clinicians have to assess every patient with stage IV colorectal cancer according to meanwhile known and accepted criteria—also presented in the present study [38]. A MDT will discuss patients with synchronous and metachronous peritoneal metastases and therefore have to be aware of selection criteria and long-term results following multimodality treatment strategies consisting of CRS, HIPEC, and systemic chemotherapy [39, 40].

References

- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontanmard E, Brachet A, Cailliot 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
- Piso P, Glockzin G, von Breitenbuch P, Sulaiman T, Popp F, Dahlke M, Esquivel J, Schlitt HJ (2009) Patient selection for a curative approach to carcinomatosis. *Cancer J* 15(3):236–242
- Piso P, Arnold D (2011) Multimodal treatment approaches for peritoneal carcinosis in colorectal cancer. *Dtsch Arztebl Int* 108(47):802–808
- Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ III (2010) Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 116(16):3756–3762
- Klaver CEL, Musters GD, Bemelman WA, Punt CJA, Verwaal VJ, Dijkgraaf MGW, Aalbers AGJ, van der Bilt JDW, Boerma D, Bremers AJA, Burger JWA, Buskens CJ, Evers P, van Ginkel RJ, van Grevenstein WMU, Hemmer PHJ, de Hingh IHJT, Lammers LA, van Leeuwen BL, Meijerink WJHJ, Nienhuijs SW, Pon J, Radema SA, van Ramshorst B, Snaebjornsson P, Tuynman JB, te Velde EA, Wiezer MJ, de Wilt JHW, Tanis PJ (2015) Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colon cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis; the COLOPEC randomized multicentre trial. *BMC Cancer* 15:428
- Franko J, Shi Q, Meyers JP, Maughan TS, Adams RA, Seymour MT, Saltz L, Punt CJA, Koopman M, Tournigand C, Tebbutt NC, Diaz-Rubio E, Souglakos J, Falcone A, Chibaudel B, Heinemann V, Moen J, De Gramont A, Sargent DJ, Grothey A, Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) Group (2016) Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol* 17(12):1709–1719
- Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H (2008) 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 15(9):2426–2432
- 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
- Beckert S, Struller F, Horvath P, Falcke A, Königsrainer A, Königsrainer I (2015) Overall morbidity but not mortality is increased in elderly patients following cytoreductive surgery and HIPEC. *Langenbeck's Arch Surg* 400(6):693–698
- Simkens GA, van Oudheusden TR, Braam HJ, Wiezer MJ, Nienhuijs SW, Rutten HJ, van Ramshorst B, de Hingh IH (2016) Cytoreductive surgery and HIPEC offers similar outcomes in patients with rectal peritoneal metastases compared to colon cancer patients: a matched case control study. *J Surg Oncol* 113(5):548–553
- Razenberg L, van Gestel Y, Creemers G-J et al (2015) Trends in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 41(4):466–471
- Hackl C, Neumann P, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Schlitt HJ (2014) Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 14:810
- Word Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>. Accessed 25 May 2016
- Landtag des Freistaates Bayern. Gesetz über das bevölkerungsbezogene Krebsregister Bayern (BayKRG). <http://www.krebsregister-bayern.de/Documents/baykrg2005.pdf>. Accessed 27 May 2016
- DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-WHO. <https://www.dimdi.de/static/de/klasi/icd-10-who/kodesuche/index.htm>. Updated May 10, 2016. Accessed 26 May 2016
- Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, de Simone M, Barone R, Yonemura Y, Cavaliere F, Quenet F, Gutman M, Tentés AAK, 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
- Sugarbaker PH (1995) Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 221(1):29–42
- Glockzin G, Rochon J, Arnold D, Lang SA, Klebl F, Zeman F, Koller M, Schlitt HJ, Piso P (2013) A prospective multicenter phase II study evaluating multimodality treatment of patients with peritoneal carcinomatosis arising from appendiceal and colorectal cancer: the COMBATAC trial. *BMC Cancer* 13:67
- Segelman J, Granath F, Holm T, Machado M, Mahteme H, Martling A (2012) Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 99(5):699–705
- Pox C, Aretz S, Bischoff SC, Graeven U, Hass M, Heußner P, Hohenberger W, Holstege A, Hübner J, Kolligs F, Kreis M, Lux P, Ockenga J, Porschen R, Post S, Rahner N, Reinacher-Schick A, Riemann JF, Sauer R, Sieg A, Scheppach W, Schmitt W, Schmol HJ, Schulmann K, Tannapfel A, Schmiegel W, Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Deutschen Krebshilfe e.V (2013) S3-guideline colorectal cancer version 1.0. *Z Gastroenterol* 51(8):753–854
- Razenberg, Lieke GEM, Lemmens et al (2016) Challenging the dogma of colorectal peritoneal metastases as an untreatable condition: results of a population-based study. *Eur J Cancer* 65:113–120
- Van Oudheusden TR, Braam HJ, Nienhuijs SW et al (2015) Poor outcome after cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal carcinomatosis with signet ring cell histology. *J Surg Oncol* 111:237–242
- Jacquet P, Sugarbaker PH (1996) Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In: Sugarbaker PH (ed) *Peritoneal carcinomatosis: principles of management; Cancer treatment and research* vol. 82. Springer US, Boston, pp 359–374
- Piso P, Leebmann H, Marz L et al (2015) Cytoreductive surgery for malignant peritoneal tumors. *Chirurg* 86(1):38–46
- Ceelen WP, Bracke ME (2009) Peritoneal minimal residual disease in colorectal cancer. Mechanisms, prevention, and treatment. *Lancet Oncol* 10(1):72–79
- Tabrizian P, Jayakrishnan TT, Zacharias A, Aycart S, Johnston FM, Sarpel U, Labow DM, Turaga KK (2015) Incorporation of diagnostic laparoscopy in the management algorithm for patients with peritoneal metastases: a multi-institutional analysis. *J Surg Oncol* 111:1035–1040
- Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, Pitot HC, Grothey A, Alberts SR, Sargent DJ (2012) Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment

