

Aus der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Tübingen

**Durchführbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit der
Druck- Aerosol- Chemotherapie für peritoneale
Metastasen (PIPAC): eine Register-Studie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Kurtz, Florian
2021**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Königsrainer

2. Berichterstatter: Professorin Dr. U. Naumann

Tag der Disputation: 23.09.2021

1 Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Peritoneale Metastasierung	1
1.1.1. Pathophysiologie	1
1.1.2. Epidemiologie	3
1.1.3. Symptome der Peritonealmetastasen	5
1.1.4. Diagnostik	5
1.1.5. Peritoneal-Cancer-Index	8
1.1.6. Therapiemöglichkeiten	9
1.1.7. Pressurized Intraperitoneal Aerosol-Chemotherapy	15
1.2 Zielsetzung	23
2 Material und Methoden	24
2.1 Regulatorischer Hintergrund	24
2.2 Ethisches Votum	24
2.3 Patienten	24
2.4 Durchführung der PIPAC	25
2.5 Nachsorge	29
2.6 Erfassung der Daten	29
2.7 Beurteilung der Therapieantwort	30
2.8 Statistische Auswertung der Daten	31
3 Ergebnisse	33
3.1 Patienten	33
3.2 Durchführbarkeit der Therapie	36
3.3 Sicherheitsanalyse	38
3.4 Wirksamkeitsanalyse	40
3.5 Überleben	42

4	Diskussion	44
5	Zusammenfassung	51
6	Danksagung	53
7	Literaturverzeichnis	54
8	Erklärung zum Eigenanteil	65
9	Anhang	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Peritoneal Cancer-Index nach Paul Sugarbaker	9
Abbildung 2: Schematische Darstellung der HIPEC	12
Abbildung 3: Technik der Pressurized Intraperitoneal Aerosol-Chemotherapy	27
Abbildung 4: Darstellung des vierstufigen Peritoneal-Regression-Grading-Score	31
Abbildung 5: Veranschaulichung der Karzinom-Ursprünge der 71 therapierten Patienten	33
Abbildung 6: Pressurized-Intraperitoneal-Aerosol-Chemotherapy-Zyklen (PIPAC)	36
Abbildung 7: Ablaufdiagramm der Pressurized-Intraperitoneal-Aerosol-Chemotherapy-Zyklen	37
Abbildung 8: Aszitesvolumen nach Pressurized-Intraperitoneal-Aerosol-Chemotherapy (PIPAC)-Zyklus 1, 2 und 3	41
Abbildung 9: Veranschaulichung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit unterschiedlichem Primarius	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auftreten einer Peritonealmetastasierung _____	5
Tabelle 2: Vor- und Nachteile der bildgebenden Verfahren bei Peritonealmetastasen _____	7
Tabelle 3: Completeness-of-Cytoreduction-Score (CC-Score) _____	11
Tabelle 4: Absolute + relative Kontraindikationen für eine CRS + HIPEC _____	13
Tabelle 5: Therapiemöglichkeiten bei peritonealer Metastasierung _____	22
Tabelle 6: Patientencharakteristika des Probandenkollektivs _____	35
Tabelle 7: Nebenwirkungen/Komplikationen _____	39
Tabelle 8: Modifizierte Clavien-Dindo-Klassifikation _____	67
Tabelle 9: Erläuterung des Karnofsky-Index _____	68

Abkürzungsverzeichnis

BfArm	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CCC	Comprehensive Cancer Zentrums Tübingen-Stuttgart
CRS	Zytoreduktive Chirurgie
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology-Criteria for Adverse Events
EZM	Extrazelluläre Matrix
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HIPEC	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
MRT	Magnetresonanztomografie
PCI	Peritoneal Cancer-Index
PET-CT	Positronenemissionstomografie
PIPAC	Pressurized Intraperitoneal Aerosol-Chemotherapy
PM	Peritoneale Metastasierung
PMP	Pseudomyxoma peritonei
PRGS	Peritoneal-Regression-Grading-Score
PSDS	Peritoneal-Surface-Disease-Severity
SPCI	Simplified Peritoneal-Cancer-Index
TIA	Transitorische ischämische Attacke (TIA)
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
ZGO	Zentrum für Gastrointestinale Onkologie

1 Einleitung

1.1 Peritoneale Metastasierung

Das Peritoneum gehört neben der Pleura und dem Perikard zu den serösen Hüllen des menschlichen Körpers und wird anatomisch in parietales und viszerales Peritoneum unterschieden. Das parietale Peritoneum (etwa 30 % der gesamten Peritonealfläche) bedeckt die Bauchwand. Das viszerale Peritoneum (circa 70 % der Fläche) überzieht die intraabdominellen Organe. Zusammen umfasst es eine Oberfläche von 2 m² (Solaß et al., 2018). Die peritoneale Metastasierung (PM) ist definiert als Befall des viszeralen oder parietalen Peritoneums durch einen Tumor (Struller et al., 2014). Je nach Ursprung, Lokalisation und Typ des Tumors variiert das Ausmaß einer PM und kann von lokalisiert bis diffus reichen.

So sind bereits 60-80% der Ovarialkarzinome bei Erstdiagnose, 30-40% der Magenkarzinome und 15-20% der kolorektalen Karzinome peritoneal metastasiert (siehe Tabelle 1).

Von diesen sekundären Neoplasien des Peritoneums, werden seltene primäre Tumore des Peritoneums wie das Mesotheliom und das primäre peritoneale Karzinom abgegrenzt.

1.1.1. Pathophysiologie

Bei der peritonealen Streuung eines Primärtumors lassen sich verschiedene Ausbreitungsmöglichkeiten differenzieren:

- Per continuitatem durch eine direkte Invasion des Peritoneums
- Iatrogen während einer Operation und/oder durch intraperitoneales „Seeding“ über die Aszitesflüssigkeit
- Lymphogen über Lymphgefäße des Mesenteriums und Omentums
- Hämatogen, ausgehend von einem extraperitonealen Primärtumor wie beispielsweise einem Mammakarzinom oder einem Melanom (Klumpp & Pfannenberger, 2018)

Auf molekularer Ebene beruht die Entstehung einer PM auf einem mehrstufigen Prozess, der neben dem Ablösen der Tumorzellen aus dem Primärtumor, der Verbreitung und dem Transport der Tumorzellen durch die Peritonealhöhle auch das Anheften der Tumorzellen an die peritoneale Oberfläche mit anschließender Invasion, Neovaskularisation und Tumorwachstum beinhaltet. Dieser Prozess wird durch verschiedene, untereinander verbundene Signalwege und Mediatoren reguliert (Solaß et al., 2018). Der erhöhte interstitielle Flüssigkeitsdruck bei soliden Tumoren begünstigt eine Spontanablösung von Tumorzellen (Ceelen & Bracke, 2009), sodass in Peritonealzytologien bei vielen Patienten bereits freie Tumorzellen nachweisbar sind, ohne dass eine makroskopische peritoneale Metastasierung sichtbar ist (Solaß et al., 2018). Über den physiologischen intraabdominellen Flüssigkeitsstrom werden freie Tumorzellen über die gesamte Peritonealhöhle verteilt. Die Dissemination folgt der natürlichen Bewegung der Peritonealflüssigkeit. So bewegen sich beispielsweise freie Tumorzellen eines Ovarialkarzinoms über die rechte Kolonrinne, die Morison-Grube in das rechte Diaphragma (Solaß et al., 2018).

Normalerweise bildet die Mesothelschicht eine schützende Barriere gegenüber frei zirkulierenden Tumorzellen und verhindert sowohl die oberflächliche Tumoradhäsion als auch eine Tumordinvasion (Sugarbaker, 2007). Die Tumorzellenadhäsion an die Mesothelschicht kann durch tumorinduzierte Apoptose der Mesothelzellen und Freilegen der extrazellulären Matrix (EZM) erfolgen (Heath et al., 2004). Weitaus häufiger haften Tumorzellen jedoch an Orten mit physiologisch bereits freiliegender EZM. Diese lymphatischen Stomata sind in der Regel verschlossen, können durch verschiedene Stimuli (z.B. Erhöhung des intraabdominellen Druckes) öffnen (Solaß et al., 2018). Sie haben eine direkte Verbindung zum darunterliegenden submesothelialen Lymphsystem und gewährleisten normalerweise die Clearance von Bakterien, Tumorzellen und Aszites. Die lymphatischen Stomata befinden sich gehäuft im Bereich des Omentum majus oder des rechten Zwerchfells.

1.1.2. Epidemiologie

Die Inzidenz einer PM ist vom Tumortyp und von dessen Häufigkeit abhängig.

Ovarialkarzinom

Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland insgesamt 7350 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Mit einem Anteil von 5,2 % aller tumorbedingten Todesfälle gehört dieses, neben dem Brustkrebs, zur häufigsten gynäkologischen Krebserkrankung. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate aller Tumorstadien liegt bei 43 % (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2019a). Beim Ovarialkarzinom sind initial nur unspezifische Symptome vorhanden, sodass die Erkrankung häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird und bei bis zu 80 % der Betroffenen bereits eine peritoneale Metastasierung stattgefunden hat (März et al., 2016, Piso & Arnold, 2011, Weyerstahl & Stauber, 2013).

Magenkarzinom

Mit einer Inzidenz von 19,6/100 000 Einwohnern/Jahr bei Frauen und 27,7/100 000 Einwohnern/Jahr bei Männern stellt das Magenkarzinom eine der häufigsten tumorbedingten Todesursachen dar (Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2019b). Initial treten bei der Erkrankung häufig lange asymptomatische Phasen auf. Bereits mehr als die Hälfte der Magenkarzinome weisen bei Diagnosestellung eine PM auf (Yonemura et al., 2010b). Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 33 % bei Frauen und 30 % bei Männern ist die Prognose schlecht, mit einem medianen Überleben von etwa 7 Monaten (Yonemura et al., 2010a).

Kolorektales Karzinom

Mit einer jährlichen Anzahl an Neuerkrankungen von 64 000 und an Todesfällen von 26 000 gehört das kolorektale Karzinom zu den häufigsten malignen Tumoren. Wie beim Ovarialkarzinom ist die Diagnose häufig mit einer PM verbunden (Piso & Arnold, 2011).

Pankreaskarzinom

Die Anzahl an jährlichen Neuerkrankungen betrug im Jahr 2010 16 000. Die jährliche Mortalitätsrate liegt ebenfalls in diesem Bereich, was auf ein geringes Langzeitüberleben schließen lässt (Beckert et al., 2018). Das duktales Adenokarzinom des Pankreas hat eine schlechte Prognose (Seufferlein et al., 2013). In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass bei 90 % der Betroffenen zur Diagnosestellung bereits eine Metastasierung vorliegt (Beger et al., 2008). Bei simultaner PM beträgt das mediane Überleben der Patienten lediglich 2,1 Monate (Sadeghi et al., 2000).

Pseudomyxoma peritonei

Pseudomyxoma peritonei (PMP) ist ein klinisches Bild, das durch Vorhandensein schleimiger Aszites und Ansammlung schleimiger Massen in der Peritonealhöhle charakterisiert ist. Im fortgeschrittenen Stadium führt die Aszitesmenge häufig zur Auftreibung des Abdomens. Häufig entspringt PMP von einer muzinösen Neoplasie des Appendix vermiformis (Carr & Sobin, 1996). Allerdings kann PMP auch im Zusammenhang muzinöser Karzinome anderer Organe, wie beispielsweise Kolon, Ovar, Urachus oder Magen auftreten (Carr et al., 2016, Carr & Sobin, 1996). Das PMP stellt mit einer jährlichen Inzidenz von 1 bis 2 neuen Fällen pro 1 000 000 Einwohner eine seltene Erkrankung dar.

Häufigkeit des Auftretens einer Peritonealmetastase

In Tabelle 1 ist die Häufigkeit des Auftretens einer PM bei verschiedenen Primärtumoren dargestellt.

Tabelle 1: Auftreten einer Peritonealmetastasierung (nach Piso & Arnold, 2011)

Primärtumor	Peritonealmetastasen (Inzidenz)
Ovarialkarzinom	Bei Erstdiagnose: 60–80 % Beim Rezidiv: 55–75 %
Magenkarzinom	Bei Erstdiagnose: 10–20 % Beim T3N+ Primärtumor: 30–40 % Beim Rezidiv: 40–50 %
Kolorektales Karzinom	Isoliert: 15–20 % Mit anderen Lokalisationen (z. B. Leber): 20–30 %
Pankreaskarzinom, cholangiozelluläres Karzinom	5–10 %
Sonstige (Cancer of Unknown Primary, Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom, retroperitoneale Sarkome)	< 5 %

1.1.3. Symptome der Peritonealmetastasen

Die PM verläuft oft asymptomatisch oder geht mit unspezifischen Symptomen einher. Zu den unspezifischen Symptomen können neben der B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) auch ein abdominelles Druckgefühl, dyspeptische Beschwerden, Obstipation oder ein (Sub-)Ileus zählen (Struller et al., 2014, Piso & Leebmann, 2019).

1.1.4. Diagnostik

Lediglich 10 % aller PM-Fälle werden im Rahmen einer radiologischen Untersuchung diagnostiziert (März et al., 2016, Glehen et al., 2010). Die geringe Detektionsrate/Sensitivität der bildgebenden Verfahren für PM ist durch eine oft kleinknotige Verteilung der Tumormasse intraabdominell bedingt.

Läsionen größer als 0,5 cm sind für eine bildgebende Diagnostik zugänglich (Coakley et al., 2002). Bei einer Nodusgröße von unter 0,5 cm weisen sowohl die kontrastmittelverstärkte CT als auch die MRT eine limitierte Sensitivität auf (Pfannenberg et al., 2012). Dies bedingt, dass nur größere Tumorkläsionen, bei denen ein tumoröser Befall des Omentum majus („Omental Cake“), Aszites oder Verdickungen des Peritoneums vorliegen, festgestellt werden können (März et al., 2016). Aufgrund der Variationen der PM in Lokalisation, Morphologie und Größe ist deren Diagnose mittels bildgebender Untersuchungen eine nicht zu unterschätzende Herausforderung, sind aber beim Verdacht einer PM entscheidend (Pfannenberg et al., 2012). Hierbei hat sich als Goldstandard die intravenöse, rektale und oral-kontrastmittelverstärkte Computertomografie (CT) des Abdomens durchgesetzt. Auch andere Verfahren wie die Magnetresonanztomografie (MRT) oder die Positronenemissionstomografie (PET-CT) kommen zum Einsatz, sind jedoch in Bezug auf Untersuchungsdauer, Kosten und Verfügbarkeit nachteilig (Berthelot et al., 2011). Beim Vorliegen von geringen Aszites-Mengen oder zur Feststellung von muzinösen Tumoren bietet sich die MRT an (März et al., 2016). In Tabelle 2 sind die Vor- und Nachteile der bildgebenden Verfahren bei der Diagnostik peritonealer Tumore näher beschrieben.

Tabelle 2: Vor- und Nachteile der bildgebenden Verfahren bei Peritonealmetastasen (aus Klumpp & Pfannenberger, 2018)

Verfahren	Vorteile	Nachteile	Fazit
<i>Ultraschall</i>	Verfügbarkeit, geringer Aufwand, hohe Sensitivität für oberflächliche Tumore	Unbefriedigende Sensitivität für tiefer gelegene Tumore	Diagnose einer PM möglich, für Ausbreitungsdiagnostik jedoch ungeeignet
<i>CT</i>	Verfügbarkeit, geringe Untersuchungszeit, hohe Sensitivität gute räumliche Auflösung	Strahlenexposition, limitierte Sensitivität bei mikronodulären Tumoren + Dünndarbefall	Standardverfahren bei PM mit zuverlässig hoher Treffsicherheit
<i>MRT</i>	Hoher Weichteilkontrast, hohe Sensitivität und Spezifität über Kontrastmittel-Dynamik und Diffusion	Lange Untersuchungszeit, Ergebnisse sind stark patientenabhängig, störanfällige Bildqualität	Bildqualität weniger zuverlässig als beim CT
<i>PET/CT</i>	Gut geeignet zur Diagnose von Darmbefall, mikronodulären Tumoren und bei einem Rezidiv	Strahlenexposition, lange Untersuchungszeit mit hohem Aufwand, niedrige Sensitivität bei muzinösen Tumoren	Sehr hohe Treffsicherheit bei PM, allerdings immer mit hohem Aufwand, langer Untersuchungszeit und begrenzter Verfügbarkeit verbunden

1.1.5. Peritoneal-Cancer-Index

Die intraoperative Beurteilung des makroskopischen Tumorbefalls erfolgt anhand des Peritoneal-Cancer-Index (PCI). Der PCI ermöglicht eine Beurteilung des Ausmaßes der peritonealen Metastasierung. Abbildung 1 zeigt die schematische Aufteilung von Abdomen und Becken in 13 Quadranten. In jedem Areal wird ein Punktwert (Lesion-Size-Score), zwischen 0 und 3, ermittelt. Je größer der Tumor, desto höher ist der Scorewert in den verschiedenen Quadranten:

- Score 0: Kein Tumor vorhanden
- Score 1: Tumor \leq 5 mm
- Score 2: Tumor 5–50 mm
- Score 3: Tumor $>$ 50 mm

Anschließend werden die einzelnen Werte addiert. Die Summe, die von 0 bis 39 Punkten (= maximale Tumorlast) reicht, spiegelt die intraabdominelle Tumorlast des Patienten wider. Ein niedriger PCI ist mit einer günstigeren Prognose und somit einer höheren mittleren Lebenserwartung assoziiert (Nunez et al., 2015).

Darüber hinaus gibt es weitere Scoring-Systeme, die bei peritonealen Metastasen herangezogen werden. Dazu zählen:

- der Simplified Peritoneal-Cancer-Index (SPCI) (Verwaal et al., 2003),
- die Gilly-Klassifikation (Gilly et al., 1994),
- der P-Score (1981 von der Japanese Research Society for Gastric Cancer entwickelt) und der
- Simplified Preoperative Assessment for Appendix-Tumor-Score (SPAAT) (Dineen et al., 2015).

Der PCI dient als wichtiger Parameter für die Patientenselektion zum operativen Verfahren.

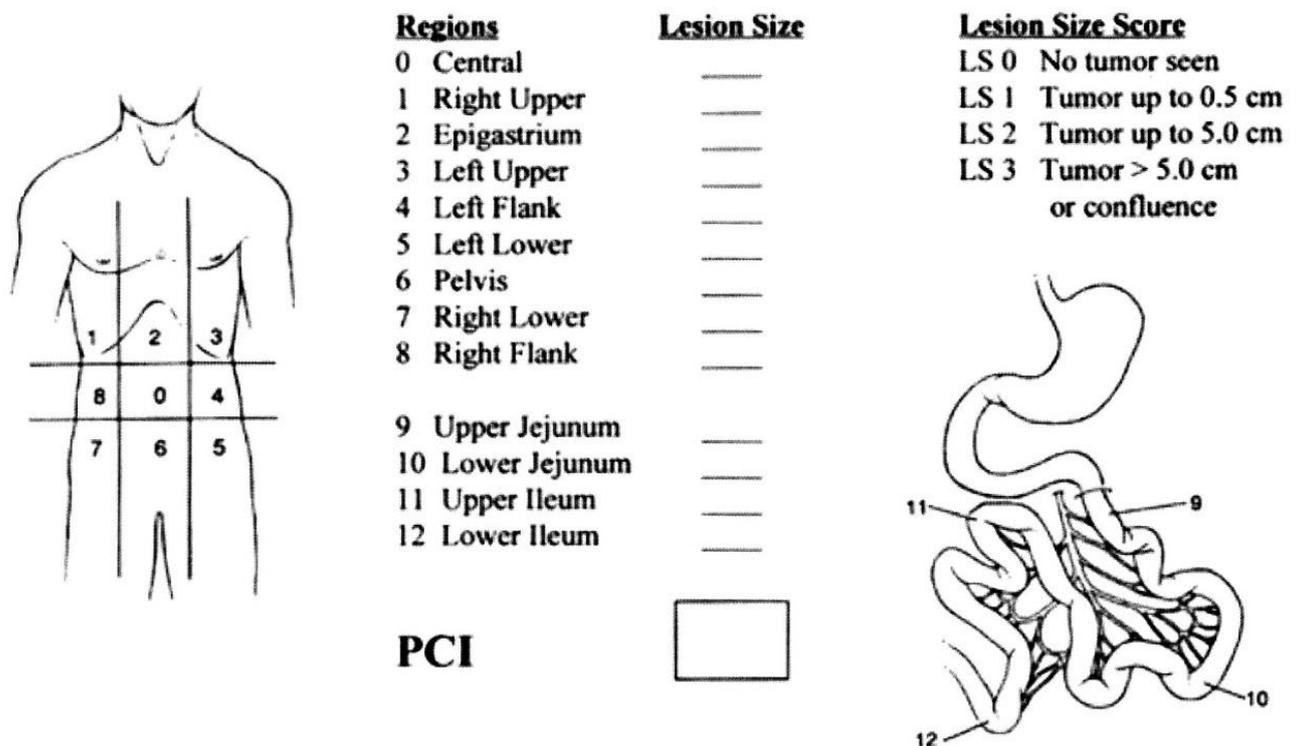


Abbildung 1: Peritoneal Cancer-Index nach Paul Sugarbaker (Jacquet & Sugarbaker, 1996b)

1.1.6. Therapiemöglichkeiten

PM wird als terminales Stadium einer Tumorerkrankung angesehen und die Behandlung ist meist auf eine palliative, systemische Chemotherapie, sowie auf die Symptomkontrolle, begrenzt (März et al., 2016). In ausgewählten Fällen stellen kombinierte chirurgische und chemotherapeutische Ansätze eine Behandlungsalternative dar.

