

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

Editorial

D. Kandioler

News aus dem Vorstand der ACO-ASSO

D. Kandioler

THEMENSCHWERPUNKT PERITONEALTUMOREN

Gasteditorial: 20 Jahre und (k)ein bisschen weise?

F. Kober

RUBRIKEN

29. Jahrestagung
ACO-ASSO 2012
4.–6. Oktober

NET

Neuroendokrine Tumoren

KONGRESSPRÄSIDENT

Univ.-Prof. Dr. Christian Scheuba

KONGRESSSEKRETÄR

Univ.-Prof. Dr. Bruno Niederle

TAGUNGsort



www.kup.at/acoasso



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Inhalt

Editorial

D. Kandioler	3
--------------	---

News aus dem Vorstand der ACCO-ASSO

D. Kandioler	4
--------------	---

THEMENSCHWERPUNKT PERITONEALTUMOREN

Gasteditorial

20 Jahre und (k)ein bisschen weise?

F. Kober	5
----------	---

Muzinöse Appendixumoren und Pseudomyxoma peritonei: Ein aktueller Überblick

E. Reiter	7
-----------	---

Peritoneale Neoplasmen: Scoringsysteme und ihre Aussagekraft

C. Koppitsch, M. Sebek	12
------------------------	----

Aktueller Stellenwert der zytoreduktiven Chirurgie kombiniert mit hyperthermer intraoperativer Chemoperfusion im multimodalen Therapiekonzept peritonealer Neoplasmen: Eine Literaturübersicht

T. Bachleitner-Hofmann	17
------------------------	----

Effektive Therapie bei peritonealen Neoplasmen mit niedrigem Peritoneal Cancer Index: Die Schwierigkeit der Diagnosesicherung

E. Pasqual, S. Bertozzi, S. Bacchetti, A. P. Londero	26
--	----

Welcher Patient mit einem peritonealen Neoplasma ist für ein multimodales Therapiekonzept mit zytoreduktiver Chirurgie und intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion geeignet?

F. Kober, M. Karik	30
--------------------	----

Die Ergebnisse der Behandlung sekundärer peritonealer Neoplasmen am Zentrum Peritonealkarzinose des Kaiserin-Elisabeth-Spitals im internationalen Vergleich: Der Versuch eines Benchmarkings

F. Kober, M. Hermann	34
----------------------	----

Die radikale chirurgische Zytoreduktion plus HIPEC als Teil der multimodalen Therapie beim Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Eigene Fälle und Literaturüberblick

A. Perathoner, M. Zitt	39
------------------------	----

Zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit intraoperativer, intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion als Therapiekonzept bei peritoneal metastasierten Ovarialkarzinomen: Eine Literaturanalyse der vergangenen 10 Jahre

M. Sebek, F. Kober	44
--------------------	----

Die Notwendigkeit für ein „Austrian Peritoneal Cancer Network“-Register

D. Öfner	47
----------	----

RUBRIKEN

Vorstellung

ACO-ASSO-PeritonealCancerNetwork: Von der Idee zum Konzept, vom Konzept zur Wirklichkeit

F. Kober	49
----------	----

Der andere Blickwinkel

Betreuung von Patienten mit Peritonealkarzinose aus anderer Sicht

B. Harrer	51
-----------	----

Symposiumberichte

	53
--	----

Ausschreibungen Preise

	54
--	----

Impressum

	54
--	----

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Themenschwerpunkt dieser Ausgabe der *Interdisziplinären Onkologie* ist die Peritonealkarzinose. Für dieses durchaus häufige Krankheitsbild bei Krebspatienten gibt es kaum standardisierte Therapiekonzepte.

Die AG „Peritoneale Malignome“ der ACO-ASSO unter der Leitung von **OA Dr. Friedrich Kober** wurde gegründet, um diesen „weißen Fleck“ in der Landkarte der chirurgischen Onkologie strukturiert zu bearbeiten.

Der umfassende Überblick, aufbereitet vom Gasteditor Dr. Friedrich Kober, zeigt die Komplexität und die Dimension dieses Themas auf.

In weiterer Folge sollen auch die Peritonealen Malignome Eingang in das Standardwerk für chirurgische Onkologie, das ACO-ASSO-Manual finden (Neuaufgabe 2011, erhältlich über www.aco-asso.at).

Ich wünsche Ihnen eine informative und interessante Lektüre!



Daniela Kandioler



Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

VORSTAND:

Präsident:

Univ.-Prof. Dr. Thomas
Grünberger

Past President:

Univ.-Prof. Dr. Dietmar Öfner-
Velano

President Elect:

Univ.-Prof. Dr. Hubert Hauser

Generalsekretär:

OA Dr. Reza Asari

Kassier:

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Jörg Tschmelitsch

Schriftführer:

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Klaus Emmanuel

Weitere Vorstandsmitglieder:

Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant
Dr. Michael Knauer, PhD, FEBS
Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Michael
Schlag
Univ.-Prof. Dr. Sebastian
Schoppmann
Ass.-Prof. Dr. Paul Sungler
PD Dr. Matthias Zitt

**Schriftleitung u. PR-Medien-
referentin:**

Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler
Univ.-Klinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien
E-Mail:
daniela.kandioler@meduniwien.ac.at

Homepage:

<http://www.aco-asso.at>

News aus dem Vorstand der **acoasso**

Osterreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

D. Kandioler

Aus der Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

■ Nächste Sitzung des ACO-ASSO-Vorstands

Die erweiterte Vorstandssitzung mit den Arbeitsgruppenleitern findet am Donnerstag, 7. Juni 2012, um 13:00 Uhr im Rahmen des Österreichischen Chirurgenkongresses in Salzburg statt.

■ Neue ACO-ASSO-Arbeitsgruppenleiter bzw. Arbeitsgruppenleiterwechsel

- Leber/Galle/Pankreas: Ass.-Prof. PD Dr. Peter Kornprat
- Kolon/Rektum/Anus: OA Dr. Reinhold Kafka-Ritsch
- Ösophagus/Magen/Dünndarm/GIST: PD Dr. Charlotte Rabl

Nähere Informationen über die Arbeitsgruppen und ihre Sitzungen finden Sie auf unserer Homepage:
www.aco-asso.at

■ 29. Jahrestagung der ACO-ASSO

Thema: Neuroendokrine Tumoren (NET)
4.–6. Oktober 2012, Sankt Wolfgang

■ Fördernde Mitglieder der ACO-ASSO 2012

Covidien
Ethicon Johnson & Johnson

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler, MBA
Universitätsklinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: daniela.kandioler@meduniwien.ac.at



Smartphone: Immer informiert
über den Inhalt der aktuellen Ausgabe!

Schneller und einfacher Zugriff auf alle relevanten
Inhalte über den direkten Link:

<http://www.kup.at/aco-asso/mobile/>

Die mobile Version bietet den einfachen Zugriff
auf Volltext, Summary, Praxisrelevanz und
alle Abbildungen. Es muss keine App oder ein
zusätzliches Programm heruntergeladen werden!

20 Jahre und (k)ein bisschen weise?

Als Shigeru Fujimoto 1992 seine eindrucksvollen Ergebnisse bei der Therapie lokal fortgeschrittener Magenkarzinome im Rahmen eines Kongresses in Kyoto darstellte, schien es mir unvorstellbar, dass diese aufwendige Operation in Kombination mit einer sofort anschließend durchgeführten hyperthermen Chemoperfusion des Abdomens möglich sei. Aber in den ersten Diskussionen, sei es in der Kongresslounge oder im privaten Rahmen bei T. Takahashi, mit François Gilly, der schon etwas Erfahrung aufwies, und Paul Sugarbaker, der einen Ersatz für seine nicht unproblematische 5-tägige intraperitoneale Chemotherapie nach zytoreduktiver Chirurgie von fortgeschrittenen muzinösen Appendix- und Kolontumoren suchte, schien mir dies nicht mehr so utopisch. Der Gedankenaustausch wurde in den folgenden Monaten intensiver, die fast verschwörerischen Treffen „der Gruppe“ in unterschiedlicher Besetzung im Rahmen weltweiter Kongresse häufiger.

1994 konnten wir im Rahmen eines von der chirurgischen Abteilung des Kaiserin-Elisabeth-Spitals (damalige Leitung: R. Roka) organisierten internationalen Symposiums mit den oben genannten Proponenten unsere ersten eigenen Ergebnisse analysieren. Die damals gehaltenen Vorträge mit den rezenten Ergebnissen der einzelnen internationalen Arbeitsgruppen wurden in der *Acta Chirurgica Austriaca* (1995; 27 [2]; pp. 74) veröffentlicht. Nicht unerwähnt soll der damals geleistete Beitrag von P. Sevelde bleiben, der das retrospektiv aufgearbeitete Krankengut der Wiener Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe präsentierte und für das Langzeitüberleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinomen ein düsteres Bild malen musste. Die folgenden Jahre waren geprägt von ermutigenden, fast unglaublich günstigen Krankheitsverläufen und depressierenden, mit schweren Komplikationen einhergehenden Fehlschlägen. Die Aufarbeitung der gesammelten Daten 1997 und 1998, vorgestellt auch am Österreichischen Chirurgenkongress 1997, erlaubte erste klare Rückschlüsse auf prognostische Faktoren sowie Ein- und Ausschlusskriterien. Damals wurde meiner Meinung nach die Saat für das heutige ACO-ASSO-Peritoneal CancerNetwork (PCN) gelegt. Patienten wurden vermehrt aus anderen Krankenhäusern vorgestellt, erste Zuweisungen zur Therapie folgten.

Und weiter im Zeitraffer: G. Jatzko setzte die Therapie im KH der Barmherzigen Brüder in St. Veit an der Glan in Kärnten ein. Die Ergebnisse der französischen Arbeitsgruppe, die prospektive randomisierte Studie des Amsterdam Cancer Center, die Bestätigung der Daten von Sugarbaker durch andere – wissenschaftliche Arbeiten, auf die im Rahmen der folgenden Artikel wiederholt hingewiesen wird – folgten in den frühen Jahren dieses Jahrhunderts. Ein positives Gutachten von Ch. Zielinski und H. Ludwig im Auftrag der damaligen Direktion des Krankenanstaltenverbundes Wien unter L. Kaspar bahnte den Weg zum „Zentrum Peritonealkarzinose“ im Kaiserin-Elisabeth-Spital, die Stabsstelle Leistungsplanung des KAV Wien sorgte dann auch in den Jahren 2005 und 2006 für die dringend notwendigen zusätzlichen Ressourcen. Die Universitätsklinik für Chirurgie in Innsbruck berichtete über erste Erfahrungen und 2010 wurde von der ACO-ASSO unter der Präsidentschaft von D. Öfner-Velano die jüngste Arbeitsgruppe, jene für „peritoneale Neoplasmen“, eingerichtet.

Also „alles paletti“? Es ist eine menschliche Eigenschaft, mit Erreichtem oft nicht zufrieden zu sein. Trotz der sehr guten Zusammenarbeit einzelner chirurgischer, gynäkologischer und internistisch-onkologischer Abteilungen im ACO-ASSO-PCN sind organisatorische Bereiche zu verbessern, wobei eine gemeinsame webbasierte Dokumentation mit entsprechendem Monitoring der im Netzwerk behandelten Patienten Priorität hat. Für schwerwiegender halte ich aber noch immer die besonders in der westlichen Welt – und Österreich passt auch in dieser Hinsicht recht gut dazu – bestehenden grundlegenden Dissonanzen zwischen einzelnen Fachgruppen hinsichtlich der Therapie von Patienten mit peritonealen Neoplasmen. Auf der einen Seite internistische Onkologen, die zwar weitere, prospektive randomisierte Studien zur Wertigkeit der zytoreduktiven Chirurgie mit HIPEC oder IPEC und EPIC einfordern, ihre Patienten aber lieber in eine systemische Second- oder Third-line-Therapiegruppe einbringen und viel zu spät eine spezielle, nochmalige, multimodale chirurgische Intervention ins Auge fassen. Dort gynäkologisch-onkologische Gruppierungen, die an etablierten Konzepten mit schlechtem Langzeiterfolg festhalten, obwohl gerade bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen die intraperitoneale Chemotherapie in ihrer Effizienz besonders gut dokumentiert ist und in therapeutischen Guidelines ihren Platz gefunden hat. Und auf dieser Seite onkologische Chirurgen, die auf die – unwidersprochen – chirurgische Meisterleistung einer kompletten zytoreduktiven



OA Dr. Friedrich Kober

Chirurgie stolz sind, aber die Bedeutung des multimodalen Zugangs übersehen oder sich selbst durch überzogene chirurgische Maßnahmen bei schlecht selektionierten Patienten und daher zu erwartendem schlechtem Ausgang ins Out stellen.

In meiner über 30-jährigen chirurgischen Laufbahn habe ich das Auf und Ab bei der Behandlung von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome miterlebt. Heute gibt es einen klaren interdisziplinären Standard der Therapie, an dessen Verbesserung konsequent gearbeitet wird. Warum sollte es einen solchen Weg bei peritonealen Neoplasmen nicht geben? Warum sollten nicht 15–20 % der kolorektalen Karzinompatienten, 30–40 % der Magenkarzinompatienten, 50–60 % der Ovarialkarzinompatientinnen und fast alle Patienten mit Appendixumoren, Mesotheliomen des Peritoneums oder anderen primären Neoplasmen des Peritoneums von einem solchen gemeinsamen, interdisziplinären multimodalen Konzept profitieren? Grundlagen wurden geschaffen, es gilt, sie jetzt gemeinsam umzusetzen und auf breiter, wissenschaftlich orientierter Basis weiterzuentwickeln. Diese Ausgabe der *Interdisziplinären Onkologie* soll dabei helfen.

Danksagung

Mein persönlicher Dank gilt allen Mitarbeitern, die mit mir in den vielen Jahren unzählige Stunden im Operationssaal verbracht haben, im Besonderen seien hier Michael Karik und meine frühere Mitarbeiterin Agnes Heiss erwähnt. Michael Hermann gebührt Dank für die uneingeschränkte Unterstützung des „Zentrums Peritonealkarzinose“.

Weiterführende Literatur:

Kober F. Editorial. Eur Surgery 1995; 27: 74–5.

Kober F. Grundlagen und Technik der intraperitonealen hyperthermen Chemoperfusion (IHCP) – Erste Erfahrungen bei diffuser Carcinosis peritonei. Eur Surgery 1995; 27: 87–9.

OA Dr. Friedrich Kober

„Zentrum Peritonealkarzinose“, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital Wien
Gasteditor des Themenhefts „Peritoneale Tumoren“

Muzinöse Appendixtumoren und Pseudomyxoma peritonei: Ein aktueller Überblick

E. Reiter

Kurzfassung: Muzinöse Tumoren der Appendix vermiformis sind seltene Neoplasien mit oft schwer vorhersehbarem biologischem Verhalten. Ihre klinische Bedeutung liegt in der Fähigkeit der peritonealen Ausbreitung unter Entstehung des klinischen Bildes eines Pseudomyxoma peritonei, welches in der Mehrzahl der Fälle auf diese Läsionen zurückzuführen ist. Besonders die niedriggradigen muzinösen Neoplasien bereiten bei Überschreitung der Appendixwand und peritonealer Ausbreitung nach wie vor diagnostische Probleme und führen zu Diskrepanzen in der Nomenklatur. Oft steht die gutartige Histologie einem klinisch letalen Verlauf gegenüber, sodass nach wie vor ungeklärt ist, ob es sich hier um ein echtes malignes Geschehen handelt oder eher von einem gutartigen Prozess auszugehen ist. In der aktuellen Ausgabe der WHO-Klassifikation der Tumoren des

Verdauungstrakts wurden diese Kontroversen aufgegriffen und eine einheitliche Klassifikation dieser Tumoren definiert, die dem Kliniker ein einheitliches therapeutisches Management der betroffenen Patienten ermöglichen soll.

Schlüsselwörter: niedriggradiges muzinöses Appendixneoplasma, Appendix vermiformis, Pseudomyxoma peritonei, muzinöses Adenokarzinom

Abstract: Mucinous Tumors of the Appendix and Pseudomyxoma Peritonei: A Current Review. Mucinous tumors of the vermiform appendix are rare neoplasias, characterized by an often equivocal biological behavior. Their clinical importance lies in their potential of peritoneal spreading, developing the clinical picture of a pseudomyxoma peritonei, which is

caused by these lesions in the majority of cases. In particular, low-grade appendiceal mucinous neoplasms, when exceeding the appendiceal wall and spreading to the peritoneal cavity, cause diagnostic problems and lead to discrepancies in terminology. The low-grade histology on the one hand and the often lethal clinical course on the other hand lead to the question of whether this is a really malignant or still a benign process. In the revised WHO classification of tumors of the digestive system, a uniform classification of those tumors is defined to enable a uniform therapeutic management of the affected patients. **Interdisz Onkol 2012; 1 (2): 7–11.**

Key words: low-grade appendiceal mucinous neoplasm, vermiform appendix, pseudomyxoma peritonei, mucinous adenocarcinoma

■ Einleitung

Muzinöse Tumoren der Appendix vermiformis sind seltene Neoplasien mit häufig schwer vorhersehbarem biologischem Verhalten. Die klinische Bedeutung dieser Tumoren liegt insbesondere in ihrer Fähigkeit zur peritonealen Ausbreitung und Bildung eines so genannten Pseudomyxoma peritonei. Dieses durch intraperitoneale Schleimmassen verursachte Krankheitsbild wird nach heutiger Ansicht nahezu immer von muzinösen Appendixneoplasien verursacht, welche die Wand der Appendix überschritten haben. Besonders die histologisch wenig maligne erscheinenden niedriggradigen Appendixneoplasien können bei peritonealer Ausbreitung diagnostische Schwierigkeiten bereiten, da oft unklar bleibt, ob ursächlich eine mechanische Ruptur der schleimgefüllten Appendix oder ein echt invasives und destruktives Tumorwachstum für die extra-appendikalen Schleimansammlungen, die mit und ohne Tumorzellen vorliegen können, verantwortlich ist. Während der erstere Ansatz eine peritoneale Ausbreitung eines grundsätzlich gutartigen Tumors impliziert, wird bei Annahme eines invasiven Wachstums ein malignes Tumorgeschehen postuliert. Diese unterschiedlichen Auffassungen haben sich in der Vergangenheit auch in der heterogenen Nomenklatur dieser Tumoren niedergeschlagen und somit ein einheitliches therapeutisches Management der Patienten erschwert.

Die aktuelle Ausgabe der WHO-Klassifikation der Tumoren des Verdauungstrakts diskutiert im Kapitel über Appendixtumoren diese unterschiedlichen Ansichten und definiert eine einheitliche Klassifikation und Nomenklatur für diese seltenen Tumoren sowie für das Pseudomyxoma peritonei, auf die nachfolgend näher eingegangen wird.

■ WHO-Klassifikation muzinöser Neoplasien der Appendix

In der aktuellen Version der WHO-Klassifikation für Appendixtumoren werden die muzinösen Appendixneoplasien in das so genannte niedriggradige muzinöse Appendixneoplasma („low-grade appendiceal mucinous neoplasm“ [LAMN]) und muzinöse Adenokarzinome der Appendix unterteilt und als Untergruppen des muzinösen Appendixkarzinoms geführt [1].

Histologie

Das neoplastische schleimbildende Epithel der LAMNs ist zumeist einreihig, stellenweise villös, serratiert oder undulierend, typischerweise liegt das Epithel fibrösem Bindegewebe auf, die Lamina propria – und somit auch das lymphatische Gewebe der Appendix vermiformis – erscheint oft komplett verdrängt, auch die Lamina mucularis mucosae fehlt zumeist, ein wesentlicher Unterschied zu den einfachen Adenomen der Appendix, die morphologisch oft ähnlich sind. Die Epithelzellen selbst zeigen nur minimale oder geringe Atypiezeichen, Mitosen sind äußerst rar (Abb. 1–3).

Im Gegensatz dazu zeigt das muzinöse Adenokarzinom ein invasives Wachstum mit Desmoplasie, das neoplastische Epi-

Eingelangt am 12. April 2012; angenommen am 18. April 2012

Aus dem Pathologisch-Bakteriologischen Institut, Kaiserin-Elisabeth-Spital, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Eva Reiter, Pathologisch-Bakteriologisches Institut, Kaiserin-Elisabeth-Spital, A-1150 Wien, Huglgasse 1–3; E-Mail: eva.reiter.rei@wienkav.at

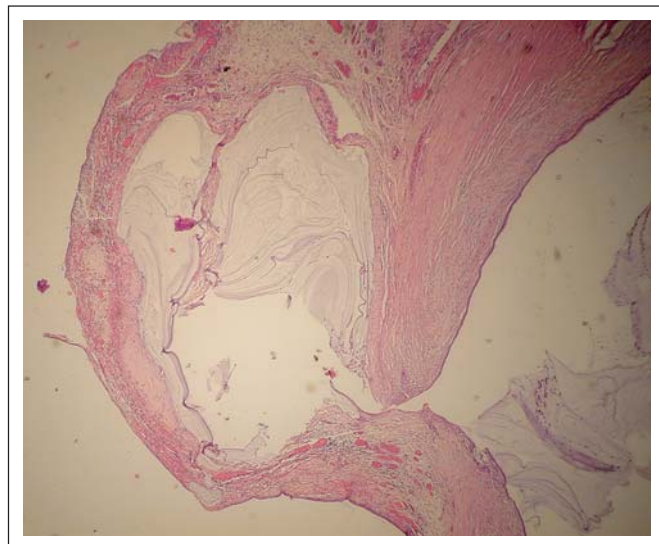


Abbildung 1: Niedriggradiges muzinöses Neoplasma der Appendix: Ruptur der Appendixwand mit extraappendikaler Schleimabsiedelung.

thel zeigt zumindest fokal hochgradige Dysplasiezeichen mit ausgeprägten Kernatypien oder gestörter Architektur (Tab. 1).

Während die oben beschriebenen muzinösen Neoplasien mit höhergradigen Zellatypien auch in der Vergangenheit als muzinöse Adenokarzinome eingestuft wurden und wenig diagnostische Schwierigkeiten bedeuteten, wurden die niedriggradigen muzinösen Läsionen der Appendix v. a. bei peritonealer Ausbreitung bezüglich ihrer Dignität unterschiedlich eingestuft und die hierdurch entstehenden Diskrepanzen führten auch zu einer inkonsistenten Nomenklatur.

■ Kontroverse Nomenklaturen und Diskussion um die Dignität in der Vergangenheit

In der Vergangenheit fand v. a. der Begriff des muzinösen Zystadenoms für die niedriggradigen muzinösen Appendixtumoren Verwendung, um die Ähnlichkeit mit Adenomen des Kolons, v. a. aber die niedriggradigen zytologischen Merkmale, das Fehlen einer destruktiven Invasion und das gutartige klinische Verhalten dieser Appendixtumoren bei fehlender peritonealer Ausbreitung zu unterstreichen [2, 3]. Morphologisch identische Tumoren in Assoziation mit Überschreitung der Appendixwand und peritonealen Absiedelungen wurden als „rupturierte Adenome“ bezeichnet, die peritonealen Ab-

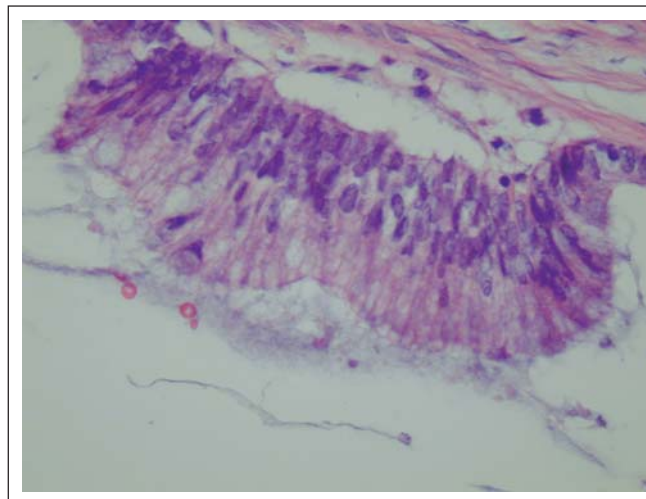


Abbildung 2: Niedriggradiges muzinöses Neoplasma der Appendix: Papilläre Abfaltung des muzinösen Epithels mit seichten Kernatypien.

siedelungen als diffuse peritoneale Adenomuzinose [4, 5]. Für die Diagnose eines Adenokarzinoms fehlte den Anhängern dieser Nomenklatur die destruktive Invasion.

Aufgrund der durch Darmobstruktion bedingten, oft hohen Letalität von bis zu 50 % [6] bei peritonealer Ausbreitung dieser morphologisch oft so gutartig erscheinenden Läsionen scheint der Begriff des „Adenoms“ und somit die Bezeichnung eines *per se* benignen Prozesses jedoch nicht adäquat [7], weshalb die WHO jetzt die Vermeidung dieses Begriffs empfiehlt.

Die oft fehlende Darstellung einer Lamina muscularis mucosae, die *per definitionem* bei Adenomen des Dün- und Dickdarms intakt sein muss, begründet ebenfalls eine Abgrenzung zu den Adenomen.

Der von einigen Experten gebrauchte Begriff „borderline“ [8] spiegelt zwar eher die unklare Dignität dieser schleimbildenden Läsionen wider, erscheint jedoch ebenfalls nicht angemessen, da morphologisch vergleichbare Läsionen im Ovar doch eine deutlich bessere Prognose zeigen [9, 10].

Die Bezeichnung „muzinöse Tumoren von niedrigmaligner Potenz“ wurde von Pai und Longacre [11] für niedriggradige Appendixneoplasien mit Nachweis muzinösen Epithels außerhalb der Appendix geschaffen und nimmt ebenfalls eine Mittelposition zwischen benigne und maligne ein.

Tabelle 1: Klassifikation der muzinösen Neoplasien der Appendix nach WHO [1].

Neoplasie	Architektur	Zytologie	Mitosen
Niedriggradiges muzinöses Neoplasma der Appendix ¹	Villös, serratiert oder undulierend (ähnlich Adenomen) Breite Invasionsfront mit Atrophie und Fibrose der darunterliegenden Submucosa und Muscularis propria, aber keine Desmoplasie	Einreihiges neoplastisches Epithel, hochprismatisch bis flach, geringgradige Dysplasie, Zellen können auch bland erscheinen	Selten
Muzinöses Adenokarzinom	Invasives Wachstumsmuster mit desmoplastischem Stroma, daneben LAMN möglich	Hochgradige Dysplasie, zumindest fokal, eventuell Siegelringzellen ²	Häufiger, auch atypisch

¹ low-grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN)

² Das Siegelringzellkarzinom gilt als eigener Subtyp des Appendixkarzinoms, > 50 % des Tumors aus Siegelringzellen.



Abbildung 3: Niedriggradiges muzinöses Neoplasma der Appendix: Flaches, wenig atypisches Epithel ohne wesentliche Schleimproduktion.

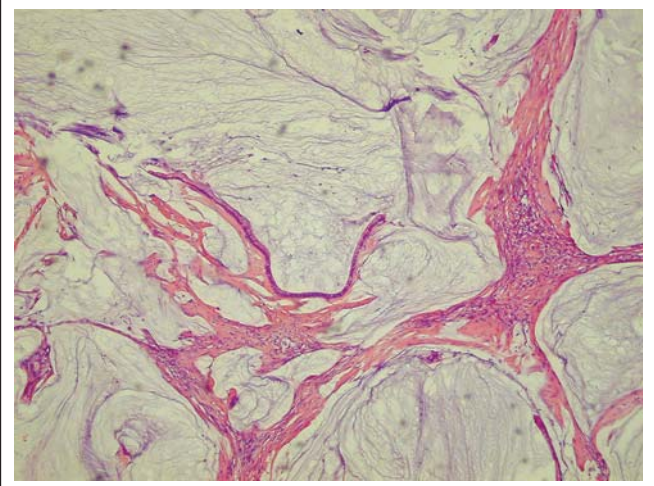


Abbildung 4: Niedriggradiges Pseudomyxoma peritonei: Schleimmassen mit eingelagerten Zylinderepithelstreifen.

Dem gegenüber steht die Ansicht einer anderen Experten-Gruppe, die das Vorhandensein eines schleimbildenden Epithels außerhalb der Appendix vermiformis als echte Invasion deutet und somit die Bezeichnung „Adenokarzinom“ rechtfertigt, unabhängig von der Morphologie der zugrunde liegenden Neoplasie. Die immer wieder beobachtete Organinvasion besonders im Bereich der Milz und auch die zuvor genannte Letalitätsrate stützen diese Ansicht [12, 13].

Der Begriff des „low-grade appendiceal mucinous neoplasm“ wurde im Rahmen einer Studie von Misdraji et al. aus dem Jahre 2003 erstmals generiert und wird seither von dieser Expertengruppe verfochten [10]. Die Autoren bezeichnen mit diesem Begriff jede muzinöse Neoplasie der Appendix mit niedriggradigen Dysplasiezeichen, unabhängig vom Vorhandensein peritonealer Absiedelungen.

Der Begriff des Karzinoms wird bewusst vermieden, den Autoren fehlen hierzu eindeutige Malignitätskriterien im Sinne einer destruktiven Invasion, einer desmoplastischen Gewebereaktion oder einer Metastasierungstendenz und auch die regelmäßige Invasion benachbarter Organe zur Rechtfertigung dieser Diagnose.

Die WHO übernimmt nun in der aktuellen Klassifikation den Begriff des „low-grade appendiceal mucinous neoplasm“ von Misdraji et al. und setzt vorerst einen Schlussstrich unter die ewige Debatte um die Nomenklatur dieser Neoplasien. Sie entscheidet sich hiermit für eine Nomenklatur, die einen Mittelweg zwischen benigne und maligne findet,

gleichzeitig klassifiziert sie auch das Pseudomyxoma peritonei neu.

■ Pseudomyxoma peritonei

„Pseudomyxoma peritonei“ ist ein klinischer Begriff, der die Ansammlung von schleimigen Massen in der Peritonealhöhle bzw. das Vorkommen von schleimigem Aszites in Assoziation mit schleimbildendem Epithel beschreibt. In den meisten Fällen findet sich der Ursprung für diese schleimigen Absiedelungen in Form einer muzinösen Neoplasie innerhalb der Appendix vermiformis [5, 8, 14–19]. Nichtsdestoweniger entstehen Pseudomyxomata peritonei auch selten im Rahmen muzinöser Karzinome anderer Organe, wie z. B. Dickdarm und Rektum, Gallenblase, Magen, Pankreas, Tube, Urachus, Lunge und Brust [20–23]. Auch gutartige Läsionen, wie rupturierte Appendixdivertikel, kommen als mögliche Ursache für intraperitoneale Schleimabsiedelungen infrage [24].

Hingegen ist von einem Primum im Ovar nach heutiger Ansicht nur dann auszugehen, wenn ein gut differenziertes muzinöses Adenokarzinom vom intestinalen Typ vorliegt und dieses innerhalb eines zystischen Teratoms entstanden ist [25].

Das Pseudomyxoma peritonei wird in der aktuellen Ausgabe der WHO-Klassifikation der Tumoren des Verdauungstrakts aufgrund seiner Pathogenese ebenfalls im Kapitel der Appendixtumoren abgehandelt und entsprechend dem Dys-

Tabelle 2: Klassifikation des Pseudomyxoma peritonei nach WHO [1].

Neoplasie	Architektur	Zytologie	Mitosen
Low grade	Zellstreifen oder kleine Zellinseln, oft nur spärlich Zellen oder scheinbar azellulärer Schleim	Einreihiges Epithel, eventuell papilläre Abfaltungen, niedriggradige Dysplasie bis bland erscheinende Zellen	Selten
High grade	Zellstreifen oder -inseln, auch cribriforme Strukturen Hohe Zellzahl, extensive Invasion der Nachbarorgane	Zumindest fokale hochgradige Dysplasie, eventuell Siegelringzellen*	Häufiger, auch atypisch

* Das Siegelringzellkarzinom gilt als eigener Subtyp des Appendixkarzinoms, > 50 % des Tumors aus Siegelringzellen.

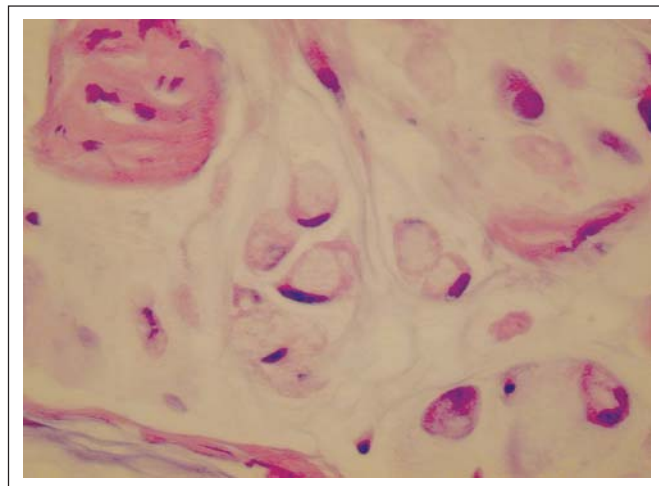


Abbildung 5: Hochgradiges Pseudomyxoma peritonei: Schleimsee mit eingelagerten Siegelringzellen.

plasiegrad des muzinösen Epithels, welches in den Schleimabsiedelungen zu finden ist, in das niedrig- und hochgradige Pseudomyxoma peritonei unterteilt (Tab. 2; Abb. 4, 5).

■ Prognose und TNM-Klassifikation der muzinösen Appendixumoren

Es konnte gezeigt werden, dass die niedriggradigen muzinösen Neoplasien der Appendix in Assoziation mit einem Pseudomyxoma peritonei im Vergleich zu den muzinösen Adenokarzinomen mit peritonealer Aussaat mit einer deutlich besseren Prognose einhergehen und die betroffenen Patienten von einer radikalen chirurgischen Intervention profitieren [6, 10].

Neben dem histologischen Grad scheint vor allem auch die Ausdehnung der schleimigen Massen innerhalb der Peritonealhöhle entscheidenden Einfluss auf die Prognose zu nehmen. Dabei ist die Beschränkung des Pseudomyxoma peritonei auf den rechten unteren Quadranten mit einem deutlich besseren klinischen Verlauf assoziiert. Dieser Umstand spiegelt sich auch in der aktuellen Ausgabe der TNM-Klassifikation für maligne Tumoren wider, die ein gesondertes Staging für die muzinösen Neoplasien der Appendix fordert (Tab. 3).

Besonders das lokalisierte Vorhandensein von azellulärem Schleim außerhalb der Appendix vermiformis scheint von

hoher prognostischer Relevanz im Hinblick auf ein rezidivfreies Überleben zu sein [27]. Diese Erkenntnis verlangt nach einer besonders sorgfältigen Aufarbeitung der Appendix und der anhaftenden Schleimmassen. Allerdings wird dieser Parameter derzeit von keiner Klassifikation berücksichtigt.

■ Relevanz für die Praxis

Trotz aktueller WHO-Klassifikation bleiben die muzinösen Neoplasien der Appendix vermiformis und das Pseudomyxoma peritonei sicher weiterhin kontroversiell diskutierte Themen. Eine einheitliche pathohistologische Nomenklatur dieser Neubildungen ist für den Kliniker und somit auch für ein einheitliches therapeutisches Management der oftmals noch sehr jungen Pseudomyxompatienten von essenzieller Bedeutung. Aus diesem Grund sollte die Diskussion um die Dignität und die Nomenklatur besonders der niedriggradigen Neoplasien in den Hintergrund rücken und der von Misdraji et al. generierte und von der WHO aufgenommene Begriff des niedriggradigen muzinösen Appendixneoplasmas in die pathologischen Institute Einzug finden, spiegelt er doch die unklare Natur dieser Tumoren wider und findet einen praktikablen Mittelweg zwischen den Begriffen Adenom und Karzinom.