- group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* 30(3):263–267
28. Goere D, Malka D, Tzani D et al (2013) Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 257(6):1065–1071
 29. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, Meeus P, Goéré D, Bonastre J (2009) Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 27(5):681–685
 30. Quenet F, Elias D, Roca L et al (2018) A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *J Clin Oncol* 36 (suppl; abstr LBA3503)
 31. Elias D, Mariani A, Cloutier A-S, Blot F, Goéré D, Dumont F, Honoré C, Billard V, Dartigues P, Ducreux M (2014) Modified selection criteria for complete cytoreductive surgery plus HIPEC based on peritoneal cancer index and small bowel involvement for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol* 40(11):1467–1473
 32. Elias D, Honoré C, Dumont F et al (2011) Results of systematic second-look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 254(2):289–293
 33. Braam HJ, van Oudheusden TR, de Hingh et al (2014) Patterns of recurrence following complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 109(8):841–847
 34. Desolneux G, Maziere C, Vara J et al (2015) Cytoreductive surgery of colorectal peritoneal metastases: outcomes after complete cytoreductive surgery and systemic chemotherapy only. *PLoS One* 10(3):e0122816
 35. Elias D, Faron M, Iuga BS, Honoré C, Dumont F, Bourgain JL, Dartigues P, Ducreux M, Goéré D (2015) Prognostic similarities and differences in optimally resected liver metastases and peritoneal metastases from colorectal cancers. *Ann Surg* 261(1):157–163
 36. Pelz JOW, Chua TC, Esquivel J, Stojadinovic A, Doerfer J, Morris DL, Maeder U, Germer CT, Kerscher AG (2010) Evaluation of best supportive care and systemic chemotherapy as treatment stratified according to the retrospective peritoneal surface disease severity score (PSDSS) for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *BMC Cancer* 10:689
 37. Braam HJ, Boerma D, Wiezer MJ, van Ramshorst B (2015) Cytoreductive surgery and HIPEC in treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis: experiment or standard care? A survey among oncologic surgeons and medical oncologists. *Int J Clin Oncol* 20(5):928–934
 38. Piso P, Arnold D, Glockzin G (2015) Challenges in the multidisciplinary management of stage IV colon and rectal cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 9(3):317–326
 39. Goere D, Souadka A, Faron M et al (2015) Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 22(9):2958–2964
 40. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, Bleichrodt RP (2006) Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg* 243(2):212–222

