

KRANKENHAUS HAMMELBURG

ABTEILUNG ONKOLOGISCHE CHIRURGIE

ZENTRUM FÜR PERITONEALKARZINOSE – BEHANDLUNG

OFENTHALERWEG 20, 97762 HAMMELBURG

MULTIMODALES THERAPIEKONZEPT ZUR BEHANDLUNG DER PERITONEALKARZINOSE

DR. HERWART MÜLLER, FACS

BASISDATEN

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 20.000 Menschen an einem tumorösen Befall des Bauchfells, Peritonealkarzinose genannt. Colorektale Karzinome, das Magenkarzinom, Dünndarm – Malignome und das Ovarialkarzinom stellen dabei in den meisten Fällen den Ursprungsort einer solchen Tumorausbreitung dar. Außer diesen eher häufigen Tumorarten existieren noch weitere, eher selten auftretende Tumorentitäten wie das Pseudomyxoma peritonei oder das peritoneale Mesotheliom, die zu einem peritonealen Tumorbefall führen.

Die meisten Patienten mit einem peritonealen Befall sterben innerhalb von 6 Monaten. In einer multizentrischen, prospektiven Untersuchung an 370 Patienten mit Peritonealkarzinose nicht-gynäkologischer Primärtumore betrug die mediane Überlebenszeit 3,1 Monate für das Gesamtklientel (6). Auch für die Untergruppen des Magenkarzinoms (3,1 Mon.), das colorektale Karzinom (5,2 Mon.), das Pankreaskarzinom (1,5 Mon.) und den unbekannten Primärtumor CUP (1,5 Mon.) waren die medianen Überlebenszeiten extrem kurz (30). Diese Daten belegen die Ineffizienz bisher verwendeter Therapiemaßnahmen wie systemische Chemotherapie, „Supportive Care“ oder Bestrahlung.

Pathophysiologisch betrachtet entsteht eine peritoneale Metastasierung durch Auswanderung und Anwachsen von Tumorzellen auf dem Bauchfell. Eine solche Aussaat kann entweder durch Serosa-Infiltration bei abdominalen Tumoren, lymphatische oder hämatogene Tumorzellauswanderung oder direkte Manipulation zum Beispiel während der Operation entstehen (13).

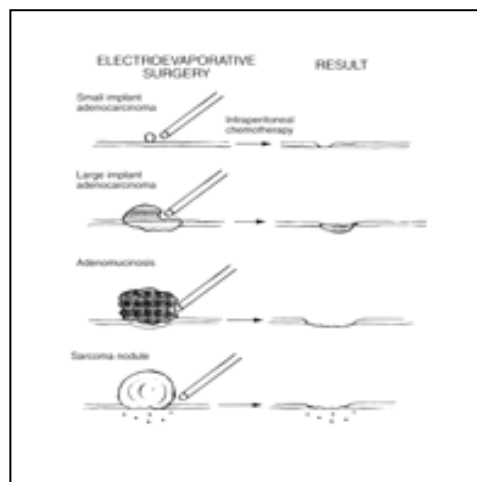
In den letzten 10 Jahren häufen sich zunehmend positive Berichte über die Verbesserung der Prognose von Patienten mit manifester Peritonealkarzinose durch multiviszzerale Resektion befallener Organe in Kombination mit flächenhafter Entfernung des Bauchfells und intraperitonealer Chemotherapie unter hyperthermen Bedingungen (5, 7, 36).

TECHNIK

P. Sugarbaker vom Washington Cancer Center, entwickelte vor einigen Jahren diese spezielle Methode zur operativen Beseitigung aller Tumorformationen im Bauchraum (35 - 38). In Vollnarkose und unter genauester Überwachung aller Vitalparameter erfolgt eine mediane Laparotomie, ausgeführt vom Xyphoid bis zur Symphyse. Nach einer entsprechenden Evaluation des gesamten Abdominalraums erfolgt die Einschätzung, inwieweit eine vollständige Resektion aller sichtbar befallenen Tumoranteile

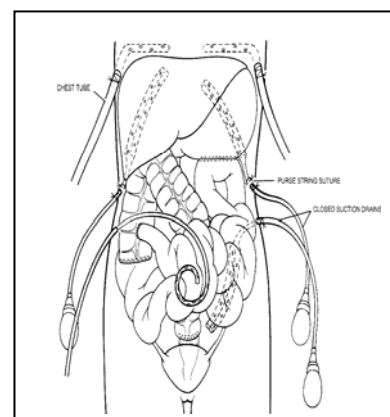
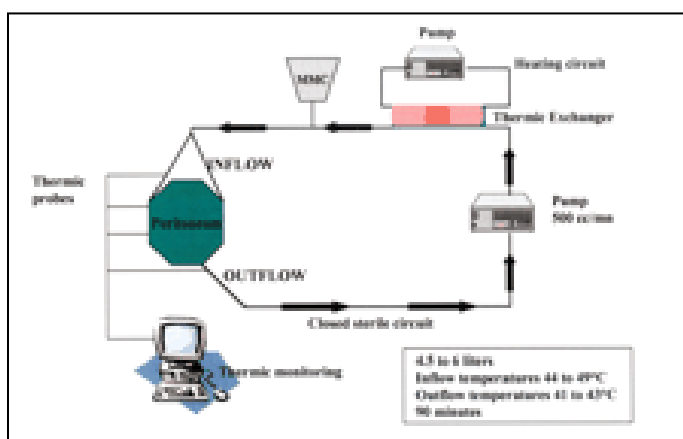
möglich ist.

