Indikationen und Resultate der Peritonektomie bei nichtkolorektaler Peritonealkarzinose

Beate Rau^a Maik Kilian^a Christhardt Köhler^b Mandy Mangler^b Moritz von Winterfeld^c
Marc Rudl^c Wieland Raue^a

^a Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie,

^b Klinik für Gynäkologie,

^c Institut für Pathologie, Charité Campus Mitte, Universitätsmedizin Berlin, Deutschland

Schlüsselwörter

Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie, HIPEC ·
Nichtkolorektale Peritonealkarzinose ·
Zytoreduktive Chirurgie, CRS ·
Intraperitoneale Chemotherapie

Zusammenfassung

Hintergrund: In dieser Übersichtsarbeit soll der Stellenwert der zytoreduktiven chirurgischen Therapie (CRS) in Kombination mit einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) der Peritonealkarzinose bei nichtkolorektalen Karzinomen dargestellt werden. Hierzu zählen als primäre Tumoren des Peritoneums das Mesotheliom und das Pseudomyxoma peritonei. Zu den wichtigsten sekundären malignen Erkrankungen des Peritoneums zählen die Peritonealkarzinose des Magenkarzinoms, des Pankreaskarzinoms und des Ovarialkarzinoms sowie die Sarkomatose. **Methode:** Pathologische Besonderheiten der einzelnen Entitäten und Therapieempfehlungen anhand der aktuellen Literatur werden im Einzelnen beschrieben. **Ergebnisse:** Prinzipiell ist die chirurgische Behandlung der Peritonealkarzinose im Sinne einer CRS in Kombination mit einer HIPEC ein sinnvolles Therapiekonzept – vorausgesetzt, dass eine nahezu komplette Tumorentfernung erzielt werden kann. **Schlussfolgerung:** Aufgrund der erhöhten Morbidität sollte ein chirurgischer Eingriff gut indiziert sein. Bei ausgewählten Patienten ist eine CRS der Peritonealkarzinose in Kombination mit einer HIPEC ein sinnvolles und lebensverlängerndes Verfahren.

Keywords

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC ·
Non-colorectal peritoneal malignancies ·
Cytoreductive surgery, CRS ·
Intraperitoneal chemotherapy

Summary

Indications and Results of Peritonectomy in Non-Colorectal Peritoneal Malignancies

Background: In this review, the importance of cytoreductive surgery (CRS) in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal malignancies in the case of non-colorectal cancer is delineated. Mesothelioma and pseudomyxoma peritonei belong to the primary peritoneal malignancies whereas secondary epithelial peritoneal malignancy is defined as a peritoneal spreading from the primary cancer, such as gastric cancer, pancreatic cancer, and ovarian cancer as well as sarcomatosis. **Method:** Pathological characteristics and treatment regimens are stated in accordance with the recent literature. **Results:** In principle, CRS in combination with HIPEC is currently the favorable treatment for selected patients suffering from peritoneal malignancies, provided that a complete cytoreduction could be achieved. **Conclusion:** Due to the increased morbidity, CRS and HIPEC are strongly indicated. CRS combined with HIPEC is a useful and life-prolonging therapeutic option in selected patients with peritoneal surface malignancies.

Einleitung

Auch bei malignen Neoplasien des Peritoneums ist es, wie bei allen anderen Organen, eine essenzielle Aufgabe der histopathologischen Diagnostik, zwischen primären und sekundären Malignommanifestationen zu differenzieren. Primäre Malignome des Peritoneums sind dabei deutlich seltener als sekundäre peritoneale Metastasierungen. Zu unterscheiden sind das primäre Karzinom des Peritoneums, ein seröses Adenokarzinom, das morphologisch mit serösen Tumoren des Ovars vergleichbar ist und differentialdiagnostisch auch insbesondere von diesen abgegrenzt werden muss, sowie das maligne Mesotheliom.

Der manchmal als «primäre Peritonealkarzinose» bezeichneten Manifestation eines malignen Mesothelioms kann die Peritonealkarzinose (carcinosis peritonei, PC) im engeren Sinne gegenübergestellt werden. Diese umfasst metastatische Manifestationen eines malignen Tumors im Peritoneum, die meistens durch kavitäre oder lymphogene, seltener durch hämatogene Ausbreitung entstehen. Angaben zu Inzidenzraten variieren in der Literatur. Für das kolorektale Karzinom wurde diese in einer Studie z.B. mit 11% angegeben [1]. Dabei kann noch einmal unterschieden werden zwischen der Karzinomatose, d.h. der peritonealen Manifestation von Malignomen epithelialen Ursprungs, und der Peritonealsarkomatose im Rahmen von malignen Tumorerkrankungen mesenchymalen Ursprungs. Da Weichgewebssarkome nur circa 1% der Malignome beim Erwachsenen ausmachen [2], ist die Peritonealsarkomatose natürlich wesentlich seltener zu finden als die Peritonealkarzinose. Oft ist eine peritoneale Ausbreitung nach spontaner oder iatrogener Verletzung des Tumors Ausdruck eines weit fortgeschrittenen Tumorleidens [3]. Bis zu 30% der Weichgewebssarkome entstehen in der Bauchhöhle oder retroperitoneal [4]. Histopathologisch gilt es, insbesondere wenn es sich um eine Erstdiagnose handelt, eine Sarkommanifestation von einem sarkomatoiden Wuchsmuster, z.B. einem malignen Mesotheliom, zu unterscheiden. Der Einsatz immunhistochemischer Marker ist hierfür essenziell; die Markerauswahl erfolgt entsprechend der konventionell-histologisch vermuteten Differentialdiagnosen.

Bei den Peritonealkarzinosen nichtkolorektalen Ursprungs sind insbesondere drei Tumorentitäten von Bedeutung: das Magenkarzinom, das Pankreaskarzinom und das Ovarialkarzinom.

Peritoneales Mesotheliom

Epidemiologie

Mesotheliome sind seltene Tumoren, stellen allerdings mit ca. 1000 jährlichen Neuerkrankungen eine der häufigsten beruflich bedingten malignen Tumorerkrankungen in Deutschland dar [5]. Die Inzidenz peritonealer Mesotheliome wird auf etwa 0,5–3/10⁶ und damit auf ca. 3–20% aller Mesotheli-

ome geschätzt [6, 7]. Aufgrund der Asbestverwendung bis in die 1980er-Jahre hinein ist in Europa etwa im Jahr 2020 mit einem Maximum der Erkrankungshäufigkeit zu rechnen [8]. Hauptursache für die Entstehung vor allem der pleuralen Manifestation ist eine Asbestexposition mit einer Latenzzeit von 15–40 Jahren [9, 10]. Männer sind deutlich häufiger (>90%) betroffen; das mittlere Erkrankungsalter beträgt in Deutschland 59 Jahre [11].

Diffuse maligne peritoneale Mesotheliome (DMPMs) gehören zu den primären peritonealen Tumoren. Hinsichtlich ihres histopathologischen Wachstumsmodells werden analog zur pleuralen Manifestation häufig biphasische und epitheloide Subtypen sowie seltene sarkomatöse, undifferenzierte tubulopapilläre und andere Subtypen unterschieden, wobei im Peritoneum, anders als in der Pleura, der epitheloide Subtyp überwiegt [12]. Das gut differenzierte papilläre Mesotheliom (WDPPM) und das multizystische Mesotheliom stellen benigne Subtypen dar, bei denen neben dem verdrängenden Wachstum auch eine maligne Transformation möglich erscheint [13, 14].