■ Danksagung

Für das fachliche Lektorat sowie die Unterstützung bei der Umsetzung des Artikels möchte ich mich bei Prim. Dr. Nikolaus Neuhold, Wien, herzlich bedanken.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Carr NJ, Sobin LH. Adenocarcinoma of the appendix. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al (eds). WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. IARC Press, Lyon, 2010; 122–5.
2. Gibbs NM. Mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the vermiform appendix with particular reference to mucocoele and pseudomyxoma peritonei. J Clin Pathol 1973; 26: 413–21.
3. Higa E, Rosai J, Pizzimbono CA, et al. Mucosal hyperplasia, mucinous cystadenoma, and mucinous cystadenocarcinoma of the appendix: a re-evaluation of appendiceal "mucocoele". Cancer 1973; 32: 1525–41.
4. Appelman HD. Epithelial neoplasia of the appendix. In: Norris HT (ed). Pathology of

Tabelle 3: TNM-Klassifikation für Appendixkarzinome [26]

Appendixkarzinome (unterscheide muzinösen von nicht-muzinösen Karzinomen!)

T1	Submucosa
T2	Muscularis propria
T3	Subserosa, nicht-peritonealisiertes periappendikales Fett
T4a	Perforation des viszeralen Peritoneum/Muzinöser peritonealer Tumor des rechten unteren Quadranten
T4b	Andere Organe oder Strukturen
N1	≤ 3 Lymphknoten
N2	> 3 Lymphknoten
M1a	Intraperitoneale Metastasen jenseits des rechten unteren Quadranten einschließlich Pseudomyxoma peritonei
M1b	Nicht-peritoneale Metastasen

- the Colon, Small Intestine, and Anus. Churchill Livingstone, New York, 1991; 263–303.
5. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, et al. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis: a clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to “pseudomyxoma peritonei”. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1390–408.
6. Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ, et al. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer* 2001; 92: 85–91.
7. Misdraji J. Appendiceal mucinous neoplasms – controversial issues. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 864–70.
8. Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei: a clinicopathologic analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 415–29.
9. Carr NJ, Sobin LH. Unusual tumors of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Semin Diagn Pathol* 1996; 13: 314–25.
10. Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, et al. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1089–103.
11. Pai RK, Longacre TA. Appendiceal mucinous tumors and pseudomyxoma peritonei: histologic features, diagnostic problems, and proposed classification. *Adv Anat Pathol* 2005; 12: 291–311.
12. Bradley RF, Stewart JH IV, Russel GB, et al. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 551–9.
13. Carr NJ, McCarthy WF, Sobin LH. Epithelial noncarcinoid tumors and tumorlike lesions of the appendix: a clinicopathologic study of 184 patients with a multivariate analysis of prognostic factors. *Cancer* 1995; 75: 757–68.
14. Chuaqui RF, Zhuang Z, Emmert-Buck MR, et al. Genetic analysis of synchronous mucinous tumors of the ovary and appendix. *Hum Pathol* 1996; 27: 165–71.
15. Cuatrecasas M, Matias-Guiu X, Prat J. Synchronous mucinous tumors of the appendix and the ovary associated with pseudomyxoma peritonei: a clinicopathologic study of six cases with comparative analysis of c-Ki-ras mutations. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 739–46.
16. Guerrieri C, Franlund B, Fristedt S, et al. Mucinous tumors of the vermiform appendix and ovary, and pseudomyxoma peritonei: histogenetic implications of cytokeratin 7 expression. *Hum Pathol* 1997; 28: 1039–45.
17. Szych C, Staebler A, Connolly DC, et al. Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Am J Pathol* 1999; 154: 1849–55.
18. Prayson RA, Hart WR, Petras RE. Pseudomyxoma peritonei: a clinicopathologic study of 19 cases with emphasis on site of origin and nature of associated ovarian tumors. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 591–603.
19. Ronnett BM, Shmookler BM, Diener-West M, et al. Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16: 1–9.
20. Costa MJ. Pseudomyxoma peritonei. Histologic predictors of patient survival. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 1215–9.
21. Kurita M, Komatsu H, Hata Y, et al. Pseudomyxoma peritonei due to adenocarcinoma of the lung: case report. *J Gastroenterol* 1994; 29: 344–8.
22. McCarthy JH, Aga R. A fallopian tube lesion of borderline malignancy associated with pseudomyxoma peritonei. *Histopathology* 1988; 13: 223–5.
23. Zanelli M, Casadei R, Santini D, et al. Pseudomyxoma peritonei associated with intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreas* 1998; 17: 100–2.
24. Hsu M, Young R, Misdraji J. Ruptured appendiceal diverticula mimicking low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1515–21.
25. Mandal S, Kawatra V, Khurana N. Mucinous cystadenocarcinoma arising in mature cystic teratoma ovary and associated pseudomyxoma peritonei: report of a case. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 265–7.
26. Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg). TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Wiley, Weinheim, 2010; 82–5.
27. Yantiss RK, Shia J, Klimstra DS, et al. Prognostic significance of localized extra-appendiceal mucin deposition in appendiceal mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 248–55.

Dr. med. Eva Reiter

2000–2006 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Wien. 2007–2009 in Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin, Hanusch-Krankenhaus, Wien.

Seit 2009 in Ausbildung zum Facharzt für Pathologie, Kaiserin-Elisabeth-Spital, Wien.



Peritoneale Neoplasmen: Scoringssysteme und ihre Aussagekraft

C. Koppitsch, M. Sebek

Kurzfassung: Wesentliches Kriterium für eine adäquate Patientenselektion, eine optimale Therapieplanung und für die Vergleichbarkeit von Daten im Rahmen des Therapiekonzepts zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion sind Scoringssysteme. Präoperativ wird durch den ECOG-Score oder den Karnofsky-Index der Allgemeinzustand des Patienten bestimmt und es werden möglicherweise vorliegende Kontraindikationen für das multimodale Therapiekonzept ersichtlich. Der Prior Surgical Score beschreibt die chirurgische Vortherapie des Patienten. Intraoperative Scores, wie der meist verwendete Peritoneal Cancer Index, quantifizieren die Peritonealkarzinose oder beschreiben, wie der Completeness of Cytoreduction Score, die verbliebenen intraperitonealen Tumorreste. Beide sind zudem unab-

hängige prognostische Faktoren. Die Zusammenfassung prä- und intraoperativer Faktoren in einem komplexen Score, wie dem Peritoneal Surface Disease Severity Score, soll eine Hilfe im Rahmen der Indikationsstellung bieten.

Schlüsselwörter: peritoneale Neoplasmen, zytoreduktive Chirurgie, HIPEC, Klassifikationssysteme

Abstract: Peritoneal Neoplasms: Scoring Systems and Their Informative Value. A key criterion for an adequate patient selection, optimal therapy planning, and the comparison of information in the context of a therapeutic concept based on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion are scoring systems. Preoperatively, the ECOG Score or the

Karnofsky Index provide information on the general condition of the patient and indicate at this stage possible contraindications for this multimodal therapy concept. The Prior Surgical Score (PSS) describes the surgical pre-therapy of the patient. Intraoperative scores, like the commonly used Peritoneal Cancer Index (PCI), quantify peritoneal carcinosis or describe the intraperitoneally remaining tumor parts. Furthermore, both PSS and PCI are independent predictive indicators. The summary of pre- and intraoperative factors together in one complex score like the Peritoneal Surface Disease Severity Score should provide optimal patient management. **Interdisz Onkol 2012; 1 (2): 12–6.**

Key words: peritoneal neoplasms, cytoreductive surgery, HIPEC, scoring systems

■ Einleitung

Aufgrund der eingeschränkten lokalen Verfügbarkeit systemisch verabreichter Zytostatika ist die Präsenz einer Peritonealkarzinose auf dem Boden unterschiedlichster Tumoren (Ovar, Kolon, Magen) immer noch ein Krankheitsbild mit einer deutlich reduzierten Prognose [1]. Einen Therapieansatz mit einer größeren Erfolgsaussicht bietet die Kombination von zytoreduktiver Chirurgie, intraoperativer, hyperthermer intraperitonealer Chemoperfusion (CS-HIPEC) und begleitender systemischer Chemoimmunotherapie. Da diese zwar sehr effektiv erscheinende Therapiekombination [2–5] mit einer hohen Komplikationsrate verbunden ist [6], ist die adäquate Patientenselektion ein zunehmend wesentlicher Aspekt. Daher gewinnen neben den klar definierten allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien verschiedene Klassifikationssysteme für die therapeutische Entscheidungsfindung immer mehr an Bedeutung.

■ Präoperativ relevante Klassifikationssysteme

Die Funktion prätherapeutisch genutzter Scoringssysteme liegt einerseits in der Erfassung möglicher Kontraindikationen (ECOG Performance Status, Karnofsky-Index) und andererseits in der Evaluierung vorangegangener Eingriffe, wie im Fall des Prior Surgical Score. Der Peritoneal Cancer Index (PCI), welcher zum Teil auch präoperativ als Klassi-

fikationssystem angewendet wird, ist hier aufgrund der eingeschränkten Erhebbarkeit über die bildgebenden Verfahren [1] unter den intraoperativ angewendeten Scoringssystemen eingestuft.

ECOG Performance Status

Der ECOG Performance Status (Tab. 1) ist international klinisch das gebräuchlichste Klassifikationssystem für die Quantifizierung des Allgemeinzustandes eines Patienten und erfasst das Ausmaß der Einschränkung, welche eine Erkrankung im alltäglichen Leben verursacht. Unterschieden werden hier 6 Schweregrade beginnend mit Grad 0 (keine Einschränkungen) absteigend über leichte, moderate, schwere und vollständige Einschränkung bis letztlich zum Tod des Patienten (Grad 5).

Karnofsky-Index

Auch der Karnofsky-Index (ECOG-Äquivalent im deutschsprachigen Raum) orientiert sich an den Einschränkungen der täglichen Lebensaktivität durch eine Erkrankung, berücksichtigt aber zusätzlich die durch die Erkrankung verursachten Symptome (Tab. 2). Eine Einteilung erfolgt hier in 11 Schweregrade, welche bei 100 % (keine Einschränkungen, keine Symptome) beginnen und in 10%igen Abstufungen über leichte bis schwere Einschränkungen im täglichen Leben bis zu 0 % (Tod des Patienten) reichen. Therapeutische Konsequenzen haben für einen CS-HIPEC-Eingriff ein präoperativ erstellter ECOG-Status ab Schweregrad 3 oder Schweregrad < 50 % nach Karnofsky, welche beide als absolute Kontraindikation zu werten sind [1, 7].

Prior Surgical Score

Im Gegensatz zu den bereits genannten Klassifikationssystemen dient der Prior Surgical Score (PSS) der präoperati-

Eingelangt am 24. April 2012; angenommen am 24. April 2012
Aus dem Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Claudia Koppitsch, Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, A-1150 Wien, Hugelgasse 1–3; E-Mail: claudia.koppitsch@wienkav.at

Tabelle 1: ECOG Performance Status

- 0 Voll aktiv, in der Lage, alle Aktivitäten wie vor der Erkrankung ohne Einschränkung durchzuführen.
- 1 Eingeschränkt in körperlich anstrengenden Tätigkeiten, aber ambulant und in der Lage, leichte Haus- oder Büroarbeit durchzuführen.
- 2 Ambulant und in der Lage, sich selbst zu versorgen, Durchführung von Arbeitstätigkeiten nicht möglich, > 50 % der wachen Stunden nicht an Bett oder Stuhl gebunden.
- 3 Eingeschränkte Möglichkeit der Selbstversorgung, > 50 % der wachen Stunden an Bett oder Stuhl gebunden.
- 4 Vollständig eingeschränkt, Selbstversorgung nicht möglich, zu 100 % an Bett oder Rollstuhl gefesselt.
- 5 Tod

von Beurteilung der intraabdominellen Situation bei vorangegangenen Eingriffen. Der PSS (Tab. 3) orientiert sich hierfür an den 13 Regionen des Peritoneal Cancer Index und unterscheidet 4 Schweregrade nach Anzahl der chirurgisch vortherapierten Regionen. Auch wenn ein hoher PSS keine Kontraindikation für einen CS-HIPEC-Eingriff darstellt, so ist er nachweislich bei Appendixkarzinomen [8] mit einer schlechteren Prognose verbunden. Wesentlicher Nachteil dieses Klassifikationssystems ist, dass er einzig die chirurgisch vortherapierten Regionen, nicht aber die Anzahl bisher durchgeführter Operationen berücksichtigt.

■ Intraoperative Klassifikationssysteme

Den größten Anteil dieser Scoringssysteme bilden jene, die der Einschätzung des Peritonealkarzinoseausmaßes dienen. Zu diesen zählen der für Magenkarzinome entwickelte P-Score der Japanese Research Society for Gastric Cancer (Tab. 4) mit einer Unterscheidung in 4 Schweregrade (P0–P3), die für kolorektale Karzinome genutzte Gilly-Klassifikation [9] mit 5 Schweregraden (Tab. 5), der heute gebräuchlichste Peritoneal Cancer Index (PCI; Tab. 6) nach Sugarbaker [10] und der Simplified Peritoneal Cancer Index (SPCI, Tab. 7) nach Verwaal [11].

Peritoneal Cancer Index

Aufgrund der Defizite bei der Berücksichtigung der Läsionsgröße (P-Score), der ungenauen Dokumentation der Läsionslokalisation (P-Score, Gilly-Klassifikation) oder der auf we-

nige Tumorentitäten reduzierten Anwendbarkeit (Magen- und Kolorektalkarzinome) hat sich international weitgehend der wesentlich präzisere und universell einsetzbare Peritoneal Cancer Index (PCI) für die Quantifizierung einer Peritonealkarzinose unterschiedlichen Ursprungs durchgesetzt. Mit einer Unterteilung in 13 Regionen (0–12) und einer Größenklassifikation der vorliegenden Tumorknoten nach 4 Kategorien (0–3) ist er sicher der aufwendigste, damit aber auch der genaueste Score für eine detaillierte Erfassung einer vorliegenden peritonealen Metastasierung. Vergeben werden dabei für jede der 13 im Uhrzeigersinn nummerierten Regionen (Tab. 6) je nach Größe der vorliegenden Tumormassen 0–3 Punkte, womit eine Klassifikation von 0 (in keiner der Regionen Karzinose sichtbar) bis maximal 39 (konfluierende Karzinose oder Karzinoseknoten von > 5 cm Größe in allen 13 Regionen) möglich ist. Bereits in mehreren Studien wurde evaluiert [12–14], dass mit steigender Höhe des PCI eine zunehmend schlechtere Prognose verbunden ist. So gilt heute ein PCI > 20 als Kontraindikation für einen CS-HIPEC-Eingriff. Die einzige Ausnahme bilden hier Appendixkarzinome niedrigen Malignitätsgrades. Trotz seines Status als präziser Peritonealkarzinose-Score können auch damit nicht alle Situationen beschrieben werden. So können auch bei einem PCI < 20 tumoröse Veränderungen am Peritoneum vorliegen, die aufgrund ihrer Lokalisation als irresektabel einzustufen sind und sich damit prognostisch wesentlich von Patienten gleicher PCI-Klassifikation bei nicht eingeschränkter Resektabilität unterscheiden.

Simplified Peritoneal Cancer Index

Der Simplified Peritoneal Cancer Index (Tab. 7) entspricht einer modifizierten Version des PCI nach Sugarbaker. Vergeben werden entsprechend dem PCI 0–3 Punkte je nach Größe der vorliegenden Karzinoseknoten jedoch in nur 7 Regionen. Daraus ergibt sich ein Score, der von 0 (keine sichtbare Karzinose in allen Regionen), bis maximal 21 Punkte (Läsionen > 5 cm in allen 7 Regionen) reichen kann. Abgesehen von einer ungenaueren Quantifizierung zugunsten der einfacheren Anwendung werden auch hier irresektable Tumorlokalisationen nicht berücksichtigt. Ein weiterer Nachteil dieses Klassifika-

Tabelle 2: Karnofsky-Index

Score	Symptomatik/Einschränkung	ECOG-Wertung
100 %	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit	0
90 %	Fähigkeit zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome	0
80 %	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome	1
70 %	Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich	1
60 %	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen	2
50 %	Hilfe oder medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen	2
40 %	Behindert, qualifizierte Hilfe erforderlich	3
30 %	Schwerbehindert, Hospitalisation erforderlich	3
20 %	Schwerkrank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich	4
10 %	Moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall	4
0 %	Tod	5

Tabelle 3: Prior Surgical Score

Score	Intervention	Regionen
0	Kein Eingriff oder diagnostische Laparoskopie zum Zweck der Probenentnahme/Biopsie	0
1	Explorative Laparotomie mit Eingriff in 1 Region	1
2	Explorative Laparotomie mit Eingriff in 2–5 Regionen	2–5
3	Explorative Laparotomie in > 5 Regionen	> 5

Tabelle 4: P-Score der Japanese Research Society for Gastric Cancer

Stadium	Lokalisation
P0	Keine Metastasen an Magenserosa, Omentum majus oder minus, Mesenterium, viszeralem/parietalem Peritoneum oder retroperitoneal
P1	Disseminierte Metastasen im angrenzenden Peritoneum (oberhalb des Colon transversum, Omentum majus) ohne Metastasen unterhalb des Colon transversum oder den diaphragmalen Oberflächen
P2	Vereinzelte bis wenige Metastasen im weiter entfernten Peritoneum (z. B. Krukenberg-Tumor)
P3	Zahlreiche Metastasen im weiter entfernten Peritoneum

tionssystem ist die aufgrund der seltenen Anwendung herabgesetzte internationale Vergleichbarkeit.

■ Postoperativ genutzte Klassifikationssysteme

In diese Kategorie einzustufen sind der Completeness of Cyto-reduction Score (CCS) und die R-Klassifikation. Beide dienen der Dokumentation postinterventionell verbleibender Tumorresiduen und sind damit auch von prognostischer Bedeutung.

Completeness of Cyto-reduction Score

Der Completeness of Cyto-reduction Score (Tab. 8) ist heute international die gängigste Methode, um mögliche, postoperativ verbleibende Tumorrestmassen zu dokumentieren. Dieses Klassifikationssystem stuft die Größe der einzelnen Restläsionen in 4 Kategorien ein und definiert damit die Grenze zwischen optimaler (< 2,5 mm) und suboptimaler Zytoreduk-

tion (> 2,5 mm). In mehreren Studien zeigt sich bei einem CCS-Score von 0–1 im Vergleich zu einem höheren Wert eine deutlich längere Überlebenszeit [15–17].

R-Score

Im Gegensatz zum oben beschriebenen CCS-Score ist der R-Score international kein einheitlich definiertes Klassifikationssystem zur Dokumentation postoperativ verbleibender Restläsionen. So variieren je nach Arbeitsgruppe sowohl die Anzahl der Kategorien wie R0–R2c nach Shen et al. oder R1–R2b nach Verwaal et al. (Tab. 9) als auch die Läsionsgrößen zur Definition der Gruppen. Der R-Score ist zwar hinsichtlich seiner prognostischen Aussagekraft evaluiert worden [18] und ist für Dokumentationszwecke auch durchaus praktikabel, aber die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der zytoreduktiven Chirurgie ist aufgrund dieser Unterschiede eingeschränkt. Ebenso erscheint aufgrund des bereits mehrfach publizierten Überlebensvorteils einer Zytoreduktion mit Residuen < 2,5 mm (siehe CCS) eine Unterscheidung mit einem breakpoint von 5 mm Tumorrestgröße wie bei Shen et al. fragwürdig.

■ Komplexe Scores

Peritoneal Surface Disease Severity Score

Der für peritoneal metastasierte kolorektale Karzinome entwickelte Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) ist ein speziell auf die CS-HIPEC-Therapie abgestimmtes

Tabelle 5: Gilly-Klassifikation

Stadium	Lokalisation/Läsionsgröße
G0	Keine Karzinose
G1	Lokale kleinknotige Karzinose (< 5 mm) nahe Primärtumor
G2	Disseminierte kleinknotige Karzinose im gesamten Peritoneum
G3	Disseminierte großknotige Karzinose (< 2 cm)
G4	Disseminierte, großknotige und konfluierende Karzinose (> 2 cm)

Tabelle 6: Peritoneal Cancer Index nach Sugarbaker

Knotenlokalisierung (13 Regionen 0–12)		
1 rechts oben	2 Epigastrium	3 links oben
8 rechte Flanke	0 Zentral	4 linke Flanke
7 rechts unten	6 Becken	5 links unten
9 oberes Jejunum linker Oberbauch		
10 unteres Jejunum linker Unterbauch		
11 oberes Ileum rechter Oberbauch		
12 unteres Ileum rechter Unterbauch		
Knotengröße		
0	Kein Tumor sichtbar	
1	< 0,5 cm = gering	
2	< 5 cm = mäßig	
3	> 5 cm oder konfluierend = ausgedehnt	

Tabelle 7: Simplified Peritoneal Cancer Index

Region/Lokalisation	Punkte	Größe der Läsionen
Kleines Becken	0	Kein Tumor
Ileozökalregion	1	< 1 cm
Omentum majus, Colon transversum	2	> 1 cm bis < 5 cm
Dünndarm, Mesenterium	3	> 5 cm
Subhepatisch/Magen		
Links diaphragmal		
Rechts diaphragmal		

Tabelle 8: Completeness of Cyto-reduction Score

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

Tabelle 9: R-Klassifikation nach Verwaal

Stage Shen et al.	Verwaal et al.
R0 Mikroskopisch negative Resektionslinie und negative Zytologie	–
R1 Keine makroskopisch sichtbaren Residuen, mikroskopisch positive Resektionslinie oder positive Zytologie	Keine Residuen
R2a Maligne Knoten < 5 mm	Residuen < 2,5 mm
R2b Maligne Knoten < 20 mm	Residuen > 2,5 mm
R2c Große, disseminierte, konfluierende maligne Knoten > 20 mm	–

Tabelle 10: Peritoneal Surface Disease Severity Score für Kolorektalkarzinome

Klinische Symptomatik	Punkte Index	Peritoneal Cancer	Punkte	Tumordifferenzierung/N	Punkte
Keine	0	< 10	1	Gut differenziert und N0	1
Mild Gewichtsverlust von < 10 % des Gesamtkörpergewichts Milde abdominale Schmerzen Asymptomatischer Aszites	1	10–20	3	Mäßig differenziert und N1 oder N2	3
Schwer Gewichtsverlust von > 10 % des Gesamtkörpergewichts Unablässige Schmerzen Darmobstruktion Symptomatischer Aszites	6	> 20	7	Schlecht differenziert oder Siegelringzellcharakteristika	9

Tabelle 11: Gruppeneinteilung des PSDSS mit den nach Pelz et al. [20] evaluierten Überlebensdaten

Gruppe	Punkte	Nach Pelz et al. evaluiertes medianes Überleben („median survival“) [20]
I	< 4	39 Monate
II	5–7	19 Monate
III	8–10	7 Monate
IV	> 10	4 Monate

Kombinations-Klassifikationssystem, welches die Einteilung der Patienten in prognostisch relevante Gruppen ermöglicht [19]. Es kombiniert klinische Symptomatik (3 Schweregrade, 0–6 Punkte), PCI (3 Schweregrade, 1–7 Punkte) histologische Tumordifferenzierung und Lymphknotenstatus (gemeinsam gewertet in 3 Schweregraden mit 1–9 Punkten). Daraus ergibt sich ein Score, der von 2 bis zu maximal 22 Punkten reichen kann (Tab. 10).

Anhand des errechneten Wertes wird der so gescorte Patient einer von 4 Gruppen (I–IV) zugeordnet. Evaluiert wurde bisher, dass Patienten der Gruppen I und II des PSDSS deutlich von einer CS-HIPEC-Therapie profitieren, während für Patienten der Gruppe IV ein hohes Komplikationsrisiko besteht (Tab. 11) [20].

Es bleibt für die Zukunft zu evaluieren, ob dieses Klassifikationssystem auch bei peritonealen Neoplasmen nicht-kolorektalen Ursprungs anwendbar ist oder ob für diese ein ähnliches Klassifikationssystem mit hoher Aussagekraft hinsichtlich einer optimalen Patientenselektion entwickelt werden kann.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Relevanz für die Praxis

ECOG Performance Status und Karnofsky-Index sowie Peritoneal Disease Severity Score helfen bei der Patientenselektion für das Therapiekonzept zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion. Prior Surgical Score und Peritoneal Cancer Index sowie Completeness of Cytoreduction Score sind wesentliche prognostische Faktoren. Die Dokumentation dieser Scores hilft bei der Erstellung vergleichbarer Patientengruppen.

Literatur:

1. Hawighorst H. Ovarialkarzinom. In: Layer G, van Kaick G, Delorme S (Hrsg). Radiologische Diagnostik in der Onkologie. Band 2. Springer, Berlin-Heidelberg, 2008; 283–9.
2. Yan TD, Black D, Savady R, et al. Systematic review of the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24: 4011–9.
3. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, et al. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. Cancer 1997; 79: 884–91.
4. Piso P, Dahlke MH, Loss M, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. World J Surg Oncol 2004; 2: 21.
5. Shen P, Hawksworth J, Lovato J, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. Ann Surg Oncol 2004; 11: 178–86.
6. Chua TC, Robertson G, Liauw W, et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. J Cancer Res Clin Oncol 2009; 135: 1637–45.

7. Schmalfeld B. Prognosefaktoren. In: Tumorzentrum München (Hrsg). Manual Maligne Ovarialtumoren. W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2004; 30–3.
8. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. Ann Surg Oncol 1999; 6: 727–31.
9. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, et al. Regional chemotherapy with mitomycin C and intraoperative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. Hepatogastroenterology 1994; 41: 124–9.
10. Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. J Exp Clin Cancer Res 1996; 15: 49–58.
11. Verwaal VJ, van Tinteren H, van Ruth S, et al. Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Br J Surg 2004; 91: 739–46.
12. Elias D, Sideris L, Pocard M, et al. Efficacy of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in colorectal peritoneal carcinomatosis. Preliminary results in 24 patients. Ann Oncol 2004; 15: 781–5.
13. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1999; 43 (Suppl): S15–S25.
14. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for chemoresistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. World J Surg 2007; 31: 1813–20.
15. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. Cancer 2008; 113: 315–25.
16. Deraco M, Baratti D, Inglesse MG, et al. Peritonectomy and intraperitoneal Hyperthermic Perfusion (IHP). A strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei. Ann Surg Oncol 2004; 11: 393–8.
17. Glehen O, Cotte E, Schreiber V, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Br J Surg 2004; 91: 747–54.
18. Verwaal VJ, Boot H, Aleman BM, et al. Recurrences after peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Location, treatment and outcome. Ann Surg Oncol 2004; 11: 375–9.
19. Pelz JO, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. J Surg Oncol 2009; 99: 9–15.
20. Pelz JO, Chua TC, Esquivel J, et al. 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 2010; 10: 689.

Dr. med. Claudia Koppitsch

2002 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien. Seit 2008 in Ausbildung zum Facharzt für Allgemeinchirurgie im Kaiserin-Elisabeth-Spital Wien. Seit 2010 medizinische und wissenschaftliche Mitarbeiterin im Zentrum Peritonealkarzinose am Kaiserin-Elisabeth-Spital.



Fachkurzinformation zum Inserat auf der 3. Umschlagseite

Eporatio® 20.000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

Zusammensetzung: Eine Fertigspritze enthält 20.000 Internationale Einheiten (I.E.) (166,7 Mikrogramm) Epoetin theta in 1 ml Injektionslösung, entsprechend 20.000 I.E. (166,7 Mikrogramm) Epoetin theta pro ml. Epoetin theta (rekombinantes humanes Erythropoietin) wird durch rekombinante DNA Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO K1) hergestellt. **Anwendungsgebiete:** Behandlung einer symptomatischen Anämie infolge chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten. Behandlung einer symptomatischen Anämie bei erwachsenen Krebspatienten mit nicht myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Epoetine und Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile. Unkontrollierte Hypertonie. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antianämika, ATC Code: B03XA01. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumdihydrogenphosphat Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 20, Trometamol, Salzsäure (6 M) (zur pH Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Art und Inhalt des Behältnisses:** 1 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ I Glas) mit einer Verschlusskappe (Bromobutyl Gummi), einem Kolbenstopfen (teflonisiertes Chlorobutyl Gummi), einer Injektionsnadel (Edelstahl) sowie mit oder ohne einer vormontierten Schutzvorrichtung. Packungsgrößen von 1, 4 und 6 Fertigspritzen mit oder ohne Schutzvorrichtung. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** ratiopharm GmbH, Graf Arco Straße 3, 89079 Ulm, Deutschland, info@ratiopharm.de. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 07/2010

Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

Ratiograstim® 30 Mio. I.E./0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung

Ratiograstim® 48 Mio. I.E./0,8 ml Injektions- oder Infusionslösung

Zusammensetzung: Ratiograstim® 30 Mio. I.E./0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung: Jeder ml Injektions- oder Infusionslösung enthält 60 Millionen Internationale Einheiten (Mio. I.E.) (600 µg) Filgrastim. Jede Fertigspritze enthält 30 Mio. I.E. (300 µg) Filgrastim in 0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung. Ratiograstim® 48 Mio. I.E./0,8 ml Injektions- oder Infusionslösung: Jeder ml Injektions- oder Infusionslösung enthält 60 Millionen Internationale Einheiten (Mio. I.E.) (600 µg) Filgrastim. Jede Fertigspritze enthält 48 Mio. I.E. (480 µg) Filgrastim in 0,8 ml Injektions- oder Infusionslösung. Filgrastim (rekombinanter Methionin-Humangranulozyten-koloniestimulierender Faktor) wird durch rekombinante DNA-Technologie in Escherichia coli K802 hergestellt. Sonstiger Bestandteil: Jeder ml Lösung enthält 50 mg Sorbitol. **Anwendungsgebiete:** Ratiograstim® ist angezeigt zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung (außer chronisch myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom) mit üblicher zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden und zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten, die eine myeloablativ Behandlung mit anschließender Knochenmarktransplantation erhalten, bei denen ein erhöhtes Risiko einer verlängerten schweren Neutropenie besteht. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Filgrastim ist bei Erwachsenen und bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar. Ratiograstim® ist angezeigt zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen (PBPC). Bei Patienten, Kinder und Erwachsene, mit schwerer kongenitaler, zyklischer oder idiopathischer Neutropenie mit einer Gesamtanzahl an neutrophilen Granulozyten (ANC) von bis zu 0,5 × 10 hoch 9/l sowie einer Vorgeschichte von schwerwiegenden oder wiederkehrenden Infektionen, ist die Langzeitbehandlung mit Ratiograstim® angezeigt, um die Anzahl von neutrophilen Granulozyten zu erhöhen und die Häufigkeit und Dauer von infektionsbedingten Symptomen zu vermindern. Ratiograstim® ist angezeigt zur Behandlung von andauernder Neutropenie (ANC kleiner oder gleich 1,0 × 10 hoch 9/l) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen, falls andere therapeutische Maßnahmen unzureichend sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Koloniestimulierende Faktoren, ATC-Code: L03AA02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid, Sorbitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Ratiograstim® 30 Mio. I.E./0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung: Fertigspritze aus Glas Typ I mit einer dauerhaft befestigten Edelstahlnadel. Packungen mit 1, 5 oder 10 Fertigspritzen mit 0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung oder Bündelpackungen mit 10 (2 Packungen mit 5) Fertigspritzen mit 0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung. Ratiograstim® 48 Mio. I.E./0,8 ml Injektions- oder Infusionslösung: Fertigspritze aus Glas Typ I mit einer dauerhaft befestigten Edelstahlnadel. Packungen mit 1, 5 oder 10 Fertigspritzen mit 0,8 ml Injektions- oder Infusionslösung oder Bündelpackungen mit 10 (2 Packungen mit 5) Fertigspritzen mit 0,8 ml Injektions- oder Infusionslösung. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Verfügbare Packungsgrößen für Österreich: Ratiograstim® 30 Mio. I.E./0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung: Packungen mit 5 Fertigspritzen mit 0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung. Ratiograstim® 48 Mio. I.E./0,8 ml Injektions- oder Infusionslösung: Packungen mit 5 Fertigspritzen mit 0,8 ml Injektions- oder Infusionslösung. **Inhaber der Zulassung:** ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Straße 3, D-89079 Ulm, Deutschland, info@ratiopharm.de. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 09/2008

Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.



Aktueller Stellenwert der zytoreduktiven Chirurgie kombiniert mit hyperthermer intraoperativer Chemoperfusion im multimodalen Therapiekonzept peritonealer Neoplasmen: Eine Literaturübersicht

T. Bachleitner-Hofmann

Kurzfassung: Seit ihrer Erstbeschreibung im Jahr 1980 durch Spratt werden die zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion (HIPEC) in der Therapie von primären sowie sekundären peritonealen Neoplasmen (peritoneales Mesotheliom, Pseudomyxoma peritonei sowie Peritonealkarzinosen beim Kolorektal- und Magenkarzinom) eingesetzt. Rationale des Verfahrens ist die chirurgische Entfernung makroskopisch tumorbefallener Areale des Peritoneums mittels Peritonektomie und multiviszeraler Resektion, gefolgt von Perfusion des Peritonealraums mit hyperthermer Chemotherapielösung, um verbliebene mikroskopische Tumoreareale zu behandeln. Die Daten aus zahlreichen Studien inklusive einer randomisierten Phase-III-Studie, wo zytoreduktive Chirurgie + HIPEC und palliative systemische Chemotherapie miteinander verglichen wurden, sprechen bei den genannten Malignomen für eine signifikante Überlebensverbesserung durch die zytoreduktive Chirurgie + HIPEC. Am besten geeignet für das Verfahren sind Patienten mit gutem Performance-Status und limitierter Karzinose, bei denen eine komplette Zytoreduktion erreicht werden kann. Trotz der vielversprechenden Daten wird die zytoreduktive Chirurgie + HIPEC in aktuellen Therapierichtlinien jedoch nach wie vor nicht empfohlen, sondern stattdessen die systemische Chemotherapie als Goldstandard bevorzugt. Es wäre wünschenswert, dass die zytoreduktive Chirurgie + HIPEC sowie die systemische Chemotherapie in Zukunft nicht mehr als kompetitive Therapien, sondern als gleichberech-

tigte Bausteine im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts betrachtet werden. Gemeinsam mit einer klaren Definition, welche Patientenpopulationen am besten von den einzelnen Verfahren bzw. deren Kombination profitieren, könnte dies zu einer dringend notwendigen Standardisierung der Therapie sowie einer Verbesserung des Überlebens von Patienten mit peritonealen Neoplasmen beitragen.