Lebenslauf

Kathrin Stierstorfer

*Dr.-Karl-Forster-Str. 18
95643 Tirschenreuth
Mobil 0176/62374789
Email kathrin.stierstorfer@outlook.com*



PERSÖNLICHE DATEN

| | |
|----------------------|----------------------------|
| <i>Geburtstag</i> | <i>16. Dezember 1990</i> |
| <i>Geburtsname</i> | <i>Strasser</i> |
| <i>Nationalität</i> | <i>deutsch</i> |
| <i>Familienstand</i> | <i>verheiratet, 1 Kind</i> |

AUSBILDUNG / STUDIUM/BERUF

| | |
|--------------------------|---|
| <i>seit 09/2018-</i> | <i>Kinderklinik Weiden Assistenzärztin</i> |
| <i>12/2017 – 06/2018</i> | <i>Universität Regensburg Studium der Humanmedizin Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</i> |
| <i>09/2017 – 12/2017</i> | <i>Klinikum Weiden Abteilung Chirurgie Drittes Tertial des Praktischen Jahres</i> |
| <i>05/2017 – 08/2017</i> | <i>Klinikum Weiden Abteilung Kinder- und Jugendmedizin Zweites Tertial des Praktischen Jahres</i> |
| <i>12/2016 – 04/2017</i> | <i>Elternzeit Tochter Sophie, *26.02.2017</i> |
| <i>09/2016 – 12/2016</i> | <i>Krankenhaus Barmherzige Brüder Abteilung Innere Medizin Erstes Tertial des Praktischen Jahres</i> |
| <i>09/2013 – 04/2016</i> | <i>Universität Regensburg Studium der Humanmedizin Klinischer Studienabschnitt Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</i> |
| <i>09/2010 – 08/2013</i> | <i>Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Studium der Humanmedizin Vorklinischer Studienabschnitt Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung</i> |
| <i>09/2001 – 07/2010</i> | <i>Stiftlandgymnasium Tirschenreuth Abitur</i> |

Tirschenreuth, den 11.09.2019

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt zuvorderst Frau Prof. Dr. Klinkhammer-Schalke, Herrn Prof. Dr. Piso und Herrn Dr. Gerken für die Überlassung des interessanten Themas meiner Doktorarbeit und ihre Bereitschaft, mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite zu stehen. Besonders die gemeinsamen Besprechungen haben mich sehr viel weitergebracht in der Erstellung dieser Dissertation.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. Gerken für die Betreuung dieser Arbeit bedanken, ohne den diese niemals möglich gewesen wäre. Er unterstützte mich nicht nur fachlich zu jedem erdenklichen Zeitpunkt mit seinem beängstigend umfangreichen statistischen Wissen und seinen Ratschlägen zum weiteren Vorgehen, sondern stand mir auch menschlich überaus geduldig und fürsorglich bei allen auftretenden Problemen bei. Mit seinen Durchhalteparolen und seinem väterlichen Zuspruch konnte er meine Motivation für diese Arbeit immer wieder entfachen.

Natürlich gebührt auch meinen Eltern, Roswitha und Dr. Xaver Strasser, an dieser Stelle mein aufrichtiger Dank. Mit ihrer großzügigen Unterstützung, sowohl emotional als auch finanziell, ihrem Glauben an mich und ihrer Liebe haben sie mir unter anderem das Studium und die Dissertation erst ermöglicht. Ihnen verdanke ich so ziemlich alles.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Mann Johannes Stierstorfer bedanken. Er hat es wahrlich nicht immer leicht mit mir. Trotzdem steht er seit acht Jahren durch Höhen und Tiefen an meiner Seite, worüber ich sehr glücklich bin. Ich freue mich auf viele weitere gemeinsame Jahre mit ihm und unserer kleinen Tochter Sophie.

Eidesstattliche Erklärung:

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Kathrin Stierstorfer