Das DMPM wird durch Zeichen einer peritonealen Disseminierung mit malignem Aszites und Darmpassagestörungen oder Darmverschluss erst in fortgeschrittenem Stadium klinisch sichtbar. Die häufigsten Symptome sind neben dem Aszites (77%) uncharakteristische abdominelle Schmerzen (69%), Schwäche und Fatigue (43%) sowie Gewichtsverlust (30%) [15].

Die bildgebende Diagnostik mit Computertomographie und Sonographie erbringt in der Regel unspezifische Befunde mit Nachweis von Aszites, des verdickten Peritoneums oder der Tumormassen selbst. Dabei gestattet die Computertomographie eine gute Patientenselektion für eine mögliche operative Therapie [16]. Die histologische Sicherung wird im Rahmen einer diagnostischen Laparoskopie oder Laparotomie empfohlen [17]. Hierbei sollte darauf geachtet werden, dass die Trokarstelle in der zu erwartenden Laparotomie-Narbe liegt, da die Trokarstelle ausgeschnitten werden sollte.

Konservative Therapie

Strategien zur systemischen Chemotherapie des DMPM basieren häufig auf Studien zur Behandlung des pleuralen Mesothelioms. Hier zeigte sich in einer Metaanalyse aus 80 Beobachtungsstudien und 3 randomisierten Studien mit insgesamt 2320 Patienten eine Ansprechrate von 23% bei Cisplatin-Therapie und von 28% bei der Kombination Cisplatin/Doxorubicin. In einer randomisierten Studie mit 409 Patienten mit pleuralem Mesotheliom führte eine zusätzliche Chemotherapie (Mitomycin C/Vinblastin/Cisplatin bzw. Vinorelbin) im Vergleich zur reinen Symptomkontrolle nicht zu einer relevanten Verbesserung des Gesamtüberlebens bzw. der Lebensqualität [18].

Aufgrund der niedrigen Tumorzinzidenz sind Studien zur DMPM selten. Zum anderen ist ein Ansprechen des Tumors auch mit modernen bildgebenden Verfahren in den meisten

Fällen nicht ausreichend zuverlässig darstellbar. Eine prospektive Studie zur Wirksamkeit von Pemetrexed und der Kombination Pemetrexed/Cisplatin in der Behandlung der DMPM fand bei insgesamt 73 ausgewerteten Patienten Responderaten von 26%. Dies resultierte in einem medianen Überleben von 8,7 vs. 13,1 Monaten [19]. Weitere Studien mit geringer Fallzahl zur Wirksamkeit von Cisplatin/Irinotecan [20], Valproat/Doxorubicin [21] und anderen [22, 23] ergaben vergleichbare Responderaten. Die bisher besten Ergebnisse wurden in einer Phase-II-Studie mit 20 Patienten erzielt, die eine systemische Chemotherapie mit Pemetrexed und Gemcitabin erhielten. Das mediane Überleben betrug hier 27 Monate bei einer geschätzten 2-Jahres-Überlebensrate von 50%. Die Mortalität und Morbidität waren mit 5% bzw. 40% (Grad IV) hoch [24]. Untersuchungen zur sogenannten biologisch zielgerichteten Therapie beim pleuralen Mesotheliom mit EGFR(epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-, VEGF(vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)- und PDGF(Thrombozyten-abgeleiteter Wachstumsfaktor)-Inhibitoren konnten bisher keine zusätzliche Wirksamkeit nachweisen [22, 25].

Chirurgische Therapie

Aufgrund der lokalen intraabdominellen Ausbreitung des DMPM und seltenen Fernmetastasierung erscheint eine lokoregionäre Therapie mittels zytoreduktiver Chirurgie (CRS) in Kombination mit lokal applizierter Chemotherapie vielversprechend. In die Auswertung eines multizentrischen Operationsregisters konnten 401 Patienten einbezogen werden, die sich einer CRS und lokalen Chemotherapie zur Behandlung eines DMPM unterzogen. Nach einer mittleren Operationszeit von 8 h konnte bei 47% der Patienten ein «Completeness of Cytoreduction»-Score (cc-Score) von 0/1 erreicht werden. Bei 372 Patienten erfolgte eine hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) (40–43 °C für 30–120 min). In 84% der Fälle wurde eine Kombination aus Cisplatin + Doxorubicin genutzt. Insgesamt 94 Patienten erhielten eine alleinige oder zusätzliche postoperative intraperitoneale Chemotherapie (EPIC). Nur 22 Patienten wurden mit einer systemischen Chemotherapie weiterbehandelt. Die postoperative Mortalität lag in dieser Untersuchung bei 2%; insgesamt 188 Patienten (46%) erlitten postoperative Komplikationen. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten lag bei 53 Monaten. Die Überlebensrate betrug nach einem Jahr 81%, nach 3 Jahren 60% und nach 5 Jahren noch 47%. Unabhängige Faktoren für ein verbessertes Gesamtüberleben waren neben dem epitheloiden Mesotheliomsubtyp, einem Alter <50 Jahre, einem Peritonealkarzinose-Index (PCI) < 20 und weiblichem Geschlecht die Vollständigkeit der Tumoresektion sowie die Durchführung einer HIPEC [26].

Ähnlich vielversprechende Zahlen für das mediane 5-Jahres-Überleben (17–63%) wurden in der weiteren Folge aus mehreren anderen Behandlungszentren berichtet [23, 26, 27]. Auch im eigenen Patientengut konnten diese Zahlen reproduziert werden (Überlebensrate nach einem Jahr: 78%, nach

3 Jahren: 67%). Daten aus randomisierten Studien liegen bisher nicht vor.

Zusammenfassend führen bisherige etablierte systemische Therapieverfahren nicht zu einer relevanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nach der Diagnosestellung. Die bisherigen Daten zu CRS und HIPEC mit Cisplatin und Doxorubicin scheinen sehr erfolgversprechend. Weitere Untersuchungen zur Art und Dosierung der HIPEC sowie zur evidenzbasierten Validierung der Ergebnisse sind jedoch notwendig. Gut differenzierte papilläre und multizystische Mesotheliome stellen aufgrund der möglichen malignen Transformation nach individueller Beratung ebenfalls eine Indikation zur CRS und HIPEC dar.

Hinsichtlich der systemischen Chemotherapie als neoadjuvantes, adjuvantes oder palliatives Verfahren sind ebenfalls weitere Studien zur Validierung der Ergebnisse der Therapieschemata mit Pemetrexed/Cisplatin und Cisplatin/Gemcitabin notwendig.

Pseudomyxoma peritonei

Epidemiologie

Das Pseudomyxoma peritonei (PMP) ist eine seltene klinische Entität mit einer jährlichen Inzidenz von 1–2 Neuerkrankungen je 1 000 000 Einwohner [28]. Allgemein versteht man unter dem PMP eine intraperitoneale, makroskopisch muzinöse Masse mit peritonealen Implantaten – mit mikroskopischem Nachweis variabel zellreicher Schleimseen. Das Ursprungsorgan ist in der Regel – auch bei Frauen – die Appendix vermiformis; meist liegt hier histopathologisch eine niedriggradige Neoplasie oder ein muzinöses Adenokarzinom der Appendix mit Wandperforation vor. Die Entfernung und pathologische Untersuchung der Appendix vermiformis ist bei Vorliegen eines PMP obligat [29].