Schlüsselwörter: zytoreduktive Chirurgie, hypertherme intraoperative Chemoperfusion, Pseudomyxoma peritonei, diffuses malignes peritoneales Mesotheliom, Kolorektalkarzinom, Magenkarzinom

Abstract: Current Role of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraoperative Chemoperfusion (HIPEC) in the Multimodal Treatment Approach to Peritoneal Neoplasms – A Literature Review. Since its first description by Spratt in 1980, cytoreductive surgery (CRS) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) has been repeatedly proposed as a treatment of primary and secondary neoplasms of the peritoneum, including peritoneal mesothelioma, pseudomyxoma peritonei as well as peritoneal carcinomatosis from colorectal and gastric cancer. The rationale of CRS + HIPEC is to surgically remove all areas within the peritoneum that are macroscopically involved with the tumor using peritonectomy procedures and multivisceral resection, followed by irrigation of the peritoneal cavity with hyper-

thermic chemotherapy solution to treat any remaining microscopic disease. Data from multiple studies, including a prospective randomized phase-III trial comparing CRS + HIPEC to palliative systemic chemotherapy, suggest a significant improvement of survival using CRS and HIPEC across the aforementioned disease entities. The best results are achieved in patients with a good performance status who have limited peritoneal involvement and in whom complete cytoreduction is possible. However, despite these encouraging data, the method of CRS and HIPEC remains a matter of controversy between medical and surgical oncologists and has so far not been incorporated into recent treatment guidelines which continue to advocate systemic chemotherapy as the gold standard of treatment. It is time to recognize CRS + HIPEC and systemic chemotherapy not as competitive treatments but rather as equal components within the multidisciplinary management of peritoneal neoplasms. This in conjunction with a clear definition of patient populations who are most likely to benefit from CRS + HIPEC, systemic chemotherapy, or their combination will both help to better standardize treatment as well as to increase the likelihood of survival of patients with this otherwise incurable disease. **Interdisz Onkol 2012; 1 (2): 17–25.**

Key words: cytoreductive surgery, hyperthermic intraoperative chemoperfusion, pseudomyxoma peritonei, diffuse malignant peritoneal mesothelioma, colorectal cancer, gastric cancer

■ Einleitung

Seit der Erstbeschreibung durch Spratt in den 1980er-Jahren wird die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit der intraoperativen hyperthermen Chemoperfusion (HIPEC) in der Behandlung peritonealer Neoplasmen eingesetzt [1]. Zu den Hauptindikationen zählen primäre peritoneale Neoplasmen, wie das diffuse, maligne peritoneale Mesotheliom (DMPM), sowie sekundäre peritoneale Neoplasmen, wie das Pseudomyxoma peritonei, Peritonealkarzinosen bei gastro-

intestinalen Tumoren (Kolon- und Magenkarzinom) und das peritoneale metastasierte Ovarialkarzinom.

Das Grundprinzip der Behandlungsmethode besteht in der kompletten Entfernung makroskopisch erkennbarer Tumorherde im Peritoneum mittels maximaler zytoreduktiver Chirurgie sowie der Behandlung verbliebener mikroskopischer Tumorherde mittels HIPEC [2]. Im Rahmen der zytoreduktiven Chirurgie werden zunächst der Primärtumor sowie involvierte Areale des Peritoneums mittels Peritonektomie und multiviszeraler Resektion (z. B. Omentektomie, Gastrektomie, Dünndarmresektion, Hemikolektomie, extraperitoneale, tiefe vordere Rektumresektion, Splenektomie sowie Peritonektomie von betroffenen Arealen des Peritoneums) entfernt [3]. Danach erfolgt die Perfusion der Peritonealhöhle mit hyperthermer Chemotherapielösung über einen Zeitraum von etwa 60–90 Min., wobei in befallenen Tumorearealen hohe lokale Gewebskonzentrationen der verwendeten Chemothe-

Eingelangt am 22. April 2012; angenommen am 24. April 2012

Aus der Abteilung für Allgemeinchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Bachleitner-Hofmann, Abteilung für Allgemeinchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: thomas.bachleitner-hofmann@meduniwien.ac.at

rapeutika (Mitomycin C, Cisplatin, Oxaliplatin, 5-Fluorouracil [5-FU]) erreicht werden. Um eine optimale Penetration des Tumorgewebes zu gewährleisten, sollte der Durchmesser verbliebener Tumoreareale nach zytoreduktiver Chirurgie idealerweise < 2,5 mm betragen [4].

Das Konzept der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC wird seit jeher zwischen chirurgischen und internistischen Onkologen kontroversiell diskutiert. Ziel der vorliegenden Übersicht ist eine Darstellung der aktuellen Literatur zu den Tumorentitäten DMPM, Pseudomyxoma peritonei sowie peritoneal metastasiertes Kolorektal- und Magenkarzinom (die Literatur zum Ovarialkarzinom wird von Sebek und Kober in einem eigenen Beitrag in dieser Ausgabe behandelt [5]). Weiters sollen die aktuellen Therapie-Guidelines zu den einzelnen Tumorentitäten diskutiert sowie zuletzt eine kurze Übersicht über die Therapieergebnisse der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC an der Medizinischen Universität Wien, wo im Jahr 2011 ein entsprechendes Programm etabliert wurde, gegeben werden.

■ Diffuses, malignes peritoneales Mesotheliom (DMPM)

Das maligne Mesotheliom stellt einen insgesamt seltenen Tumor der mesothelialen Zellen von Pleura, Peritoneum, Perikard und Tunica vaginalis testis dar, wobei die Inzidenz der Erkrankung in den vergangenen Jahren bedingt durch chronische Asbestexposition zugenommen hat [6]. Etwa 10–30 % aller Mesotheliome entfallen auf das diffuse, peritoneale maligne Mesotheliom (DMPM), welches eine besonders aggressive Verlaufsform mit limitierten therapeutischen Möglichkeiten darstellt [7].

Das DMPM wird typischerweise erst im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium diagnostiziert. Leitsymptome sind abdominelle Schmerzen, Aszites und das Vorhandensein von multiplen abdominalen Raumforderungen. Typischerweise finden sich diffus über das gesamte Abdomen verteilte Tumoren, die mit zunehmendem Fortschritt der Erkrankung konfluieren und schließlich das gesamte Peritoneum mit einbeziehen.

Mittels palliativer Chirurgie in Kombination mit systemischer/intraperitonealer Chemotherapie sowie Radiotherapie konnte in historischen Fallserien lediglich ein medianes Überleben von 12 Monaten erreicht werden. Aus diesem Grund wurde als therapeutische Alternative im Rahmen mehrerer Studien die Effizienz der zytoreduktiven Chirurgie sowie perioperativen intraperitonealen Chemotherapie untersucht [8, 9].

Eine von Yan et al. durchgeführte multizentrische Studie inkludierte insgesamt 405 Patienten mit DMPM, welche mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC behandelt wurden [7]. Bei einem mittleren Peritoneal Cancer Index (PCI; dieser gibt Aufschluss über die Ausdehnung des peritonealen Tumorbefalls in 13 Regionen des Abdomens und beträgt maximal 39 Punkte) von 20 konnte bei 187 Patienten (46 %) eine komplette (CC-0) oder nahezu komplette (CC-1) Entfernung aller Tumorherde (Zytoreduktion) erreicht werden. Die Rate an

Grad-3–4-Komplikationen betrug 31 % bei einer Gesamtmortalität von 2 %. Das mediane Gesamtüberleben betrug 53 Monate (Verteilungsbreite 1–235 Monate) bei einer 3- und 5-Jahres-Überlebensrate von 60 und 47 %. Im Rahmen einer multivariaten Analyse konnten folgende 4 prognostische Faktoren identifiziert werden: Epithelialer Subtyp ($p < 0,001$), Fehlen von Lymphknotenmetastasen ($p < 0,001$), komplette oder nahezu komplette Zytoreduktion ($p < 0,001$) sowie HIPEC ($p = 0,002$).

Im Rahmen einer rezenten Übersicht haben Baratti et al. die verfügbare Literatur zum DMPM aufgearbeitet [10]. Zwischen 1979 und 2010 wurden insgesamt 14 relevante Studien mit einer Gesamtzahl von 427 Patienten mit DMPM identifiziert. Bei allen Studien handelte es sich um prospektive nicht-randomisierte Fallserien ohne Kontrollgruppe. 289 Patienten wurden mittels kompletter zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC behandelt, 2 erhielten statt der HIPEC eine frühe, postoperative intraperitoneale Chemotherapie („early postoperative intraperitoneal chemotherapy“ [EPIC]), bei 106 Patienten wurde die zytoreduktive Chirurgie mit beiden Verfahren kombiniert. Die HIPEC-Protokolle variierten stark zwischen den Studien, was Technik, verwendete Chemotherapeutika sowie Temperatur und Therapiedauer betrifft. Die Morbidität betrug zwischen 20 und 41 %, die Mortalität 3,1 %. Das mediane Gesamtüberleben betrug 29,5–92 Monate, wobei in 3 Serien das mediane Überleben nicht erreicht wurde (in einer Serie > 100 Monate). Die 1-, 2-, 3- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten betrugen 43–88 %, 43–77 %, 43–70 % und 33–68 %.

Wenngleich in keiner der untersuchten Studien ein direkter Vergleich mit der konventionellen Therapie (palliative Chirurgie kombiniert mit Chemo- bzw. Radiochemotherapie) durchgeführt wurde, sprechen die Daten für eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens von 12 auf bis zu > 100 Monate, wenn eine zytoreduktive Chirurgie kombiniert mit HIPEC durchgeführt wird. Einschränkend muss jedoch bemerkt werden, dass eine positive Selektion zu den besseren Ergebnissen bei Patienten, die eine HIPEC erhalten haben, beigetragen haben könnte, da Patienten mit schlechtem Performancestatus, welche nicht für eine zytoreduktive Chirurgie und HIPEC geeignet sind, nicht in die Studien inkludiert wurden. Dennoch kommen Baratti et al. zu dem Schluss, dass aufgrund der deutlich längeren Überlebenszeiten im Vergleich zur konventionellen Therapie – auch bei Fehlen kontrollierter Studien – die Kombination aus zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC als Benchmark für die Behandlung des DMPM herangezogen werden sollte.

■ Pseudomyxoma peritonei

Beim Pseudomyxoma peritonei handelt es sich um ein Krankheitsbild, welches durch die Produktion von reichlich muzinösem Aszites gekennzeichnet ist und in der Regel von epithelialen Tumoren der Appendix ausgeht. Mit zunehmendem Tumorwachstum kommt es zur Obstruktion, gefolgt von der Perforation des Appendixlumens, und schließlich zur progredienten Tumorzellaussaat in die Peritonealhöhle mit Ansammlung von Muzinmassen im gesamten Peritonealraum [11].

Histologisch unterscheidet man beim Pseudomyxoma peritonei eine benigne Variante (disseminierte peritoneale Adenomuzinose) von einer malignen Variante (peritoneale muzinöse Karzinomatose) sowie intermediäre Formen. Das klinische Erscheinungsbild variiert zwischen dem Pseudomyxoma peritonei, welches zufällig (z. B. im Rahmen einer Laparotomie) entdeckt wird, bis hin zu fortgeschrittenen Fällen mit abdomineller Distension sowie Darmobstruktion mit konsekutiver Malnutrition bzw. Kachexie. Die konventionelle Therapie des Pseudomyxoma peritonei besteht in wiederholten chirurgischen Debulking-Eingriffen, welche jedoch mit einem hohen Rezidivrisiko behaftet sind [12].

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse von Elias et al. wurden 301 Patienten mit Pseudomyxoma peritonei zwischen 1993 und 2007 mit zytoreduktiver Chirurgie und intraperitonealer Chemotherapie behandelt [13]. Bei 85 % der Patienten wurde eine HIPEC durchgeführt, 15 % der Patienten erhielten eine EPIC. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 88 Monaten betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben 73 %, die postoperative Mortalität und Morbidität 4,4 % bzw. 40 %. Insbesondere bei Patienten mit kompletter Zytoreduktion konnte in der Multivariatanalyse das Ausmaß der peritonealen Aussaat als signifikanter prognostischer Faktor für das Überleben identifiziert werden.

Im Rahmen einer systematischen Übersicht durch Yan et al. wurden 10 Studien zur zytoreduktiven Chirurgie und perioperativen intraperitonealen Chemotherapie mit insgesamt 863 eingeschlossenen Patienten aufgearbeitet [14]. Bei sämtlichen Studien handelte es sich um Observationsstudien ohne Kontrollgruppe. Das mediane Gesamtüberleben variierte zwischen 51 und 156 Monaten, die 1-, 2-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten betrugen 80–100 %, 76–96 %, 59–96 % sowie 52–96 %.

Im Rahmen eines 2008 veröffentlichten Konsensuspapiers zur Behandlung des Pseudomyxoma peritonei wurde festgestellt, dass die zytoreduktive Chirurgie und HIPEC die am besten fundierte Therapiestrategie bei der Erkrankung darstellen, wobei Patienten mit disseminierter peritonealer Adenomuzinose, bei denen eine komplette Zytoreduktion erreicht werden kann, am meisten von der Methode profitieren [15].

■ Kolorektalkarzinom

Das Auftreten einer Peritonealkarzinose geht bei Patienten mit kolorektalem Karzinom mit einer besonders schlechten Prognose einher. So konnte von Franko et al. in einer rezenten Studie gezeigt werden, dass Patienten mit peritoneal metastasiertem Kolorektalkarzinom ein im Vergleich zu nicht peritoneal metastasierten Patienten signifikant schlechteres Überleben aufweisen [16]. Zirka 5–10 % aller Patienten haben zum Zeitpunkt der Erstoperation eine synchrone (limitierte) Peritonealkarzinose, bei etwa 20–50 % der Patienten kommt es im Verlauf der Erkrankung zum metachronen Auftreten derselben. Zumeist ist die Peritonealkarzinose mit zusätzlichen extraperitonealen Herden (Leber, Lunge) assoziiert, jedoch weisen etwa 2 % der Patienten eine isolierte Peritonealkarzinose ohne weitere Tumormanifestationen auf.

Historisch besteht die Therapie der Peritonealkarzinose aus systemischer Chemotherapie kombiniert mit palliativer Chirurgie im Falle des Auftretens von Symptomen einer intestinalen Obstruktion. Die Ergebnisse der systemischen Chemotherapie sind jedoch unbefriedigend, denn trotz kontinuierlicher Weiterentwicklung und Verbesserung der zum Einsatz kommenden Chemotherapeutika bzw. -regimes (5-FU/LV in Kombination mit Oxaliplatin/Irinotecan bzw. Antikörpern wie Bevacizumab, Cetuximab oder Panitumumab) beträgt das mediane Überleben von Patienten mit Peritonealkarzinose in großen Studien lediglich zwischen 5,2 und 12,7 Monaten [16–20].

Aufgrund der ernüchternden Ergebnisse der systemischen Chemotherapie beim peritoneal metastasierten Kolonkarzinom wurde im Rahmen von zahlreichen Studien die Effizienz der zytoreduktiven Chirurgie in Kombination mit HIPEC untersucht. Rationale dieser Behandlungsstrategie ist das grundsätzliche Verständnis der peritonealen Metastasierung als lokoregionäre Tumoraussaat innerhalb eines definierten Kompartments (dem Peritonealraum), welche einer regionalen Therapie zugänglich sein sollte.

Bis dato stehen 4 vergleichende Studien zur Verfügung, welche das therapeutische Konzept der zytoreduktiven Chirurgie kombiniert mit perioperativer intraperitonealer Chemotherapie mit systemischer Chemotherapie verglichen haben [21–24]: Im Rahmen der randomisierten Studie von Verwaal et al. wurden 105 Patienten mit Kolorektalkarzinom und einer isolierten Peritonealkarzinose entweder mit systemischer 5-FU/LV-basierter Chemotherapie (bzw. Irinotecan-basierter Chemotherapie bei vorangegangener Chemotherapie mit 5-FU/LV) oder mit zytoreduktiver Chirurgie kombiniert mit HIPEC (Mitomycin C über 90 Min.) gefolgt von systemischer Chemotherapie mit 5-FU/LV behandelt [21]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21,6 Monaten betrug das mediane Überleben im HIPEC-Arm 22,3 Monate, verglichen mit lediglich 12,6 Monaten im systemischen Chemotherapiearm ($p < 0,032$). Die Mortalität in der Gruppe mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC betrug 8 %. Subgruppenanalysen zeigten, dass Patienten mit extensiver peritonealer Metastasierung ($> 5/7$ Regionen des Abdomens tumorbefallen) nicht von der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC profitierten (medianes Überleben 5,4 Monate), während Patienten mit 0–5 tumorbefallenen Regionen ein medianes Überleben von > 29 Monaten aufwiesen ($p < 0,0001$). Weiters zeigte die Studie, dass Patienten mit kompletter Zytoreduktion ein signifikant besseres Überleben aufwiesen als Patienten mit inkompletter Zytoreduktion ($p < 0,0001$). Die Autoren kamen zum Schluss, dass zytoreduktive Chirurgie und HIPEC im Vergleich zur systemischen Chemotherapie mit 5-FU/LV zu einer signifikanten Überlebensverlängerung beim peritoneal metastasierten Kolorektalkarzinom führt, dass jedoch Patienten mit einer extensiven Karzinose ($> 5/7$ involvierte Regionen) nicht von der Therapie profitieren.

Trotz der klaren Ergebnisse wurde die Studie vielfach kritisiert, nicht zuletzt aufgrund der geringen Zahl eingeschlossener Patienten. Weiters wurde bemängelt, dass anhand der Studie keine Aussage getroffen werden kann, ob nun die zytoreduktive Chirurgie oder die HIPEC (bzw. deren Kombi-

nation) zum Überlebensvorteil im experimentellen Arm beigetragen haben; schließlich, dass die Chemotherapie im Standardarm (5-FU/LV) inzwischen nicht mehr dem aktuellen therapeutischen Standard entspricht.

Eine weitere vergleichende, jedoch nicht randomisierte Studie wurde von Elias et al. durchgeführt: Hier wurden 48 Patienten, welche aufgrund einer Peritonealkarzinose bei kolorektalem Karzinom zwischen 1998 und 2003 einer zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC unterzogen wurden, mit 48 Patienten verglichen, welche lediglich palliative Chemotherapie erhalten hatten [22]. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 95,7 Monaten in der palliativen Chemotherapiegruppe sowie 63 Monaten in der HIPEC-Gruppe zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von 23,9 Monaten in der palliativen Chemotherapiegruppe auf 62,7 Monate in der HIPEC-Gruppe ($p < 0,05$). Während die 2- und 5-Jahres-Überlebensraten in der HIPEC-Gruppe 81 und 51 % betrugen, beliefen sich diese in der palliativen Chemotherapiegruppe auf lediglich 65 bzw. 13 %. Die Autoren kamen zum Schluss, dass mit moderner systemischer Chemotherapie zwar ein medianes Überleben von 24 Monaten erreicht werden kann, dass zytoreduktive Chirurgie und HIPEC das mediane Überleben jedoch auf > 60 Monate verlängern kann, bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 51 %.

Zwei weitere Studien verglichen zytoreduktive Chirurgie kombiniert mit EPIC mit systemischer Chemotherapie: Im Rahmen einer prospektiv-randomisierten Studie durch Elias et al., welche zwischen 1996 und 2000 durchgeführt wurde, wurden Patienten zwischen zytoreduktiver Chirurgie + systemischer Chemotherapie mit oder ohne EPIC randomisiert [23]. Aufgrund mangelnder Patientenbereitschaft, sich in die Studie randomisieren zu lassen, konnten statt der geplanten 90 lediglich 35 Patienten eingeschlossen werden und die Studie musste vorzeitig beendet werden. Die Ergebnisse zeigten ein 2-Jahres-Gesamtüberleben von 60 %, konnten jedoch keinen positiven Effekt der EPIC nachweisen.

Eine weitere Studie wurde schließlich von Mahteme et al. durchgeführt, wobei 18 Patienten, die mit zytoreduktiver Chirurgie und EPIC (5-FU-basiert) behandelt wurden, mit 18 Patienten, welche lediglich systemische Chemotherapie (5-FU/LV bzw. Methotrexat/5-FU/LV) erhalten hatten, verglichen wurden [24]. Obwohl bei 7 von 18 Patienten in der experimentellen Gruppe keine komplette Zytoreduktion erreicht werden konnte, zeigte sich eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens von 14 Monaten in der Kontrollgruppe auf 32 Monate in der Gruppe mit zytoreduktiver Chirurgie und EPIC ($p < 0,02$). Weiters konnten die Autoren zeigen, dass Patienten mit kompletter Zytoreduktion deutlich länger überlebten als Patienten mit inkompletter Zytoreduktion.

Im Rahmen einer systematischen Übersicht von Cao et al., welche insgesamt 47 Studien zur Effizienz von zytoreduktiver Chirurgie und perioperativer intraperitonealer Chemotherapie inkludierte, wurde eine Metaanalyse der 4 oben genannten Studien durchgeführt [25]. Diese ergab einen signifikanten Benefit für die zytoreduktive Chirurgie kombiniert mit HIPEC im Vergleich zur palliativen systemischen Chemotherapie ($p < 0,0001$). Im Unterschied konnte im Rahmen der

Metaanalyse kein signifikanter Benefit für die EPIC gezeigt werden ($p = 0,35$).

Eine rezente Studie von Franko et al. verglich 67 Patienten, welche zwischen 2001 und 2007 mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC (sowie systemischer Chemotherapie) behandelt wurden, mit 38 Patienten, welche ausschließlich systemische Chemotherapie erhalten hatten [26]. Die Autoren konnten eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von 16,8 Monaten im systemischen Chemotherapiearm auf 34,7 Monate im HIPEC-Arm zeigen ($p < 0,001$). Als wesentlichste Erkenntnis kamen die Autoren zum Schluss, dass zytoreduktive Chirurgie kombiniert mit HIPEC bzw. systemische Chemotherapie keine kompetitiven, sondern gleichberechtigte Therapien im multidisziplinären Management von Patienten mit kolorektaler Peritonealkarzinose darstellen.

Die größte Observationsstudie zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC inkludierte 523 Patienten, welche zwischen 1990 und 2007 an 23 Zentren mittels zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC (84 %) bzw. EPIC (16 %) behandelt wurden [27]. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 45 Monate, das mediane Gesamtüberleben 30,1 Monate. Die 30-Tages-Mortalität betrug 3 %, die Rate an Grad-3–4-Komplikationen 31 %. Im Rahmen einer Multivariatanalyse wurden folgende 4, hinsichtlich des Gesamtüberlebens prognostische Faktoren identifiziert: (1) der PCI, (2) das Vermögen eine komplette Zytoreduktion durchzuführen, (3) der Lymphknotenstatus sowie (4) die Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie. Daraus lässt sich ableiten, dass kolorektale Karzinompatienten mit Peritonealkarzinose, welche einen negativen Lymphknotenstatus sowie niedrigen PCI aufweisen, einer kompletten Zytoreduktion unterzogen werden können und postoperativ eine adjuvante Chemotherapie erhalten, am besten vom Therapiekonzept der zytoreduktiven Chirurgie mit HIPEC profitieren.

■ Magenkarzinom

Das Magenkarzinom ist die vierthäufigste Krebserkrankung weltweit und liegt, was die krebspezifische Mortalität betrifft, an zweiter Stelle [28, 29]. Neben hämatogener Metastasierung hat das Magenkarzinom eine ausgeprägte Tendenz zur peritonealen Ausbreitung. Letztere ist bei etwa 5–20 % aller Patienten anzutreffen, die in primär kurativer Intention einer Magenresektion unterzogen werden. Peritoneal metastasierte Patienten haben eine extrem limitierte Prognose, das mediane Überleben beträgt etwa 1–3 Monate [17, 30]. Systemische Chemotherapie ist in der Lage, das mediane Überleben von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom auf etwa 7–10 Monate zu verlängern, allerdings hatte die überwiegende Zahl der Patienten in den betreffenden Studien keine Peritonealkarzinose, sodass der Benefit der systemischen Chemotherapie beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom letztlich fraglich ist [31, 32].

Aufgrund der limitierten Effizienz der systemischen Chemotherapie wurde auch beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom das Konzept der zytoreduktiven Chirurgie kombiniert mit perioperativer intraperitonealer Chemotherapie im

Rahmen mehrerer Studien getestet: In einer retrospektiven Multicenter-Studie von Glehen et al. wurden 159 Patienten untersucht, welche zwischen 1989 und 2007 an insgesamt 15 Zentren mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC (bzw. EPIC) behandelt wurden [33]. Die postoperative Mortalität betrug 6,5 %, die Grad-3–4-Morbidität 27,8 %. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,4 Monaten betrug das mediane Überleben 9,2 Monate, die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten 48, 18 und 13 %. Bei Patienten, welche einer kompletten Zytoreduktion unterzogen werden konnten, betrug das mediane Überleben 15 Monate, die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten 61, 30 und 23 %. Die Autoren kamen zum Schluss, dass Patienten mit limitierter und resektabler peritonealer Aussaat von dem Therapiekonzept der zytoreduktiven Chirurgie kombiniert mit HIPEC/EPIC profitieren, dass aber aufgrund der hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrate eine sorgfältige Patientenselektion von herausragender Bedeutung ist.

Eine zweite große Fallserie von 107 Patienten, welche zwischen 1992 und 2002 mittels HIPEC behandelt wurden, wurde von Yonemura et al. veröffentlicht [34]. Die Patienten wurden entweder mit konventioneller oder zytoreduktiver Chirurgie inklusive Peritonektomie behandelt, wobei bei 47 von 107 Patienten (43,9 %) eine komplette Zytoreduktion erreicht werden konnte. Die Komplikationsrate betrug 21,5 %, die postoperative Mortalität 2,8 %. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten betrug 11,5 Monate, bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 6,7 %. Analog zur oben genannten Studie betrug das mediane Überleben 15,5 Monate, falls eine komplette Zytoreduktion erreicht werden konnte, im Vergleich zu lediglich 7,9 Monaten bei incompletter Zytoreduktion. Das Erreichen einer kompletten Zytoreduktion sowie das Durchführen einer Peritonektomie waren unabhängige prognostische Faktoren hinsichtlich des Patientenüberlebens.

Im Rahmen der prospektiven Studie von Scaringi et al. wurden zwischen 1992 und 2007 insgesamt 37 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom behandelt [35]. Von diesen Patienten hatten 26 zum Zeitpunkt der Operation eine Peritonealkarzinose und wurden mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC behandelt. Bei 8 Patienten konnte eine komplette Zytoreduktion erreicht werden, bei 18 Patienten war lediglich eine incomplette Zytoreduktion möglich. Patienten mit kompletter Zytoreduktion zeigten ein medianes Überleben von 15 Monaten, während Patienten mit incompletter Zytoreduktion ein medianes Überleben von lediglich 3,4 Monaten zeigten ($p < 0,007$). Auch die Ausdehnung der Peritonealkarzinose wirkte sich signifikant auf das Überleben der Patienten aus: So betrug das mediane Überleben bei Patienten mit niedrigem Gilly-Score (1 und 2; dies ist vergleichbar mit einem PCI < 20) 15 Monate, verglichen mit 4 Monaten bei Patienten mit einem Gilly-Score von 3 oder 4 ($p < 0,014$).

Die oben angeführten Studien sowie weitere 7 Fallserien wurden im Rahmen einer systematischen Übersicht von Gill et al. aufgearbeitet [32]. Die Gesamtzahl der in die untersuchten Studien eingeschlossenen Patienten betrug 441. Die Autoren konnten zeigen, dass das mediane Gesamtüberleben der Patienten nach zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC 7,9 Monate beträgt und auf ca. 15 Monate ansteigt, falls eine komplette

Zytoreduktion erzielt werden kann. Die Gesamtmortalität aller Studien belief sich auf 4,8 %.

Analog der Situation beim Kolorektalkarzinom war es auch beim Magenkarzinom bis vor Kurzem noch umstritten, ob der beobachtete onkologische Benefit bei Patienten, welche einer zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC unterzogen werden, auf die zytoreduktive Chirurgie, die HIPEC oder die Kombination beider Verfahren zurückzuführen ist. Allerdings gelang es kürzlich Yang et al., eine prospektiv-randomisierte Phase-III-Studie bei Patienten mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom abzuschließen, im Rahmen derer Patienten zwischen alleiniger zytoreduktiver Chirurgie bzw. zytoreduktiver Chirurgie in Kombination mit HIPEC randomisiert wurden [36]. Insgesamt wurden 68 Patienten untersucht, 34 im Arm mit alleiniger zytoreduktiver Chirurgie sowie 34 im Arm mit zytoreduktiver Chirurgie in Kombination mit HIPEC. Die HIPEC bestand aus Cisplatin (120 mg) sowie Mitomycin C (30 mg) und wurde über 60–90 Min. verabreicht. Hinsichtlich des Ausmaßes der Peritonealkarzinose bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,489$), auch war der Prozentsatz an Patienten, bei denen eine komplette (CC-0) bzw. nahezu komplette Zytoreduktion (CC-1) erreicht werden konnte (58,8 %), zwischen den beiden Therapiearmen ident ($p = 1,0$). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32 Monaten (7,5–83,5 Monate) betrug das mediane Überleben im Arm mit alleiniger zytoreduktiver Chirurgie 6,5 Monate (4,8–8,2 Monate), im Arm mit zytoreduktiver Chirurgie + HIPEC 11,0 Monate (10,0–11,9 Monate; $p < 0,046$). Der Prozentsatz schwerwiegender Nebenwirkungen war mit 11,7 % (4 von 34 Patienten im Arm mit alleiniger zytoreduktiver Chirurgie) und 14,7 % (5 von 34 Patienten im Arm mit zytoreduktiver Chirurgie in Kombination mit HIPEC) praktisch gleich ($p = 0,839$). Im Rahmen einer multivariaten Analyse wurden folgende unabhängige Prädiktoren für besseres Überleben identifiziert: zytoreduktive Chirurgie und HIPEC, synchrone Peritonealkarzinose, komplette (CC-0) bzw. nahezu komplette (CC-1) Zytoreduktion, systemische Chemotherapie mit ≥ 6 Zyklen sowie das Fehlen von schwerwiegenden therapieassoziierten Nebenwirkungen. Die vorliegende Studie ist somit der erste wissenschaftliche Beweis für die Wirksamkeit der HIPEC im Rahmen einer prospektiv-randomisierten Studie, eine entsprechende Studie (Prodige 7, NCT00769405) beim Kolorektalkarzinom wird derzeit in Frankreich durchgeführt.

■ Selektionskriterien

Wie aus den Daten zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC bei den einzelnen Tumorentitäten hervorgeht, profitieren besonders Patienten mit limitierter Karzinose, bei denen eine komplette Zytoreduktion aller Tumorherde erreicht werden kann.

Auf die entsprechenden Selektionskriterien wird in dieser Ausgabe von Kober et al. [37] ausführlich eingegangen, auf die Problematik der Detektion der Peritonealkarzinose von Pasqual et al. [38].

Patienten, welche eine Peritonealkarzinose mit zusätzlichen Tumormanifestationen außerhalb des Peritoneums aufwei-

sen, sollten eine systemische Therapie mit der besten Kombination aus zytotoxischer Chemotherapie sowie Biologicals (z. B. Bevacizumab, Cetuximab bzw. Panitumumab) erhalten. Bei gutem Ansprechen auf die systemische Therapie bzw. einer limitierten Zahl an Leberläsionen sollte die Möglichkeit einer zytoreduktiven Chirurgie sowie HIPEC erwogen werden.

In jedem Fall sollten Patienten interdisziplinär vorgestellt sowie chirurgische Onkologen, welche mit der Technik und den Möglichkeiten der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC vertraut sind, in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden, bevor potenzielle Kandidaten für die zytoreduktive Chirurgie und HIPEC eine alleinige systemische Chemotherapie erhalten.

■ Richtlinien zur Anwendung der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC bei peritonealen Neoplasmen

Bedingt durch die Seltenheit einzelner peritonealer Neoplasmen (wie etwa dem Pseudomyxoma peritonei oder dem DMPM) sind Therapierichtlinien bzw. Richtlinien zur Anwendung der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC bei bestimmten Tumorentitäten nicht oder nur eingeschränkt verfügbar. Anders ist die Situation beim peritoneal metastasierten Kolonkarzinom, wo mehrere Behandlungsrichtlinien zur Verfügung stehen, im Rahmen derer auch der Stellenwert der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC beleuchtet wird.

In seiner aktuellen Guideline zum Kolonkarzinom (Version 3.2012; www.nccn.org) empfiehlt das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) bei peritonealer Metastasierung die Durchführung einer systemischen Chemotherapie. Die Autoren stellen fest, dass es sich bei der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC um ein experimentelles Verfahren handelt, welches beim peritoneal metastasierten Kolonkarzinom lediglich im Rahmen von kontrollierten Studien zur Anwendung kommen sollte. Auffallend ist jedoch, dass bei der Erstellung der Guideline nur 3 Arbeiten zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC berücksichtigt wurden, darunter lediglich eine einzige Originalarbeit zum peritoneal metastasierten Kolonkarzinom. Die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie von Verwaal et al. sowie die der anderen vergleichenden Studien zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC beim peritoneal metastasierten Kolonkarzinom werden nicht erwähnt, auch nicht der Umstand, dass die Effizienz der systemischen Chemotherapie bei isolierter Peritonealkarzinose nach Kolonkarzinom streng genommen bis dato nicht gesichert ist (die weitaus überwiegende Zahl der im Rahmen von Studien untersuchten Patienten hatte eine Kombination aus viszeraler und peritonealer Metastasierung).

Ähnlich ist die Situation beim Update 2008 der S3-Leitlinie „Kolonrektales Karzinom“ [39, 40]: Hier wird die Studie von Verwaal et al. zwar zitiert (zuzüglich zu einem Übersichtsartikel von Koppe et al. aus dem Jahr 2006 [41]), die Evidenzlage zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC wird – trotz der vorhandenen randomisierten Phase-III-Daten – jedoch mit Evidenzlevel 4 bewertet, was Fallserien oder Kohorten-/Fall-

Kontroll-Studien minderer Qualität entspricht. Die Autoren kommen zum Schluss, dass Peritonektomie und hypertherme abdominale Perfusion in der Behandlung des peritoneal metastasierten Kolorektalkarzinoms bei nicht ausreichender Studienlage derzeit nicht empfohlen werden können (Empfehlungsgrad 0, Evidenzstärke 4, starker Konsens).

Das National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE; www.nice.org.uk) in Großbritannien stellt in seiner Richtlinie fest, dass die derzeitige Evidenz zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC in der Behandlung der Peritonealkarzinose eine Verbesserung des Überlebens für ausgewählte Patienten mit kolorektaler Peritonealkarzinose ergeben hat. Die Methode sei jedoch mit einem signifikanten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko behaftet, was gegen den potenziellen Benefit der Methode abgewogen werden muss. Daher sollte die zytoreduktive Chirurgie kombiniert mit HIPEC nur im Rahmen von Studien (bzw. wenn die Voraussetzungen für ein regelmäßiges Audit sowie die Analyse der Ergebnisqualität vorhanden sind) und nach sorgfältiger Patientenaufklärung zur Anwendung kommen. In ähnlicher Weise argumentiert auch das „Comité de l'évolution des pratiques en oncologie“ (CEPO) in seiner Richtlinie, wobei zusätzlich betont wird, dass die Durchführung der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC lediglich in Zentren mit ausreichender Erfahrung und adäquater Ergebnisqualität erfolgen sollte [42].

Für die anderen, im vorliegenden Übersichtsartikel diskutierten Tumorentitäten liegen entweder keine entsprechenden Therapierichtlinien vor (DMPM, Pseudomyxoma peritonei) oder es wird die zytoreduktive Chirurgie und HIPEC in der vorhandenen Therapierichtlinie nicht erwähnt (NCCN-Guideline, Version 2.2011 zum Magenkarzinom). Betont werden sollte allerdings, dass einige Krankenversicherungsträger in den USA (z. B. Ameri Health, Blue Cross, Cigna) auf Basis der in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse die Methode beim DMPM bzw. beim Pseudomyxoma peritonei als „medizinisch notwendig“ („medically necessary“) eingestuft haben und die Behandlungskosten zur Gänze übernehmen.