Der erste Schritt einer solchen Resektion ist die operative Entfernung großer Tumorteile, die in die verschiedenen Organe eingewachsen sind, wie Splenektomie, Cholezystektomie, Magen- oder Dickdarmresektion. Bei einer solchen multiviszeralen Resektion ist insbesondere darauf zu achten, den Blutverlust so gering wie möglich zu halten. Daran anschließend werden alle Anteile des Bauchfells, die Tumorformationen tragen, flächenhaft entfernt. Dazu bedarf es einer speziellen Operationstechnik, die es ermöglicht, die befallenen Teile des Bauchfells abzutragen. Die entstehenden Wunden werden mittels elektrochirurgischen Skalpells verschlossen und so der entstehende Blutverlust minimiert und gleichzeitig verhindert, dass es zu schweren Verwachsungen kommt.



Nachdem mittels multiviszeraler Resektion in Verbindung mit Peritonektomie alle sichtbaren Tumorformationen abgetragen wurden, schließt sich die Spülung des Bauchraums mit einer überwärmten Chemotherapie-Lösung an. Eine solche Spülung erfolgt dabei über die eingelegten Wunddrainagen in Form einer Perfusion bei einer Durchflussgeschwindigkeit von 1500 bis 2000 ml/min., wobei die Perfusionszeit 60 Minuten beträgt. Die zu erreichende Hyperthermie sollte zwischen 41,0 und 42,0° C liegen.

In den ersten drei Tagen nach der Operation erfolgt eine weiterführende intraperitoneale Chemotherapie unter Anwendung eines künstlichen Aszites. Hierbei soll nicht nur der zytotoxische Effekt weiter verbessert und optimiert, sondern auch eine zu starke Adhäsionsbildung verhindert werden.



RATIONALE

Während durch die Operation alle makroskopisch sichtbaren Tumoranteile entfernt werden, sollen mittels einer solchen offenen Zytostatika-Spülung des Bauchraums die mikroskopisch noch vorhandenen Tumorzellen zerstört werden. Die Kombination aus intraperitonealer Chemotherapie und Hyperthermie gründet sich dabei auf verschiedene Wirkmechanismen. So erhöht die Hyperthermie die Penetration der Zytostatika in das Gewebe. Desweiteren besitzt die Hyperthermie selbst einen zytotoxischen Effekt, sodass die Wirksamkeit der einzelnen Methoden – Hyperthermie und Chemotherapie – verstärkt wird. Außerdem ermöglicht nur eine intraoperative, offene Chemotherapiespülung eine homogene Versorgung aller Abdominalbereiche im Gegensatz zu einer geschlossenen Perfusion. Ziel dieser Technik ist es, die verbliebenen und während der Resektionsphase versprengten Tumorzellen vollständig zu eradizieren (3, 6).

PROBLEMATIK

Dieses im Grunde so logisch erscheinende Behandlungskonzept konnte leider bisher nicht eine Verbreitung erreichen, die den erzielten Ergebnissen gerecht würde. Dies erklärt sich in sehr verschiedenen Gründen. So finden sich recht wenige Chirurgen bereit, Operationen von 8 – 12 Stunden durchzuführen. Auch erscheint es wenig erstrebenswert zu sein, in einer stundenlangen Kleinarbeit alle kleinen Knoten aus dem Bauchraum zu entfernen. Unabhängig davon wirkt die Kombination aus Operation und Chemotherapie in derselben Sitzung auch für viele Chirurgen wie ein Widerspruch in sich (5).

Außer diesen mehr psychologisch begründbaren Hindernissen sprechen auch einige rational erklärbaren Gründe eher gegen eine zunehmende Verbreitung dieser Methode. So sind Patienten mit einem peritonealen Tumorbefall häufig in einem reduzierten Ernährungs- und Allgemeinzustand. Somit erhöht sich das postoperative Risiko bereits infolge des präoperativ bestehenden Mangelzustandes. Der intraoperative Blut- und Gewebeverlust verstärkt dieses Risiko umso mehr. Die intraoperativ ausgeführte Chemotherapie, gerade unter hyperthermen Bedingungen, führt nicht nur zu einer Schädigung des Gewebes, sondern auch zu einer prolongierten Subileussympptomatik und Immunschwäche mit all Ihren daraus resultierenden Problemen.

Die bisher in der Literatur dokumentierten postoperativen Morbiditätszahlen reichen von 10 % bis 65 % und zeigen damit an, wie unterschiedlich die Qualität der Versorgung, aber auch der Dokumentation von Nebenwirkungen ist. Nur eine ausgefeilte Operationstechnik in Verbindung mit einem exzellenten intra- und postoperativen Management erscheint zu ermöglichen, die mit diesem Operationsverfahren verbundenen

Risiken zu minimieren bzw. auszuschalten (9).

Alle bisher mit diesem Therapiekonzept arbeitenden Arbeitsgruppen mussten leider die relative Insuffizienz diagnostischer Methoden für den Bereich des Peritoneums konstatieren. Weder das Computertomogramm, noch das Kernspintomogramm, noch das PET-Scan konnten die in sie gesetzten Erwartungen erfüllen (18). So bleiben weiterhin in vielen Fällen kleinere, oberflächlich gelegene Tumorformationen nicht erkannt.