Palliative systemische Chemotherapie

Die palliative systemische Chemotherapie bildet für Patienten mit PM den Therapiestandard. Neben 5-Fluoruracil, kommen häufig Oxaliplatin und/oder Irinotecan als Zytostatikakombinationen zum Einsatz (Götze & Al-Batran, 2018). Beim Vorliegen einer isolierten PM, ausgehend vom kolorektalen Karzinom, konnte ein medianes Überleben von 17 Monaten erreicht werden, was im Vergleich zu Leber- oder Lungenmetastasen (22 bzw. 27 Monate) deutlich geringer erscheint. Durch Verwendung neuartiger Medikamente, wie die monoklonalen Antikörper Bevacizumab oder Cetuximab konnten in den letzten

Jahren Fortschritte in der Therapie fortgeschrittener Tumorstadien erzielt werden. Beim metastasierten Kolonkarzinom beispielsweise konnte das Überleben auf bis zu 20 Monate verlängert werden (Glockzin et al., 2007, Lévi et al., 1999, Rougier et al., 1998). Allerdings wurden in diesen Studien nur wenige Patienten mit isolierter PM eingeschlossen. Vielmehr lagen häufig begleitend Lungen- oder Lebermetastasen vor, sodass die Aussagekraft der meisten Studien im Hinblick auf die Wirksamkeit der systemischen Chemotherapie auf PM begrenzt erscheint (März et al., 2016). Quénet et. al verglichen 2021 den Effekt einer systemischen Chemotherapie auf PM und auf hepatische Metastasen. Hierbei stellte sich heraus, dass die Wirkung der systemischen Chemotherapie auf PM um 30% gemindert ist (Quénet et al., 2021). Ursächlich für die verminderte Wirksamkeit der systemischen Chemotherapie beim Vorliegen einer PM wird in der schlechteren Durchblutung des Peritoneums diskutiert (März et al., 2016).

Zytoreduktive Chirurgie und Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (CRS + HIPEC)

Zur Verbesserung der Überlebensdauer haben sich mit der Zeit weitere Therapiekonzepte entwickelt, zu denen auch die multimodale Therapie aus CRS und HIPEC gezählt werden. Dieses multimodale Therapiekonzept verfolgt einen kurativen Ansatz und wurde in den 90er Jahren von Paul Sugarbaker entwickelt (Sugarbaker, 1995). Die komplette Zytoreduktion (CRS) ist definiert als das vollständige chirurgische Entfernen aller makroskopisch sichtbaren peritonealen Metastasen. Je nach Ausprägung und Verteilung des Tumorbefalls kommen unterschiedliche Verfahren der parietalen und viszeralen Peritonektomie zum Einsatz. Hierzu gehören:

- die Peritonektomie des rechten Oberbauchs,
- die Peritonektomie des linken Oberbauchs,
- die Peritonektomie des kleinen Beckens und
- die Omentektomie.

Zusätzlich wird je nach Umfang des tumorösen Befalls eine Organ- oder Multiviszeralresektion durchgeführt (Piso et al., 2015). Bei der CRS wird die

Vollständigkeit der Tumorresektion anhand des Completeness-of-Cytoreduction-Scores (CC-Score) bestimmt. Die Vollständigkeit der Resektion ist prognostisch signifikant (Glehen et al., 2010). In Tabelle 2 ist der CC-Score genauer beschrieben.

Tabelle 3: Completeness-of-Cytoreduction-Score (CC-Score) (Sugarbaker, 1998)

Score-Wert	Bedeutung
CC-0	Tumor makroskopisch vollständig entfernt
CC-1	Tumorerläsionen von bis zu 0,25 cm vorhanden
CC-2	Tumorerläsionen zwischen 0,25 cm und 2,5 cm verblieben
CC-3	Tumorrest von mehr als 2,5 cm

Je nach Tumorlast kann die CRS ein komplexes chirurgisches Verfahren werden und eine lange Operationszeit erfordern.

Limitationen der CRS

Für eine erfolgreiche Umsetzung dieses multimodalen Therapiekonzeptes ist eine strenge Patientenselektion notwendig. Neben einem PCI <17, sollte kein ausgedehnter Dünndarbefall vorliegen, da ein Restdünndarm von 200cm erhalten werden sollte, um ein Kurzdarmsyndrom zu vermeiden.

HIPEC

Nach erfolgter kompletter CRS, soll die Applikation einer lokalen intraabdominellen Chemotherapie die mikroskopisch residuellen Tumorzellen abtöten (Piso & Arnold, 2011). Die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) ist definiert als Spülung des Bauchraumes mit erwärmter Zytostatikalösung. Die HIPEC kann entweder in geschlossener oder offener

Technik erfolgen. Bei beiden Techniken werden Drainagen intraabdominell platziert, die zur Applikation der erwärmten Zytostatikallösung dienen. Das Erreichen und Aufrechterhalten der therapeutischen Hyperthermie mit einer Zieltemperatur von 42 bis 43° Celsius wird über mehrere Sonden im Abdomen kontrolliert. Das Zytostatikum (Mitomycin C, Cisplatin, Doxorubicin und/oder Oxaliplatin) zirkuliert für circa 30 bis 90 Minuten im Abdomen des Patienten. (Van der Speeten et al., 2009). In Abbildung 2 wird das Vorgehen bei einer HIPEC veranschaulicht.

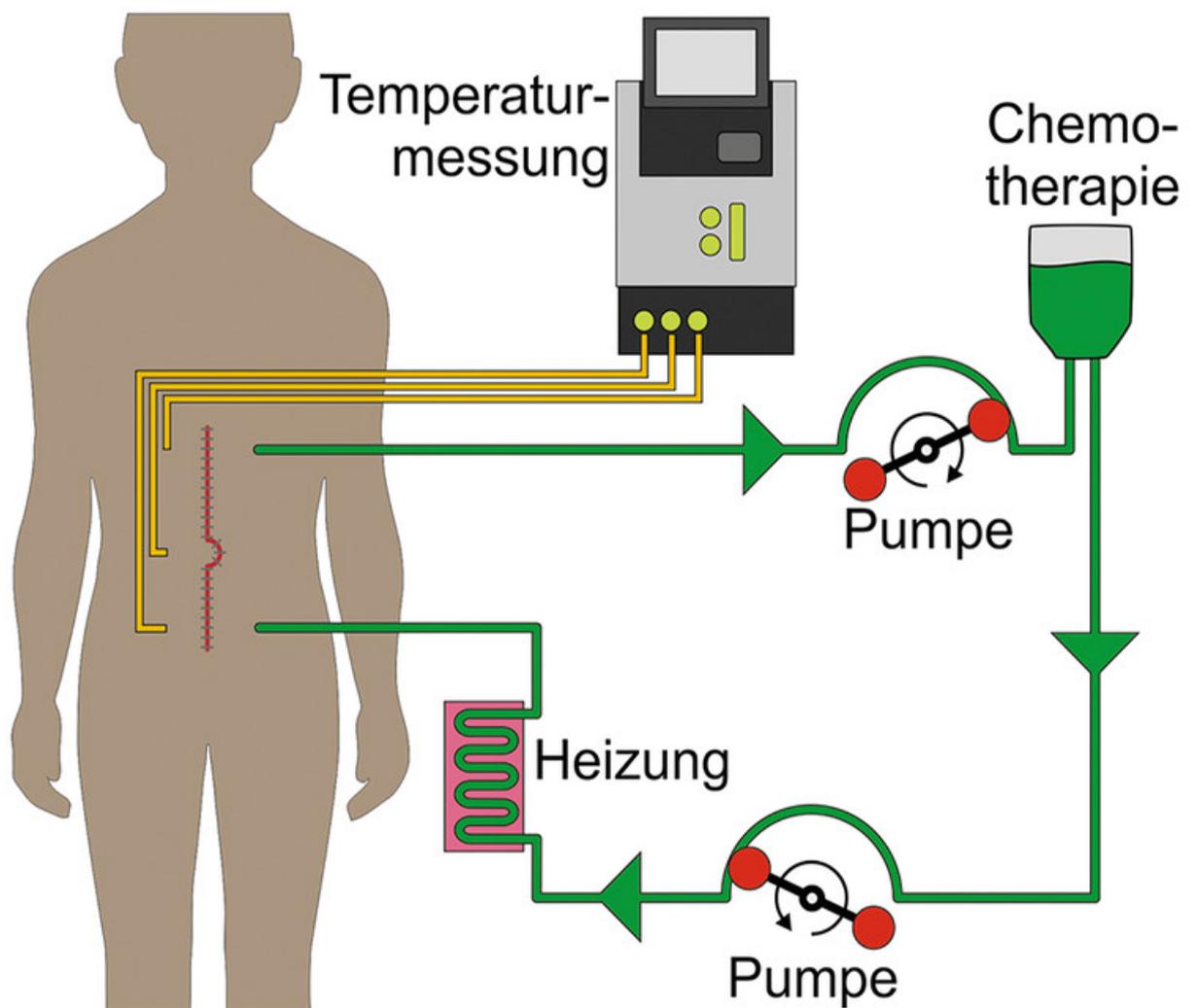


Abbildung 2: Schematische Darstellung der HIPEC (aus Seitz et al., 2014)

Nachteile des multimodalen Therapiekonzeptes

Eine CRS kombiniert mit einer HIPEC kann mit einer hohen Invasivität, postoperativen Mortalität / Morbidität sowie einer ggf. langen postoperativen Rekonvaleszenz einhergehen (Lehmann et al., 2018). In der Literatur werden Morbiditätsraten von bis zu 60 % und Mortalitätsraten bis zu 10 % angegeben (Moran et al., 2006, Mohamed & Moran, 2009, Stephens et al., 1999). Für PM, die aus einem kolorektalen Karzinom entstehen, wurde bewiesen, dass ein medianes Überleben von 41-43 Monaten durch eine Therapie mit CRS und HIPEC erreicht werden konnte (Quénet et al., 2021). Dieses Überleben bedarf jedoch strenger Selektionskriterien hinsichtlich der Auswahl der einzelnen Patienten. In Anlehnung an das Konsensusstatement der Peritoneal Surface Malignancy Group (PSOGI) können bei diesem multimodalen Therapiekonzept absolute und relative Kontraindikationen definiert werden (Piso & Leebmann, 2019). Das Konsensusstatement bezieht sich nur auf das kolorektale Karzinom, ist aber unter Beachtung tumorspezifischer Besonderheiten auch bei anderen Tumorentitäten anwendbar (Piso & Leebmann, 2019). In Tabelle 4 sind diese Kontraindikationen näher erläutert.

Tabelle 4: Absolute + relative Kontraindikationen für eine CRS + HIPEC (aus Brücher et al., 2012)

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Massive Infiltration des Retroperitoneums	Ausgeprägter Body-Mass-Index
Invasion der Mesenterialwurzel	Kardiale Vorerkrankungen
Massive Dünndarminfiltration (eine Resektion würde zum Kurzdarmsyndrom führen)	Niereninsuffizienz
Nicht resektable intra- oder extraabdominelle Metastasen	Leberinsuffizienz
Inkurables Zweitmalignom	Akuter Ileus
Karnofsky-Index < 70	Floride Entzündung

Weiterhin sollten Tumore mit Siegelringzell-Histologie nicht mittels CRS und HIPEC therapiert werden, da bei simultaner PM ein nur geringfügiger Überlebensvorteil gezeigt werden konnte (Chua et al., 2009, Elias et al., 2015, Königsrainer et al., 2014). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass das mediane Überleben bei Patienten, die an einem Tumor mit Siegelringzell-Differenzierung und PM erkrankten und über die Kombinationstherapie aus CRS und HIPEC behandelt wurden, nur geringfügig über einem Jahr liegt (van Oudheusden et al., 2014). Zur angemesseneren Patientenselektion wurde für Betroffene mit PM auf dem Boden eines kolorektalen Karzinoms bereits ein Risikoprofil ermittelt. Bei dem als ‚Peritoneal-Surface-Disease-Severity‘ (PSDS) bezeichneten Score werden neben der Tumorlast auch die histopathologische Diagnose sowie die klinischen Symptome in die Prognose einbezogen (Chua et al., 2010). Darüber hinaus sollten Faktoren wie Alter, Komorbidität, Medikation und mögliche perioperative Komplikationen berücksichtigt werden, um die Komplikationen des Therapieverfahrens möglichst gering zu halten (Piso & Arnold, 2011).

Die Indikation einer radikalen und invasiven Therapie wie CRS mit HIPEC sollte streng gestellt werden, insbesondere in Anbetracht der zunehmenden Erfolge der modernen Systemtherapie. Beim metastasierenden kolorektalen Karzinom beispielsweise wurden bereits bekannte Medikamente wie ‚FOLFIRINOX‘ und Bevacizumab kombiniert oder Immun-Checkpoint-Modulatoren wie PD-1 (Pembrolizumab) zur Therapie eingesetzt. Diese neuen Kombinationen lassen im Vergleich zur Therapie durch CRS mit HIPEC verbesserte Ergebnisse erkennen (Loupakis et al., 2014, Le et al., 2015). Selbst mit diesen Fortschritten in der Systemtherapie, bleibt die Prognose für Patienten mit PM jedoch weiterhin ungünstig und im Vergleich zu der bei Leber- oder Lungenmetastasen deutlich reduziert (Franko et al., 2012, Lambert, 2015, Quénet et al., 2021). Darüber hinaus ist eine systemische Gabe der Zytostatika immer mit einer höheren systemischen Toxizität verbunden.

Somit werden für fortgeschrittene, nicht resektable PM zusätzliche, verträgliche, wenig invasive und effektive Behandlungsmethoden benötigt.

1.1.7. Pressurized Intraperitoneal Aerosol-Chemotherapy

Die intraperitoneale Druck-Aerosol-Chemotherapie (engl. Pressurized Intraperitoneal Aerosol-Chemotherapy) (PIPAC) stellt ein neues Therapiekonzept zur Behandlung von PM dar. Die PIPAC ist ein neues innovatives Medikamenten-Applikationsverfahren, bei dem über einen laparoskopischen Zugang unter Druck eine normotherme Zytostatikallösung ins Abdomen appliziert wird und so peritoneale Tumorherde bekämpft werden können (Reymond et al., 2000). Dieses Therapieverfahren wurde mit dem Bestreben entwickelt, die pharmakokinetischen Limitationen der HIPEC zu beheben und die bisherigen physikalischen Grenzen der intraperitonealen Chemotherapie zu überwinden. Dazu zählen:

- eine begrenzte Eindringtiefe des verabreichten Medikamentes in den Tumor
- eine inhomogene Verteilung, sowie
- eine unvollständige Spülung der serösen Oberfläche durch die medikamentenhaltige Lösung (Dedrick & Flessner, 1997, Flessner, 2016).

Während der PIPAC wird über die Entwicklung eines hydrostatischen Druckgradienten zum einen die Eindringtiefe des Medikamentes in den Tumor erhöht und zum anderen die Bedeckung der Oberfläche mit Chemotherapeutikum optimiert. Darüber hinaus kann über die Applikation als Aerosol eine gleichmäßigere Verteilung der Zytostatika gewährleistet werden (Esquis et al., 2006, Reymond et al., 2000, Solaß et al., 2012b, Solaß et al., 2014). Die Rationale der PIPAC beruht außerdem darauf, im Vergleich zur flüssigen Applikation eine erhöhte Medikamentenkonzentration im Gewebe zu erzielen (Eveno et al., 2017, Solaß et al., 2012b, Khosrawipour et al., 2016).

Entwicklung der PIPAC

Unter diesen Gedankengängen wurde das Verfahren im Jahr 2000 erstmalig am Tiermodell getestet. Hierzu entwickelte ein Schweizer Chirurg einen Vernebler, der für minimalinvasive laparoskopische Eingriffe geeignet ist. Dieser Vernebler ist in der Lage, verschiedene wässrige oder ethanolhaltige Lösungen,

wozu auch Zytostatika gezählt werden, zu aerolisieren (Reymond et al., 2000). Durch die Herstellung eines therapeutischen Pneumoperitoneums ließen sich im Vergleich zur konventionellen Peritoneallavage in vitro folgende Vorteile erkennen:

- eine gleichmäßigere Verteilung des Medikamentes,
- eine Benetzung der gesamten peritonealen Oberfläche sowie
- eine stärkere Diffusion des Medikamentes in das Zielgewebe durch erhöhten intraperitonealen Druck.

Allerdings stellte sich in vivo heraus, dass die Funktion des Verneblers aufgrund der Bildung eines Flüssigkeitsfilmes auf der Oberfläche des mikroperforierten Siliciumchips eingeschränkt war. Somit wurde die Weiterentwicklung dieser Pumpe aufgegeben (Solaß et al., 2012b).

Infolgedessen entwickelte dasselbe Team einen Zerstäuber, der besser dazu geeignet ist, eine lokale Arzneimittelgabe in anatomische Räume, wie die Peritonealhöhle, zu bewerkstelligen (Solaß et al., 2012b). In einer experimentellen in-vivo-Studie wurde bei vier Schweinen ein therapeutisches Capnoperitoneum hergestellt und anschließend Methylenblau in die Abominalhöhle appliziert, während bei einem Schwein die konventionelle Peritoneallavage mit Methylenblau durchgeführt wurde. Es zeigte sich, dass sowohl die Größe der angefärbten Oberfläche als auch die Penetration des Farbstoffes ins Gewebe beim therapeutischen Capnoperitoneum höher war als bei der konventionellen Peritoneallavage. Zudem wurde beim Capnoperitoneum die gesamte Bauchhöhle, einschließlich der Leber, der Darmschlingen und der vorderen Bauchdecke, angefärbt (Solaß et al., 2012b).

In einer darauffolgenden ex-vivo-Studie konnten die erlangten Ergebnisse bestätigt werden (Solaß et al., 2012a). Auf den einen Teil eines menschlichen Probenmaterials mit makroskopisch sichtbaren Peritonealknoten wurde über ein therapeutisches Capnoperitoneum Dbait-Cy5 appliziert. Dbait sind nicht-kodierende DNA-Fragmente, die das DNA-Reparatursystem der Tumorzellen hemmen. In der Studie wurde Dbait zum einen an Cholesterin gekoppelt, um die intrazelluläre Aufnahme zu erleichtern, und zum anderen an Cyanin (Cy5),

um einen Fluoreszenznachweis zu ermöglichen. Der andere Teil der Probe wurde mit einer konventionellen Lavage mit derselben Lösung behandelt. Auch hier zeigten die physikalischen Ergebnisse eine Penetration und biologische Aktivität des Dbait-Cy5 in bis zu 1 mm Tiefe beim Capnoperitoneum, die bei der konventionellen Lavage nicht festgestellt werden konnten. Gleichzeitig wurde im Capnoperitoneum im Vergleich zur konventionellen Lavage, eine homogenere Verteilung des Dbait-Cy5 erlangt.