Insgesamt zeigt sich, dass trotz der Fülle an verfügbaren Daten zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC diese teils unvollständig in die aktuellen Therapierichtlinien einbezogen, teils nicht objektiv bewertet wurden. Das Verfahren gilt daher nach wie vor als experimentell, obwohl zahlreiche Studien einen Überlebensvorteil bei Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose aufzeigen konnten, bei denen eine komplette Zytoreduktion möglich ist. Eine wahrscheinliche Erklärung hierfür ist, dass in der Durchführung der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC erfahrene chirurgische Onkologen nicht adäquat in die Erstellung der Therapierichtlinien miteinbezogen wurden. Ziel sollte es daher sein, diese bei der Erstellung zukünftiger Richtlinien entsprechend einzubinden. Auch sollten zukünftige Richtlinien nicht in erster Linie versuchen, die Frage zu beantworten, ob nun die systemische Chemotherapie oder die zytoreduktive Chirurgie + HIPEC bessere Verfahren in der Behandlung peritonealer Neoplasmen sind, sondern vielmehr versuchen zu definieren, welche Patientengruppen von einer Kombination aus systemischer Chemotherapie und zytoreduktiver Chirurgie + HIPEC am besten im Sinne eines multimodalen Behandlungskonzepts profitieren.

ren. Denn die Entwicklung der vergangenen Jahre zeigt deutlich, dass systemische Chemotherapie und HIPEC keine kompetitiven Therapien, sondern vielmehr gleichberechtigte Bausteine im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts sind.

■ Laufende Studien

Zahlreiche wissenschaftliche Studien beschäftigen sich aktuell mit der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC, wobei die wichtigsten zu den einzelnen Tumorentitäten in weiterer Folge dargestellt sind.

Kolorektalkarzinom

- NCT01540344 (Combined Anticancer Treatment of Advanced Colon Cancer, COMBATAC; Principal Investigator: P. Piso, Universität Regensburg, Deutschland): Bei dieser multizentrischen prospektiven Phase-II-Studie werden Patienten mit Kolorektalkarzinom (KRAS-Wildtyp) und synchroner oder metachroner Peritonealkarzinose multimodal mit prä- und postoperativer systemischer Chemotherapie inklusive Cetuximab behandelt, gefolgt von zytoreduktiver Chirurgie und bidirektionaler HIPEC (5-FU/LV intravenös, Oxaliplatin intraperitoneal). Geplant ist die Inklusion von 60 Patienten, primärer Studienendpunkt ist das progressionsfreie Überleben.
- NCT00769405 (Prodige 7; Principal Investigator: F. Quenet, Centre Val d'Aurelle, Montpellier, Frankreich): Bei dieser randomisierten Multicenter-Studie in Frankreich ist die Inklusion von 264 Patienten mit isolierter kolorektaler Peritonealkarzinose geplant. Alle Patienten werden mit systemischer 5-FU/LV-Chemotherapie ($\pm$ Oxaliplatin, $\pm$ Biologicals) sowie zytoreduktiver Chirurgie behandelt. Die Randomisierung erfolgt in einen experimentellen Arm mit zusätzlicher HIPEC (Oxaliplatin-basiert über 30 Min.) sowie einen Kontrollarm ohne HIPEC. Primärer Studienendpunkt ist das Gesamtüberleben.
- NCT01226394 (ProphyloCHIP; Principal Investigator: D. Elias, Institut Gustave Roussy, Paris, Frankreich): Im Rahmen dieser multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie werden 130 Patienten mit Kolorektalkarzinom und hohem peritonealem Rezidivrisiko (Perforation des Primums, Bestehen von Ovarialkarzinommetastasen oder minimaler peritonealer Metastasierung zum Zeitpunkt der Erstoperation) nach Abschluss einer 6-monatigen adjuvanten Chemotherapie entweder in einen Arm mit simplem Follow-up oder in einen experimentellen Arm mit explorativer Laparotomie + *En-principe*-HIPEC randomisiert. Primärer Studienendpunkt ist das 3-Jahres-krankheitsfreie Überleben.
- NCT01167725 (Standardtherapie mit oder ohne zytoreduktive Chirurgie und HIPEC mit Mitomycin C beim kolorektalen Karzinom mit limitierter Peritonealkarzinose; Principal Investigator: A. Stojadinovic, Walter Reed Army Medical Center, USA): Im Rahmen dieser randomisierten Phase-III-Studie sollen 340 Patienten zwischen einem Standardarm mit systemischer Chemotherapie sowie einem experimentellen Arm mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC (Mitomycin C) gefolgt von derselben Chemotherapie wie im Standardarm randomisiert werden. Primärer Studienendpunkt ist das Gesamtüberleben.

- NCT00904267 (Principal Investigator: J. H. Stewart, Wake Forest University, USA): Im Rahmen dieser prospektiv-randomisierten Phase-II-Studie ist der Einschluss von 116 Patienten mit Peritonealkarzinose nach kolorektalem Karzinom oder Appendixkarzinom geplant. Die Patienten werden mittels zytoreduktiver Chirurgie behandelt und anschließend zwischen einem HIPEC-Arm mit Oxaliplatin oder einem HIPEC-Arm mit Mitomycin C randomisiert. Primärer Studienendpunkt ist die HIPEC-assoziierte Toxizität in den beiden Behandlungsarmen.

Magenkarzinom

- NCT01342653 (Principal Investigator: L. Bayon, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Spanien): Im Rahmen dieser multizentrischen Phase-II-Studie sollen 50 Patienten mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom mit 4–6 Zyklen bidirektionaler neoadjuvanter Chemotherapie (5-FU intravenös + Docetaxel/Cisplatin intraperitoneal) behandelt werden, gefolgt von zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC (Mitomycin C, Adriamycin intraperitoneal über 60 Min. + 5-FU/LV intravenös zu Beginn der HIPEC). Patienten mit kompletter Zytoreduktion (CC-0) erhalten danach noch eine adjuvante Chemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-FU. Primärer Studienendpunkt ist das krankheitsfreie Überleben.
- NCT01471132 (Principal Investigator: J. Ji, Peking University Cancer Hospital, Peking, China): Bei dieser Phase-II-Studie sollen 20 Patienten mit Peritonealkarzinose (oder positiver Zytologie) beim Magenkarzinom eine sequenzielle HIPEC mit Oxaliplatin (30 Min.), gefolgt von Paclitaxel (30 Min.) erhalten. Primärer Studienendpunkt ist das Gesamtüberleben.

Aktuelle Studien zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC in Österreich

An der Medizinischen Universität Wien ist eine prospektive Phase-II-Studie zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom geplant. Weitere Studien zum Kolorektal- und/oder Magenkarzinom wären aber wünschenswert, die beispielsweise unter der Schirmherrschaft der ACO-ASSO bzw. der Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) erfolgen könnten. Bis zur Etablierung eigener nationaler Studienprotokolle in Österreich sollte in jedem Fall eine Teilnahme im Rahmen von internationalen Protokollen angestrebt werden.

■ Ergebnisse der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC an der Medizinischen Universität Wien (AKH Wien)

Mit Unterstützung durch das Comprehensive Cancer Center Vienna sowie das ACO-ASSO-PeritonealCancerNetwork wurden im Frühjahr 2011 die zytoreduktive Chirurgie und HIPEC als weitere Therapieoption im interdisziplinären Management von Patienten mit peritonealen Neoplasmen an der Medizinischen Universität Wien (AKH) etabliert. Das Programm wurde unter strikten Rahmenbedingungen begonnen, insbesondere um sich nicht dem möglichen Vorwurf einer unkritischen Anwendung des Verfahrens auszusetzen. Patienten können im Rahmen des wöchentlich stattfindenden interdiszi-

plinären Tumor-Board vorgestellt werden, wobei die Indikation zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC streng im interdisziplinären Konsens zwischen medizinischen und chirurgischen Onkologen gestellt wird.

Bis dato wurden 4 Patienten (3 mit Pseudomyxoma peritonei bei zugrunde liegendem Appendixkarzinom, 1 Patient mit Peritonealkarzinose bei zugrunde liegendem Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms) mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC behandelt. Alle Patienten hatten einen PCI < 20 (Median: 15, Verteilungsbreite: 12–19) und bei allen konnte eine komplette Zytoreduktion (CC-0) mittels Multiviszeralresektion und Peritonektomie erreicht werden. Intraoperativ wurde eine HIPEC mit Mitomycin C (60 mg in 6 l Perfusionslösung) bei 41 °C über 60 Min. in geschlossener Technik durchgeführt. Postoperativ erhielten die Patienten eine EPIC mit 5-FU (2000 mg in 2 l NaCl) über 2 Stunden. Die mediane Intensivaufenthaltsdauer betrug 4,5 Tage (1–7 Tage), die mediane Gesamtpitalsaufenthaltsdauer 23,5 Tage (12–30 Tage), die postoperative Mortalität 0 %. Entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation chirurgischer Komplikationen war der maximale Schweregrad postoperativer Komplikationen wie folgt verteilt: Grad I (1 Patient), Grad II (2 Patienten) sowie Grad IIIa (1 Patient). Bei der Grad-IIIa-Komplikation handelte es sich um eine Port-a-Cath-Infektion, die mittels Entfernung desselben in Lokalanästhesie behoben wurde. Drei der 4 Patienten (75 %) hatten einen protrahierten paralytischen Ileus, eine Patientin (25 %) eine Grad-3-Neutropenie, welche mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) behandelt wurde. Bis dato besteht bei keinem der Patienten bildgebend oder anhand des Tumormarkerprofils ein Rezidivhinweis, naturgemäß ist die Nachbeobachtungszeit von < 12 Monaten jedoch zu kurz, um die langfristigen onkologischen Resultate abzuschätzen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Durchführung der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC an der Medizinischen Universität Wien (AKH) unter den heutigen Standards sicher möglich ist, wobei die Morbidität gering und mit jener erfahrener internationaler Zentren vergleichbar ist. Letzteres ist sicher auf die besonders strenge Indikationsstellung im Rahmen der interdisziplinären Diskussion im Tumor-Board zurückzuführen.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es sich bei der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC um eine vielversprechende Behandlungsmethode im Management primärer sowie sekundärer peritonealer Neoplasmen handelt, wobei Patienten mit limitierter peritonealer Tumorzellaussaat, bei denen eine komplette Zytoreduktion erreicht werden kann, optimale Kandidaten für das Verfahren sind. In diesem Patientenkollektiv konnte in Studien eine hochsignifikante Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu palliativer systemischer Chemotherapie erzielt werden. Ungeachtet dessen wird die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit HIPEC jedoch nach wie vor kontroversiell diskutiert und gilt innerhalb aktueller Therapierichtlinien zu peritoneal metastasierten Tumoren weiterhin als experimentelles Verfahren, welches lediglich im Rahmen von klinischen Studien empfohlen wird.

Die Ursachen hierfür sind vielfältig, liegen aber möglicherweise in einem falschen Konkurrenzverständnis zwischen zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC auf der einen Seite sowie systemischer Chemotherapie auf der anderen Seite begründet. Letztlich hat die Entwicklung der vergangenen Jahre aber gezeigt, dass zytoreduktive Chirurgie und HIPEC sowie systemische Chemotherapie keine kompetitiven Therapien, sondern vielmehr gleichberechtigte Bausteine im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts peritonealer Neoplasmen sind. Zu definieren, wie diese Bausteine am sinnvollsten zu kombinieren sind und welche Patienten am besten von einer solchen Kombination profitieren, sollte die Aufgabe zukünftiger Therapierichtlinien bzw. der sie in gleichberechtigter Weise erstellenden medizinischen und chirurgischen Onkologen sein.

■ Relevanz für die Praxis

Seit den 1980er-Jahren wird die zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraoperative Chemoperfusion (HIPEC) in der Behandlung peritonealer Neoplasmen eingesetzt. Am vielversprechendsten ist die Methode bei Patienten mit limitierter peritonealer Tumoraussaat, bei denen eine komplette Entfernung aller tumorbefallenen Areale des Peritoneums mittels Peritonektomie und multiviszeraler Resektion möglich ist. Trotz einer großteils hochsignifikanten Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu alleiniger systemischer Chemotherapie gilt die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit HIPEC im Rahmen aktueller Therapierichtlinien nach wie vor als experimentelles Verfahren und wird außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen. Ziel der vorliegenden Übersicht ist aufzuzeigen, dass es sich bei zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC auf der einen Seite sowie systemischer Chemotherapie auf der anderen Seite nicht um kompetitive Therapien, sondern um gleichberechtigte Bausteine im Rahmen eines multimodalen interdisziplinären Therapiekonzepts handelt.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40: 256–60.
2. Nissan A, Stojadinovic A, Garofalo A, et al. Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: Past, present, and future. *J Surg Oncol* 2009; 100: 335–44.
3. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; 221: 29–42.
4. Sommariva A, Pilati P, Rossi CR. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies: Current treatment and results. *Cancer Treat Rev* 2011; 38: 258–68.
5. Sebek M, Kober F. Zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit intraoperativer intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion als

Therapiekonzept bei peritoneal metastasierten Ovarialkarzinomen: Eine Literaturanalyse der vergangenen 10 Jahre. *Interdisz Onkol* 2012; 1: 44–6.

6. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353: 1591–603.

7. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6237–42.

8. Sridhar KS, Doria R, Raub WA Jr, et al. New strategies are needed in diffuse malignant mesothelioma. *Cancer* 1992; 70: 2969–79.

9. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, et al. Clinical picture, response to therapy, and survival of women with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol* 1999; 70: 6–12.

10. Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: systematic review of clinical management and biological research. *J Surg Oncol* 2011; 103: 822–31.
11. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, et al. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg* 1994; 219: 112–9.
12. Elias D, Honore C, Ciuchendea R, et al. Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2008; 95: 1164–71.
13. Elias D, Gilly F, Quenet F, et al. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 456–62.
14. Yan TD, Black D, Savady R, et al. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 484–92.
15. Moran B, Baratti D, Yan TD, et al. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol* 2008; 98: 277–82.
16. Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. 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* 2012; 30: 263–7.
17. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000; 88: 358–63.
18. Jayne DG, Fook S, Loi C, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1545–50.
19. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 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* 2008; 15: 2426–32.
20. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, et al. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989; 63: 364–7.
21. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3737–43.
22. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009; 27: 681–5.
23. Elias D, Delpero JR, Sideris L, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 518–21.
24. Mahteme H, Hansson J, Berglund A, et al. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer* 2004; 90: 403–7.
25. Cao C, Yan TD, Black D, et al. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2152–65.
26. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2010; 116: 3756–62.
27. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 63–8.
28. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009; 125: 666–73.
29. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
30. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 587–91.
31. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 72: 37–41.
32. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol* 2011; 104: 692–8.
33. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2370–7.
34. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, et al. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005; 92: 370–5.
35. Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, et al. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single western center experience. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1246–52.
36. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1575–81.
37. Kober F, Karik M. Welcher Patient mit einem peritonealen Neoplasma ist für ein multimodales Therapiekonzept mit zytoreduktiver Chirurgie und intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion geeignet? *Interdisz Onkol* 2012; 1: 30–3.
38. Pasqual EM, Bertozzi S, Bacchetti S, et al. Effektive Therapie bei intraperitonealen Neoplasmen mit niedrigem Peritoneal Cancer Index: die Schwierigkeit der Diagnose-sicherung. *Interdisz Onkol* 2012; 1: 26–9.
39. Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, et al. S3 guidelines for colorectal carcinoma: results of an evidence-based consensus conference on February 6/7, 2004 and June 8/9, 2007 (for the topics IV, VI and VII). *Z Gastroenterol* 2010; 48: 65–136.
40. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, et al. [Update S3-Guideline „colorectal cancer“ 2008]. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 799–840.
41. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg* 2006; 243: 212–22.
42. Kavanagh M, Ouellet JF. [Clinical practice guideline on peritoneal carcinomatosis treatment using surgical cytoreduction and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy]. *Bull Cancer* 2006; 93: 867–74.

**Ao. Univ.-Prof. Dr. med.
Thomas Bachleitner-Hofmann**

Geboren 1975. 1993–1998 Medizinstudium an der Universität Wien sowie 1985–1998 Klavierstudium an der Hochschule für Musik und darstellende Kunst in Wien. Facharztausbildung an der Univ.-Klinik für Chirurgie der Medizinischen Universität Wien. 2007 Verleihung der *Venia docendi*. 2006–2008 Postdoctoral Fellow am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA).



Effektive Therapie bei peritonealen Neoplasmen mit niedrigem Peritoneal Cancer Index: Die Schwierigkeit der Diagnosesicherung

E. Pasqual¹, S. Bertozzi¹, S. Bacchetti¹, A. P. Londero²

Kurzfassung: *Einleitung:* Die Peritonealkarzinose (PC) stellt die maximale lokale Ausbreitungsform bei vielen Tumoren des Abdominalraums dar. Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Grenzen der radiologischen Verifizierung der PC bei geringer Tumorlast.

Methodik: Ausgewertet wurden die Daten jener Patienten, die wegen eines sekundären peritonealen Neoplasmas in den Jahren 2005–2011 therapiert wurden. Ein PCI < 10 wurde als geringe Tumorlast definiert, die Datenanalyse erfolgte durch R (Version 2.14.2), $p < 0,05$ wurde als signifikant erachtet.

Resultate: 54 Patienten wurden mit der Intention einer zytoreduktiven Chirurgie eingeschlossen. Die Lokalisationen des Primums waren: Ovarialkarzinom 21, kolorektales Karzinom 21, Magenkarzinom 9, Pseudomyxoma peritonei 3. Die Tumorlast, dargestellt mit dem PCI, verteilte sich folgendermaßen: PCI < 10: 41 %, PCI 10–20: 35 %, PCI > 20: 24 %. Eine optimale zytoreduktive Chirurgie (CCS-0 und CCS-1, Residualtumor < 2,5 mm) erfolgte bei 78 % aller Tumorentitäten und bei 86 % aller Tumoren mit PCI < 10. Die Treffergenauigkeit der bildgebenden Verfahren bei niedrigem PCI betrug für die PET-CT 63 % und für die CT 60 %. Die Voraussagegenauigkeit der erhobenen Parameter erhöhter Serumwert CA-125, Gewichtsverlust unklarer Ursache und Aszites betrug hingegen 78 %. Die Gesamtüberlebenszeit war bei Patienten mit einem PCI < 10 signifikant höher als bei Patienten mit einem PCI > 10.

Zusammenfassung: Die Diagnose einer Peritonealkarzinose im Frühstadium bleibt eine Herausforderung für den onkologischen Chirurgen,

weil die Aussagekraft der bildgebenden Verfahren eingeschränkt ist. Klinischen und laborchemischen Auffälligkeiten muss entsprechendes Augenmerk geschenkt werden, weil die frühe multimodale Therapie mit einer deutlich besseren Prognose einhergeht. Bei klinischem Verdacht sollte bei Patienten mit einem hohen Risiko für das Auftreten einer Peritonealkarzinose eine frühe Second-look-Operation überlegt werden.

Schlüsselwörter: peritoneale Neoplasmen, Peritoneal Cancer Index, Röntgendiagnostik, zytoreduktive Chirurgie, HIPEC

Abstract: Effective Therapy in Peritoneal Neoplasms with Low Peritoneal Cancer Index: Difficulties to Confirm the Diagnosis. *Objective:* Peritoneal carcinomatosis characterizes the terminal evolution of many abdomino-pelvic neoplastic diseases, including ovarian cancer and primary tumors of the digestive tract. This article depicts the problem of detecting small-volume peritoneal carcinomatosis, the efficiency of modern imaging techniques in therapeutic decision-making, and patient outcome.

Materials and Methods: We collected data of patients evaluated for peritoneal carcinomatosis in our department between 2005 and 2011, focusing on primary cancer histology, peritoneal cancer index, eventual performance of cytoreduction and HIPEC, and overall survival. An intraoperative peritoneal cancer index (PCI) < 10 was defined as "small-volume peritoneal carcinomatosis". Data were analyzed by R (version 2.14.2), p being significant if < 0.05 .

Results: 54 patients were considered for surgical cytoreduction of peritoneal carcinomatosis: 21 affected by ovarian cancer, 21 by colorectal cancer, 9 by gastric cancer, and 3 by pseudomyxoma peritonei. HIPEC was performed in 76 % of cases. Intraoperative PCI was < 10 in 41 % of cases, 10–20 in 35 %, and > 20 in the remaining 24 %. Optimal cytoreduction (residual disease < 2.5 mm) was obtained in 78 % of all cases, and in particular in 86 % of patients with a PCI < 10. In the early peritoneal carcinomatosis, CT and PET/CT accuracy was inadequate (AUC 60 % and 63 %, respectively), whereas increased serum CA125, unexplained weight loss, and presence of ascites were more efficient in predicting initial peritoneal recurrence (AUC 78 %). Finally, the 5-year overall survival of patients with PCI < 10 was significantly longer than for the other PCI categories.

Conclusions: The detection of initial peritoneal carcinomatosis remains a main challenge for the oncologic surgeon, especially considering the limited support provided by the modern advanced imaging tools. Anyway, the significant prognostic gain obtained by a prompt detection of small-volume peritoneal carcinomatosis, serum markers, and clinical signs must always be taken into account while evaluating a patient at risk for peritoneal recurrence, and a surgical second-look in selected patients could be suggested. **Interdisz Onkol 2012; 1 (2): 26–9.**

Key words: peritoneal neoplasm, Peritoneal Cancer Index, imaging technique, cytoreductive surgery, HIPEC

■ Einleitung

Eine Peritonealkarzinose (PC) findet sich häufig im Rahmen von gastrointestinalen oder gynäkologischen malignen Neoplasien [1]. Bereits zum Zeitpunkt der Erstexploration findet sich bei kolorektalen Karzinomen in 10–15 %, bei Magenkarzinomen in 10–40 % eine peritoneale Beteiligung und in 50 % aller kurativ resezierten kolorektalen Karzinome wird in der Rezidivsituation eine Peritonealkarzinose diagnostiziert [2, 3]. Bei einem Großteil der Ovarialkarzinome besteht eine PC bereits zum Zeitpunkt der Erstoperation [1] und macht 50–75 % aller Ovarialkarzinomrezidive aus [4].

Die multimodale Therapie aus Zytoreduktion zur Entfernung jedes makroskopischen Tumors und intraoperativer, intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion (HIPEC) zur Zerstörung der mikroskopischen Tumorreste hat die ursprüngliche Lebenserwartung von 6 Monaten ab Diagnosestellung bei Patienten mit PC [1, 5] deutlich verbessert. Die besten Ergebnisse sind bei Patienten mit geringer Tumorlast zu erzielen [6], weshalb das Erkennen einer PC im Anfangsstadium ein wesentliches Ziel des onkologischen Chirurgen sein muss.

Das Ziel unserer Studie war, klinische und laborchemische Hinweise auf eine PC mit niedriger Tumorlast mit der Aussagekraft der Radiodiagnostik in dieser Situation zu vergleichen. Diskutiert wurde auch die Wertigkeit der radiologischen Verfahren in Hinblick auf die Durchführung des CS-HIPEC-Konzepts.

Eingelangt und angenommen am 24. April 2012.

Aus der ¹Abteilung für Chirurgie und der ²Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie, Universität Udine, Italien

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Enricomaria Pasqual, Department of Surgery, University of Udine, I-33100 Udine, Piazzale SM della Misericordia 15; E-Mail: enricomaria.pasqual@uniud.it

■ Patienten und Methodik

Unser Patientengut umfasst 54 Patienten aus dem Zeitraum Jänner 2005 bis Dezember 2011 mit dem Verdacht eines peritonealen Rezidivs nach Erstoperation eines gastrointestinalen oder gynäkologischen Tumors, welche für eine chirurgische Intervention an unserer Abteilung infrage kamen.

Als Indikatoren für ein PC-Rezidiv wurden folgende Parameter gewertet: CA125-Anstieg, Gewichtsverlust unklarer Genese, Hinweise auf Aszites in der klinischen Untersuchung und in den meisten Fällen der radiologische Verdacht auf eine Rezidiv-PC im Follow-up von Patienten mit gastrointestinalen und gynäkologischen Malignomen bei sonst fehlenden klinischen Symptomen.

Alle Patienten wurden sowohl mittels CT als auch FDG-PET-CT untersucht. Berücksichtigt wurden lediglich Untersuchungen, die 2 Monate vor der chirurgischen Reintervention stattfanden.

Alle radiologischen und nuklearmedizinischen Untersuchungen wurden an der AOU „Santa Maria della Misericordia“ (Udine) durchgeführt. Untersuchungsgeräte: 1-Zeiler Toshiba Asteion CT (Toshiba, Japan) oder 4-Zeiler Toshiba Aquilion CT (alle Untersuchungen erfolgten mit Kontrastmittel), Hybrid-PET/CT-Scanner Biograph Duo (Siemens) unter Verwendung von F-18-Fluorodeoxyglukose (FDG-PET/CT).

Die intraoperative Beurteilung des Ausmaßes der PC erfolgte mittels Sugarbakers PCI-Score [7, 8].

Für die Analyse der Überlebensdaten wurden die Patienten entsprechend dem PCI in 3 Gruppen geteilt: PCI < 10, PCI 10–20 und PCI > 20. Zur Evaluierung der Treffsicherheit einzelner Parameter hinsichtlich der Diagnose der Peritonealkarzinose wurden 2 Gruppen gebildet: Patienten mit hoher peritonealer Tumorlast (PCI > 10) und Patienten mit niedriger peritonealer Tumorlast (PCI < 10).

Serum-CA125-Spiegel wurden bei allen Patienten aufgrund der Korrelation mit Prozessen am Peritoneum [9] erhoben, Aszites wurde klinisch oder sonographisch verifiziert.

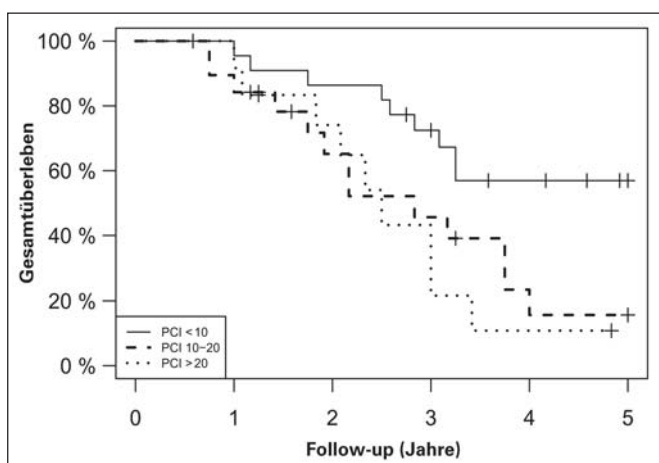


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben. Stratifikation nach intraoperativem PCI (Log-rank-Test: Signifikanter Unterschied zwischen allen 3 Gruppen).

Die Datenauswertung erfolgte mit R (Version 2.14.2), ein P-Wert < 0,05 wurde als signifikant beurteilt. Die Verteilung von Variablen wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Bei nicht-parametrischen Daten wurden der Medianwert und der Interquartilsabstand angegeben, bei parametrischen Daten der Mittelwert und die Standardabweichung. Kategoriale Variablen wurden mit Prävalenz oder absoluten Werten dargestellt. Die Varianzanalyse wurde je nach Notwendigkeit mit dem Kruskal-Wallis-Test bzw. ANOVA-Test durchgeführt. Beim Vergleich von kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Im Rahmen der bivariaten Analyse wurden bei kontinuierlichen Variablen der Wilcoxon-Test und der T-Test verwendet, bei kategorialen Variablen der Chi-Quadrat-Test und Fisher-Exact-Test angewendet. Die Überlebenszeit wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt, der Log-rank-Test für den Vergleich der Überlebenskurven herangezogen. Die Genauigkeit der Vorhersage, ob eine Peritonealkarzinose vorhanden ist oder nicht, wurde mit ROC- (Receiver-Operating-Characteristics-) Kurven und der entsprechenden Fläche unter der Kurve (AUC) dargestellt. AUC-Vergleiche wurden bei korrelierenden ROC-Diagrammen mittels DeLong's Test durchgeführt (Abb. 1).

■ Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 61,39 a ($\pm 11,5$), der durchschnittliche BMI 23,64 kg/m² ($\pm 3,68$). 39 % der Patienten hatten primär ein kolorektales Karzinom (21/54), 39 % ein Ovarialkarzinom (21/54) (Tab. 1). Intraoperativ fand sich bei 41 % ein PCI < 10 (22/54; Patientencharakteristika siehe Tabelle 2), bei 13 % fand sich keine Peritonealkarzinose (7/54). Das 4-Jahres-Überleben lag bei PCI < 10 bei 57 % (39–83 %), bei PCI 10–20 bei 16 % (5–54 %) und bei PCI > 20 bei 11 % (2–68 %). Die Überlebensrate zwischen den einzelnen Gruppen war statistisch signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$). Kolorektale Karzinome und Ovarialkarzinome hatten einen höheren Anteil an Patienten mit niedriger Tumorlast im Vergleich zu den anderen Entitäten. Wurden die Einzelfaktoren Serum-CA125-Wert, Gewichtsverlust unklarer

Tabelle 1: Beschreibung der Patientenpopulation.

Alter	61,39 ($\pm 11,5$)
BMI (kg/m ²)	23,64 ($\pm 3,68$)
Primärtumor	
– Kolorektale Karzinome	39 % (21/54)
– Ovarialkarzinome	39 % (21/54)
– Magenkarzinome	17 % (9/54)
– Pseudomyxoma peritonei	6 % (3/54)
Anteil mit HIPEC	76 % (41/54)
Patienten mit Aszites oder Gewichtsverlust unklarer Genese oder ansteigendem CA125-Wert	61 % (33/54)
Intraoperatives Staging	
PCI	
– < 10	41 % (22/54)
– 10–20	35 % (19/54)
– > 20	24 % (13/54)
Completeness of Cytoreduction/Anteile	
– CCR0	26 % (14/54)
– CCR1	52 % (28/54)
– CCR2	6 % (3/54)
– CCR3	17 % (9/54)

Tabelle 2: Charakteristika der Patienten mit PCI < 10.

Alter	64,05 (± 8,41)
BMI (kg/m ²)	25 (± 3,05)
Primärtumor	
– Kolorektale Karzinome	59 % (13/22)
– Ovarialkarzinome	23 % (5/22)
– Magenkarzinome	18 % (4/22)
– Pseudomyxoma peritonei	41 % (9/22)
Completeness of Cytoreduction/Anteil	
– CCR0	50 % (11/22)
– CCR1	36 % (8/22)
– CCR2	9 % (2/22)
– CCR3	5 % (1/22)

Tabelle 4: Genauigkeit der Diagnose einer Peritonealkarzinose bei limitiertem und ausgedehntem Befall des Peritoneums. Angegeben sind die AUC mit dem 95%-Vertrauensintervall. P-Wert für den DeLong's Test für korrespondierende ROC-Kurven.

	PCI < 10	PCI ≥ 10	p
CT	60 % (38–83 %)	64 % (43–85 %)	0,821
PET/CT	63 % (39–88 %)	81 % (61–100 %)	0,274
Aszites/ansteigender CA125-Wert/Gewichtsverlust unklarer Genese	78 % (66–91 %)	82 % (74–89 %)	0,649

Tabelle 3: Genauigkeit der Vorhersage peritonealer Tumoren bei limitiertem und ausgedehntem peritonealem Tumorbefall.

	Sensitivität	Spezifität	PLR	NLR	PPV	NPV
PCI < 10						
CT	75 % (50–90 %)	50 % (19–81 %)	1,5 (0,63–3,59)	0,5 (0,16–1,61)	80 % (55–93 %)	43 % (16–75 %)
CT/PET	60 % (36–80 %)	67 % (30–90 %)	1,8 (0,54–5,96)	0,6 (0,26–1,39)	82 % (52–95 %)	40 % (17–69 %)
Aszites/ansteigender CA125-Wert/Gewichtsverlust	56 % (33–77 %)	100 % (61–100 %)	n. a.	0,44 (0,25–0,76)	100 % (70–100 %)	46 % (23–71 %)
PCI ≥ 10						
CT	95 % (82–98 %)	33 % (10–70 %)	1,42 (0,79–2,54)	0,16 (0,03–0,94)	90 % (76–96 %)	50 % (15–85 %)
CT/PET	96 % (82–99 %)	67 % (30–90 %)	2,89 (0,93–8,99)	0,06 (0,01–0,41)	93 % (77–98 %)	80 % (38–96 %)
Aszites/ansteigender CA125-Wert/Gewichtsverlust	63 % (47–77 %)	100 % (61–100 %)	n. a.	0,37 (0,24–0,56)	100 % (86–100 %)	30 % (15–52 %)

PLR: positive likelihood ratio; NLR: negative likelihood ratio; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value

rer Genese oder Vorhandensein eines Aszites hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für eine Peritonealkarzinose mit geringer Tumorlast analysiert, so zeigte sich ein AUC-Wert von 78 % (66–91 %). Für den CT ergab sich ein AUC-Wert von nur 75 % (50–90 %) (Tab. 3). Zwischen Serum-CA125-Wert, Gewichtsverlust unklarer Genese oder Vorhandensein eines Aszites und CT gab es hinsichtlich der Vorhersagegenauigkeit einer Peritonealkarzinose keinen Unterschied. Ebenso konnte kein Unterschied der getesteten bildgebenden Verfahren und der klinischen Parameter hinsichtlich der Prädiktion einer limitierten versus einer fortgeschrittenen Karzinose eruiert werden (Tab. 4).

Diskussion

Rezente internationale Berichte zur Behandlung der PC mittels zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC konzentrieren sich auf die Diagnose und die Behandlung in einem frühen Stadium der Erkrankung [10]. Der PCI ist bei Patienten mit einer Peritonealkarzinose einer der wesentlichsten prognostischen Faktoren [11–14], weil er einen guten prädiktiven Faktor für die Vollständigkeit der zytoreduktiven Chirurgie und damit für die Effektivität einer angeschlossenen HIPEC darstellt. Zur exakten intraabdominellen Vor-Ort-Evaluierung wurden verschiedene Scoringssysteme etabliert, wie der semiquantitative PCI von P. Sugarbaker (1995) [7, 8]. Große Uneinigkeit herrscht hinsichtlich des adäquaten Cut-off-Werts in Bezug auf die chirurgische Therapie der Peri-

tonealkarzinose: Bei kolorektalen Karzinomen soll ein PCI < 20 eine erfolgreiche zytoreduktive Chirurgie erlauben, bei Magenkarzinomen aber nur ein PCI ≤ 6 [15, 16]. Wir klassifizierten Patienten mit einem PCI < 20 als potenziell chirurgisch mit kurativer Intention behandelbar, wobei Patienten mit einem PCI > 20 nicht von einem palliativen zytoreduktiven Therapieversuch ausgeschlossen wurden. Der PCI-Wert < 10, als geringe intraperitoneale Tumorlast definiert, wurde willkürlich als halber Wert des maximalen Werts für eine kurative Intention der Operation gewählt.

In der Literatur wird der Stellenwert der Radiodiagnostik bei niedrigem PCI sehr kontroversiell diskutiert. Manche Studien wiesen dem PET/CT eine bessere Performance zu als dem CT alleine [17, 18], in manchen Studien wurde die höchste Genauigkeit in der präoperativen Tumorlastbeschreibung dem CT alleine zugeschrieben [19, 20], auch nach vorangegangener systemischer Chemotherapie [21]. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass eine peritoneale Tumorausssaat oft weder von CT noch von PET/CT erfasst wird.

Unsere Daten zeigen eine deutlich höhere Überlebensrate für Patienten mit niedrigem PCI. Außerdem waren bei einem PCI < 10 Gewichtsverlust unklarer Ursache, CA125-Anstieg sowie der Nachweis eines Aszites die besten prädiktiven Marker für eine PC, während Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren Mängel aufwiesen.

Somit erscheint ein früher systematischer „second look“ mittels Laparoskopie oder Laparotomie zur Selektion von Patienten mit geringer peritonealer Tumorlast eine sinnvolle Option. Eine sehr erfolgreiche chirurgische Therapie wäre zu diesem Zeitpunkt bei geringer Mortalität und Morbidität möglich [10, 22, 23].