PERIOPERATIVES MANAGEMENT

Das in unserem Hause durchgeführte perioperative Management wurde abgestimmt mit allen in die Ausführung des Konzepts integrierten Abteilungen, insbesondere der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin. So wird ein besonders großer Wert gelegt auf eine intensivisierte prä- und postoperative Physiotherapie mit Frühmobilisation aller Patienten, bereits am ersten postoperativen Tag beginnend. Ein den neuesten Ansprüchen gerecht werdendes Schmerzregime ist selbstverständliche Voraussetzung des postoperativen Managements.

Infolge der Chemotherapie- und traumabedingten Gewebeschädigung kommt es postoperativ zu einer raschen Flüssigkeitseinlagerung in die abdominellen Organe. Das daraus resultierende Ödem stört nicht nur die Feindurchblutung, sondern führt auch zu einer Erhöhung des intraabdominellen Drucks. Es bedarf eines sehr restriktiven und abgestimmten Flüssigkeitsregimes bei gleichzeitiger Verbesserung der Mikrozirkulation, um dieser Problematik wirksam begegnen zu können. Ergänzend dazu erfolgt bei fast allen Patienten mit notwendig gewordener Darmresektion die Anlage eines protektiven Dünndarm-Anus präters, auch um den intraabdominellen Druck zu minimieren und die Subileussympomatik zu beseitigen.

Zur Minimierung der inflammatorischen Response wird ein konsequentes Blutzucker / Insulin-Management durchgeführt, ähnlich der Behandlung des SIRS-Syndrom. Eine perioperativ ausgeführte Apoptose-Inhibition hat sich ebenso bewährt wie die früh begonnene Darmaktivierung durch orale Nahrungsaufnahme. Dabei erfolgt die Restitution der Darm-Homöostase durch die Gabe von Lactobacillen.

Alle hier aufgezählten Maßnahmen ersetzen jedoch nicht eine adäquate Selektion des zu behandelnden Patientenlientels nach Ausdehnung der Erkrankung, bestehender Symptomatik, Vorhandensein von schwerwiegenden Begleiterkrankungen und natürlich des Allgemeinzustandes.

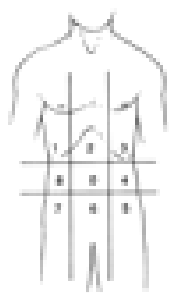
PHARMAKOKINETIK

Die Applikation von zytostatisch wirksamen Substanzen in den Peritonealraum führt zu ausgesprochen hohen lokalen Konzentrationen am Bauchfell. Gegenüber einer systemischen intravenösen Anwendung führt dies zu einem hohen Konzentrationsvorteil von 1 : 20 für Cisplatin, 1 : 75 für Mitomycin, 1 : 250 für 5-Fluorouracil, 1 : 500 für Adriamycin und 1 : 1000 für Paclitaxel. Diese hohe Konzentration besteht allerdings nur für die obersten Zellschichten des Peritoneums, da die Eindringtiefe der Chemotherapeutika nur maximal 2 Millimeter beträgt. Bei Erreichen einer Kapillare oder einer Lymphbahn werden die Substanzen schnell abtransportiert und dem systemischen Kreislauf zugeführt. Alle bisher vorliegenden pharmakokinetischen Studien bestätigten extremen Konzentrationsvorteil einer intraperitonealen Applikation der Zytostatika in Form einer isolierten Perfusion (3, 4, 14, 25).

DOKUMENTATION

Die Dokumentation der Ergebnisse erfolgt anhand des von Sugarbaker etablierten Peritonealcarcinose-Index PCI. Dabei wird in den verschiedenen Regionen des Peritoneums der Befall anhand der Ausdehnung und der durchschnittlichen Größe fixiert, um so eine Aussage über die Gesamtausdehnung des Befalls und die Aggressivität der Erkrankung machen zu können. Die Dokumentation selbst erfolgt in unserem Hause mittels eines speziell erarbeiteten Computer-Programms mit Recall - Funktion durch eine Dokumentationsassistentin, so dass die Morbiditätsdaten prospektiv erfasst werden können und die Überlebensdaten jederzeit auf dem aktuellen Stand sind (17, 25).

Peritoneal Cancer Index

	Regions	Lesion Size	Lesion Size Score
	0 Central	_____	LS 0: No tumor seen
	1 Right Upper	_____	LS 1: Tumor up to 0.3 cm
	2 Epigastrium	_____	LS 2: Tumor up to 5.0 cm
	3 Left Upper	_____	LS 3: Tumor > 5.0 cm or confluent
	4 Left Flank	_____	
	5 Left Lower	_____	
	6 Pelvis	_____	
	7 Right Lower	_____	
	8 Right Flank	_____	
	9 Upper Jejunum	_____	
	10 Lower Jejunum	_____	
	11 Upper Ileum	_____	
	12 Lower Ileum	_____	

PCI

MORBIDITÄT UND MORTALITÄT

Zwischen April 2002 und Juli 2004 wurden 80 Patienten mit Peritonealkarzinose verschiedener Primärtumore einem solchen multimodalen Behandlungskonzept unterzogen. Dabei erfolgte in 13 Fällen eine Zweitresektion nach erneuter rein peritonealer Progression. Colorektale Karzinome (30), das Ovarialkarzinom (17), Sarkome (15) sowie das Magencarcinom (7) stellten die häufigsten Primärtumore dar. Die mittlere Operationszeit lag bei 7 Stunden. Eine makroskopisch komplette Zytoreduktion konnte in 80,3% der Fälle erzielt werden. Die hypertherme Peritonealperfusion erfolgte zumeist mit Mitomycin bei einer mittleren intraabdominellen Temperatur von 41,5° C über 45 min.