Im November 2011 wurde die erste PIPAC-Applikation am Patienten durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren hinsichtlich der Sicherheit, der Wirksamkeit sowie der pharmakologischen Eigenschaften genauer untersucht (Solaß et al., 2014). Hierbei wurde belegt, dass das PIPAC-Verfahren histologisch zu einer Regression von PM bei Chemotherapie-resistenten Tumoren führen kann. Darüber hinaus konnte anhand einer kleinen Patientenkohorte belegt werden, dass das PIPAC-Verfahren gut vertragen wird. Trotz der im Vergleich zur HIPEC um 90 % geringeren Dosis an applizierten Zytostatika, weist die PIPAC eine exzellente lokale Verteilung und eine geringe systemische Exposition (4.0–6.2 ng/ml) bei gleichzeitig hoher lokaler Konzentration (0.03–4.1 µmol/g) von Doxorubicin auf (Solaß et al., 2014). Im Vergleich werden beim HIPEC-Verfahren dagegen nur lokale Konzentrationen von 0.02 µmol/g erreicht (Jacquet et al., 1996a). Außerdem erlaubt das PIPAC-Verfahren neben der Durchführung mehrerer Zyklen intraperitonealer Chemotherapie auch eine objektive Beurteilung der Tumorantwort (Solaß et al., 2014).

PIPAC: Sicherheit

Analog zur geringen Doxorubicin-Konzentration im peripheren venösen Blut, konnte in einer Studie verdeutlicht werden, dass die Leber- und Nierentoxizität bei der PIPAC gering sind (Blanco et al., 2013). Hierfür untersuchten Blanco et al. (2013) drei Patienten, die unter einer limitierten PM litten (insgesamt acht PIPAC), hinsichtlich bestimmter Laborwerte genauer. In der frühen postoperativen Phase ergab sich ein signifikant erhöhter Wert für Gamma-Glutamyl-Transferase. Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), die

Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Bilirubin, der Quick-Wert und das Serum-Kreatinin wurden nicht von der Therapie beeinflusst. Für die Patienten, die mehrere PIPAC-Zyklen im vierwöchigen Abstand durchliefen, zeigten sich keine nennenswerte Hepato- und Nephrotoxizität (Blanco et al., 2013).

PIPAC: Arbeitssicherheit

Infolge der intraperitoneal applizierten toxischen Substanzen (Doxorubicin und Cisplatin), die als kanzerogen eingestuft werden, erfordert das PIPAC-Verfahren besondere arbeitssicherheitsspezifische Vorkehrungen. Es muss zwischen einer möglichen dermalen und einer inhalativen Exposition differenziert werden. Durch den Einsatz von geeigneten Chemikalienschutzhandschuhen kann eine dermale Exposition ausgeschlossen werden. Um eine inhalative Exposition auszuschließen, bedarf es jedoch einer Kombination aus verschiedenen Maßnahmen. Es wurde ein „Drei-Hüllen-Sicherheitssystem“ entwickelt. Zu diesem System gehören:

- die Undurchlässigkeit des Abdomens als erste Hülle,
- eine laminare Luftströmung im Operationssaal als zweite Hülle und
- der Operationssaal selbst als dritte Hülle.

Die Applikation des Aerosols ins Abdomen kann ferngesteuert werden, wodurch während der Einschleusung der Zytostatika ins Abdomen kein medizinisches Personal im Operationssaal anwesend ist und folgerichtig nicht dem inhalativen Risiko ausgesetzt wird. Am Anfang der Operation wird ein geschlossenes Absaugsystem (CAWS: Closed Aerosol-Waste-System) an einen Trokar angeschlossen. So können Mikropartikel in diesem Filtersystem festgehalten und das toxische Aerosol über die Narkoseleitung abtransportiert werden.

Die Messungen für die Platinbelastung in der Umluft sind sowohl am Ort des Chirurgen als auch an dem des Anästhesisten während der gesamten Operationszeit unterhalb der Detektionsgrenze. Infolgedessen konnte die Unbedenklichkeit des PIPAC-Verfahrens hinsichtlich arbeitsmedizinischer Aspekte bereits von mehreren unabhängigen Prüforganisationen bescheinigt

werden (Oyais et al., 2016, Solaß et al., 2013, Graversen et al. , 2016, Willaert et al., 2017, Ametsbichler et al., 2018).

PIPAC: Effektivität der Therapie

Im Laufe der Jahre publizierten verschiedene Institute weitere Studien, in denen die Wirksamkeit und die Sicherheit der PIPAC bei Patienten mit PM genauer analysiert wurde. Alyami et al. (2019) werteten insgesamt 106 Veröffentlichungen und 45 klinische Studien, in denen die Effektivität der PIPAC genauer beschrieben wird, aus. Insgesamt wurden hier 1810 PIPAC-Verfahren bei 838 Patienten in die Analyse eingeschlossen. 64% aller Patienten konnten eine wiederholte PIPAC-Applikation mit geringen intra- und postoperativen Komplikationen (jeweils 3% in allen prospektiven Studien) erhalten. Unerwünschte Nebenwirkungen traten nach 12-15% der Eingriffe auf und umfassten häufig Darmverschluss, Blutungen und Bauchschmerzen. Eine wiederholte PIPAC-Therapie hatte keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Durch das PIPAC-Verfahren konnte bei unterschiedlichem Tumorursprung ein objektives klinisches Ansprechen erreicht werden:

Beim Ovarialkarzinom lag das objektive Tumoransprechen bei 62-88% mit einer mittleren Überlebensrate von 11-14 Monaten. Beim Magenkarzinom lag die objektive Tumoransprache zwischen 51-91 %, mit einer mittleren Überlebensrate von 8-15 Monaten. Beim kolorektalen Karzinom lag ein objektives Tumoransprechen zwischen 71-86% mit einer mittleren Überlebensrate von 16 Monaten vor. Beim peritonealen Mesotheliom wurde ein klinisches Ansprechen von 67- 75% und eine mittlere Überlebensdauer von 27 Monaten ermittelt.

In einer prospektiven Fallstudie wurden 18 Patientinnen mit PM und Ovarialkarzinomrezidiv bezüglich der durchgeführten PIPAC analysiert. Bei einer multivariaten Varianzanalyse, bei der eine objektive Tumoransprache (beurteilt durch Histologie und PCI) als abhängiger Parameter diente und Patientenalter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre), Aszites (vorhanden vs. nicht vorhanden), Serum CA-125 (< 1000 vs. ≥ 1000 U/ml) und PIPAC (1 vs. ≥ 1) als Variablen

eingesetzt wurden, konnte gezeigt werden, dass lediglich die PIPAC als unabhängiger Vorhersagewert dienen kann (Tempfer et al., 2014).

Die ersten Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten unter PIPAC wurden im Jahr 2015 von Odendahl et al. (2015) veröffentlicht. Dabei wurde eine retrospektive Analyse der EORTC-QLQ-C30-Fragebögen von insgesamt 48 Patienten durchgeführt. Diese Personen litten alle unter einer PM ausgehend von unterschiedlichem Primarius und durchliefen mehr als einen PIPAC-Zyklus. Während sich der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten nach dem ersten PIPAC-Zyklus noch von 82 % auf 75 % verschlechterte, verbesserte sich dieser nach der zweiten PIPAC wieder auf 89 %. Außerdem blieben gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Übelkeit/Erbrechen, Verstopfung, Diarrhö oder Appetitlosigkeit, über die gesamte PIPAC stabil. Somit war die Lebensqualität bei dieser Gruppe mit vorbehandelter PM relativ hoch, was den Wunsch nach weiteren PIPAC-Zyklen begründete.

Im Jahr 2016 publizierten Nadiradze et al. (2016) erstmalig Ergebnisse des PIPAC-Verfahrens bei Patienten mit PM beim fortgeschrittenen Magenkarzinom. Auch hier zeigte sich, dass die PIPAC sicher durchführbar war und bei ausgewählten Patienten mit einer PM, die auf einem rezidivierenden, platinresistenten Magenkarzinom basierte, eine histologische Tumorregression bewirkte: Es wurden 60 PIPAC-Zyklen an insgesamt 24 Patienten durchgeführt. Bei 12 der 24 Personen (= 50 %) zeigte sich eine histologische Tumorregression.

Im gleichen Jahr publizierten Demtröder et al. (2016) erste Ergebnisse von PIPAC an Patienten mit kolorektalem Karzinom und PM. In dieser Studie wurden insgesamt 48 PIPAC-Behandlungen bei 17 Patienten durchgeführt. Dabei wurde bei 12 Personen eine histologische Tumorregression ermittelt, was einer objektiven Tumoransprechrates von 71 % (12/17) entspricht.

Auch für PM auf dem Boden eines Pankreaskarzinoms konnten 2017 erste Ergebnisse veröffentlicht werden (Khosrawipour et al., 2017, Graversen et al., 2017). Im Rahmen der Studie von Khosrawipour et al. (2017) wurden 20 Patienten mit PIPAC therapiert, die unter einem Pankreaskarzinom mit PM

erkrankt waren. Insgesamt konnten 48 PIPAC-Operationen durchgeführt werden, wobei hier keine intraoperativen Komplikationen dokumentiert wurden. Zur Beurteilung der Tumorregression wurden nur Patienten einbezogen, die mindestens zwei PIPAC-Zyklen durchlaufen hatten. Bei insgesamt 7/20 Patienten konnte eine objektive Tumoransprache diagnostiziert werden, was demnach 1/3 des Patientenkollektives entsprach. Trotz dieser vielversprechenden Erkenntnisse sind weitere prospektive randomisierte Studien erforderlich, um die klinischen Auswirkungen dieser Beobachtungen weiter zu klären.

Im darauffolgenden Jahr veröffentlichten Falkenstein et al. (2018) eine weitere Studie über PIPAC. In diese wurden 13 Patienten einbezogen, die an einem Gallengangskarzinom mit PM erkrankt waren. Hierbei wurden bei den PIPAC-Behandlungen (insgesamt 17) keine intraoperativen Komplikationen festgestellt. Die laparoskopische Nicht-Zugriffsrate betrug 15,4 % (2/13). Von den 13 Patienten unterzogen sich 5 mehr als einer PIPAC-Therapie und waren demnach für die Bewertung der Tumorregression geeignet. Bei 4/5 (= 80 %) der Patienten wurde eine Tumorregression beobachtet. Aufgrund der rasch fortschreitenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes, konnten sich die restlichen 6 Patienten keiner mehrmaligen PIPAC unterziehen. Demnach braucht es auch hier eine größere Patientenkohorte beziehungsweise weitere Studien, die diese Ergebnisse bestätigen.

All diese bereits veröffentlichten Daten deuten darauf hin, dass die PIPAC bei Patienten mit limitierter PM ausgehend von einem Karzinom des Gastrointestinal- oder Urogenitaltraktes effektiv, sicher und unkompliziert anzuwenden ist. Es gilt nun, diese Ergebnisse durch weitere unabhängige Daten aus einer größeren Patientenkohorte zu erweitern. Zurzeit laufen 27 prospektive klinische Studien, welche die onkologische Wirksamkeit der PIPAC bei verschiedenen Primärtumoren, Indikationsstellungen und mit unterschiedlichen Medikamenten untersuchen (www.clinicaltrials.gov, abgerufen am 21.01.2021).

In Tabelle 5 werden zusammenfassend die einzelnen Therapiemöglichkeiten bei PM aufgezeigt. Diese werden hinsichtlich Sicherheit, Wirksamkeit und Durchführbarkeit verglichen.

Tabelle 5: Therapiemöglichkeiten bei peritonealer Metastasierung (Lehmann et al., 2018)

	Systemische Chemotherapie	CRS/HIPEC	PIPAC
<u>Wirksamkeit</u>			
Kurativer Ansatz	-	x	-
Erhaltung der Lebensqualität	?	-	x
Tiefe Gewebepenetration	-	-	x
Wiederholt anwendbar	x	-	x
Objektive Beurteilung der Therapieergebnisse	-	-	x
Homogene Verteilung	-	-	x
<u>Sicherheit</u>			
Nicht-invasiv / minimal-invasiv	x	-	x
Geringe systemische Toxizität	-	?	x
Geringe lokale Toxizität	-	-	x
Kein Bedarf nach zytoreduktiver Chirurgie	?	-	x
<u>Durchführbarkeit</u>			
Bei den meisten Patienten anwendbar	x	-	x
Auch bei diffusem Dünndarmbefall wirksam	?	-	x
Kombination mit systemischer Chemotherapie	N/A	?	x

x = bei dieser Therapie möglich, - = bei dieser Therapie nicht möglich, N/A = keine Antwort, ? = keine validierte Antwort möglich

Es zeigt sich eindrücklich, dass die PIPAC zusätzliche Therapieoptionen beim Auftreten einer PM eröffnet.

1.2 Zielsetzung

Die hier vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse aller ab April 2016 bis September 2017 am Uniklinikum Tübingen behandelten Patienten mit PM. Der Fokus dieser klinischen Register- Studie liegt somit auf Krankheitsbildern, die mit einer PM einhergehen mit den spezifischen Zielen Durchführbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit der Druck-Aerosol-Chemotherapie zu analysieren. Im ersten Kapitel ist der Stand der Forschung wiedergegeben.

Die klinische Hypothese lautete, dass eine PIPAC sowohl mit Cisplatin $7,5 \text{ mg/m}^2$ und Doxorubicin $1,5 \text{ mg/m}^2$ als auch mit Oxaliplatin 92 mg/m^2 in einem großen Patientenkollektiv mit PM bei klinisch vertretbarer Toxizität zu einer histologischen Tumorregression führen kann. Diese retrospektive Analyse erfolgte mit dem Ziel der Qualitätssicherung.

Es sollten folgende Fragen anhand der eigenen Patienten beantwortet und mit der Benchmark-Literatur verglichen werden:

1. Führt die PIPAC zu einer histologischen Tumorregression, die durch den Peritoneal-Regression-Grading-Score (PRGS) bewertet werden kann?
2. Kommt es zu einer signifikanten Aszitesreduktion?
3. Kommt es durch die PIPAC zu einer verlängerten Überlebenszeit?
4. Welche intraoperativen und postoperativen Nebenwirkungen treten bei dieser Behandlung auf? Wird die PIPAC gut vertragen?

2 Material und Methoden

2.1 Regulatorischer Hintergrund

Die Zytostatika Cisplatin, Doxorubicin und Oxaliplatin werden heutzutage weltweit im klinischen Alltag zur lokoregionären Therapie von Peritonealerkrankungen herangezogen und waren bereits Gegenstand mehrerer randomisierter Kontrollstudien (Armstrong et al., 2006; Bonvalot et al., 2005; Elit et al., 2007; He et al., 2017; Levine et al., 2018; Provencher et al., 2018; Van Driel et al., 2018; Walker et al., 2006). Trotzdem sind diese bisher noch nicht für eine intraperitoneale Therapie zugelassen, weshalb die PIPAC ‚off Label‘ angewandt wurde. Gemäß dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Beratung zur PIPAC, 2014) bedarf es bei der Off-Label-Benutzung dieser Fertigarzneimittel keiner Genehmigung durch die Bundesbehörde, weshalb der Umgang mit diesen bei der Therapie lediglich in Verantwortung des behandelnden Arztes steht.

2.2 Ethisches Votum

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse mit dem Ziel der Qualitätssicherung. Die Daten wurden in das internationale PIPAC-Register eingegeben. Das internationale PIPAC-Patienten-Register wurde am 11.01.2016 durch die Ethikkommission der Ruhr-Universität Bochum (Aktenzeichen 15-5280) und vom Datenschutzbeauftragten des Bundeslandes Nordrhein-Westfalen genehmigt. Jeder eingeschlossene Patient hat sowohl für das PIPAC-Verfahren als auch für die Verwaltung und Analyse der gespeicherten Daten sein schriftliches Einverständnis abgegeben.

2.3 Patienten

Es wurden insgesamt 71 Tübinger Patienten im Register eingegeben. Alle Patienten unterzogen sich im Zeitraum von April 2016 bis September 2017 einmal oder mehrfach einer PIPAC. Hierbei wiesen alle Patienten verschiedene Primärtumore und/oder PM auf. Die Studie begann mit dem ersten behandelten PIPAC-Patienten in der Viszeralchirurgie der Universität Tübingen. Jeder Patient wurde zunächst im interdisziplinären Tumorboard (ZGO = Zentrum für

Gastrointestinale Onkologie) des Comprehensive Cancer Zentrums Tübingen-Stuttgart (CCC) fachübergreifend vorgestellt, wobei eine PIPAC individuell empfohlen und weder Ein- noch Ausschlusskriterien definiert wurden. Klinisch oder radiologisch war immer ein Primärtumor feststellbar, der eine syn- oder metachron auftretende PM aufwies. Patienten, die unter einer extraperitoneale Metastasierung des Primärtumors (mit der Ausnahme einer isolierten pleuralen Metastasierung) litten, wurden nicht behandelt, da keine Auswirkungen der PIPAC auf extraperitoneale Erkrankungen zu erwarten waren (Ulrich, 2019). Bei einem partiellen oder vollständigen Darmverschluss, beim Vorhandensein einer Magensonde oder bei einem geringen Gesundheitszustand (Karnofsky-Index < 50 %) wurden die Patienten in die palliativmedizinische Behandlung überwiesen. Sofern im Tumorboard patientenspezifisch die Kombinationstherapie aus CRS und HIPEC empfohlen wurde, wurde die Person ebenfalls nicht für eine PIPAC berücksichtigt.

2.4 Durchführung der Pressurized Intraperitoneal Aerosol-Chemotherapy

Bei einer druckinduzierten Aerosol-Chemotherapie handelt es sich um einen laparoskopischen Eingriff unter Vollnarkose, bei dem durch Insufflation ein CO₂-Peritoneum (Capnoperitoneum) erzeugt wird. Im vorliegenden Fall wurden zwei Zugangstrokare (Kii ®, Applied Medical, Düsseldorf, Deutschland) durch die Abdomenwand eingeführt. Es wird zum einen der PCI nach Sugarbaker diagnostiziert und zum anderen in allen Quadranten des Abdomens eine Biopsie durchgeführt. Die Biopsien dienen dem Pathologen dazu, die histologische Tumorregression mittels PRGS (siehe Abbildung 4) zu ermitteln (Solaß et al., 2016). Ein Zerstäuber (Capnopen ®, Capnomed GmbH, Villingendorf, Deutschland) wurde unter Videodokumentation durch eines der beiden Trokare in das Abdomen eingeführt und an einen Hochdruckinjektor mit einer eigenen Hochdruckleitung angeschlossen. Vor dem Durchschleusen des gewünschten Zytostatikums wurde die Undurchlässigkeit des Abdomens über den CO₂-Durchfluss (= gleich null) kontrolliert. Patienten mit PM, die auf einen kolorektalen Primärtumor oder analog dazu auf einen Primärtumor des Appendix zurückzuführen waren, wurden mit Oxaliplatin in einer Dosis von

92 mg/m² Körperoberfläche in einer 150 ml 5%igen Glucoselösung therapiert (Demtröder et al., 2016).

Patienten mit anderen Primärtumoren (Magenkarzinom, Ovarialkarzinom, Karzinome des hepatobiliären Systems/ Pankreaskarzinom, Pseudomyxoma Peritonei) wurden mit Doxorubicin in einer Dosis von 1,5 mg/m² Körperoberfläche in 50 ml 0,9%iger Kochsalzlösung (NaCl) und mit Cisplatin in einer Dosis von 7,5 mg/m² Körperoberfläche in 150 ml 0,9%iger Salinlösung therapiert (Solaß et al., 2014). Die Zytostatika-Applikation in die erweiterte Bauchhöhle erfolgte über den Zerstäuber und das angeschlossene Hochdrucksystem mit einem dauerhaften Druck von 12-15 mmHg. Es wurde eine konstante Fließrate von 30 ml/min eingestellt. Das erzeugte therapeutische Capnoperitoneum wurde anschließend für 30 min mit einer konstanten Temperatur von 37° Celsius und einem Druck von 12 bar aufrechterhalten. Nach 30 Minuten wurde das Aerosol mit dem vorhandenen Chemotherapeutikum über ein geschlossenes Luftabsaugsystem (CAWS, Closed Aerosol-Waste-System) entfernt und die Laparoskopie beendet. Eine Darstellung der PIPAC ist in Abbildung 3 zu erkennen.