■ Zusammenfassung

Patienten mit einem PCI < 10 weisen ein signifikant besseres Überleben auf als bei einem PCI > 10. Als Konsequenz ist daher die frühzeitige Diagnose einer PC zu fordern, um die Ergebnisse der chirurgisch-onkologischen Therapie zu verbessern. Da bildgebende Verfahren oft wenig Aussagekraft haben, behält der diagnostisch-therapeutische Zweiteingriff bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein PC-Rezidiv seine große Rolle. Weitere Verbesserungen der nicht-invasiven Untersuchungstechniken sind dringend erforderlich.

■ Relevanz für die Praxis

Je früher eine Peritonealkarzinose diagnostiziert werden kann, umso besser sind die Therapieergebnisse. Leider verbessern die modernen bildgebenden Verfahren die diagnostischen Möglichkeiten zur Detektion der Peritonealkarzinose kaum. Aszitesnachweis, unerklärbarer Gewichtsverlust und Anstieg von Tumormarkern sind noch immer wesentliche diagnostische Hilfsmittel bei karzinosegefährdeten Patienten.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt. Die Studie wurde ohne Förderungsmittel durchgeführt.

Professor Enricomaria Pasqual

Geboren 1956. 1977–1983 Medizinstudium an der Universität Padua. 1983–1987 Ausbildung in Allgemeinchirurgie an der Universität Padua. Seit 1989 an der Universität Udine tätig. 1998 Zusatzspezialisierung für Gynäkologie und Geburtshilfe. Seit 1990 in der chirurgischen Forschung tätig. Seit 2005 Professur an der Medizinischen Fakultät der Universität Udine. Seit 2009 für die Sektion „Fortgeschrittene Chirurgische Onkologie“ an der Abteilung für Allgemeine Chirurgie zuständig.

Forschungsschwerpunkte: Tumormetastasen, Neoangiogenese, molekulare neoplastische Marker



Literatur:

- Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 2004; 5: 219–28.
- Gómez Portilla A, Cendoya I, López de Tejada I, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Current treatment. Review and update. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 716–37.
- Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al. Peritoneal washing cytology: prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection. *J Surg Oncol* 1999; 72: 60–4.
- Chua TC, Robertson G, Liauw W, et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1637–45.
- Chua TC, Yan TD, Saxena A, et al. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2009; 249: 900–7.
- Roviello F, Pinto E, Corso G, et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010; 102: 663–70.
- Tentes AAK, Tripsiannis G, Markakidis SK, et al. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 69–73.
- Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995; 221: 124–32.
- Pasqual E, Bacchetti S, Morabito G, et al. The length of peritoneal surgical manipulation correlates with serum CA 125 levels. *In Vivo* 2011; 25: 105–9.
- Elias D, Honoré C, Dumont F, et al. Results of systematic second-look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2011; 254: 289–93.
- Weber T, Roitman M, Link KH. Current status of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012 [Epub ahead of print].
- Cavaliere F, De Simone M, Virzi S, et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 148–54.
- Spiliotis J, Vaxevanidou A, Datsis A, et al. Peritoneal carcinomatosis: intra-operative and post-operative assessment of patients undergoing cytoreduction and HIPEC. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1052–9.
- Piso P, Glockzin G, von Breitenbuch P, et al. Patient selection for a curative approach to carcinomatosis. *Cancer J* 2009; 15: 236–42.
- Piso P, Arnold D. Multimodal treatment approaches for peritoneal carcinosis in colorectal cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 802–8.
- Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, et al. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 85–97.
- Kumar Dhinra V, Kand P, Basu S. Impact of FDG-PET and -PET/CT imaging in the clinical decision-making of ovarian carcinoma: an evidence-based approach. *Womens Health (Lond Engl)* 2012; 8: 191–203.
- Bamba Y, Itabashi M, Kameoka S. Clinical use of PET/CT in peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2011 [Epub ahead of print].
- Bailly C, Bailly-Glatre A, Alfidja A, et al. [Peritoneal carcinosis in ovarian cancer: conventional imaging (CT-scan and MRI)]. *Bull Cancer* 2009; 96: 1155–62.
- Kim DW, Park SA, Kim CG. Detecting the recurrence of gastric cancer after curative resection: comparison of FDG PET/CT and contrast-enhanced abdominal CT. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 875–80.
- Metser U, Jones C, Jacks LM, et al. Identification and quantification of peritoneal metastases in patients with ovarian cancer with multidetector computed tomography: correlation with surgery and surgical outcome. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 1391–8.
- De Iaco P, Musto A, Orazi L, et al. FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy. *Eur J Radiol* 2011; 80: e98–e103.
- Garofalo A, Valle M. Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis. *Cancer J* 2009; 15: 190–5.

Welcher Patient mit einem peritonealen Neoplasma ist für ein multimodales Therapiekonzept mit zytoreduktiver Chirurgie und intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion geeignet?

F. Kober, M. Karik

Kurzfassung: Der Allgemeinzustand des Patienten und bestehende Begleiterkrankungen, das Alter, die primäre Lokalisation des Tumors und der Metastasenstatus erlauben eine prinzipielle Selektion jener Patienten, bei denen beim Vorliegen eines peritonealen Tumorbefalls ein multimodales Vorgehen mit zytoreduktiver Chirurgie (CS) und hyperthermer Chemoperfusion (HIPEC) überlegt werden kann. Der meist nur intraoperativ zu erhebende Peritoneal Cancer Index (PCI) sowie das Ausmaß des Dünndarmbefalls stellen 2 weitere wichtige Entscheidungshilfen dar. Lymphknotenstatus, histologischer Differenzierungsgrad des Tumors und Aszitesbildung

können bei Entscheidungen im Grenzbereich als weitere Selektionsparameter herangezogen werden.

Schlüsselwörter: peritoneale Neoplasmen, zytoreduktive Chirurgie, HIPEC, Patientenselektion

Abstract: How to Select Patients with Peritoneal Neoplasms for Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion. Performance status and severe comorbidities, age, the localization of the primary tumor, and the presence or absence of

distant metastases allow a rough decision of whether a multimodal treatment with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion is feasible. The 2 most informative selection criteria, Peritoneal Cancer Index and involvement of the small bowel, usually are evaluated intraoperatively. Presence or absence of lymph node metastases, histological grading, and ascites may add a decision-making help on the borderline. **Interdisz Onkol 2012; 1 (2): 30–3.**

Key words: peritoneal neoplasma, cytoreductive surgery, HIPEC, selection criteria

■ Einleitung und Methodik

Unter dem Eindruck des hohen Prozentsatzes [1] schwerwiegender Komplikationen und des möglichen letalen Ausgangs ist die Indikation zur multimodalen Therapie von primären oder sekundären Neoplasmen nach reiflicher Überlegung zu stellen. Die statistische Aufarbeitung der in multizentrischen Studien gesammelten Daten, die Auswertung verschiedener Register zum Thema peritoneale Neoplasmen und die Analyse des eigenen Krankenguts von 320 Patienten geben eine gute Hilfestellung. Der klinische Eindruck, der von dem einzelnen Patienten gewonnen wird, und die persönliche langjährige Erfahrung sollten als weitere wesentliche Entscheidungshilfen aber nicht unterschätzt werden.

■ Prätherapeutisch zu erhebende Ein- und Ausschlusskriterien

Primärtumor und Tumordifferenzierung

Eine CS mit anschließender HIPEC ist bei den in Tabelle 1 aufgelisteten Tumorentitäten aufgrund der vorliegenden Datenlage sinnvoll.

Prinzipiell ist festzustellen, dass wenig differenzierte und undifferenzierte Tumoren sowie Karzinome mit siegelringzelliger Differenzierung aufgrund ihres diffusen, aggressiven, invasiven Wachstumstyps für eine zytoreduktive Chirurgie

deutlich schlechter geeignet sind als differenzierte Tumoren mit einer geringeren, häufig lokalisierten Infiltrationsneigung [2].

Präoperatives Tumorstaging

Extraabdominelle Metastasen sind ein klarer Ausschlussgrund. Dies gilt in gleicher Weise für Organmetastasen des intraabdominellen Raums. Eine Ausnahme stellen Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen dar [3, 4]. Sind es < 4 und sind sie einer Resektion leicht und sicher zugänglich, sollten sie im Rahmen der zytoreduktiven Chirurgie mit entfernt werden. Ausgedehnte Lymphknotenmetastasen im Mesenterium, im Bereich der Vena portae oder im paraaortalen und paracavalen Bereich stellen ebenfalls Ausschlusskriterien dar. Zu Unklarheiten können Lymphknotenmetastasen im distalen Aortenbereich bei der Peritonealkarzinose nach operiertem Ovarialkarzinom führen. Nicht alle gynäkologischen Schulen verlangen eine paraaortale Lymphknotendissektion *en principe*. Im eigenen Bereich werden daher einzelne

Tabelle 1: Tumorentitäten, bei denen sich eine CS mit anschließender HIPEC anbietet.

Primäre Neoplasmen

Mesotheliom des Peritoneums
Primäre Peritonealkarzinose

Sekundäre peritoneale Neoplasmen

Appendixtumoren	Benigne und maligne Tumoren der Appendix
Kolorektale Karzinome	
Dünndarmkarzinome	Einschließlich NET
Serosadurchbrechende Magenkarzinome	
Lokal fortgeschrittene und peritoneal rezidivierende Ovarialkarzinome	

Eingelangt am 18. April 2012; angenommen am 19. April 2012

Aus dem Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Friedrich Kober, Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, A-1150 Wien, Huglgasse 1–3; E-Mail: friedrich.kober@wienkav.at

malignitätsverdächtige Lymphknotenvergrößerungen kaudal der V. renalis bei rezidivierenden Ovarialkarzinomen nicht als Ausschlussgrund angesehen.

Schon der Nachweis einer peritonealen Tumorausbreitung übersteigt häufig die Möglichkeiten der bildgebenden Verfahren. Die Beurteilung des Ausmaßes der Peritonealkarzinose ist noch deutlich schwieriger. Der Vorschlag von Königsrainer, durch Projektion des Sugarbaker'schen 9-Felder-Rasters auf eine abdominelle koronare CT-Rekonstruktion einen präoperativen Peritoneal Cancer Index (PCI) zu erstellen, ist nur in wenigen Fällen so klar aussagefähig, dass eine Probelaparotomie vermieden werden kann. Trotzdem können im CT erhobene Befunde unnütze Laparotomien reduzieren. So weisen deutlich tumoröse Auflagerungen auf Dünndarmschlingen in unterschiedlichen Abschnitten und/oder eine deutliche Verkürzung des gesamten Mesenteriums, welche bei gleichzeitig vorhandenem Aszites zu einer blumenkohlartigen Form des gesamten Dünndarms führt, auf einen massiven Befall hin. Dieser macht höchstwahrscheinlich nicht nur eine adäquate CS unmöglich, sondern wäre auch bei einem Versuch der chirurgischen Sanierung mit einer massiven postoperativen Verschlechterung der Lebensqualität aufgrund des zu erwartenden Kurzdarmsyndroms verbunden.

Der Nachweis eines präoperativ vorhandenen Aszites wird unterschiedlich bewertet. Während in einigen Untersuchungen das Vorhandensein von Aszites zumindest in univariaten Analysen als negativer Faktor eingestuft wird, verliert häufig in der multivariaten Analyse der Faktor Aszites seine Wertigkeit (Abb. 1) [5].

Andererseits liegt ein Aszites dann früher und öfter vor, wenn z. B. bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen eine Trop-2-Überexpression vorliegt. Die vermehrte Expression dieses Biomarkers scheint ein unabhängiger, negativer prognostischer Marker zu sein, der einen besonders aggressiven Subtyp der Ovarialkarzinome beschreibt [6]. Ein bereits klinisch diagnostizierbarer, oft symptomatischer Aszites geht immer mit einem deutlichen neoplastischen Befall des Oberbauchperitoneums einher, besonders betroffen sind meist das diaphragmale Peritoneum rechts und das retro- und subhepatale Peritoneum. Diesem Umstand sollte die entsprechende Wertigkeit zugemessen werden, weil die exakte Peritonektomie dieser Region zu den technisch schwierigsten Teilen der zytoreduktiven Chirurgie zählt.

Vorthherapie

Zumindest in univariaten Analysen zeigen „heavily pretreated patients“, also Patienten, welche z. B. schon mehrere systemische Chemotherapieregimes erhalten haben, eine deutlich schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne Vorthherapie, neoadjuvante Therapieansätze ausgenommen. Ähnliches wurde von Sugarbaker, aber auch von Yan [7, 8] hinsichtlich der Voroperationen bei Appendixtumoren und pseudomyxomatösen Bildern der peritonealen Aussaat gezeigt. Patienten mit ausgedehnten Voroperationen in mehreren Regionen des intraperitonealen Raums zeigten eine deutlich schlechtere Prognose als jene Patienten, die nur eine eingeschränkte Voroperation, wie eine Probelaparotomie zur Diagnosesicherung, aufwiesen. Sugarbaker leitete daraus

einen Prior Surgical Score (PSS) ab. Unklar ist der Einfluss eines vorangegangenen laparoskopischen Eingriffs. Die Autoren fanden nach Laparoskopie bei manifester Peritonealkarzinose oft eine drastische Zunahme der Karzinose einige Wochen später im Rahmen der angestrebten definitiven Therapie. Dies im Vergleich zu vorliegenden Videoaufnahmen von der Laparoskopie oder bestätigt durch den bei der definitiven Operation anwesenden Chirurgen, der die vorangegangene Laparoskopie durchführte.

Allgemeinzustand des Patienten, bestehende Begleiterkrankungen und Alter

Ein bestehender Ileus mit den Zeichen der Ileuskrankheit schließt eine CS plus HIPEC aus. Isolierte Stenosen ohne die manifesten Ileuszeichen haben jedoch keinen negativen Einfluss auf den postoperativen Verlauf. Ein ECOG-Performancestatus > 2 ist in vielen Untersuchungen ein unabhängiger, negativer prognostischer Faktor. Schwerwiegende pulmonale und kardiale Begleiterkrankungen sind oft ursächlich am schlechten Allgemeinzustand (AZ) beteiligt, eine bestehende Lebererkrankung und eine mäßige Nierenfunktionsstörung wirken sich häufig nicht so deutlich auf den AZ aus. Nach beiden Störungen ist gezielt zu fahnden und in Absprache mit dem Internisten und Anästhesisten das weitere Vorgehen festzulegen. Im eigenen Bereich sind diese Zusatzinformationen oft ausschlaggebend, dass eine Therapie nicht durchgeführt wird. Störungen des blutbildenden Systems, HIV-Infektion bzw. andere rasch zum Tod führende Systemerkrankungen werden zumindest als relative Kontraindikationen angesehen. Ein hochgradiger maligner Aszites verschlechtert häufig den AZ des Patienten und täuscht eine Ileussympomatik vor. Es empfiehlt sich, 48–72 Stunden nach einer Aszitespunktion den AZ des Patienten neuerlich zu evaluieren und unter Umständen sogar zu diesem Zeitpunkt die bildgebende Diagnostik zu wiederholen.

In vielen univariaten Analysen der behandelten Patientengruppen ist – und das entspricht auch den eigenen Ergebnissen – das höhere Alter ein negativer prognostischer Faktor. In

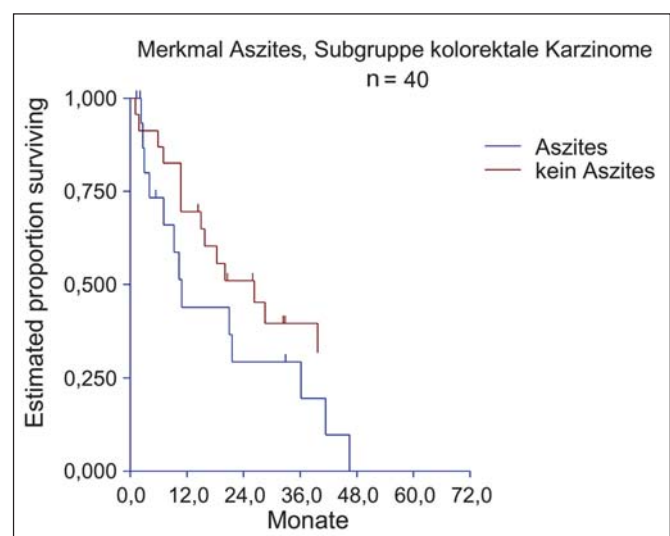


Abbildung 1: Einfluss des Vorhandenseins von Aszites bei Patienten mit Peritonealkarzinose ausgehend von einem kolorektalen Karzinom. Unterschied statistisch signifikant; $p = 0,045$. 2-Jahres-Überlebensrate: mit Aszites 29,3 %, ohne Aszites 51,0 %. Datenmaterial: Zentrum Peritonealkarzinose.

mehreren multivariaten Untersuchungen wird das Alter > 65 Jahre bzw. 70 Jahre aber auch zu einem unabhängigen, prognostisch negativen Merkmal.

■ Intraoperativ erhobene Ein- und Ausschlussgründe

Peritoneal Cancer Index und Dünndarmbefall

Oft kann erst intraoperativ entschieden werden, ob eine optimale zytoreduktive Chirurgie mit Tumorresten < 2,5 mm erzielt werden kann. Die Art des Tumors, die Gesamtumorlast, aber auch die Lokalisation der peritonealen Tumoren und das lokale Tumorstadium sind wesentliche Faktoren. Sehr hilfreich sind Scores, die versuchen, die Tumorlast schematisch zu erfassen. Am häufigsten angewendet und damit auch am besten evaluiert ist der Peritoneal Cancer Index nach Sugarbaker [9]. Nimmt man die pseudomyxomatösen Erscheinungsbilder peritonealer Neoplasmen aus, wie bei Appendixtumoren, so kann festgestellt werden, dass ein PCI von ≥ 20 eine optimale zytoreduktive Chirurgie meist unmöglich macht und damit auch der weitere Krankheitsverlauf kaum oder nicht beeinflusst wird. In der multizentrischen Studie von Elias et al. [1] zeigt sich weiters, dass auch nach vollständiger zytoreduktiver Chirurgie mit einem Cytoreductive Surgery Completeness Score = 0 Patienten mit einem PCI > 20 eine signifikant schlechtere Überlebenserwartung haben als jene mit einem PCI < 20. Bei pseudomyxomatösen Bildern, besonders bei Appendixtumoren mit niedrigem Malignitätsgrad, scheint diese Grenze bei einem Wert von 24 oder 25 zu liegen, Voraussetzung ist dabei, dass der Dünndarm und zumindest einige Dickdarmabschnitte frei von fest haftenden Auflagerungen des viszeralen Peritoneums sind. Der Befall des viszeralen Dünndarmperitoneums, wobei die

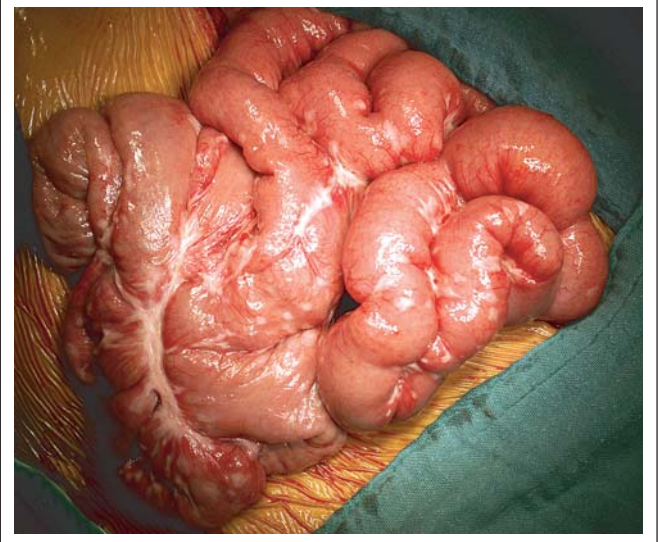


Abbildung 2: Bei Zustand nach „Debulking-Operation“ bei intraperitoneal fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und Reoperation wegen postoperativem Ileus finden sich bei einem PCI von 17 ausgedehnte, im Gefrierschnitt in mehreren Biopsien als maligne verifizierte Dünndarmauflagerungen. Eine sinnvolle zytoreduktive Chirurgie ist nicht möglich.

Zone des Mesenterialansatzes, also die letzten 1–2 cm der Endstrombahn der Arteria mesenterica superior, aus operationstechnischen Gründen miteinbezogen werden müssen, ist ein weiteres wesentliches Kriterium. Beträgt die Gesamtlänge der zu resezierenden Dünndarmabschnitte > $\frac{1}{3}$ der Dünndarmlänge, also 100–150 cm, so stellt dies nach Meinung der Autoren ein klares Ausschlusskriterium dar. Patienten, die in der Datenbank des „Zentrums Peritonealkarzinose“ des Kaiserin-Elisabeth-Spitals geführt werden und eine kumulative (Voroperationen mit einbezogen) Dünndarmresek-

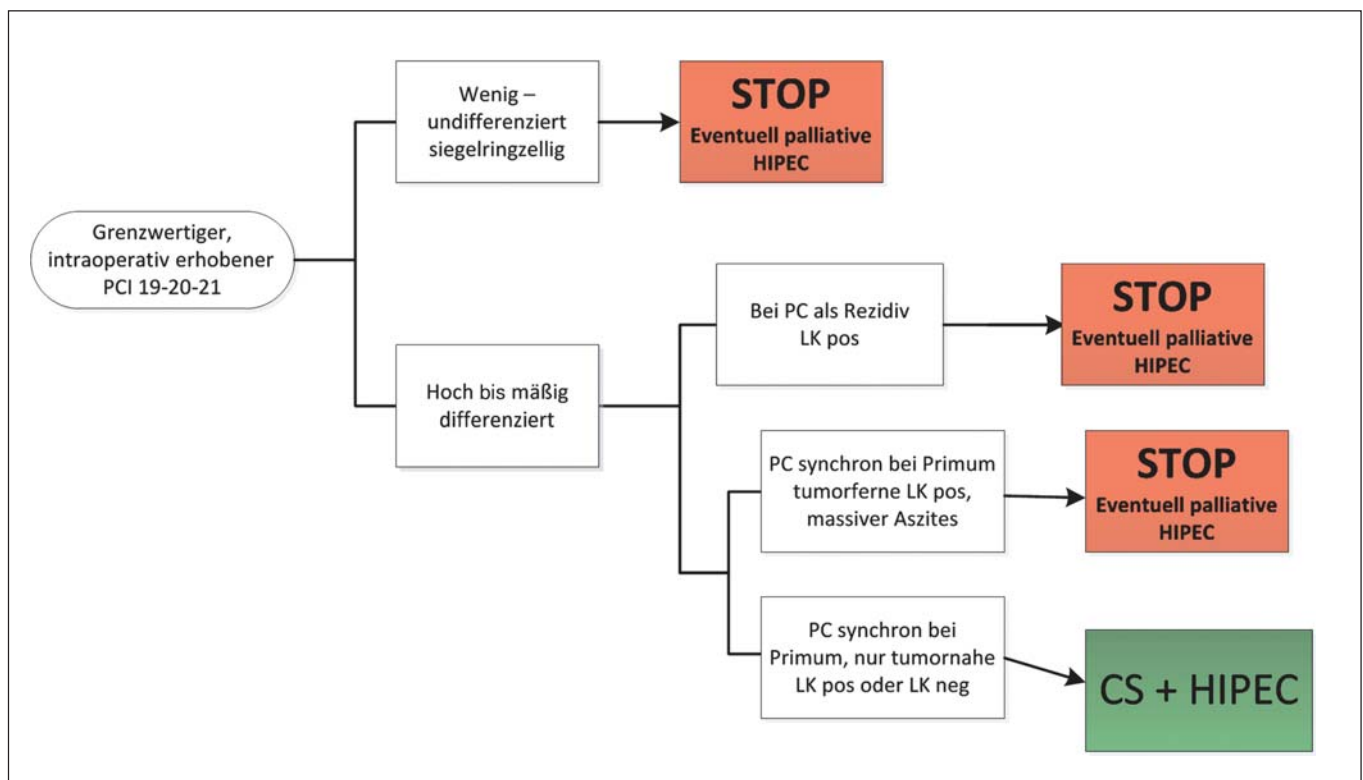


Abbildung 3: Entscheidungsbaum bei grenzwertig hohem Peritoneal Cancer Index (gilt nicht für Appendixtumoren niedrigen Malignitätsgrades). PC: Peritonealkarzinose; LK: Lymphknoten

tionslänge aufwiesen, die deutlich über den oben genannten Angaben lag, zeigten alle einen komplizierten postoperativen Verlauf, keine Verbesserung des Allgemeinzustands, häufig eine Verschlechterung des Ernährungszustands, eine kürzere Überlebenszeit im Vergleich zu den erhobenen Medianwerten der korrespondierenden Patientengruppe und eine merkbare Einschränkung der Lebensqualität (Abb. 2).

Diskussion

Die in den vergangenen Jahren vermehrt publizierten Daten aus größeren Patientenkollektiven lassen das Erstellen von Selektionskriterien zu. Es steht ohne Zweifel fest, dass der Patient in gutem Allgemeinzustand, mit niedriger peritonealer Tumorlast, in der Frühphase der Erkrankung bereits in das multimodale Therapiekonzept „Zytoreduktive Chirurgie – HIPEC – systemische Chemoimmunotherapie“ eingebracht, besonders profitiert. Wir haben an anderer Stelle die guten Ergebnisse bei zunehmend strengeren Selektionskriterien zusammengefasst [10]. Und es ist eindeutig keine Alternative für jenen Patienten, bei dem nach verschiedenen vorangegangenen Therapieversuchen keine weiteren, etablierten therapeutischen Möglichkeiten mehr zur Verfügung stehen. Trotz aller Bemühungen, den idealen Patienten für die Therapie zu selektieren, wird aufgrund der mäßigen Aussagekraft der bildgebenden Diagnostik immer wieder die intraoperative Entscheidung im Grenzbereich zu treffen sein. Wie kann man aber bei einem Patienten, der eine Peritonealkarzinose nach einem operierten Adenokarzinom des Kolons entwickelt und intraoperativ einen PCI von 19–21 aufweist, bei offenem Abdomen eine fundiert richtige Entscheidung treffen? Wir verwenden zurzeit den in Abbildung 3 dargestellten Entscheidungsbaum.

Dieser orientiert sich am Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS), welcher von Pelz und Chua evaluiert wurde [11, 12]. Dieser Score bewertet präoperativ erhobene klinische Symptome, den PCI und die Tumordifferenzierung sowie den Lymphknotenstatus. Patienten in der Gruppe PSDSS I/II zeigten dabei eine signifikant bessere Überlebenserwartung als Patienten in der Gruppe PSDSS III/IV.

Wird durch einen nachvollziehbaren, klar definierten Entscheidungsprozess ein Patient für das multimodale CS-HIPEC-Konzept ausgewählt, bei dem nach den vorliegenden Daten ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegt, so ist mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem deutlich verlängerten Gesamtüberleben, in einigen Fällen mit einer Heilung zu rechnen. Im interdisziplinären Setting steigert die Beobachtung eines solchen Krankheitsverlaufs die Akzeptanz des CS-HIPEC-Konzepts am besten.

Relevanz für die Praxis

Die vorliegenden Studien erlauben, eindeutige Ein- und Ausschlusskriterien für das CS-HIPEC-Konzept bei Vorliegen eines peritonealen Neoplasmas anzugeben. Dass der Peritoneal Cancer Index, einer der wesentlichsten Parameter in der Entscheidung, meist nur intraoperativ exakt bestimmt werden kann, bleibt ein Wermutstropfen

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur:

1. Elias D, Glehen O, Pocard M, et al. Comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix. *Ann Surg* 2010; 251: 896–901.
2. Chua TC, Al-Alem I, Saxena A, et al. Surgical cytoreduction and survival in appendiceal cancer peritoneal carcinomatosis: an evaluation of 46 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1540–6.
3. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM, et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases. *Ann Surg* 2007; 245: 597–603.
4. Elias D, Benizri E, Pocard M, et al. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 632–6.
5. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004; 139: 20–6.
6. Bignotti E, Todeschini P, Calza S, et al. Trop-2 overexpression as an independent marker for poor overall survival in ovarian carcinoma patients. *Eur J Cancer* 2010; 46: 944–53.
7. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 727–31.
8. Yan TD, Links M, Xu ZY, et al. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei from appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Surg* 2006; 93: 1270–6.
9. Koppitsch C. Peritoneale Neoplasmen – Scoringssysteme und ihre Aussagekraft. *Interdisz Onkol* 2012; 1: 12–6.
10. Kober F, Karik M, Hermann M. Potentially curative strategies in peritoneal metastases. *MEMO* 2009; 2: 34–7.
11. Pelz JO, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2009; 99: 9–15.
12. Chua TC, Morris DL, Esquivel J. Impact of the peritoneal surface disease severity score on survival in patients with colorectal cancer peritoneal carcinomatosis undergoing complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1330–6.

OA Dr. med. Friedrich Kober

Geboren 1955. Dr. med. univ. seit 1979, seit 1986 Facharzt für Chirurgie und Oberarzt an der Chirurgischen Abteilung des Kaiserin-Elisabeth-Spitals. Studienaufenthalte in Kyoto, Amsterdam und Ulm. 1984–1991 Leitung der chirurgischen Intensivstation, seit 2004 stellvertretender Abteilungsleiter. Seit 2006 offiziell leitender OA des Zentrums Peritonealkarzinose des Kaiserin-Elisabeth-Spitals. Zurzeit Leiter der Arbeitsgruppe Peritoneale Neoplasmen der ACO-ASSO.

Arbeitsgebiete: Peritoneale Neoplasmen und lokal fortgeschrittene Tumoren des Abdominalraums, regionale Tumorthherapie, maligne Schilddrüsentumoren.



Die Ergebnisse der Behandlung sekundärer peritonealer Neoplasmen am Zentrum Peritonealkarzinose des Kaiserin-Elisabeth-Spitals im internationalen Vergleich: Der Versuch eines Benchmarkings

F. Kober, M. Hermann

Kurzfassung: Die ausgewerteten Datensätze von 279 Patienten des Zentrums Peritonealkarzinose des Kaiserin-Elisabeth-Spitals in Wien wurden hinsichtlich der Parameter medianes Überleben, 2- und 5-Jahres-Überlebensrate, Morbidität und Mortalität in den Subgruppen Appendixtumoren, kolorektale Karzinome und Magenkarzinome mit Daten internationaler Zentren verglichen. Die Ergebnisse in den Bereichen Appendix- und Magenkarzinom spiegeln die erhobenen Literaturdaten wider. Die Therapieergebnisse bei Patienten mit einer Peritonealkarzinose im Rahmen eines kolorektalen Karzinoms entsprachen nur teilweise den hochgesteckten Erwartungen, obwohl auch die publizierten Daten anderer Zentren eine breite Streuung aufwiesen.

Die Analyse weiterer Parameter ermöglichte, die Gründe für die Unterschiede zwischen den verglichenen Patientengruppen zu erkennen. Diese Ergebnisse führten einerseits zu Verbesserungen im Datenmanagement, aber auch zu Änderungen im Patientenmanagement.

Schlüsselwörter: Peritonealkarzinose, Appendixtumor, kolorektales Karzinom, Magenkarzinom, zytoreduktive Chirurgie, HIPEC

Abstract: Results from the Viennese Center for Peritoneal Carcinomatosis at the Kaiserin-Elisabeth-Spital for the Treatment of Secondary Peritoneal Neoplasms. Datasets of 279 patients treated at the center for peritoneal

carcinomatosis (Kaiserin-Elisabeth-Spital, Vienna) were evaluated for median survival, 2- and 5-year survival rates, morbidity, and mortality. Comparing 3 subgroups of patients with the results published from other international institutions, we found no noteworthy differences for patients with appendiceal tumors and gastric cancer. The results for colorectal cancer patients partly did not fulfil the high expectations. Further analysis revealed possible reasons for the different findings and initiated changes in data and even in patient management.

Interdisz Onkol 2012; 1 (2): 34–8.

Key words: peritoneal carcinomatosis, appendiceal tumor, colorectal cancer, gastric cancer, cytoreductive surgery, HIPEC

■ Einleitung

Qualität zu definieren, die Wege zu dieser definierten Qualität zu beschreiben, das Erreichte vergleichbar zu machen und auch zu vergleichen, kann sogar in einem chirurgischen Bereich, der eine 100-jährige Tradition aufweist, wie die Schilddrüsenchirurgie, von einem geplanten mehrseitigen Heft zu einem vielbeachteten Buch führen [1]. Noch schwieriger ist dies in einem Bereich, der sich erst in den vergangenen 20 Jahren entwickelt hat. Trotzdem soll im Rahmen der folgenden Analyse versucht werden, Therapieergebnisse, die bei Patienten mit sekundären peritonealen Neoplasmen in den vergangenen Jahren am Zentrum Peritonealkarzinose des Kaiserin-Elisabeth-Spitals erzielt wurden, im internationalen Kontext zu vergleichen.

■ Methodik und Krankengut

Die Datenbank des Zentrums Peritonealkarzinose im Kaiserin-Elisabeth-Spital umfasst mit dem Stichtag 01.01.2012 aktuell 320 Patienten mit peritonealen Neoplasmen, die im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes auch chirurgisch therapiert wurden. Für die weiteren Vergleiche wurden die zwischen Jänner 1992 und Dezember 2010 behandelten Patienten herangezogen, womit eine Mindestbeobachtungsdauer von 12 Monaten gegeben ist. Bei diesen 279 Patienten zeigte sich folgende Verteilung der Primärtumoren: kolorektale Kar-

zinome (n = 52), Appendixtumoren (n = 45), Magenkarzinome (n = 33), Dünndarmtumoren (n = 7), Ovarialkarzinome (n = 91), primäre peritoneale Tumoren (n = 17), andere (n = 29) sowie unbekanntes Primum (n = 5). Die relative Verteilung wird in Abbildung 1 dargestellt.

Die Anzahl der durchgeführten Operationen ist mit der Patientenzahl nicht ident, weil einzelne Patienten im Rahmen ihrer Erkrankung mehrfach mit kurativer Intention operiert wurden. Die Morbidität und Mortalität wurde auf die Zahl der durchgeführten Operationen bezogen und nicht die Zahl der Patienten. Die Erhebung der Komplikationen erfolgte nach dem „Expanded Accordion Severity Grading System of Sur-

Gesamtkollektiv der CS-HIPEC-Patienten 1992–2010 (n = 279)

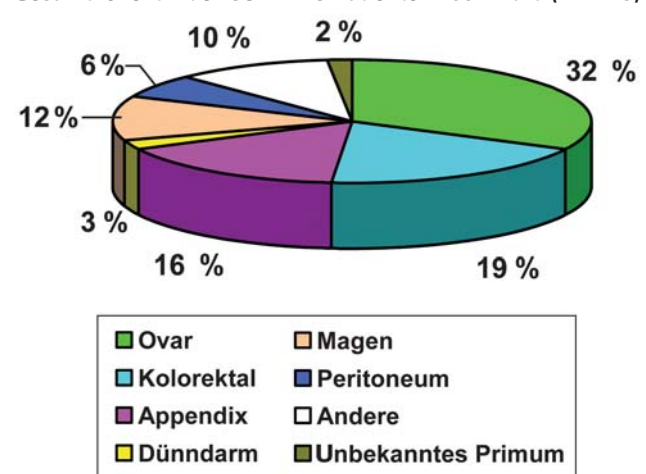


Abbildung 1: Relative Verteilung der Ausgangspunkte primärer und sekundärer peritonealer Neoplasmen, Zentrum Peritonealkarzinose, Kaiserin-Elisabeth-Spital.