Die häufigsten Komplikationen waren chirurgisch bedingt (Darmleckagen n=6, Abszess n=8). Die Gesamtmorbidität betrug 29,5% bei einer Mortalität von 3,2 %. Mit steigender Erfahrung in den letzten drei Jahren sowie Verbesserung und Standardisierung des perioperativen Managements konnte die Belastung für die Patienten zunehmend reduziert werden. So sank die Morbidität von 42,1 % im Jahre 2002 auf 26,5 % im Jahre 2003 und 20,0 % im Jahre 2004. Eine ähnliche Veränderung war auch für die postoperative Mortalität zu verzeichnen (2002: 10,5 % / 2003: 2,0 % / 2004: 0 %).

In den letzten Jahren wurden für dieses Behandlungsverfahren über sehr unterschiedliche Morbiditäts- und Mortalitätsraten berichtet. Diese reichen von 10 % bis 65 % für die postoperative Morbidität und von 0 % bis 10 % für die Mortalität (19, 34). In der Zusammensicht aller Publikationen kann wohl definitiv ein Trend dahingehend festgestellt werden, dass mit zunehmender Erfahrung die Belastung für die Patienten vermindert werden kann. Dies führt dann entsprechend zu niedrigen Morbiditätszahlen. So wurde in einer retrospektiven multizentrischen Studie von 28 Institutionen bei 506 Patienten mit Peritonealkarzinose colorektalen Ursprungs über eine Morbiditätsrate von 22,9 % bei einer Mortalität von 4 % berichtet (15). Die mediane Überlebensrate bei diesem Patientenkollektel lag dabei insgesamt bei 19,2 Mon. und für die Gruppe der Patienten mit makroskopisch kompletter Resektion bei 32,4 Monaten. Damit sind die in unserem Hause mit diesem Konzept verbundenen Komplikationsraten in etwa mit den Ergebnissen dieser Untersuchung und damit mit den Daten anderer Institutionen vergleichbar.

BEHANDLUNGSERGEBNISSE

Bisher wurden seit April 2002 93 Peritonektomien bei 80 Patienten mit Peritonealkarzinose verschiedener Primärtumore durchgeführt. In 13 Fällen erfolgt eine Re-Peritonektomie bei

nachgewiesener erneuter Progression im Bauchraum, wobei bei allen diesen Patienten die Primäroperation zu einer vollkommenen Eradikation aller Tumorknoten geführt hatte. In 80,3 % aller Fälle konnte eine vollständige Resektion erreicht werden.

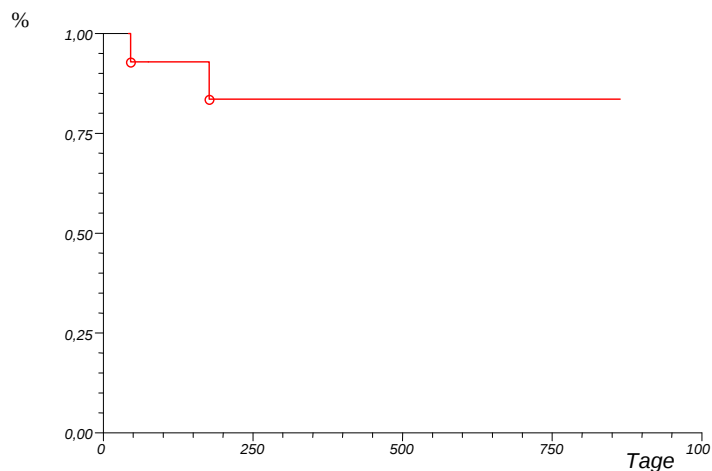
Ovarialcarcinom

Trotz deutlich verbesserter Operationstechniken und hoher Ansprechraten der First-Line-Chemotherapie mit Paclitaxel + Carboplatin entwickeln mindestens 65% der Patientinnen mit FIGO Stadium III/IV ein Rezidiv oder eine Tumorprogression. Die zytostatische Rezidivtherapie besitzt daher einen besonderen Stellenwert. Verschiedene Substanzen werden in der Behandlung des Ovarialkarzinomrezidivs eingesetzt (z.B. Gemcitabine, Etoposid, liposomale Zubereitung des Doxorubicins, Topotecan, Treosulfan). Ein Goldstandard für die systemische Therapie des Ovarialkarzinoms konnte bisher aufgrund der spärlichen Datenlage nicht definiert werden (1, 22, 32, 33).