Den neoplastischen muzinösen Epithelien des PMP mangelt es an Zelloberflächenadhäsionsmolekülen; die Epithelien zeigen daher eine nomadenhafte, passive, durch physikalische Kräfte geförderte Migration innerhalb der Bauchhöhle. Pathognomonisch ist die Ausbildung von Tumorknoten an nichtmobilen peritonealen sowie serosalen Oberflächen des Gastrointestinaltrakts (Antrum-Pylorus-Region, Ileozökal-Region und Rektosigmoidal-Region) [30].

Die World Health Organization (WHO) hat 2010 eine Klassifikation der PMP mit prognostischer und therapeutischer Relevanz eingeführt. Als Diagnosekriterien gelten die Architektur, die Zytologie und das Invasionsmuster des Tumorgewebes der Appendix sowie die peritoneale Manifestation des muzinösen Tumors. Unterschieden wird ein PMP mit niedrigem (low-grade) Malignitätsgrad – früher «diffuse peritoneale Adenomuzinose» – von einem PMP mit hohem Malignitätsgrad (high-grade) – entsprechend einer peritonealen muzinösen Karzinomatose (PMCA) [30]. Die niedriggradige maligne Variante des PMP geht mit einer zellarmen Mukus-

masse einher, während hochgradig atypische Epithelien mit einem hochgradigen malignen PMP und überwiegend mit einem muzinösen Appendixkarzinom assoziiert sind [29]. Letztere Variante besitzt einen hohen Zellgehalt und breitet sich gewebeinvasiv aus.

Prognosefaktoren

Muzinöse Tumoren mit meist azellulärem Schleim, die auf den linken unteren abdominellen Quadranten (pT4a) beschränkt sind, haben eine deutlich bessere Prognose als die Appendixkarzinome, deren muzinöse peritoneale Ausbreitung diese Region nicht mehr respektiert (pM1a) und bei denen epitheliale Zellen im Schleim nachweisbar sind [31].

Genexpressionsanalysen der muzinösen peritonealen Aussaat konnten zeigen, dass es biologische Unterschiede zwischen niedrig- und hochgradigen Appendixkarzinomen gibt, die sich insbesondere in der Verteilung der Muzin-assoziierten Gene niederschlagen [32].

Klinische Parameter wie ein Alter >53 Jahre, ein langes Intervall vom Zeitpunkt der Diagnose bis zur zytoreduktiven Therapie, schwerwiegende postoperative Komplikationen und das Debulking (mit inkompletter Tumorresektion) sind beim niedriggradigen PMP mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Beim hochgradigen PMP sind im Wesentlichen der PCI und die inkomplette Tumorresektion von Bedeutung [33].

Therapie

Die Behandlung des PMP setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: Erstens die CRS und zweitens die intraperitoneale Chemotherapie. Für eine systemische Chemotherapie gibt es keine validen Daten.

Die CRS hat unabhängig vom Grading ein komplettes Clearing von muzinösen Tumormassen im gesamten Bauchraum zum Ziel. Da das PMP häufig in allen Bereichen des Bauchraums angesiedelt ist (subphrenisch rechts und links, parasplenisch, parahepatisch, interenterisch usw.), wird die Resektion auf die Entfernung der serösen Häute samt Tumoralagerungen ausgerichtet. In einigen Fällen liegen muzinöse Tumorknoten oder Schleimmassen auch auf dem Darm. Falls das Ausmaß dieser Areale nur gering ist, kann die Serosa mit den Tumorknoten unter Belassung der Schleimhaut mit anschließender Darmnaht entfernt werden. Bei größeren Tumorknoten, die den Darm komplett umhüllt haben, kann auch eine Darmresektion in Erwägung gezogen werden. Dies ist häufig bei Tumormassen im kleinen Becken der Fall. Um in diesem Bereich ein Clearing zu erreichen, bedarf es einer extraperitonealen anterioren Rektumresektion (bei Frauen mit Hysterektomie und Salpingoovarektomie). Hierbei werden das Blasenperitoneum sowie das seitliche Peritoneum bis zur Umschlagsfalte abgezogen und das Rektum extraperitoneal durchtrennt. Das große Netz wird infragastrisch, das kleine Netz unter Erhalt der Arteria gastrica sinistra komplett reseziert. Bei parahepatischen Tumormassen kann die Entfernung der Glisson'schen Kapsel der Leber die Komplettierung

der CRS deutlich verbessern, ist aber auch mit einem höheren Blutungsrisiko verbunden.

Bei der niedriggradigen adenomuzinösen Neoplasie (LAMN) ist derzeit eine neoadjuvante Chemotherapie nicht vorgesehen. Nach CRS werden mit der HIPEC die besten Ergebnisse erzielt. Als Zytostatikum werden in der Literatur unterschiedliche Regimes verwendet. Überwiegend wird Mitomycin C in einer Dosierung von 15 mg/m² allein oder in Kombination mit Cisplatin 120 mg/m² eingesetzt. Eine postoperative adjuvante Therapie ist nicht vorgesehen.

Bei der PMCA werden wir häufiger (44% bei PMCA im Vergleich zu 19% bei LAMN) mit Patienten konfrontiert, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben [34]. Die Chemotherapie wird häufig wegen der auswärts als nicht resektabel eingeschätzten Situation palliativ angesetzt. In einer Registerstudie wurde der präoperative Einsatz einer Chemotherapie als negativer prognostischer Faktor im Rahmen der multivariaten Analyse konstatiert [34]. Für die intravenöse adjuvante Therapie bei der PMCA liegen derzeit keine Berichte vor. Es gibt Hinweise, dass nach CRS und HIPEC eine frühe postoperative intraperitoneale Chemotherapie (Tag 1–5), d.h. eine sogenannte EPIC, mit 5-Fluorouracil 650–800 mg/m² günstigere Ergebnisse erzielen kann als CRS und HIPEC allein [34].

Morbidität und Letalität

Eine optimale CRS bei PMP in Kombination mit HIPEC erzielt die besten Langzeitergebnisse mit 20-Jahres-Überlebensraten über 60% [33]. Die Lebensqualität wird durch das extreme chirurgische Ausmaß der Behandlung kompromittiert, erreicht jedoch nach 6–12 Monaten wieder das Ausgangsniveau [35]. Aufgrund der aggressiven Chirurgie mit Operationszeiten um die 12 h liegt die Inzidenz peri- und postoperativer Komplikationen in der Literatur zwischen 30 und 70%. Die Letalität beträgt in Zentren etwa 3%. Prädisponierende Faktoren, die zu Komplikationen führen können, sind das Ausmaß der Erkrankung mit einem hohen PCI, ein hoher ASA (American Society of Anesthesiologists)-Score, die Operationszeit, die Peritonektomie des linken oberen Quadranten, Kolonresektionen, die Anlage eines Ileostoma und Bluttransfusionen über 6 Konserven hinaus [36].