Eingelangt am 1. Mai 2012; angenommen am 2. Mai 2012

Aus dem Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Friedrich Kober, Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, A-1150 Wien, Huglgasse 1–3; E-Mail: friedrich.kober@wienkav.at

Tabelle 1: Darstellung der gewählten Vergleichsparameter für Patienten mit Appendixkarzinomen und peritonealer Ausbreitung.

Autor	n	Details zur Studie	Beobachtungszeit (Monate)	Medianes Überleben (Monate)	2-Jahres-Überlebensrate	5-Jahres-Überlebensrate
Elias [4]	301	85 % Patienten HIPEC und 15 % EPIC; multizentrisch	–	–	–	73 %
Yan [5]	863	Systematischer Review von 10 Studien		51–156	76–96 %	52–96 %
Stewart [6]	110	–	34,8	63,6	–	53 %
Kober (Wien)	38	–	Median 30,6 Durchschnittlich 43,5	128,6	89,5 %	82 %

Tabelle 2: Darstellung der Morbidität und Mortalität bei CS + HIPEC ± EPIC bei Patienten mit peritonealer Aussaat nach Appendixtumoren.

Autor	n	Details zur Studie	Mortalität	Schwere Komplikationen
Elias [4]	301	85 % Patienten HIPEC und 15 % EPIC; multizentrisch	4,4 %	40 %
Yan [5]	863	Systematischer Review von 10 Studien	–	–
Stewart [6]	110	Monozentrisch	4 %	38 %
Kober (Wien)	38	–	30-Tages-Mortalität 0 % Accordion-Grad 6: 2 %	Accordion-Grad 3–5: 32 %

gical Complications“ [2]. Die statistische Auswertung wurde mit der Software NCSS (Number Cruncher Statistical System, release 2007, Kaysville, Utah, USA) durchgeführt. Das Überleben wurde nach der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, Unterschiede zwischen Überlebenskurven wurden mit dem Log-Rank-Test ermittelt. Variable wurden mit dem „Cox Proportional Hazards Model“ hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben geprüft.

Die Parameter, die primär mit den Daten aus der internationalen Literatur verglichen wurden, waren: medianes Überleben, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten, Morbidität und Mortalität. Der Vergleich wurde für die Gruppen kolorektales Karzinom,

Appendix- und Magenkarzinom durchgeführt. Die Auswahl der zum Vergleich herangezogenen Studien orientierte sich überwiegend an den von Bachleitner-Hofmann zitierten Publikationen [3].

■ Ergebnisse

Appendixkarzinome

Bei 38 der 45 Patienten wurde eine zytoreduktive Chirurgie (CS) mit intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion (HIPEC) und früher postoperativer Chemoinstillation (EPIC) am ersten postoperativen Tag mit kurativer Intention durchge-

Tabelle 3: Darstellung der gewählten Vergleichsparameter für Patienten mit Peritonealkarzinosen bei oder nach kolorektalen Karzinomen.

Autor	Bemerkung zur Studie	n	Medianes Überleben (Monate)	2-Jahres-Überlebensrate	5-Jahres-Überlebensrate
Verwaal [7, 8]	Monozentrische prospektiv-randomisierte Vergleichsstudie Kleiner Anteil an Appendixkarzinomen inkludiert	54	22,2	–	18 %
Shen [9]	Monozentrisch, nur kolorektale Karzinome CCS = 0 in 48 %	77	16,0 28,0	–	17 % 34 %
Elias [10]	Monozentrisch. Strenge Selektion, hoher Anteil an Patienten mit limitierter PC. Alle Pat CSS 0–1. Nur Oxaliplatin als i.p. Chemotherapeutikum.	48	62,7	81 %	51 %
Franko [11]	Kontrollierte Netzwerkstudie („Greater Philadelphia“) Niedriges Durchschnittsalter, hoher CSS-0–1-Anteil, qualitativ hochwertige postoperative Chemoimmunotherapie	67	34,7	–	–
Elias [12]	23 Zentren PCI: 37 % < 7, 65 % < 13, 95 % Reste < 2,5 mm i.p. Chemotherapie: 45 % Oxaliplatin	523	30,1	–	–
Kober (Wien)	Patienten mit limitierter Karzinose P1 oder PCI < 7	40 21	20,1 26,3	42 % 52 %	18 % 27 %

PC: Peritonealkarzinose; PCI: Peritoneal Cancer Index; i.p.: intraperitoneal

führt. Diese 38 Patienten unterzogen sich insgesamt 51 CS-HIPEC-EPIC-Therapien. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst. Gegenübergestellt wurden die eigenen Daten den Angaben aus einem Review, einer multizentrischen Aufarbeitung und einer monozentrischen Analyse.

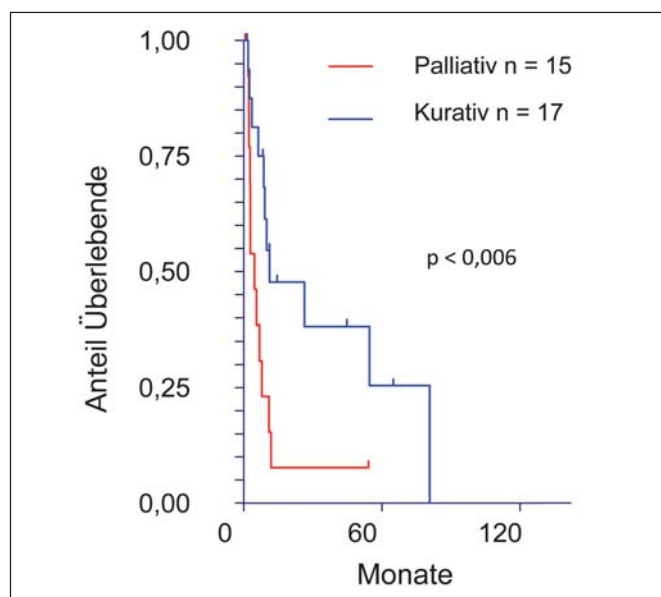


Abbildung 2: Vergleich der Überlebenskurven der kurativen Therapiegruppe versus der palliativen Therapiegruppe bei Patienten mit Peritonealkarzinose im Rahmen eines Magenkarzinoms.

Tabelle 4: Darstellung von Mortalität und Morbidität nach durchgeführter CS + HIPEC ± EPIC bei Patienten mit Peritonealkarzinose bei oder nach kolorektalem Karzinom.

Autor	n	Mortalität	Schwere Komplikationen
Verwaal [7, 8]	54	8 %	–
Shen [9]	77	12 %	30 %
Elias [12]	523	3 % (30 Tage)	31 % (Grad 3–4)
Kober (Wien)	40	0 % (30 Tage) Accordion-Grad 6: 4,4 %	Accordion-Grad 3–5: 20 %

Kolorektales Karzinom

Von den 49 dokumentierten Patienten wurden 40 mit kurativer Intention behandelt. Bei letzteren wurde 46× eine CS + HIPEC ± EPIC durchgeführt. Bis auf 2 Patienten erhielten alle Mitomycin C als intraperitoneales Zytostatikum im Rahmen der HIPEC. Die zum Vergleich gewählten Parameter sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

Magenkarzinom

Entsprechend den Daten von Fujimoto et al. [13] wurde die Indikation zur Therapie bei Peritonealkarzinose im Rahmen eines Magenkarzinoms sehr streng gestellt. Nur bei Patienten mit einer P1- oder P2-Karzinose wurde eine CS + HIPEC + EPIC für sinnvoll erachtet. Bei Patienten mit einer P3-Karzinose und ausgedehntem Aszites wurde nur eine HIPEC zur Therapie des Aszites durchgeführt. Dieses rein palliative Therapieprogramm wurde in erster Linie aus Kostenüberlegungen vor einigen Jahren eingestellt. Da zuletzt der Antikörper Catumaxomab zur Therapie des malignen Aszites EpCAM-positiver Karzinome zugelassen wurde, stellt das oben geschilderte Verfahren möglicherweise eine kostengünstigere Alternative dar und das genannte Therapiekonzept wurde wieder reaktiviert. Daher ergeben sich 2 klar definierte Therapiegruppen, die als Magenkarzinomgruppe/kurative Intention (n = 17) und Magenkarzinomgruppe/palliative Intention (n = 15) geführt werden. Die mediane Überlebensrate der unter kurativer Intention behandelten Patienten betrug 11,2

Tabelle 6: Darstellung von Mortalität und Morbidität nach durchgeführter CS + HIPEC ± EPIC bei Patienten mit Peritonealkarzinose bei oder nach Magenkarzinom.

Autor	n	Mortalität	Schwere Komplikationen
Gill [14]	441	4,8 %	21,5 %
Glehen [15]	159	6,5 %	27,8 %
Yonemura [16]	107	2,8 %	21,5 %
Scaringi [17]	26	3,8 %	–
Yang [18]	34	–	14,7 %
Kober (Wien)	32	3,13 %	25 %

Tabelle 5: Darstellung der gewählten Vergleichsparameter für Patienten mit Peritonealkarzinose bei oder nach Magenkarzinom.

Autor	Bemerkung zur Studie	n	Medianes Überleben (Monate)	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben
Gill [14]	Systematischer Review	441	Gesamt: 7,9 Komplette CS: 15	Gesamt: 18 %	Gesamt: 13 %
Glehen [15]	15 Zentren	159	Gesamt: 9,2 Komplette CS: 15	–	Gesamt: 13 % Komplette CS: 23 %
Yonemura [16]	Unizentrisch	107	Gesamt: 11,5 Komplette CS: 15,5 Inkomplette CS: 7,9	Gesamt: 13,1 %	Gesamt: 6,7 % Komplette CS: 13 % Inkomplette CS: 2 %
Scaringi [17]	Unizentrisch	26	Gesamt: 6,6 Komplette CS: 15 Inkomplette CS: 3,4	–	–
Yang [18]	Prospektiv-randomisiert, unizentrisch	34	Gesamt: 11,4 Komplette CS: 12 Inkomplette CS: 8,2	–	–
Kober (Wien)	–	32	Kurativ gesamt: 11,2 Palliativ: 4,6 %	Kurativ gesamt: 47,73 % Palliativ: 7,7 %	Kurativ gesamt: 25,45 Palliativ: 6,7 %

CS: zytoreduktive Chirurgie; komplett: je nach gewählter Definition Tumorrest < 2,5 mm oder makroskopisch nicht sichtbar.

Monate, die der palliativen Gruppe 4,6 Monate. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ist statistisch hoch signifikant. Die Überlebenskurven sind in Abbildung 2 dargestellt. Die Mortalität war in der eigenen palliativen Gruppe 0 %, eine Accordion-Grad-3–5-Komplikation wurde bei einem Patienten beobachtet. Die weiteren Ergebnisse im internationalen Vergleich finden sich in den Tabellen 5 und 6. Auch hier wurden bewusst unterschiedliche Studiendesigns angeführt.

■ Diskussion

Machen wir das Richtige? Machen wir das Richtige gut? Wie können wir das Richtige besser machen? Dies sind Fragen, mit denen sich jeder ambitionierte Arzt auseinandersetzen muss, besonders dann, wenn er sich in einem Grenzbereich der Medizin, wie zum Beispiel im Bereich der Therapie von peritonealen Neoplasmen, bewegt. Ein Benchmarking, wie es in verschiedenen Wirtschaftsbereichen heute generell zum Vergleich der Produktivität einer ganzen Firmengruppe oder auch nur der Qualität eines hergestellten Artikels verwendet wird, ist im rein medizinischen Bereich deutlich schwieriger durchzuführen. Die Zielgrößen werden zum Teil unterschiedlich definiert, die Wege, die zu diesem Ziel führen, sind uneinheitlich und das „Werkstück“ ist kein beliebig reproduzierbares technisches Produkt, sondern ein genetisch determiniertes Unikat. Ist man sich jedoch der möglichen Fehlerquellen eines Vergleichs bewusst, so lassen sich die oben gestellten Fragen beantworten.

Betrachtet man die im eigenen Bereich erhobenen Daten bei Appendixtumoren mit einer peritonealen Ausbreitung, so sind die Überlebensdaten im oberen Feld der Literaturdaten anzusiedeln. Dies gilt auch für die erhobene niedrige Mortalitäts- und Morbiditätsrate. Diese Subgruppe der Patienten schien bislang sehr gut selektiert zu sein. Die Patienten hatten selten ausgedehnte Voroperationen oder andere Vortherapien. Die Zuweisungen zur definitiven multimodalen Therapie erfolgten von Institutionen, deren Wissensstand sich hinsichtlich der Diagnostik und Therapie pseudomyxomatöser Erscheinungsbilder peritonealer Neoplasmen auf einem aktuellen hohen Niveau befand.

Die eigenen Daten zur Therapie der Peritonealkarzinose bei kolorektalen Tumoren gaben deutlich mehr Anlass zur Diskussion. Prinzipiell muss festgestellt werden, dass es sich bei unserem eigenen Krankengut ausschließlich um Patienten mit einem kolorektalen Primärtumor handelt. In einigen anderen Publikationen wurden alle Appendixtumoren oder nur Appendixtumoren mit hohem Malignitätsgrad und/oder Dünndarmkarzinome in die Auswertung inkludiert. Wie Elias et al. zeigten, haben aber auch Appendixkarzinome mit hohem Malignitätsgrad und Dünndarmtumoren mit peritonealer Beteiligung eine deutlich bessere Prognose als Patienten mit kolorektalen Primärtumoren [19]. Würde man nur mit der monozentrischen retrospektiven Studie von Shen et al. oder der prospektiv-randomisierten Studie von Verwaal et al. vergleichen und davon ausgehen, dass man bei letzterer mit einer klar definierten Gruppe ohne großen Selektionsbias arbeitet, so wäre aufgrund der sehr ähnlichen Ergebnisse ein weiteres Hinterfragen nicht notwendig. Doch kann man die anderen angeführten Studien mit anscheinend besseren Ergebnissen igno-

rieren? Und wo finden sich die Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven? Oder ist es die Qualität des Chirurgen? Der Anteil der Patienten mit limitierter Peritonealkarzinose in einer Größenordnung von 40–50 % findet sich in mehreren retrospektiven Analysen. Die Definition dieser Subgruppe von Patienten ist jedoch uneinheitlich. Besonders in der Anfangsphase der CS-HIPEC-EPIC-Therapie – so auch bei uns – wurde entweder der P-Score oder der Gilly-Score zur Beurteilung des Ausmaßes der Peritonealkarzinose herangezogen [20]. Erst später wurden diese Scoringssysteme durch den Peritoneal Cancer Index (PCI) ersetzt. Da aber das Ausmaß der PC einer der wesentlichsten, unabhängigen prognostischen Faktoren hinsichtlich des Überlebens ist, können dokumentationsbedingte kleine Unterschiede eine deutliche Rolle spielen. Ein weiterer, wesentlicher unabhängiger Prognosefaktor ist die Vollständigkeit der zytoreduktiven Chirurgie. Im eigenen Krankengut beträgt die Rate der Patienten mit einem postoperativ verbliebenen Tumorrest < 2,5 mm (CSS 0–1) – im Unterschied zu anderen Tumorentitäten in unserer Datenbank – bei der PC im Rahmen von kolorektalen Karzinomen nur 65 %. Sie liegt damit höher als die Rate, die von Shen mit 48 % angegeben wurde. Im Gegensatz dazu liegen diese Raten bei den in Tabelle 3 angeführten Analysen von Elias oder Franko bei ≥ 90 %. Für diesen Unterschied finden sich 2 wahrscheinliche Ursachen: In den 1990er-Jahren wurde eine zytoreduktive Chirurgie in Analogie zu den Angaben bei Ovarialkarzinomen als optimal bei einem Tumorrest < 1 cm (10 mm!) angesehen, später wurde dies auf 5 mm reduziert. Erst in den frühen Jahren dieses Jahrhunderts setzte sich die maximal erlaubte Resttumorgröße 2,5 mm für den Begriff einer erfolgreichen, kompletten zytoreduktiven Chirurgie durch und wird auf Sicht gesehen nur mehr für die Situation „makroskopisch kein Resttumor sichtbar“ gelten. Die retrospektive Aufarbeitung des Datenmaterials ist hinsichtlich der Resttumorgröße immer problematisch und kann zu beträchtlichen Fehleinschätzungen führen. Der zweite Grund ist das kontinuierliche steigende Wissen um Selektionskriterien. Würden im eigenen Krankengut nur die vergangenen Jahre zur Analyse herangezogen werden, näherte sich die Rate der Patienten mit kompletter zytoreduktiver Chirurgie ebenfalls der 90%-Marke. Diese Entwicklung zeigt, dass es nicht nur eine Lernkurve hinsichtlich der Technik der zytoreduktiven Chirurgie gibt, sondern auch hinsichtlich des gesamten Managements der Patienten mit peritonealen Neoplasmen. Zudem ist im eigenen Krankengut der Anteil der Patienten mit einem Alter > 70 Jahre in der Subgruppe „kolorektale Karzinome“ mit 15 % relativ hoch. Wird 70 Jahre als Grenzlinie verwendet, so ist sowohl in der univariaten Analyse als auch in der multivariaten Analyse ein Alter > 70 Jahre ein statistisch signifikanter, negativer prognostischer Faktor. Patienten > 70 Jahre weisen eine mediane Überlebenserwartung von nur 6 Monaten im Vergleich zu 21 Monaten bei Patienten < 70 Jahre auf. Nur 29 % der älteren Patienten erleben 2 Jahre und kein Patient erlebt 5 Jahre.

Die Ergebnisse bei der Peritonealkarzinose im Rahmen eines Magenkarzinoms befinden sich im Einklang mit der Literatur. Die frühe Trennung in eine kurative und palliative Therapiegruppe hat den Anteil frustraner Therapieversuche mit schlechtem Ergebnis niedrig gehalten. Die eigenen Daten bestärken die allgemein gültige Meinung, dass nur bei niedri-

gem PCI eine zytoreduktive Chirurgie mit HIPEC ± EPIC sinnvoll ist.

Wir haben bereits die Fragen gestellt: Machen wir das Richtige gut? Wie können wir das Richtige besser machen? Nach Analyse der eigenen Daten bei der Peritonealkarzinose im Rahmen von Magenkarzinomen und Appendixtumoren ergibt sich nur ein geringer Handlungsbedarf. Hingegen wurde bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen und Peritonealkarzinose das gesamte Management überarbeitet. Ein Alter > 70 Jahre stellt zurzeit eine absolute Kontraindikation für eine CS-HIPEC-Therapie dar, diese kann nur konsensuell mit dem Anästhesisten und Internisten aufgehoben werden. Ein intraoperativ erhobener PCI von ≥ 20 stellt einen klaren Ausschlussgrund dar, weil eine optimale zytoreduktive Chirurgie nicht erreicht werden kann. Mitomycin C wird durch Oxaliplatin als intraperitoneales Agens abgelöst, womit auch in dieser Hinsicht den hervorragenden Ergebnissen von Elias et al. [9] Rechnung getragen wird. Für die Dokumentation peritonealer Neoplasmen wurden Standards inklusive einer Fotodokumentation festgelegt, die Datenerhebung erfolgt nach Möglichkeit prospektiv im Rahmen bestehender Therapieprotokolle. Diese Veränderungen sind im eigenen Bereich durchführbar. Schwieriger ist es, den internistischen Onkologen zu überzeugen, dass nur der vage Verdacht auf eine Peritonealkarzinose bei karzinosegefährdeten Patienten bereits den Weg zu einer genauen, oft auch chirurgischen Exploration bahnen sollte, um den Patienten frühzeitig in das dann besonders erfolversprechende Therapiekonzept „Zytoreduktive Chirurgie + HIPEC + EPIC“ einbringen zu können.

■ Relevanz für die Praxis

Besonders in schwierigen Bereichen der onkologischen Chirurgie kann auf die exakte Aufarbeitung der Behandlungsdaten und die Darstellung der Therapieergebnisse nicht verzichtet werden. Ein „Benchmarking“ mit anderen Therapiezentren wird damit möglich. Negative Diskrepanzen im Rahmen dieses Vergleichs können auf eine mindere Datenqualität, aber auch auf unklare Patientenselektionskriterien oder Mängel im Therapieablauf selbst hinweisen. Andererseits bestätigen gleiche oder tendenziell bessere Daten den eingeschlagenen Weg und sind wesentliche Argumentationshilfen in den Diskussionen mit den Institutionen des Gesundheitssystems.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

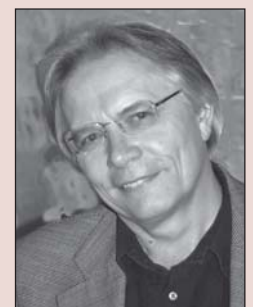
Literatur:

- Hermann M. Schilddrüsenchirurgie – Qualitätsindikatoren und Ergebnisqualität, Diagnosen und Operationsstrategie im Wandel der Zeit, Komplikationsmanagement, aktuelle Standards und Leitlinien. 1. Auflage. Springer, Wien-NewYork, 2011.
- Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. The accordion severity grading system of surgical complications. Ann Surg 2009; 250: 177–86.
- Bachleitner-Hofmann T. Aktueller Stellenwert der zytoreduktiven Chirurgie kombiniert mit hyperthermer intraoperativer Chemoperfusion im multimodalen Therapiekonzept peritonealer Neoplasmen: Eine Literaturübersicht. Interdisz Onkol 2012; 1: 17–25.
- Elias D, Gilly F, Quenet F, et al.; Association Française de Chirurgie. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. Eur J Surg Oncol 2010; 36: 456–62.
- Yan TD, Black D, Savady R, et al. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. Ann Surg Oncol 2007; 14: 484–92.
- Stewart JH 4th, Shen P, Russell GB, et al. Appendiceal neoplasms with peritoneal dissemination: outcomes after cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. Ann Surg Oncol 2006; 13: 624–34.
- Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 3737–43.
- Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 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 2008; 15: 2426–32.
- Shen P, Hawksworth J, Lovato J, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from non-appendiceal colorectal carcinoma. Ann Surg Oncol 2004; 11: 178–86.
- Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. J Clin Oncol 2009; 27: 681–5.
- Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. Cancer 2010; 116: 3756–62.
- Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. J Clin Oncol 2010; 28: 63–8.
- Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, et al. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. Cancer 1997; 79: 884–91.
- Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. J Surg Oncol 2011; 104: 692–8.
- Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al.; Association Française de Chirurgie. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol 2010; 17: 2370–7.
- Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, et al. Treatment of peritoneal dissemination from Gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. Br J Surg 2005; 92: 370–5.
- Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, et al. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single western center experience. Eur J Surg Oncol 2008; 34: 1246–52.
- Yang XJ, Huang CO, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. Ann Surg Oncol 2011; 18: 1575–81.
- Elias D, Glehen O, Pocard M, et al.; Association Française de Chirurgie. A comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix. Ann Surg 2010; 251: 896–901.
- Koppitsch C. Peritoneale Neoplasmen: Scoringssysteme und ihre Aussagekraft. Interdisz Onkol 2012; 1: 12–6.

OA Dr. med. Friedrich Kober

Geboren 1955. Dr. med. univ. seit 1979, seit 1986 Facharzt für Chirurgie und Oberarzt an der Chirurgischen Abteilung des Kaiserin-Elisabeth-Spitals. Studienaufenthalte in Kyoto, Amsterdam und Ulm. 1984–1991 Leitung der chirurgischen Intensivstation, seit 2004 stellvertretender Abteilungsleiter. Seit 2006 offiziell leitender OA des Zentrums Peritonealkarzinose des Kaiserin-Elisabeth-Spitals. Zurzeit Leiter der Arbeitsgruppe Peritoneale Neoplasmen der ACO-ASSO.

Arbeitsgebiete: Peritoneale Neoplasmen und lokal fortgeschrittene Tumoren des Abdominalraums, regionale Tumorthherapie, maligne Schilddrüsentumoren.



Die radikale chirurgische Zytoreduktion plus HIPEC als Teil der multimodalen Therapie beim Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Eigene Fälle und Literaturüberblick

A. Perathoner, M. Zitt

Kurzfassung: Beim Desmoplastic Small Round Cell Tumor (DSRCT) handelt es sich um einen seltenen, malignen peritonealen Weichteiltumor, der typischerweise im Kindes- bis jungen Erwachsenenalter vorkommt und zu einem diffusen grobknotigen Befall des Peritoneums führt. Das klinische Bild umfasst je nach Lokalisation des Tumors symptomatische Zufallsbefunde und kompressionsbedingte Beschwerden (Schmerzen, Obstipation, Subileus/Ileus, Hydronephrose). Ausschlaggebend für die Diagnose des DSRCT sind spezifische immunhistochemische Eigenschaften (trilineare Markerexpression) und zytogenetische Veränderungen (Chromosomentranslokation). Trotz diverser Therapieoptionen (Chemotherapie, Chirurgie, Strahlentherapie) weisen Patienten mit DSRCT eine hohe Rezidivrate und damit verbunden eine sehr schlechte Prognose auf. Durch den Einsatz der hyperthermen intrape-

ritonealen Chemotherapie (HIPEC) konnte in den vergangenen Jahren eine signifikante Verbesserung des Outcome erzielt werden. Wir präsentieren die eigenen Erfahrungen in der Behandlung des DSRCT anhand von 3 Patienten, welche mittels zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC behandelt wurden, und beleuchten kurz die Datenlage in der rezenten Literatur.

Schlüsselwörter: Desmoplastic Small Round Cell Tumor, DSRCT, HIPEC, Zytoreduktion

Abstract: Treatment of Desmoplastic Small Round Cell Tumors with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. The Desmoplastic Small Round Cell Tumor (DSRCT) represents a very rare malign neoplasm of the peritoneum typically af-

fecting children and young adults. The gross multinodular tumor affection of the peritoneum can lead to constipation, abdominal distension, abdominal pain, and ileus. Diagnosis depends on immunohistochemistry and cytogenetic examination. Despite different therapeutic approaches with chemotherapy, surgery, and radiotherapy, patients with DSRCT have high recurrence rates with poor prognosis. The additional introduction of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in the last years has led to a significant outcome improvement. We present 3 own case reports with successful cytoreductive surgery (CRS) plus HIPEC and a review of the recent literature. **Interdisz Onkol 2012; 1 (2): 39–43.**

Key words: Desmoplastic Small Round Cell Tumor, DSRCT, HIPEC, cytoreduction

■ Einleitung

Hintergrund

Beim Desmoplastic Small Round Cell Tumor (DSRCT) handelt es sich um einen sehr seltenen, überaus aggressiven peritonealen Tumor mit schlechter Prognose. Die histologische Erstbeschreibung des DSRCT geht auf das Jahr 1991 zurück, seither wird der DSRCT in der WHO-Klassifikation für Weichteiltumoren als eigene Tumorentität geführt. In der Literatur wurden bisher knapp 200 Fälle berichtet. Allerdings handelt es sich dabei fast ausschließlich um Fallberichte oder kleine Fallserien, weshalb unser Wissen über Therapiemöglichkeiten und Outcomeverbesserung eher anekdotisch ist, da notwendige, randomisierte kontrollierte Studien fehlen. Der DSRCT kommt typischerweise bei Kindern, Jugendlichen oder jungen Erwachsenen vor und weist eine starke Präferenz für das männliche Geschlecht auf (ca. 90 % aller Fälle). Über die Pathogenese des Tumors ist wenig bekannt, der Tumor scheint von undifferenziertem Mesothelgewebe ohne Organbezug auszugehen; ebenso wenig konnten bis dato krankheitsassoziierte Risikofaktoren festgestellt werden [1–4].

Klinik

Neben dem aggressiven Tumorwachstum zählen die unspezifische Symptomatik und die damit meist sehr späte Diagnose zu den Charakteristika dieses Tumors. Klinisch als typisch einzustufen ist die Tatsache, dass die Patienten sehr lange beschwerdefrei sind und erst im fortgeschrittenen Stadium mit diffusem Befall des Peritoneums symptomatisch werden. Die vorherrschenden Symptome und klinischen Zeichen sind Bauchschmerzen, Völlegefühl, Zunahme des Bauchumfangs und tastbare abdominelle Resistenzen. Je nach Lokalisation, Ausmaß und Dynamik der Tumormassen kommt es im weiteren Verlauf häufig zu indirekten Symptomen durch Kompression intraabdomineller oder retroperitonealer Strukturen wie Magen, Darm oder Harnleiter mit Emesis, Ileus oder Hydronephrose. Metastasen werden am häufigsten in Leber, Lunge, Pleura und Knochenmark beschrieben.

Staging

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Stagingklassifikationen vorgeschlagen, keine davon hat sich jedoch in der Praxis etabliert. Aus Mangel an Vergleichbarkeit ist daher auch die Evaluierungsmöglichkeit der verschiedenen Therapiemaßnahmen deutlich limitiert. Die Tumormasse wird häufig mithilfe des Peritonealkarzinose-Index (PCI) berechnet, allerdings ist der PCI für den DSRCT nicht validiert.

Radiologische Diagnostik

Die bildgebenden Untersuchungen (Sonographie, CT, MRT) zeigen ein der Peritonealkarzinose bei Adenokarzinomen ähnliches Bild mit zahlreichen knotigen Auflagerungen im

Eingelangt am 4. April 2012; angenommen am 18. April 2012

Aus dem Department für Operative Medizin, Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ass.-Prof. PD Dr. med. Matthias Zitt, Department für Operative Medizin, Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: matthias.zitt@i-med.ac.at

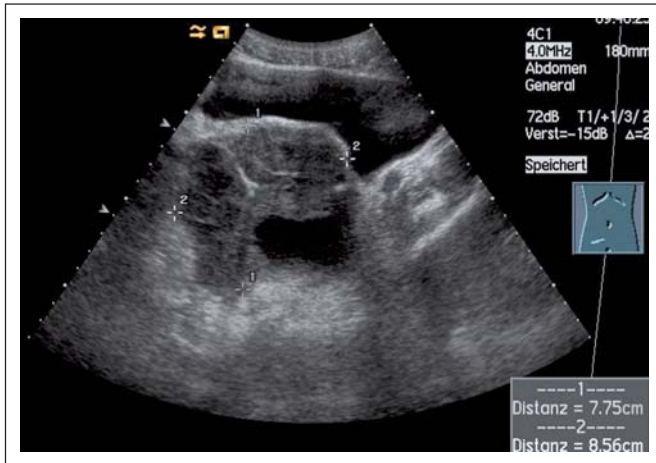


Abbildung 1: Sonographisches Bild eines DSRCT-Knotens mit Verdrängung der Harnblase

Abdomen ohne Organbezug, häufig verbunden mit Aszites und mesenterialer Lymphadenopathie (Abb. 1, 2). Die Tumorgroße kann von wenigen Millimetern bis hin zu gut 20 cm großen Tumorknoten variieren. Prädilektionsstellen für den DSRCT stellen das Omentum maius und das Peritoneum im kleinen Becken zwischen Harnblase und Rektum dar. Computertomographisch präsentieren sich die Tumorknoten meist hypodens mit zentralen Tumornekrosen (Abb. 3, 4); nuklearmedizinische Untersuchungen (FDG-PET, PET-CT) sind sehr hilfreich, um kleine, in der konventionellen Bildgebung nicht zuordenbare stoffwechselaktive Läsionen zu detektieren (Abb. 5).

Histopathologische und molekulargenetische Diagnostik

Da es bildgebend keine typischen DSRCT-Charakteristika gibt, kann die Diagnose nur biotisch (Histologie, Immunhistochemie, Zytogenetik) gestellt werden. Histopathologisch besteht der DSRCT aus Nestern von kleinen, runden, acidophilen undifferenzierten Zellen, die von desmoplastischem Stroma umgeben sind und dadurch gewisse Ähnlichkeiten mit anderen Weichteiltumoren wie Mesotheliom, Rhabdomyosarkom, Neuroblastom, Ewing-Sarkom und Wilms-



Abbildung 3: CT-Bild multipler DSRCT-Knoten im Oberbauch.



Abbildung 2: MRT-Bild eines DSRCT-Knotens dorsal der Harnblase.

Tumor aufweisen. Pathognomonisch ist die immunhistochemische Untersuchung, bei der eine trilineare Koexpression von epithelialen (z. B. Zytokeratine, EMA), mesenchymalen (z. B. Vimentin, Desmin) und neuronalen (z. B. NSE, S-100, CD56) Markern auffällt [2]. Die DSRCT-Tumorzellen präsentieren sich zwar hochgradig undifferenziert, besitzen jedoch offenbar, wie das immunhistochemische Markerprofil zeigt, das Potenzial, sich in viele verschiedene Zelltypen weiterentwickeln zu können. Diagnostisch wegweisend für die Diagnose eines DSRCT ist neben der immunhistochemischen Beurteilung auch die zytogenetische Untersuchung, bei der sich regelhaft die für den DSRCT charakteristische Chromosomentranslokation $t(11;22)(p13;q12)$ findet: Diese führt zur Fusion von 2 für das Ewing-Sarkom und den Wilms-Tumor tumorspezifischen Genen mit Überexpression eines pathologischen Fusionsproteins, welches als defekter Transkriptionsfaktor nicht mehr imstande ist, das Tumorstwachstum zu supprimieren [5].

Therapie

Die optimale Therapie des DSRCT ist unklar. In den vergangenen Jahren wurden zwar zahlreiche Therapieansätze beschrieben, aufgrund der Seltenheit des Tumors und der schlechten Vergleichbarkeit der verschiedenen Publikationen gibt es aber nach wie vor keine aussagekräftigen Daten. Die Therapieoptionen reichen von diversen Chemotherapien (neoadjuvant, adjuvant), auch kombiniert mit autologer peri-

pherer Stammzelltransplantation, über Radiotherapie bis hin zu aggressiver zytoreduktiver Chirurgie inklusive HIPEC. Alle bisherigen Studien haben deutlich gezeigt, dass ein kurativer Ansatz nur durch eine multimodale Therapie erreicht werden kann [6]. Laut der Arbeit von Hayes-Jordan et al. liegt die 3-Jahres-Überlebensrate für eine rein chemotherapeutische Behandlung des DSRCT bei 26 % [7].

Bei der chemotherapeutischen Behandlung des DSRCT hat sich die neoadjuvante bzw. adjuvante Polychemotherapie mit verschiedenen Kombinationen von Cyclophosphamid, Adriamycin, Ifosfamid, Doxorubicin, Vincristin und Etoposid in der Vergangenheit am besten bewährt. Die Toxizität dieser Substanzen ist jedoch sehr hoch und mit erheblicher Morbidität verbunden. Obwohl für den DSRCT bereits zahlreiche Tumormarker und potenzielle molekulare Angriffspunkte identifiziert worden sind, gibt es bis dato keine etablierten zielgerichteten Therapien. Über den Einsatz der Strahlentherapie gibt es beim DSRCT nur eine bescheidene Datenlage. Die Strahlentherapie wird als perkutane Bestrahlung des gesamten Abdomens mit ca. 30 Gy durchgeführt und kommt ausschließlich in Kombination mit Chemotherapie und/oder Chirurgie vor. Der größte Stellenwert in der Therapie des DSRCT kommt zweifelsohne der Chirurgie zu, mit dem Ziel, eine komplette Zytoreduktion zu erreichen, was die Voraussetzung für einen kurativen Therapieansatz darstellt. In Kombination mit neoadjuvanten und/oder adjuvanten Chemotherapie-schemata konnten die besten Behandlungsergebnisse erzielt werden (3-Jahres-Überlebensraten bis zu 58 %) [8]. Die Tripletherapie mit Chemotherapie, Radiotherapie und Chirurgie gilt momentan trotz bescheidener Datenlage und fehlender Standards als „Therapie der Wahl“ beim DSRCT. Vor dem Hintergrund des zunehmend erfolgreicherem Einsatzes der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) in der Behandlung der Peritonealkarzinose bei Adenokarzinomen haben sich in den vergangenen Jahren auch beim DSRCT verschiedene neuartige Therapiekonzepte unter Einbindung der HIPEC etabliert [9]. Aufgabe der HIPEC ist es dabei, nach maximaler chirurgischer Zytoreduktion die verbleibenden mikroskopischen Tumorrreste zu eliminieren. Überzeugende Daten kommen dabei vor allem von einer Studie des MD Anderson Cancer Center in den USA mit 24 inkludierten Patienten im Alter zwischen 6 und 44 Jahren: Jene Patienten mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC erreichten eine 3-Jahres-Überlebensrate von 71 % [7].