In den letzten Jahren wird zunehmend von neuen Kombinationstherapien des Ovarialkarzinomrezidivs berichtet. In der Regel werden Substanzen verwendet, die bereits ihre Monoaktivität belegt haben. So berichtete Roman et al. z.B. von der Kombinationstherapie Paclitaxel und Gemcitabine mit einer Ansprechrates von 50% und 28% für Patientinnen mit paclitaxelsensitiven und refraktären Tumoren (24, 27). Die Ansprechraten in der Behandlung einer erneuten Progression schwanken sehr stark in Abhängigkeit von der Tumormasse, der Lokalisation und der bestehenden Resistenz des Ovarialkarzinoms. Die durch Chemotherapie erreichten Überlebenszeiten liegen dabei zwischen 6 und 14 Monaten. Nachdem in den meisten Fällen das Rezidiv im Bereich des kleinen Beckens und des Peritoneums lokalisiert ist, erscheint es möglich und sinnvoll, einen erneuten operativen Interventionsansatz in das Gesamtkonzept der Behandlung zu integrieren (2)

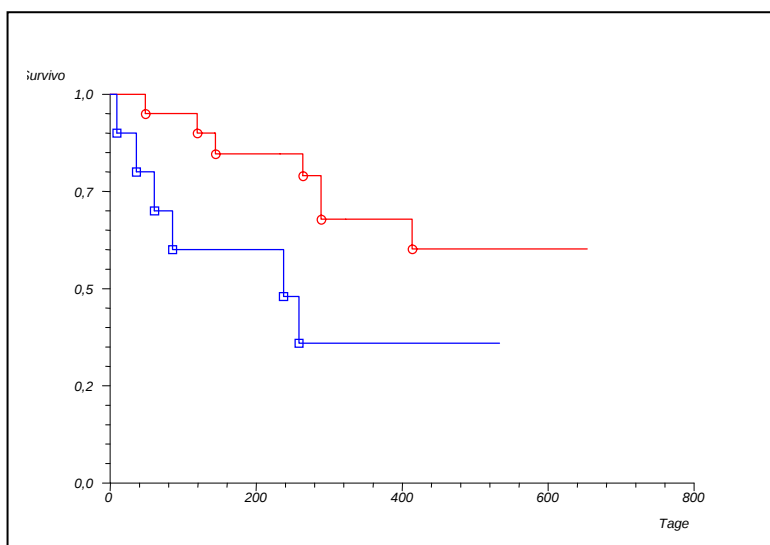
Bisher wurden 17 Patientinnen mit einem peritonealen Rezidiv eines Ovarialkarzinoms mit dieser multimodalen Therapieform behandelt. Die 1-Jahresüberlebensrate liegt bei 88 %, während die mediane Überlebenszeit nach 24 Monaten noch nicht erreicht wurde.

Die hier erreichten Daten sind vergleichbar hinsichtlich der Überlebenszeiten-Veröffentlichungen von anderen europäischen Zentren (8, 20, 21, 28). So berichtete Deraco et al. von einer 2-Jahresüberlebenszeit von 55 % bei 27 behandelten Patientinnen (Morbidität 11 %, Mortalität 4 %) (8). Ähnliche Daten wurden von Sebbag et al. berichtet; sie erreichten eine mediane Überlebenszeit von 31 Monaten bei 33 behandelten Patientinnen (Morbidität 33 %, Mortalität 3 %) (31).



Colorektales Carcinom

In dem oben angegebenen Zeitraum wurden bisher insgesamt 30 Patienten mit einem peritoneal metastasierten colorektalen Karzinom dieser speziellen Therapie unterzogen. Dabei konnte in 20 Fällen eine komplette Resektion aller sichtbaren Tumorformationen erreicht werden. Während die mediane Überlebenszeit bei den R0-resezierten Patienten nach 24 Monaten noch nicht erreicht wurde (1-Jahresüberlebenszeit 68 %), lag die mediane Überlebenszeit des Patientenkollektivs, bei dem nur eine R2-Resektion ausgeführt werden konnte bei 237 Tagen.



Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit peritoneal metastasiertem colorektalem Karzinom beträgt 5,2 Monate; diese Überlebenszeit konnte in einer prospektiven Studie von Sadeghi et al aus dem Jahre 2000 an 370 Patienten definiert werden (30). Im Vergleich dazu betrug die mediane Überlebenszeit

nach multimodaler Therapie in einer multizentrischen Studie 19,2 Monate für das Gesamtklientel und 32,4 Monate für die Gruppe der Patienten, die vollständig reseziert werden konnten (15). Dieser positive Trend konnte in der prospektiv randomisierten Studie von Witkamp et al. aus dem Jahre 2001 bestätigt werden (40,41). Hier betrug der Überlebensvorteil 11 Monate gegenüber einer konventionellen systemischen Therapie (11 vs. 22 Monate).

Die bisher erreichten Überlebenszeiten sind etwas niedriger als Vergleichsdaten anderer Arbeitsgruppen und wohl darauf zurück zu führen, dass die Komplikationsrate in dieser Patientengruppe etwas höher lag als im Gesamtklientel und nicht in allen Fällen eine adjuvante systemische Chemotherapie angeschlossen werden konnte (26, 39).

Magencarcinom

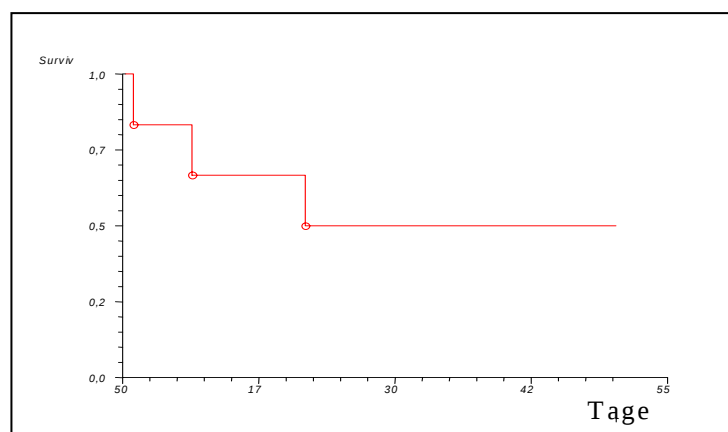
Obwohl die Inzidenz des Magencarcinoms – insbesondere in den Industrienationen – rückläufig ist, stellt es weltweit mit einer jährlichen Sterberate von etwa 750.000 Menschen die zweithäufigste karzinombedingte Todesursache dar, lediglich übertroffen vom Bronchialkarzinom. Der weltweite Rückgang ist besonders durch die Abnahme distaler Adenokarzinome hervorgerufen, wohingegen Karzinome des gastroösophagealen Überganges v. a. in den Industrieländern eine zunehmende Inzidenz aufweisen.