Magenkarzinom

Epidemiologie

Das Magenkarzinom war im Jahr 2008 mit 9210 bzw. 6660 Neuerkrankungen bei Männern bzw. Frauen die sechst häufigste Krebserkrankung in Deutschland. Tumorbedingte Todesfälle sind häufig mit einer peritonealen Metastasierung assoziiert [37]. Die kavitäre Aussaat eines Magenkarzinoms wird in der TNM (Tumor Node Metastasis)-Tumorklassifikation als Form der Fernmetastasierung (M1) gewertet, wodurch sich ein Stadium IV nach UICC (Union internationale contre le can-

cer) ergibt [38, 39]. Die kavitäre Aussaat kommt insbesondere bei diffus wachsenden Karzinomen vor [40]. Kommt es zu einer Penetration der Serosa, können sich die weitgehend diskohäsiv wachsenden Tumorzellen im gesamten Bauchraum verteilen und Implantate bilden. Dabei findet sich oft auch eine muzinöse Komponente mit teils siegelringzelligem Aspekt. Bekannt ist vor allem eine Miteinbeziehung der Ovarien durch diesen Mechanismus; diese wird als Krukenberg-Tumor bezeichnet.

Insgesamt findet man bei 5–20% der Patienten, die für eine kurative Resektion exploriert werden, bereits eine peritoneale Metastasierung [41]. Das mittlere Überleben beträgt dann 1–3 Monate [42] und kann mittels einer systemischen Chemotherapie auf maximal 11 Monate verlängert werden [43]. Allgemein wird mit der Diagnose einer peritonealen Metastasierung keine Rolle mehr für die chirurgische Therapie des Magenkarzinoms gesehen, was jedoch nicht mehr dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht.

Indikationen

Insbesondere beim Magenkarzinom ist die Auswahl der für eine CRS und HIPEC geeigneten Patienten von enormer Bedeutung, da die Resultate leider weniger ermutigend sind als bei anderen Entitäten [44, 45].

Der wohl wichtigste Faktor bei der Patientenauswahl ist das Ausmaß der peritonealen Metastasierung, gemessen anhand des PCI. Der PCI ist der stärkste prognostische Faktor für den Erfolg der CRS und HIPEC; bei Werten über 12 sinkt das Langzeitüberleben selbst nach radikalem Vorgehen dramatisch [45]. Lokalisierte, kleine Tumorknoten bis zu einem PCI von maximal 12 bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) ohne Fernmetastasen und mit nur limitiertem Lymphknotenbefall stellen die beste Indikation dar und bedingen die besten Ergebnisse mit relevantem Langzeitüberleben.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Entitäten kommt der explorativen Laparoskopie im Rahmen des diagnostischen Work-up beim Magenkarzinom eine bedeutende Rolle zu. Beim bildgebenden (CT/Endosonographie) oder klinischen (Aszites) Verdacht auf Peritonealkarzinose eines Magenkarzinoms kann sie durch eine strukturierte Erhebung des PCI diejenigen Patienten ausschließen, die von einer CRS mit HIPEC nicht profitieren würden [46].

Inwieweit eine «neoadjuvante» systemische und/oder intraperitoneale Chemotherapie beim Magenkarzinom mit peritonealer Metastasierung die Ergebnisse der CRS und HIPEC verbessern kann, ist aktuell Gegenstand von klinischen Studien. Grundsätzlich kann ein Downstaging mittels neoadjuvanter Chemotherapie den Anteil derjenigen Patienten erhöhen, die sinnvoll einer CRS mit HIPEC zugeführt werden können und deren Überleben somit signifikant verbessert werden kann [47, 48].

Es ist daher empfehlenswert, Patienten mit einem Magenkarzinom und dem Verdacht auf eine synchrone peritoneale Metastasierung am entsprechenden Zentrum vorzustellen, um gegebenenfalls einen Studieneinschluss zu ermöglichen.

Resultate

Obwohl inzwischen eine nennenswerte Anzahl randomisierter Studien zum Thema publiziert ist, sind Vergleiche und Interpretationen der Ergebnisse ausgesprochen schwierig. Durch das Fehlen standardisierter Protokolle hinsichtlich HIPEC allein, HIPEC + EPIC, EPIC allein, verwendeter Chemotherapeutika, Dosis, Expositionszeit und verwendeter Technik können definitive Empfehlungen faktisch nicht gegeben werden [49, 50]. Mit der Einbeziehung der neoadjuvanten systemischen/intraperitonealen Chemotherapie wird die Datenlage noch komplexer und unübersichtlicher. Die Darstellung der Resultate der CRS mit HIPEC beim Magenkarzinom mit Peritonealkarzinose erfolgt daher anhand der beiden aktuellsten Metaanalysen [51, 52].

Gill et al. [51] analysierten 10 Studien – darunter sieben prospektive Serien – mit insgesamt 441 Patienten und einem medianen Follow-up von 46 Monaten. Patienten mit einem CC-Score von 0/1 überlebten im Median 15 Monate; das 1-Jahres-Überleben wird mit 43% und das 5-Jahres-Überleben mit 13% beziffert. Die am häufigsten verwendeten Substanzen waren Cisplatin und Mitomycin C, teilweise in Kombinationen mit Paclitaxel, Etoposid oder auch Irinotecan. Die angewandten Temperaturen schwankten zwischen 40 °C und 44 °C, die Dauer zwischen 30 und 120 min. Die Gesamtmortalität betrug 4,8%, die Morbidität 21,5%. Analog zu vorangegangenen Metaanalysen folgern die Autoren auch hier, dass angesichts der Heterogenität hinsichtlich Technik, Dauer, Substanzen usw. keine definitiven Empfehlungen zur HIPEC bei Magenkarzinom mit Peritonealkarzinose gegeben werden können, dem Verfahren jedoch in Anbetracht der Überlebensraten eine wachsende Rolle zukommt [51].

Matharu et al. [52] analysierten 14 Publikationen mit insgesamt 914 Patienten, von denen 819 eine intraperitoneale Chemotherapie erhielten. Drei Serien untersuchten die neoadjuvante intraperitoneale Chemotherapie; hier konnte neben einem Downstaging bei 48% auch ein verlängertes medianes Überleben nach CRS und HIPEC von 18 Monaten (verglichen mit 9,6 Monaten in der nichtresezierten Gruppe) beobachtet werden. Allerdings gelangte nur jeweils etwa die Hälfte der Patienten zur Resektion. Von den sieben analysierten Studien zur HIPEC waren immerhin zwei randomisiert und kontrolliert. Die Ergebnisse dieser Studien bezüglich des Überlebens waren inkonsistent; die mittlere Überlebenszeit schwankte zwischen 6,6 und 50 Monaten. Drei weitere Studien untersuchten die EPIC; hier betrug die mittlere Überlebenszeit zwischen 11,4 und 36,5 Monaten. Aus Sicht der Autoren der Metaanalyse ist die einzig zulässige Schlussfolgerung, dass die methodische Qualität der meisten Studien schlecht ist [52].

Zusammenfassend bleibt zu postulieren, dass Patienten mit Magenkarzinom und einer lokalisierten Peritonealkarzinose, die im laparoskopischen Staging einen PCI von 12 nicht überschreitet, in klinische Studien eingeschlossen werden sollten. Diese sind im EU Clinical Trial Register aufgeführt.

Nur so wird der Stellenwert sowohl einer neoadjuvanten Chemotherapie als auch der HIPEC zukünftig besser festgelegt werden können. Auch hinsichtlich der Art der verwendeten Chemotherapeutika, ihrer Dosierungen sowie ihrer Applikationszeiten und -temperaturen werden nur prospektive Multizenterstudien einen weiteren Erkenntnisfortschritt generieren können.