Abbildung 4: CT-Bild multipler DSRCT-Knoten im Unterbauch

■ Fallberichte

Fallbericht 1

Bei dem Patienten handelt es sich um einen 37-jährigen Mann, der sich wegen zunehmender Obstipationsbeschwerden und abdominellem Druck- bzw. Völlegefühl beim Hausarzt vorstellt. Die Darmabklärung mittels Koloskopie ergibt keinen pathologischen Befund. Sonographisch werden multiple abdominelle Raumforderungen diagnostiziert (Abb. 1), computertomographisch (Abb. 3, 4) findet sich jedoch kein spezifischer Organbezug (Verdachtsdiagnosen: Metastasen, Pseudomyxoma peritonei, Angiosarkom). Zur Diagnosefindung wird eine gut zugängliche Raumforderung im Bereich der Milz perkutan biopsiert. Nach umfangreicher histologischer Untersuchung (spindelig anmutende Tumorzellproliferate mit ovalären Kernen und nukleären Vakuolen, eingebettet in ein lockeres Stroma, starkes Vaskularisierungsmuster, teilweise epitheloide Morphe) inklusive zahlreicher immunhistochemischer Marker (ki-67, Desmin, CD34, CD31 positiv; c-kit, CD8 negativ) wird die Verdachtsdiagnose eines DSRCT gestellt. Gemeinsam mit dem Patienten wird eine neoadjuvante Chemotherapie (3 Zyklen VAIA-III-Protokoll mit Vincristin, Actinomycin D, Ifosfamid, Adriamycin) mit anschließender operativer Sanierung inklusive HIPEC und abschließender adjuvanter Chemotherapie (2 Zyklen VAIA-III-Protokoll) vereinbart. Das präoperative Re-Staging zeigt eine „stable disease“ mit teils progredienten, teils regredienten Tumorknoten. Der chirurgische Eingriff umfasst eine komplette chirurgische Zytoreduktion mit multiplen Tumorektomien, subtotaler parietaler Peritonektomie, Omentektomie, Hemikolektomie links, Appendektomie, Cholezystektomie und HIPEC (Doxorubicin + Cisplatin, Applikationszeit: 90 Min.) (Abb. 6, 7). Die radikale chirurgische Therapie erbrachte einen „Completeness of Cyto-reduction Score“ (CCR-Score) 0, d. h. es blieben keine sichtbaren Tumorrreste zurück. Der postoperative Verlauf gestaltet sich komplikationslos. Die histologische Untersuchung der Resektate bestätigt die Diagnose DSRCT (kleine blauzellige Proliferate mit runden oder ovalären Zellkernen von spindelzelligem Charakter, das Stroma zeigt sich teilweise mukoid aufgelockert, größtenteils jedoch fibrosiert und zum Teil hochgradig vaskularisiert) mit sehr gutem Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie (makroskopisch und histologisch sind ca. 50 % der Tumormassen nekrotisch und sehr stark mukoid degeneriert; da dies für einen DSRCT untypisch ist, kann somit von einer starken Regression im Rahmen der Therapie ausge-

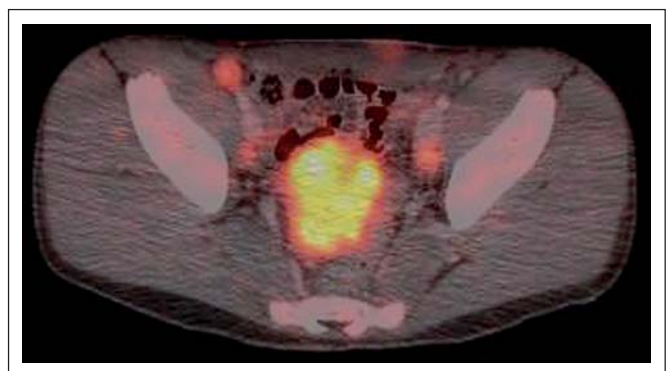


Abbildung 5: PET-CT-Fusionsbild eines hypermetabolen DSRCT-Knotens im Unterbauch mit Lymphknotenmetastasen.

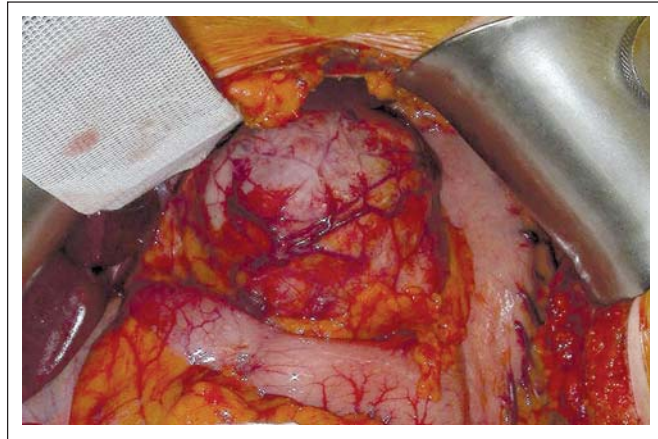


Abbildung 6: Intraoperative Darstellung eines subhepatischen DSRCT-Knotens an der kleinen Kurvatur des Magens.

gangen werden). Das postoperative Follow-up beläuft sich mittlerweile auf 40 Monate, es findet sich im Rahmen der engmaschigen Nachsorge kein Hinweis auf ein Rezidiv, der Patient ist beschwerdefrei.

Fallbericht 2

Bei der Patientin handelt es sich um eine 23-jährige Frau mit einem frühzeitigen DSRCT-Rezidiv. Anamnestisch besteht ein Zustand nach neoadjuvanter Chemotherapie (2 Zyklen VIDE [Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid]) mit anschließender Tumorektomie und Ovarektomie rechts 12 Monate zuvor in einem auswärtigen Krankenhaus. Zur Planung des weiteren Procedere wird die Patientin an die Universitätsklinik überwiesen. Computertomographisch finden sich zahlreiche Tumormassen im Bereich von Leber, Duodenum, linker Nebenniere und linkem Ovar. Mit der Patientin wird eine Second-line-Chemotherapie analog dem CWS-2002-Protokoll (Topotecan, Carboplatin, Cyclophosphamid) inklusive Stammzellapherese mit anschließender operativer Sanierung plus HIPEC vereinbart. Das präoperative Re-Staging zeigt ein gutes Ansprechen mit teilweise regredienten Tumormassen. Die chirurgische Therapie umfasst eine komplette chirurgische Zytoreduktion mit multiplen Tumorektomien, Unterbauchperitonektomie, Omentektomie, partieller Adrenalectomie rechts, Cholezystektomie, Leberkapselteilresektion und HIPEC (Doxorubicin + Cisplatin, Applikationszeit: 90 Min.). Das radikale chirurgische Vorgehen erbrachte einen CCR-Score von 0. Der postoperative Aufenthalt gestaltet sich komplikationslos, die Patientin kann das Krankenhaus nach 7 Tagen fieber- und entzündungsfrei und in gutem Allgemeinzustand wieder verlassen. Im Rahmen der engmaschigen Nachsorge wird nach 6 Monaten der dringende Verdacht auf ein neuerliches Rezidiv gestellt, weshalb die Indikation zur Relaparotomie gestellt wird. Es wird eine radikale paraaortale Lymphadenektomie sowie Resektion der links-lateralen Lebersegmente durchgeführt (makroskopische Tumorfreiheit, fragliche R1-Resektion im Bereich der Leber). Fünf Monate später werden bildgebend weitere, neu aufgetretene Tumorknoten (interaortocaval, Leberhilus, Milz) festgestellt. Nach interdisziplinärer Diskussion im Tumor-Board und aufgrund der ausgezeichneten Compliance der Patientin wird ein chirurgisches Tumor-Debulking mit additiver Stammzelltransplantation in die Wege geleitet. Sämtliche Tumorherde werden makroskopisch entfernt, nach Durchfüh-



Abbildung 7: Systematische Dokumentation multipler resezierter DSRCT-Tumorknoten.

rung einer konditionierenden Hochdosis-Chemotherapie (Bulsulfan, Melphalan) wird die Patientin einer autologen peripheren Stammzelltransplantation unterzogen. Bei den folgenden Nachsorgeuntersuchungen präsentiert sich die Patientin bis dato tumorfrei (Follow-up 48 Monate, „disease-free survival“ [DFS] 18 Monate).

Fallbericht 3

Bei dem Patienten handelt es sich um einen 15-jährigen Jugendlichen, der in einem Krankenhaus der Grundversorgung wegen einer akuten Appendizitis einer laparoskopischen Appendektomie unterzogen wurde. Intraoperativ fällt nebenbefundlich ein unspezifischer Tumor im kleinen Becken ohne nachweisbaren Organbezug auf. Die intraoperativ gewonnene Exzisionsbiopsie führt zur histologischen Diagnose DSRCT (Mesothelgewebe, teils fibrosiert, teils desmoplastisches Stroma, dissoziiert durch epitheloide Verbände kleiner Zellen, Desmin positiv, EMA positiv). Zur Planung des weiteren Procedere wird der Patient an die Universitätsklinik transferiert. Bildgebend (CT, MRT) findet sich eine ca. 5 cm große, rundliche Raumforderung dorsal der Harnblase mit iliakal und inguinal vergrößerten Lymphknoten (Abb. 2, 5). Gemeinsam mit den Kollegen der Kinderonkologie wird eine neoadjuvante Therapie (6 Zyklen VIDE [Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid]) mit anschließender operativer Sanierung inklusive HIPEC und abschließender, adjuvanter, autologer peripherer Stammzelltransplantation (Präkonditionierung mit Triosulfan, Melphalan) und Strahlentherapie indiziert. Das präoperative Staging zeigt eine Stable-disease-Situation. Der chirurgische Eingriff umfasst eine komplette chirurgische Zytoreduktion mit Tumorektomie, Unterbauchperitonektomie, paraaortaler Lymphknotendissection und HIPEC (Doxorubicin + Cisplatin, 90 Min.). Durch die radikale chirurgische Therapie kann ein CCR-Score 0 erreicht werden. Im postoperativen Verlauf kommt es zu einer konservativ behandelten Chylussekretion aus der intraabdominellen Drainage und einer vorübergehenden Miktionsstörung. Der Patient kann nach 20 Tagen fieber- und entzündungsfrei wieder entlassen werden. Nach einem postoperativen Follow-up von 6 Monaten präsentiert sich der Patient bisher in kompletter Remission.

■ Diskussion

Nach bisher enttäuschenden Ergebnissen konventioneller Therapieversuche stellt die radikale zytoreduktive Chirurgie mit HIPEC einen vielversprechenden Therapieansatz bei der Behandlung des DSRCT dar. Abklärung, Diagnostik und Therapieplanung müssen aufgrund der Komplexität und Seltenheit dieser Pathologie durch ein erfahrenes interdisziplinäres Team von Chirurgen, Onkologen, Strahlentherapeuten, Pathologen und Radiologen erfolgen. Dabei gilt es, die zur Verfügung stehenden Therapiemaßnahmen optimal und individuell in ein multimodales Therapiekonzept zu integrieren. Voraussetzung für einen rationalen Einsatz der HIPEC ist eine radikale zytoreduktive Chirurgie (CCR 0–1). Hierfür ist nicht nur eine umfangreiche Tumorektomie und parietale Peritonektomie notwendig, sondern oft auch eine Multiviszeralresektion verbunden mit entsprechenden Rekonstruktionen. Als HIPEC-Chemotherapeutika haben sich bei dieser Entität trotz bescheidender Datenlage Doxorubicin und Cisplatin etabliert. Der Therapieerfolg muss postoperativ aufgrund des hohen Rezidivrisikos besonders engmaschig bildgebend kontrolliert werden. Während im ersten und dritten Fall (CRS plus HIPEC bei Erstdiagnose) auf Anhieb eine komplette Remission erzielt werden konnte, kam es im zweiten Fallbeispiel (CRS plus HIPEC bei Rezidiv) innerhalb kürzester Zeit zu Rezidiven. Allerdings zeigt sich in diesem Zusammenhang, dass rasches und konsequentes Handeln durch radikale Chirurgie entgegen allgemeinen Vorurteilen und trotz schlechter Prognose durchaus zu einem guten Outcome beitragen kann. Alle 3 Patienten sind zurzeit tumorfrei und weisen eine sehr gute Lebensqualität auf. Auch wenn es sich nur um eine kleine Fallserie handelt, so zeigen die durchaus erfreulichen Ergebnisse, dass die radikale zytoreduktive Chirurgie verbunden mit HIPEC im Rahmen einer multimodalen Therapie ein innovatives und wirksames Therapiekonzept darstellt.

■ Relevanz für die Praxis

Epidemiologie: Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene.

Symptome: Diffuse Bauchschmerzen, Völlegefühl, Obstipation, auch asymptomatische Zufallsbefunde.

Diagnostik: Unspezifische Bildgebung, Biopsie, spezifische histologische, immunhistochemische und zytogenetische Diagnostik (trilineare Markerexpression, Chromosomentranslokation).

Therapie: Multimodale Therapie mit Chemotherapie (z. B. VAIA, VIDE), radikaler zytoreduktiver Chirurgie plus HIPEC (Doxorubicin, Cisplatin); eventuell Strahlentherapie und autologe periphere Stammzelltransplantation.

Prognose: Ohne Therapie infaust, nach multimodaler Therapie bis zu 71 % 3-Jahres-Überleben.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur:

1. Gerald WL, Ladanyi M, de Alava E, et al. Clinical, pathologic, and molecular spectrum of tumors associated with t(11;22)(p13;q12): desmoplastic small round-cell tumor and its variants. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3028–36.
2. Hassan I, Shyyan R, Donohue JH, et al. Intraabdominal desmoplastic small round cell tumors: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer* 2005; 104: 1264–70.
3. Mingo L, Seguel F, Rollán V. Intraabdominal desmoplastic small round cell tumour. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 279–81.
4. Hayes-Jordan A, Anderson PM. The diagnosis and management of desmoplastic small round cell tumor: a review. *Curr Opin Oncol* 2011; 23: 385–9.
5. Ladanyi M, Gerald W. Fusion of the EWS and WT1 genes in the desmoplastic small round cell tumor. *Cancer Res* 1994; 54: 2837–40.
6. Kallianpur AA, Shukla NK, Deo SV, et al. Updates on the multimodality management of desmoplastic small round cell tumor. *J Surg Oncol* 2012; 105: 617–21.
7. Hayes-Jordan A, Green H, Fitzgerald N, et al. Novel treatment for desmoplastic small round cell tumor: hyperthermic intraperitoneal perfusion. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 1000–6.
8. Lal DR, Su WT, Wolden SL, et al. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 251–5.
9. Hayes-Jordan A, Anderson P, Curley S, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for desmoplastic small round cell tumor. *J Pediatr Surg* 2007; 42: E29–E32.

Ass.-Prof. PD Dr. Matthias Zitt

1992–1999 Studium der Humanmedizin, Leopold-Franzens-Universität Innsbruck. 1998–1999 Dissertation an der Klinischen Abteilung für Allgemeine Chirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie, Innsbruck, zur „Therapie des Gallenblasenkarzinoms – Literaturüberblick und Ergebnisse einer retrospektiven Analyse“. 2007 Facharzt für Chirurgie, Oberarzt an der Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Innsbruck. 2009 Habilitation (Das Kolorektale Karzinom – Klinische und molekulare Erkenntnisse in der Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung). 2009 Additiv-facharzt für Visceralchirurgie und Leiter der Spezialsprechstunde für gastrointestinale Tumoren/kolorektale Chirurgie sowie leitende Funktion in der Arbeitsgruppe für gastrointestinale Onkologie/kolorektale Chirurgie an der Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Innsbruck.

Klinische Schwerpunkte: Visceralchirurgie, allgemeine Chirurgie, laparoskopische Chirurgie, Endoskopie

Forschungsschwerpunkte: chirurgische Onkologie des Gastrointestinaltrakts, kolorektales Karzinom (multimodale Therapie, Nachsorge, zirkulierende Tumorzellen/DNA, Neoangiogenese, prädiktive und prognostische Faktoren)



Dr. Alexander Perathoner

1997–2004 Studium der Humanmedizin an der Universität Innsbruck. 2002–2004 Dissertation an der Universitätsklinik für Chirurgie in Innsbruck zur „Tumorimmunologie beim kolorektalen Karzinom: der Einfluss von Indolamin-2,3-dioxygenase auf T-Zell-Infiltration und Lebermetastasierung“. 2004–2010 wissenschaftlicher Mitarbeiter, Ausbildung zum Facharzt für Chirurgie an der Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck. 2003–2009 Mitarbeiter am Tiroler Krebsforschungsinstitut in Innsbruck (Arbeitsgruppe „Stoffwechsel und Bioenergetik von Krebszellen“). 2011 Facharzt für Chirurgie, Universitätsassistent Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck.

Klinische Schwerpunkte: chirurgische Onkologie, gastrointestinale Chirurgie, bariatrische Chirurgie, minimalinvasive Chirurgie

Zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit intraoperativer, intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion als Therapiekonzept bei peritoneal metastasierten Ovarialkarzinomen: Eine Literaturanalyse der vergangenen 10 Jahre

M. Sebek, F. Kober

Kurzfassung: Mehrere Publikationen der vergangenen 10 Jahre wiesen auf günstige Überlebensdaten bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen oder rezidivierenden Ovarialkarzinomen hin, die mit zytoreduktiver Chirurgie in Kombination mit intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion behandelt wurden. Unterschiedliche Patienteneinschlusskriterien, variierende Details der Behandlung, divergierende Begriffsbestimmungen und unterschiedliche Reportsysteme lassen jedoch keine zusammenfassende Konklusion durch eine Metaanalyse zu. So bleibt das CS-HIPEC-Konzept ein erfolgversprechendes Instrumentarium, um die Prognose der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen oder re-

zidivierenden Ovarialkarzinomen zu verbessern, der Beweis der deutlichen Überlegenheit gegenüber den Standardtherapien steht aber noch aus.

Schlüsselwörter: Ovarialkarzinom, zytoreduktive Chirurgie, intraperitoneale Chemotherapie, Überlebensdaten

Abstract: Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion (CS-HIPEC) in Peritoneally Advanced Ovarian Cancer: A Review of the Literature of the Last Decade. During the last decade, several institutions have published their results with cytoreductive surgery and intraperitoneal

hyperthermic chemoperfusion (CS-HIPEC) in locally advanced or recurrent ovarian cancer. Most reports revealed promising survival data. But diversity in inclusion criteria, varying details of therapy, divergent definitions, and report systems did not allow for a meta-analysis to draw a final conclusion. Therefore, CS-HIPEC remains an up-and-coming concept to improve survival in ovarian cancer patients but is still waiting for the final positive proof of superiority to standard treatment. *Interdisz Onkol* 2012; 1 (2): 44–6.

Key words: ovarian cancer, cytoreductive surgery, HIPEC, survival

Seit in den 1990er-Jahren erste Publikationen über diese damals innovative therapeutische Option zur Behandlung einer Peritonealkarzinose unterschiedlichen Ursprungs (Kolon, Appendix, Magen) erschienen sind, wurden zwischenzeitlich mehrere klinische CS-HIPEC-Studien bei peritoneal metastasierten Ovarialkarzinomen mit durchaus beeindruckenden Ergebnissen publiziert (Tab. 1). Und obwohl das CS-HIPEC-Therapiekonzept dem Standardtherapiekonzept (Debulking-Operation plus systemische Chemotherapie) bezüglich der Überlebenszeit überlegen zu sein scheint, bleibt das Konzept umstritten.

Betrachtet man die durchaus beeindruckenden Ergebnisse dieser Studien, so stellt sich unweigerlich die Frage, warum eine offensichtlich sehr effektive Therapie einen so langen Weg zur Akzeptanz benötigt. Die Antwort auf diese Frage findet sich möglicherweise in einer Analyse von Chua et al. aus dem Jahre 2009 [18].

■ Zusammenfassung der Analyse von Chua et al. [19]

Ziel dieses Reviews sollte eine Metaanalyse über den Outcome der Patienten aller bis zum Mai 2009 publizierten CS-HIPEC-Studien sein. Zu diesem Zweck erfolgte primär über MEDLINE, PubMed und EMBASE eine Literatursuche

nach allen englischsprachigen Publikationen zu den Suchkriterien „ovarian cancer“, „intraperitoneal“ und „cytoreductive surgery“. Inkludiert wurden alle Studien mit Patienten im Stadium FIGO III/IV oder mit einem rezidivierenden Ovarialkarzinom. Exkludiert wurden alle Studien mit < 10 Patienten. Ebenso aussortiert wurden pharmakokinetische Phase-I-Studien und Mehrfachpublikationen eines HIPEC-Zentrums (nur aktuellste, jene mit der höchsten Patientenanzahl und/oder dem längsten Follow-up wurden inkludiert). Von den für diesen Review verbliebenen 19 Publikationen entsprachen 4 dem Evidenz-Level II, die restlichen 15 dem Level III („non-randomized comparative studies, observational studies“). Aufgrund der inhomogenen Patientengruppe („CS-HIPEC at the time of primary treatment where optimal cytoreduction is achieved, at the time of interval debulking, as a consolidation therapy following complete pathological response following initial therapy as confirmed by a second look laparotomy, at the time of first recurrence and as salvage therapy“), der Heterogenität der Studien (Zielwerte, Technik, Zytostatika und deren Dosierungen, Temperatur, HIPEC-Dauer, etc.) und des Fehlens eines Kontrollarms in den meisten dieser Studien wurde in diesem Review von einer Metaanalyse Abstand genommen. Bei einer Gesamtzahl von 895 Patienten fanden sich eine Mortalitätsrate zwischen 0 und 10 % und eine Morbiditätsrate (National Cancer Institute, „common toxicity criteria“) von 6–70 % für Grad-1-Komplikationen, 2–50 % für Grad-2-Komplikationen, 0–40 % für Grad-3-Komplikationen und 0–15 % Grad-4-Komplikationen („Common complications include: ileus, anastomotic leakage, bleeding, wound infection, toxicity, pleural effusion, infections, fistula, transient hepatitis and thrombocytopenia“). Die mediane Beobachtungszeit dieser Studien lag zwischen 14 und 64 Monaten, „median disease-free survival“, „median overall survival“

Eingelangt am 13. April 2012; angenommen am 18. April 2012
Aus der Chirurgischen Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, Wien

Korrespondenzadresse: Marion Sebek, Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, A-1150 Wien, Huglgasse 1–3; E-Mail: marion.sebek@gmx.at

Tabelle 1: Klinische Studien zu CS-HIPEC bei peritoneal metastasierten Ovarialkarzinomen.

Jahr	Autor	n	Definition der Patientengruppe	Überleben in Monaten	Überlebensraten
2004	Look et al. [1]	28	(Intraabdominell) Fortgeschritten	45,8 median OS 17,3 median DFS	
2004	Piso et al. [2]	19	Fortgeschritten (8) Rezidiv (11)	33 mittleres OS	5-Jahres-Überleben 15 %
2004	Ryu et al. [3]	57	Fortgeschritten		5-Jahres-Überleben 63,4 % CS-HIPEC vs. 52,8 % KG 53,8 % OIII vs. 33,3 % KG/OIII
2004	Zanon et al. [4]	30	Rezidiv	28,1 median OS 17,1 median DFS	
2005	Reichmann et al. [5]	13	Fortgeschritten	15,4 median DFS	3-Jahres-Überleben 55 % und 11 % DF
2006	Raspagliesi et al. [6]	40	Rezidiv	41,4 mittleres OS 23,9 mittleres DFS	5-Jahres-Überleben 15 %
2006	Rufian et al. [7]	33	Fortgeschritten (19) Rezidiv (14)		5-Jahres-Überleben 37–51 % 63 % rez/R0 vs. 60 % prim/R0
2007	Cotte et al. [8]	81	Rezidiv	28,4 median OS 19,2 median DFS	
2007	Helm et al. [9]	18	Rezidiv	31 median OS 10 median DFS	
2007	Bae et al. [10]	67	Fortgeschritten		3-Jahres-Überleben 56,3 % DF vs. 16,7 % DF in KG 5-Jahres-Überleben 84,6 % Paclitaxel vs. 63 % Carboplatin 5-Jahres-Überleben 16,7 %
2008	Di Giorgio et al. [11]	47	Fortgeschritten (22) Rezidiv (25)	24 median OS, 20 median DFS 30,4 median OS, 27,4 median DFS	
2009	Ceelen et al. [12]	42	Rezidiv, massiv vortherapiert	37 median OS 13 median DFS	5 Jahres-Überleben 41,3 % und 12,5 % DF
2009	Guardiola et al. [13]	47	Fortgeschritten	14,3 DF „median survival“	2-Jahres-Überleben 62,5 % DF
2009	Pavlov et al. [14]	56	Fortgeschritten (31) Rezidiv (25)	Prim 34,1 median OS Rez 40,1 median OS Alle 26,2 median DFS	
2010	Pomel et al. [15]	31	Fortgeschritten/ Rezidiv		2-Jahres-Überleben 67 % und 27 % DF
2010	Roviello et al. [16]	53	Fortgeschritten/ Rezidiv		5-Jahres-Überleben 55 %
2011	Deraco et al. [17]	26	Fortgeschritten/ vorbehandelt	30 median DFS	5-Jahres-Überleben 60,7 % und 15,2 % DF

DFS: disease-free survival; OS: overall survival; rez: Rezidiv; prim: Prium; KG: Kontrollgruppe unter Standardtherapie; OIII: Only Stage III Ovarian Cancer; R0: optimale Zytoreduktion

für alle Patienten und „median overall survival“ für Patienten mit optimaler Zytoreduktion lagen bei 10–57, 22–64 bzw. 29–66 Monaten. Die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten lagen zwischen 35–63 % und 12–66 %.

■ Heterogenität der Studiendaten

Die Mehrheit der bis dato vorliegenden Studien, die zum Teil auch in die Analyse von Chua einfließen, sind Single-Center-Studien, viele davon retrospektiv, mit einer für eine aussagekräftige statistische Evaluierung prognostischer Faktoren (wie z. B. Aszites, Resttumorgroße, Peritoneal Cancer Index) oftmals zu geringen Patientenanzahl. Betrachtet man nur die Bandbreite der erhobenen Zielwerte („mean“, „median overall survival“ oder „disease-free survival“, 2–3- und 5-Jahres-Überlebensraten) sowie die unterschiedlichen Definitionen einer optimalen Zytoreduktion, welche zwischen 0 mm und 1 cm liegen, so macht dies einen Vergleich der Ergebnisse des > 800 Patienten umfassenden Gesamtkollektivs aller CS-

HIPEC-Zentren unmöglich. Patienten wurden in den unterschiedlichen FIGO-Stadien eingeschlossen, die verwendeten Zytostatika und deren Dosierungen variierten ebenso wie die Wahl der intraperitonealen Perfusionsdauer (30–120 Min.) oder der angestrebten Temperatur im Rahmen der HIPEC. Aufgrund dieser Heterogenität erscheint, wie auch Chua schon feststellte, eine Metaanalyse der vorhandenen Studienergebnisse nicht sinnvoll.

Im Vergleich zur Standardtherapie bietet das CS-HIPEC-Konzept einen möglichen Überlebensvorteil [3, 10], ist kostengünstiger als eine Therapie mit intraperitoneal verabreichten monoklonalen Antikörpern [19] und vermeidet die Katheterkomplikation, welche bei sequenzieller, normothermer intraperitonealer Chemoinstillation dazu führt, dass < 50 % der Patienten alle vorgesehenen 6 Zyklen erhalten [20, 21]. Dennoch bleibt auch nach 20 Jahren Erfahrung CS-HIPEC weiterhin ein viel diskutiertes, aus den angeführten Gründen „innovatives“ Therapiekonzept.

■ Relevanz für die Praxis

Eine nochmalige zytoreduktive Chirurgie mit intraoperativer, intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion kann für sorgfältig selektierte Patienten mit peritonealem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms eine erfolversprechende Therapiealternative darstellen. Beim primären, lokal fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist der Beweis eines Vorteils gegenüber der Standardtherapie noch ausständig.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Look M, Chang D, Sugarbaker PH. Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 35–41.
2. Piso P, Dahlke MH, Loss M, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2004; 2: 21.
3. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 325–32.
4. Zanon C, Clara R, Chiappino I, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2004; 28: 1040–5.
5. Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol* 2005; 90: 51–8.
6. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, et al. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: the experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 671–5.
7. Rufián S, Muñoz-Casares FC, Briceño J, et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy with cisplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2009; 9: 14.
14. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, et al. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer – 12-year single center experience. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1186–91.
15. Pomel C, Ferron G, Lorimier G, et al. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. *CHPOVAC study*. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 589–93.
16. Roviello F, Pinto E, Corso G, et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010; 102: 663–70.
17. Deraco M, Kusamura S, Virzi S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: Multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 215–20.
18. Chua TC, Robertson G, Liew W, et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1637–45.
19. Bonastre J, Chevalier J, Elias D, et al. Cost-effectiveness of intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Value Health* 2008; 11: 347–53.
20. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a
8. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for chemoresistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007; 31: 1813–20.
9. Helm CW, Randall-Whitney L, Martin RS 3rd, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 90–6.
10. Bae JH, Lee JM, Ryu KS, et al. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 193–200.
11. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008; 113: 315–25.
12. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Van Belle S, et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2009 [Epub ahead of print].
13. Guardiola E, Delroex D, Heyd B, et al.

phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 27–32.

21. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.

Weiterführende Literatur:

Cotte E, Passot G, Gilly FN, et al. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 31–5.

Moradi BN 3rd, Esquivel J. Learning curve in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2009; 100: 754–63.

Helm CW. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Oncologist* 2009; 14: 683–94.

Königsrainer I, Beckert S, Becker S, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in peritoneal recurrent ovarian cancer: experience and lessons learned. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 1077–81.

Frenel JS, Leux C, Pouplin L, et al. Oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in primary or recurrent epithelial ovarian cancer: A pilot study of 31 patients. *J Surg Oncol* 2011; 103: 10–6.

Fagotti A, Paris I, Grimalizzi F, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 335–40.

Gori J, Castañón R, Toziano M, et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 233–9.

Marion Sebek

Geboren 1974. Seit 2003 Studentin an der Medizinischen Universität Wien, seit 2005 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, Wien. Derzeit Abschluss der Diplomarbeit zum Thema „Intraoperative intraperitoneale hypertherme Chemoperfusion bei lokal fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen – Eine retrospektive Datenanalyse“.



Die Notwendigkeit für ein „Austrian Peritoneal Cancer Network“-Register

D. Öfner

Kurzfassung: Register bilden die Versorgungswirklichkeit ab und stellen einen wichtigen, durch keine andere Form zu ersetzenden Wissensgewinn dar. Diese nicht-interventionellen Studien stehen nicht in Konkurrenz zu kontrolliert-randomisierten Studien, die den Wirksamkeitsnachweis führen, sondern ergänzen diese, indem sie eine hohe, so genannte externe Validität aufweisen. Register müssen aber denselben Qualitätskriterien unterworfen werden, die in klinischen Studien zur Anwendung kommen. Nur so können valide Aussagen zu einer Zielpopulation gemacht werden, die eine deskriptive und explorative Forschungsdimension beinhalten. Besonders bei seltenen Erkrankungen, bei denen kaum klinische kontrollierte Studien vorliegen können, sind Register ein unverzichtbares Instrument der Erkenntnisgewinnung. Das geplante

Register für peritoneale Malignome stellt eine Notwendigkeit dar und wird basierend auf den bisherigen Erfahrungen bereits etablierter Register (HerniaMed, Lebermetastasenregister der AGMT) alle Qualitätskriterien erfüllen.

Schlüsselwörter: medizinische Register, Peritonektomie, HIPEC, peritoneale Malignome

Abstract: Need for an "Austrian Peritoneal Cancer Network" Registry. Registries mirror the reality of patient care and treatment. They are an important tool of knowledge gain that cannot be replaced by any other alternative feature. These non-interventional studies do not compete with controlled randomized trials, which are designed to provide proof of efficiency, but complement them by offering a high external validity. Regis-

tries have to be subjected to the same criteria of quality that are applied to clinical studies. Only on that condition can valid propositions be made regarding a certain target population, which include a descriptive and explorative dimension of research. Registries are an indispensable tool of knowledge gain when it comes to rare diseases, for which hardly any clinically controlled studies are performed. The planned registry for peritoneal malignant tumors is a necessity and will, based on the experiences from already established registries (HerniaMed, registry for liver metastases of the AGMT), fulfill all quality criteria. **Interdisz Onkol 2012; 1 (2): 47–8.**

Key words: medical registry, peritonectomy, HIPEC, peritoneal malignant tumor

■ Begriffsdefinition

Mit dem Begriff Register (aus dem Lateinischen *registrum*) wird meist ein Verzeichnis, wie Geburts- oder Sterberegister, assoziiert. In der Medizin waren bislang Register vor allem ein Instrument der epidemiologischen Forschung. Von den Public-Health-Registern, die ein Präventions- und Screeningprogramm evaluieren, den Versorgungsforschungsregistern [1], den nicht zwingend populationsbasierten klinischen Registern, die Daten von Patienten eines bestimmten Krankenhauses für administrative Zwecke und für das Qualitätsmanagement [2, 3] nützen, den Anwendungsbeobachtungsregistern (Pharmakovigilanzregister), den auf verbindlichen Gesetzen beruhenden Qualitätsregistern, die besonders in Schweden eine längere Tradition haben, sind streng genommen die medizinischen Register [4] zu trennen. Diese stellen eine systematische Datensammlung eines präzise definierten Datensets von Merkmalen einer spezifischen Patientengruppe dar, die ein gemeinsames gesundheitsrelevantes Charakteristikum aufweisen, wobei der Zweck der Datensammlung vordefiniert ist und das Einschlusscharakteristikum meist eine bestimmte Erkrankung darstellt. Trotzdem ist in der Praxis diese Trennung nicht scharf, medizinische Register können mehrere der aufgeführten Umstände erfüllen. So sind in jüngerer Vergangenheit Register für zusätzliche Aufgaben aus dem Bereich der Qualitätssicherung und der Versorgungsforschung interessant geworden.

■ Medizinische Register

Bei Registern handelt es sich um nicht interventionell geführte Studien [5], bei denen der Regelverlauf einer Behandlung nicht angetastet, sondern lediglich beobachtet und registriert wird, was geschieht, und es wird versucht, daraus Schlüsse zu ziehen oder Hypothesen zu formulieren. Sie sind gekennzeichnet [6] durch eine systematische Erfassung von Daten für patientenübergreifende Auswertungen, das Vorhandensein einer definierten Zielpopulation, die vollzählige oder zumindest repräsentative Erfassung der Zielpopulation und der dazu gehörenden Daten mit einer deskriptiven oder explorativen Forschungsdimension für die Beurteilung ihres wissenschaftlichen bzw. gesundheitspolitischen Nutzens. Register bilden daher die Versorgungswirklichkeit ab und stellen eine wichtige, durch keine andere Form zu ersetzende Erkenntnisquelle zu Fragestellungen, zur Qualitätssicherung und zur Praxis der therapeutischen Versorgung dar.

■ Konkurrenz für Studien?