Trotz allgemeiner Fortschritte in der chirurgischen Technik und Intensivmedizin konnten die Behandlungsergebnisse bei Magenkarzinomen während der letzten Dekade in den westlichen Industrieländern nicht signifikant verbessert werden, was vor allem daran liegt, dass hier mehr als 50% der Patienten erst in lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadien diagnostiziert werden. Während im Stadium I (UICC) 5-Jahres-Überlebensraten von 90 % erzielt werden können, betragen diese im Stadium III und IV nur noch 10 – 30%. Mediane Überlebenszeiten von 35 – 75 Monaten nach kurativen Resektionen fallen auf 7 – 11 Monate nach palliativen Resektionen und auf 4 Monate nach ausschließlicher Exploration.

Diese Situation hat die Anstrengungen verstärkt, das chirurgische Vorgehen zu standardisieren und multimodale Therapiekonzepte hinsichtlich ihrer Prognose verbessernden Potenz zu evaluieren, wobei zunehmend auch die therapiebezogene Lebensqualität bei der Beurteilung der verschiedenen Behandlungsstrategien mit einbezogen werden muss. Bei etwa 25 – 30 % aller Patienten mit einem Magenkarzinom tritt im Laufe der Erkrankung eine peritoneale Metastasierung auf. Aufgrund der schlechten Therapieergebnisse war bisher die Behandlung von einem therapeutischen Nihilismus geprägt (16, 38, 42).

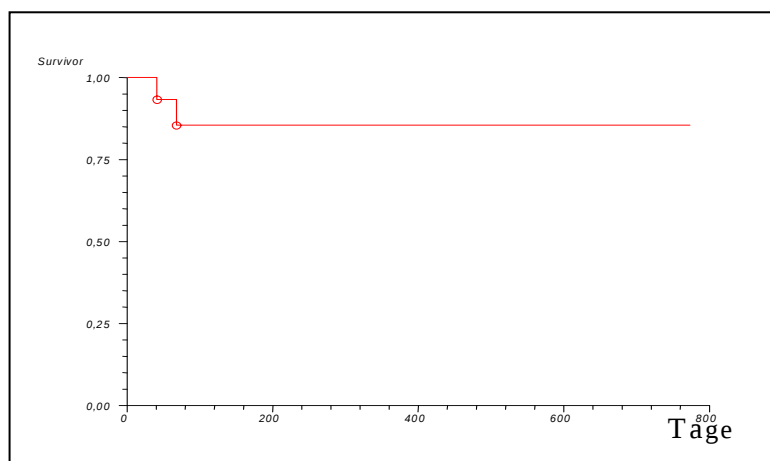
Die Fallzahlen für das peritoneal metastasierte Magenkarzinom sind mit 7 behandelten Patienten

noch sehr klein, so dass hieraus noch keine Aussage hinsichtlich einer möglichen positiven Beeinflussung der Überlebenszeit erwartet werden kann. Eine Aussage kann allerdings bereits gemacht werden, nämlich dass aus rein operativen und tumorbiologischen Gründen dieses Behandlungskonzept nicht geeignet ist für die Behandlung der Peritonealkarzinose des Magenkarzinoms mit siegelringzellartiger Differenzierung. Die 1-Jahresüberlebensrate beträgt derzeit 50 %. Zu dieser Tumorentität ist eine prospektiv randomisierte Studie geplant, die den Wert des Verfahrens bestimmen soll.



Sarkomatose

Erfreulich positiv stellt sich bisher die Entwicklung der Patienten mit peritoneal metastasiertem Sarkom dar. Auch wenn die Differenzierung der einzelnen Tumorarten sehr unterschiedlich ist, (Liposarkom, Leiomyosarkom, sarkomatöse Form des Müller'schen Mischtumors) erscheint es doch möglich, dieses Patientenkontingent als eine Gruppe anzusehen. Bisher wurden insgesamt 15 Patienten einem solchen Behandlungskonzept unterzogen. Hier liegt die 1-Jahresüberlebensrate bei 85 %, während der Median der Überlebenszeit noch nicht erreicht ist.



weitere Tumorentitäten

Die folgenden Tumorentitäten, die ebenfalls wichtige Indikationen eines solchen multimodalen Therapieansatzes darstellen, sollen hier nur cursorisch betrachtet werden.

Pseudomyxoma peritonei (11, 29, 41)

Author	Pts.	Morbidity	Mortality	5 year - survival
Deraco 2003	33	18%	3 %	96 %
Sugerbaker 2001	385	27 %	2,7 %	86 %
Witkamp. 2001	46	39 %	8,7 %	81 % (after 3 years)

Peritoneales Mesotheliom (7, 31)

Author	Pts.	Morbidity	Mortality	survival
Deraco 2003	29	14 %	0 %	70 % 5 year surv
Costamagna 2003	24	11 %	26 %	40 mon.
Sebbag 2000	33	33 %	3 %	31 mon.