Pankreaskarzinom

Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom zählt zumindest in der westlichen Welt zu den führenden malignen Todesursachen mit einer für 2002 geschätzten Neuerkrankungsrate von 230 000 Fällen weltweit [53]. Wie beim Magenkarzinom handelt es sich im Falle einer Peritonealkarzinose um ein Stadium IV. Die Häufigkeit einer peritonealen Manifestation wurde zuletzt mit 9% beschrieben und scheint vermehrt bei Tumoren des Korpus sowie des Schwanzes vorzukommen [54]. Histopathologisch kann insbesondere die Differenzierung von einem muzinösen Ovarialkarzinom von Bedeutung sein, die jedoch mithilfe der Immunhistochemie (z.B. CK7, CK20, CDX2) gelingen sollte [55].

Auch nach einer R0-Resektion, die nur bei 10–20% aller Patienten gelingt [56], liegt das 5-Jahres-Überleben bei 10–25% [57]; das Rezidiv ereignet sich regelhaft innerhalb eines Jahres und bei 40–60% der betroffenen Patienten am Peritoneum [58].

Indikationen

Derzeit gibt es keine gesicherten Indikationen für eine HIPEC beim Pankreaskarzinom. Schon der Nutzen der CRS ist nicht gesichert. Die biologischen Charakteristika des Pankreaskarzinoms mit oftmals retroperitonealer Perineuralscheideninvasion – ein zwischenzeitlich als eigener Metastasierungsweg anerkanntes Phänomen – sind chirurgischen Maßnahmen nur schwer zugänglich. Nichtsdestotrotz gibt es pharmakologische Überlegungen, die für einen Einsatz der HIPEC bei der peritonealen Metastasierung des Pankreaskarzinoms sprechen, insbesondere mit Gemcitabin [59]. Mehrere tierexperimentelle Studien konnten in Pankreaskarzinommodellen einen Effekt der intraperitonealen Gemcitabin-Applikation auf die Peritonealkarzinose nachweisen [60, 61]. Aus der klinischen Anwendung liegen nur wenige Berichte vor. Die Indikation zur HIPEC bei Peritonealkarzinose eines Pankreaskarzinoms kann daher momentan ausschließlich im Rahmen kontrollierter Studien gestellt werden.

Resultate

Gamblin et al. [62] haben bei 9 Patienten mit irresektablem Pankreaskarzinom in palliativer Intention eine intraperitoneale Gemcitabin-Applikation durchgeführt. Eine signifikante Toxizität wird nicht berichtet. Die Überlebenszeit der Patienten betrug zwischen 7 und 27 Monaten [62].

Im Jahr 2012 berichteten Tentes et al. erstmalig von 21 Patienten, die im Rahmen einer R0-Resektion bei Pankreaskarzinom mit limitierter, resektabler (CC-Score = 0) Peritonealkarzinose eine HIPEC mit Gemcitabin erhielten [62, 63]. Bei einer Mortalität von 9,5% und einer Morbidität von 33,3% betrug das mittlere Überleben 11 Monate, bei einem 5-Jahres-Überleben von 23% [62, 63]. Wenngleich diese Werte mit einer systemischen Chemotherapie beim Pankreaskarzinom mit Peritonealkarzinose nicht erreichbar sind, ist die vorgelegte Studie aufgrund ihrer Größe und ihres Designs deutlich limitiert.

Die Durchführung kontrollierter, mindestens Phase-II-, besser Phase-III-Studien zur HIPEC bei peritonealer Metastasierung eines Pankreaskarzinoms ist daher zwingend erforderlich, bevor Empfehlungen zur Sinnhaftigkeit abgegeben werden können.

Sarkomatose

Mit einer Inzidenz von ungefähr $2/10^5$ in Europa stellen peritoneale, viszerale, uterine und retroperitoneale Sarkome eine seltene Erkrankungsgruppe mit über 50 Tumorentitäten dar [64]. Die vollständige Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand stellt derzeit die Standardtherapie dar [65]. Die peritoneale Sarkomatose resultiert häufig aus einer Tumorzellverschleppung bzw. einem Rezidiv nach Erstresektion. Durch eine radikale Resektion aller Tumormanifestationen (CC-Score = 0) konnte ein mittleres Gesamtüberleben von bis zu 29 Monaten erreicht werden [66].

Systemische Therapie

Während für gastrointestinale Stromatumoren (GIST) mit der Entwicklung von Tyrosin- und Multikinase-Inhibitoren eine effektive medikamentöse Behandlung bei peritonealer Metastasierung und nichtresektablen Rezidiven existiert [67], sind die Ergebnisse der Chemotherapie und Radiatio bei nicht durch GIST bedingter peritonealer Sarkomatose unbefriedigend [68]. Zudem werden aufgrund der niedrigen Inzidenz der peritonealen Sarkomatose zumeist Daten aus Studien zu extraperitonealen Sarkomen als Behandlungsgrundlage herangezogen. Aus diesen Daten resultiert eine Erstlinientherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid [69]. Die Kombination aus Gemcitabin und Dacarbazin bzw. Taxanen konnte im Rahmen nichtrandomisierter Phase-II-Studien als Zweitlinientherapie das mittlere Überleben auf bis zu 18 Monate in Abhängigkeit von der Tumorentität steigern [70]. In einer nichtkontrollierten Studie konnte durch Trabectedin-Gabe als Zweit-/Drittlinientherapie bei Liposarkomen und Leiomyosarkomen eine Überlebenszeit von 9 Monaten erreicht werden [71]. Im Rahmen einer «Targeted Therapy» wurde der Tyrosinkinase-Inhibitor Pazopanib versus Placebo bei denselben Tumorentitäten untersucht. Trotz Verlängerung des progressionsfreien Überlebens konnte jedoch keine

Verbesserung des Gesamtüberlebens (12 vs. 10 Monate) erreicht werden [72].

Bei lokalisierten retroperitonealen Sarkomen kann durch eine peri- und insbesondere intraoperative Radiatio die Prognose verbessert werden [73]; diese stellt jedoch bei einer diffusen intraperitonealen Tumorausbreitung keine Behandlungsoption dar.