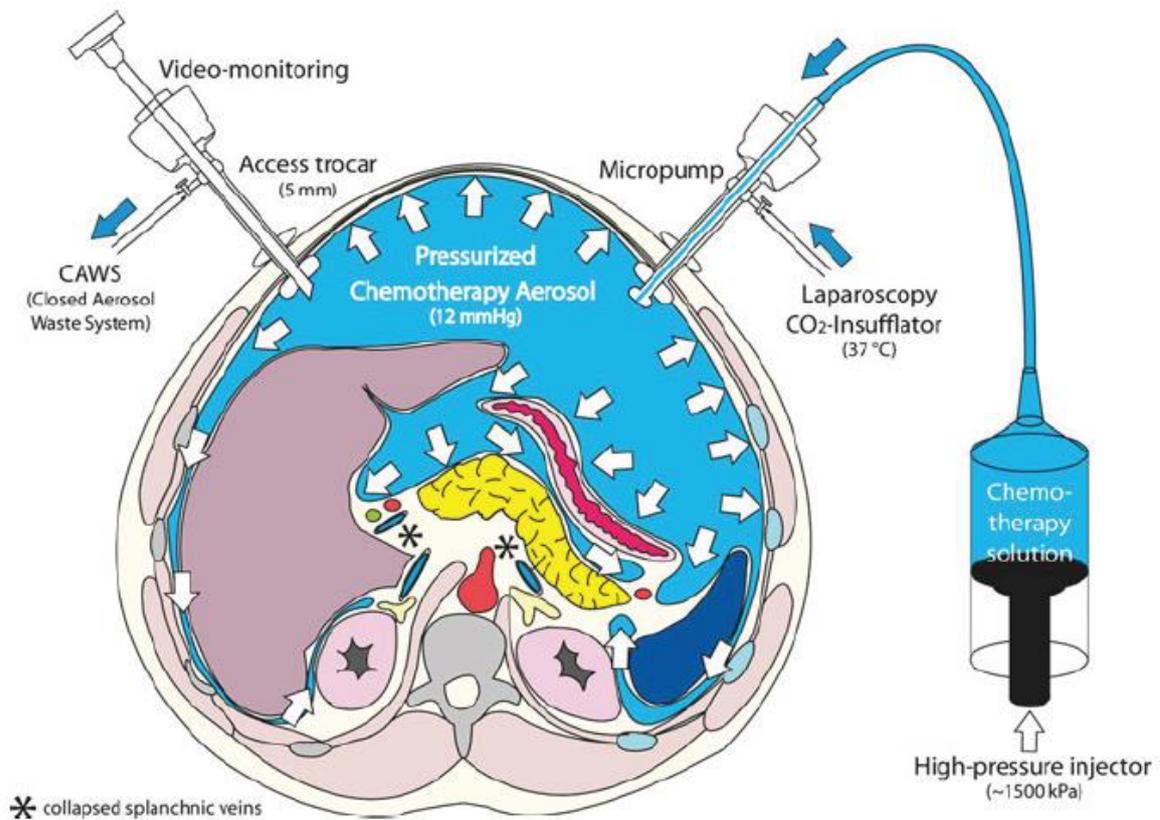


Abbildung 3: Technik der Pressurized Intraperitoneal Aerosol-Chemotherapy (aus Solaß et al., 2014)

Zur Gewährleistung des Arbeitsschutzes fand der chirurgische Eingriff in einem Raum mit kontrollierter Luftströmung und Luftfilterung statt. Sofern das Abdomen, trotz vorheriger Überprüfung, undicht war und daraus eine mögliche toxische Kontamination resultieren würde, konnte die laminare Luftströmung für eine wirksame Verdünnung sorgen (Oyais et al., 2016). Des Weiteren war während der Einschleusung der Zytostatika kein Personal im Operationssaal anwesend, da die Applikation des Chemotherapeutikums ferngesteuert wurde (Solaß et al., 2014).

Die PIPAC wurde üblicherweise in sechswöchigen Intervallen wiederholt. Sofern anhand der Biopsien eine vollständige oder ausgeprägte Tumorregression festgestellt wurde, wurde das Therapieintervall auf drei Monate verlängert. Sobald eine Kombinationstherapie aus systemischer und intraperitonealer Chemotherapie indiziert war, wurde zwischen der letzten Gabe des systemisch wirksamen Chemotherapeutikums und der PIPAC ein Abstand

von mindestens zwei Wochen (beim monoklonalen Antikörper Bevacizumab vier Wochen) eingehalten. Die weitere systemische Chemotherapie konnte unmittelbar nach der PIPAC erfolgen.

Zur Ermittlung der histologischen Tumorregression untersuchte ein unabhängiger Pathologe (Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Tübingen) die bei der PIPAC entnommenen Biopsien. Die Tumorreaktion auf die PIPAC lässt sich histologisch nur bei Patienten bewerten, die mindestens zwei PIPAC-Zyklen durchlaufen haben. Zu Beginn jeder PIPAC wurde ein möglichst vorhandener Aszites entfernt und das entsprechende Aszitesvolumen in Millilitern dokumentiert. An allen 25 Patienten, bei denen nach der ersten PIPAC ein Aszitesvolumen von ≥ 300 ml festgestellt werden konnte, wurde – unabhängig von der individuellen Anzahl der erhaltenen PIPAC-Zyklen – eine Varianzanalyse durchgeführt, die Auskunft darüber geben soll, ob eine Aszitesreduktion im Therapieverlauf im Zusammenhang mit der PIPAC steht. Der PCI diene in dieser Studie nicht als Kriterium für eine mögliche Tumoransprache, da dieser durch die individuelle Bewertung des Chirurgen einer hohen Subjektivität in der makroskopischen Beurteilung der Läsionen unterliegt.

Unerwünschte Nebenwirkungen wurden mithilfe der Common Terminology-Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 erfasst. Hierbei wird zwischen fünf Klassen unterschieden, die von Grad 1 bis 5 reichen. Die Charakteristika der einzelnen Graduierungen werden in Anhang 1 näher beschrieben.

Neben der CTCAE-Bewertung werden chirurgische Komplikationen ebenfalls anhand der Dindo-Clavien-Klassifikation eingestuft. Die von Pierre-Alain Clavien im Jahr 1992 publizierte Klassifikation wurde 2004 nochmals modifiziert. Anhand dieser können chirurgische Komplikationen genauer graduiert werden, sodass eine subjektive Interpretation weitgehend verhindert werden kann. Die modifizierte Einteilung reicht von Grad 1 bis 5 (= Tod) (Dindo et al., 2004). Sie wird im Anhang 2 näher erläutert.

2.5 Nachsorge

Die Nachsorge der Patienten erfolgte telefonisch oder per E-Mail und wurde am 17.10.2017 beendet. Allen Patienten wurde ein Staging-CT im Intervall von drei Monaten nahegelegt.

2.6 Erfassung der Daten

Am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) wurden die Daten aller Patienten im klinischen Datennetzwerk (SAP) dokumentiert und elektronisch archiviert. Daraufhin wurden die Patientendaten anonymisiert, um dann eine retrospektive Analyse durchführen zu können. Die anonymisierten Patientendaten wurden in das internationale PIPAC-Register eingegeben.

Zu diesen anonymisierten Daten zählten:

- PRGS-Score
- Aszitesvolumen
- Überlebensdauer (in Tagen) der einzelnen Patienten
- Ursprungsort des Primärtumors
- Karnofsky-Index
- Alter der Patienten
- Anzahl der PIPAC
- Anzahl der Patienten
- Diagnosezeitpunkt der PM
- Diagnosezeitpunkt des Primärtumors
- Geschlecht
- Individuelle TNM-Tumorklassifikation
- Metachrones/synchrones Auftreten der PM
- Operationsdatum
- Operationsdauer
- PCI-Index
- Präoperative (vor der ersten PIPAC) Chemotherapie und Anzahl der Chemotherapeutika
- Anzahl vorangegangener Operationen

- Verwendetes Zytostatikum perioperativ

Vor jeder geplanten PIPAC wurde patientenspezifisch der Karnofsky-Index ermittelt. Dieser dient dazu, das präoperative Wohlbefinden zu beurteilen und somit speziell bei Tumorpatienten eine genauere Prognoseabschätzung zu gewährleisten (Kriner, 2019). Wie Anhang 3 zeigt, besteht der Index aus einer insgesamt 11-stufigen Skala, die von 0 % (= Tod) bis zu 100 % (= Normalzustand, beschwerdefrei) reicht.

2.7 Beurteilung der Therapieantwort

In Begleitung der PIPAC werden, wie in 2.4 erwähnt, Biopsien entnommen, um so den Therapieerfolg optimieren zu können. Beispielsweise können dadurch die positiven Effekte der eingesetzten Medikamente besser beurteilt und gleichzeitig die histologische Tumorregression bestimmt werden (Lehmann et al., 2018). Zhao et al. (2014) haben festgestellt, dass in den meisten Peritonealknoten die RECIST-Kriterien, mit denen der Behandlungserfolg bei soliden Tumoren bewertet werden soll, nicht vollständig reproduzierbar sind. Infolgedessen wurde im Jahr 2016 von Pathologen ein neues vierstufiges Bewertungssystem namens ‚PRGS‘ entwickelt. Basierend auf dem residuellen Gehalt an Tumorzellen und histologischen Regressionsfaktoren wie Fibrose, Nekrosen und azellulären Muzinablagerungen kann das untersuchte Gewebe in PRGS 1 bis 4 eingeteilt werden:

- Liegt ein PRGS von 1 vor, so zeigen sich in der untersuchten Biopsie keine Tumorzellen, was auf eine vollständige Tumorregression schließen lässt.
- Sofern ein PRGS von 2 festgestellt wird, ist ebenfalls von einem hohen Tumoransprechen auszugehen. Hier können allerdings einige isolierte Tumorzellen nachgewiesen werden.
- Bei einem PRGS von 3 sind die Tumorzellen nur geringfügig zurückgegangen, d. h., der durchgeführte Therapieansatz resultiert nur in einem geringen Tumoransprechen. Mikroskopisch ist der Gehalt an vitalen Tumorzellen dominierend.

- Sofern die Tumorzellen mikroskopisch deutlich sichtbar sind und keine regressiven Veränderungen zu beobachten sind, liegt ein PRGS von 4 vor. Hier ist im Bezug zur Therapie kein Tumoransprechen zu erkennen (Solaß et al., 2016).

Der Peritoneal-Regression-Grading-Score wird in Abbildung 4 dargestellt.

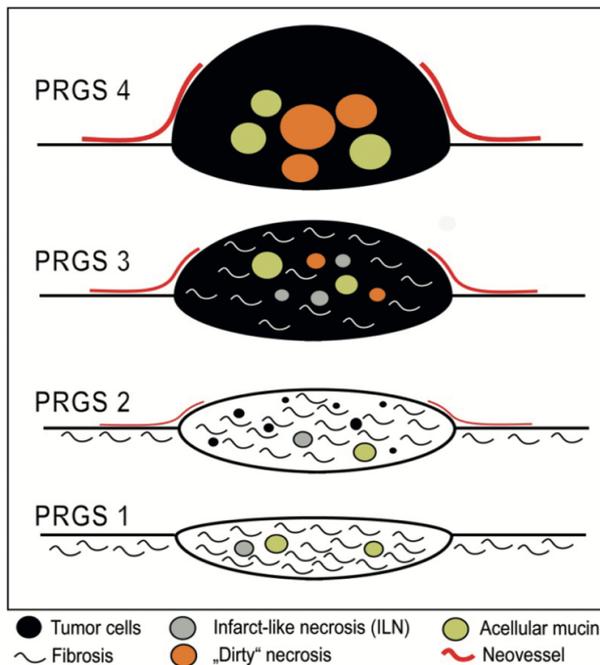


Abbildung 4: Darstellung des vierstufigen Peritoneal-Regression-Grading-Score (aus Solaß et al., 2016)

2.8 Statistische Auswertung der Daten

Die Überlebensdaten wurden mithilfe der Statistik-Software SPSS 24 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) analysiert und ausgewertet. Neben Häufigkeiten wurden Median- und Mittelwerte berechnet. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant eingestuft. Außerdem wurde eine multivariate Regressionsanalyse (Cox-Regression) durchgeführt. Als abhängige Variable diente dabei die Überlebensdauer, als unabhängige Variablen fungierten der PCI, der Karnofsky-Index, der PRGS, der Zeitpunkt der peritonealen Metastasenentstehung (synchron/metachron), die Anzahl vorausgegangener Chemotherapeutika sowie das Auftreten von Aszites (ja/nein). Das Überleben wurde anschließend in einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve dargestellt. Für die

Erstellung von Graphen wurde die Software SigmaPlot 13 (Systat Software Inc., San José, CA, USA) verwendet.

3 Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse wurden in einer begutachteten Zeitschrift publiziert (Kurtz et al., 2018).

3.1 Patienten

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 142 PIPAC-Operationen bei 71 Patienten durchgeführt. Bei allen Probanden wurde eine PM des Tumors histologisch verifiziert. Die Ursprungsorgane der PM sind in Abbildung 5 dargestellt. Bei n = 26 dieser 71 Patienten gingen die Metastasierungen von einem Adenokarzinom des Magens aus.

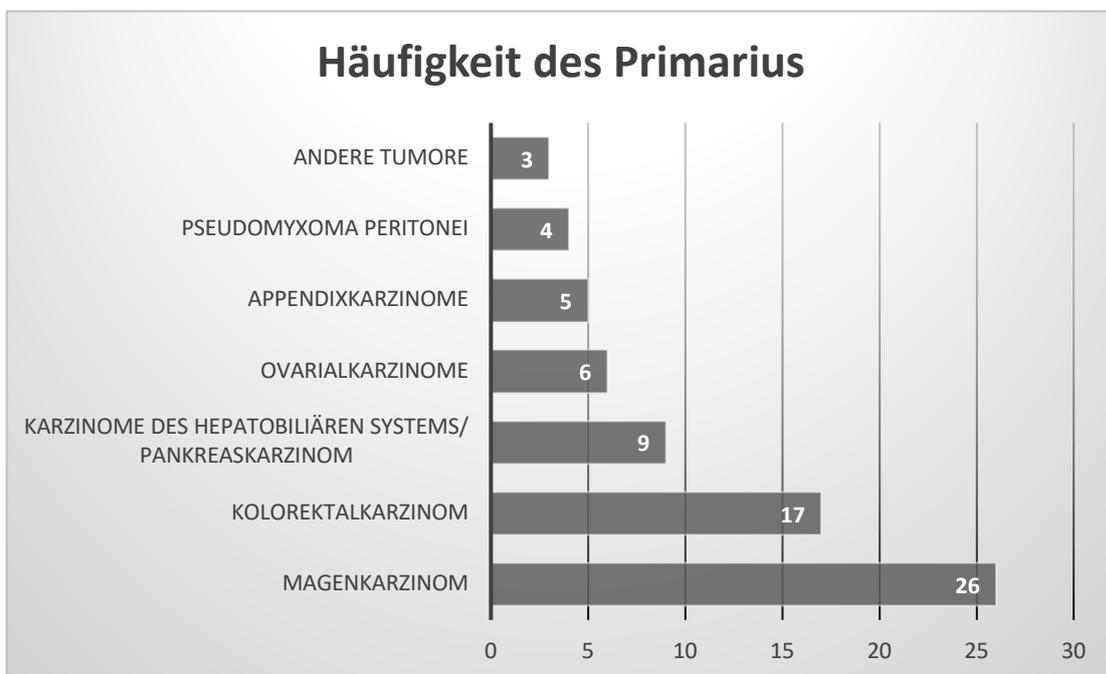


Abbildung 5: Veranschaulichung der Karzinom-Ursprünge der 71 therapierten Patienten

Das Durchschnittsalter der Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, betrug 58 ± 13 Jahre. Der durchschnittliche Karnofsky-Index lag bei $80,3 \pm 14,7$ und beschreibt demnach einen Zustand mit normaler Leistungsfähigkeit und gering vorhandenen Krankheitssymptomen. Hierbei wurden sowohl Patienten einbezogen, die lediglich einen Karnofsky-Index von 50 % aufwiesen und somit auf regelmäßige ärztliche und pflegerische Betreuung angewiesen waren, als auch solche mit einem Wert von 100 %, die somit beschwerdefrei waren.

Im Zuge jeder PIPAC wurden die abgesaugte Aszites-Menge sowie mögliche Pleuraergüsse dokumentiert. Hierbei wurde bei insgesamt 24 Patienten ≥ 300 ml Aszites entfernt. Bei drei Personen wurden Pleuraergüsse festgestellt. Darüber hinaus erhielten 42 von 71 Patienten neben der PIPAC eine kombinierte Chemotherapie. Der vom Chirurgen ermittelte PCI betrug im Durchschnitt $19,3 \pm 12,5$. Die Charakteristika der Patienten, die auch die Anzahl vorausgegangener Chemotherapie-Zyklen umfassen, werden in Tabelle 6 genauer aufgezeigt.

Tabelle 6: Patientencharakteristika des Probandenkollektivs

Variable	Value
Anzahl der Probanden	71
Geschlecht (M:F)	28:43
Alter in Jahren (\pm SD*)	58 \pm 13
Ursprungsorgan	
- Magen	26 (36.6 %)
- Kolorektal	17 (23.9 %)
- Hepatobiliäres System/Pankreas	9 (12.7 %)
- Ovar	6 (8.5 %)
- Appendix	5 (7.0 %)
- PMP #	4 (5.6 %)
- CUP* ² , Mesotheliom, Dottersack, Prostata	3 (4.2 %)
Extraperitoneale Metastasen:	
- Maligne pleurale Ergüsse	3 (4.2 %)
- Andere	0
Peritonealer Karzinose-Index (PCI), Median \pm SD	19.3 \pm 12.5
Karnofsky-Index vor der ersten PIPAC, Median \pm SD	80.3 \pm 14.7
Vorangegangene chirurgische Eingriffe	
- CRS und HIPEC	10 (14.1 %)
- Gastrektomie	11 (15.5 %)
- Kolektomie	11 (15.5 %)
- Hysterektomie und Adnexektomie	5 (7.0 %)
- Laparotomie	9 (12.7 %)
- Laparoskopie	4 (5.6 %)
- Andere chirurgische Eingriffe	14 (19.7 %)
- Keine	7 (9.9 %)
Vorangegangene Chemotherapie-Zyklen	
- Keine	11 (15.5 %)
- 1 Zyklus	18 (25.4 %)
- 2 Zyklen	17 (23.9 %)
- 3 Zyklen	10 (14.1 %)
- > 3 Zyklen	15 (21.1 %)
Simultane Chemotherapie	42 (59.1 %)

*Standardabweichung

#Pseudomyxoma peritonei

*²Cancer of Unknown Primary

3.2 Durchführbarkeit der Therapie

Bei 11 der 142 Operationen konnte kein laparoskopischer Zugang zur Bauchhöhle erfolgen, was einer Nicht-Zugriffsrate von 7,7 % entspricht. Diese erfolglosen Zugangsversuche teilen sich wie folgt auf:

- 8 erfolglose Versuche bereits beim ersten Versuch
- 3 erfolglose Versuche beim nochmaligen Versuch, einen Zugang zu legen.

Demzufolge waren 131 Operationen erfolgreich. Abbildung 6 gibt einen Überblick darüber, wie viele Patienten sich einer oder mehrerer PIPAC-Zyklen unterzogen haben. Hierbei steht die x-Achse für die PIPAC-Zyklen und die y-Achse für die Patientenzahl.