Peritoneal metastasiertes Appendixcarcinom (12, 37)

Author	Pts.	Morbidity	Mortality	5 year - survival
Esquivel 2001	98	14 %	0 %	73,6 %
Sugerbaker 1999	385	27 %	2.7 %	86 % complete, 50 % incomplete
Piso 2000	13	62 %	15 %	not given

PROJEKTE

Verminderung des postoperativen Risikos

Die oben erwähnten Daten zur Morbidität haben in den letzten beiden Jahren einen Trend zu einer zunehmenden Verminderung der Belastung für die Patienten erkennen lassen. Durch Integration spezieller antiinflammatorischer Therapiemodalitäten wie einer konsequenten Kreislaufoptimierung verbunden mit einer Optimierung der Mikrodurchblutung sowie eines strengen Blutzuckermanagements erwarten wir uns eine weitere Minimierung der Belastung für die Patienten. Unser Ziel ist es, dieses Therapiekonzept einem größeren Patientenkontinuum ohne wesentliche Risiken anbieten zu können.

Desweiteren halten wir es für ausgesprochen notwendig, die Selektionierung dieses Patientenkontinuums weiter zu verbessern durch klar definierte, standardisierte Indikationen. In einer zu etablierenden, internationalen Studiengruppe sollen die dabei notwendigen Studien durchgeführt werden, um bisher vorliegende Daten aus retrospektiven Studien in prospektiven Studien zu bestätigen. So wurden zum Beispiel bisher eine begrenzte peritoneale Aussaat, ein Alter < 65 Jahre, die vollständige Resektion sowie die Verwendung adjuvanter Therapien als Merkmale für einen positiven „Outcome“ der Patienten definiert. Negativ hinsichtlich der Prognose waren eine lymphatische Invasion, die Verwendung neoadjuvanter Therapien, das Vorhandensein von Lebermetastasen und eine niedrige histologische Differenzierung.

Etablieren eines Kompetenznetz Deutschland

Aufgrund der Tatsache, dass bisher in Deutschland nur wenige Zentren sich diesem multimodalen Behandlungskonzept zugewandt haben, liegen aus dem Deutschen Sprachraum nur wenige Erfahrungen dazu vor. Unseres Erachtens belegen sowohl die internationalen Publikationen, als auch unsere eigenen Erfahrungen die hohe Effizienz dieses Therapiekonzepts. Um die Möglichkeit der Behandlung einem größeren Patientenkontinuum anbieten zu können und den Erfahrungsaustausch unter den wenigen deutschen Zentren zu beschleunigen, wurde der Antrag beim Ministerium für Gesundheit gestellt zur Errichtung eines *Kompetenznetz Peritonealkarzinose*.

Durchführung randomisierter Studien

Aufgrund der derzeitigen Datenlage erscheint es uns sinnvoll und notwendig zu sein, entsprechende prospektiv randomisierte Studien für bestimmte Tumorentitäten mit peritonealem Befall

durchzuführen. Zusammen mit dem Koordinationszentrum für klinische Studien der Universität Tübingen wurden entsprechende Studien für das peritoneal metastasierte Ovarialkarzinom-Rezidiv und das Magenkarzinom initiiert. In Zusammenarbeit mit dem National Cancer Institute Rom wird eine Studie durchgeführt zur Effektivität dieses Behandlungskonzepts beim Ovarialkarzinom bei Vorhandensein von Resttumoren nach primärer Resektion und Chemotherapie.

Etablieren einer internationalen Studiengruppe

Zusammen mit verschiedenen Zentren wie zum Beispiel Washington, Madrid, Rom, Lyon und Houston wird in den kommenden Monaten eine internationale Studiengruppe etabliert werden. Ziel dieser Arbeitsgruppe wird es sein, prospektive Studien durchzuführen, um die Fragen der bisher nicht geklärten Indikationsstellung, des perioperativen Managements, der Effektivität des Behandlungskonzepts bei verschiedenen Tumorentitäten und der Lebensqualität zu klären. Bisher konnten dazu bereits Zusagen der National Cancer Institutes der Niederlande, Italiens und der Vereinigten Staaten Amerikas erhalten werden.

Etablieren einer Internet-Plattform

Um die Kommunikation der weltweit arbeitenden Arbeitsgruppen zu verbessern und die Zusammenarbeit zu beschleunigen wurde von unserer Arbeitsgruppe eine Internet Plattform installiert. Sie beinhaltet Möglichkeiten zum Daten- und Informationstransfer genauso wie eine Liste der beteiligten Kliniken. In dieses Internet-Portal, das vornehmlich dem Datenaustausch zwischen den verschiedenen medizinischen Zentren dienen soll, wird auch ein Diskussions-Forum für betroffene Patienten etabliert werden.