Chirurgische Therapie

Auch zur Durchführung der kombinierten zytoreduktiven Operation und intra- oder postoperativen intraperitonealen Chemotherapie bei peritonealer Sarkomatose liegen nur Studien mit niedrigem Evidenzgrad und wenigen eingeschlossenen Patienten vor. Ausgangspunkt dieser Therapie ist die Vorstellung, dass auch bei einer makroskopisch vollständigen Resektion aller Tumormanifestationen mikroskopische Tumorreste verbleiben können. Diese verbliebenen Zellen sollen analog zur Behandlung der Peritonealkarzinose anderer Tumorentitäten durch eine intraperitoneale Chemotherapie bekämpft werden. Obwohl dieser Gedanke plausibel erscheint, konnte in der einzigen vergleichenden Untersuchung bei insgesamt 38 Patienten kein zusätzlicher Nutzen einer intraabdominellen Chemotherapie nachgewiesen werden. Allerdings war diese Studie aufgrund der niedrigen Power nicht geeignet, einen möglichen Vorteil auszuschließen [66]. Eine nichtrandomisierte Studie ergab zudem Hinweise auf einen Vorteil für die additive HIPEC [74]. In den bisher vorliegenden Studien zur CRS und HIPEC bei peritonealer Sarkomatose konnten mittlere Überlebensraten von 13–60 Monaten bei einer Morbidität von bis zu 43% erzielt werden [75]. Als prognostische Kriterien für ein Tumorrezidiv bzw. die Überlebenszeit wurden die Ausdehnung der Erkrankung bzw. der PCI und die Vollständigkeit der Tumorentfernung (CC-Score) ermittelt. Die bisher veröffentlichten Studien weisen eine hohe Heterogenität hinsichtlich der behandelten Tumorentitäten, der verwendeten Chemotherapeutika für die HIPEC und der postoperativen onkologischen Nachbehandlung auf. Zudem wurden in den meisten Untersuchungen noch Patienten mit einem GIST-Rezidiv eingeschlossen. Zur genauen Validierung der CRS und HIPEC bei peritonealer Sarkomatose sind daher neue Studien mit großer Fallzahl erforderlich. Aufgrund der niedrigen Inzidenz sind solche Studien nur multizentrisch durchführbar. Als Ergebnis einer Konsensuskonferenz der Peritoneal Surface Oncology Group International wurde die Durchführung einer solchen Studie empfohlen. Bis dahin sollte auf der Basis der bisher vorliegenden Studien beim Vorliegen einer peritonealen Sarkomatose eine vollständige Tumorresektion erfolgen, die bei einem erreichten CC-Score = 0 in spezialisierten Zentren durch eine HIPEC auf der Basis von Doxorubicin/Cisplatin ergänzt werden sollte [68]. Eine umfangreiche Fallserie beschreibt zudem einen Zusatznutzen einer simultanen intravenösen Ifosfamid-Gabe sowie der frühpostoperativen Fortführung der intraperitonealen Chemotherapie [76].

Zusammenfassend stellt die vollständige Tumorresektion bei der peritonealen Sarkomatose den entscheidenden prognostischen Faktor dar. Aufgrund der erhöhten prozedurenbedingten Morbidität sollte eine zusätzliche intraperitoneale Chemotherapie nur bei Erreichen der makroskopischen Tumorfreiheit und in spezialisierten Zentren erfolgen. Klinische Studien mit hoher Evidenz zum Nachweis eines Nutzens der HIPEC stehen derzeit aus.

Ovarialkarzinom

Epidemiologie

Das Ovarialkarzinom zeigt in der westlichen Welt eine Inzidenz von 11 Neuerkrankungen je 100 000 weibliche Einwohner (2012) – mit abnehmender Tendenz. Für gynäkologische Tumoren stellt es weiterhin die führende Todesursache dar. Die WHO teilt das Ovarialkarzinom in verschiedene Subtypen (seröses, endometrioides, muzinöses und hellzelliges Karzinom) ein [77]. Bei einem muzinösen Karzinom des Ovars ist differentialdiagnostisch an eine Metastase eines kolorektalen Karzinoms zu denken; hier sollten immunhistochemische Untersuchungen (CK7, CK20, CDX2) weiterhelfen.

Ovarialkarzinome zeigen als biologische Besonderheit ein betont intraperitoneales Wachstum mit einer gewissen Regelmäßigkeit der Metastasenorte. Nach der Tubenserosa und dem kontralateralen Ovar bilden sich Tumorimplantate bevorzugt im Peritoneum unterhalb des rechten Zwerchfells, auf dem Dünndarmmesenterium und auf dem Omentum majus. Die Tumorimplantate invadieren die oberflächliche mesotheliale Zellschicht, jedoch findet ein tiefergehendes Tumorstadium in der Regel nicht statt. Das Mesothel scheint der «Nährboden» für die Tumorzellen zu sein. Unterstützt wird diese Annahme durch die sehr seltene hämatogene Metastasierung bei liegendem peritoneovenösen Shunt [78].

Das Ovarialkarzinom manifestiert sich meist mit unspezifischen Symptomen. Ein Screening wird nicht empfohlen. In der Mehrzahl der Fälle gelingt die Diagnosestellung erst in den fortgeschrittenen FIGO(Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)-Stadien III/IV (Robert Koch-Institut). Beim Ovarialkarzinom wird in bis zu 60% bei der Erstdiagnose eine Peritonealkarzinose beobachtet [79].

Chirurgische Therapie

Ab dem FIGO-Stadium 1A G1 besteht die Standardtherapie des Ovarialkarzinoms aus der Kombination einer kompletten Resektion aller Tumormanifestationen und einer adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie. Die operative Therapie orientiert sich an der Resektabilität, die durch den PCI objektiviert werden kann, wobei auch bei einem hohen PCI eine Resektion gemäß CC-Score = 0/1 durch eine CRS erreicht werden kann und ein erhöhter PCI keine Kontraindikation bedeutet [80].

Die Empfehlung zur Behandlung per HIPEC hat in die nationalen und internationalen Leitlinien (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., AGO; European Society of Gynaecological Oncology, ESGO) bisher keinen Einzug gehalten. Die Morbidität einer CRS + HIPEC unterscheidet sich nicht von einer alleinigen CRS [81]. Randomisierte Daten wurden in der GOG-172-Studie gewonnen; hier wurde nach der Gabe von Paclitaxel i.v. die intraperitoneale Gabe von Cisplatin versus der intravenösen Gabe ohne hypertherme Komponente untersucht. Die Verträglichkeit war aufgrund der hohen Nebenwirkungen schlecht, das Gesamtüberleben jedoch bei der intraperitonealen Gabe signifikant besser: 65,6 Monate bei intraperitonealer Chemotherapie ohne hypertherme Komponente versus 49,7 Monate bei intravenöser Therapie [82, 83]. Eine Cochrane-Analyse von 2011 beschreibt die Erhöhung des Gesamtüberlebens durch eine intraperitoneale Chemotherapie in fast allen eingeschlossenen Studien [84].

Das Ovarialkarzinom rezidiert in einer hohen Zahl der Fälle. Die prinzipielle Auswirkung einer zytoreduktiven Operation auf das Gesamtüberleben in der Rezidivsituation wurde

bisher nicht durch Ergebnisse von randomisiert kontrollierten Studien abgebildet. Die randomisierenden Studien DESKTOP III und GOG 213 zum Nutzen einer zytoreduktiven Operation in der Rezidivsituation laufen derzeit. In der Rezidivsituation kommt die HIPEC zunehmend zum Einsatz. Im laufenden Phase-III-CHIPOR-Trial des National Cancer Institute (NCI) wird eine Randomisierung nach zytoreduktiver Operation entweder mit oder ohne HIPEC prospektiv untersucht.

Der Angiogenesehemmer Bevacizumab ist in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms seit Ende 2011 in Deutschland zugelassen. Eine intraabdominelle Applikation gleichzeitig mit einer HIPEC wird derzeit im Tiermodell erprobt [85]. Nebenwirkungen wie vermehrte Wundheilungsstörungen, Magen-Darm-Perforationen und Blutungen erschweren die Kombination des Antikörpers mit einem gleichzeitigen operativen Eingriff.

Disclosure Statement

Die Erstautorin versichert, dass im Zusammenhang mit dieser Arbeit keine Interessenkonflikte bestehen.