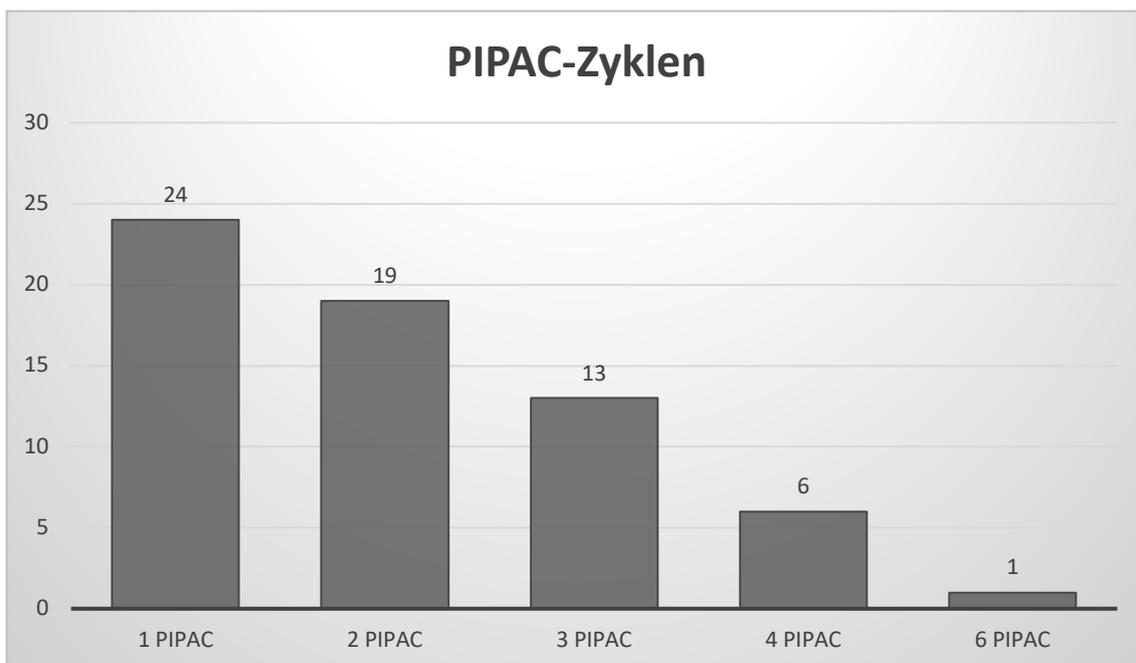


Abbildung 6: Pressurized-Intraperitoneal-Aerosol-Chemotherapy-Zyklen (PIPAC)

Die durchschnittliche Anzahl an PIPAC-Zyklen, die die Patienten erhielten, betrug 2 (Minimum 1, Maximum 6). Hierbei lag eine durchschnittliche Operationszeit von $103 \pm 30,7$ min vor. Die einzelnen PIPAC wurden von sechs Chirurgen durchgeführt, von denen zwei Assistenzärzte waren. Darüber hinaus wird in Abbildung 7 ein detaillierter Ablauf der einzelnen PIPAC-Zyklen

veranschaulicht. Hier wird zum einen darüber Auskunft gegeben, wie viele erfolglose Zugangsversuche bei den einzelnen PIPAC-Eingriffen vorlagen. Zum anderen wird aufgezeigt, wie viele Patienten noch nach Ablauf der Beobachtungszeit auf einen nächsten PIPAC-Termin warten. Ebenso wird die Anzahl der Patienten angegeben, die nach Ablauf der PIPAC-Zyklen verstorben sind oder deren Krankheitszustand sich zusehends verschlechtert hat.

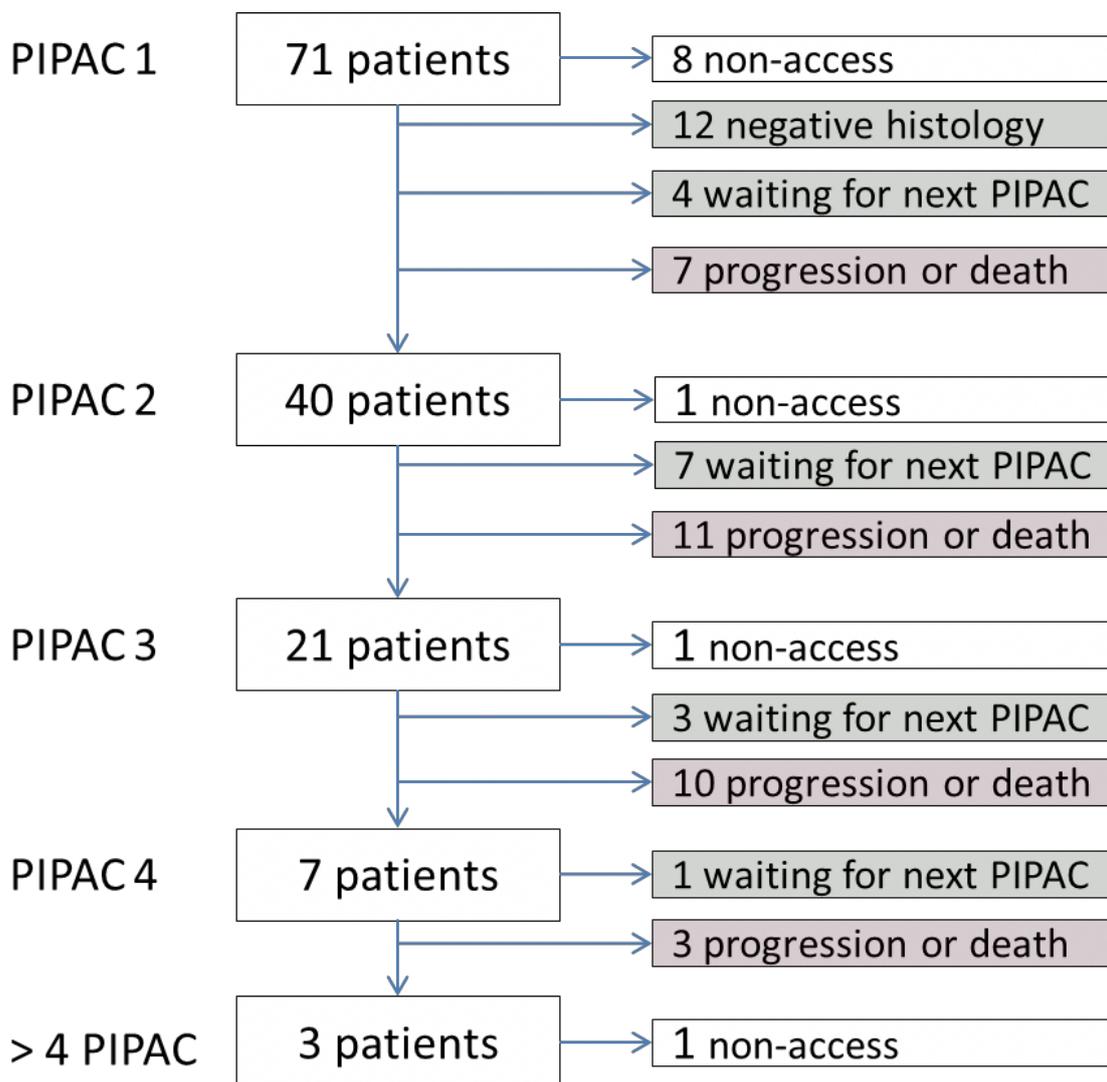


Abbildung 7: Ablaufdiagramm der Pressurized-Intraperitoneal-Aerosol-Chemotherapy-Zyklen

3.3 Sicherheitsanalyse

Da jeder der 71 Patienten mindestens eine PIPAC durchlaufen hat, waren alle für die Sicherheitsanalyse geeignet. Während der einzelnen PIPAC-Zyklen konnten verschiedene Komplikationen und Nebenwirkungen festgestellt werden. Hierbei wurde zwischen intraoperativen und postoperativen Komplikationen differenziert:

- Intraoperative Komplikationen

Insgesamt traten bei vier Patienten intraoperative Komplikationen auf. Dies entspricht einem Anteil von 2,8 % an allen chirurgischen Eingriffen. Diese Komplikationen verteilen sich wie folgt: Bei einem Patienten wurde während der Narkoseeinleitung eine Aspiration von Flüssigkeit/Mageninhalt festgestellt. Ein Patient mit massiven Tumoradhärenzen an der abdominalen Bauchwand erlitt während des Eingriffes eine Darmperforation. Außerdem wurde bei einem weiteren Patienten der Darm durch eine Veres-Nadel kleinflächig perforiert. Die vierte Komplikation trat während der Laparoskopie durch Einblutungen in die Rektusmuskulatur auf. All diese Komplikationen konnten intraoperativ behoben werden. Infolge dieser Zwischenfälle wurde die PIPAC bei allen vier Patienten auf einen späteren Zeitpunkt verschoben.

- Postoperative Komplikationen

Bei allen 142 Operationen traten insgesamt 7 postoperative Komplikationen auf. Dies entspricht einem Gesamtanteil von 4,9 %. Die postoperativen Komplikationen verteilen sich wie folgt: Aufgrund eines lokalen Entweichens des toxischen Aerosols infiltrierte dieses bei zwei Patienten in die Bauchdecke. Ein weiterer Patient, der auch eine kombinierte systemische Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und Gemcitabin erhielt, entwickelte am dritten postoperativen Tag eine moderate Leukopenie (Wert: 2790/ μ l). Ein weiterer Patient, der dauerhaft antikoagulierende Mittel zu sich nahm, erlitt postoperativ ein intramurales Hämatom in der Bauchwand. Obwohl dieser postoperativ eine Bluttransfusion benötigte, konnte das Hämatom konservativ behandelt werden. Außerdem sickerte bei einem Patienten an der Inzisionsstelle eines Trokars

postoperativ Aszites durch, was die Durchführung einer Hautnaht am Krankenbett erforderte. Die verfahrensbedingte Mortalitätsrate betrug 0 %. Während des Untersuchungszeitraumes wurde jedoch ein Tod im Krankenhaus diagnostiziert. Nach ASA-Klassifikation wurde dieser Proband präoperativ bereits in Score 4 eingeteilt, was bedeutet, dass er bereits an einer schweren Allgemeinerkrankung litt, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt. Intraoperativ wurden 4500 ml Aszites abgesaugt. Am zwölften postoperativen Tag entwickelte der Patient eine kardiopulmonale Dekompensation mit tödlichem Ausgang. Die Komplikationen und Nebenwirkungen, die im Rahmen der PIPAC-Zyklen aufgetreten sind, werden in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Nebenwirkungen/Komplikationen

Intraoperative Komplikationen			
- Darmverletzung	2 #		
- Lungenaspiration	1		
- Blutung	1		
Total	4 (5.6 %)		
Postoperative Komplikationen		Clavien-Dindo	CTCAE
- Infiltration der Bauchdecke	2	1	N/A
- Leukopenie	1	N/A	3
- Durchsickern von Aszites	1	1	N/A
- Übelkeit/Erbrechen	1	2	2
- Hämatom, Bluttransfusion	1	2	N/A
- Krankenhausmortalität	1*	5	5
Total	7 (9.9 %)		

Diese Komplikationen wurden bereits intraoperativ diagnostiziert und beseitigt

*Patient mit ASA-4-Klassifikation, 4500 ml Aszites, steht nicht im Zusammenhang mit dem PIPAC-Verfahren.

3.4 Wirksamkeitsanalyse

Von 71 Patienten haben sich 39 mehr als einer PIPAC unterzogen. Somit sind 39 Patienten zur Wirksamkeitsanalyse und dementsprechend zur Beurteilung des Tumoransprechens geeignet. Gemäß den RECIST-Kriterien wurde keine Auswertung von Röntgenbildern durchgeführt. Die histologischen Analysen wurden durch einen unabhängigen Pathologen der Abteilung für Pathologie des Universitätsklinikums Tübingen vollzogen (siehe 2.4), wodurch dieser die Ergebnisse aus den Biopsien vorausgegangener PIPAC-Zyklen mit den Ergebnissen der aktuellen Biopsie vergleichen und somit eine Aussage über die histologische Tumorregression treffen konnte. Bei 36 von 39 Patienten konnte hierbei ein PRGS mit folgendem Ergebnis ermittelt werden:

- Bei 24 Patienten verbesserte sich der PRGS im Vergleich zur ersten PIPAC oder es wurde eine stabile Erkrankung festgestellt. Dies macht bei insgesamt 36 Patienten einen Anteil von 67 % (24/36 Patienten) aus, bei denen eine Tumorregression, die durch den PRGS beurteilt werden kann, erzielt oder ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden konnte.
- Bei den restlichen 12 Patienten verschlechterte sich der PRGS unter einer PIPAC, was einem Anteil von 33 % entspricht.
- Bei insgesamt 10 Patienten wurde nach Abschluss der zweiten PIPAC-Operation eine komplette histologische Tumorregression (PRGS = 1) ermittelt. Hier waren alle peritonealen Biopsien sowie die Probe aus einer lokalen Peritonektomie tumorfrei. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 26 % (10/39 Patienten).

Des Weiteren wurde das Aszitesvolumen genauer untersucht. Hierbei wurde eine univariate Varianzanalyse der Patienten mit 300 ml oder mehr Aszitesvolumen angefertigt. Mit einem p-Wert von 0,03 stellte sich heraus, dass das Aszitesvolumen dieser Patienten zwischen der ersten und der dritten PIPAC signifikant abnahm. Dies wird in Abbildung 8 verdeutlicht.

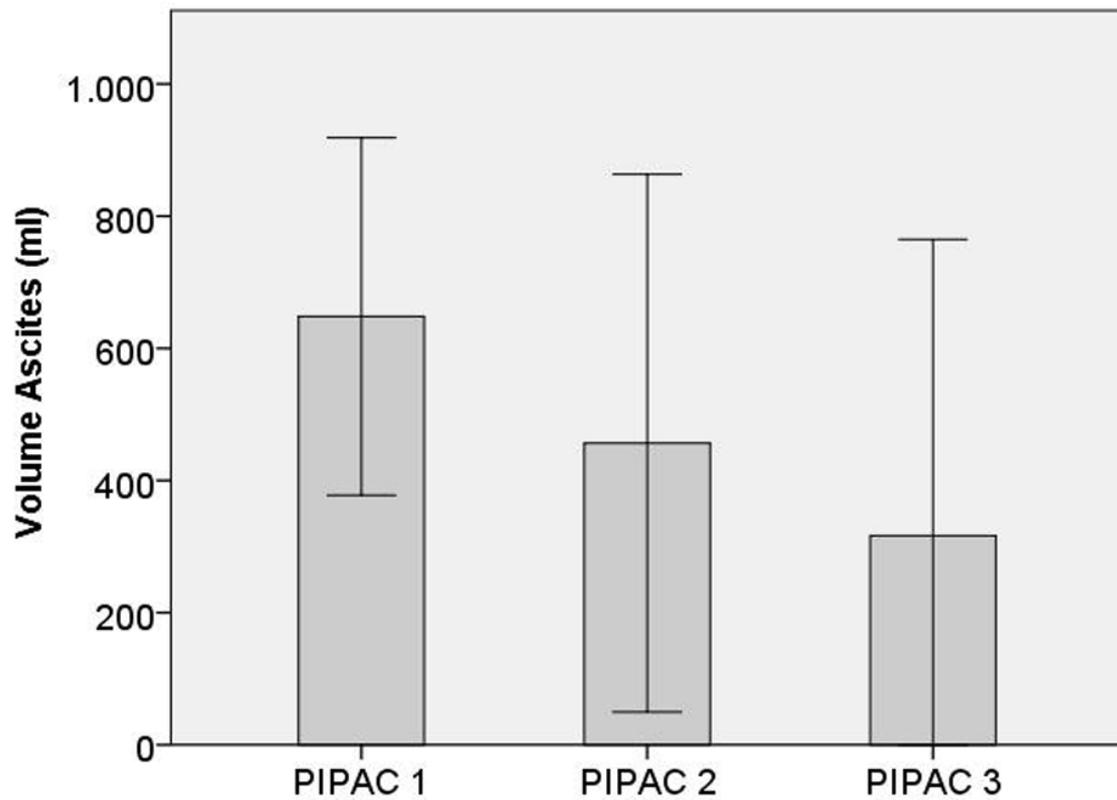


Abbildung 8: Aszitesvolumen nach Pressurized-Intraperitoneal-Aerosol-Chemotherapy (PIPAC)-Zyklus 1, 2 und 3

Unter der PIPAC ist eine signifikante Reduktion der Aszites zu erkennen (ANOVA, $p = 0,03$).

3.5 Überleben

Anhand der zugrunde liegenden Daten aus den digitalen Krankenakten sowie über telefonischen und/oder E-Mail-Kontakt zu den einzelnen Patienten konnte eine mediane Nachbeobachtungszeit (Follow-up) aller Probanden von $10,7 \pm 4,4$ Monaten ab der ersten PIPAC errechnet werden. Am Ende der Kohortenstudie stellte sich heraus, dass 36/71 Patienten zum Abschluss der Untersuchungen am 17.10.2017 noch lebten, wohingegen 19 Patienten während der Verlaufskontrollen verstorben sind. Die restlichen Patienten konnten weder telefonisch noch via E-Mail-Verkehr oder über ihren Hausarzt nachverfolgt werden.

Abbildung 9 veranschaulicht die Gesamtüberlebensdauer in Abhängigkeit von der Histologie von Patienten, die sich mindestens einer PIPAC unterzogen haben. Sofern die Ursprungsorgane zusammengefasst werden, betrug die mediane Überlebensdauer ab der ersten PIPAC 11,8 Monate (bei einem Konfidenzniveau von 95 % ergeben sich hierbei Werte zwischen 7,45 und 16,2 Monaten). Hinsichtlich der einzelnen Ursprungsorgane der Karzinome ergaben sich unterschiedliche mediane Überlebenszeiten ab der ersten PIPAC: So wurde sowohl bei einem Ovarial- als auch bei einem Magenkarzinom eine mediane Überlebenszeit von 6,8 Monaten erreicht. Sofern ein Patient mit einem Tumor des hepatobiliären Systems behandelt wurde, lag eine mediane Überlebensdauer von 11,8 Monaten vor. Bei kolorektalen Karzinomen, Pseudomyxoma peritonei und Mesotheliomen lag der Kaplan-Meier-Schätzer in der gesamten Beobachtungszeit über 0,5, wodurch hier keine mediane Überlebensdauer bestimmt werden konnte. Dies bedeutet folgerichtig, dass in der maximalen Beobachtungszeit weniger als 50 % der Patienten mit Pseudomyxoma peritonei, Mesotheliom oder kolorektalem Karzinom verstorben sind.