Sie sind geeignet, die Behandlungsrealität auch im Sinne von Über-, Unter- oder Fehlversorgung darzustellen. Nach wie vor stellen kontrolliert-randomisierte Studien (RCT) den Goldstandard des Wirksamkeitsnachweises dar. Ein direkter Wirksamkeitsnachweis ist auch bei sehr aufwendiger statistischer Kontrolle aller gemessenen Einflussfaktoren in einem Register niemals möglich (Problem des „hidden bias“ [7]) und wird der RCT vorbehalten bleiben. Ein Register ist ein ergänzendes Spiegelbild der an spezifischen Fragestellungen orientierten klinischen Studien mit einer selektionierten Studienpopulation. Da klinische Studien in der Regel mittels zahlreicher Ein- und Ausschlusskriterien eine exakt definierte Patientenpopulation einschließen, also eine hohe interne Vali-

Eingelangt am 16. April 2012; angenommen am 18. April 2012

Aus der Universitätsklinik für Chirurgie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Dietmar Öfner-Velano, MSc, FACS, Universitätsklinik für Chirurgie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48; E-Mail: d.oefner@salk.at

dität aufweisen, können die Ergebnisse dieser Prüfungen nur eingeschränkt auf die ärztliche Routinebehandlung übertragen werden, die im Allgemeinen mit Multimorbiden zu tun hat, die häufig von klinischen Studien gerade ausgeschlossen werden. Klinische Studien weisen demzufolge eine relativ geringe externe Validität im Sinne der Übertragbarkeit bzw. Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf, die aber durch Register wiederum gewährleistet werden kann. Aus diesem Betrachtungswinkel stehen demnach Register und Studie nicht in Konkurrenz zueinander, sondern ergänzen sich.

■ Rechtliche Grundlagen

Basierend auf in der Gesetzgebung verankerten Dokumenten und Richtlinien (Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice, Oviedo-Konvention) liegt es in der Verantwortung der Ethikkommissionen, die Rechte und Integrität der Versuchspersonen in der Forschung zu schützen sowie die Integrität und Transparenz der Forschung zu wahren. In Österreich müssen seit einer Verordnung, die 2010 in Kraft getreten ist, nicht-interventionelle Studien behördlich gemeldet werden und es muss eine Überprüfung des Forschungsvorhabens durch eine Ethikkommission erfolgen. Gerade bei klinischen Studien, die eine Beobachtung über einen längeren Zeitraum zum Inhalt haben, sind die Daten der Patienten pseudo-anonymisiert (indirekter Personenbezug). Das heißt, die kodierten Daten des Registers können im jeweiligen einbringenden Studienzentrum einem bestimmten Patienten zum Zweck der Vervollständigung und Erweiterung der Daten zugeordnet werden. Damit hat der Patient das Recht der Ablehnung, an einem Register teilzunehmen, was zwingend einer Einwilligungserklärung gleichkommt, die vom Patienten einzuholen ist.

■ Qualitätskriterien

Register können Aufgaben der Qualitätssicherung erfüllen, andererseits muss die Qualität der Register selbst, respektive deren Planung, Durchführung und Auswertung, im Mittelpunkt des Interesses stehen. Diesbezügliche Kriterien sind mindestens durch die Vollständigkeit, Vollständigkeit, Richtigkeit der Dateneinträge (Monitoring und Audit, Plausibilität), aber auch Richtigkeit der Berichterstattung und der Interpretation (adäquate statistische Auswertung) definiert. Damit muss gefordert werden, dass einem Register die Qualitätskontrollen einer klinischen Studie auferlegt werden. Damit spielt auch bei Registern die Finanzierbarkeit eine Rolle; diese muss bereits bei der Planung mit einberechnet werden. Jegliche Abweichungen von diesem Konzept, und leider erfüllen sehr wenige Register in Österreich diese Forderungen der Qualitätskontrolle, führen zu unbrauchbaren Ergebnissen. Richtig durchgeführt sind Register aber für eine definierte Zielpopulation repräsentativ, erlauben die separate Beurteilung von Verlaufs- und Generationseffekten auf individueller Datenbasis, was einen der Vorteile der Register darstellt und überhaupt erst Längsschnittuntersuchungen ermöglicht. Kurzfristige Aussagen zum aktuellen Stand der Versorgungspraxis sind machbar. Fragen nach der Häufigkeit einer Erkrankung (Inzidenzregister) und der Behandlungsbedürftigkeit können genauso beantwortet werden wie das Verhalten in Bezug auf Alter, Geschlecht, soziale Schicht, Erkrankung und

Komorbidität. Damit kann die Behandlungsqualität mit dem Stand des medizinischen Wissens und nationalen bzw. internationalen Leitlinien verglichen werden.

■ „Orphan diseases“ als ideales Anwendungsgebiet

Register spielen bei seltenen Erkrankungen, so genannten „orphan diseases“, bei der Erkenntnisgewinnung eine große Rolle. Hier sind Ergebnisse aus RCT aufgrund der geringen Fallzahlen praktisch nicht zu erwarten und Erkenntnisse über Wirksamkeit, Machbarkeit und Effizienz fußen auf retrospektiven Untersuchungen von meist einzelnen Zentren. Bei der Behandlung primärer und sekundärer peritonealer Malignome ist dies der Fall. In der Zwischenzeit sind mehrere retrospektive Studien einzelner Zentren, die die Effektivität und Effizienz der Peritonektomie meist mit intraoperativer hyperthermer Chemotherapie belegen, publiziert (siehe weitere Beiträge in dieser Ausgabe). In Österreich erwartet man sich jährlich 250 Patienten, bei denen diese Therapieschemata angewendet werden sollten. Derzeit sind nur an wenigen Kliniken die Voraussetzungen für diese aufwendige Operationsmethode gewährleistet. Es macht daher Sinn, die Daten dieser Patienten in einem gemeinsamen Register zu führen. Das Register wird die beschriebenen Grundvoraussetzungen der Qualität erfüllen, da es auf die Erfahrung bereits etablierter Register (HerniaMed und Lebermetastasenregister der AGMT) zurückgreifen kann.

■ Relevanz für die Praxis

Register, nicht interventionelle Studien, bilden die Versorgungswirklichkeit ab und sind, durchgeführt mit denselben Qualitätskriterien, die auch für klinische Studien gelten, eine wertvolle und unverzichtbare Ergänzung zu diesen. Gerade dort, wo aufgrund der geringen Fallzahlen kontrolliert-randomisierte Studien, die alleine den Wirksamkeitsnachweis führen, fehlen, sind Register besonders wichtig. Bei der interdisziplinären Therapie der peritonealen Malignome ist dies der Fall und es wird daher basierend auf positiven Erfahrungen und entsprechenden Qualitätskriterien ein gemeinsames österreichweites Register erstellt werden.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Müller D, Augustin M, Banik N, et al. Memorandum Register für die Versorgungsforschung. Gesundheitswesen 2010; 72: 824–39.
2. Altmann U, Katalinic A, Altendorf-Hofmann A. Klinische und epidemiologische Krebsregister in Deutschland. Forum DKG 2007; 24: 19–22.
3. DosSantos Silva I. Cancer epidemiology: principles and methods. IARC, Lyon, 1999.
4. Arts DG, De Keizer NF, Scheffer GJ. Defining and improving data quality in medical

registries: a literature review, case study, and generic framework. J Am Med Inform Assoc 2002; 9: 600–11.

5. Vach W. Klinische Register – Möglichkeiten und Perspektiven. 2010. <http://www.gmds2010.de/cms/wordpress/wp-content/uploads/fohlen/ws9-vach.pdf> [gesehen 05.09.2011].
6. Florey CDV, Last JM, Anderson JB. A dictionary of epidemiology. Oxford University Press, Oxford, 2001.
7. <http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>.

ACO-ASSO-PeritonealCancerNetwork: Von der Idee zum Konzept, vom Konzept zur Wirklichkeit



F. Kober

Die wissenschaftlich erhobenen Daten, wie in dieser Ausgabe der Interdisziplinären Onkologie gezeigt, sprechen dafür, dass Patienten mit peritonealen Neoplasmen von einem multimodalen Therapiekonzept, welches zytoreduktive Chirurgie, intraoperative, intraperitoneale hypertherme Chemoperfusion (HIPEC), frühe postoperative intraperitoneale Chemoinstillation (EPIC) und systemische Chemoimmunotherapie einschließt, deutlich profitieren können. Bei geringer Tumorlast sind anscheinend Heilungen möglich.

Auf der anderen Seite steht eine nicht zu negierende Mortalität und Morbidität. Beide konnten zwar im Laufe der Jahre halbiert werden, aber die Lernkurve ist flach und nimmt Jahre in Anspruch. Zudem ist sie teamassoziiert und nicht nur von einer Person geprägt.

Das ACO-ASSO-PeritonealCancerNetwork versucht, diese Schere zu schließen, und bietet 3 Möglichkeiten der Kooperation:

■ Einschleusen von Patienten in ein qualitätskontrolliertes standardisiertes Therapiekonzept

Entsprechend den zurzeit geltenden Selektionskriterien werden Patienten an der primär behandelnden Abteilung bzw. im lokalen Tumor-Board für die Therapie als geeignet erachtet.

Bislang konnten die Patienten an das Zentrum Peritonealkarzinose der Chirurgischen Abteilung des Kaiserin-Elisabeth-Spitals in Wien oder an die Chirurgische Universitätsklinik Innsbruck zur Operation und Therapie überwiesen werden. In Zukunft wird es 2 weitere Ansprechstellen geben: die Chirurgische Abteilung des Landeskrankenhauses Salzburg und die Universitätsklinik für Chirurgie der Medizinischen Universität Wien.

Weiterhin ist die Teilnahme eines behandelnden Arztes an der Operation erwünscht.

Die weiteren Kontrollen und Therapien erfolgen in enger Kooperation mit dem operierenden Zentrum, das geplante Register stellt dabei eine deutliche Verbesserung der Datenerhebung dar.

Zurzeit nützen in Ostösterreich viele onkologisch-chirurgische Abteilungen diese Möglichkeit, weiters 5 gynäkologische und 9 onkologische Abteilungen.

■ „Vor-Ort-Operation“

Durch die Bereitstellung eines Leasinggerätes zur hyperthermen Chemoperfusion durch die Fa. Limbeck kann in Österreich nun auch vor Ort (also am Heimatkrankenhaus des Patienten) die Operation und Therapie geplant werden.

Voraussetzungen sind:

- Entsprechende Strukturkomponenten wie Operationssaalnutzung bis zu 12 Stunden, gesichertes Intensivbett auf einer Beatmungsposition, Zubereitung von zytostatischen Lösungen im Krankenhaus und präoperative Versorgung des Patienten mit Ureterkathetern.
- Erlaubnis der Abteilungsleitung und der ärztlichen Direktion zur Bildung eines interinstitutionellen ärztlichen OP-Teams (Zentrum und Krankenhaus vor Ort).
- Zusage der Kostenübernahme der Verwaltungsdirektion/Abteilung Finanzen für das einmalige Anmieten des Therapiegerätes (notwendige Einmalprodukte sind inkludiert).
- Integration in das ACO-ASSO-PCN in Form eines vor Ort verantwortlichen Arztes.
- Dokumentation des Krankheitsverlaufes im Rahmen des ACO-ASSO-PCN.

■ Aufbau eines Therapiezentrums im Rahmen des ACO-ASSO-PeritonealCancerNetwork

In Österreich scheint unter den gegebenen Rahmenbedingungen – auch bei Schwerpunktbildung im Bereich der Karzinosetherapie – eine Zahl von 40–50 zu behandelnden Patienten pro Jahr und Zentrum das Limit zu sein. Auch bei sehr strenger Indikationsstellung sind daher mehrere Abteilungen gefragt, die sich diesem Schwerpunkt widmen. Mit den nun gegebenen Möglichkeiten im Landeskrankenhaus Salzburg und an der Medizinischen Universität Wien wurde hier ein wesentlicher Schritt gesetzt.

Die eigenen und die international gemachten Erfahrungen zeigen, dass zur Vermeidung von hohen anfänglichen Komplikationsraten und zum raschen Erreichen einer hohen The-

rapiequalität die enge und kontinuierliche Kooperation von erfahrenen mit lernenden Zentren notwendig ist.

Die Bildung eines interdisziplinären Behandlungsteams, die Vernetzung mit kooperierenden Abteilungen und die notwendigen Weiter- und Fortbildungsmaßnahmen sind zusätzliche

Aufgaben, die im Rahmen des ACO-ASSO-PCN einfacher gestaltet werden können.

Die interdisziplinäre und interinstitutionelle Struktur der ACO-ASSO macht sie zu einer idealen Plattform für die geplanten Kooperationen im Rahmen des ACO-ASSO-PCN.

Bei Interesse an einem der oben genannten Programme wenden Sie sich bitte an eine der folgenden Adressen:

- Dr. Friedrich Kober, Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, A-1150 Wien, Huglgasse 1–3, Tel: +43/1/98104-4101; bzw. ab 01.01.2013: Zentrum Peritonealkarzinose, I. Chirurgische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung, A-1030 Wien, Juchgasse 25; E-Mail: friedrich.kober@wienkav.at
- PD Dr. Matthias Zitt, Chirurgische Universitätsklinik Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: matthias.zitt@i-med.ac.at
- Univ.-Prof. Dr. Dietmar Öfner-Velano, Universitätsklinik für Chirurgie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48; E-Mail: d.oefner@salk.at
- Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Bachleitner-Hofmann, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: thomas.bachleitner-hofmann@meduniwien.ac.at
- Dr. Claudia Koppitsch, Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, A-1150 Wien, Huglgasse 1–3, Tel: +43/1/98104-4101; bzw. ab 01.01.2013: Zentrum Peritonealkarzinose, I. Chirurgische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung, A-1030 Wien, Juchgasse 25; E-Mail: claudia.koppitsch@wienkav.at
- ACO-ASSO-Sekretariat: A-9020 Klagenfurt am Wörthersee, St.-Veiter-Straße 34/3, Tel: +43/463/501686; Fax: +43/463/501696; E-Mail: office@aco-asso.at

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Friedrich Kober

*Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital
A-1150 Wien, Huglgasse 1–3, E-Mail: friedrich.kober@wienkav.at*

Betreuung von Patienten mit Peritonealkarzinose aus anderer Sicht

B. Harrer

Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, Wien

Brigitte Harrer ist seit Jahren als diplomierte Krankenschwester mit absolviertem Sonderausbildungskurs „Onkologie“ Mitarbeiterin am Zentrum Peritonealkarzinose des Kaiserin-Elisabeth-Spitals. Sie sollte auf dem ersten Symposium der Arbeitsgruppe ihre Erfahrungen mitteilen, ihr Vortrag fiel jedoch dem engen zeitlichen Rahmen zum Opfer. Hier soll er kurz zusammengefasst nachgeholt werden.

Ich bin Diplomkrankenschwester, arbeite seit 17 Jahren auf einer chirurgischen Station im Kaiserin-Elisabeth-Spital und habe in dieser Zeit viele Patienten mit dem Krankheitsbild Peritonealkarzinose betreut. Ich möchte gerne über meine Erfahrungen berichten, weniger was die chirurgische Fachpflege betrifft, sondern vielmehr auf das emotionale Umfeld eingehen.

Patienten kommen in unterschiedlichen Krankheitsstadien und daraus ergeben sich auch postoperativ unterschiedliche Ergebnisse. Sie bringen ihre persönlichen Geschichten, ihre Erwartungen sowie eine unterschiedliche Motivation zur Therapieentscheidung mit. Schon alleine die Diagnose Krebs löst bei allen vorerst einen Schock aus und sie müssen diesen in unterschiedlichster Weise bewältigen. Eine Peritonealkarzinose, ob primär oder als Metastasierung, ist noch viel komplexer und für die Patienten noch schwieriger zu begreifen und vorstellbar, dies trotz ausführlicher und wiederholter ärztlicher Aufklärungsgespräche.

Ich habe manchmal das Gefühl, dass im Kopf der Betroffenen hängenbleibt: „Der Chirurg wird alles wegschneiden und dann kommt noch ein bisschen Chemo und am Ende steht das Gesundwerden“. Nach der Operation äußern dann diese Patienten oftmals: „Wenn ich gewusst hätte, was auf mich zukommt, hätte ich mich anders entschieden.“

Dies ist dann oft der Zeitpunkt, an dem es auch innerhalb des Teams zu Diskussionen kommt: Wurde der Patient ausreichend aufgeklärt? Macht dieser umfangreiche und belastende Eingriff überhaupt Sinn, wenn nicht am Ende die sichere Heilung steht? Und häufig wird darüber nachgedacht, ob man selbst so einem Eingriff zustimmen würde.

Andererseits lerne ich auch Patienten kennen, die mehrfach vorthorapiert sind (operativ und konservativ) und immer wieder ein peritoneales Rezidiv erleben.

Sie sind sich bewusst, dass sie diese Krankheit nicht überleben werden, trotzdem sehen sie in einer neuerlichen Operation mit HIPEC und EPIC eine Chance, ihre Lebenserwartung noch einmal zu verbessern. In solchen Fällen gibt es dann oft die Diskussion, ob es sinnvoll ist, die wenige Zeit, die einem vielleicht noch bleibt, teilweise im Krankenhaus zu verbringen,

vielleicht beeinträchtigt durch eine verschlechterte Lebensqualität aufgrund von Komplikationen.

Als ich auf der Station zu arbeiten begann, war ich frisch diplomiert und die Therapieform „zytoreduktive Chirurgie plus intraperitoneale hypertherme Chemoperfusion“ war auch noch nicht so lange auf der Station etabliert.

Die Betreuung dieser Patienten war für mich damals sehr aufregend und mystisch: Allein die vielen Drainagen, die nach einem bestimmten Schema entfernt wurden, und deren sinnvolles Platzieren am Bett alleine schon den Stresslevel steigerte. Dann die Überwachung der Harnausscheidung, denn das verabreichte Zytostatikum war ja potenziell nephrotoxisch, die Beobachtung der Vitalparameter, die Kontrolle der Verbände und die Dokumentation des gesamten Procederes. Dazu kamen dann noch Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und der Chirurg berichtete, wie viel er wo reseziieren konnte. Ich dachte mir nur mehr: „Die armen Patienten! Und die werden nicht einmal gesund!“ Denn so frisch in der Krankenpflege hat man auch ein ausgeprägtes Erfolgsdenken. Wenn der Patient schon so viel über sich ergehen lässt, muss ja am Ende etwas Positives stehen und da kann doch nicht in medianen Überlebenszeiten von Monaten oder 2- bzw. 3-Jahres-Überlebensraten von 40 % gesprochen werden. Und ich war mit meinen Gedanken nicht alleine, wie mir meine Kollegen bestätigten.

Heute weiß ich: Die Betreuung onkologischer Patienten, ob im operativen oder konservativen Bereich, benötigt weit mehr als das Basiswissen aus der Krankenpflegeschule.

Durch Gespräche untereinander wurde uns bewusst, dass wir uns viel mehr mit der Psyche der Patienten auseinandersetzen mussten. Ein ständiger Austausch zwischen Ärzten und Pflegepersonal, in dem jeder seine Fragen, Gedanken, Zweifel und Gefühle äußern konnte, war für unser Vorhaben äußerst hilfreich. Dadurch konnten wir uns im Team weiter entwickeln und Ängste beseitigen, die Überwachungstätigkeiten wurden zur Routine und für Patientengespräche wurde mehr Raum geschaffen. Wir lernten, Patienten zu verstehen, wir konnten sie plötzlich begleiten und nicht nur bemitleiden.

Wir versuchten auch zu ergründen, warum einige Patienten nicht ausreichend aufgeklärt wirkten. Manche befanden sich

gerade in einer schweren Verdrängungsphase und wollten deshalb manche Dinge ganz einfach nicht hören. Manche zeigten eine typische Persönlichkeitsstruktur (die es nach Meinung der Psychoonkologen nicht gibt): Alles war wichtiger, die Familie, das Umfeld, die Firma, nur sie selbst waren überraschend unwichtig. Und daher hörten sie bei allen Dingen, die sie selbst betrafen, auch nur halb zu.

Durch das Erkennen dieser Zusammenhänge hat sich die Qualität der Patientenbetreuung für mich erheblich gesteigert. Mir wurde bewusst, dass jeder Mensch Lebensqualität individuell definiert. In welchem Lebensabschnitt man auch immer steht und in dem man von einer schweren Erkrankung ereilt

wird – es ist legitim, Ziele zu haben und jede Mühe auf sich zu nehmen, um Lebenszeit zu gewinnen.

Ich habe sehr viele Patienten erlebt, die von dieser Therapieform absolut profitiert haben und würde mich selbst als Patient, wenn auch am Anfang infrage gestellt, heute dafür entscheiden.

Korrespondenzadresse:

DGKS Brigitte Harrer

Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital

A-1150 Wien, Huglgasse 1–3

E-Mail: brigitte.harrer@wienkav.at

Manual der Chirurgischen Krebstherapie

Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
(Austrian Society of Surgical Oncology – ACO-ASSO)

4., vollständig überarbeitete Auflage 2011

ISBN 978-3-901299-60-5, 356 Seiten, broschürt, Format A4

95,- EUR (zuzüglich Porto)

Die ACO-ASSO möchte mit dieser 4., inhaltlich komplett überarbeiteten Auflage des Manuals ein attraktives Nachschlagewerk für chirurgisch-onkologische Therapien basierend auf modernstem Wissensstand bereitstellen und auf diese Weise zur bestmöglichen Behandlung von Krebspatienten beitragen. Dem ursprünglichen Gedanken, operative Standards und Wissensstand der chirurgischen Krebstherapie zu vermitteln, wird auch in der neuen Ausgabe des ACO-ASSO-Manuals Rechnung getragen. Das Manual als Druckwerk ist trotz elektronischer Medien außerordentlich beliebt und verbreitet in Österreich und seinen Nachbarländern, sodass wir uns freuen, ein auch vom Layout den modernen Anforderungen entsprechendes Werk vorlegen zu können. Da ein Druckwerk in seiner dauerhaften Aktualität limitiert ist und die konzeptionellen und therapeutischen Entwicklungen bei manchen Entitäten rasant sind werden, um einen hohen Aktualitätsgrad zu gewährleisten, die Beiträge regelmäßig upgedatet und den Mitgliedern der ACO-ASSO in der jeweils neuesten Version auf der Homepage der Gesellschaft (<http://www.aco-asso.at>) zur Verfügung gestellt.



Bestellformular

Ja, ich bestelle Stück ACO-ASSO Manual der Chirurgischen Krebstherapie, 4. Aufl., zum Stückpreis von 95,- EUR (zuzüglich 5,- EUR Porto innerhalb Österreichs, bzw. 18,- EUR für EU-Länder)

Name:

Lieferanschrift (Land/PLZ/Ort, Straße/Nummer/Tür):

.....

Telefon: E-Mail:

Rechnungsanschrift (falls von Lieferanschrift abweichend):

.....

(Datum)

(Unterschrift)

 **Bitte per Fax senden an ++43/(0)436/501696**

Symposiumsberichte

■ Dialog I. Überlegungen zu Diagnose und Therapie von peritonealen Neoplasmen – Basics

C. Koppitsch (Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, Wien)

Unter dem Titel „Dialog I. Überlegungen zu Diagnose und Therapie von peritonealen Neoplasmen – Basics“ wurde in dem geschichtsträchtigen Weinort Jedenspeigen (Schlacht zwischen Rudolf von Habsburg und Ottokar von Böhmen 1278) am 7. Dezember 2011 neuerlich Geschichte geschrieben. Die jüngste Arbeitsgruppe der ACO-ASSO gestaltete in dem neu errichteten, in der Kellergasse gelegenen Veranstaltungsraum der Familie Weinbau Müllner ihr erstes Symposium. Den wunderschönen Ausblick in den Weingarten genossen 23 Teilnehmer mit zum Teil recht weitem und schwierigem Anfahrtsweg aus Klagenfurt, Leoben und Salzburg (um nur die weitesten Wege zu nennen). Unter der Leitung von F. Kober und T. Bachleitner wurden nicht nur die chirurgischen Aspekte der zytoreduktiven Chirurgie und intraperitonealen hyperthermen Chemoperfusion (Bachleitner, Karik, Kober, Koppitsch) dargestellt und diskutiert. E. Reiter sprach über die Pathologie peritonealer Neoplasmen und I. Kührer übernahm als internistische Onkologin die undankbare Aufgabe, den Stellenwert systemischer Therapieansätze zu evaluieren. Den derzeitigen Stand in der Therapie fortgeschrittener Ovarialkarzinome vermittelte V. Seebacher. Das ACO-ASSO-PeritonealCancerNetwork wurde noch einmal vorgestellt und die Notwendigkeit eines monitierten österreichweiten Registers im Rahmen des Netzwerks bekräftigt.

Bei der anschließenden Weinverkostung konnte Vieles noch einmal im Plauderton besprochen werden.

Der Dialog II mit besonderer Berücksichtigung der diagnostischen Problematik und des perioperativen Managements ist bereits in Planung.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Claudia Koppitsch
Zentrum Peritonealkarzinose
Chirurgische Abteilung
Kaiserin-Elisabeth-Spital
A-1150 Wien
Huglgasse 1–3
E-Mail: claudia.koppitsch@wienkav.at*



■ La chirurgia oncologica avanzata – 23. März 2012, Sala Ajace, Palazzo d'Aronco, Udine

F. Kober (Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, Wien)

Im historischen Zentrum von Udine wurde in der Sala Ajace, welche über die Loggia del Lionello aus dem 15. Jahrhundert erreichbar war, das von D. De Anna geleitete Tagessymposium veranstaltet. Die Università degli studi di Udine versucht unter der Leitung von E. Pasqual eine dem ACO-ASSO-PeritonealCancerNetwork ähnliche Struktur im Umfeld Udines aufzubauen. Die Basis dafür bietet die bestehende „Gruppo Regionale Integrazione Trattamenti Oncologici“ (GRITO). Das Symposium begann mit einer „Lectio magistralis“ von D. d'Amico, emeritierter Professor der Universität Padua, über die Chirurgie lokal fortgeschrittener Leber- und Gallengangstumoren. Der zweite Teil beschäftigte sich mit peritonealen Neoplasmen. P. P. Cagol, der die erste zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit einer hyperthermen Chemoperfusion in Udine durchführte, referierte über die Pathophysiologie des Peritoneums und über Indikationen zur chirurgischen Therapie peritonealer Neoplasmen. Anschließend trug G. Fasola die internistisch-onkologischen Gesichtspunkte vor. Im Namen unseres Zentrums Peritonealkarzinose und im Namen der Arbeitsgruppe der ACO-ASSO berichtete ich über unsere gewonnene Erfahrung wie auch das zunehmend immer besser funktionierende Netzwerk. E. Pasqual referierte anschließend über die eigenen Erfahrungen an ca. 60 Patienten in Udine. Es wurde vorgeschlagen, eine gemeinsame Diskussionsrunde mit Symposiums- bzw. Seminarcharakter zumindest alle 2 Jahre durchzuführen.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Friedrich Kober
Zentrum Peritonealkarzinose
Chirurgische Abteilung
Kaiserin-Elisabeth-Spital
A-1150 Wien
Huglgasse 1–3
E-Mail: friedrich.kober@wienkav.at*



Georg-Stumpf-Stipendium für Krebsforschung der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO)

Einreichfrist: 30. Juni 2012

Die Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie vergibt im Jahr 2012 wieder das Georg-Stumpf-Stipendium für Krebsforschung. Das Stipendium ist mit € 10.000,- dotiert und wird im Rahmen der Jahrestagung der Gesellschaft überreicht. Gefördert werden hochqualifizierte Nachwuchskräfte, die sich bereits durch eine mehrjährige selbständige Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der chirurgischen Onkologie ausgewiesen haben. Die Mitgliedschaft in der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie ist Voraussetzung.

Förderungsansuchen sind bis 30. Juni 2012 schriftlich an das Sekretariat der ACO-ASSO zu richten:

ACO-ASSO-Sekretariat
A-9020 Klagenfurt
St.-Veiter-Straße 34/3

Laufzeit

Das Stipendium wird für ein Projekt einmalig vergeben. Es wird erwartet, dass der Bewerber das Forschungsvorhaben im Rahmen der Schlussveranstaltung der jeweiligen Jahrestagung mit wenigen Folien vorstellt, erste Ergebnisse nach einem Jahr präsentiert und nach Abschluss einen schriftlichen Bericht über das Projekt verfasst, der im offiziellen Organ der Gesellschaft publiziert wird.

Formalitäten

Anträge sind bis spätestens 30. Juni 2012 an die Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie zu richten. Dem formlosen Antrag sind in 3-facher Ausfertigung folgende Unterlagen in vorgegebener Reihenfolge beizulegen:

1. Lebenslauf
2. Beschreibung der bisherigen wissenschaftlichen Tätigkeit einschließlich der Ausbildung
3. Liste der bisherigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen
4. Detaillierter Projektplan mit Kostenaufstellung
5. Schriftliche Bestätigung des Abteilungsvorstands, aus dem hervorgeht, dass die für eine erfolgreiche Durchführung des Forschungsvorhabens erforderlichen Arbeitsmöglichkeiten bestehen
6. Angabe von 2 Referenzen (keine Befürwortungen, nur Namen von Wissenschaftlern, die zur Ausbildung und wissenschaftlichen Tätigkeit des Antragstellers Stellung nehmen können)
7. Angaben zur Dauer des Forschungsvorhabens und zum Zeitraum, für den das Stipendium erbeten wird
8. Erklärung, ob Zuwendungen von dritter Seite zur Verfügung stehen oder beantragt worden sind

Die offizielle Verleihung des Georg-Stumpf-Stipendiums für Krebsforschung 2012 findet im Rahmen der 29. Jahrestagung der ACO-ASSO vom 4.–6. Oktober 2012 in St. Wolfgang statt.

Univ.-Prof. Dr. Hubert Hauser
President Elect der ACO-ASSO

Prim. Univ.-Prof. Dr. Jörg Tschmelitsch
Kassier

Impressum

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler
Univ.-Klinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
daniela.kandioler@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/acoasso

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

Druck: Demczuk Fairdrucker
Ges.m.b.H.,
3002 Purkersdorf,
Wintergasse 52

Erscheinungsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

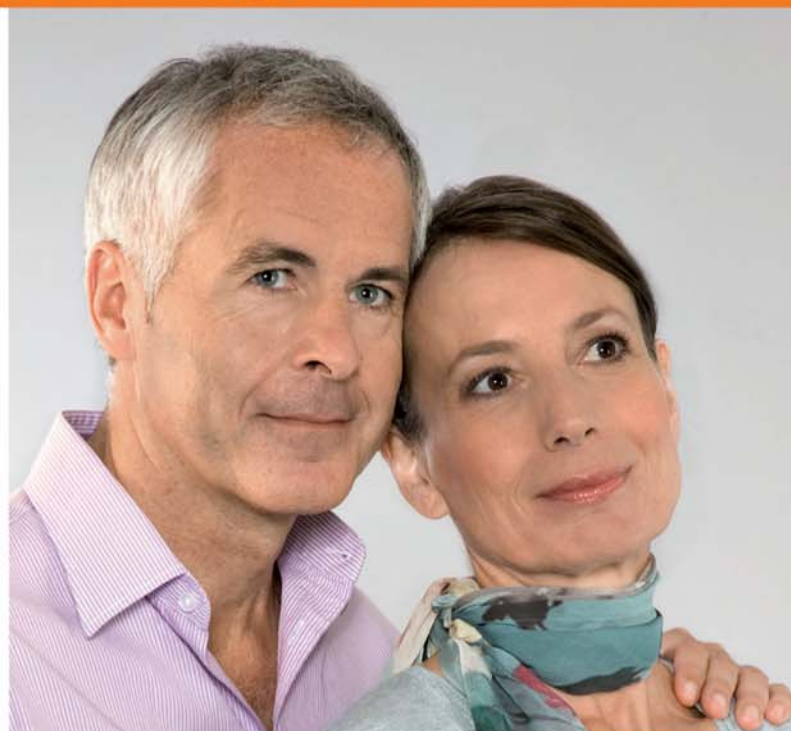
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgeforderte eingesandte Manuskripte.

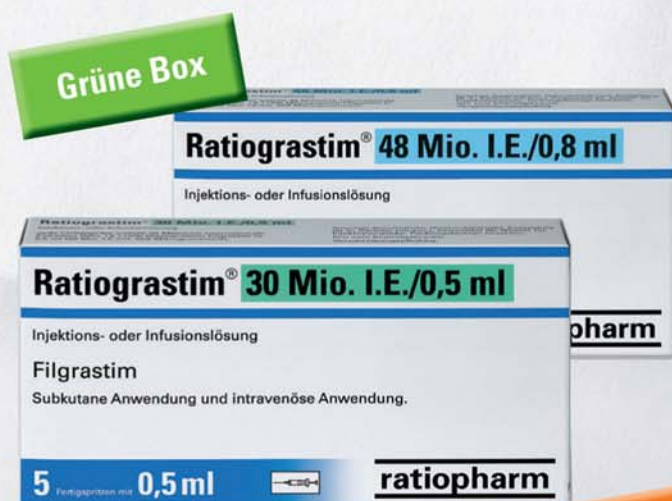
Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

2 ratiopharm Biologicals



Ratiograstim®

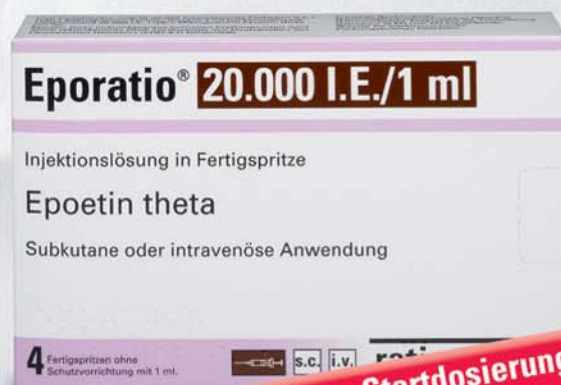
Das Filgrastim von ratiopharm.



kostengünstig
effizient
gleichwertig*

Eporatio®

Das Epoetin von ratiopharm.



Neue Startdosierung:
20.000 I.E./1x Woche*

*) Weitere Informationen über Studiendaten, Substanz zu Ratiograstim® unter: European Medicines Agency (EMA); European Public Assessment Report (EPAR) for Ratiograstim® (H-C-825). Referenzprodukt = Neupogen®; Ratiograstim® wurde in den Zulassungsstudien gegen Neupogen verglichen. Weitere Informationen über Studiendaten, Substanz zu Eporatio® unter: European Medicines Agency (EMA); European Public Assessment Report (EPAR) for Eporatio® (H-C-1033). Referenzprodukt = NeoRecormon®; NeoRecormon® 30.000 I.E. versus 20.000 I.E. mit Eporatio® – Dosierungen laut Fachinformation, in den Phase III-Studien wurde Eporatio® mit NeoRecormon® verglichen (XM01-21; XM01-22; XM01-23). Fachkurzinformation siehe Seite 16.

TEVA

ratiopharm

Cephalon

29. Jahrestagung ACO ASSO 2012

4. - 6. Oktober

NET

Neuroendokrine Tumore

Klassifikation

Diagnostik

Chirurgische Therapie

Adjuvante Therapie

Nachsorge

KONGRESSPRÄSIDENT

Univ.-Prof. Dr. Christian Scheuba

KONGRESSSEKRETÄR

Univ.-Prof. Dr. Bruno Niederle

TAGUNGsort

Kongresshaus „Michael Pacher“
Michael Pacher Straße 183
A-5360 Sankt Wolfgang

www.aco-asso.at/jahrestagung2012

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology



FACHAUSSTELLUNG

Medizinische Ausstellungs- und
Werbe-gesellschaft
Iris Bobal
e-mail: maw@media.co.at

ORGANISATION

Wiener Medizinische Akademie
Mag. Birgit Kamolz
e-mail: aco-asso2012@medacad.org