References

- 1 Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F: Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:1545–1550.
- 2 Mastrangelo G, Coindre JM, Ducimetiere F, Dei Tos AP, Fadda E, Blay JY, Buja A, Fedeli U, Cegolon L, Frasson A, Ranchere-Vince D, Montesco C, Ray-Coquard I, Rossi CR: Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions. *Cancer* 2012; 118:5339–5348.
- 3 Bilimoria MM, Holtz DJ, Mirza NQ, Feig BW, Pisters PW, Patel S, Pollock RE, Benjamin RS, Papadopoulos NE, Plager C, Murphy A, Griffin JR, Burgess MA, Hunt KK: Tumor volume as a prognostic factor for sarcomatosis. *Cancer* 2002;94: 2441–2446.
- 4 Baratti D, Pennacchioli E, Kusamura S, Fiore M, Balestra MR, Colombo C, Mingrone E, Gronchi A, Deraco M: Peritoneal sarcomatosis: is there a subset of patients who may benefit from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2010;17:3220–3228.
- 5 van Kampen V, Merget R, Butz M, Taeger D, Bruning T: Trends in suspected and recognized occupational respiratory diseases in Germany between 1970 and 2005. *Am J Ind Med* 2008;51:492–502.
- 6 Boffetta P: Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Oncol* 2007;18:985–990.
- 7 Neumann V, Löseke S, Tannapfel A: Versicherungsmedizinische Aspekte bei peritonealen Mesotheliomen und sonstigen peritonealen Tumoren. *Med Klin* 2009;104:765–771.
- 8 Peto J, Decarli A, La VC, Levi F, Negri E: The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79:666–672.
- 9 Bianchi C, Giarelli L, Grandi G, Brollo A, Ramani L, Zuch C: Latency periods in asbestos-related mesothelioma of the pleura. *Eur J Cancer Prev* 1997;6: 162–166.
- 10 Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gross IM, Weber DG, Gube M, Muller-Lux A, Heinze E, Wiethege T, Neumann V, Tannapfel A, Raithel HJ, Bruning T, Kraus T: Cancer mortality in a surveillance cohort of German males formerly exposed to asbestos. *Int J Hyg Environ Health* 2010;213:44–51.
- 11 Neumann V, Gunthe S, Mülle KM, Fischer M: Malignant mesothelioma – German mesothelioma register 1987–1999. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74:383–395.
- 12 Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al: Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma: 2012 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:647–667.
- 13 Butnor KJ, Sporn TA, Hammar SP, Roggli VL: Well-differentiated papillary mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1304–1309.
- 14 Gonzalez-Moreno S, Yan H, Alcorn KW, Sugarbaker PH: Malignant transformation of ‘benign’ cystic mesothelioma of the peritoneum. *J Surg Oncol* 2002;79:243–251.
- 15 Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, Chang D, Siena S, Giannetta L, Morelli F, Oniga F, Bearz A, Torri V, Ciniuni M: Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. *Ann Oncol* 2010;21:348–353.
- 16 Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, Chang D, Sugarbaker PH: Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2005;103: 839–849.
- 17 Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, Glehen O: A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:605–621.
- 18 Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, Nicholson AG, O’Brien M, Peake M, Rudd R, Snee M, Steele J, Girling DJ, Nankivell M, Pugh C, Parmar MK: Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008;371:1685–1694.
- 19 Janne PA, Wozniak AJ, Belani CP, Keohan ML, Ross HJ, Polikoff JA, Mintzer DM, Taylor L, Ashland J, Ye Z, Monberg MJ, Obasaju CK: Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. *Clin Lung Cancer* 2005;7:40–46.
- 20 Le DT, Deavers M, Hunt K, Malpica A, Verschraegen CF: Cisplatin and irinotecan (CPT-11) for peritoneal mesothelioma. *Cancer Invest* 2003;21:682–689.
- 21 Scherpereel A, Berghmans T, Lafitte JJ, Colinet B, Richez M, Bonduelle Y, Meert AP, Dhalluin X, Leclercq N, Paesmans M, Willems L, Sculier JP: Valproate-doxorubicin: promising therapy for progressing mesothelioma. A phase II study. *Eur Respir J* 2011;37:129–135.
- 22 Garcia-Carbonero R, Paz-Ares L: Systemic chemotherapy in the management of malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:676–681.
- 23 Mirarabshahii P, Pillai K, Chua TC, Pourgholami MH, Morris DL: Diffuse malignant peritoneal mesothelioma – an update on treatment. *Cancer Treat Rev* 2012;38:605–612.
- 24 Simon GR, Verschraegen CF, Janne PA, Langer CJ, Dowlati A, Gadgeel SM, Kelly K, Kalemkerian GP, Traynor AM, Peng G, Gill J, Obasaju CK, Kindler HL: Pemetrexed plus gemcitabine as first-line chemotherapy for patients with peritoneal mesothelioma: final report of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2008;26:3567–3572.