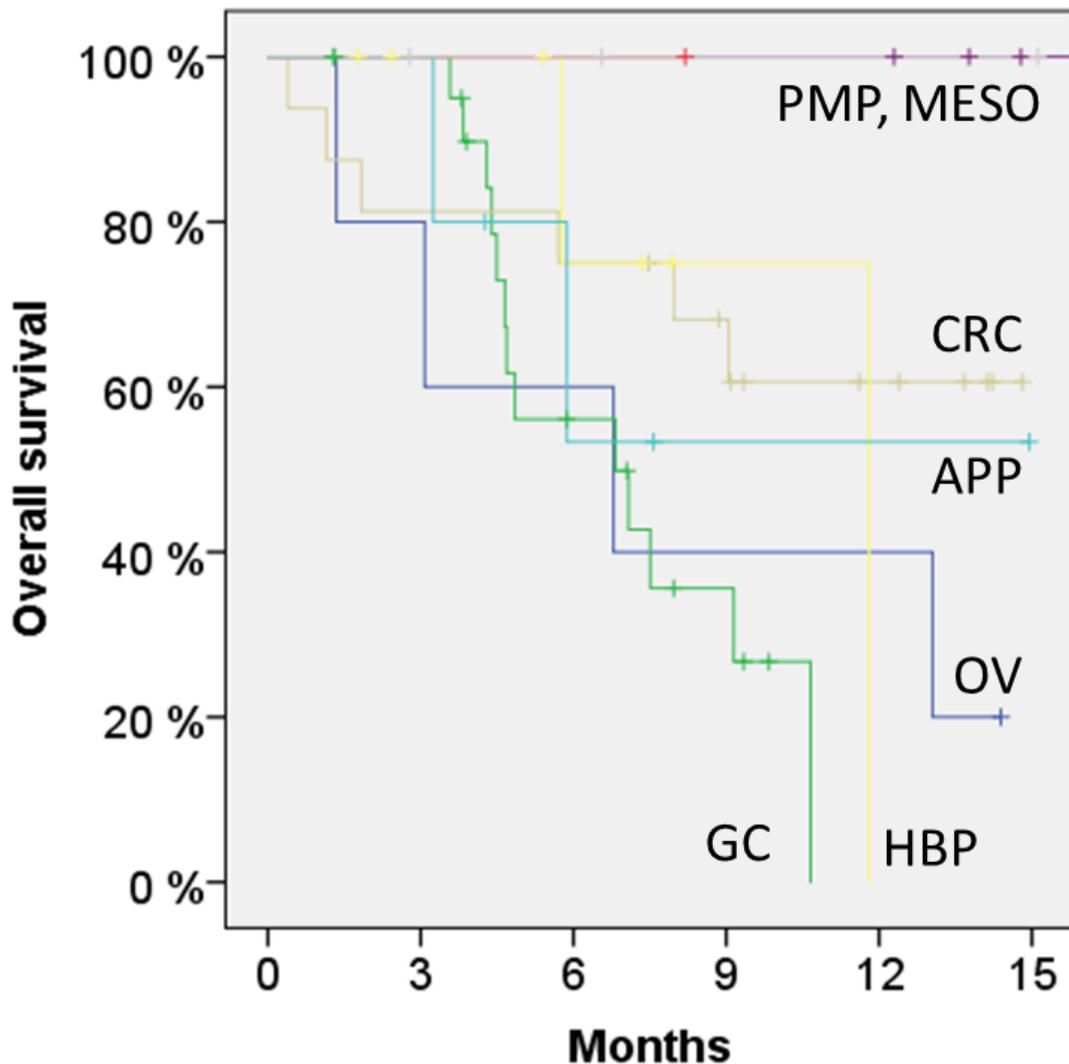


Abbildung 9: Veranschaulichung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit unterschiedlichem Primarius

Hierbei sind Pseudomyxoma peritonei (PMP), Mesotheliom (MESO), peritoneale Metastasen eines kolorektalen Karzinoms (CRC), Appendixkarzinom (APP), Ovarialkarzinom (OV), Karzinome des hepatobiliären Systems (HBP) und Magenkarzinom (GC) abgebildet. Die Überlebensdauer wurde ab der ersten Pressurized-Intraperitoneal-Aerosol-Chemotherapie errechnet. Die x-Achse steht für die Überlebenszeit in Monaten und die y-Achse für das kumulative Überleben.

4 Diskussion

Die Diskussion ist weitgehend aus Kurtz et al. (2018) übersetzt. In den letzten Jahren wurden bereits von mehreren unabhängigen Gruppen Daten veröffentlicht, anhand derer die Durchführbarkeit einer PIPAC mithilfe von geringdosierten Zytostatika wie Cisplatin und Doxorubicin oder Oxaliplatin bei stark vorbehandelten Patienten mit limitierter PM analysiert wurde (Hübner et al., 2017, Robella et al., 2016). Ebenso publizierten diverse Autoren vielversprechende Ergebnisse über die Durchführbarkeit und Wirksamkeit einer PIPAC zur Behandlung einer PM, die auf verschiedenen Ursprungsorganen basiert. So wurden die Daten von Patienten analysiert, die unter einem

- Magenkarzinom (Nadiradze et al., 2016, Khomyakov et al., 2019),
- Ovariakarzinom (Tempfer et al., 2014, Tempfer et al., 2015b),
- Kolorektalkarzinom (Demtröder et al., 2016),
- Pankreaskarzinom (Graversen et al., 2017, Khosrawipour et al., 2017) oder einem
- Karzinom des hepatobiliären Systems (Falkenstein et al., 2018) litten.

Da insgesamt bereits Befunde von 832 PIPAC-Verfahren bei 349 Patienten in 9 verschiedenen chirurgischen Zentren ausgewertet worden sind, lässt sich das Verfahren im Hinblick auf Indikation, technischen Aspekt, Sicherheitsprotokoll sowie Behandlungsmethodik als einheitlich betrachten. Dies erlaubt, dass die Resultate der chirurgischen Zentren einerseits zusammengefügt und andererseits miteinander verglichen werden können (Nowacki et al., 2018).

Die vorliegenden Ergebnisse, die anhand von 142 PIPAC-Verfahren bei insgesamt 71 Patienten mit limitierter PM ausgewertet wurden, zeigen, dass es sich, neben einer Kombinationstherapie aus CRS und HIPEC oder einer palliativen Chemotherapie, um eine sinnvolle Alternative zur Bekämpfung dieser Erkrankung unabhängig vom Ursprungsorgan handelt. Darüber hinaus wird bestätigt, dass die Methode sicher und wirksam ist sowie von den Patienten gut angenommen wird. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen der anderen oben aufgeführten Studien von Nadiradze et al. (2016), Khomyakov et al.

(2019), Tempfer et al. (2014) (2015b), Demtröder et al. (2016), Graversen et al. (2017), Khosrawipour et al. (2017) sowie Falkenstein et al. (2018) und zusätzlich mit drei weiteren systematischen Übersichtsarbeiten („Review“) (Alyami et al., 2019, Grass et al., 2017, Tempfer et al., 2018a).

Wie in der Sicherheitsanalyse (s. 3.3) beschrieben, konnte bei 8 von insgesamt 71 Patienten ($8/71 = 11,2\%$) beim ersten Versuch kein laparoskopischer Zugang geschaffen werden. Somit stellt ein mangelhafter Zugang zum Abdomen eine Limitation des Verfahrens dar. Dies ist allerdings bei jeder Art der Laparoskopie der Fall und wird durch vorherige chirurgische Eingriffe in der Bauchregion verstärkt. Insbesondere bei Durchführung einer PIPAC nach vorheriger CRS- und HIPEC-Therapie wird die mit der Operation verbundene Morbidität erhöht. Beispielsweise traten in einer klinischen Studie, die im Jahr 2014 veröffentlicht wurde, schwerwiegende Nebenwirkungen nach einer PIPAC vor allem unmittelbar nach vorheriger CRS oder zehn Tage nach CRS auf. Trotzdem ist es bedeutsam zu erwähnen, dass es keine schädlichen Auswirkungen auf den Patienten hat, wenn kein Zugang geschaffen werden kann. Somit ist eine vorherige CRS oder eine vorausgegangene HIPEC keine absolute Kontraindikation für eine PIPAC – insbesondere, da keine erfolgversprechenden alternativen Therapieoptionen im Falle eines Rezidivs verfügbar sind.

Ein spezielles Problem bei allen verfügbaren Kohortenstudien zum PIPAC-Verfahren besteht in der Heterogenität der Probanden und der Schwierigkeit, die Tumorantwort bei peritonealen Metastasen objektiv beurteilen zu können (Graversen et al., 2017). Aufgrund der Tatsache, dass eine kontrastmittelverstärkte CT bei kleinvolumetrischen peritonealen Läsionen nur eine geringe Sensitivität aufweist (Jensen et al., 2015, Satoh et al., 2011), werden zunehmend eine Laparoskopie sowie Biopsien für ein initiales Staging verwendet. Darüber hinaus werden mehrmalige Biopsien auch zur Beurteilung der Tumorantwort herangezogen (Alyami et al., 2019, Ceelen, 2016).

Zur Bewertung der histologischen Tumorantwort wurde in der vorliegenden Studie der PRGS benutzt. Hierbei macht sich eine weitere bedeutende

Entdeckung der Arbeit bemerkbar: Nachdem die Patienten entweder durch eine alleinige PIPAC oder kombiniert mit einer palliativen Chemotherapie behandelt wurden, konnte bei insgesamt 2/3 der Personen, die für die Wirksamkeitsanalyse herangezogen wurden, eine objektive Tumoransprache beobachtet werden. Hierbei wiederum konnte bei 1/4 der Patienten eine vollständige histologische Tumorregression nachgewiesen werden. Dieses Erkenntnis basiert auf der klinischen Umsetzung von präklinischen Experimenten, die die überlegenen pharmakologischen Eigenschaften des PIPAC-Verfahrens dokumentieren. Hierzu zählen neben der höheren Konzentration der Zytostatika im Gewebe auch deren tiefere Penetration ins Gewebe und die geringere systemische Aufnahme (Eveno et al., 2017). Die Ergebnisse der hiesigen Studie bekräftigen außerdem die vorläufigen klinischen Ergebnisse der Phase-2-Studie sowie die von retrospektiven Untersuchungen, in denen ebenfalls eine objektive Tumoransprache bei den behandelten Patienten festgestellt werden konnte. So zeigten in der Phase-2-Studie 33 von 53 Patienten, die unter peritonealen Metastasen ovariellen Ursprungs litten, eine objektive Tumoransprache. Daraus ergibt sich ein Patientenanteil von 62 %. Auch die einzelnen Charakteristika der Patienten aus den verschiedenen Studien stimmen weitgehend mit dem untersuchten Patientenkollektiv überein. So liegen die Probanden der hiesigen Studie und das Patientenkollektiv der Phase-2-Studie im Alter (58 ± 13 Jahre vs. 62 ± 10 Jahre) und im ermittelten Karnofsky-Index ($80,3 \pm 14,7$ vs. $100 \% > 70$) nicht weit auseinander (Tempfer et al., 2015b). Außerdem wurden bei Patienten mit peritonealen Metastasen kolorektalen Ursprungs in einer Studie von Demtröder et al. (2016) histologische Ansprechraten von 71 bis 86 % und bei Patienten mit PM, die auf ein Karzinom des Magens zurückzuführen waren, Ansprechraten von 70 bis 100 % erzielt (Nadiradze et al., 2016).

Die am vorliegenden Patientenkollektiv erhobenen Befunde passen dementsprechend zu dem Großteil der bereits veröffentlichten Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit des PIPAC-Verfahrens und können somit nahelegen, dass sich die Ergebnisse der PIPAC am UKT mit den Ergebnissen aus der Benchmark-Literatur gut vergleichen lassen.

In der Studie wurden überwiegend Patienten therapiert, die bereits vorbehandelt wurden (nur 15,5 % ohne vorherige Chemotherapie). Da die vorherigen Chemotherapie-Zyklen wenig Wirkung zeigten, kann angenommen werden, dass die meisten Patienten unter einem platinresistenten Tumor litten. Durch die hohe lokale Gewebekonzentrationen und die tiefe Penetration des bei der PIPAC applizierten Zytostatikums können vorausgegangene Vermutungen gestützt werden, dass das PIPAC-Verfahren das Potenzial besitzt, Resistenzen gegenüber einer systemischen Chemotherapie zu überwinden (Tempfer et al., 2015b, Solaß et al., 2012a). Ein weiterer Vorteil der PIPAC gegenüber der Behandlung mit systemischer Chemotherapie besteht in der Möglichkeit, eine Tumorregression direkt anhand mehrmaliger Biopsien, die nach jedem PIPAC-Zyklus entnommen werden, diagnostizieren zu können.

Die nächste vielversprechende Erkenntnis wird dadurch deutlich, dass das Aszitesvolumen der einzelnen Patienten schon nach dem ersten PIPAC-Prozedere im Median signifikant ($p = 0,03$) abgenommen hat. Die eigenen Ergebnisse stützen somit mehrere vorausgegangene Untersuchungen, in denen der positive Effekt der PIPAC auf das Aszitesvolumen der Patienten bereits näher beschrieben wurde (Tempfer et al., 2015a, Tempfer et al., 2015b). Darüber hinaus erscheint die Reduktion der Aszites in den eigenen Daten unabhängig vom Ursprungsgewebe des Karzinoms und könnte zur Stabilisierung der Lebensqualität nach einer PIPAC beitragen. Die Steigerung der Lebensqualität durch das PIPAC-Verfahren wurde bereits in mehreren klinischen Studien (Graversen et al., 2018, Struller et al., 2019, Tempfer et al., 2015b) sowie durch Patientenkohorten (Tempfer et al., 2015a, Teixeira Farinha et al., 2017, Odendahl et al., 2015) erläutert. Obwohl die Aussagekraft der Überlebensanalyse aufgrund der geringen Fallzahl limitiert erscheint, sind die Resultate vielversprechend. Beispielsweise betrug die Überlebenszeit von Patienten mit PM hepatobiliären Ursprungs, gemessen ab der erste PIPAC, im Median 11,8 Monate. Diese ermittelte Überlebenszeit ist unerwartet lang, bekräftigt aber vorausgegangene Berichte, in denen das Überleben seit der Diagnose der PM im Median 14 Monate (Reichweite 10–20 Monate) betrug (Graversen et al., 2017).

Zusätzlich sind die eigenen Daten mit den Ergebnissen der klinischen Phase-2-Studie von Struller et al. (2019) vereinbar. Dies gilt insbesondere für die errechnete mediane Überlebenszeit von Patienten, bei denen ein Magenkarzinom als Primärtumor vorlag. Hier wurde ein medianes Überleben (ab der ersten PIPAC) von 6,8 Monaten ermittelt, was in Einklang mit dem medianen Überleben der Patienten in der Phase-2-Studie (= 6,4 Monate) steht (Struller et al., 2019).

Zusammenfassend lassen sich die in Kapitel 1.2 aufgeführten Fragen folgendermaßen beantworten:

1. Führt die PIPAC zu einer histologischen Tumorregression, die durch den Peritoneal-Regression-Grading-Score (PRGS) bewertet werden kann?

Insgesamt konnte bei 2/3 aller Personen, die für die Wirksamkeitsanalyse geeignet waren, eine histologische Tumorregression festgestellt werden. Bei 1/4 dieser Probanden konnten mikroskopisch in den dazugehörigen Biopsien keine Tumorzellen gefunden werden. Infolgedessen kann davon ausgegangen werden, dass eine PIPAC beim vorliegenden Probandenkollektiv zur histologischen Tumorregression beiträgt.

2. Kommt es zu einer signifikanten Aszitesreduktion?

Durch eine univariate Varianzanalyse konnte bewiesen werden, dass die Aszitesmenge der einzelnen Probanden im Verlauf der PIPAC signifikant abnahm. Somit kann diese Frage ebenfalls mit „Ja“ beantwortet werden.

3. Kommt es durch die PIPAC zu einer verlängerten Überlebenszeit?

Aufgrund der geringen Fallzahlen kann diese Frage nicht eindeutig beantwortet werden. Dennoch sind die vorliegenden Ergebnisse, insbesondere bei Probanden mit PM hepatobiliären Ursprungs mit einer medianen Überlebensdauer von 11,8 Monaten, ermutigend.

4. Welche intraoperativen und postoperativen Nebenwirkungen treten bei dieser Behandlung auf?

Die in Kapitel 3.3 vorgelegte Analyse der perioperativen Mortalität und Morbidität bestätigen die bereits publizierten geringen Komplikationsraten der PIPAC (Alyami et al., 2019, Grass et al., 2017). Dennoch sind der PIPAC, wie jeder anderen Therapie auch, Grenzen aufgesetzt. In der vorliegenden Kohorte verstarb ein Proband, der präoperativ bereits nach ASA-Klassifikation in Score 4 eingeteilt wurde, postoperativ im Krankenhaus. Dies deutet daraufhin, dass auch eine PIPAC im Endstadium einer Erkrankung nicht mehr hilfreich ist.

Trotz aller Übereinstimmungen mit anderen Studien ist zu erwähnen, dass die hier präsentierten Registerdaten explorativen Charakter besitzen und demzufolge in ihrer Interpretation Vorsicht geboten ist. Es handelt sich hier um keine klinische Studie. Darüber hinaus ist eine Übertragung der erhobenen Daten auf andere Patientenkohorten oder deren Verwendung für individuelle Therapieentscheidungen nicht zulässig.

Anhand der vorliegenden Befunde kann davon ausgegangen werden, dass das PIPAC-Verfahren bei dem vorliegenden Patientenstamm zum einen sicher durchführbar und zum anderen dazu geeignet war, Platinresistenzen bei einer Vielzahl von Patienten entgegenzuwirken. Des Weiteren konnte anhand der PIPAC eine Tumorregression in den peritonealen Tumorknoten bereits durch eine wesentlich geringere Dosis an Zytostatika erzielt werden (verglichen mit der systemischen Chemotherapie 10-mal geringer). Diese signifikante Dosisreduktion könnte der ausschlaggebende Grund für die hohe Verträglichkeit der PIPAC sein. Parallel zur hohen histologischen Ansprechrate erscheint die Überlebenszeit in der vorliegenden Patientenkohorte vielversprechend und in Einklang mit den Überlebensstatistiken von vier Phase-2-Studien, in denen die Wirksamkeit der PIPAC bei Patienten mit fortgeschrittener peritonealer Metastasierung analysiert wurde (Khomyakov et al., 2019, Tempfer et al., 2015b, Graversen et al., 2018, Struller et al., 2019).

Dennoch ist die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl limitiert, sodass eine größere Kohorte, beispielsweise durch Hinzuziehen weiterer Institutionen (Multicenterstudie), in zukünftigen Untersuchungen angestrebt werden sollte (Reymond et al., 2020). Momentan

wird für ein international angelegtes PIPAC-Register, an dem Universitätskliniken und Krebszentren aus Argentinien, Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Russland, Singapur, Spanien, der Schweiz und Österreich involviert sind, rekrutiert (NCT03210298; <https://www.clinicaltrials.gov>).

Darüber hinaus handelt es sich bei dem innovativen Verfahren um eine Therapie, bei der sich die Patienten in einer palliativen Situation befinden. Somit sind weitere Studien zur Erfassung der Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ-C30-(+3)-Fragebogens erstrebenswert, um vorausgegangene Untersuchungen weiter stützen zu können (Teixeira Farinha et al., 2017, Tempfer et al., 2015a). Außerdem sollte in nachfolgenden Studien geklärt werden, ob eine objektive Tumorsprache auch nach einer höheren Anzahl an PIPAC-Zyklen erreicht werden kann und ob diese größere Zyklen-Anzahl ebenfalls vertragen wird. Im vorliegenden Fall wurden maximal sechs PIPAC-Zyklen durchgeführt, was eine Limitation darstellt. Zur abschließenden Bestätigung der vorliegenden Ergebnisse ist neben der Einbeziehung einer größeren Patientenkohorte und einer Verlängerung des Untersuchungszeitraumes auch eine Erweiterung der Nachbeobachtungszeit (auf beispielsweise fünf Jahre) wünschenswert. So würde sich der Follow-up, der in der vorliegenden Studie im Mittel $10,4 \pm 4,2$ Monate betrug, verlängern. Infolgedessen könnte anhand eines Langzeit-Follow-ups geklärt werden, ob Langzeitnebenwirkungen nach der PIPAC auftreten. Ebenso soll weiter analysiert werden, ob die verwendeten Dosen von Cisplatin ($7,5 \text{ mg/m}^2$), Doxorubicin ($1,5 \text{ mg/m}^2$) und Oxaliplatin (92 mg/m^2) optimiert werden können oder ob andere Medikamente noch effektivere Resultate ermöglichen (Tempfer et al., 2018b). Zusätzlich kann analysiert werden, ob eine Veränderung der physikalischen Parameter wie Druck, Temperatur und Applikationsdauer einen noch effektiveren Beitrag zur Behandlung leisten könnte. Diese Untersuchungen sind allerdings aufwendig und ohne entsprechende finanzielle Mittel nicht realisierbar.

5 Zusammenfassung

Einleitung

Die Pressurized Intraperitoneal Aerosol-Chemotherapy (PIPAC) stellt ein neues Behandlungskonzept zur Therapie von Peritonealmetastasen (PM) dar. Mit effizienten pharmakologischen Eigenschaften können dabei neben einer tieferen Penetration und einer gleichmäßigeren Verteilung auch höhere lokale Konzentrationen des Chemotherapeutikums am Peritoneum erreicht werden. In der vorliegenden retrospektiven Auswertung wird das PIPAC-Verfahren an UKT-Patienten mit PM hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Durchführbarkeit analysiert.