LITERATUR

1. Al-Batran SE, tmaca A, Hegewisch-Becker S et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer JCO 2004 ; 15: 22 (4) : 658-63
2. Barakat RR, Sabbatini P, Bhaskaran D, et al: Intraperitoneal chemotherapy for ovarian carcinoma: Results of long-term follow-up. J Clin Oncol 20:694–698, 2002
3. Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, et al: Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. Cancer 88:2512–2519, 2000
4. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al: Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinomas: A phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 18:3101–3107, 2000
5. Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, et al: Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. J Surg Oncol 74:41–44, 2000
6. Chu DZJ, Lang NP, Thompson C, et al. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989;**63**:364–7.
7. Deraco M, Kusamura S, Baratti D, et al Peritoneal mesothelioma: results of a complicated and aggressive procedure incorporating peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy, and prospects derived from bench-to-bedside research Tumori. 2003 Jul-Aug;**89**(4 Suppl):56-7.
8. Deraco M, Raspagliesi F, Kusamura S. Management of peritoneal surface component of ovarian cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2003 Jul;**12**(3):561-83
9. Elias D, Antoun S, Goharin A, et al: Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. Int J Surg Investig 1:431–439, 2000
10. Elias D, Blot F, El Otmany A, et al: Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and

intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 92:71–76, 2001

11. Esquivel J, Sugarbaker PH: Clinical presentation of the pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg* 87:1414–1418, 2000
12. Esquivel J, Sugarbaker PH: Second-look surgery in patients with peritoneal dissemination from appendiceal malignancy: Analysis of prognostic factors in 98 patients. *Ann Surg* 234:198–205, 2001
13. Gilly FN, Beaujard AC, Glehen O, et al: Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: A phase I–II study. *Anticancer Res* 19:2317–2321, 1999
14. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC: Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C in dogs. *Int J Hyperthermia* 8:659–666, 1992
15. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive Surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal origin : a multi-institutional study, *JCO* 22, (16) 2004: 3284 – 3292
16. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg.* 2004 Jan;139(1):20-6
17. Gomez-Portilla A, Sugarbaker PH, Chang D. Second-look surgery after cytoreductive and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: analysis of prognostic features. *World J Surg* 1999;23:23–9.
18. Jacquet P, Jelinek J, Sugarbaker PH. Abdominal computed tomographic scan in the selection of patients with mucinous peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery. *J Am Coll Surg* 1995;181:530–8.
19. Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, et al: Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with PC treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 77:2622–2629, 1996
20. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB. Cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003 May;29(4):315-

21. 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 Jan-Feb;14(1):35-41.
22. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334: 1-6, 1996
23. McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA, et al: Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPCH) for peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 27:65–75, 2001
24. Ozols RF , Bundy BN, Fowler J, et al: Randomized phase III study of cisplatin (CIS)/ paclitaxel (PAC) vs. carboplatin (CARBO) / paclitaxel (PAC) in optimal Stage III epithelial ovarian cancer (GOG 158) *Proc Am Soc Clin Oncol* 18, abstract 1373, 1999
25. Panteix G, Guillaumont M, Chapin L: Study of the pharmacokinetics of MMC in humans during intraperitoneal chemohyperthermia with special mention of the concentration in local tissues. *Oncology* 50:366–370, 1993
26. Pestieau SR, Sugarbaker PH: Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: Comparison of concomitant vs. delayed management. *Dis Colon Rectum* 43:1347–1348, 2000
27. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst*. 3;92(9):699-708, 2000
28. Piso P, Dahlke MH, Loss M, Schlitt HJ Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer; *World J Surg*, 2004, 2:21
29. Ronnett BM, Shmookler BM, Sugarbaker PH, et al: Pseudomyxoma peritonei: New concepts in diagnosis, origin, nomenclature, and relationship to mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Anat Pathol* 2:197–226,

1997

30. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al: Peritoneal carcinomatosis from non gynecologic malignancies: Results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 88:358–363, 2000
31. Sebbag G, Yan H, Shmookler BM, Chang D, Sugarbaker PH. Results of treatment of 33 patients with peritoneal mesothelioma. *Br J Surg* 2000;**87**:1–7.
32. Sehouli J, Lichtenegger W, Schönborn I, Blohmer J, Elling D, Wolf C, Riess H, Dreßler F for the NOGGO Study Group; Phase I Trial of Topotecan in Combination with Gemcitabine in Platinum- and Paclitaxel-Refractory Epithelial Ovarian Cancer. 35th ASCO Annual Meeting 1482, 1999
33. Sehouli, J., Lichtenegger, W., Hieronimus-Reichel, A., et al.. Dose Dense Therapy with weekly Taxol (T) plus Carboplatin (C) as first -line treatment in advanced ovarian cancer (AOC). 36th ASCO Annual Meeting *1613, 2000
34. Stephens AD, Alderman R, Chang D, et al. Morbidity and mortality of 200 treatments with cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999;**6**:790–6.
35. Sugarbaker P, Jablonski KA: Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 221:124–132, 1995
36. Sugarbaker PH, Graves T, DeBruijn EA, Cunliffe WJ, Mullins RE, Hull WE, et al. Rationale for early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Cancer Res* 1990;**50**:5790–4.
37. Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A, et al. Management of pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. *Adv Surg* 1997;**30**:233–80.
38. Sugarbaker PH, Yonemura Y (2000) Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology* 58:96–107
39. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, et al: Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with

mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Eur J Cancer 37:979–984, 2001

40. Witkamp AJ, Verwaal V, van Ruth S, et al: Preliminary results of a randomised study comparing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C in addition to i. v. 5FU/leucovorin, with i. v. 5FU/leucovorin alone in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Presented at XXIV International Congress on Clinical Hyperthermia, Rome, September 24–29, 2001
41. Witkamp AV, de Bree E, Kaag MM, et al: Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyoma peritonei. Br J Surg 88:458–463, 2001
42. Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G, et al: Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. Surgery 119:437–449, 1995