- 25 Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, Lu C, Krug LM, Stevenson JP, Janne PA, Quinn DI, Koczywas MN, Brahmer JR, Albain KS, Taber DA, Armato SG 3rd, Vogelzang NJ, Chen HX, Stadler WM, Vokes EE: Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012;30:2509–2515.
- 26 Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusumura S, Elias D, Glehen O, Gilly FN, Levine EA, Shen P, Mohamed F, Moran BJ, Morris DL, Chua TC, Piso P, Sugarbaker PH: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27:6237–6242.
- 27 Schaub NP, Alimchandani M, Quezado M, Kalina P, Eberhardt JS, Hughes MS, Beresnev T, Hassan R, Bartlett DL, Libutti SK, Pingpank JF, Royal RE, Kammula US, Pandalai P, Phan GQ, Stojadinovic A, Rudloff U, Alexander HR, Avital I: A novel nomogram for peritoneal mesothelioma predicts survival. *Ann Surg Oncol* 2013;20:555–561.
- 28 Smeenk RM, van Velthuisen ML, Verwaal VJ, Zoetmulder FA: Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:196–201.
- 29 Reu S, Neumann J, Kirchner T: Muzinöse Neoplasien der Appendix vermiformis, Pseudomyxoma peritonei und die neue WHO-Klassifikation. *Pathologie* 2012;33:24–30.
- 30 Ronnett BM, Seidman JD: Mucinous tumors arising in ovarian mature cystic teratomas: relationship to the clinical syndrome of pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol* 2003;27:650–657.
- 31 Panarelli NC, Yantiss RK: Mucinous neoplasms of the appendix and peritoneum. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:1261–1268.
- 32 Levine EA, Blazer DG 3rd, Kim MK, Shen P, Stewart JH, Guy C, Hsu DS: Gene expression profiling of peritoneal metastases from appendiceal and colon cancer demonstrates unique biologic signatures and predicts patient outcomes. *J Am Coll Surg* 2012;214:599–606.
- 33 Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al: Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:2449–2456.
- 34 Chua TC, Liauw W, Zhao J, Morris DL: Comparative analysis of perioperative intraperitoneal chemotherapy regimen in appendiceal and colorectal peritoneal carcinomatosis. *Int J Clin Oncol* 2013;18:439–446.
- 35 Tsilimparis N, Bockelmann C, Raue W, Menenakos C, Perez S, Rau B, Hartmann J: Quality of life in patients after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is it worth the risk? *Ann Surg Oncol* 2013;20:226–232.
- 36 Saxena A, Yan TD, Chua TC, Morris DL: Critical assessment of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1291–1301.
- 37 Robert Koch-Institut: Magenkrebs. 2013. www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html.
- 38 Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC: Peritoneal carcinomatosis in non-gynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989;63:364–367.
- 39 Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Tsukiyama G, Endou Y, Miura M: The natural history of free cancer cells in the peritoneal cavity. *Recent Results Cancer Res* 2007;169:11–23.
- 40 Carneiro F, Sobrinho-Simoes M: Metastatic pattern of gastric carcinoma. *Hum Pathol* 1996;27:213–214.
- 41 Hioki M, Gotohda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kinoshita T: Predictive factors improving survival after gastrectomy in gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *World J Surg* 2010;34:555–562.
- 42 Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumar E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, Francois Y, Vignal J, Gilly FN: Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358–363.
- 43 Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE: Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004064.
- 44 Rossi CR, Pilati P, Mocellin S, Foletto M, Ori C, Innocente F, Nitti D, Lise M: Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric adenocarcinoma. *Suppl Tumori* 2003;2:S54–S57.
- 45 Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, Bereder JM, Lorimier G, Quenet F, Elias D: 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;17:2370–2377.
- 46 Garofalo A, Valle M: Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis. *Cancer J* 2009;15:190–195.
- 47 Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, Yoshimitsu Y, Endou Y, Sasaki T, Sugarbaker PH: Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:661–665.
- 48 Yonemura Y, Endou Y, Shinbo M, Sasaki T, Hirano M, Mizumoto A, Matsuda T, Takao N, Ichinose M, Mizuno M, Miura M, Ikeda M, Ikeda S, Nakajima G, Yonemura J, Yuuba T, Masuda S, Kimura H, Matsuki N: Safety and efficacy of bidirectional chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: selection for cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 2009;100:311–316.
- 49 Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P: Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2009;7:5.
- 50 Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, Morris DL: A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2702–2713.
- 51 Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, Schiller D: Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol* 2011;104:692–698.
- 52 Matharu G, Tucker O, Alderson D: Systematic review of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. *Br J Surg* 2011;98:1225–1235.
- 53 Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–1403.
- 54 Thomassen I, Lemmens VE, Nienhuijs SW, Luyer MD, Klaver YL, de Hingh IH: Incidence, prognosis, and possible treatment strategies of peritoneal carcinomatosis of pancreatic origin: a population-based study. *Pancreas* 2013;42:72–75.
- 55 Vang R, Gown AM, Wu LS, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, Seidman JD, Ronnett BM: Immunohistochemical expression of CDX2 in primary ovarian mucinous tumors and metastatic mucinous carcinomas involving the ovary: comparison with CK20 and correlation with coordinate expression of CK7. *Mod Pathol* 2006;19:1421–1428.
- 56 Schneider K, Siveke JT, Eckel F, Schmid RM: Pancreatic cancer: basic and clinical aspects. *Gastroenterology* 2005;128:1606–1625.
- 57 Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP: Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985–1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg* 1999;189:1–7.
- 58 Warshaw AL, Fernández-del Castillo C: Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:455–465.
- 59 Kamath A, Yoo D, Stuart OA, Bijelic L, Sugarbaker PH: Rationale for an intraperitoneal gemcitabine chemotherapy treatment for patients with resected pancreatic cancer. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2009;4:174–179.
- 60 Pestieau SR, Stuart OA, Chang D, Jacquet P, Sugarbaker PH: Pharmacokinetics of intraperitoneal gemcitabine in a rat model. *Tumori* 1998;84:706–711.
- 61 Ridwelski K, Meyer F, Hribaschek A, Kasper U, Lippert H: Intraoperative and early postoperative chemotherapy into the abdominal cavity using gemcitabine may prevent postoperative occurrence of peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2002;79:10–16.
- 62 Gamblin TC, Egorin MJ, Zuhowski EG, Lagattuta TF, Herscher LL, Russo A, Libutti SK, Alexander HR, Dedrick RL, Bartlett DL: Intraperitoneal gemcitabine pharmacokinetics: a pilot and pharmacokinetic study in patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62:647–653.
- 63 Tentes AA, Kyziridis D, Kakolyris S, Pallas N, Zorbas G, Korakianitis O, Mavroudis C, Courcoutsakis N, Prasopoulos P: Preliminary results of hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy as an adjuvant in resectable pancreatic cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:506571.
- 64 Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, Otter R, Licita L, Mallone S, Tavilla A, Trama A, Capocaccia R: Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011;47:2493–2511.
- 65 ESMO / European Sarcoma Network Working Group: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(suppl 7):vii92–vii99.
- 66 Bonvalot S, Cavalcanti A, Le PC, Terrier P, Vanel D, Blay JY, Le CA, Elias D: Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:917–923.
- 67 The Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST): Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010;28:1247–1253.
- 68 Rossi CR, Casali P, Kusumura S, Baratti D, Deraco M: The consensus statement on the locoregional treatment of abdominal sarcomatosis. *J Surg Oncol* 2008;98:291–294.

- 69 Sleijfer S, Ouali M, van GM, Krarup-Hansen A, Rodenhuis S, Le CA, Hogendoorn PC, Verweij J, Blay JY: Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer* 2010;46:72–83.
- 70 Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J, Martin J, Martinez-Trufero J, Casado A, Gomez-Espana A, Fra J, Cruz J, Poveda A, Meana A, Pericay C, Cubedo R, Rubio J, De JA, Lainez N, Carrasco JA, de AR, Buesa JM: Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011;29:2528–2533.
- 71 Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, Lorigan P, Rodenhuis S, Ray-Coquard I, Bonvalot S, Collin F, Jimeno J, Di Paola E, van Glabbeke M, Nielsen OS: Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005;23:576–584.
- 72 van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al: Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALLAS): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:1879–1886.
- 73 Gieschen HL, Spiro IJ, Suit HD, Ott MJ, Rattner DW, Ancukiewicz M, Willett CG: Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:127–131.
- 74 Baumgartner JM, Ahrendt SA, Pingpank JF, Holtzman MP, Ramalingam L, Jones HL, Zureikat AH, Zeh HJ, III, Bartlett DL, Choudry HA: Aggressive locoregional management of recurrent peritoneal sarcomatosis. *J Surg Oncol* 2013;107:329–334.
- 75 Munene G, Mack LA, Temple WJ: Systematic review on the efficacy of multimodal treatment of sarcomatosis with cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2011;18:207–213.
- 76 Sugarbaker PH: Cytoreductive Surgery & Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy. Textbook and Video Atlas. Woodbury, Cine-Med, 2012.
- 77 Lengyel E: Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol* 2010;177:1053–1064.
- 78 Halkia E, Spiliotis J, Sugarbaker P: Diagnosis and management of peritoneal metastases from ovarian cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:541842.
- 79 Piso P, Arnold D: Multimodal treatment approaches for peritoneal carcinosis in colorectal cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:802–808.
- 80 Konigsrainer I, Zieker D, Glatzle J, Lauk O, Klimek J, Symons S, Brucher B, Beckert S, Konigsrainer A: Experience after 100 patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Gastroenterol* 2012;18:2061–2066.
- 81 Fagotti A, Paris I, Grimalizzi F, Fanfani F, Vizzielli G, Naldini A, Scambia G: Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009;113:335–340.
- 82 Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34–43.
- 83 Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, Wadler S, Sickel J: Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001–1007.
- 84 Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA: Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD005340.
- 85 Passot G, Dupre A, Rivoire M, Mohamed F, Bakrin N, Glehen O: Intraperitoneal bevacizumab combined with cytoreductive surgery: a pre-clinical study of tolerance and pharmacokinetics in an animal model. *Clin Transl Oncol* 2012;14:931–936.