Material und Methoden

Die Registerstudie wurde von einer Ethikkommission genehmigt (Ruhr-Universität Bochum). Es wurde eine retrospektive Analyse der Daten durchgeführt. Es wurden keine Einschlusskriterien definiert, die individuellen Therapieempfehlungen basierten auf den Beschlüssen des interdisziplinären Tumorboards. Die Sicherheitsbewertung erfolgte anhand der Common Terminology-Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Eine histologische Bewertung der Tumorantwort wurde durch einen unabhängigen Pathologen mithilfe des vierstufigen Peritoneal-Regression-Grading-Score (PRGS) durchgeführt. Der PRGS und das Aszitesvolumen wurden nach jeder PIPAC bewertet.

Ergebnisse

Bei 71 Patienten, die an einer limitierten PM erkrankt waren, wurden insgesamt 142 PIPAC-Zyklen durchgeführt. Die PM stammten entweder aus einem Magenkarzinom (n = 26), einem kolorektalen Karzinom (n = 17), einem Pankreaskarzinom oder einem Karzinom des hepatobiliären Systems (n = 9), einem Ovarialkarzinom (n = 6), einem Karzinom des Appendix (n = 5), einem Pseudomyxoma peritonei (n = 4) oder aus einem anderen Tumor (n = 3). Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 58 ± 13 Jahre. Die Patienten waren stark vorbehandelt. Es wurde ein durchschnittlicher PCI von 19 ± 13 errechnet.

Die laparoskopische Nicht-Zugriffsrate lag bei 7,7 % (11/142 Eingriffen). Die Patienten durchliefen im Durchschnitt zwei PIPAC-Zyklen. Da sich sämtliche Patienten mindestens einer PIPAC unterzogen, konnten alle in die Sicherheitsanalyse einbezogen werden. Hierbei konnte keine verfahrensbedingte Mortalität festgestellt werden. Es traten in 2,8 % der Fälle intraoperative und in 4,9 % aller Fälle postoperative Komplikationen auf. Da sich 39 Patienten mehr als einer PIPAC unterzogen, konnten diese in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen werden. Hier konnte bei 36 der 39 Patienten eine histologische Bewertung der Tumorsprache mittels PRGS durchgeführt werden. Bei 24 Probanden ($24/36 = 67\%$) verbesserte sich der PRGS oder er blieb nach der zweiten PIPAC unverändert, was auf eine Tumorregression oder Stabilisierung der Erkrankung schließen lässt. Aszites konnte bei 24 Patienten diagnostiziert werden, wobei sich dieser unter PIPAC-Therapie signifikant reduzierte. Gemessen ab der ersten PIPAC, lag das mediane Überleben bei 11,8 Monaten (95 % Konfidenzintervall: 7,45–16,2 Monate).

Diskussion

Anhand der zugrunde liegenden Ergebnisse war die PIPAC bei dem vorliegenden Patientenstamm in der Regel durchführbar, sicher und wurde gut vertragen. Des Weiteren konnte die PIPAC eine histologische Tumorregression bei der Mehrheit der Patienten induzieren und zu einer signifikanten Reduktion des Aszitesvolumens führen. Die Qualität der Ergebnisse der PIPAC an unserem Klinikum lässt sich gut mit der Literatur vergleichen.

6 Danksagung

Großer Dank gebührt zuerst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Reymond, für die ausgezeichnete fachliche und stets motivierende Betreuung.

Dem ärztlichen Direktor der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (AVT) des Universitätsklinikums aus Tübingen, Herrn Prof. Dr. Königsrainer, für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung eines Computerraumes für die Eingabe der Patientendaten.

Der gesamten NCPP -Arbeitsgruppe für die Beantwortung zahlreicher Fragen.

Allen Mitarbeitern der Klinik für Allgemeine-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (AVT), die mir bei der Beschaffung von archivierten Daten wie Röntgenbefunden oder Anamnesebögen geholfen haben.

Den zahlreichen Patienten, die zum Teil schwer erkrankt waren und trotzdem ihre Bereitschaft für die Archivierung und Analyse ihrer gesundheitlichen Daten und Verlaufskontrollen erklärt haben.

7 Literaturverzeichnis

- ALYAMI, M., HÜBNER, M., GRASS, F., BAKRIN, N., VILLENEUVE, L., LAPLACE, N., PASSOT, G., GLEHEN, O. & KEPENEKIAN, V. (2019). Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *The Lancet Oncology*, 20(7), 368–377. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30318-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30318-3)
- AMETSBICHLER, P., BÖHLANDT, A., NOWAK, D. & SCHIERL, R. (2018). Occupational exposure to cisplatin/oxaliplatin during Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)? *European Journal of Surgical Oncology*, 44(11), 1793–1799. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.020>
- ARMSTRONG, D. K., BUNDY, B., WENZEL, L., HUANG, H. Q., BAERGEN, R., LELE, S., COPELAND, L. J., WALKER, J. L. & BURGER, R. A. (2006). Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, 354(1), 34–43. <https://doi.org/10.1056/nejmoa052985>
- BECKERT, S., STRULLER, F., HORVATH, P., KÖNIGSRAINER, I. & KÖNIGSRAINER, A. (2018). Indikation von CRS und HIPEC bei peritonealen Metastasen von Pankreaskarzinomen. In: RAU, B., PISO, P. & KÖNIGSRAINER, A. (eds.) *Peritoneale Tumoren und Metastasen: Operative, intraperitoneale und systemische Therapie* (S.231-243). Berlin, Heidelberg: Springer.
- BEGER, H. G., RAU, B., GANSAUGE, F., LEDER, G., SCHWARZ, M. & POCH, B. (2008). Pancreatic cancer—low survival rates. *Deutsches Ärzteblatt International*, 105, 255.
- BERTHELOT, C., MOREL, O., GIRAULT, S., VERRIÈLE, V., POIRIER, A.-L., MOROCH, J., BOUCHER, Y., LE JEUNE, J.-J. & LORIMIER, G. (2011). Use of FDG-PET/CT for peritoneal carcinomatosis before hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Nuclear medicine communications*, 32, 23-29.
- BLANCO, A., GIGER-PABST, U., SOLAß, W., ZIEREN, J. & REYMOND, M. A. (2013). Renal and Hepatic Toxicities After Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Annals of Surgical Oncology*, 20, 2311-2316.
- BONVALOT, S., CAVALCANTI, A., LE PÉCHOUX, C., TERRIER, P., VANEL, D., BLAY, J. Y., LE CESNE, A. et al. (2005). Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 31(8), 917–923. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2005.04.010>
- BRÜCHER, B. L. D. M., PISO, P., VERWAAL, V., ESQUIVEL, J., DERRACO, M., YONEMURA, Y., GONZALEZ-MORENO, S., PELZ, J., KÖNIGSRAINER, A., STRÖHLEIN, M., LEVINE, E. A., MORRIS, D., BARTLETT, D., GLEHEN, O., GAROFALO, A. & NISSAN, A. (2012). Peritoneal Carcinomatosis: Cytoreductive Surgery and HIPEC—Overview and Basics. *Cancer Investigation*, 30(4), 209–224.

- CARR, N. J., CECIL, T. D., MOHAMED, F., SOBIN, L. H., SUGARBAKER, P. H., GONZÁLEZ-MORENO, S., TAFLAMPAS, P., CHAPMAN, S., MORAN, B. J. (2016). A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia. *The American Journal of Surgical Pathology*, 40(1), 14–26. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000535>
- CARR, N. J., & SOBIN, L. H. (1996). Unusual tumors of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Seminars in diagnostic pathology*, 13(4), 314–325.
- CEELEN, W. P. (2016). Scoring histological regression in peritoneal carcinomatosis: does it count? *Pleura and peritoneum*, 1, 65-66.
- CEELEN, W. P. & BRACKE, M. E. (2009). Peritoneal minimal residual disease in colorectal cancer: mechanisms, prevention, and treatment. *The Lancet Oncology*, 10(1), 72–79. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70335-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70335-8)
- CHUA, T. C., MORRIS, D. L. & ESQUIVEL, J. (2010). Impact of the Peritoneal Surface Disease Severity Score on Survival in Patients with Colorectal Cancer Peritoneal Carcinomatosis Undergoing Complete Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*, 17, 1330-1336.
- CHUA, T. C., PELZ, J. O. W., KERSCHER, A., MORRIS, D. L. & ESQUIVEL, J. (2009). Critical Analysis of 33 Patients with Peritoneal Carcinomatosis Secondary to Colorectal and Appendiceal Signet Ring Cell Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 16, 2765-2770.
- COAKLEY, F. V., CHOI, P. H., GOUGOUTAS, C. A., POTHURI, B., VENKATRAMAN, E., CHI, D., BERGMAN, A., HRICAK, H. (2002). Peritoneal Metastases: Detection with Spiral CT in Patients with Ovarian Cancer. *Radiology*, 223(2), 495–499. <https://doi.org/10.1148/radiol.2232011081>
- DEDRICK, R. L. & FLESSNER, M. F. (1997). Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure. *Journal of the National Cancer Institute*, 89, 480-487.
- DEMTRÖDER, C., SOLAß, W., ZIEREN, J., STRUMBERG, D., GIGER-PABST, U. & REYMOND, M. A. (2016). Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin in colorectal peritoneal metastasis. *Colorectal Disease*, 18, 364-371.
- DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, DEUTSCHE KREBSHILFE & AWMF. (2019a). *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.0, 2019, AWMF-Registernummer: 032/035OL* <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/> (abgerufen am: 16.01.2020)
- DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, DEUTSCHE KREBSHILFE & AWMF. 2019. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, (2019b) AWMF Registernummer: 032/009OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/* (abgerufen am: 04.02.2020)

- DINDO, D., DEMARTINES, N. & CLAVIEN, P.-A. (2004). Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*, 240, 205-213.
- DINEEN, S. P., ROYAL, R. E., HUGHES, M. S., SAGEBIEL, T., BHOSALE, P., OVERMAN, M., MATAMOROS, A., MANSFIELD, P. F. & FOURNIER, K. F. (2015). A Simplified Preoperative Assessment Predicts Complete Cytoreduction and Outcomes in Patients with Low-Grade Mucinous Adenocarcinoma of the Appendix. *Annals of Surgical Oncology*, 22, 3640-3646.
- ELIAS, D., FARON, M., IUGA, B. S., HONORÉ, C., DUMONT, F., BOURGAIN, J.-L., DARTIGUES, P., DUCREUX, M. & GOÉRE, D. (2015). Prognostic Similarities and Differences in Optimally Resected Liver Metastases and Peritoneal Metastases From Colorectal Cancers. *Annals of Surgery*, 261, 157-163.
- ELIT, L., OLIVER, T. K., COVENS, A., KWON, J., FUNG, M. F.-K., HIRTE, H. W., & OZA, A. M. (2007). Intraperitoneal chemotherapy in the first-line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer. *Cancer*, 109(4), 692–702. <https://doi.org/10.1002/cncr.22466>
- ESQUIS, P., CONSOLO, D., MAGNIN, G., POINTAIRE, P., MORETTO, P., YNSA, M. D., BELTRAMO, J.-L., DROGOUL, C., SIMONET, M. & BENOIT, L. (2006). High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis. *Annals of surgery*, 244, 106.
- EVENO, C., HAIDARA, A., ALI, I., PIMPIE, C., MIRSHAHI, M. & POCARD, M. (2017). Experimental pharmacokinetics evaluation of chemotherapy delivery by PIPAC for colon cancer: first evidence for efficacy. *Pleura and peritoneum*, 2, 103-109.
- FALKENSTEIN, T. A., GOETZE, T. O., OUAISSI, M., TEMPFER, C. B., GIGER-PABST, U. & DEMTROEDER, C. (2018). First clinical data of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as salvage therapy for peritoneal metastatic biliary tract cancer. *Anticancer research*, 38, 373-378.
- FLESSNER, M. F. (2016). Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: an update after 20 years. *Pleura and peritoneum*, 1, 183-191.
- FRANKO, J., SHI, Q., GOLDMAN, C. D., POCKAJ, B. A., NELSON, G. D., GOLDBERG, R. M., PITOT, H. C., GROTHEY, A., ALBERTS, S. R. & SARGENT, D. J. (2012). Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30, 263-267.
- GILLY, F., CARRY, P., SAYAG, A., BRACHET, A., PANTEIX, G., SALLE, B., BIENVENU, J., BURGARD, G., GUIBERT, B. & BANSSILLON, V. (1994). Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepato-gastroenterology*, 41, 124-129.

- GLEHEN, O., GILLY, F. N., BOUTITIE, F., BEREDER, J. M., QUENET, F., SIDERIS, L., MANSVELT, B., LORIMIER, G., MSIKA, S. & ELIAS, D. (2010). Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1290 patients. *Cancer*, 116, 5608-5618.
- GLOCKZIN, G., GHALI, N., LANG, S. A., AGHA, A., SCHLITT, H. J. & PISO, P. (2007). Peritonealkarzinose. *Der Chirurg*, 78(12), 1100–1110. <https://doi.org/10.1007/s00104-007-1419-0>
- GÖTZE T., AL-BATRAN SE. (2018). Induktive präoperative Chemotherapie bei peritonealen Metastasen von Tumoren des unteren GI-Trakts inkl. Appendixkarzinom. In: RAU, B., PISO, P. & KÖNIGSRÄINER, A. (eds.) *Peritoneale Tumoren und Metastasen: Operative, intraperitoneale und systemische Therapie* (S.73-82). Berlin, Heidelberg: Springer, https://doi.org/10.1007/978-3-662-54500-3_8
- GRASS, F., VUAGNIAUX, A., TEIXEIRA-FARINHA, H., LEHMANN, K., DEMARTINES, N. & HÜBNER, M. (2017). Systematic review of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for the treatment of advanced peritoneal carcinomatosis. *British Journal of Surgery*, 104, 669-678.
- GRAVERSEN, M., DETLEFSEN, S., BJERREGAARD, J. K., FRISTRUP, C. W., PFEIFFER, P. & MORTENSEN, M. B. (2018). Prospective, single-center implementation and response evaluation of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal metastasis. *Therapeutic advances in medical oncology*, 10, <https://doi.org/10.1177/1758835918777036>.
- GRAVERSEN, M., DETLEFSEN, S., BJERREGAARD, J. K., PFEIFFER, P. & MORTENSEN, M. B. (2017). Peritoneal metastasis from pancreatic cancer treated with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Clinical & experimental metastasis*, 34, 309-314.
- GRAVERSEN, M., PEDERSEN, P. B. & MORTENSEN, M. B. (2016). Environmental safety during the administration of Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Pleura and Peritoneum*, 1(4), 203–208. <https://doi.org/10.1515/pp-2016-0019>
- HE, Z., ZHAO, T. T., XU, H. M., WANG, Z. N., XU, Y. Y., SONG, Y. X., NI, Z. R., et al. (2017). Efficacy and safety of intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*, 8(46), 81125–81136. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20818>
- HEATH, R. M., JAYNE, D. G., O'LEARY, R., MORRISON, E. E. & GUILLON, P. J. (2004). Tumour-induced apoptosis in human mesothelial cells: a mechanism of peritoneal invasion by Fas Ligand/Fas interaction. *British Journal of Cancer*, 90(7), 1437–1442. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601635>
- HEALTH, U. D. O. & SERVICES, H. (2009). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. *National Institutes of Health, National Cancer Institute*, 4.

- HÜBNER, M., TEIXEIRA FARINHA, H., GRASS, F., WOLFER, A., MATHEVET, P., HAHNLOSER, D. & DEMARTINES, N. 2017. Feasibility and safety of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: a retrospective cohort study. *Gastroenterology research and practice*, 2017, <https://doi.org/10.1155/2017/6852749>
- JACQUET, P., STUART, O. A., CHANG, D. & SUGARBAKER, P. H. (1996a). Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anti-cancer drugs*, 7, 596-603.
- JACQUET, P., & SUGARBAKER, P. H. (1996b). Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treatment and Research*, 82, 359–374. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1247-5_23
- JENSEN, C. T., VICENS-RODRIGUEZ, R. A., WÄGNER-BARTAK, N. A., FOX, P. S., FARIA, S. C., CARRION, I., QAYYUM, A. & TAMM, E. P. (2015). Multidetector CT detection of peritoneal metastases: evaluation of sensitivity between standard 2.5 mm axial imaging and maximum-intensity-projection (MIP) reconstructions. *Abdominal imaging*, 40, 2167-2172.
- KARNOFSKY, D. A., ABELMANN, W. H., CRAVER, L. F. & BURCHENAL, J. H. J. C. (1948). The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. 1, 634-656.
- KHOMYAKOV, V., RYABOV, A., IVANOV, A., BOLOTINA, L., UTKINA, A., VOLCHENKO, N. & KAPRIN, A. (2019). Bidirectional chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis combining intravenous XELOX with intraperitoneal chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin administered as a pressurized aerosol: an open-label, phase-2 study (PIPAC-GA2). *Pleura and peritoneum*, 1, 159-166.
- KHOSRAWIPOUR, T., KHOSRAWIPOUR, V. & GIGER-PABST, U. (2017). Pressurized intra peritoneal aerosol chemotherapy in patients suffering from peritoneal carcinomatosis of pancreatic adenocarcinoma. *PLoS One*, 12, e0186709.
- KHOSRAWIPOUR, V., KHOSRAWIPOUR, T., KERN, A. J. P., OSMA, A., KABAKCI, B., DIAZ-CARBALLO, D., FÖRSTER, E., ZIEREN, J. & FAKHRIAN, K. (2016). Distribution pattern and penetration depth of doxorubicin after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a postmortem swine model. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 142, 2275-2280.
- KLUMPP, B., PFANNENBERG, C. (2018). Bildgebende Diagnostik bei Tumoren des Peritoneums. In: B. RAU, P. PISO, P. & A. KÖNIGSRÄINER (Hrsg.) *Peritoneale Tumoren und Metastasen: Operative, intraperitoneale und systemische Therapie* (S.35-42). Berlin, Heidelberg: Springer.
- KÖNIGSRÄINER, I., HORVATH, P., STRULLER, F., KÖNIGSRÄINER, A. & BECKERT, S. (2014). Initial Clinical Experience with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Signet-Ring

- Cell Gastric Cancer with Peritoneal Metastases. *Journal of Gastric Cancer*, 14(2), 117–122.
- KRINER, K. (2019). Prognostische Parameter bei Palliativpatienten: Cathepsin S, Infektparameter, Cystatin C, LDH, Cholesterin, Karnofsky Index (Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät). <https://doi.org/10.5282/edoc.23541>
- KURTZ, F., STRULLER, F., HORVATH, P., SOLAß, W., BOSMULLER, H., KONIGSRAINER, A. & REYMOND, M. A. (2018). Feasibility, Safety, and Efficacy of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for Peritoneal Metastasis: A Registry Study. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, <https://doi.org/10.1155/2018/2743985>
- LAMBERT, L. A. (2015). Looking up: recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65, 283-298.
- LE, D. T., URAM, J. N., WANG, H., BARTLETT, B. R., KEMBERLING, H., EYRING, A. D., SKORA, A. D., LUBER, B. S., AZAD, N. S., LAHERU, D., BIEDRZYCKI, B., DONEHOWER, R. C., ZAHEER, A., FISHER, G. A., CROCENZI, T. S., LEE, J. J., DUFFY, S. M., GOLDBERG, R. M., DE LA CHAPELLE, A., KOSHIJI, M., BHAIJEE, F., HUEBNER, T., HRUBAN, R. H., WOOD, L. D., CUKA, N., PARDOLL, D. M., PAPADOPOULOS, N., KINZLER, K. W., ZHOU, S., CORNISH, T. C., TAUBE, J. M., ANDERS, R. A., ESHLEMAN, J. R., VOGELSTEIN, B. & DIAZ, L. A. (2015). PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 372, 2509-2520.
- LEHMANN, K., SOLAß, W., ROTH, L., TEMPFER, C. & REYMOND, M. A. (2018). Stellenwert der PIPAC bei fortgeschrittener peritonealer Metastasierung. In: RAU, B., PISO, P. & KÖNIGSRAINER, A. (eds.) *Peritoneale Tumoren und Metastasen: Operative, intraperitoneale und systemische Therapie* (S. 261-270). Springer, Berlin Heidelberg.
- LÉVI, F., ZIDANI, R., BRIENZA, S., DOGLIOTTI, L., PERPOINT, B., ROTARSKI, M., LETOURNEAU, Y., LLORY, J.-F., CHOLLET, P., LE ROL, A. & FOCAN, C. (1999). A multicenter evaluation of intensified, ambulatory, chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin as initial treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*, 85(12), 2532–2540.
- LEVINE, E. A., VOTANOPOULOS, K. I., SHEN, P., RUSSELL, G., FENSTERMAKER, J., MANSFIELD, P., BARTLETT, D., & STEWART, J. H. (2018). A Multicenter Randomized Trial to Evaluate Hematologic Toxicities after Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Oxaliplatin or Mitomycin in Patients with Appendiceal Tumors. *Journal of the American College of Surgeons*, 226(4), 434–443. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.027>
- LOUPAKIS, F., CREMOLINI, C., MASI, G., LONARDI, S., ZAGONEL, V., SALVATORE, L., CORTESI, E., TOMASELLO, G., RONZONI, M. & SPADI, R. (2014). Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 371, 1609-1618.

- MÄRZ, L., HOFHEINZ, R. & PISO, P. (2016). Peritonealkarzinose bei gastrointestinalen Malignomen. *Der Onkologe*, 5, 351-362.
- MOHAMED, F. & MORAN, B. J. (2009). Morbidity and Mortality With Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy: The Importance of a Learning Curve. *The Cancer Journal*, 15, 196-199.
- MORAN, B. J., MUKHERJEE, A. & SEXTON, R. (2006). Operability and early outcome in 100 consecutive laparotomies for peritoneal malignancy. *BJS (British Journal of Surgery)*, 93, 100-104.
- NADIRADZE, G., GIGER-PABST, U., ZIEREN, J., STRUMBERG, D., SOLAß, W. & REYMOND, M.-A. (2016). Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Low-Dose Cisplatin and Doxorubicin in Gastric Peritoneal Metastasis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 20, 367-373.
- NOWACKI, M., ALYAMI, M., VILLENEUVE, L., MERCIER, F., HUBNER, M., WILLAERT, W., CELEN, W., REYMOND, M., PEZET, D. & ARVIEUX, C. (2018). Multicenter comprehensive methodological and technical analysis of 832 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) interventions performed in 349 patients for peritoneal carcinomatosis treatment: an international survey study. *European Journal of Surgical Oncology*, 44, 991-996.
- NUNEZ, M. F., SARDI, A., JIMENEZ, W., NIERODA, C., SITTIG, M., MACDONALD, R., AYDIN, N., MILOVANOV, V. & GUSHCHIN, V. (2015). Port-Site Metastases is an Independent Prognostic Factor in Patients with Peritoneal Carcinomatosis. *Annals of Surgical Oncology*, 22, 1267-1273.
- ODENDAHL, K., SOLAß, W., DEMTRÖDER, C., GIGER-PABST, U., ZIEREN, J., TEMPFER, C. & REYMOND, M. (2015). Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 41, 1379-1385.
- OYAS, A., SOLAß, W., ZIEREN, J., REYMOND, M. & GIGER-PABST, U. (2016). Arbeitssicherheitsaspekte der intraperitonealen Druck-Aerosol-Chemotherapie (PIPAC): Bestätigung der Unbedenklichkeit. *Zentralblatt für Chirurgie-Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-und Gefäßchirurgie*, 141, 421-424.
- PFANNENBERG, C., SCHWENZER, N. F. & BRUECHER, B. L. State-of-the-Art-Bildgebung bei Peritonealkarzinose. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, (2012). Georg Thieme Verlag KG, 205-213.
- PISO, P. & ARNOLD, D. (2011). Multimodal treatment approaches for peritoneal carcinosis in colorectal cancer. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108, 802.
- PISO, P., & LEEBMANN, H. (2019). Behandlung der Peritonealkarzinose. In J. C. KALFF, K. HOMAYOUNFAR, & M. GHADIMI (HRSG.), *Palliative Viszeralchirurgie: Chirurgisches und perioperatives Management* (S. 301–309). Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-57362-4>

- PISO, P., LEEBMANN, H., MÄRZ, L. & MAYR, M. (2015). Cytoreductive surgery for malignant peritoneal tumors. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 86, 38-46.
- PROVENCHER, D. M., GALLAGHER, C. J., PARULEKAR, W. R., LEDERMANN, J. A., ARMSTRONG, D. K., BRUNDAGE, M., GOURLEY, C. et al. (2018). OV21/PETROC: a randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Annals of Oncology*, 29(2), 431–438. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx754>
- QUÉNET, F., ELIAS, D., ROCA, L., GOÉRÉ, D., GHOUTI, L., POCARD, M., FACY, O., ARVIEUX, C., LORIMIER, G., PEZET, D., MARCHAL, F., LOI, V., MEEUS, P., JUZYNA, B., DE FORGES, H., PAINEAU, J., GLEHEN, O., MARIANI, P., BRIGAND, C., BEREDER, J.-M., MSIKA, S., PORTIER, G. & RAT, P. (2021). Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 22(2), 256-266. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30599-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30599-4)
- REYMOND, M. A., HU, B., GARCIA, A., RECK, T., KÖCKERLING, F., HESS, J. & MOREL, P. (2000). Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surgical Endoscopy*, 14, 51.
- REYMOND, M. A., SOLAß, W., NADIRADZE, G., HORVATH, P. & KÖNIGSRAINER, A. (2020). Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). In: FONG Y., GAMBLIN T., HAN E., LEE B., ZAGER J. (HRSG.) *Cancer Regional Therapy* (S.253-243). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-28891-4_20
- ROBELLA, M., VAIRA, M. & DE SIMONE, M. (2016). Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World Journal of Surgical Oncology*, 14, 128.
- ROUGIER, P., VAN CUTSEM, E., BAJETTA, E., NIEDERLE, N., POSSINGER, K., LABIANCA, R., NAVARRO, M., MORANT, R., BLEIBERG, H., WILS, J., AWAD, L., HERAIT, P. & JACQUES, C. (1998). Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *The Lancet*, 352(9138), 1407–1412. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)03085-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)03085-2)
- SADEGHI, B., ARVIEUX, C., GLEHEN, O., BEAUJARD, A. C., RIVOIRE, M., BAULIEUX, J., FONTAUMARD, E., BRACHET, A., CAILLOT, J. L. & FAURE, J. L. (2000). Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: Results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 88, 358-363.
- SATOH, Y., ICHIKAWA, T., MOTOSUGI, U., KIMURA, K., SOU, H., SANO, K. & ARAKI, T. (2011). Diagnosis of peritoneal dissemination: comparison of 18F-FDG PET/CT, diffusion-weighted MRI, and contrast-enhanced MDCT. *American Journal of Roentgenology*, 196, 447-453.

- SEITZ, G., FUCHS, J., KÖNIGSRAINER, I., WARMANN, S., KÖNIGSRAINER, A. & BECKERT, S. (2014). Zytoreduktive Chirurgie und HIPEC bei peritoneal-metastasierten Tumoren im Kindesalter. *Zentralblatt für Chirurgie - Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 139(06), 607–612.
- SEUFFERLEIN, T., PORZNER, M., BECKER, T., BUDACH, V., CEYHAN, G., ESPOSITO, I., FIETKAU, R., FOLLMANN, M., FRIESS, H. & GALLE, P. (2013). S3-guideline exocrine pancreatic cancer. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 51, 1395.
- SOLAß, W., GIGER-PABST, U., ZIEREN, J. & REYMOND, M. A. (2013). Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): Occupational Health and Safety Aspects. *Annals of Surgical Oncology*, 20, 3504-3511.
- SOLAß, W., HERBETTE, A., SCHWARZ, T., HETZEL, A., SUN, J.-S., DUTREIX, M. & REYMOND, M. A. (2012a). Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dbait in combination with capnoperitoneum: proof of concept. *Surgical Endoscopy*, 26, 847-852.
- SOLAß, W., HETZEL, A., NADIRADZE, G., SAGYNALIEV, E. & REYMOND, M. A. (2012b). Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surgical Endoscopy*, 26, 1849-1855.
- SOLAß, W., KERB, R., MÜRDTER, T., GIGER-PABST, U., STRUMBERG, D., TEMPFER, C., ZIEREN, J., SCHWAB, M. & REYMOND, M. A. (2014). Intraperitoneal Chemotherapy of Peritoneal Carcinomatosis Using Pressurized Aerosol as an Alternative to Liquid Solution: First Evidence for Efficacy. *Annals of Surgical Oncology*, 21, 553-559.
- SOLAß, W., SEMPOUX, C., DETLEFSEN, S., CARR NORMAN, J. & BIBEAU, F. (2016). Peritoneal sampling and histological assessment of therapeutic response in peritoneal metastasis: proposal of the Peritoneal Regression Grading Score (PRGS). *Pleura and Peritoneum*, 1(2), 99-107. <https://doi.org/10.1515/pp-2016-0011>
- SOLAß, W., STAEBLER, A. & FEND, F. (2018). Anatomie und Pathologie des Peritoneums. In: B. RAU, P. PISO & A. KÖNIGSRAINER (Hrsg.), *Peritoneale Tumoren und Metastasen* (S. 3–24). Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag. https://doi.org/10.1007/978-3-662-54500-3_1
- STEPHENS, A. D., ALDERMAN, R., CHANG, D., EDWARDS, G. D., ESQUIVEL, J., SEBBAG, G., STEVES, M. A. & SUGARBAKER, P. H. (1999). Morbidity and Mortality Analysis of 200 Treatments With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy Using the Coliseum Technique. *Annals of Surgical Oncology*, 6, 790-796.
- STRULLER, F., HORVATH, P., KÖNIGSRAINER, I., BECKERT, S. & KÖNIGSRAINER, A. (2014). Peritonealkarzinose – Aktuelle Therapieansätze. *Lege artis - Das Magazin zur ärztlichen Weiterbildung*, 4(02), 98–103. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1373817>
- STRULLER, F., HORVATH, P., SOLAß, W., WEINREICH, F.-J., STRUMBERG, D., KOKKALIS, M. K., FISCHER, I., MEISNER, C., KÖNIGSRAINER, A. & REYMOND, M. A. (2019). Pressurized intraperitoneal aerosol

- chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis: a phase II study. *Therapeutic advances in medical oncology*, 11, <https://doi.org/10.1177/1758835919846402>
- SUGARBAKER, P. H. (1998). Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Seminars in Surgical Oncology*, 14, 254-261.
- SUGARBAKER, P. H. (1995). Peritonectomy procedures. *Annals of surgery*, 221, 29.
- SUGARBAKER, P. H. (2007). Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. *Journal of Surgical Oncology*, 95(2), 93–96. <https://doi.org/10.1002/jso.20676>
- TEIXEIRA FARINHA, H., GRASS, F., KEFLEYESUS, A., ACHTARI, C., ROMAIN, B., MONTEMURRO, M., DEMARTINES, N. & HÜBNER, M. (2017). Impact of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy on quality of life and symptoms in patients with peritoneal carcinomatosis: a retrospective cohort study. *Gastroenterology Research and Practice*, 2017, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2017/4596176>
- TEMPFER, C. B., CELIK, I., SOLAß, W., BUERKLE, B., PABST, U. G., ZIEREN, J., STRUMBERG, D. & REYMOND, M.-A. (2014). Activity of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: preliminary clinical experience. *Gynecologic Oncology*, 132, 307-311.
- TEMPFER, C., GIGER-PABST, U., HILAL, Z., DOGAN, A. & REZNICZEK, G. A. (2018a). Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal carcinomatosis: systematic review of clinical and experimental evidence with special emphasis on ovarian cancer. *Archives of gynecology and obstetrics*, 298, 243-257.
- TEMPFER, C. B., GIGER-PABST, U., SEEBACHER, V., PETERSEN, M., DOGAN, A. & REZNICZEK, G. A. (2018b). A phase I, single-arm, open-label, dose escalation study of intraperitoneal cisplatin and doxorubicin in patients with recurrent ovarian cancer and peritoneal carcinomatosis. *Gynecologic oncology*, 150, 23-30.
- TEMPFER, C. B., REZNICZEK, G. A., ENDE, P., SOLAß, W. & REYMOND, M.-A. (2015a). Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with cisplatin and doxorubicin in women with peritoneal carcinomatosis: a cohort study. *Anticancer research*, 35, 6723-6729.
- TEMPFER, C. B., WINNEKENDONK, G., SOLAß, W., HORVAT, R., GIGER-PABST, U., ZIEREN, J., REZNICZEK, G. A. & REYMOND, M.-A. (2015b). Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: a phase 2 study. *Gynecologic oncology*, 137, 223-228.
- ULRICH, P. (2019). Intraperitoneale Aerosol-Druckchemotherapie mit Cisplatin und Doxorubicin bei Frauen mit gynäkologischen Malignomen und Peritonealkarzinose (Dissertation, Medizinische Fakultät: Ruhr-Universität, Bochum)

- VAN DER SPEETEN, K., STUART, O. A. & SUGARBAKER, P. H. (2009). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Perioperative Cancer Chemotherapy in Peritoneal Surface Malignancy. *The Cancer Journal*, 15, 216-224.
- VAN DRIEL, W. J., KOOLE, S. N., SIKORSKA, K., SCHAGEN VAN LEEUWEN, J. H., SCHREUDER, H. W. R., HERMANS, R. H. M., DE HINGH, I. H. J. T. et al. (2018). Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(3), 230–240. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1708618>
- VAN OUDHEUSDEN, T. R., BRAAM, H. J., NIENHUIJS, S. W., WIEZER, M. J., VAN RAMSHORST, B., LUYER, P. & DE HINGH, I. H. (2014). Poor outcome after cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal carcinomatosis with signet ring cell histology. *Journal of Surgical Oncology*, 111(2), 237–242. <https://doi.org/10.1002/jso.23784>
- VERWAAL, V. J., VAN RUTH, S., DE BREE, E., VAN SLOOTEN, G. W., VAN TINTEREN, H., BOOT, H. & ZOETMULDER, F. A. (2003). Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*, 21, 3737-3743.
- WALKER, J. L., ARMSTRONG, D. K., HUANG, H. Q., FOWLER, J., WEBSTER, K., BURGER, R. A., & CLARKE-PEARSON, D. (2006). Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*, 100(1), 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.11.013>
- WEYERSTAHL, T., & STAUBER, M. (2013). Ovarialtumoren. In *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe* (4. Aufl., S. 267–293). Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag.
- WILLAERT, W., SESSINK, P. & CEELLEN, W. (2017). Occupational safety of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Pleura and Peritoneum*, 2(3), 121–128. <https://doi.org/10.1515/pp-2017-0018>
- YONEMURA, Y., ELNEMR, A., ENDOU, Y., HIRANO, M., MIZUMOTO, A., TAKAO, N., ICHINOSE, M., MIURA, M. & LI, Y. (2010a). Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World journal of gastrointestinal oncology*, 2, 85.
- YONEMURA, Y., ENDOU, Y., SASAKI, T., HIRANO, M., MIZUMOTO, A., MATSUDA, T., TAKAO, N., ICHINOSE, M., MIURA, M. & LI, Y. (2010b). Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 36, 1131-1138.
- ZHAO, B., LEE, S. M., LEE, H.-J., TAN, Y., QI, J., PERSIGHEHL, T., MOZLEY, B. & SCHWARTZ, L. H. (2014). Variability in assessing treatment response: metastatic colorectal cancer as a paradigm. *Clinical Cancer Research*, 20(13), 3560–3568

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Ergebnisse meiner vorgelegten Dissertation wurden bereits von mir am 24. Oktober 2018 unter dem Titel „Feasibility, Safety and Efficacy of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for Peritoneal Metastasis: A Registry Study“ in Gastroenterology Research and Practice Volume 2018 (Article ID: 2742985) veröffentlicht (Kurtz et al., 2018). Die Einverständniserklärungen aller Koautoren zur Verwendung der Veröffentlichung bzw. der Daten im Rahmen der vorliegenden Dissertationschrift sind im Anhang 4 zu finden.

Die gesamte Arbeit wurde in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (AVT) am UKT in Tübingen, National Center for Pleura and Peritoneum (NCP), unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Reymond durchgeführt. Nach Einarbeitung habe ich die digitalen Krankenakten sämtlicher Patienten (insgesamt demnach 142), die an der Studie teilgenommen haben, bezüglich der entsprechenden Erhebungsdaten (siehe Material und Methoden) durchsucht. Infolgedessen habe ich die Vorbefunde, Operationsberichte, Berichte des interdisziplinären Tumorboards, Anästhesieberichte, histopathologische Befunde, sowie ausgefüllte Frage- und Anamnesebögen für die einzelnen Patienten und die einzelnen PIPAC-Therapien herausgesucht, gelesen, und die Parameter, die für meine Dissertation ausschlaggebend waren, in eine Excel-Tabelle übertragen. Außerdem berechnete ich für jede einzelne Operation die OP-Zeit anhand der Anästhesieberichte. Zusätzlich zu den bereits publizierten Abbildungen und Tabellen, habe ich die Abbildungen 5 und 6 selbstständig entworfen. Die statistische Auswertung der übertragenen Daten erfolgte nach Anleitung von Herrn Prof. Reymond durch mich. Ich versichere das Manuskript eigenständig und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 6.01.2020



9 Anhang

Anhang 1:

Common Terminology-Criteria for Adverse Events (CTCA) Version 4.0:

- Grad 1: Asymptomatisch oder milde Symptome
- Grad 2: Minimale, lokale und nichtinvasive Behandlungen sind indiziert
- Grad 3: Medizinisch signifikante, aber keine lebensbedrohlichen Symptome, bei denen ein Krankenhausaufenthalt beziehungsweise eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes indiziert ist
- Grad 4: Lebensbedrohliche Folgen, bei denen eine dringende Behandlung erforderlich ist
- Grad 5: Durch Nebenwirkungen auftretender Tod (Health and Services, 2009)

Anhang 2:

Tabelle 8: Modifizierte Clavien-Dindo-Klassifikation (Dindo et al., 2004)

Gradeinteilung	Definition
Grad I	Abweichungen des regulären postoperativen Verlaufs ohne den Bedarf einer pharmakologischen, chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention Zu den erlaubten Therapieformen gehören neben dem Einsatz von Medikamenten wie Antiemetika, Antipyretika und Diuretika auch Elektrolyte sowie Physiotherapie
Grad II	Benötigte medikamentöse Behandlung mit nicht unter Grad I aufgeführten Medikamenten, Bluttransfusionen oder parenterale Ernährung
Grad III	Komplikationen, die eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention erfordern
Grad III a	Ohne Vollnarkose
Grad III b	Mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen, (einschließlich Zentralnervensystem-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung, aber exklusive einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA))
Grad IV a	Dysfunktion eines einzelnen Organs (inklusive Dialyse)
Grad IV b	Dysfunktion multipler Organe
Grad V	Tod des Patienten

Anhang 3:

Tabelle 9: Erläuterung des Karnofsky-Index (Karnofsky et al., 1948)

Karnofsky-Index (in Prozent)	Charakterisierung
100	Normalzustand, beschwerdefrei
90	Normale Aktivität möglich, allerdings geringe Anzeichen einer Erkrankung
80	Normale Aktivität mit Einschränkungen, Erkrankungssymptome vorhanden
70	Kann sich selbst versorgen; arbeitsunfähig, normale Aktivität nicht möglich
60	Kann sich selbst versorgen, benötigt allerdings gelegentlich fremde Hilfe
50	Ist auf regelmäßige pflegerische und ärztliche Betreuung angewiesen
40	Behindert, benötigt spezielle Hilfe
30	Schwerbehindert, Hospitalisation ist indiziert
20	Schwerkrank, Hospitalisation ist notwendig, supportive Maßnahmen ebenfalls
10	Moribund, lebensbedrohliche Prozesse schreiten schnell voran
0	Tod